

RAISBECK LARA RODRIGUEZ & RUEDA
MIEMBROS DE LA FIRMA
BAKER & MCKENZIE

CALLE 35 No 7 25 PISO 4
TELÉFONO (57 1) 332 2600
BOGOTÁ D C COLOMBIA
WWW.BAKERINFO.COM
OFFICE.BOGOTA@BAKERNET.COM

182
~~00183~~

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación 01001065 00000001 Folios 117
Fecha (R0): 2001-01-18 16:55:48
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 329 COMPLETA
Dependencia 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Re Expediente No 01 001 065
Solicitud de Patente de Invención titulada
‘NUEVOS COMUESTOS FUNGICIDAS
Solicitante AVENTIS CROPSCIENCE S A

CARLOS R OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, adjunto un nuevo Capítulo Descriptivo el cual incluye el texto de las paginas 4 a 31 (señalo con corchetes dónde empieza y termina el texto omitido) las cuales no se presentaron con el Capítulo Descriptivo inicialmente radicado el día de ayer por un problema de incompatibilidad de software Agradeciéndoles de antemano la atención prestada a esta solicitud

Atentamente


CARLOS R OLARTE
C C 79 782 747 de Bogotá
T P 74 295

Adjunto Capítulo Descriptivo

Nuevos compuestos fungicidas

La presente invención se refiere a nuevos derivados de
5 ácido picolínico, a procedimiento para su preparación, su
utilización como fungicidas, especialmente en forma de
composiciones fungicidas, y los procedimientos de lucha
contra hongos fitopatógenos de los cultivos con la ayuda de
estos compuestos o de estas composiciones

10 Los derivados de ácido picolínico con acción fungicida
son conocidos en la literatura científica. Así, la antimicina
y ciertos de sus derivados, descritos especialmente en la
solicitud de patente WO-A-99/11127 y por Nuzo SHIBATA y col
(*The Journal of Antibiotics*, 51 (12), (1998), 1113-1116), se
15 presentan como eficaces contra los hongos fitopatógenos de
las plantas, y con buena eficacia. Estos compuestos, al igual
que los descritos en la patente US-A-3 228 950, no poseen
ningún sustituyente en posición 4 del núcleo de piridina

La solicitud de patente WO-A-00/26191 presenta
20 derivados de picolinamida opcionalmente sustituidos en
posición 4 con radical metoxi. La solicitud de patente WO-
A-95/25723 propone a su vez derivados de ácido 3-
piridilcarboxílico

Estos compuestos conocidos presentan sin embargo la
25 desventaja de ser productos tóxicos, haciendo imposible la
utilización de estos compuestos en agricultura para la
erradicación de las enfermedades fitopatógenas de los
cultivos. Más aún, estos compuestos se obtienen a partir de
los mostos de fermentación y poseen estructuras químicas
30 relativamente complejas. Así, las preparaciones y
purificaciones de estos compuestos son todavía operaciones
delicadas y costosas, haciendo poco rentables su síntesis
industrial y su puesta en marcha

Los derivados amínicos de ácido picolínico son

igualmente conocidos por la publicacion de la solicitud de
patente JP-1228542 Segun se indica, estos derivados poseen
actividades potenciales antifúngicas y poca toxicidad para
ser empleados en productos farmaceuticos Otros derivados de
5 ácido picolínico son igualmente conocidos por la solicitud de
patente EP-A-0 611 061, en la que se utilizan tales
compuestos como intermediarios de síntesis para la
preparación de piridotriazoles

Por lo tanto un primer objeto de la presente invencion
10 consiste en proporcionar una nueva familia de derivados de
ácido picolínico que no poseen los inconvenientes citados
anteriormente

Otro objeto de la presente invención es proporcionar
una nueva familia de compuestos que tienen una actividad
15 mejorada, tanto cuantitativamente como cualitativamente, en
comparación con los fungicidas conocidos, antimicina o sus
derivados Por actividad se entiende una actividad
fungicida por mejora cuantitativa, se entiende un mejor
control de los hongos fitopatógenos sobre los cultivos y por
20 mejora cualitativa, un espectro de acción más amplio, es
decir una represión de una variedad más grande de hongos
fitopatógenos de los cultivos

Otro objeto de la presente invencion es proporcionar
una nueva familia de compuestos que tiene una toxicidad y/o
25 fitotoxicidad y/o ecotoxicidad mejoradas en relacion con los
compuestos fungicidas conocidos, especialmente la antimicina
y sus derivados

Otro objeto de la presente invención es proporcionar
una nueva familia de compuestos que poseen las
30 características enumeradas aqui anteriormente, especialmente
sobre cultivos tales como cereales, arroz, maíz arboles
frutales árboles forestales vid, cultivos de oleaginosas,
cultivos de proteaginosas, cultivos de hortalizas,
solanáceas, remolacha, lino citricos bananas cultivos

-3-

185
00186

ornamentales y tabaco

Otro objeto de la presente invencion es proporcionar una nueva familia de derivados de ácido picolínico que poseen las características presentadas aquí anteriormente, especialmente sobre cultivos tales como cereales, arroz, maíz, árboles frutales, árboles forestales, vid, cultivos de oleaginosas, cultivos de proteaginosas, cultivos de hortalizas solanáceas, remolacha, lino, cítricos, bananas, cultivos ornamentales, tabaco

Otro objeto de la presente invención consiste igualmente en proporcionar una nueva familia de derivados de ácido picolínico útiles para el tratamiento y la protección de la madera de construcción contra las enfermedades fungicas. En efecto, la madera de construcción utilizada, por ejemplo para la fabricación de muebles y edificios (armazones, paredes, techos, suelos, etc) puede sufrir diferentes daños, entre otros los ocasionados por los hongos fitopatógenos. Los compuestos según la presente invención permiten también luchar contra estos ataques

Otro objeto de la presente invencion consiste en proporcionar una nueva familia de derivados de ácido picolínico útiles en terapia humana y animal. En efecto, debido a sus propiedades antifungicas, los derivados de ácido picolínico que constituyen el objeto de la presente invención pueden resultar útiles para el tratamiento, ya sea en seres humanos o animales, de enfermedades fungicas, como por ejemplo las micosis y las candidiasis

De manera sorprendente, se ha encontrado que estos objetos pueden ser obtenidos en su totalidad o en parte por los derivados de ácido picolínico tales como los que se describen en la presente invención

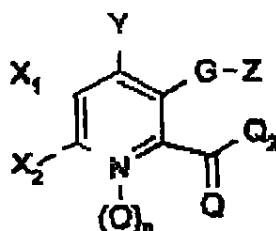
Definición general de la invención

La invención se refiere a derivados de ácido

-4-

picolinico de fórmula general (I)

5



(I)

10 en la que

- G representa un átomo de oxígeno o azufre,
- n representa 0 ó 1,
- Q₁ se elige entre un átomo de oxígeno o azufre, un grupo NR y un grupo N-NR₄R₅,
- 15 • Q₂ se elige entre un grupo OR₂, SR₃ y un grupo -NR₄R₅, o bien
- Q y Q₂ pueden formar juntos un ciclo de 5 a 7 átomos que contiene de 2 a 3 átomos de oxígeno y/o nitrógeno opcionalmente sustituido con uno o más radicales idénticos o diferentes, elegidos entre halógenos, radicales alquilo y haloalquilo,
- 20 • Z se elige entre un átomo de hidrógeno, un radical ciano, un radical alquilo, alilo, arilo, arilalquilo, propargilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alquenilo, alquinilo, cloroalquilo, haloalquilo, alcoxilalquilo, haloalcoxialquilo, alquiltioalquilo, haloalquiltioalquilo, N-alquilaminoalquilo, N,N-dialquilaminoalquilo, acilaminoalquilo, alcoxycarbonilaminoalquilo, aminocarbonilaminoalquilo, alcoxycarbonilo, N-alquilamino-carbonilo, N,N-dialquilaminocarbonilo, acilo, tioacilo,
- 25
- 30

- 5 -

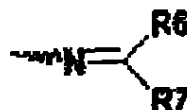
- alcoxitiocarbonilo, N-alquilaminotiocarbonilo, 60188
 N,N-di alquilaminotiocarbonilo, alquilsulfinilo,
 haloalquilsulfinilo, alquilsulfonilo,
 haloalquilsulfonilo, alcoxisulfonilo,
 5 aminosulfonilo, N-alquilaminosulfonilo,
 N,N-dialquilarrosulfonilo, arilsulfinilo,
 arilsulfonilo, ariloxisulfonilo,
 N-arilaminosulfonilo, N,N-diarilaminosulfonilo
 y N,N-dialquilaminosulfonilo
 10 Y = elige entre un átomo de halogeno, un
 radical nitróxi, mercapto, nitro, tiocianato,
 azido, ciano, pentafluorosulfonilo, un radical
 alquilo haloalquilo, alquiltio, haloalquiltio,
 alcoxialquilo, haloalcoxialquilo,
 15 alquiltioalquilo, haloalquiltioalquilo
 cianoalquilo, cianoalcoxi, cianoalquiltio,
 alquilsulfinilo, haloalquilsulfinilo,
 alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo,
 alcoxisulfonilo, un grupo cicloalquilo,
 20 halocicloalquilo alqueno, alquino,
 alquenoilo, alquinoilo, alquenoiltio,
 alquenoiltio un grupo amino, N-alquilamino
 N,N-dialquilamino, -NHCOR₁₀, -NHCSR₁₀,
 N-alquilaminocarbonilamino,
 25 N-dialquilaminocarbonil-amino, aminoalquilo,
 N-alquilaminoalquilo, N,N-dialquilaminoalquilo,
 aminoalquilo, tioacilamino,
 alcoxitiocarbonilamino, N-alquil-
 aminotiocarbonilamino N,N-dialquilamino-
 30 tio carbonilamino,
 N,N-dialquilaminocarbonilamino,
 N-alquilsulfonil-amino, N-alquil-sulfonilamino,
 N-alquil-(alquilsulfonil)amino,
 N-arilsulfinilamino, N-arilsulfonilamino,

108 ~~7~~
00189

6-

5 N-alcoxisulfonilamino, N-alcoxisulfinilamino
N-haloalcoxisulfinil-amino, N-haloalcoxi-
sulfonilamino, N-arilamino, N,N-diarilamino
arilcarbonilamino, alcoxi-carbonilamino,
N-arilaminocarbonilamino, N,N-diarilamino-
carbonil-amino, ariltiocarbonilamino,
aril x i t i o c a r b o n i l a m i n o ,
N-arilaminotiocarbonilamino,
N,N-diarilaminotiocarbonilamino,
10 N,N-arilalquilaminotiocarbonilamino, un radical
acilo carboxi, carbamoilo, N-alquilcarbamoilo,
N,N-dialquilcarbamoilo, alcoxicarbonilo
inferior, N-arilcarbamoilo,
N,N-dialcarbamoilo ariloxycarbonilo,
15 N,N-dialalquilcarbamoilo y un grupo imino de
formula

20



25

30

- X y Y son iguales o diferentes y se eligen
independientemente uno de otro entre un átomo de
hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical
hidroxilo, mercapto, nitro, tiocianato, azido,
ciano pentafluoro-sulfonilo, un radical
alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi,
alquiltio haloalquiltio, alcoxi-alquilo,
haloalcoxi-alquilo, alquiltio-alquilo,
haloalquiltio-alquilo, cianoalquilo, cianoalcoxi
cianoalquiltio, alquilsulfinilo,
haloalquilsulfinilo, alquilsulfonilo,
haloalquilsulfonilo y alcoxisulfonilo, o bien
- X y Y puede también estar unidos, formando un

- 7 -

189

60100

- ciclo de 4 a 8 miembros, saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado, y llevando opcionalmente uno o mas heteroatomos elegidos entre azufre, oxígeno, nitrógeno y fosforo
- 5 • R_2 y R_3 son iguales o diferentes y se eligen independientemente uno de otro entre un radical alquilo que contiene de 1 a 12 átomos de carbono, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alquiltio alquilo, haloalquiltioalquilo, ciano alquilo, acilo, un radical nitro, ciano carboxi, carbonilo, 3-oxetaniloxycarbonilo, un radical N-alquilcarbonilo, N,N-dialquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, alquiltiocarbonilo, haloalcoxycarbonilo, alcoxitiocarbonilo, haloalcoxitiocarbonilo, alquiltiotiocarbonilo, alqueno, alquino, N-alquilamino, N,N-dialquilamino, N-quilaminoalquilo y N,N-dialquilaminoalquilo,
- 10
- 15
- 20 o bien un radical elegido entre arilo, arilalquilo, heterocíclico y heterocíclicoalquilo, opcionalmente sustituido con uno o mas radicales R_4 y/o arilo y/o arilalquilo, iguales o diferentes y/o un agrupamiento T- R_4 , o bien
- 25 • R_1 , R_4 , R_5 , R_6 y R_7 son iguales o diferentes y se eligen independientemente uno de otro entre un átomo de hidrógeno un radical alquilo que contiene de 1 a 12 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada opcionalmente sustituido haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alcoxi, ariloxi, arilalcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, alcoxialquilo,
- 30

-8-

190 5

haloalcovialquilo, alquiltioalquilo 00191
 haloalquiltioalquilo, cianoalquilo, acilo, un
 radical nitro, ciano, carboxi carbamoilo
 3-oxetariiloxicarbonilo un radical
 5 N-alquilcarbamoilo N,N-dialquilcarbamoilo,
 alcoxicarbonilo, alquiltiocarbonilo,
 haloalcoviacarbonilo alcoxitiocarbonilo,
 haloalcoxitiocarbonilo, alquiltiotiocarbonilo,
 alquerilo, alquinilo, N-alquilamino,
 10 N,N-dialquilamino, N-alquilaminoalquilo y
 N,N-dialquilaminoalquilo, o bien
 un radical elegido entre arilo arilalquilo,
 heterociclilo y heterocicliilalquilo,
 opcionalmente sustituido con uno o más radicales
 15 R_1 y/o arilo y/o arilalquilo, iguales o
 difiere les y/o un agrupamiento $-T-R_6$, o bien
 • R_4 R_5 , por un lado, o R_4 y R_7 por otro, pueden
 estar unidos entre sí, formando un ciclo de 4 a
 8 miembros, saturado, parcialmente insaturado o
 20 totalmente insaturado, y que comprende
 opcionalmente uno o más heteroátomos elegidos
 entre azufre oxígeno, nitrógeno y fósforo,
 T representa un enlace directo o un radical
 dividente elegido entre un radical $-(CH_2)_n-$,
 25 teniendo un valor comprendido entre 1 y 12,
 ambos incluidos, estando dicho radical
 opcionalmente interrumpido o limitado por uno o
 dos heteroátomos elegidos entre nitrógeno
 oxígeno y/o azufre, un radical oxialquilenio,
 30 alcoxialquilenio, carbonilo $(-CO-)$, oxicarbonilo
 $(-C(=O)-O-)$ carboniloxi $(-CO-O-)$, sulfinilo
 $(-S(=O)-)$, sulfonilo $(-SO_2-)$ oxisulforilo
 $(-O-SO_2-)$, sulfoniloxi $(-SO_2-O-)$, oxisulfinilo
 $(-O-S(=O)-)$, sulfinaloxi $(-SO-O-)$, tio $(-S-)$, oxo

191 
60192

-9-

(-O-), vinilo (-C=C-), etinilo (-C≡C-) -NR₄-,
 -NR₃O- -ONR₃- -N=N- -NR₃-NR₃-, -NR₃-S-,
 -NR₃-SO-, -NR₃-SO₂-, -S-NR₃-, -SO-NR₃-, -SO₂-NR₃-,
 -CO-NR₃-O- y -O-NR₃-CO-,

- 5 • R₃ se elige entre un átomo de hidrógeno y un radical arilo, o heterocíclico,
- R₁ y R₂, iguales o diferentes, se eligen independientemente uno de otro entre un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical hidroxil, mercapto, nitro, tiocianato, azido, ciano o pentafluorosulfonilo, un radical alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquil, haloalquiltio, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alquiltioalquilo, haloalquiltioalquilo, arilalquilo, cianoalquilo, cianoalquiltio, alquilsulfinilo, haloalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo y alcoxisulfonilo,
- 10
- 15

así como sus posibles N-óxidos, isómeros geométricos y/u ópticos, enantiómeros y/o diastereoisómeros, formas tautómeras sales, compuestos metálicos y metaloides de los compuestos de fórmula (I) tal como se han definido anteriormente,

con la condición de que cuando Q₁ representa oxígeno, G-Z representa un radical dialquilaminocarbonilo o dialquilamirotiocarbonilo y representa un radical NH₂, o un radical N₃, Q₂ representa un radical -NR₄R₅ y R₄ representa un radical alquilo que contiene de 1 a 12 átomos de carbono, entonces R₅ no puede representar un radical alquilo que contiene de 1 a 12 átomos de carbono

25

30

Las formas tautómeras de los compuestos de fórmula (I) tal como se han definido anteriormente también están incluidas dentro de la invención. Por formas tautómeras, se entienden todas las formas isómeras descritas en el artículo

- 10 -

192 ✓ 193
"The tautomeris of heterocycles, Advances in Heterocyclic Chemistry Supplement 1" por J Elguero, C Martin A R Katrizky y P Linca, editado por Academic Press, New York 1976, páginas 1-4

5 Por otro lado, se utilizan los siguientes terminos genericos con los siguientes significados

- átomo de halógeno significa un átomo de flúor, cl o bromo o yodo,
- 10 • los radicales alquilo, así como los grupos que contienen estos radicales alquilo (alcoxi alquilcarbonilo o acilo, etc) contienen, salvo indicacion en contrario, de 1 a 6 atomos de carbono, de cadena lineal o ramificada y estan opcionalmente sustituidos,
- 15 • los radicales alquilo, alcoxi y halocicloalquilo halogenados pueden contener uno o mas atomos de halógeno iguales o diferentes,
- los radicales cicloalquilo contienen de 3 a 6 atomos de carbono y están opcionalmente sustituidos,
- 20 • los radicales alquenoilo y alquinoilo, así como los grupos que contienen estos radicales, contienen salvo indicación en contrario, 2 a 6 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, y están opcionalmente sustituidos,
- 25 • el radical acilo significa alquilcarbonilo, o cicloalquilcarbonilo, conteniendo el resto alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y conteniendo el resto cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, salvo indicaciones específicas en contrario y estan opcionalmente sustituidos
- 30 • el radical alquienilo designa el radical divalente $-(CH_2)_m$ donde m representa un numero entero igual a 1, 2, 3, 4, 5 ó 6,

193-21

- 11 -

- el término "arilo" en "arilo" y "arilalquilo" ⁰⁰¹⁸⁴ significa fenilo o naftilo, opcionalmente sustituido,
- 5 • el término "heterociclilo" en "heterociclilo" y "heterociclalquilo" significa un ciclo de 4 a 10 miembros, saturado, parcialmente insaturado o insaturado, opcionalmente sustituido, que contiene uno o más heteroátomos, iguales o diferentes, elegidos entre nitrógeno, oxígeno, azufre, silicio y fósforo,
- 10 • cuando el radical amino está disustituido, los dos sustituyentes son iguales o diferentes o bien pueden formar junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterociclo nitrogenado saturado, parcialmente insaturado o insaturado de 5 ó 6 átomos en total,
- 15 • cuando el radical carbamilo está disustituido, los dos sustituyentes son iguales o diferentes o bien pueden formar junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterociclo nitrogenado saturado, parcialmente insaturado o insaturado, de 5 o 6 átomos en total,
- 20 • salvo indicación en contrario, la expresión "opcionalmente sustituido" calificando a un grupo orgánico se aplica a los diferentes radicales que constituyen ese grupo y significa que los diferentes radicales están opcionalmente sustituidos con uno o más radicales R, y/o arilo y/o arilalquilo iguales o diferentes
- 25
- 30 Según una variante de la presente invención, esta abarca los derivados de ácido picolínico, de fórmula general (I), tal como se ha definido aquí anteriormente y para la que
- λ / χ , representan cada uno un átomo de

194 
60/95

12 -

hidrógeno,

- siendo los demás sustituyentes tal como se han definido anteriormente,

así como los posibles N-óxidos, isómeros geométricos y/u ópticos, enantiómeros y/o diastereoisómeros, formas tautómeras, sales, complejos metálicos y metaloides de los compuestos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente,

con la condición de que cuando Q_1 representa oxígeno, G-Z representa un radical dialquilaminocarboniloxi o dialquilaminotiocarboniloxi, Y representa un radical NH_2 , o un radical N_3 , Q_2 representa un radical $-NR_4R_5$ y R_4 representa un radical alquilo que contiene de 1 a 12 átomos de carbono, entonces R_5 no puede representar un radical alquilo que contiene de 1 a 12 átomos de carbono

Según otra variante de la presente invención, esta se refiere a los derivados de ácido picolínico, de fórmula general (I), tal como se ha definido aquí anteriormente, y para la que

- 20
- Q se elige entre un átomo de oxígeno y azufre,
 - siendo los demás sustituyentes tal como se han definido anteriormente,

así como los posibles N-óxidos, isómeros geométricos y/u ópticos, enantiómeros y/o diastereoisómeros, formas tautómeras sales complejos metálicos y metaloides de los compuestos de fórmula (I), tal como se ha definido anteriormente,

con la condición de que cuando Q_1 representa oxígeno, G-Z representa un radical dialquilaminocarboniloxi o dialquilaminotiocarboniloxi, Y representa un radical NH_2 , o un radical N_3 , Q_2 representa un radical $-NR_4R_5$ y R_4 representa un radical alquilo que contiene de 1 a 12 átomos de carbono, entonces R_5 no puede representar un radical alquilo que contiene de 1 a 12 átomos de carbono

- 13 -

195
60196

Según una tercera variante de la presente invención, ésta se refiere a derivados de ácido picolínico, de fórmula general (I), tal como se ha definido aquí anteriormente, y para la que

5 • Z se elige entre un radical alquilo y un átomo de hidrógeno o un radical fácilmente eliminable y susceptible de volver a dar hidrógeno, por ejemplo alcoxialquilo, haloalcoxi-alquilo, aliltioalquilo, haloalquiltioalquilo, 10 N-alquilamino-alquilo, N,N-dialquilamino-alquilo acilamino-alquilo, acilo, tioacilo, cloroalquilo, alcoxitiocarbonilo, N-alquilamino-tiocarbonilo N,N-dialquilaminotiocarbonilo, o alquilo amino,

15 siendo los demás sustituyentes tal como se han definido anteriormente

así como los posibles N-óxidos, isómeros geométricos y/u ópticos, enantiómeros y/o diastereoisómeros, formas tautómeras sales complejos metálicos y metaloides de los 20 compuestos de fórmula (I), tal como se ha definido anteriormente,

con la condición de que cuando Q₁ representa oxígeno, G-Z represente un radical dialquilaminocarbonilo o dialquilaminotiocarbonilo, Y representa un radical NH₂, o 25 un radical, Q₂ representa un radical -NR₁R₂ y R₁ representa un radical alquilo que contiene de 1 a 12 átomos de carbono, entonces R₂ no puede representar un radical alquilo que contiene de 1 a 12 átomos de carbono

Otra variante de la presente invención se refiere a 30 derivados de ácido picolínico, de fórmula general (I), tal como se ha definido aquí anteriormente y para la que

• Y se elige entre un átomo de hidrógeno, un radical hidroxilo, mercapto, nitro tiocianato azido, ciano pentafluorosulfonilo un radical

196 ~~8~~
00197

- 14 -

alquilo o haloalquilo, alquiltio, haloalquiltio,
 alcoxialquilo, haloalcoxialquilo,
 alquiltioalquilo, haloalquiltioalquilo,
 alquilsulfinilo, haloalquilsulfinilo,
 5 alquilsulforilo haloalquilsulfonilo,
 alcoxisulforilo, un grupo amino, N-alquilamino,
 N,N-dialquilamino, -NHCOR₁₀, -NHCSR₁₀,
 N-arilamino, N,N-diarilamino, arilcarbonilamino,
 ariltiocarbonilamino, ariloxitiocarbonilamino y
 10 N,N-arilalquilaminotiocarbonilamino,
 • siendo los demás sustituyentes tal como se han
 definido anteriormente,

así como los posibles N-óxidos, isómeros geométricos
 y/u ópticos enantiómeros y/o diastereoisómeros, formas
 15 tautómeras, sales complejos metálicos y metaloides de los
 compuestos de fórmula (I), tal como se ha definido
 anteriormente

con la condición de que cuando Q₁ representa oxígeno,
 G-Z representa un radical dialquilaminocarbonilo o
 20 dialquilaminotiocarbonilo, Y representa un radical NH₂, o
 un radical N₃, Q representa un radical -NR₄R₅ y R₄ representa
 un radical alquilo que contiene de 1 a 12 átomos de carbono,
 entonces R₅ puede representar un radical alquilo que
 contiene de 1 a 12 átomos de carbono

25 Según otra variante más de la presente invención, ésta
 se refiere a derivados de ácido picolínico, de fórmula
 general (I) tal como se ha definido aquí anteriormente y
 para la que

• Q representa -NR₄R₅, en el que R₄ representa un
 30 átomo de hidrógeno y R₅ se elige entre un
 radical alquilo que comprende de 1 a 12 átomos
 de carbono de cadena lineal o ramificada,
 opcionalmente sustituido, haloalquilo alcoxi
 haloalcoxi, alquiltio haloalquiltio, alquenoilo,

- 15 -

19x 00188

alquini¹ y un radical elegido entre arilo
arilalquilo, heterociclilo y
heterociclilalquilo, opcionalmente sustituido
con uno o mas radicales R, y/o arilo y/o
5 arilalquilo, iguales o diferentes y/o un
agrupamiento -T-R₃,

- siendo los demás sustituyentes tal como se han
definido aquí anteriormente,

así como los posibles N-óxidos, isómeros geometricos y/u
10 opticos, enarlómeros y/o diastereoisómeros, formas
tautómeras sales, complejos metálicos y metaloides de los
compuestos de fórmula (I), tal como se ha definido
anteriormente

con la condición de que cuando Q₁ representa oxígeno
15 G-Z representa un radical dialquilaminocarbonilo o
dialquilaminotiocarbonilo, Y representa un radical NH₂, o
un radical N₃, R representa un radical -NR₄R₃ y R₄ representa
un radical alquilo que contiene de 1 a 12 átomos de carbono,
entonces R no puede representar un radical alquilo que
20 contiene de 1 a 12 átomos de carbono

Más particularmente, la presente invención se refiere
a derivados de ácido ricotínico, de fórmula general (I), tal
como se ha definido aquí anteriormente, que poseen las
características siguientes, tomadas aisladamente o en
25 combinación

- X₁ y X₂ representan cada uno un átomo de
hidrógeno,
- Z se elige entre un radical alquilo y el átomo
de hidrógeno o un radical fácilmente eliminable
30 y susceptible de volver a dar hidrógeno, por
ejemplo alcoxilalquilo, haloalcoxi-alquilo,
alquilitalquilo, haloalquiltioalquilo,
N-alquilamino-alquilo, N,N-dialquilaminoalquilo,
acilaminoalquilo, acilo, tioacilo, cianoalquilo

198 ~~60198~~

- 16 -

- alcoxitiocarbonilo N-alquilamino-tiocarbonilo
 N,N-dialquilamintiocarbonilo o alquilsulfinilo,
- Y se elige entre un átomo de halógeno, radical hidrox, mercapto, nitro, tiocianato azido, cian, pentafluorosulfonilo, un radical alquilo, haloalquilo, alquiltio, haloalquiltio, alcoalquilo, haloalcoalquilo, alquiltioalquilo haloalquiltioalquilo, alquilsulfirilo, haloalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, alcoxisulfonilo, un grupo amino, N-alquilamino, N,N dialquilamino, $-NHCOR_{10}$, $-NHCSR_{10}$, N-arilamino, N,N-diarilamino, arilcarbonilamino, ariltiocarbonilamino, ariloxitiocarbonilamino, N,N-arilalquilaminotiocarbonilamino,
 - Q_1 se elige entre un átomo de oxígeno y azufre,
 - Q_2 representa un grupo $-NR_4R_5$ en el que R_4 representa un átomo de hidrógeno, y R_5 se elige entre un radical alquilo que contiene de 1 a 12 átomos de carbono de cadena lineal o ramificada, opcionalmente sustituido, haloalquilo, alcoxí, haloalcoxí, alquiltio, haloalquiltio, alquenilo, alquénilo y un radical elegido entre arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo, opcionalmente sustituido con uno o mas radicales R_7 y/o arilo y/o arilalquilo iguales o diferentes y/o un agrupamiento $-T-R_8$,
 - siendo los demás sustituyentes tal como se han definido anteriormente,
- así como los posibles N-óxidos isómeros geométricos y/u ópticos enantiómeros y/o diastereoisómeros, formas tautómeras, sales, complejos metálicos y metaloides de los compuestos de fórmula (I) tal como se ha definido

99 60200

- 17 -

anteriormente,

con la condición de que cuando Q_1 representa oxígeno, G-2 representa un radical dialquilaminocarbonilo o dialquilaminotiocarbonilo, Y representa un radical NH, o un radical N, Q representa un radical $-NR_4R_5$ y R representa un radical alquilo que contiene de 1 a 12 átomos de carbono, entonces R_5 no puede representar un radical alquilo que contiene de 1 a 12 átomos de carbono

Más particularmente aún, la presente invención se refiere a derivados de ácido nicotínico, de fórmula general (I) tal como se ha definido aquí anteriormente y que poseen las características siguientes

- X e X representan cada uno un átomo de hidrógeno,
- Z se elige entre un radical alquilo y el átomo de nicoteno o un radical fácilmente eliminable y susceptible de volver a dar hidrógeno, por ejemplo alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alquiltioalquilo, haloalquiltioalquilo, N-alquilamino-alquilo, N,N-dialquilaminoalquilo, aminoalquilo, acilo, tioacilo, cianoalquilo, alcoxitiocarbonilo, N-alquilamino-tiocarbonilo, N,N-dialquilaminotiocarbonilo o alquilsulfinilo
- Y se elige entre un átomo de halógeno, un radical hidroxil mercapto, nitro, tiocianato, azido ciano, pentafluorosulfinilo, un radical alquilo, haloalquilo, alquiltio, haloalquiltio, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alquiltioalquilo, haloalquiltioalquilo, alquilsulfinilo, haloalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, alcoxisulfonilo, un grupo amino, N-alquilamino, N,N-dialquilamino, $-NHCOR_{10}$, $-NHCSR_{10}$, N-aril amino, N,N-diarilamino, arilcarbonilamino

- 18 -

200
8
60201

ariltiocarbonilamino, ariloxitiocarbonilamino,
N,N-arilalquilaminotiocarbonilamino,

- Q₁ se elige entre un átomo de oxígeno y azufre,
- Q₂ representa un grupo -NR₄R₅, en el que R₄ representa un átomo de hidrógeno, y R₅ se elige entre un radical alquilo que contiene de 1 a 12 átomos de carbono de cadena lineal o ramificada, opcionalmente sustituido, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, alquenilo, alquinilo y un radical elegido entre arilo arilalquilo, heterociclilo y heteroarilalquilo, opcionalmente sustituido con uno o mas radicales R₆ y/o arilo y/o aralquilo, iguales o diferentes y/o un agrupamiento -T-R₆
- siendo los demás sustituyentes tal como se han definido anteriormente,

así como los posibles N-óxidos, isómeros geométricos y/u ópticos, enantiómeros y/o diastereoisómeros, formas tautómeras, sales complejos metálicos y metaloides de los compuestos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente,

con la condición de que cuando Q representa oxígeno, G-Z representa un radical dialquilaminocarbonilo o dialquilaminotiocarbonilo, Y representa un radical NH₂, o un radical N₃, Q representa un radical -NR₄R₅ y R₄ representa un radical alquilo que contiene de 1 a 12 átomos de carbono, entonces R no puede representar un radical alquilo que contiene de 1 a 12 átomos de carbono

30 Más específicamente aún, la presente invención se refiere a derivados de ácido nicotínico, de fórmula general (I) tal como se ha definido aquí anteriormente, que poseen las características siguientes

- X₁ y X representan cada uno un átomo de

- 19 -

201 / 02
10/02

hidrogeno

- Z se elige entre un radical alquilo y un átomo de hidrógeno o un radical fácilmente eliminable y susceptible de volver a dar hidrogeno, por ejemplo alcóxialquilo, haloalcóxialquilo, alquiltioalquilo, haloalquiltioalquilo, N-alquilaminoalquilo, N,N-dialquilaminoalquilo, acilaminoalquilo, acilo, tioacilo, cianoalquilo, alcoxitiocarbonilo, N-alquilamino-tiocarbonilo, N,N-dialquilaminotiocarbonilo o alquilsulfinilo,
 - Y se elige entre un átomo de halógeno, un radical hidroxilo, azido, alquiltio, alquilsulfonylo un grupo amino, $-NHCOR_{10}$ y $-NHCSR_{10}$,
 - Q_1 representa un átomo de oxígeno,
 - Q representa un grupo $-NR_1R_2$ en el que R_1 representa un átomo de hidrógeno, y R_2 se elige entre un radical arilo, arilalquilo, heterocíclico y heterocíclicilalquilo, opcionalmente sustituido con uno o mas radicales R_3 y/o arilo y/o arilalquilo iguales o diferente y/o un agrupamiento $-T-R_3$,
 - siendo los demás sustituyentes tal como se han definido anteriormente,
- así como los posibles N-óxidos, isómeros geométricos y/u ópticos, enantiómeros y/o diastereoisómeros, formas tautómeras, sales complejos metálicos y metaloides de los compuestos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente
- Dentro del alcance de la presente invención el término "arilo" significa ferilo o naftilo, el término "arilalquilo" significa entonces ferilalquilo o naftilalquilo, más particularmente bercilo, fenetilo fenilpropilo, fenilbutilo naftilmetilo, naftilmetilo naftilpropilo, o naftilbutilo. Se

- 20 -

68203

entiende que estos radicales diferentes pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o mas radicales R, y/o arilo y/o arilalquilo, iguales o diferentes

Los términos "heterociclilo" y "heterociclilalquilo" se definen de manera similar, entendiéndose que "heterociclo" significa un monociclo o un biciclo de 4 a 10 miembros, saturado, parcialmente insaturado o insaturado, que contiene al menos un heteroátomo elegido entre nitrógeno, oxígeno, azufre, silicio y osforo

Más particularmente, se entiende que el término "heterociclilo" es uno de los ciclos (i) a (v) siguientes

- un ciclo de 5 miembros representado por la fórmula (i)



(i)

15

20

en la que cada uno de los grupos de la lista B¹, B², B³, B⁴, se elige entre los átomos de carbono, nitrógeno, oxígeno y azufre, de manera que dicha lista comprende 0 a 3 átomos de carbono, 0 a 1 átomo de azufre, 0 a 1 átomo de oxígeno y 0 a 4 átomos de nitrógeno

25

- un ciclo de 6 miembros representado por la fórmula (ii)



(ii)

30

en la que cada uno de los grupos de la lista D¹, D², D³, D⁴, D⁵, se elige entre los átomos de carbono o nitrógeno de manera que dicha lista

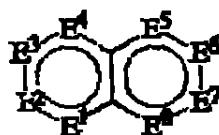
203 64204

- 21 -

comprende 4 átomos de carbono y 1 a 4 átomos de nitrógeno

- dos ciclos condensados con 6 miembros cada uno, representados por la fórmula (iii)

5



(iii)

10

en la que cada uno de los grupos de la lista E¹, E², E³, E⁴, E⁵, E⁶, E⁷, E⁸ se elige entre los átomos de carbono o nitrógeno de manera que dicha lista comprende 4 a 7 átomos de carbono y 1 a 4 átomos de nitrógeno

15

- un ciclo de 6 miembros y un ciclo de 5 miembros con ensacos representados por la fórmula (iv)

20



(iv)

en la que

25

- cada uno de los grupos de la lista J¹, J², J³, J⁴, J⁵, J⁶ se elige entre los átomos de carbono o nitrógeno de manera que dicha lista comprende de 3 a 6 átomos de carbono y de 0 a 3 átomos de nitrógeno, y

30

- cada uno de los grupos de la lista L¹, L², L³ se elige entre los átomos de carbono, nitrógeno, oxígeno o azufre de manera que dicha lista comprende de 0 a 3

- 22 -

átomo de carbono de 0 a 1 átomo de
azufre, de 0 a 1 átomo de oxígeno y de 0
a 3 átomos de nitrógeno y

• cada uno de los grupos de la lista J¹,
J², J³, J⁴, J⁵, J⁶, L¹, L², L³ se elige
de tal manera que dicha lista comprende
de 3 a 8 átomos de carbono

• dos ciclos condensados de 5 miembros cada uno
representados por la fórmula (v)

10



(v)

15 en la que cada uno de los grupos de la lista M¹,
M², M³ representa los átomos de carbono,
nitrógeno, oxígeno o azufre, de manera que dicha
lista comprende 0 a 3 átomos de carbono, 0 a 1
átomo de azufre, 0 a 1 átomo de oxígeno y 0 a 3
20 átomos de nitrógeno

cada uno de los grupos de la lista T¹, T², T³
representa los átomos de carbono, nitrógeno,
oxígeno o azufre, de manera que dicha lista
comprende 0 a 3 átomos de carbono, 0 a 1 átomo
25 de azufre 0 a 1 átomo de oxígeno y 0 a 3 átomos
de nitrógeno

Z¹ represente el átomo de carbono o nitrógeno,
cada uno de los grupos de la lista M¹, M², M³,
T¹, T², T³ se elige de manera que dicha lista
30 comprenda de 0 a 6 átomos de carbono

De modo más particular aun el término "heterociclo
significa en presente invención furanilo pirrolilo,
tiofenilo pirazolilo, imidazolilo oxazolilo, isoxazolilo,
triazolilo isotriazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo,

205

00206

- 23 -

1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo
 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo,
 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo,
 tetrazolilo, piridil, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo,
 5 lo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,3,5-triazolilo,
 1,2,3,4-tetrazolilo, 1,2,3,5-tetrazolilo, 1,2,4,5-tetrazolilo,
 bencimidazolilo, indazolilo, benzotriazolilo, benzoxazolilo,
 1,2-benzisoxazolilo, 2,1-benzisoxazolilo, benzotiazolilo,
 1,2-benzisotiazolilo, 2,1-benzisotiazolilo
 10 1,2,3-benzoxadiazolilo, 1,2,5-benzoxadiazolilo,
 1,2,3-benzotiadiazolilo, 1,2,5-benzotiadiazolilo,
 quinolinilo, isochinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo,
 cinnolinilo, calacina, pteridinilo, benzotriazinilo,
 1,5-naftiridinilo, 1,6-naftiridinilo, 1,7-naftiridinilo,
 15 1,8-naftiridinilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo,
 tieno[3,4-b]piridilo, purino, o tambien
 pirrolo[1,2-b]tiazolilo

De manera muy especial, la presente invencion se
 refiere a derivados de ácido p-colínico, de formula general

20 (I), tal como se ha definido aquí anteriormente, que son

- 4-amino-3-hidroxil-N-[4-(4-metilfenoxil)fenil]-2-piridincarboxamida,
- 4-(formilamino)-3-hidroxil-N-{4-[3-(trifluorometil)fenoxil]-fenil}-2-piridincarboxamida,
- 25 • 4-amino-3-hidroxil-N-{4-[4-(trifluorometil)fenoxil]fenil}-2-piridincarboxamida,
- N-[4-(4-clorofenoxil)fenil]-4-(formilamino)-3-hidroxil-2-piridincarboxamida,
- 30 • 4-(formilamino)-3-hidroxil-N-{4-[4-(trifluorometil)fenoxil]-fenil}-2-piridincarboxamida, y
- N-(benciloxil)fenil]-4-(formilamino)-3-

706
00207

- 24 -

hidroxi α -piridina carboxámica

así como los posibles N-óxidos, isómeros geométricos y/u ópticos enantiómeros y/o diastereoisómeros, formas tautómeras, sales, complejos metálicos y metaloides

5 Los compuestos de fórmula general (I) y los compuestos posiblemente utilizados como intermediarios en los procedimientos de preparación, y que serán definidos con ocasión de la descripción de estos procedimientos, pueden existir en una o más formas de isómeros geométricos
10 atendiendo al número de dobles enlaces del compuestos. Los compuestos de fórmula general (I) en los que Q_1 es $-NR_1$ o $-N-NR_1R_2$ pueden comprender dos isómeros geométricos diferentes, designados (E) o (Z) según la configuración de los dos dobles enlaces. La notación E y Z puede ser
15 reemplazada respectivamente por los términos "sin" y "anti" o "cis" y "trans". Se hace referencia en particular al artículo por E. Eliel y S. Wilen "Stereochemistry of Organic Compounds", Ed. Wiley (1994), para la descripción y utilización de estas notaciones.

20 Los compuestos de fórmula general (I) y los compuestos posiblemente utilizables como intermediarios en los procedimientos de preparación y que serán definidos con ocasión de la descripción de estos procedimientos, pueden existir bajo una o más formas de isómeros ópticos o quirales
25 atendiendo al número de centros asimétricos del compuesto. La invención se refiere por tanto también a todos los isómeros ópticos así como a sus mezclas racémicas o escalémicas (se designa por escalémica una mezcla de enantiómeros en proporciones diferentes), así como las mezclas de todos los
30 estereoisómeros posibles en todas las proporciones, incluida la mezcla racémica. La separación de los diastereoisómeros y/o isómeros ópticos se puede efectuar según métodos conocidos por sí mismos (E. Eliel *ibid*).

La presente invención se refiere también al

207
00208

- 25

procedimiento de preparacion de los compuestos de fórmula general (I) y a los compuestos posiblemente utilizables como intermediarios en los procedimientos de preparación. Estos compuestos pueden prepararse según el método de preparación general descrito aquí más adelante. Si bien son generales, estos métodos de preparación proporcionan el conjunto de condiciones operativas para poner en práctica la síntesis de los compuestos de fórmula (I) según la presente invención. Sin embargo, será bien entendido que los expertos en la técnica sabrán adaptar estos métodos en función de las necesidades de cada uno de los compuestos que vayan a ser sintetizados.

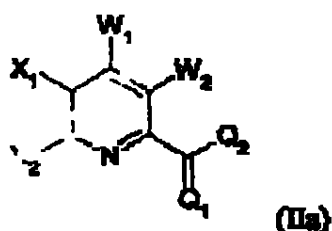
La preparacion de los reactivos utilizados en uno u otro de los metodos de preparacion general, es habitualmente conocida de por sí y esta descrita normalmente y de modo específico en la técnica anterior o de una manera tal que el experto en la técnica pueda adaptarla a su objetivo. La técnica anterior utilizable por los expertos en la técnica para establecer las condiciones de preparacion de los reactivos pueden encontrarse en numerosas obras bibliograficas de química tales como "Advanced Organic Chemistry" de J. March, Ed. Wiley (1992), "Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl)", Ed. Georg Thieme Verlag o los "Chemical Abstracts" Ed. American Chemical Society así como en las bases de datos informáticos accesibles al público.

Los compuestos de fórmula general (I), en la que G representa oxígeno, Z representa hidrógeno y n es igual a 0, pueden prepararse a partir de un compuesto de fórmula (IIa) (preparado por ejemplo según el método descrito en la publicacion de R. J. Dodd, *Heterocycles*, 47, (1998), 811).

208

00209

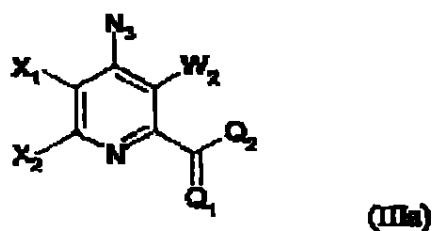
- 26 -



5

en la que X , X , Q_1 y Q_2 son tal como se han definido anteriormente, y W y W , iguales o diferentes, representan independientemente uno del otro un átomo de halógeno elegido entre fluor, cloro, bromo o yodo, que se pone en contacto con una sal de ácido nítrico, más particularmente pero no en exclusiva, nitrato de sodio, siendo realizada esta reacción preferentemente en un disolvente polar aprótico, como dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona dimetilpropilenurea, dimetilsulfóxido, a reflujo o a una temperatura entre 20°C y 200°C, para obtener los compuestos de fórmula (IIIa)

20



25 en la que X_1 , X_2 , N y Q_2 son tal como se han definido anteriormente, y W_2 representa un átomo de halógeno elegido entre fluor, cloro, bromo o yodo

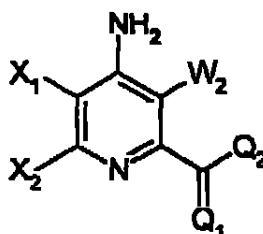
Los nitratos de fórmula (IIIa) mencionados anteriormente son después posiblemente reducidos a los derivados aminicos correspondientes de fórmula (IVa)

30

209
00210

- 27 -

5



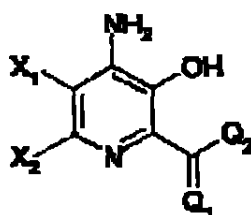
(IVa)

en la que X_1 , X_2 , Q y Q_2 son tal como se han definido
 10 anteriormente y W representan un átomo de halógeno elegido
 entre flúor cloro bromo o yodo, por acción de un agente
 reductor tal como por ejemplo trifenilfosfina borohidruro de
 sodio o hidrogeno en presencia de un catalizador, o también
 como se describe en J March, *ibid*, páginas 1219-1220

15

Los compuestos de formula (IVa) pueden hidrolizarse después
 para producir derivados β -hidroxipicolínicos de fórmula (Va)

20



(Va)

en la que X_1 , X_2 , Q y Q_2 son tal como se han definido aquí
 25 anteriormente, por acción de una base inorgánica, tal como,
 pero no exclusivamente los hidróxidos de metales alcalinos
 y alcalinotérreos, hidróxido de sodio, potasio, cesio o
 calcio Esta reacción se efectúa generalmente a una tempera-
 tura comprendida entre 0°C y la temperatura de ebullición del
 30 disolvente, en un disolvente polar aprótico dipolar como
 dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona
 dimetilpropilurea dimetilsulfóxido o agua

Los compuestos de formula (Va) pueden someterse opcio-
 ralmente a diversas reacciones de alquilación bien conocidas

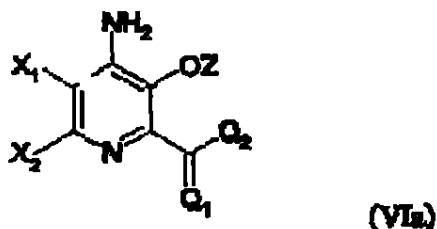
210

00211

- 28 -

por los expertos en la tecnica con objeto de producir los compuestos de fórmula (VIa)

5

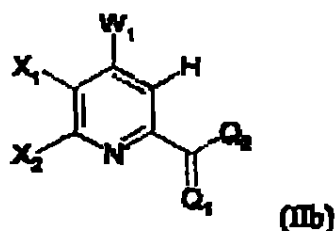


10

en la que X_1 , X_2 , Q_1 y Q_2 son tal como se han definido anteriormente

Los compuestos de formula general (I) en la que G representa azufre también se pueden preparar ventajosamente a partir de un compuesto de fórmula (IIb) (preparado por ejemplo segun el método descrito en la publicacion de R H Doad, *Heterocycles*, 47, (1998) pagina 811)

20

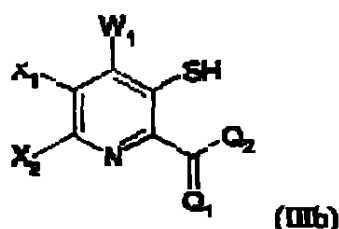


25 en la que X_1 , X_2 y Q_2 son tal como se han definido anteriormente, y W_1 representa un átomo de halógeno elegido entre flúor, cloro, bromo o yodo, por reacción con una base orgánica, tal como, pero no exclusivamente *tert*-butoxipropilammonio de litio, y azufre, para producir compuestos de fórmula (IIb)

211
60212

- 29

5

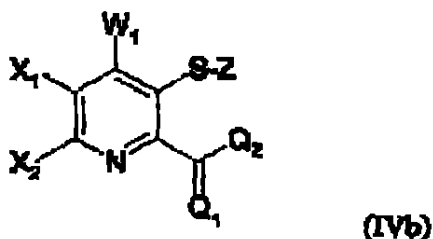


en los que X_1 , X_2 , W_1 , Q_1 y Q_2 son tal como se han definido
10 anteriormente

El disolvente apropiado para esta reacción puede ser un hidrocarburo alifático tal como pentano, hexano, heptano, octano un hidrocarburo aromático tal como benceno, tolueno un éter como dietiléter, di-isopropiléter tetrahidrofurano
15 Generalmente la reacción se efectúa a una temperatura comprendida entre -100°C y 0°C

Los tioles de fórmula (IIIb) se pueden transformar seguidamente en compuestos de fórmula (IVb)

20



25

en la que X_1 , X_2 , W_1 , Q_1 y Q_2 son tal como se han definido anteriormente,

por reacción con un agente alquilante tal como, pero no específicamente, yoduro de metilo o cloruro de 4-metoxibencilo

30 lo

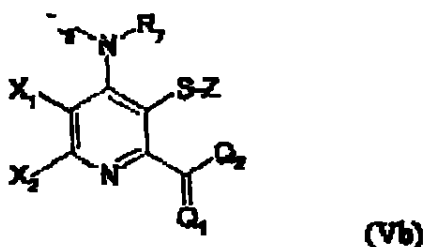
Esta reacción necesita la presencia de una base orgánica o inorgánica, tal como hidróxido de sodio, potasio, cesio o calcio, alcoóxidos e metales alcalinos y alcalirotérreos como terc-butóxido o potasio hidruros de metales alcalinos y

212
00213

- 30 -

alcalinotérricos como hidruro de sodio, potasio o cesio, carbonatos y bicarbonatos de metales alcalinos y alcalinotérricos como carbonato de sodio, potasio o calcio, bases orgánicas, preferiblemente nitrogenadas como piridina, alquilpiridinas e quillaminas como trimetilamina, trietilamina o di-isopropil-etilamina, derivados que contienen aza como 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-eno o 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno. La reacción se efectúa generalmente a una temperatura comprendida entre -80°C y 180°C (preferiblemente entre 0°C y 150°C) o al punto de ebullición del disolvente utilizado. El disolvente apropiado para esta reacción puede ser un hidrocarburo alifático tal como pentano, hexano, heptano, octano, un hidrocarburo aromático tal como benceno, tolueno, xilenos, un éter como éter dietílico, éter di-isopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, un halocarburo halogenado como diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, un nitrilo como acetonitrilo, propionitrilo, benzonitrilo, un disolvente aprotico dipolar como dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidón, dimetilpropilén-urea, dimetilsulfóxido o agua.

Los compuestos de fórmula (IVb) se pueden transformar seguidamente en compuestos 4-aminicos de fórmula (Vb)



en la que X, X, Q₁, Z, R₆ y R₇ son tal como se han definido anteriormente,

213
0024

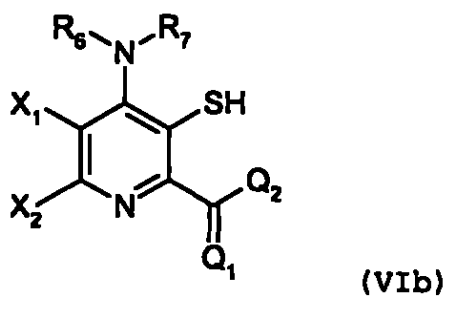
- 31 -

haciendo reaccionar un compuesto de fórmula R_6R_7NH , o una sal correspondiente de metal alcalino o alcalinoterreo, en ausencia de disolvente o en un disolvente aprótico polar, como dimetilformamida, dimetilacetamida, metil-N-metilpirrolidina, dimetilpropilurea, dimetilsulfóxido, a una temperatura comprendida entre $0^{\circ}C$ y la temperatura de ebullición del disolvente

Los compuestos de fórmula (Vb) en la que X_1 , X_2 , Q_1 , Q_2 , R_6 y R_7 son tal como se han definido anteriormente, y Z representa un grupo 4-metoxibencílico, pueden transformarse en 3-tiopiridina correspondiente por reacción con un ácido orgánico, tal como pero no exclusivamente, ácido trifluoroacético, siendo efectuada esta reacción preferentemente en un disolvente polar protico como un alcohol, tal como etanol, metanol, propanol o cresol, a reflujo o a una temperatura comprendida entre $20^{\circ}C$ y $200^{\circ}C$,

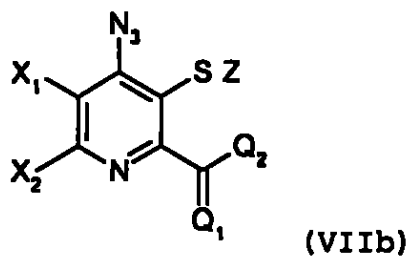
2/4
00215

para conducir a los compuestos de formula (VIb)



en las que cuales X_1 X_2 Q_1 , Q_2 R_6 y R_7 son tales como se han definido precedentemente

10 Los compuestos de fórmula (IVb) pueden transformarse igualmente en nitruros de fórmula (VIIb)



15 en los cuales X_1 X_2 Q_1 Q_2 y Z son tales como se han definido anteriormente

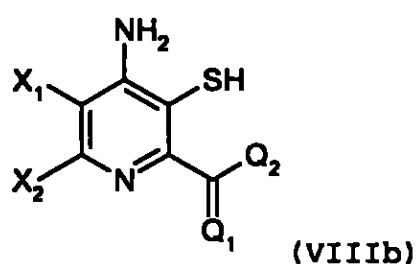
por reacción con una sal del ácido nitrídico más particularmente pero no exclusivamente, nitruro de sodio preferentemente en un disolvente polar aprótico como dimetilformamida dimetilacetamida N-metilpirrolidona dimetilpropilen-urea dimetilsulfóxido a reflujo o a una temperatura comprendida entre 201C y 2001C

Los compuestos de formula (VIIIb) pueden hidrclizarse

43
215
00218

- 33 -

a continuación en compuestos de fórmula (VIIIb)



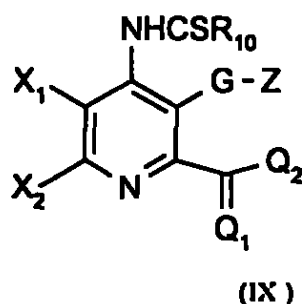
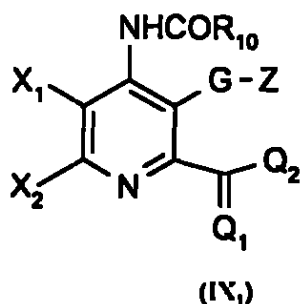
10 en las cuales X_1 , X_2 , Q_1 y Q_2 son tales como se han definido anteriormente

por acción de un agente reductor tal como por ejemplo trifenilfosfina o hidrógeno en presencia de un catalizador o incluso como se ha descrito por J March *ibid* páginas 1219-1220

Los compuestos de fórmula (Va) VIa) y (VIIIb) definidos anteriormente pueden eventualmente ponerse en contacto con un agente acilante en presencia de un disolvente y eventualmente de una base. Por agente acilante, se entiende preferentemente pero de modo no limitativo un halogenuro de acilo, un anhídrido, un ácido, un éster, una amida primaria y sus homólogos, como se describe en J March *ibid* páginas 417-424 con el fin de conducir a los compuestos de la fórmula (IX₁) y (IX₂)

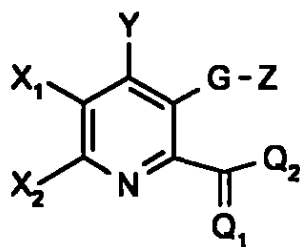
216 ~~58~~
00/17

- 34 -



en las cuales G X X₁ X₂ Q₁ Q₂ Z y R₁₀ son tales como se ha-
definido anteriormente

Los compuestos de formula (VIa) y (IVb) puede-
someterse igualmente a diversas reacciones de sustitucion
y/o adiccion bien conocida por el experto en la técnica para
conducir al conjunto de compuestos de formulas (X)



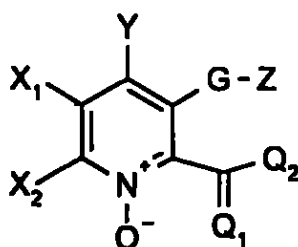
(X)

en las cuales G X₁ X₂ Q₁ Q₂ Y y Z son tales como se ha-
definido anteriormente caso particular de los compuestos de
fórmula (I) para los cuales n representa cero

Los compuestos de fórmula general (XI)

217 DE
00218

- 35 -



(XI)

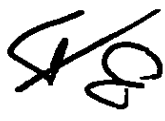
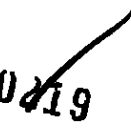
casos particulares de los compuestos de formula (I) para los cuales n es igual a 1

pueden obtenerse por un procedimiento consistente en poner en contacto un compuesto de la fórmula (X) caso particular de los compuestos de fórmula (I) para los cuales n es igual a cero

con un agente oxidante como se ha descrito por J Marc-
ibid página 1200 en particular agua oxigenada o perácidos carboxílicos borónicos y sulfúrico

Debe entenderse que las reacciones descritas en los parrafos precedentes pueden efectuarse en todo en cualquier orden diferente y conveniente para obtener los compuestos de fórmula (I) deseado El orden de las reacciones será particularmente fijado por los imperativos de compatibilidad de los diferentes sustituyentes del núcleo piridínico Las compatibilidades de los diferentes radicales y reactivos utilizados son bien conocidas por el experto en la técnica que podrá además referirse a los ejemplos de preparación de los compuestos de fórmula (I) expuestos más adelante en esta descripción

La invención se refiere igualmente a composiciones fungicidas que comprenden una cantidad eficaz de al menos una materia activa de la fórmula (I) Las composiciones fungicidas segun la invencion comprenden además de la

218 
00419 

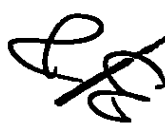
- 36 -

materia activa de fórmula (I) soportes solidos o liquidos aceptables en agricultura y/o agentes tensioactivos igualmente aceptables en agricultura En particular son utilizables los soportes inertes y usuales y los agentes tensioactivos usuales Estas composiciones recubren no solamente las composiciones prestas a ser aplicadas sobre la planta o semilla a tratar por medio de un dispositivo adaptado tal como un dispositivo de pulverización o de espolvoreo sino igualmente las composiciones concentradas comerciales que deben diluirse antes de la aplicación sobre el cultivo

Estas composiciones fungicidas segun la invención pueden contener tambien cualquier clase de otros ingredientes tales como, por ejemplo, coloides protectores adhesivos espesantes agentes tixotrópicos agentes de penetración estabilizantes secuestrantes etc Más generalmente las materias activas pueden combinarse con todos los aditivos solidos o liquidos correspondientes a las técnicas habituales de puesta en formulación

De un modo general las composiciones segun el invento contienen habitualmente de 0.05 a 99% (en peso) de materia activa uno o varios soportes sólidos o líquidos y eventualmente uno o varios agentes tensioactivos

Con el término "soporte", en la presente exposición se designa una materia orgánica o mineral, natural o sintetica con la cual la materia activa se combina para facilitar su aplicación sobre las partes de la planta Este soporte es pues generalmente inerte y debe ser aceptable en agricultura El soporte puede ser sólido (arcillas silica-
tos naturales o sintéticos sílice resinas, ceras abonos sólidos etc) o liquido (agua alcoholes principalmente

219 
00223

- 37 -

butaol etc disolventes orgánicos aceites minerales
vegetales y sus derivados) Igualmente pueden emplearse
mezclas de tales soportes

El agente tensioactivo puede ser un agente emulsionante dispersante o humectante de tipo iónico o no iónico o una mezcla de tales agentes tensioactivos. Se pueden citar por ejemplo las sales de ácidos poliacrílicos sales de ácido lignosulfónico, sales de ácidos fenolsulfónicos o naitilensulfónicos policondensados de óxido de etileno sobre alcoholes grasos o sobre ácidos grasos o sobre aminas grasas fenoles sustituidos (principalmente alquilferoles o arilfenoles) sales de ésteres de ácidos sulfosuccínicos derivados de la taurina (principalmente alquiltaurato) ésteres fosfóricos de alcoholes o fenoles polioxiethylados ésteres de ácidos grasos y de políoles derivados con función sulfatos sulfonatos y fosfatos de los compuestos precedentes. La presencia de al menos un agente tensioactivo es generalmente indispensable cuando la materia activa y/o el soporte inerte no sean solubles en agua y cuando el agente vector de la aplicación sea el agua.

Así pues las composiciones para uso agrícola según la invención pueden contener la materia activa en límites muy grandes que van de 0.05% a 99% (en peso). Su contenido en agente tensioactivo está ventajosamente comprendido entre 5% y 40% en peso. Salvo indicación en contrario los porcentajes dados en esta descripción son porcentajes ponderales.

Estas composiciones según la invención están por sí mismas en forma bastante diversas sólidas o líquidas. Como formas de composición sólidas se pueden citar los polvos para espolvoreo (con contenido en materia activa que puede llegar hasta el 100%) y los granulados principalmente los

220
00221

- 38 -

obtenidos por extrusion atomización compactacion impregnacion de un soporte granulado granulación a partir de un polvo (estando el contenido de materia activa en estos granulados entre 0.05 y 80% para estos últimos casos)

Las composiciones fungicidas segun la invención tambien pueden ser empleadas en forma de polvos para espolvoreo se pueden así utilizar composiciones que comprenden 50 g de materia activa y 950 g de talco se pueden también utilizar composiciones que comprenden 20 g de materia activa 10 g de sílice finamente dividida y 900 g de talco se mezcla y se trituran estos constituyentes y se aplica la mezcla por espolvoreo

Como formas de composiciones liquidas o destiradas a constituir composiciones líquidas durante la aplicación, se pueden citar soluciones en particular los concentrados solubles en agua concentrados emulsionables emulsiones suspensiones concentradas polvos humectables (o polvos para pulverizar)

Las suspensiones concentradas aplicables en pulverización se preparan con el fin de obtener un producto fluido estable que no se deposita y que conduce a una buena biodisponibilidad de la o (de las) materia(s) activa(s). Estas suspensiones contienen habitualmente de 5% a 75% de materia activa de preferencia de 10% a 25%, de 0.5 a 75% de agentes tensioactivos de preferencia de 5% a 50% de 0 a 10% de aditivos apropiados como agentes espesantes de origen organico o mineral agentes anti-espumas inhibidores de corrosión adhesivos conservantes como por ejemplo Proxel GXL7 anticongelantes y como vehiculo agua o un liquido organico en el cual la materia activa es poco o nada soluble ciertas materias sólidas orgánicas o sales inorgánicas.

22

22

00/22

les pueden estar disueltas en el soporte para ayudar a impedir la sedimentación o como anticongelantes para el agua. En ciertos casos y principalmente para las formulaciones destinadas al tratamiento de semillas podrán añadirse uno o varios colorantes.

Para las aplicaciones foliares la elección de los tensioactivos es primordial para asegurar una buena biodisponibilidad de la (o de las) materia(s) activa(s); así se utilizarán de preferencia una combinación de un tensioactivo de carácter hidrófilo ($HLB > 10$) y un tensioactivo de carácter lipófilo ($HLB < 5$). Dichas combinaciones de agentes tensioactivos se describen por ejemplo en la solicitud de patente francesa todavía no publicada n^o 00 04015.

En calidad de ejemplo veanse a continuación 3 formulaciones posibles de tipo suspensión concentrada adaptadas a diferentes cultivos.

Ejemplo SC 1 (en g/kg)

Este ejemplo es el más adaptado a los cultivos de monocotiledóneas (cereales, arroz, ...)

- materia activa	150
- tensioactivo de carácter hidrófilo (por ejemplo Rhodasurf 860P)	300
- tensioactivo de carácter lipófilo (por ejemplo Plurafac LF 700)	150
- fosfato de triestirilfenol etoxilado	50
- antiespumante	5

1/15
00223

- 40 -

- propilenglicol	30
- aerosil 200	20
- attagel 50	40
- agua (c s p 1 kg)	255

Ejemplo SC2 (en g/kg)

Este ejemplo es el más adaptado a los cultivos de dicotiledóneas (vides arboles frutales)

- materia activa	150
- tensioactivo de carácter hidrófilo (por ejemplo Rhodasurf 860P)	150
- fosfato de triestirilfenol etoxilado	50
- antiespumante	5
- propilenglicol	30
- aerosil 200	20
- attagel 50	40
- agua (c s p 1 kg)	555

Ejemplo SC3 (en g/kg)

Este ejemplo está mas específicamente adaptado al tratamiento de semillas

- materia activa	50
- tensioactivo de carácter hidrófilo (por ejemplo Rhodasurf 860P)	5
- fosfato de triestirilfenol etoxilado	15
- antiespumante	1
- propilenglicol	30

223
00224

- 41 -

- colorante	20
- rhocopol G	1 5
- proxel GXL	1 5
- agua (c s p 1 kg)	876

Para realizar estas formulaciones, se utilizara de preferencia el modo operatorio siguiente

A la cantidad de agua necesaria por medio de un agitador de turbina se le mezclan los tensioactivos seleccionados (tensioactivo de caracter hidrófilo - tensioactivo de carácter lipófilo + fosfato de triestirilfenol etoxilado) despues de homogeneización se mezclan a continuación los otros constituyentes de la formulacion con excepcion de la materia activa

A continuación se añade la materia activa y finalmente el espesante de origen mineral (aerosil 2 0 y attagel 50) con el fin de obtener un medio de consistencia viscosa

La mezcla obtenida se tritura a continuación por medio de una turbina trituradora de gran velocidad y despues por un triturador de bolas hasta obtener un D50 del orden de 1 a 3 m v un D90 comprendido entre 3 y 8 m

En el caso en que no se hayan utilizado espesantes de origen mineral se añade seguidamente el espesante de origen natural (Rhodopol G) y se agita hasta un obtener una viscosidad adecuada

Los polvos humectables (o polvos para pulverizar) se preparan habitualmente de tal manera que contienen de 20% a 95% de materia activa y contienen habitualmente además del soporte sólido de 0% a 30% de un agente humectante de 3% a 20% de un agente dispersante y, cuando es necesario de 0 1% a 10% de uno o varios estabilizantes y/o otros aditi-

E/D
224
00225

- 42 -

vos como agentes de penetración adhesivos o agentes antiapelmazantes colorantes etc

Para obtener los polvos a pulverizar o polvos humectables se mezclan intimamente las materias activas en los mezcladores apropiados con las sustancias adicionales y se les tritura en molinos u otros trituradores apropiados Se obtienen así polvos para pulverizar cuya humectabilidad y puesta en suspension son ventajosas se les puede poner en suspension con agua a cualquier concentracion deseada y estas suspensiones son utilizables muy ventajosamente en particular para la aplicación por ejemplo sobre las hojas de vegetales o sobre las semillas

A titulo de ejemplo veanse a contirucción diversas composiciones de polvos humectables (o polvos para pulverizar)

Ejemplo PM 1

- materia activa	50%
- alcohol grasos etoxilado (agente humectante)	2,5%
- poliestirillfenol etolixado (agente dispersante)	5%
- greda (soporte inerte)	42,5%

Ejemplo PM 2

- materia activa	10%
- alcohol sintético oxo de tipo ramificado de C13 etolixado con 8 a 10 moles de oxido de etileno (agente	

225
4/5
00226

- 43 -

- | | |
|--|-------|
| humectante) | 0 75% |
| - lignosulfonato de calcio neutro | |
| (agente dispersante) | 12% |
| - carbonato de calcio (carga inerte) c s o | 100% |

Ejemplo PM 3

Este polvo humectable contiene los mismos ingredientes que en el ejemplo precedente en las proporciones siguientes

- | | |
|--------------------------------------|------------|
| - materia activa | 75% |
| - agente humectante | 1 50% |
| - agente dispersante | 8% |
| - carbonato de calcio (carga inerte) | c s p 100% |

Ejemplo PM 4

- | | |
|---|-----|
| materia activa | 90% |
| - alcohol graso etoxilado (agente humectante) | 4% |
| - feniletilfenol etoxilado (agente dispersante) | 6% |

Ejemplo PM 5

- | | |
|---|-------|
| - materia activa | 50% |
| - mezclas de tensioactivos anionicos y no ionicos (agente humectante) | 2 5% |
| - lignosulfonato de sodio (agente dispersante) | 5% |
| - arcilla caolínica (soporte inerte) | 42 5% |

76
60227

- 44 -

Las dispersiones y emulsiones acuosas por ejemplo las composiciones obtenidas diluyendo con ayuda de agua un polvo humectable segun la invencion estan comprendidas en el cuadro general de la presente invencion Las emulsiones pueden ser del tipo agua-en-aceite o aceite-en-agua y pueden tener una consistencia espesa como la de una mayonesa

Las composiciones fungicidas segun la invención pueden formularse en forma de granulados dispersables en agua igualmente comprendidos en el marco de la invencion Estos granulados dispersables de densidad aparente generalmente comprendida entre aproximadamente 0.3 y 0.6 tienen una dimension de particulas generalmente comprendidas entre aproximadamente 150 y 2000 y de preferencia entre 300 y 1500 micrometros

El contenido de materia activa de estos granulados está generalmente comprendido entre aproximadamente 1% y 90% y de preferencia entre 25% y 90% El resto del granulado está compuesto esencialmente de una carga sólida y eventualmente coadyuvantes tensioactivos que confieren al granulado propiedades de dispersabilidad en agua Estos granulados pueden ser esencialmente de dos tipos distintos según que la carga retenida sea soluble o no en agua Cuando la carga es hidrosoluble puede ser mineral o, de preferencia orgánica Se obtuvieron excelentes resultados con urea En el caso de una carga insoluble ésta es de preferencia mineral como por ejemplo caolín o bentonita Ventajosamente esta acompañada de agentes tensioactivos (a razón de 2 a 20% en peso del granulado) del cual mas de la mitad esta por ejemplo constituida por al menos un agente dispersante esencialmente anionico tal como un polinaftaleno-sulfonato

SL

W

60228

- 45 -

alcalino o alcalino-térreo o un lignosulfonato alcalino-terreo estando el resto constituido por agentes humectantes no iónicos o aniónicos tal como un alquil-naftaleno-sulfonato alcalino o alcalino-terreo Por otra parte aunque no sea indispensable, se pueden añadir otros adyuvantes tales como agentes antiespumantes

El granulado según la invención puede prepararse por mezcla de los ingredientes necesarios después de la granulación según varias técnicas por sí conocidas (formador de grageas leche o fluido atomizador extrusión etc) Se termina generalmente por una trituración seguida de un tamizado a la dimensión de partículas elegida en los límites mencionados anteriormente También se pueden utilizar granulos obtenidos como anteriormente después de ser impregnados con una composición que contiene la materia activa

De preferencia se obtiene por extrusión operando como se ha indicado en los ejemplos que siguen

Ejemplo GD1 Granulos dispersables

En un mezclador se mezclan 90% en peso de materia activa y 10% de urea en perlas La mezcla se tritura a continuación en un triturador de tachas Se obtiene un polvo que se humidifica con aproximadamente 8% en peso de agua El polvo humedo se extruye en un extrusor de rodillo perforado Se obtiene un granulado que se seca y después se tritura y tamiza de modo que no se guarden respectivamente mas que los granulos de una dimensión comprendida entre 150 y 200 micrometros

Ejemplo GD2 Gránulos dispersables

- 46 -

En un mezclador se mezclan los constituyentes siguientes

- materia activa	75%
- agente humectante (alquilnaftaleno-sulfonato de sodio)	2%
- agente dispersante (polinaftaleno-sulfonato de sodio)	8%
carga inerte insoluble en agua (caolin)	15%

Esta mezcla se granula en lecho fluido en presencia de agua luego se seca se tritura y tamiza de modo que se obtengan granulados de dimensiones comprendidas entre 0.15 y 0.80 mm

Estos granulados pueden utilizarse sólo en solución o dispersión en agua de modo que se obtenga la dosis buscada. Pueden utilizarse para preparar asociaciones con otras materias activas principalmente fungicidas, estando estos últimos en forma de polvos humectables o de granulados o suspensiones acuosas.

Los compuestos de la invención pueden también mezclarse con uno o varios insecticidas fungicidas bactericidas acaricidas agentes de atracción o feromonas u otros compuestos con actividad biológica. Los compuestos así obtenidos tienen una actividad de espectro ampliado. En particular los compuestos según la presente invención no presentan el fenómeno de resistencia cruzada con los derivados de la estrobilurina. En efecto los compuestos según la invención son activos sobre un sitio bioquímico diferente de los derivados de la estrobilurina.

Las mezclas con otros fungicidas son particularmente

PS

229

00233

- 47 -

entajasas principalmente las mezclas con acibenzolar-S-metilo azoxiestrobina benalaxilo benomilo blastidina-S bromuconazol captafol captano carbendazim carboxina carpiopamida clorotalonil composiciones fungicidas a base de cobre derivados de cobre tales como hidroxido de cobre y oxiclورو de cobre ciazofamida cimoxanilo ciproconazol ciprodinilo dicloran diclocimet dietofencarb difenoco-nazol diflumetorim dimetomorf diniconazol discostrobina dodemorf dodina edifenfos epoxiconazol etaboxam etirimol famoxadona feramidona fenarimol fenbuconazol fenhexamida fencicloilo fenpropidina fenpropimorf ferimzona fluazinam fludioxonilo flumetover fluquin-conazol flusilazol flusulfamida flutolanil flutiafol folpel furalaxil furametpar guazatina hexaconazol himexazol imazalil icrobenfos iprodiona isoprotiolano kasugamicina kresom-metilo mancozeb maneb mefenoxam mepanipirim metalaxil y sus formas enantiomeras tales como metalaxil-M metconazol metiramzinc metominoestrobina oxadixilo perfurazato penconazol pencicuron acido fosforoso y sus derivados tales como fosetil-Al ftalida picoxistrobina trobenazol procloraz procimidona propamocarb propiconazol piraclostrobina pirimetanil, piroquilon quinoxifen, siltiofam simeconazol espiroxamin tebuconazol tetraco-azol tiabendazol tifluzamida, tiofanato por ejemplo ticranato-metilo tiram triadimefon triadimenol triciclazol tridemorf triflo-sistrobina triticonazol derivados de la valinamida tales como por ejemplo iprovalicarb vinclozolina zineb y zoxamida

La invencion tiene como otro objeto un procedimiento de lucha a título curativo o preventivo, contra los hongos

67
230
00281

- 48 -

fitopatogenos de los cultivos caracterizado porque se aplica sobre el suelo donde se presentan o son susceptibles de presentarse los vegetales sobre las hojas y/o sobre los frutos de los vegetales o sobre las semillas de los vegetales una cantidad eficaz (agronomicamente eficaz) y no fitotóxica de una materia activa de formula (I de preferencia en forma de una composicion fungicida segun la invencion

Por "cantidad eficaz y no fitotóxica" se entiende una cantidad de composicion segun la invencion suficiente para permitir el control o la destruccion de los hongos presentes o susceptibles de aparecer sobre los cultivos y que no produzcan en dichos cultivos ningun sintoma rotable de fitotoxicidad Dicha cantidad es susceptible de variar en amplios limites segun el hongo a combatir el tipo de cultivo las condiciones climaticas y los componentes comprendidos en la composicion fungicida segun la invencion Esta cantidad puede determinarse por ensayos sistematicos en el campo que están al alcance del experto en la técnica

La invencion se refiere finalmente a un método de proteccion a titulo preventivo o curativo de productos de multiplicacion de vegetales asi como a los vegetales que de ellos resultan contra las enfermedades fúngicas caracterizado porque se recubren dichos productos con una dosis eficaz y no fitotóxica de una composicion segun la invencion

Las composiciones segun la invencion son útiles para tratar semillas de cereales (trigo centeno triticale y cebada principalmente) patatas algodón guisantes colza maiz lino o incluso las semillas de arboles forestales (principalmente los resinosos) o incluso las semillas

OS

231

00282

- 49 -

geneticamente modificadas de estos vegetales

Se advertirá a este respecto que en el lenguaje del experto en la técnica la expresión tratamiento de semillas se refiere de hecho al tratamiento de los granos. Las técnicas de aplicación son bien conocidas por el experto y pueden utilizarse sin inconveniente en el marco de la presente invención. Se podrán citar por ejemplo el revestimiento con películas o el revestimiento con líquidos. Entre los productos de multiplicaciones de vegetales implicados se pueden citar principalmente las semillas o granos y los tubérculos.

Como se ha indicado precedentemente las modalidades de recubrimiento de los productos de multiplicación de los vegetales principalmente las semillas son bien conocidas en la técnica y recurren en particular a las técnicas de formación de película o de formación de revestimiento con líquido.

232

60233

- 50 -

Los productos y composiciones según la invención pueden también aplicarse mediante técnicas de aplicación foliar sobre los cultivos vegetales es decir, hojas flores frutos y troncos de los vegetales implicados

Entre los vegetales considerados por el método según la invención se pueden citar arroz maíz algodón cereales como trigo cebada triticale árboles frutales en particular manzanos perales ciruelos vides plataneros naranjos limoneros etc cultivos oleaginosos por ejemplo colza girasol cultivos hortícolas y legumbres tomates verduras cultivos proteaginosos guisantes solanáceas por ejemplo patata remolacha lino y árboles forestales así como los homólogos genéticamente modificados de estos cultivos

Entre los vegetales considerados por el método según la invención se pueden citar

Entre los vegetales considerados por el método de la invención se pueden citar

* el trigo en lo que concierne a la lucha contra las enfermedades siguientes de las semillas las fusariosis (*Microdochium nivale* y *Fusarium roseum*) los tizones de las semillas (*Tilletia caries* *Tilletia controversa* o *Tilletia indica*) la septoriosis (*Septoria nodorum*) y el carbon yermo (*Ustilago tritici*)

* el trigo en lo que concierne a la lucha contra las enfermedades siguientes de las partes aéreas de las plantas el reblandecimiento escamado (*Tapesia yellundae*, *Tapesia acuiformis*) el reblandecimiento escaldado (*Gaeumannomyces graminis*) la fusariosis de las partes bajas (*F. culmorum* *F. graminearum*) la fusariosis de los épis (*F. culmorum* *F. graminearum* *Microdochium nivale*) la rhizoctonia (*Rhizoctonia*)

25

233

00481

- 51 -

cerealis) el oidio (*Erysiphe graminis* forma especie tritici) las royas (*Puccinia striiformis* y *Puccinia recondita*) y las septoriosis (*Septoria tritici* y *Septoria nodorum*) y la helmintosporiosis (*Drechslera tritici-repentis*)

* el trigo y la cebada en lo que concierne a la lucha contra las enfermedades bacterianas virales por ejemplo la amarillez enana de la cebada

* la cebada en lo que concierne a la lucha contra las enfermedades siguientes de las semillas las helmintosporiosis (*Pyrenophora graminea* *Pyrenophora teres* y *Cochliobolus sativus*) el carbón vernal (*Ustilago nuda*) y las fusariosis (*Microdochium nivale* y *Fusarium roseum*)

* la cebada en lo que concierne a la lucha contra las enfermedades siguientes de las partes aéreas de la planta el reblandecimiento escamado (*Tapesia vallundae*) las helmintosporiosis (*Pyrenophora teres* y *Cochliobolus sativus*) el oidio (*Erysiphe graminis* forma especie hordei) la roya enana (*Puccinia hordei*) y la rhizosporiosis *Rhynchosporium secalis*)

* la patata en lo que concierne a la lucha contra las enfermedades del tuberculo (principalmente *Helminthosporium solani* *Phoma tuberosa* *Rhizoctonia solani* *Fusarium solani*) el mildiu (*Phytophthora infestans*) y ciertas virosis (virus Y)

* la patata en lo que concierne a la lucha contra las siguientes enfermedades de las hojas la alternariosis (*Alternaria solani*) el mildiu (*Phytophthora infestans*)

* el algodón en lo que concierne a la lucha contra las

234
00435

- 52 -

enfermedades siguientes de las plantas jóvenes procedentes de semillas las fundas de semillas y las necrosis del cuello (*Rhizoctonia solani* *Fusarium oxysporum*) la putrefacción negra de las raíces (*Thielaviopsis basicola*)

* los cultivos proteaginosos por ejemplo el guisante en lo que concierne a las enfermedades siguientes de las semillas la antracnosis (*Ascochyta pisi* *Mycosphaerella pinodes*) la fusariosis (*Fusarium oxysporum*) la putrefacción gris (*Botrytis cinerea*) e. mildiu (*Peronospora pisi*)

* los cultivos oleaginosos por ejemplo la colza en lo que concierne a la lucha contra las siguientes enfermedades de las semillas *Phoma lingam*, *Alternaria brassicae* y *Sclerotinia sclerotiorum*

* el maíz en lo que concierne a la lucha contra las enfermedades de las semillas (*Rhizopus* sp, *Penicillium* sp *Trichoderma* sp *Aspergillus* sp y *Gibberella fujikuroi*)

* el lino en lo que concierne a la lucha contra la enfermedad de las semillas *Alternaria linicola*

* los árboles forestales en lo que concierne a la lucha contra las fundas de las semillas (*Fusarium oxysporum* *Rhizoctonia solani*)

* el arroz en lo que concierne a la lucha contra las siguientes enfermedades de las partes aéreas la piriculariosis (*Magnaporthe grisea*), la rizoctora (*Rhizoctonia solani*)

* los cultivos de leguminosas en lo que concierne a la lucha contra las enfermedades siguientes de las semillas o de plántulas procedentes de semillas las fundas de

235

00236

- 53 -

semillas y las necrosis del cuellot (*Fusarium oxysporum*
Fusarium roseum *Rhizoctonia solani* *Pythium* sp)

- los cultivos de leguminosas en lo que concierne a la lucha contra las enfermedades siguientes de las partes aéreas la putrefacción gris (*Botrytis* sp), los oidios (principalmente *Erysiphe cichoracearum* *Sphaerotheca fuliginea* *Leveillula taurica*) las fusariosis (*Fusarium oxysporum* *Fusarium roseum*) las cladosporiosis (*Cladosporium* sp) las alternariosis (*Alternaria* sp) las antracnosis (*Colletotrichum* sp) las septoriosis (*Septoria* sp) la rhizoctona (*Rhizoctonia solani*), los mildius (por ejemplo *Bremia lactucae* *Peronospora* sp *Pseudoperonospora* sp, *Phytophthora* sp)

- * los arboles frutales en lo que concierne a las enfermedades de las partes aéreas la moniliosis (*Monilia fructigenae* *M laxa*) la mancha (*Venturia inaequalis*) el oidium (*Podosphaera leucotricha*)

- * la vid en lo que concierne a las enfermedades del follaje principalmente la putrefacción gris (*Botrytis cinerea*) l'oidium (*Uncinula necator*) el black-rot (*Guignardia biwelli*) el mildiu (*Plasmopara viticola*)

- * la remolacha en lo que concierne a las enfermedades siguientes de las partes aéreas la cercosporiosis (*Cercospora beticola*) el oidio (*Erysiphe beticola*), la ramulariose (*Ramularia beticola*)

236
60237

- 54 -

El trigo y el arroz son los vegetales preferidos para la realizacion del metodo segun la invencion aunque el conjunto de cultivos plantas productos de multiplicación de vegetales flores maderas y por regla general todos los vegetales que pueden sufrir ataques por parte de hongos fitopatogenos pueden tratarse ventajosamente segun el metodo de la invención por utilización de una o varias materias activas composiciones fungicidas segun la presente invencion

En el caso de tratamiento de vegetales la dosis de la composición aplicada está por lo general y de modo ventajoso comprendida entre 10 y 800 g/ha de preferencia 50 a 300 g/ha de materia activa para aplicaciones en tratamiento foliar

La dosis de la composicion aplicada esta en general de modo ventajoso tal que la dosis de la materia activa esta comprendida entre 2 y 200 g de materia activa por 100 kg de semilla de preferencia entre 3 y 150 kg por 100 kg en el caso de tratamientos de semillas Ha de quedar bien entendido que las dosis indicadas anteriormente lo son en calidad de ejemplos de ilustracion de la invención El experto en la tecnica sabrá adaptar las dosis de aplicacion en funcion de la naturaleza del cultivo a tratar

La presente invención se refiere igualmente a un metodo de tratamiento a título curativo o preventivo con la ayuda de uno o varios compuestos segun la invención o una composicion segun la presente invención contra las enfermedades fungicas susceptibles de desarrollarse sobre o en el interior de madera de construccion Por madera de construccion se entienden todos los tipos de madera de bosque y todos los tipos de conformacion de esta madera

98

237

00233

- 55 -

destinada a la construcción por ejemplo radera maciza aglomerado chapado contrachapado

Así el método de tratamiento de madera de construcción según la invención consiste en ponerla en contacto uno o varios compuestos de la presente invención o una composición según la invención. Esta puesta en contacto puede revestir las formas más diversas como por ejemplo aplicación directa untamiento, inmersión inyección o cualquier otro medio apropiado

La presente invención se refiere igualmente al tratamiento de plantas genéticamente modificadas con los compuestos según la invención o las composiciones agroquímicas según la invención. Las plantas genéticamente modificadas son plantas en cuyo genoma ha sido integrado de manera estable un gen heterólogo que codifica una proteína de interés

Por gen heterólogo que codifica una proteína de interés se entiende esencialmente según la invención los genes que confieren a las plantas transformadas nuevas propiedades agronómicas o los genes de mejora de la calidad agronómica de la planta transformada

Entre los genes que confieren nuevas propiedades agronómicas a las plantas transformadas se pueden citar los genes que confieren una tolerancia a ciertos herbicidas los que confieren una resistencia a ciertos insectos, los que confieren una tolerancia a ciertas enfermedades etc. Dichos genes están descritos principalmente en las solicitudes de patentes WO 91/02071 y WO 95/06128

Entre los genes que confieren una tolerancia a ciertos herbicidas se pueden citar el gen *Bar* que confiere una tolerancia al bialafos el gen que codifica una EPSPS

45
238
00289

- 56 -

apropiada que confiere una resistencia a los herbicidas que tienen EPSPS como diana como el glifosato y sus sales (Patente de EE UU 4 435 060 Patente de EE UU 4 769 061 Patente de EE UU 5 094 945 Patente de EE UU 4 940 835 Patente de EE UU 5 188 642 Patente de EE UU 4 971 908 Patente de EE UU 5 145 783 Patente de EE UU 5 310 667 Patente de EE UU 5 312 910 Patente de EE UU 5 627 061 Patente de EE UU 5 633 435 Patente francesa 2 736 926) el gen que codifica la glifosato-oxidorreductasa (Patente de EE UU 5 463 175) o incluso un gen que codifica una HPPD que confiere tolerancia a los herbicidas que tienen como diana HPPD como los isoxazoles principalmente isoxafutol (Patente francesa 95 06800 Patente francesa 95 13570) dicetonitrilos (Patente europea 496630 Patente europea 496631) o las tricetonas principalmente las sulcotriona (Patente europea 625505 Patente europea 625508 Patente de EE UU 5 506 195) Tales genes que codifican una HPPD que confiere una tolerancia a los herbicidas que tienen por diana el HPPD están descritos en la solicitud de Patente WO 96/38567

En los casos de los genes que codifican EPSPS o HPPD y mas particularmente los genes anteriores la secuencia codificadora para estas enzimas está precedida ventajosamente por una secuencia que codifica un péptido de tránsito en particular el péptido de tránsito denominado peptido de transito optimizado descrito en la patente de EE UU 5 510 471

Entre los genes que confieren nuevas propiedades de resistencia a los insectos se citaran más particularmente los genes que codifican proteínas Bt principalmente los descritos en la bibliografia y bien conocidos por el experto

PS
239
60240

- 57 -

en la tecnica Se citaran tambien los genes que codifican las proteinas extraidas de bacterias como *Phororabdus* (solicitudes de patente internacional WO 97/17432 y WO 98/08932)

Entre los genes que confieren nuevas propiedades de resistencia a las enfermedades se citarán principalmente a los genes que codifican quitinasas glucanasas oxalato-oxidasa estando principalmente descritas todas estas proteinas y sus secuencias codificadoras en la bibliografia o incluso los genes que codifican peptidos antibacterianos y/o antifungicos en particular péptidos de menos de 100 aminoacidos ricos en cisteinas como tioninas o defensinas de plantas y mas particularmente péptidos liticos de todos los origenes que comprenden uno o varios puentes disulfuros entre la cisteina y las regiones que comprenden aminoácidos basicos principalmente los péptidos líticos siguientes andioctonina (solicitudes de patentes WO 97/30082 y PCT/FR98/01814 depositadas el 18 de Agosto de 1998) o la diosomicira (solicitud PCT/FR98/01462 depositada el 8 de Julio de 1998) Se citaran igualmente los genes que codifican péptidos desencadenadores fungicos en particular las elicitinas (Kamoun & al 1993 Panabières & al 1995)

Entre los genes que modifican la constitución de plantas modificadas se puede citar en particular los genes que modifican el contenido y la calidad de ciertos acidos grasos esenciales (Patente europea 666918) o incluso el contenido y la calidad de proteinas, en particular de hojas y/o granos de dichas plantas Se citarán en particular los genes que codifican proteinas enriquecidas en aminoácidos sulfurados (solicitudes de patente internacional WO 98/20133 WO 97/41239 WO 95/31554 WO 94/20828 WO

6/5
240
00/41

- 58 -

92/14822)

La presente invención se refiere mas particularmente al tratamiento de plantas genéticamente modificadas que comprenden un gen heterólogo que confiere a la planta propiedades de resistencia a las enfermedades. De manera preferente el gen heterólogo confiere a la planta genéticamente modificada un espectro de actividad complementario del espectro de actividad de los compuestos segun la invención. Por espectro complementario se entiende segun la invención un espectro de actividad para el gen heterólogo distinto del espectro de actividad de los compuestos segun la invención o un espectro de actividad sobre agentes infecciosos idénticos pero que permite un control idéntico o mejorado para menor dosis de aplicación en compuestos segun la invención.

Finalmente la invención se refiere a la utilización de compuestos segun la invención utiles en terapeutica humana y animal para el tratamiento de enfermedades fúngicas como por ejemplo micosis dermatosis enfermedades causadas por tricofton y las candidiasis o incluso las enfermedades causadas por *Aspergillus ssp* por ejemplo *Aspergillus fumigatus*.

Los ejemplos siguientes ilustran de manera no limitativa algunos ejemplos de compuestos fungicidas segun la invención. En los ejemplos que siguen "PF" significa "Punto de fusion" y se expresa en $^{\circ}\text{C}$ (1C).

Ejemplo a)

Preparación de la 2-ciano-3-metoxi-4-nitropiridina

Una mezcla de 12.5 g (12.5 moles) de N-óxido de 3-

96

241

60/42

- 59 -

metoxi-4-nitropiridina 7.72 ml (1.1 equivalente) de sulfato de metilo y 70 ml de 1,2-dicloroetano se calentó a 70°C durante 2.5 horas. Se dejó enfriar y se añadieron 70 ml de agua. Se enfrió en un baño de hielo y de sal y se añadieron en porciones 7.55 g (2.1 moles) de cianuro de sodio controlando que la temperatura no sobrepasara 10°C. Después de 4 horas de agitación la mezcla de reacción se extrajo con éter etílico. Se lavó la fase orgánica con agua, se concentró y el residuo se cromatógrafió (acetato de etilo/diclorometano). Se obtuvieron 7.06 g de un aceite amarillo (rendimiento 53%).

Ejemplo b)

Preparación de 4-bromo-2-ciano-3-metoxipiridina

Una mezcla de 6 g (0.0335 moles) de 2-ciano-3-metoxi-4-nitropiridina obtenida en el ejemplo a) 12.37 g (0.100 moles) de bromuro de acetilo y 36 ml de dimetoxi-1,2-etano se calentó a 85°C durante 1.5 horas. Se dejó enfriar y se vertió la mezcla de reacción sobre 100 g de hielo triturado. Se añadieron 30 ml de 1,2-dicloroetano y se neutralizó su contenido hasta pH = 8 con una solución acuosa de amoníaco al 28%. Después de la extracción por 1,2-dicloroetano, lavado con agua, secado y concentración, el residuo se cromatógrafió (acetato de etilo/heptano 3/7) para obtener 5.32 g (rendimiento 75%) de un sólido blanco (PF = 116°C).

Del mismo modo reemplazando el bromuro de acetilo por el cloruro de acetilo se obtuvo la 4-cloro-2-ciano-3-metoxipiridina (rendimiento 83%) en forma de un sólido blanco (PF = 91°C).

Ejemplo c)

10

24/2

00243

Preparación de 4-azido-2-ciano-3-metoxipiridina

En 1 g (0 0155 moles) de nitruro de sodio en 25 ml de dimetilformamida a 01C se añadieron suavemente 3 g (0 0141 moles) de 4-bromo-2-ciano-3-metoxipiridina del ejemplo b) disueltos en 40 ml de dimetilformamida Se dejo la mezcla bajo agitación durante 6 horas a temperatura ambiente Se diluyo la mezcla de reaccion en 200 ml de agua helada y se extrajo con diclorometano Se lavo la fase orgánica dos veces con agua se seca se concentra y se cromatografia el residuo (acetato de etilo/heptano 3 7) Se obtuvieron 0 87 g (rendimiento 35% de un sólido blanco (PF = 1021C)

Ejemplo d)

Preparacion del ácido 4-cloro-3-hidroxipicolinico

Una mezcla de 2 g (0 012 moles) de 4-cloro-2-ciano-3-metoxipiridina obtenida en el ejemplo b) y 7 ml de ácido clorhidrico al 37% se calento a 1001C durante 12 horas Despues de enfriamiento el sólido formado se filtró, lavó una vez con agua y tres veces con acetona y se secó bajo vacio durante 8 horas Se obtuvieron 1 78 g (rendimiento 86% de un solido amarillo (PF = 2281C)

De la misma manera se obtuvieron los hidroxí-ácidos siguientes

Y	Hidrácido	Rendt°	PF (1C)
ácido 4-bromo-3-hidroxipiconilico	HBr	82%	sólido amarillo 2301C

243 2/9

00244

- 61 -

acido 4-azido-3-		solido violeta
hidroxipiconilico	HCl	63%
acido 3 4-dihidro-		solido blanco
droxipiconilico	HBr	74% 2641C

Ejemplo e)

Preparación de 2-ciano-3,4-dimetoxipiridina

3 g (0.017 moles) de 2-ciano-metoxi-4 nitropiridina obtenida en el ejemplo a) y una solución de metilato de sodio preparada con 0.77 g (0.33 moles) de sodio y 65 ml de metanol se agitaron a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadieron 100 ml de agua se eliminó el metanol y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua se secó se concentró y el residuo se cromatografió (acetato de etilo/etano 1/1) para obtener 1.96 g (rendimiento 72%) de un sólido blanco (PF = 133°C).

Ejemplo f)

Preparación de 2-ciano-3-hidroxi-4-tiometoxipiridina

2 g de 4-bromo-2-ciano-3-metoxipiridina obtenida en el ejemplo b) y 2.16 g de tiometilato de sodio en 40 ml de dimetilformamida anhidra se calentaron a 85°C durante 5 horas. Después de enfriamiento y adición de 20 ml de agua la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad. El residuo se extrajo tres veces con metanol caliente. La fase metanólica enfriada y filtrada se concentró. Se obtuvieron 1.51 g (rendimiento 97%) de un producto de aspecto de miel marrón utilizado en bruto.

Ejemplo g)

79

244

60245

- 62 -

Preparación del ácido 3-hidroxi-4-tiometoxipicolínico

2.5 g (0.015 moles) de 2-ciano 3-hidroxi-4-tiometoxipiridina del ejemplo f) 8.5 de hidróxido de potasio y 25 ml de agua se calentaron a reflujo durante 2,5 horas. Se dejó enfriar y en un baño de hielo se neutralizó suavemente con ácido clorhídrico 1N hasta pH = 2-3. Se filtró el sólido formado. Se lavó el sólido una vez con agua y tres veces con acetona. Se secó bajo vacío durante 8 horas. Se obtuvieron 1.81 g (rendimiento 68%) de un sólido blanco (PF = 247°C).

Ejemplo h)

Preparación del ácido 3,4-dimetoxipicolínico

1 g de 3,4-dimetoxi-2-cianopiridina obtenida en el Ejemplo e) y 3.5 g de hidróxido de potasio en 15 ml de agua se calentaron a 85°C durante una media hora. Se dejó enfriar y en un baño de hielo se añadió suavemente ácido clorhídrico hasta pH = 2-3. Después de concentración hasta sequedad el residuo se extrajo tres veces con metanol caliente. Se dejó enfriar, se filtró y se concentró. Se obtuvo un sólido utilizado en bruto.

Ejemplo i)

Preparación del N-óxido del ácido 3-hidroxipicolínico

A una mezcla de 20 ml de ácido acético y 20 ml de agua oxigenada se añadieron 2 g de ácido 3-hidroxipicolínico, la mezcla se llevó a 80°C durante 5 horas. Después de eliminación de los disolventes bajo vacío el sólido obtenido se lavó con alcohol caliente para obtener 2.02 g del compuesto esperado en forma de un sólido blanco (PF = 182°C).

Ejemplo de preparación.

245
60243

- 63 -

3-hidroxi-4-metoxi-N-parafenoxifenilpicolinamida

0 046 g de parafenoxianilina 0 04 g de ácido 3-hidroxi-4-metoxipicolínico (obtenido según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo g)) 0 034 g de 1-hidroxi-benzotriazol y 0 060 g de hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3 etilcarbodiimida se calentaron en 2 ml de piridina entre 75 y 85°C durante 1 a 2 horas. Después de enfriamiento el residuo se recogió en una mezcla de diclorometano y 2 ml de ácido clorhídrico 1N. Después de la extracción por diclorometano concentración y cromatografía sobre sílice se obtuvieron 0 057 g del compuesto del epígrafe sólido amarillo (PF = 186°C)

Ejemplo 1. Compuesto nº 76

4-amino-3-hidroxi-N-parafenoxifenilpicolinamida

A 0 14 g de 4 azido-3-hidroxi-N-parafenoxifenilpicolinamida (obtenida a partir del compuesto del ejemplo de preparación según los modos operativos descritos en los ejemplos a) a g)) disuelto en una mezcla de etanol/acetato de etilo 1/2 se añadió una punta de espátula de paladio sobre carbono al 10%. La hidrogenación se realizó a 20 bares de presión y a temperatura ambiente durante 4-5 horas. Después de filtración concentración y cromatografía del residuo en acetato de etilo se obtuvieron 0,099 g de un sólido blanco (PF 197°C)

Ejemplo 2. Compuesto nº 111

4-formamido-3-hidroxi-N-parafenoxifenilpicolinamida

Se calentaron a reflujo 61 2 mg de anhídrido acético y 27 6 mg de ácido fórmico durante 4 horas y se añadieron 46 mg de 4-amino-3-hidroxi-N-parafenoxifenilpicolinamida del

246 00247

- 64 -

ejemplo 1 disueltos en 5 ml de tetrahidrofurano Después de 8 horas de reflujo la mezcla de reacción se concentró y purificó por cromatografía para dar 39 mg de un sólido amarillo (PF 208 1C)

Ejemplo 3. Compuesto n^o 108

4-amino-3-hidrox-N-para-[4-(trifluorometil)fenoxi]fenilpicolinamida

Etapas 1.

4-azido-3-yodo-N-para[4-(trifluorometil)fenoxi]fenilpicolinamida

Una mezcla de 25.9 g (0.05 moles) de 4-cloro-3-yodo-N-para-[4-(trifluorometil)fenoxi]fenilpicolinamida (preparada a partir del ácido picolínico según el método descrito *Heterocycles* 47 (1998) 811) y 6.5 g (0.1 mol) de nitruro de sodio disuelto en 250 ml de dimetilsulfoxido se calentó a 70°C durante 8 horas Después de enfriamiento la mezcla se vertió sobre un litro de agua El precipitado obtenido se filtró y lavó con éter Se obtuvieron 22.5 g (rendimiento 85%) de un sólido marrón Rf (heptano/acetato de etilo 50/50) 0.45

Etapas 2.

4-amino-3-yodo-N-para-[(4-trifluorometil)fenoxi]fenilpicolinamida

Una mezcla de 21.0 g (0.04 mol) de 4-azido-3-yodo-N-para-[4-(trifluorometil)fenoxi]fenilpicolinamida y 21.0 g (0.08 moles) de trifenilfosfina en 80 ml de tetrahidrofurano se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas La mezcla se hidrolizó durante 1 hora con 100 ml de una solución de cloruro de hidrógeno 1N El medio se vertió a

continuación en 200 ml de agua y se neutraliza por adición de 100 ml de hidróxido de sodio 1N Después de extracción con acetato de etilo secado y concentración el residuo se cromatografió sobre gel de sílice (acetato de etilo/etano 1 1) para obtener 13,4 g (rendimiento 55%) de un sólido amarillo Rf (heptano/acetato de etilo 50%50) 0,29

Etapas 3.

4-amino-3-hidrox-N-para-[4-(trifluorometil)fenoxi]fenilpicolinamida

Una mezcla de 9,15 g (0,018 moles) de 4-amino-3-yodo-N-para-[4-(trifluorometil)fenoxi]picolinamida disuelta en una solución de 82 ml de hidróxido de potasio al 50% acuoso y 20 ml de dimetilsulfoxido se calentó durante 8 horas a 90°C El medio se vertió en 100 ml de agua y se extrajo con éter La fase orgánica se secó y evaporó Después de recristalización en metanol se obtuvieron 6,15 g (rendimiento 85%) de un sólido blanco (PF = 202°C)

Los compuestos descritos en las tablas 1 y 2 siguientes se preparan de manera analoga

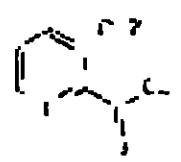
49

248

00249

ol

Table 1



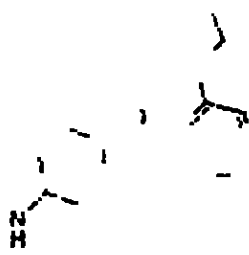
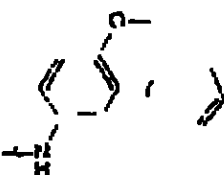
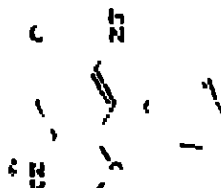
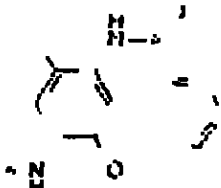
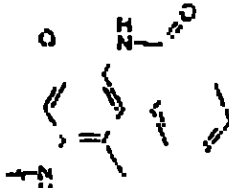
N	Chemical Structure	C /	Y	Pl
1		HO-	Pr	140
2		-OH	Pr	168
3		-OH	Pr	155
4		-OH	Pr	145
5		-OH	Pr	118

8/9

249

00253

n'

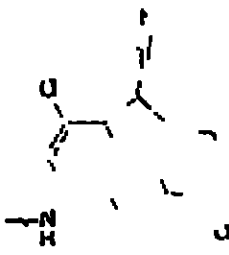
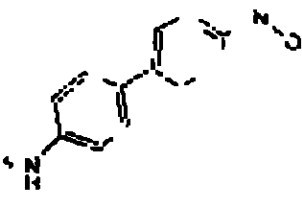
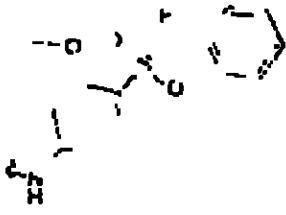
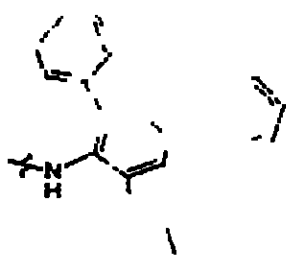
N	Q'	G L	Y	PF
6		1 Cl	Br	86
7		1 OH	Br	105
8		1 OH	Br	250
9		1 OH	Br	255
10		1 OH	Br	235

0011 0001
99

20

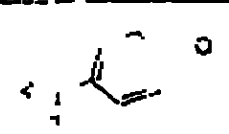
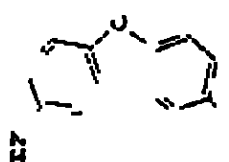
00251

01

Nº	QZ	G L	Y	PF
11		2-OH	X ^{Br}	162
12		2-OH	X ^{Br}	292
13		2-OH	X ^{Br}	168
14		2-OH	X ^{Br}	135
15		2-OH	X ^{Br}	165

251 
00262

34

N°	R	G L	Y	PF
16		C_6H_5	C_6H_5	151
17		C_6H_5	C_6H_5	160
18		C_6H_5	C_6H_5	122
19		C_6H_5	C_6H_5	256
20		C_6H_5	C_6H_5	198

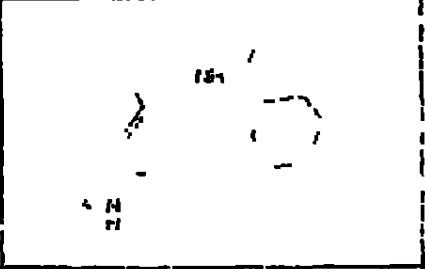
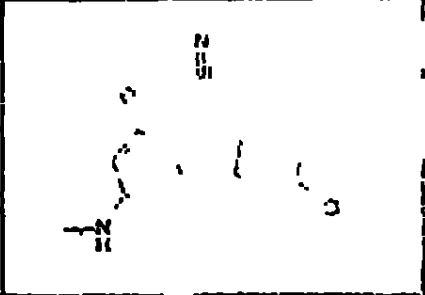
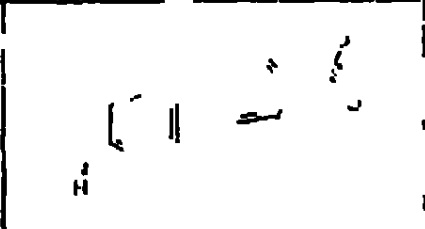
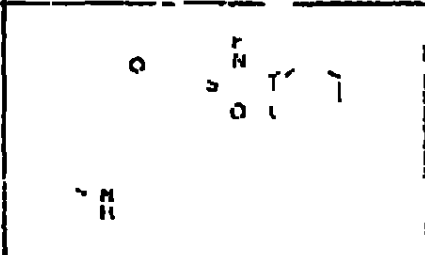
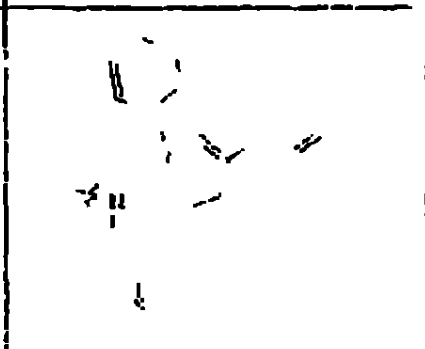
22 1/4

(1)

66253

Nº	C'	C-1	γ	PF
21		-OH		102
22		-OH		139
23		-OH		150
24		-OH		208
25		-OH		210
26		-OH		242

23 EL
00254

N		G Z	Y	FF
27		- OH	2.0	2.3
28		- OH	2.0	212
29		- OH	2.0	
30		- OH	2.0	185
31		- OH	2.0	118

13
25/ 9/6
00255

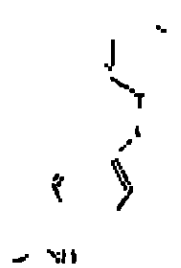
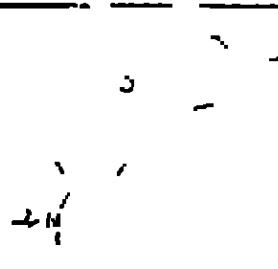
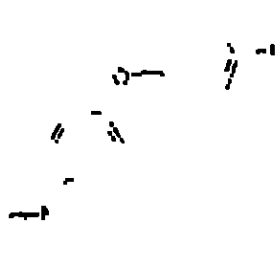
67

N	Chemical Structure	G L	Y	Pt
32		2 OH		172
33		2 OH		214
34		2 OH		172
35		2 OH		122
36		2 OH		248

255 ~~4~~ ✓

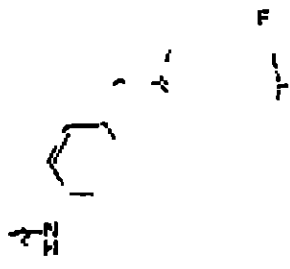
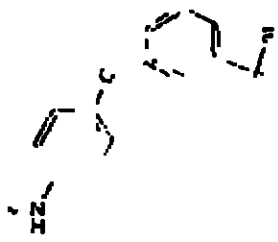
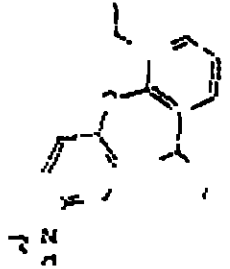
68

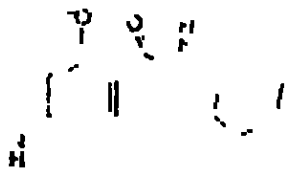
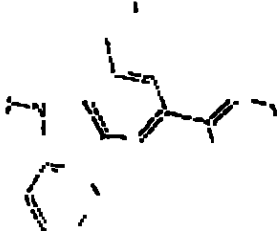
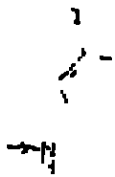
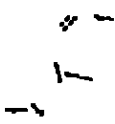
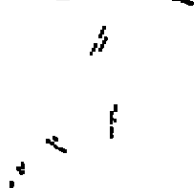
00256

N	U	G L	Y	PF
37		3-OH	3 ^S	168
38		3 OH	3 ^S	186
39		2 OH	2 ^S	120
40		2 OH	2 ^O	142
41		3-OH	3 ^O	148

256 ~~P~~ ~~G~~

00257

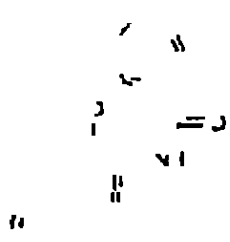
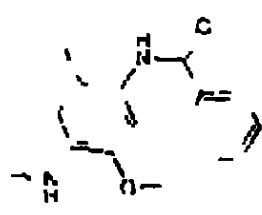
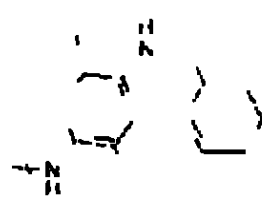
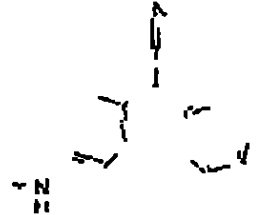
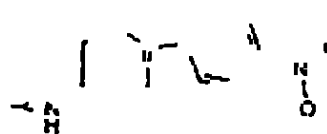
N		G /	Y	IF
42		2-OH	2 ²	147
43		2-OH	2 ⁰	110
44		2 OH	2 ⁰	66
45		2-OH	2 ⁰	150

N	Chemical Structure	G-1	r	Mr
51		2-OH	2.0	166
52		2-OH	2.0	124
53		2-OH	2.0	174
54		2-OH	2.0	166
55		2 OH	2.0	164
56		2 OH	2.0	120

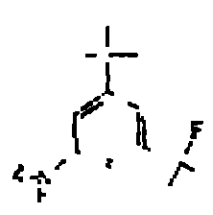
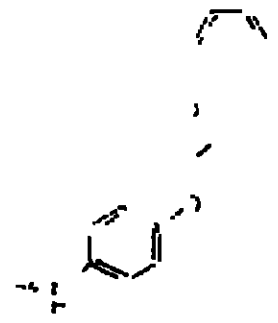
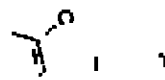
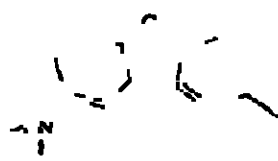
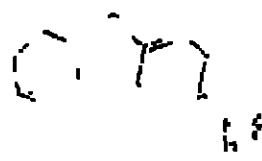
44

258

00283

N		3 7		PF
46		4 OH	5	246
47		3 OH	40	260
48		2 OH	70	226
49		4 OH	50	140
50		4 OH	50	

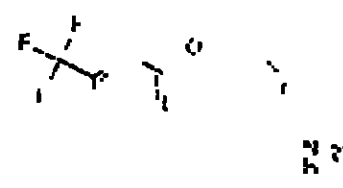
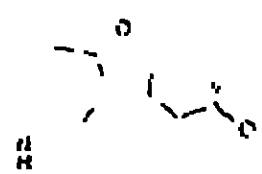
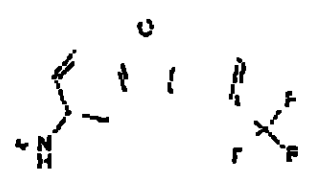
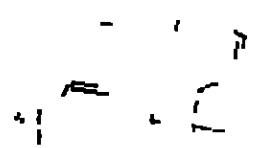
29 8/6 00200

Nº	З	G 2	Y	~
57		OH	3	279
58		OH	0	76
59		OH	0	16
60		OH	OH	284
61		OH	OH	205
62		H(1)	N-N-N	136

250 64

00261

13

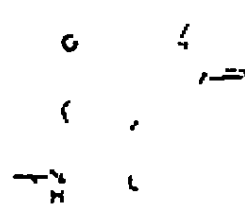
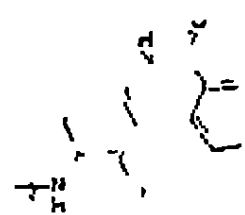
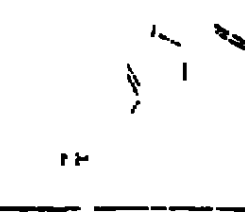
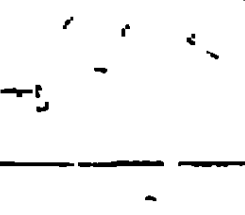
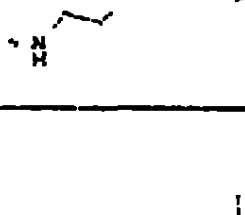
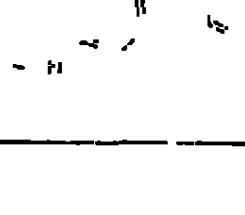
N°	R	G /	Y	Pr
63		HOX	N-VEN	
64		HOX	XOH	271
65		HOX	XOH	274
66		HOX	XOH	252
67		HOX	XOH	272
68		HOX	XOH	294

26

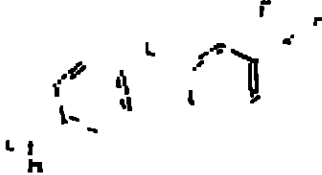
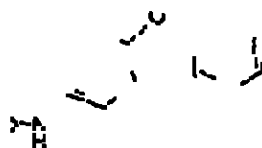
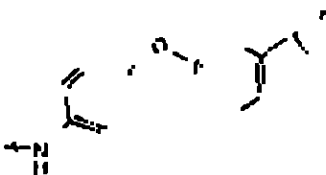
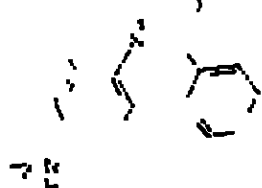
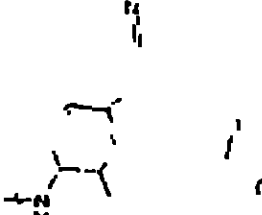
261

00282

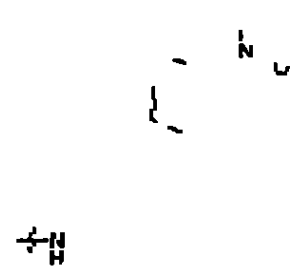
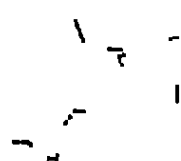
11

N°	22	G	Y	FF
69		CH	CH	256
70		OH	OH	
71		OH	OH	
72		OH	OH	102
73		OH	OH	114
74		OH	OH	

262 *P*
04263

N	Q2	G 2	Y	PF
75		CH_3	CH_3	136
76		CH_3	NH_2	197
77		CH_3	NH_2	199
78		CH_3	OH	
79		CH_3	OH	148

263 78
00264

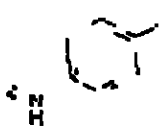
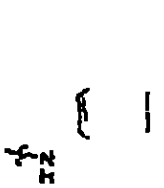
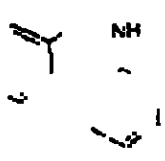
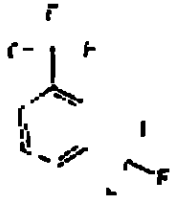
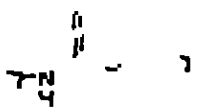
N	2	U /	v	ph
80		OH		
81		OH		277
82		OH		278
83		OH		278
84				

264 ~~78~~
00/65

Nº	2	G 7	v	PF
85		401	γ OH	276
86		401	γ OH	12
87		2 OH	γ OH	113
88		401	γ OH	105
89		401	γ OH	26
90		401	γ OH	135

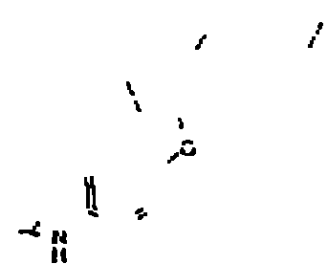
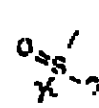
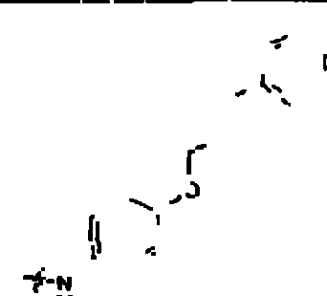
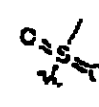
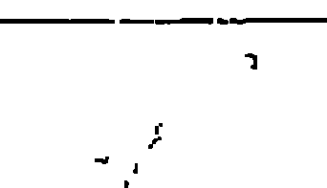
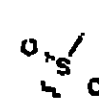
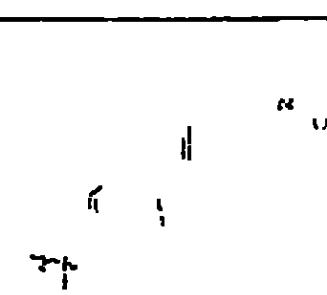
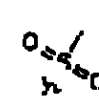
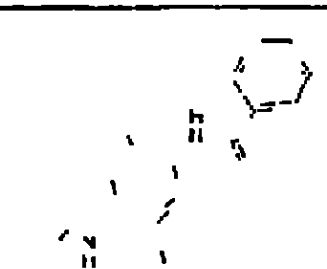
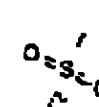
265 48

00268

N	Q2	G L	Y	PC
91		OH		
92		OH		
93		OH		
94		OH		170
95		OH		142

266 *[Signature]*

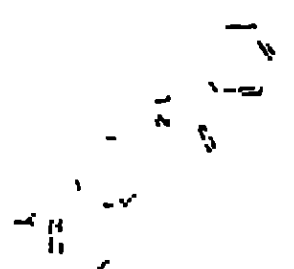
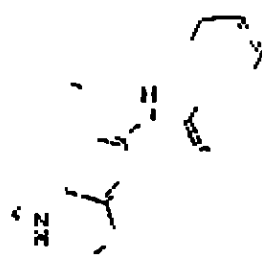
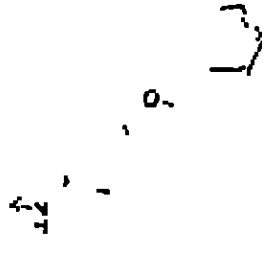
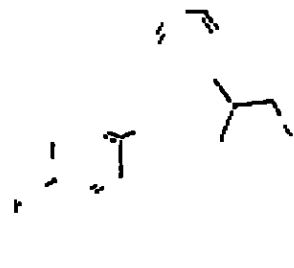
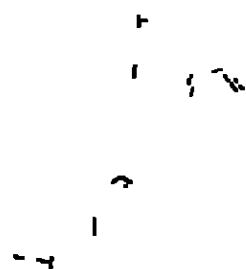
00267

N	Z	C Z	Y	Pr
95		OH		
97		OH		
98		OH		
99		OH		
100		OH		

267 ~~26~~

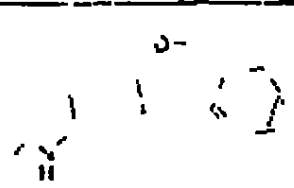
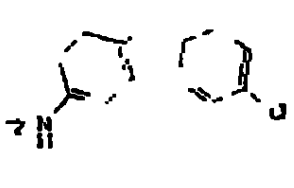
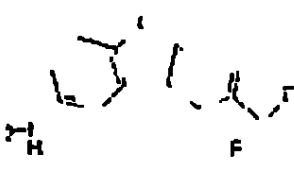
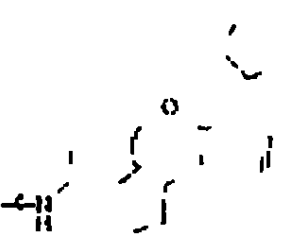
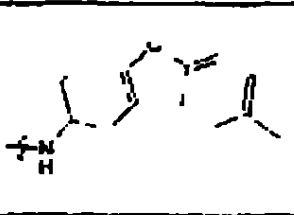
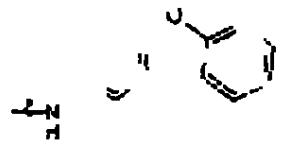
50

00268

N	Chemical Structure	Formula	Y	Ref
101		C_7H_{14}	C_7H_{14}	
102		C_7H_{14}	C_7H_{14}	
103		C_7H_{14}	C_7H_{14}	
104		C_7H_{14}	C_7H_{14}	117
105		C_7H_{14}	C_7H_{14}	

268 ~~78~~

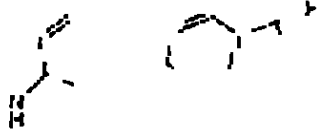
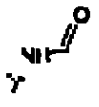
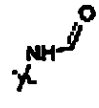
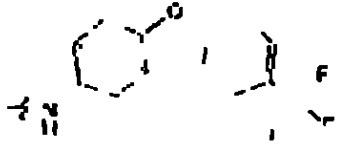
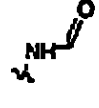
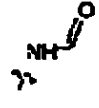
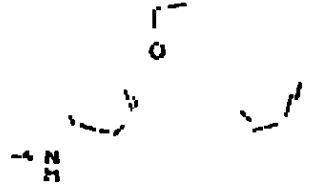
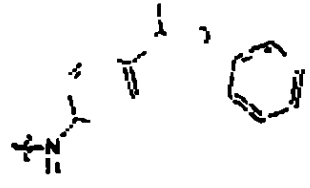
00269

N		G Z	Y	PF
106		2 OH	γ NH ₂	214
107		2 OH	γ NH ₂	252
108		2 OH	γ NH ₂	232
109		2 OH	γ NH	246
110		2 OH	γ NH ₂	227
111		2 OH	γ NH ₂	208

44-270

269

00270

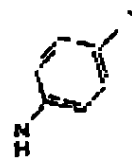
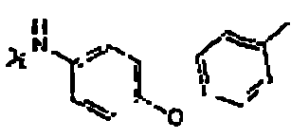
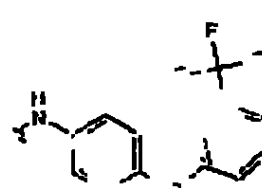
N	Q2	G 2	Y	PF
112		2 OH		208
113		1 OH		195
114		2 OH		188
115		2 OH		173
116		1 OH		170
117		1 OH		143
118		2 OH		230

28

270

00271

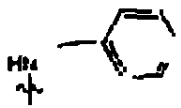
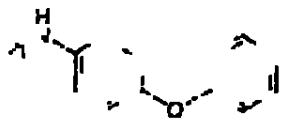
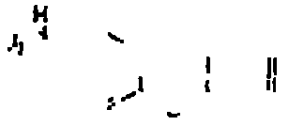
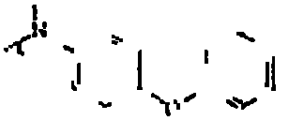
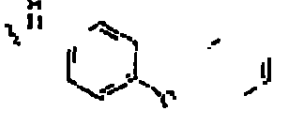
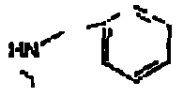
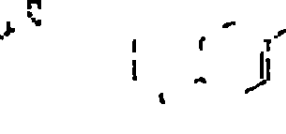
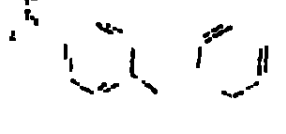
87

N°	Q2	G Z	Y	PF
119		HO-	N=N=N	128
120		HO-	N=N	232
121		HO-	NH	
122		HO-	O=C-NH	
123		HO-	O=C-NH	
124		HO-	O=C-NH	
125		HO-	O=C-NH	

96

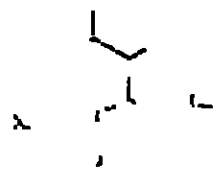
27/00/72

51

N°	R2	G 2	Y	PF
126				
127				
128				
129				
130				
131				
132				
133				

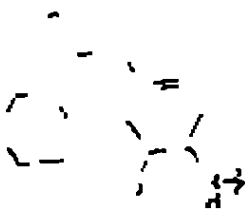
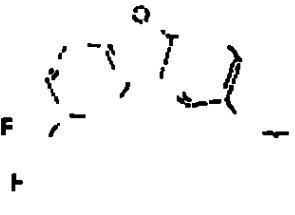
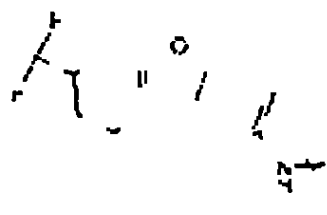
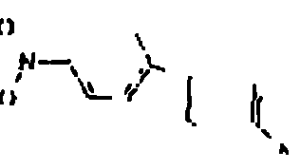
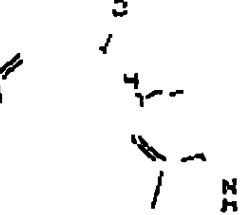
1/6
22
00273

Table 2

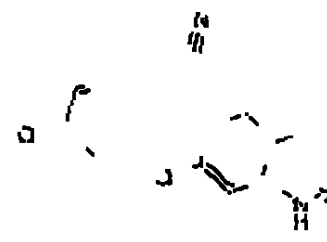
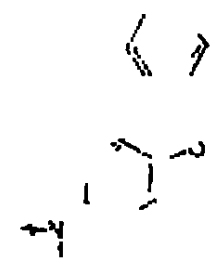
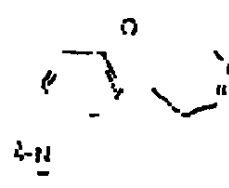


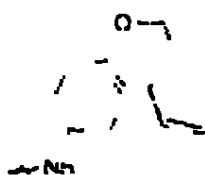
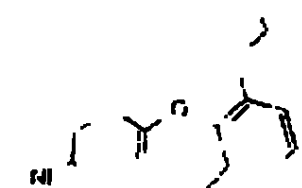
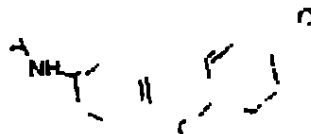
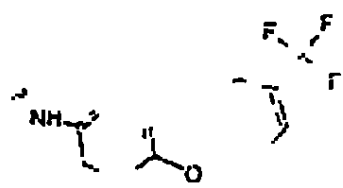
N°	Q2	CZ	Y	X2	PF
134		2OH	2H	2H	15b
135		2OH	2H	2H	158
36		2H	2H	2H	258

76
223
00274

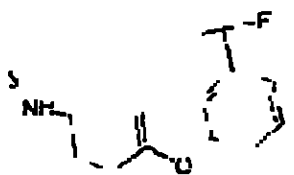
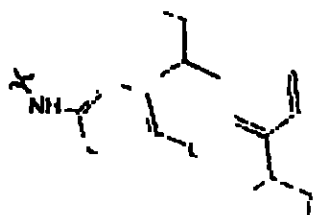
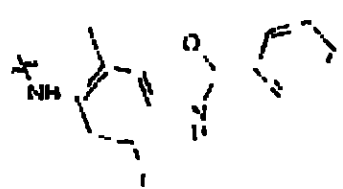
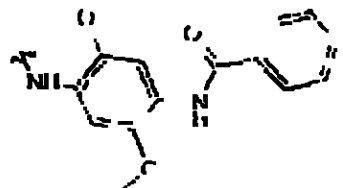
N	Q2	G-Z	Y	X2	PF
137		10-2	-H	-H	244
138		HO 2	-H	-H	156
139		10-2	-H	-H	150
140		HO 2	-H	-H	
141		HO 2	-H	-H	275

274
60275

N	Q2	G-Z	Y	X2	OF
142		H ⁺	-H	-H	78
143		-OH	-H	-H	114
144		-OH	-H	-H	128
115		-H	-H	Br ⁺	120

N°	ZZ	C-Z	Y	XZ	PF
146		-H	-H	Br	146
147		-OH	-H	-H	
148		-H	-H	Br	151
149		-H	-H	Br	142
150		-H	-H	Br	155

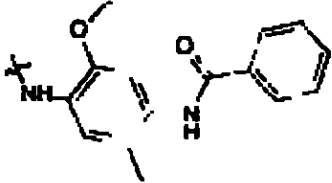
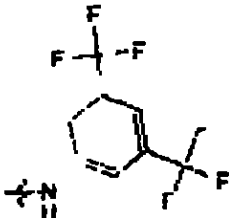
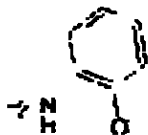
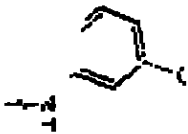
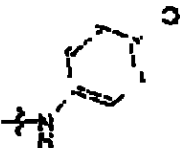
SP
276
60277

Nº	Q²	G-Z	Y	X2	PF
151		-H	-H	Br ₂	126
152		-H	-H	Br ₂	140
153		-H	-H	Br ₂	262
154		-H	-H	Br ₂	251

277

00278

90

N°	Q2	G-2	Y	X2	PF
155		$\frac{1}{2}H$	$\frac{1}{2}H$	$\frac{Br}{X}$	239
156		$\frac{1}{2}OH$	$\frac{1}{2}H$	$\frac{1}{2}H$	176
157		$\frac{1}{2}OH$	$\frac{1}{2}H$	$\frac{1}{2}H$	178
158		$\frac{1}{2}OH$	$\frac{1}{2}H$	$\frac{1}{2}H$	172
159		$\frac{1}{2}OH$	$\frac{1}{2}H$	$\frac{1}{2}H$	160

45
278
00279
|

Ejemplo 4 Compuesto n° 171

4-cloro-3-mercapto-N-para-[3(trifluorometil)fenoxi]fenilpicolinamida

5 A una solución de 100 mg (0.25 mmoles) de 4-cloro-N-
para-[3(trifluorometil)fenoxi]fenilpicolinamida
(preparada a partir del ácido picolínico según el método
descrito en *Heterocycles* 47 (1998) 811) en 2 ml de
tetrahidrofurano anhidro a 78 °C se añadieron en 15
10 minutos 0.32 ml de una solución comercial 2M de α-
isopropilamido de litio. Después de una hora de
agitación a -78°C se añadieron 103 mg (0.40 mmoles) de
azufre. La mezcla se agitó tres horas más a -78°C y
después se trata con una solución acuosa saturada de
15 cloruro de amonio. A continuación se retiró el baño frío.
Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo
con diclorometano (2x1 ml). Las fases orgánicas reunidas
se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se
concentran. El residuo se purificó por cromatografía
20 con gel de sílice (diclorometano/metanol 97/3). Se
obtuvieron 61 mg (rendimiento 57 %) de un sólido naranja
(APCI 123 M 1).

2. **Ejemplo 5** Compuesto n° 186

**4-cloro-3-[[[4-metoxifenil]metil]tio]-N-para-[3-(trifluo-
rometil)fenoxi]fenilpicolinamida**

30 A una solución de 3.71 g (8.73 mmol) de 4-cloro-3-
mercapto-N-para-[3(trifluorometil)fenoxi]fenilpicolina-
mida y de 1.21 ml (1 equivalente) de trietilamina en 75
ml de tetrahidrofurano se añaden lentamente 1.38 ml de
cloruro de 4-metoxibencilo. Después de 24 horas de
agitación a temperatura ambiente la mezcla de reacción
35 se lava con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato

85

279

00230

de magnesio anhidro y se evapora. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/heptano 50/50). Se obtienen 2.94 g (rendimiento 62 %) de un aceite oscuro (APCI+ 545 M+1).

5

Ejemplo 6 Compuesto n° 199

4-azido-3-[[[4-metoxifenil]metil]tio]-N-para-[3-(trifluorometil)fenoxi]fenilpicolinamida

10

Una mezcla de 50 g (0.092 mmol) de 4-cloro-3-[[[4-metoxifenil]metil]tio]-N-para-[3-(trifluorometil)fenoxi]fenilpicolinamida 30 mg (5 equivalentes) de nitruro de sodio y 1 ml de dimetilformamida se calentó a 60°C durante cinco horas. Después de enfriamiento el disolvente se evaporó bajo vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/heptano 50/50). Se obtuvieron 29 mg (rendimiento 57 %) de un aceite amarillo (APCI+ 552 M+1).

20

Ejemplo 7 Compuesto n° 207

Preparación de la 4-amino-3-mercapto-N-para-[3-(trifluorometil)fenoxi]fenilpicolinamida

25

A una solución de 200 mg (0.36 mmol) de 4-azido-3-[[[4-metoxifenil]metil]tio]-N-para-[3-(trifluorometil)fenoxi]fenilpicolinamida se añadieron 228 mg (2.4 equivalentes) de trifenilfosfina. La mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente y después se trató con 1 ml de una solución acuosa al 5% de ácido clorhídrico. Después de 10 minutos las dos fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice.

35

96
200
00/81

(acetato de etilo/heptano 50 50) Se obtuvieron 99 mg (rendimiento 68 %) de un solido blanco (APCI+ 404 M-1)

5 Ejemplo 8 Compuesto n° 190

4-iso-butilamino-3-{[(4-metoxifenil)metil]tio}-N-para-
[3-(trifluorometil)fenoxi]fenilpicolinamida

Una solucion de 50 mg (0 092 mmol) de 4 cloro 3-
10 {[(4-metoxifenil)metil]tio}-N-para-[3-(trifluorometil)fe-
noxi]fenilpicolinamida en 1 ml de iso-butilamina se
calento a 60°C durante 2- horas Despues de enfriamiento
se evaporo la amina en exceso y el residuo se purif.có
por cromatografia sobre gel de silice (acetato de
15 etilo/heptano 50 50) Se obtuvieron 29 mg (rendimiento
54 %) de un aceite incoloro (APCI+ 582 M+1)

Ejemplo 9 Compuesto n° 198

4-iso-butilamino-3-mercapto-N-para-[3-(trifluorometil)fe-
20 noxi]fenilpicolinamida

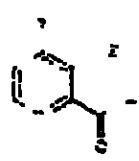
Una solución de 25 mg (0 043 mmol) de 4-iso-
butilamino-3-{[(4-metoxifenil)metil]tio}-N-para-[3-(tr-
fluorometil)fenoxi]fenilpicolinamida y de 45 ml '10
25 equivalentes) de méta-cresol en 0 6 ml de ácido
trifluoroacetico se calentaron a 70°C durante 24 horas
Despues de enfriamiento el ácido trifluoroacetico se
evaporo y el residuo se alcalinizó ligeramente con una
solucion acuosa saturada de bicarbonato de sodio La
30 mezcla se neutralizó hasta pH=7 con una solución acuosa
saturada de cloruro de amonio y se extrajo con
diclorometano Las fases orgánicas reunidas se secaron
sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron El
residuo se purifico por cromatografia sobre gel de sílice
35 (acetato de etilo/heptano 50 50) Se obtuvieron 12 mg

Op,
28/
00282

(rendimiento 38 %) de un sólido amarillo (APCI+ 462
M+1)

Los compuestos descritos en la tabla 3 siguiente se
s prepararon de manera análoga

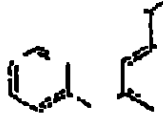
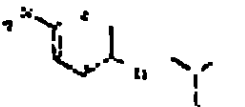
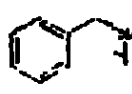
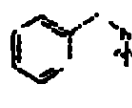
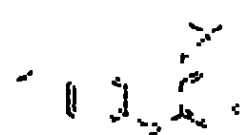
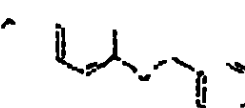
Table 3



N	Q2	Y	M _{calc}	M _{obs}
160			460	461 (M+1)
161			461	462 (M+1)
162			584	
163			396	
164			450	

283

00284

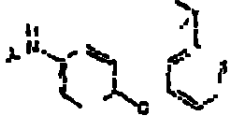
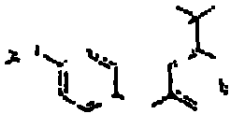
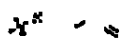
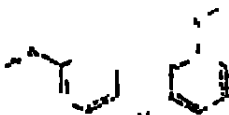
N	Q2	G Z	Y	Masa teórica	Masa observada
165				438	
166				433	432 (M-1)
167				455	55 (M+1)
168				500	510 (m+1)
169				455	
170				370	360 (M-1)
171				424	424 (M+1)

284
 00285

11

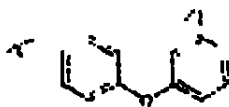
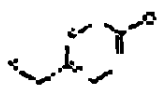
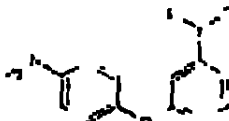
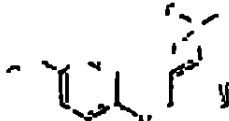
N	Q ²	Z	Y	Masa teórica	Masa observada
12				42	422 (M+1)
14				421	
14				423	
15				391	392 (M+1)
16				407	408 (M+1)
17				412	413 (M+1)
18				466	467 (M+1)

205
 64286
 701

N	C ²	Z	Y	Mass theory	Mass observed
179			- 1	480	479 (M+1)
180			+	484	485 (M+1)
181			+	514	515 (M+1)
182			+	486	
183			+	452	453 (M+1)
184			+	487	487 (M+1)
185			+	438	439 (M+1)

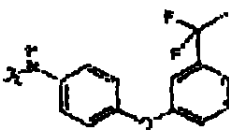
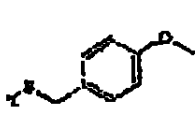
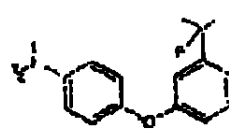
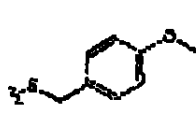
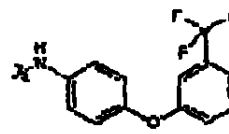
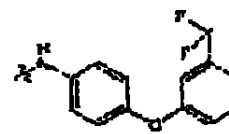
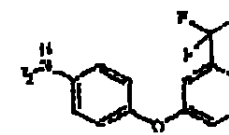
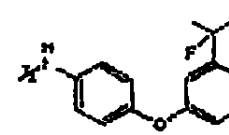
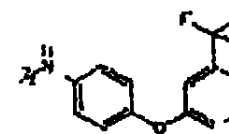
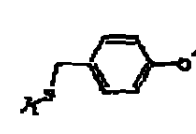
286 ~~SP~~
00287

(iii)

N	Q2	Z	Y	Masa teórica	Masa observada
184				544	545 (M+1)
187				539	540 (M+1)
188				567	568 (M+1)
189				581	582 (M+1)
190				581	582 (M+1)
191				593	592 (M+1)
192				579	580 (M+1)

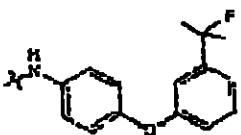
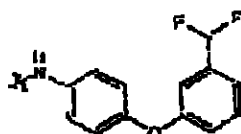
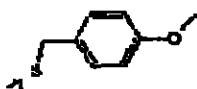
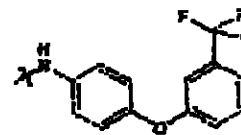
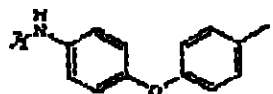
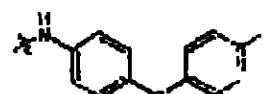
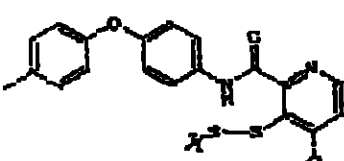
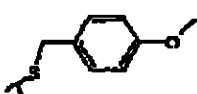
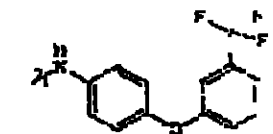
- 100

00288

N	O2	C Z	Y	Masa teórica	Masa observada
193				567	568 (M+1)
194				553	554 (M+1)
195				419	419 (M-1)
196				447	448 (M+1)
197				461	
198				481	480 (M-1)
199				551	552 (M+1)

200 40
00289

- 101

N	O2	G 7	Y	Masa teorica	Masa observada
200				553	554 (M+1)
201				615	616 (M+1)
202				473	
203				284	285 (M+1)
204				370	371 (M+1)
205				738	389 (M/2)
206				490	491 (M+1)
207				405	404 (M-1)

102 -

209 70/
00280

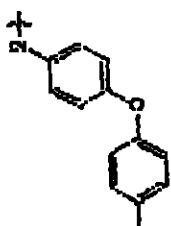
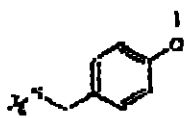
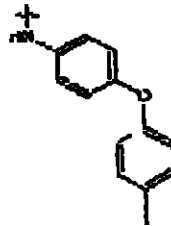
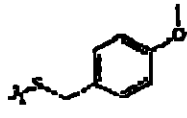
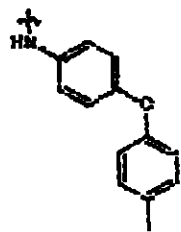
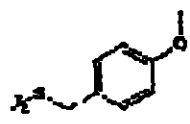
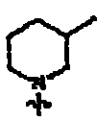
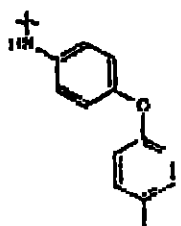
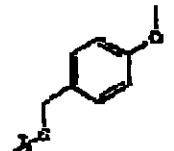
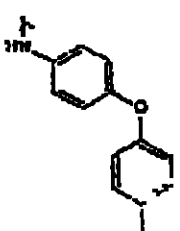
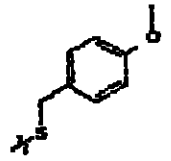
Nº	Q2	G Z	Y	Masa teórica	Masa observada
208			+0	384	385 (M+1)
209			+0	398	399 (M+1)
210			+0	412	413 (M+1)
211			+0	412	413 (M+1)
212			+0	426	427 (M+1)
213			+0	460	461 (M+1)
214			+0	410	411 (M+1)
215			+0	500	501 (M+1)
216				827	528 (M+1)

290 96,
00291

N	Q2	G 2	Y	Masa teórica	Masa observada
217				539	554 (M+1)
218				485	488 (M+1)
219				513	513 (M+1)
220				474	474 (M+1)
221				511	511 (M+1)
222				557	557 (M+1)
223				539	540 (M+1)

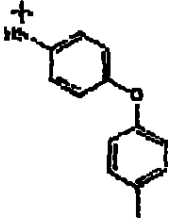
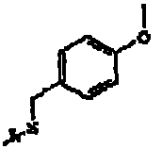
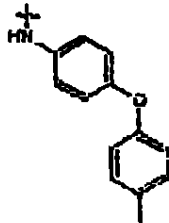
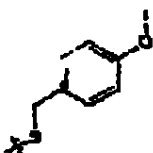
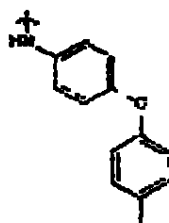
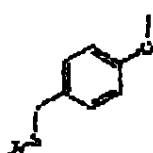
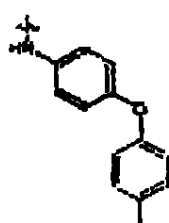
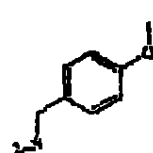
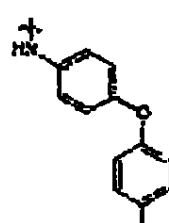
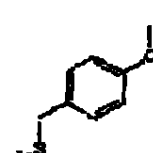
291

64292

N°	Q2	O 7	Y	Masa teórica	Masa observada
224				553	553 (M+1)
225				567	567 (M+1)
226				553	553 (M+1)
227				561	561 (M+1)
228				527	527 (M+1)

- 105

292
08293

Nº	Q2	G Z	Y	Masa teórica	Masa observada
229				513	513 (M+1)
230				511	511 (M+1)
231				513	513 (M+1)
232				525	525 (M+1)
233				499	499 (M+1)

293

00294

106 -

N°	Q2	G-Z	Y	Masa teórica	Masa observada
234				527	528 (M+1)
235				501	
236				497	470 (M+1 28)
237				433	432 (M+1)
238				433	432 (M+1)
239				441	442 (M+1)
240				391	392 (M+1)
241				393	394 (M+1)

294
E/1
00285

Ejemplos de actividades biológicas de los compuestos de la invención

Ejemplo A Ensayo in vivo sobre *Alternaria brassicae*
5 (*Alternariosis* de las crucíferas)

Una suspensión acuosa de concentración 2 g/l de la materia activa ensayada se obtuvo por trituración fina de esta en la mezcla siguiente

- 10 - Agua
- Agente tensioactivo Tween 80 (oleato del derivado polioxietilenado de sorbitán) diluido al 10% en agua 5 ml/mg de materia activa
- 15 - Arcilla soporte inerte c s p 100%

Esta suspensión acuosa se diluyó seguidamente con agua con el fin de obtener la concentración deseada en materia activa

- 20 Plantas de rábanos (variedad Pernot) en cubiletes sembrados sobre un sustrato de turba-tierra puzolana 50/50 y cultivados a 18-20°C se trataron en la etapa de los cotiledones por pulverización de la suspensión acuosa descrita anteriormente

- 25 Las plantas utilizadas como testigos se trataron con una solución acuosa que no contenía la materia activa

Después de 24 horas, las plantas se contaminaron por pulverización de una suspensión acuosa de esporas (40 000 esporas por cm³) de *Alternaria brassicae*. Las esporas se recogieron en un cultivo de 12-13 días de edad

- 30 Las plantas de rábanos contaminadas se pusieron en incubación durante 6-7 días a aproximadamente 18°C, en atmósfera húmeda

La calificación se efectuó 6 a 7 días después de la contaminación por comparación con las plantas testigos

295
60/96

En estas condiciones se observó a la dosis de 250 g/ha una buena protección (al menos 50%) o total con los compuestos siguientes 108 110 112, 115 116, 130 133

5

Ejemplo B Ensayo in vivo sobre *Septoria nodorum* (septoriosis del trigo)

10 Una suspensión acuosa, de concentración 2 g/l de la materia activa ensayada se obtuvo por trituración fina de ésta en la mezcla siguiente

- Agua
- Agente tensioactivo Tween 80 (oleato del derivado polioxietilenado de sorbitán)
- 15 diluido al 10% en agua 5 ml/mg de materia activa
- Arcilla soporte inerte c s p 100%

20 Esta suspensión acuosa se diluyó seguidamente con agua con el fin de obtener la concentración deseada de materia activa

Plantas de trigo (de la variedad Scipion) en cubiletes sembrados sobre un sustrato de turba-tierra puzolana 50/50 y cultivados a 12°C, se trataron en la etapa de una hoja (10 cm de altura) por pulverización de
25 la suspensión acuosa descrita anteriormente

Las plantas utilizadas como testigos se trataron con una solución acuosa que no contenía la materia activa

Después de 24 horas las plantas se contaminaron por pulverización de una suspensión acuosa de esporas
30 (500 000 esporas por cm³) de *Septoria nodorum* Las esporas se recogieron en un cultivo de 7 días de edad

Las plantas de trigo contaminadas se pusieron en incubación durante 72 horas a aproximadamente 18°C en atmósfera húmeda y luego durante 14 horas a 90% de
35 humedad relativa

296
00297

La calificación se efectuó 15 a 20 días después de la contaminación, por comparación con las plantas testigos

En estas condiciones se observó a la dosis de 250 g/ha una buena protección (al menos 50%) o total con los compuestos siguientes 108 110, 112 133

Ejemplo C Ensayo in vivo sobre Magnaporthe grisea (piriculariosis del arroz)

10

Una suspensión acuosa de concentración 50 mg/l de la materia activa ensayada se obtuvo por trituración fina de ésta en la mezcla siguiente

- Agua
- Acetona al 2%

15

Plantas de arroz (de la variedad Koshihikariki) sembradas en suelo de KUREHA y cultivadas en un tiesto de plástico de 33 cm² hasta la etapa de 3-4 hojas, se trataron por pulverización de la suspensión acuosa precedentemente descrita

20

Las plantas utilizadas como testigos se trataron con una solución acuosa que no contenía materia activa

24 horas después del tratamiento las plantas se contaminaron por pulverización de una suspensión acuosa de esporas (500 000 esporas por cm³) de *Magnaporthe grisea*

25

Las plantas de arroz contaminadas se colocaron en un incubador durante 24 horas a 25°C en atmósfera húmeda, y luego durante 5 a 7 días en una cámara de incubación a 20-25°C y 70-90% de humedad relativa

30

La calificación se efectuó 5 a 7 días después de la contaminación, por recuento de las lesiones sobre la primera hoja de la planta

9/1
297
00/98.

En estas condiciones, se observó a la dosis de 250 g/ha una buena protección (al menos 50%) o total con los compuestos siguientes 62 114 115

5

Ejemplo D Ensayo in vivo sobre *Erysiphe graminis* f sp *tritici* (oidio del trigo)

10 Una suspensión acuosa, de concentración 2 g/l de la materia activa ensayada, se obtuvo por trituración fina de ésta en la mezcla siguiente

- Agua
- Agente tensioactivo Tween 80 (oleato del
15 derivado polioxietilenado de sorbitán)
diluído al 10% en agua 5 ml/mg de materia
activa
- Arcilla soporte inerte c s p 100%

20 Esta suspensión acuosa se diluyó seguidamente con agua con el fin de obtener la concentración deseada de materia activa

Plantas de trigo (de la variedad Audace) en tiestos sembrados sobre un sustrato de turba-tierra puzolana 50/50 y cultivados a 12°C, se trataron hasta la etapa de
25 una hoja (10 cm de altura) por pulverización de la suspensión acuosa descrita anteriormente

Las plantas utilizadas como testigos se trataron con una solución acuosa que no contenía la materia activa

Después de 24 horas las plantas se contaminaron por
30 espolvoreamiento con esporas de *Erysiphe graminis* f sp *Triticum* efectuándose el espolvoreamiento con ayuda de plantas enfermas

La calificación se efectuó 7 a 14 días después de la contaminación en comparación con las plantas testigos

298
00289

En estas condiciones se observó a la dosis de 500 g/ha una buena protección (al menos 50%) o total con el compuesto descrito en el ejemplo 108

5

Ejemplo E Ensayo in vivo sobre *Rhizoctonia solani*
(Rizotona del arroz)

10

Una suspensión acuosa, de concentración 100 mg/l, de la materia activa ensayada se obtuvo por trituración fina de ésta en la mezcla siguiente

- Agua
- 15 - Acetona al 2%

Plantas de arroz (de la variedad Koshihirakari) sembradas en suelo de KUREHA y cultivadas en un tiesto de plástico de 33 cm² hasta la etapa de 7-8 hojas, se trataron por pulverización de la suspensión acuosa
20 precedentemente descrita

Las plantas utilizadas como testigos se trataron con una solución acuosa que no contenía materia activa

Después de 24 horas cada planta se contaminó por deposición de un disco tratado con agar de cultivo
25 fungico tomado sobre un cultivo de *Rhizoctonia solani* sobre PDA entre el tallo y la vaina foliar

Las plantas contaminadas se incubaron a continuación durante 24 horas a 25°C en una atmósfera al 100% de humedad y a continuación se incubaron durante 5 a 7
30 días a una humedad relativa comprendida entre 70 y 90%

La calificación se efectuó 7 días después de la contaminación por medida de la altura de la lesión sobre la planta en comparación con los controles

En estas condiciones, a una dosis de 100 ppm, una buena protección (al menos 50%) se observó con los compuestos descritos como en el ejemplo 62, 133

5

**Ejemplo F Ensayo in vivo sobre *Septoria tritici*
(septoriosis del trigo)**

10 Una suspensión acuosa de concentración 1,5% de la materia activa ensayada se obtuvo por trituración fina de ésta en una formulación del tipo suspensión concentrada, por ejemplo tal como la descrita en los ejemplos anteriores denominados SC1 SC2 o SC3)

15 Esta suspensión acuosa se diluyó seguidamente con agua con el fin de obtener la concentración deseada de la materia activa, es decir, 2 g/l

20 Plantas de trigo (de la variedad Scipion) en cubiletes sembrados sobre un sustrato de turba-tierra puzolana 50/50 y cultivados a 12°C se trataron hasta la etapa de una hoja (10 cm de altura) por pulverización de la suspensión acuosa descrita anteriormente

Las plantas utilizadas como testigos se trataron con una solución acuosa que no contenía la materia activa

25 Después de 24 horas, las plantas se contaminaron por pulverización de una suspensión acuosa de esporas (500 000 esporas por ml) de *Septoria tritici*. Las esporas se recolectaron en un cultivo de 15 días de edad y se pusieron en suspensión en una suspensión nutritiva compuesta de

- 30
- 1.5 g/l de gelatina
 - 0.5 g/l de oleato de sodio
 - 24 g/l de PDB

Las plantas de trigo contaminadas se pusieron en incubación durante 72 horas a aproximadamente 20°C, al 100% de humedad relativa y luego durante 15 días al 80% de humedad relativa

- 5 La calificación se efectuó 15 a 20 días después de la contaminación en comparación con las plantas testigos
- En estas condiciones, se observó a la dosis de 500 g/ha una buena protección (al menos 50%) con los compuestos descritos como ejemplo 108