

CASTELLANOS & Co.
A B O G A D O S
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

Señor

Director de la División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-040719- -00004-0000

Fecha: 2012-04-17 14:08:52 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 24

Re.: Expediente No. **08 040719**

Solicitud de patente para la invención: **“DERIVADOS DE AMIDA HETEROCICLICA
UTILES COMO MICROBIOCIDAS”**

Solicitante: **SYNGENTA PARTICIPATIONS AG**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pié de mi firma, en atención a su oficio No. **1069** notificado el 26 de enero de 2012, atentamente me perrnito dar repuesta al mismo de la siguiente manera:

Ante las observaciones del examinador:

Excepción a la Patentabilidad

“El objeto de la reivindicación 10 no es patentable de acuerdo con el artículo 20 D. 486 literal (d)”

El solicitante presenta un nuevo pliego reivindicatorio de 7 reivindicaciones, en el cual se han eliminado las reivindicaciones 2, 3, 5 y 10, limitándose la invención a definiciones de la anterior reivindicación 3, de la cual se retiró la frase “preferiblemente” para mejorar la claridad.

Adicionalmente, la nueva reivindicación 5 se encuentra dirigida al compuesto (9-diclorometilen-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalen-5-il)-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico, el cual corresponde al compuesto 13.01 que aparece en

la tabla 16 de la Descripción. Y en la anterior reivindicación 8, los compuestos de fórmula "B" y "C" han sido retirados, y los sustituyentes R4 y R5 han sido limitados de acuerdo con el sustento descriptivo.

Nivel inventivo

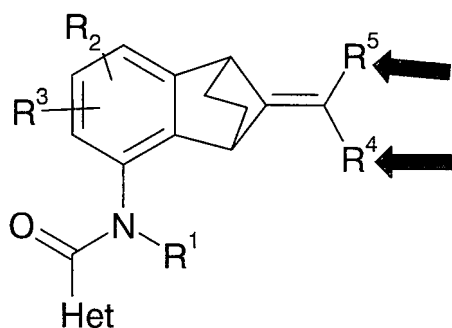
"La diferencia entre la invención, definida por la reivindicación 1 y el compuesto D1 (WO2004035589), consiste en que los radicales R4 y R5 se seleccionan independientemente de halo, ciano y nitro; o uno de R4 y R5 es hidrógeno y el otro se selecciona de halo, ciano y nitro.

Esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja a los compuestos de fórmula I reclamados en esta solicitud, porque no parecen presentar una mayor actividad microbicida según lo establecido en la Descripción.

Teniendo en cuenta que D1 ya divulgaba compuestos derivados de amida tricíclica, útiles para el control o prevención de las infestaciones de plantas por microorganismos fitopatógenos, es especial, hongos, la persona medianamente versada en la materia habría inferido sin mucho esfuerzo de su parte, reemplazar un grupo metilo o etilo por un grupo con similares características estéricas como halo, ciano o nitro, lo cual es una práctica común en los estudios de relación estructura-actividad, para obtener más compuestos con la misma actividad.

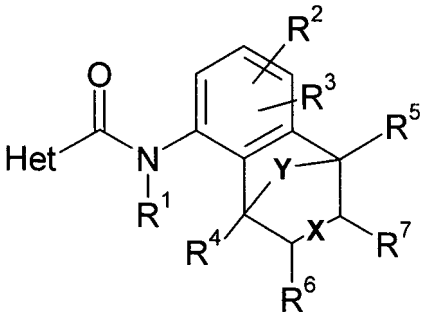
Los compuestos intermediarios de la reivindicación 8 no son inventivos porque el compuesto final obtenido no es inventivo"

En cuanto a las objeciones del examinador sobre el nivel inventivo, manifiesto que la presente invención reclama compuestos de fórmula I, que presentan un patrón de sustitución específico en el grupo alqueno del anillo ciclohexano:



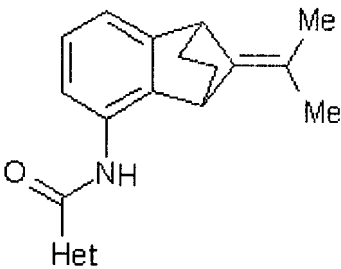
Como puede observarse, ambos sustituyentes R4 y R5 tienen los mismos significados y están definidos como fluor, cloro, bromo, iodo o ciano. Este único patrón de sustitución lleva a compuestos con una actividad fungicida sorprendente a una tasa de aplicación muy baja.

Por otro lado, D1 se relaciona con derivados heterocíclicos de carboxamida de fórmula I que tienen propiedades fungicidas.

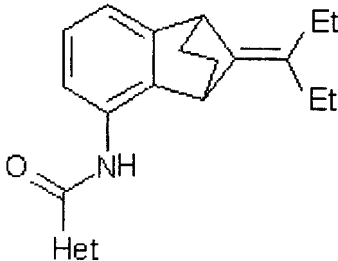


(Fórmula I de WO 2004/035589)

Donde el sustituyentes "Y" corresponde al grupo $C=C(R_5)R_6$ de los compuestos de fórmula I de acuerdo con la presente invención. Y está definido en una forma muy amplia y puede ser O, S, N(R¹¹) o (CR¹²R¹³)(CR¹⁴R¹⁵)_m(CR¹⁶R¹⁷)_n; m es 0 o 1; n es 0 o 1; R¹ es hidrógeno, alquiloC₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, haloalcoxiC₁₋₄, CH₂C≡CR¹⁸, CH₂CR¹⁹=CHR²⁰, CH=C=CH₂ o COR²¹; donde los sustituyentes R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁷ a su vez tienen una pluralidad de significados.



Z.230



Z.231

De este modo, el examinador comparó la solicitud de la referencia con los compuestos de los ejemplos Z.230 y Z.231 de D1, los cuales presentan grupos alquenilo disustituídos donde ambos sustituyentes son idénticos (en este caso ambos representan el mismo grupo metilo o etilo). Sin embargo, en el arte previo no se encuentra ninguna enseñanza que sugiera a una persona versada en la materia técnica la presencia del grupo alquenilo específico reivindicado y la unión de dos sustituyentes idénticos seleccionados de fluor, cloro, bromo, iodo o ciano como se define en los compuestos de fórmula I de acuerdo con la presente invención.

CASTELLANOS & Co.

ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

En el presente caso debe tenerse en cuenta que en el documento D1 se divulgan unos 6.110 derivados tricíclicos de amina. Por tanto, la selección de dos compuestos dentro de esta gran variedad de fórmulas, para comparar con la presente invención, es indicio claro de que el examinador realizó una evaluación errónea del nivel inventivo, por cuanto sus afirmaciones se basan en un análisis retrospectivo, en el cual llevó a cabo una búsqueda inducida para hallar compuestos similares a los aquí reivindicados, siendo que D1 presenta una fórmula muy general que no permitiría a la persona versada en la materia técnica llegar a ellos de manera obvia.

Si bien la presente invención no es obvia en vista del arte previo, con el fin de demostrar las propiedades fungicidas de los compuestos de la presente invención sobre los compuestos de la invención sobre D1, presento datos biológicos en que se compara la actividad fungicida de los compuestos de fórmula I de acuerdo con la solicitud de la referencia, con los compuestos estructuralmente más cercanos descritos en D1 (ANEXO 2). De dicho estudio es fácil ver que **los compuestos aquí reclamados presentan una actividad fungicida mayor a la de los compuestos del arte previo a bajas tasas de aplicación.**

Adicionalmente, en el anexo 2 se puede observar que el patrón de sustitución específico que presenta dos átomos de halógeno en el grupo alquénilo (equivalente a Y en D1) es de gran importancia para la alta actividad fungicida de los compuestos de acuerdo con la presente invención. Si bien la variación del heterociclo "Het" de pirazol a piridina, pirrol y tiazol conduce a una variación en la actividad fungicida, **los compuestos aquí reclamados son siempre superiores en sus propiedades fungicidas cuando se los compara con los compuestos estructuralmente más cercanos del arte previo.**

Entonces, es evidente que a pesar de la cercanía estructural de los compuestos aquí reivindicados y los del arte previo, **la presente invención demuestra un efecto técnico sorprendente en las propiedades fungicidas, el cual no puede ser derivado en forma alguna de las enseñanzas del arte previo.** Por tanto, debe reconocerse el nivel inventivo de la presente solicitud.

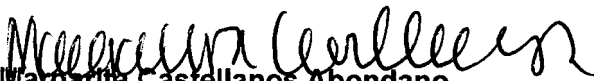
En conclusión, solicito a su Despacho conceder el privilegio de patente a la presente invención toda vez que las objeciones planteadas por su Despacho han sido claramente superadas.

CASTELLANOS & Co.
ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

Anexos

1. Nuevo capítulo reivindicatorio
2. Datos comparativos

Del Señor Director,


Margarita Castellanos Abondano
C.C. No. 39.779.654 de Usaquén
T.P.A. No. 70.819 de C.S.J.
Calle 94 A No. 7 A-09 – Bogotá, D.C.
Tel.: 7560770

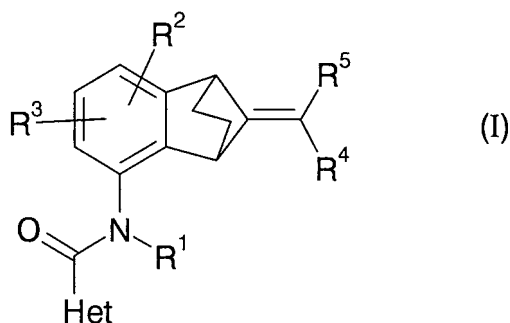
Bogotá, D.C.

07 JUL 2012

Memorial de respuesta a examen de fondo/P1596

Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula (I):



5

en donde Het es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos, cada uno independientemente seleccionado de oxígeno, nitrógeno y azufre, donde el anillo está sustituido por los grupos R^6 , R^7 y R^8 ;

- 10 R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , $CH_2C\equiv C-R^9$, $CH_2CR^{10}=CHR^{11}$, $CH=C=CH_2$ o COR^{12} ;

R^2 y R^3 son cada uno, independientemente, hidrógeno, halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} o haloalcoxi C_{1-4} ;

R^4 y R^5 son ambos fluoro, cloro, bromo, iodo o ciano;

- 15 R^6 , R^7 y R^8 son cada uno, independientemente, hidrógeno, halo, ciano, nitro, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} alquilo(C_{1-4}), haloalcoxi C_{1-4} alquilo(C_{1-4}) o haloalcoxi C_{1-4} , siempre que al menos uno de R^6 , R^7 y R^8 no sea hidrógeno;

R^9 , R^{10} y R^{11} son cada uno, independientemente, hidrógeno, halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} alquilo(C_{1-4}); y

- 20 R^{12} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-4} alquilo(C_{1-4}), alquiltio C_{1-4} alquilo(C_{1-4}), alcoxi C_{1-4} o arilo.

2. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^4 y R^5 son ambos fluoro.

25

3. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Het es 2-alquil C_{1-4} -4-haloalquil C_{1-4} tiazol-5-ilo, 2-halo-pirid-3-ilo, 1-alquil C_{1-4} -4-haloalquil C_{1-4} pirrol-3-ilo, 1-alquil C_{1-4} -3-haloalquil C_{1-4} pirazol-4-ilo o 1-alquil C_{1-4} -3-haloalquil C_{1-4} pirazol-4-ilo; R^1 , R^2 y R^3 son todos hidrógeno; y R^4 y R^5 son ambos halo.

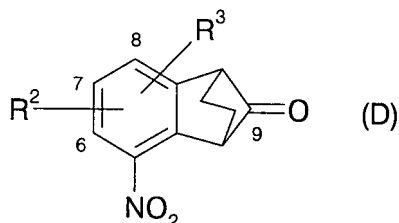
30

4. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Het es 2-metil-4-trifluorometiltiazol-5-ilo, 2-cloro-pirid-3-ilo, 1-metil-4-trifluorometil-pirrol-3-ilo, 1-metil-3-trifluorometilpirazol-4-ilo o 1-metil-3-difluorometilpirazol-4-ilo; R^1 , R^2 y R^3 son todos hidrógeno; y R^4 y R^5 son ambos fluoro, ambos cloro o ambos bromo.

5

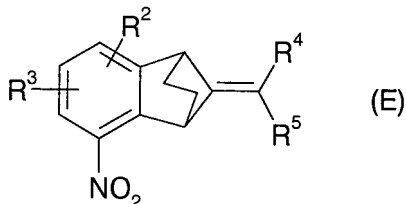
5. El compuesto (9-diclorometilen-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalen-5-il)-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico de acuerdo con la reivindicación 1.

6. Un compuesto de fórmula (D):

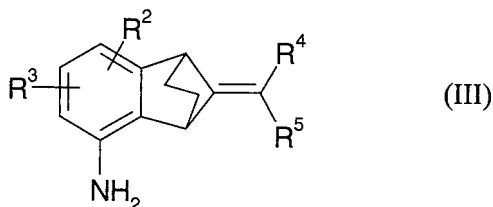


10

en donde R^2 y R^3 son cada uno, independientemente, hidrógeno, halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} o haloalcoxi C_{1-4} ; o un compuesto de fórmula (E):



incluidos los isómeros *E* y *Z* individualmente, cuando éstos existen, o en mezclas, en donde R^2 y R^3 son cada uno, independientemente, hidrógeno, halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} o haloalcoxi C_{1-4} ; y R^4 y R^5 son ambos fluoro, cloro, bromo, iodo o ciano; o un compuesto de fórmula (III):



incluidos los isómeros *E* y *Z* individualmente, cuando éstos existen, o en mezclas, en donde R^2 y R^3 son cada uno, independientemente, hidrógeno, halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} o haloalcoxi C_{1-4} ; R^4 y R^5 son ambos fluoro, cloro, bromo, iodo o ciano.

7. Una composición para controlar y proteger contra microorganismos fitopatogénicos, que comprende un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 y un portador inerte.

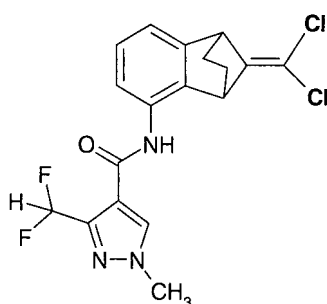
Ensayo comparativo 1: Pirazoles

Comparación de la actividad biológica de un compuesto de acuerdo con la solicitud de patente colombiana N° 08040719 con el arte previo:

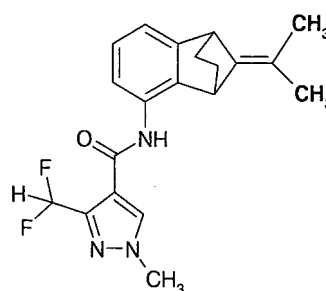
En los siguientes ensayos, la actividad biológica de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la invención se compara con el compuesto más cercano desde el punto de vista estructural descrito en el documento WO 2004/035589.

Ejemplo comparativo:

Comparación del compuesto N° 13.01 de la invención con el compuesto N° 15.230 de acuerdo con el documento WO 2004/035589.



(Compuesto 13.01)



(Compuesto 15.230)

El compuesto del arte previo se describe en la Tabla Z de la página 16 en combinación con la Tabla 15 de la página 18 como compuesto N° 15.230. El compuesto de acuerdo con la invención se describe como compuesto N° 13.01 en la Tabla 13 de la página 12 en combinación con la Tabla X divulgada en la página 7 de la memoria descriptiva de la presente invención. Las estructuras de ambos compuestos son idénticas, excepto por el patrón de sustitución en el grupo alqueno. El grupo alqueno del compuesto 15.230 de acuerdo con el arte previo está disustituido con metilo, el grupo alqueno del compuesto N° 13.01 está disustituido con cloro.

Los métodos empleados fueron los siguientes:

a) Acción fungicida contra *Botryotinia fuckeliana* en el tomate (preventiva):

Las plantas de tomate de 4 semanas de vida cv. Roter Gnom fueron tratadas con el compuesto de ensayo formulado en una cámara de pulverización. Dos días después de la aplicación, las plantas de tomate fueron inoculadas pulverizando una suspensión de esporas sobre las plantas de ensayo. Luego de un período de incubación de 3 días a una temperatura de 20°C y una humedad relativa del 95% en un invernadero, se evaluó el porcentaje de área foliar cubierta por la enfermedad.

b) Acción fungicida contra *Uncinula necator* en la vid (preventiva):

Los plantines de vid de 5 semanas de vida cv. Gutedel fueron tratados con el compuesto de ensayo formulado en una cámara de pulverización. Un día después de la aplicación, las plantas de vid fueron inoculadas agitando plantas infectadas con oídio polvoroso de la vid sobre las plantas de ensayo. Luego de un período de incubación de 7 días a una temperatura de 24/22°C y una humedad relativa del 70%, bajo un régimen de luz de 14/10 horas (luz/oscuridad), se evaluó el porcentaje de área foliar cubierta por la enfermedad.

c) Acción fungicida contra *Puccinia recondita* en el trigo (preventiva):

Las plantas de trigo de 2 semanas de vida cv. Arina fueron tratadas con el compuesto de ensayo formulado en una cámara de pulverización. Un día después de la aplicación, las plantas de trigo fueron inoculadas pulverizando una suspensión de esporas sobre las plantas de ensayo. Luego de un período de incubación de 1 día a una temperatura de 20°C y una humedad relativa del 95%, las plantas se mantuvieron durante 10 días a una temperatura de 20°C/18°C (día/noche) y una humedad relativa del 60% en un invernadero. Se evaluó el porcentaje de área foliar cubierta por la enfermedad 11 días después de la inoculación.

d) Acción fungicida contra *Puccinia recondita* en el trigo (curativa):

Dos días antes de la aplicación, las plantas de trigo de 2 semanas de vida cv. Arina fueron inoculadas pulverizando una suspensión de esporas sobre las plantas de ensayo. Luego de un período de incubación de 1 día a una temperatura de 20°C y una humedad relativa del 95%, y 1 día a una temperatura de 20°C y una humedad relativa del 60% en un invernadero, las plantas inoculadas fueron tratadas con el compuesto de ensayo formulado en una cámara de pulverización. Luego de un período de incubación adicional de 8 días a una temperatura de 20°C/18°C (día/noche) y una humedad relativa del 60% en un invernadero, se evaluó el porcentaje de área foliar cubierta por la enfermedad.

e) Acción fungicida contra *Phakopsora pachyrhizi* en la soja (preventiva):

Las plantas de soja de 4 semanas de vida fueron tratadas con el compuesto de ensayo formulado en una cámara de pulverización. Un día después de la aplicación, se cortaron discos de hojas de las plantas y se colocaron sobre agar en placas de 24 cavidades. Los discos de hojas fueron inoculados pulverizando una suspensión de esporas sobre la superficie inferior de las hojas. Luego de un período de incubación de 24–36 horas en un gabinete de clima, en la oscuridad, a una temperatura de 20°C y una humedad relativa del 75%, los discos de hojas se

mantuvieron a una temperatura de 20° con 12 horas de luz/día y una humedad relativa del 75%. La incidencia de la enfermedad se evaluó 11–12 días después de la inoculación.

f) Acción fungicida contra *Mycosphaerella graminicola* en el trigo (preventiva):

Las plantas de trigo de 2 semanas de vida cv. Riband fueron tratadas con el compuesto de ensayo formulado en una cámara de pulverización. Un día después de la aplicación, las plantas de trigo fueron inoculadas pulverizando una suspensión de esporas sobre las plantas de ensayo. Luego de un período de incubación de 1 día a una temperatura de 21°C a 22°C y una humedad relativa del 95%, las plantas se mantuvieron a una temperatura de 21°C a 22°C y una humedad relativa del 70% en un invernadero. Se evaluó el porcentaje de área foliar cubierta por la enfermedad de 16 a 18 días después de la inoculación.

g) Acción fungicida contra *Pyrenophora teres* en la cebada (preventiva):

Las plantas de cebada de 1 semana de vida cv. Regina fueron tratadas con el compuesto de ensayo formulado en una cámara de pulverización. Dos días después de la aplicación, las plantas de cebada fueron inoculadas pulverizando una suspensión de esporas sobre las plantas de ensayo. Luego de un período de incubación de 4 días a una temperatura de 20°C y una humedad relativa del 95%, se evaluó el porcentaje de área foliar cubierta por la enfermedad.

h) Acción fungicida contra *Alternaria solani* en el tomate (preventiva):

Las plantas de tomate de 4 semanas de vida cv. Roter Gnom fueron tratadas con el compuesto de ensayo formulado en una cámara de pulverización. Dos días después de la aplicación, las plantas de tomate fueron inoculadas pulverizando una suspensión de esporas sobre las plantas de ensayo. Luego de un período de incubación de 4 días a una temperatura de 18°C a 22°C y una humedad relativa del 95% en un invernadero, se evaluó el porcentaje de área foliar cubierta por la enfermedad.

a) Acción fungicida contra *Botryotinia fuckeliana* en el tomate (preventiva):

Compuesto N°	ppm			
	60	20	6	2
13.01 (invención)	92	85	69	62
15.230 (arte previo)	92	77	69	54

Este ejemplo muestra la mejor actividad fungicida del compuesto 13.01 de la invención a bajos índices de aplicación. Ambos compuestos son capaces de controlar casi por completo a *Botryotinia fuckeliana* a un índice de aplicación de 60 ppm. Sin embargo, a menores índices de

aplicación, el compuesto 15.230 de acuerdo con el arte previo pierde actividad de manera más significativa que el compuesto 13.01 de acuerdo con la invención.

b) Acción fungicida contra *Uncinula necator* en la vid (preventiva):

Compuesto N°	ppm			
	60	20	6	2
13.01 (invención)	100	100	100	97
15.230 (arte previo)	100	99	24	0

Ambos compuestos controlan por completo a *Uncinula necator* a índices de aplicación de 60 y 20 ppm, respectivamente. El compuesto N° 15.230 muestra sólo cierta actividad a 6 ppm (24%) y ninguna acción fungicida a 2 ppm. Por el contrario, el compuesto N° 13.01 de acuerdo con la invención mantiene el alto nivel de control, sorprendentemente también a 2 ppm con un 97% de actividad.

c) Acción fungicida contra *Puccinia recondita* en el trigo (preventiva):

Compuesto N°	ppm			
	60	20	6	2
13.01 (invención)	91	88	81	75
15.230 (arte previo)	94	69	44	38

Ambos compuestos controlan casi por completo a *Puccinia recondita* a índices de aplicación de 60 ppm. El compuesto N° 13.01 de acuerdo con la invención también es muy activo a 20 y 6 ppm, mientras que, por el contrario, la actividad del compuesto N° 15.230 disminuye al 69% a 20 ppm e incluso al 44% a 6 ppm. También es destacable la diferencia a 2 ppm: la actividad del compuesto N° 13.01 de acuerdo con la invención es buena (75%), la actividad del compuesto del arte previo, estructuralmente muy similar, N° 15.230 es sólo del 38%.

d) Acción fungicida contra *Puccinia recondita* en el trigo (curativa):

Compuesto N°	ppm			
	60	20	6	2
13.01 (invención)	100	100	100	75
15.230 (arte previo)	100	96	38	0

Ambos compuestos controlan casi por completo a *Puccinia recondita* (curativa) a índices de aplicación de 60 ppm y 20 ppm. El compuesto N° 13.01 de acuerdo con la invención es capaz

de controlar a *Puccinia recondita* también a 6 ppm en un 100%, mientras que la actividad del compuesto del arte previo N° 15.230 disminuye drásticamente a menores índices de aplicación: sólo el 30% a 6 ppm y ninguna actividad (0%) a 2 ppm.

e) Acción fungicida contra *Phakopsora pachyrhizi* en la soja (preventiva):

Compuesto N°	ppm			
	60	20	6	2
13.01 (invención)	100	100	95	84
15.230 (arte previo)	100	98	79	54

El control de *Phakopsora pachyrhizi* por el compuesto N° 13.01 de acuerdo con la invención es excelente en todos los índices de aplicación mencionados. La actividad del compuesto del arte previo N° 15.230 es comparable a 60 y 20 ppm, pero disminuye a sólo el 54% a 2 ppm.

f) Acción fungicida contra *Mycosphaerella graminicola* en el trigo (preventiva):

Compuesto N°	ppm			
	60	20	6	2
13.01 (invención)	65	65	70	45
15.230 (arte previo)	65	70	60	35

Ambos compuestos muestran una buena acción contra *Mycosphaerella graminicola* a 60, 20 y 6 ppm, y una acción más débil a 2 ppm. Sin embargo, la mejor actividad del compuesto de la invención a 2 ppm es obvia (45% de actividad contra 35% de actividad).

g) Acción fungicida contra *Pyrenophora teres* en la cebada (preventiva):

Compuesto No.	ppm			
	60	20	6	2
13.01 (invención)	95	95	94	68
15.230 (arte previo)	95	95	74	55

Ambos compuestos muestran un excelente control de *Pyrenophora teres* en la cebada a 60 y 20 ppm. A menores índices de aplicación, la superioridad del compuesto de acuerdo con la invención es evidente: a 6 ppm, el compuesto muestra un control casi completo (94%), y a 2 ppm muestra una buena acción contra *Pyrenophora teres*. La actividad del compuesto N° 15.230 de acuerdo con el arte previo es 20% menor a 6 ppm y 13% menor a 2 ppm.

h) Acción fungicida contra *Alternaria solani* en el tomate (preventiva):

Compuesto N°	ppm			
	60	20	6	2
13.01 (invención)	97	93	87	80
15.230 (arte previo)	93	73	73	73

Sólo a 60 ppm el compuesto N° 15.230 de acuerdo con el arte previo muestra una acción fungicida comparable contra *Alternaria solani* en el tomate. A 20, 6 y 2 ppm, la actividad del compuesto del arte previo es significativamente menor que la actividad del compuesto de acuerdo con la invención.

Conclusión:

A partir de los resultados anteriores, se puede derivar que la actividad fungicida del compuesto N° 13.01 de acuerdo con la invención es en general claramente superior a la actividad del compuesto del arte previo N° 15.230 a bajos índices de aplicación para las enfermedades vegetales enumeradas en las condiciones de ensayo descritas. Como resulta evidente a partir de las tablas, especialmente para *Uncinula necator* en la vid (97% de actividad versus 0% de actividad a 2 ppm) y *Puccinia recondita* en el trigo (75% de actividad versus 0% de actividad a 2 ppm), el compuesto de acuerdo con la invención es capaz de combatir dichas enfermedades vegetales a muy bajos índices de aplicación, mientras que el compuesto del arte previo es totalmente inactivo. Este rendimiento superior es importante porque permite un control más eficiente de dicha enfermedad vegetal a índices de aplicación significativamente menores. A la luz de las similitudes estructurales de los compuestos evaluados, esta sorprendente mejora de las propiedades fungicidas es completamente inesperada y no puede derivarse de lo que se conoce del arte previo.

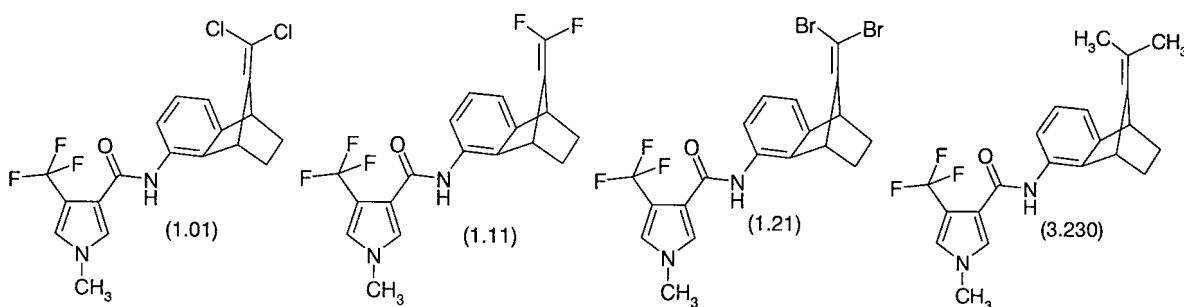
Ensayo comparativo 2: Pirroles

Comparación de la actividad biológica de un compuesto de acuerdo con la solicitud de patente colombiana N° 08040719 con el arte previo:

En los siguientes ensayos, la actividad biológica de 3 compuestos de fórmula I de acuerdo con la invención se compara con el compuesto más cercano desde el punto de vista estructural descrito en el documento WO 2004/035589.

Ejemplo comparativo:

Comparación de los compuestos Nros. 1.01, 1.11 y 1.21 de la invención con el compuesto N° 3.230 de acuerdo con el documento WO 2004/035589.



El compuesto del arte previo se describe en la Tabla Z de la página 16 en combinación con la Tabla 3 de la página 16 como compuesto N° 3.230. Los compuestos de acuerdo con la invención se describen como compuestos Nros. 1.01, 1.11 y 1.21 en la Tabla 1 de la página 10 en combinación con la Tabla X divulgada en la página 7 de la memoria descriptiva de la presente invención. Las estructuras de todos los compuestos son idénticas, excepto por el patrón de sustitución en el grupo alquenilo. El grupo alquenilo del compuesto 3.230 de acuerdo con el arte previo está disustituido con metilo, los grupos alquenilo de los compuestos Nros. 1.01, 1.11 y 1.21 están disustituidos con cloro, fluoro y bromo, respectivamente.

Los métodos empleados fueron los siguientes:

a) Acción fungicida contra *Plasmopara viticola* / vid / discos de hoja, preventiva (roya tardía):

Los discos de hoja de vid se colocaron en agua y agar en placas de múltiples cavidades (formato de 24 cavidades) y se pulverizaron con el compuesto de ensayo formulado diluido en agua. Los discos de hoja se inocularon con una suspensión de esporas del hongo 1 día después de la aplicación. Los discos de hoja inoculados se incubaron a 19°C y 80% de

humedad relativa bajo un régimen de 12 horas de luz/12 horas de oscuridad en un gabinete de clima, y la actividad del compuesto se evaluó como el porcentaje de control de la enfermedad en comparación con un control no tratado cuando apareció un nivel adecuado de daño por la enfermedad en los discos de hoja de control no tratados (6 – 8 días después de la aplicación).

b) Acción fungicida contra *Alternaria solani* / tomate / discos de hoja (roya temprana):

Los discos de hoja de tomate cv. Baby se colocaron en agar en placas de múltiples cavidades (formato de 24 cavidades) y se pulverizaron con el compuesto de ensayo formulado diluido en agua. Los discos de hoja se inocularon con una suspensión de esporas del hongo 2 días después de la aplicación. Los discos de hoja inoculados se incubaron a 23°C/21°C (día/noche) y 80% de humedad relativa bajo un régimen de 12 horas de luz/12 horas de oscuridad en un gabinete de clima, y la actividad del compuesto se evaluó como el porcentaje de control de la enfermedad en comparación con un control no tratado cuando apareció un nivel adecuado de daño por la enfermedad en los discos de hoja de control no tratados (5 – 7 días después de la aplicación).

c) Acción fungicida contra *Botryotinia fuckeliana* (*Botrytis cinerea*) / cultivo líquido (moho gris):

Los conidios del hongo proveniente del almacenamiento criogénico se mezclaron directamente en caldo nutriente (caldo de Vogel). Luego de colocar una solución en DMSO del compuesto de ensayo en una placa de microtitulación (formato de 96 cavidades), se agregó el caldo nutriente que contenía las esporas fúngicas. Las placas de ensayo se incubaron a 24°C, y la inhibición del crecimiento se determinó fotométricamente 3–4 días después de la aplicación.

a) Acción fungicida contra *Plasmopara viticola* en la vid:

Compuesto N°	ppm			
	200	60	20	6
1.01 (invención)	90	0	0	0
1.11 (invención)	20	50	0	0
1.21 (invención)	70	20	0	0
3.230 (arte previo)	0	0	0	0

Este ejemplo muestra la actividad fungicida superior de los compuestos de la invención a 200 ppm y 60 ppm contra *Plasmopara viticola*. El compuesto N° 1.11 y, en particular, el N° 1.21 son capaces de combatir a *Plasmopara viticola* a ambos índices en un grado del 70%. El compuesto 1.01 de acuerdo con la invención puede controlar esta importante enfermedad casi por completo (90%) a 200 ppm. Por el contrario, el compuesto 3.230 de acuerdo con el arte

previo es completamente ineficaz en todos los índices de aplicación evaluados (0% de acción fungicida).

b) Acción fungicida contra *Alternaria solani* en el tomate:

Compuesto No.	ppm			
	200	60	20	6
1.01 (invención)	90	90	50	20
1.11 (invención)	90	70	20	20
1.21 (invención)	100	70	50	20
3.230 (arte previo)	50	20	20	0

Los compuestos de acuerdo con la invención controlan casi por completo a *Alternaria solani* a un índice de aplicación de 200 ppm (90–100% de acción fungicida). La actividad a 60 ppm también es muy pronunciada. El compuesto N° 1.01 de acuerdo con la invención mantiene el alto nivel de control a 200 ppm también a 60 ppm. El compuesto 3.230 es menos activo sobre *Alternaria solani* a 200 ppm y muestra una actividad menor a 60 ppm y 20 ppm, con sólo un 20% de acción fungicida.

c) Acción fungicida contra *Botryotinia fuckeliana* (*Botrytis cinerea*):

Compuesto N°	ppm			
	6	2	0.6	0.2
1.01 (invención)	100	100	70	20
1.11 (invención)	100	100	50	20
1.21 (invención)	90	90	50	20
3.230 (arte previo)	100	70	50	20

Todos los compuestos son capaces de controlar casi por completo a *Botryotinia fuckeliana* a 6 ppm. Sin embargo, a un índice de aplicación de 2 ppm, sólo los compuestos de la invención son capaces de mantener un alto nivel de control (90–100% de actividad fungicida), mientras que, por el contrario, el compuesto 3.230 de acuerdo con el arte previo sólo muestra una actividad del 70%.

Conclusión:

A partir de los resultados anteriores, se puede derivar que la actividad fungicida de los compuestos Nros. 1.01, 1.11 y 1.21 de acuerdo con la invención es en general claramente superior a la actividad del compuesto del arte previo N° 3.230 para las enfermedades vegetales enumeradas en las condiciones de ensayo descritas. Este rendimiento superior es importante

porque permite un control más eficiente de dichas enfermedades vegetales a índices de aplicación significativamente menores. A la luz de las similitudes estructurales de los compuestos evaluados, esta sorprendente mejora de las propiedades fungicidas, en particular sobre *Plasmopara viticola*, es completamente inesperada y no puede derivarse de lo que se conoce del arte previo.

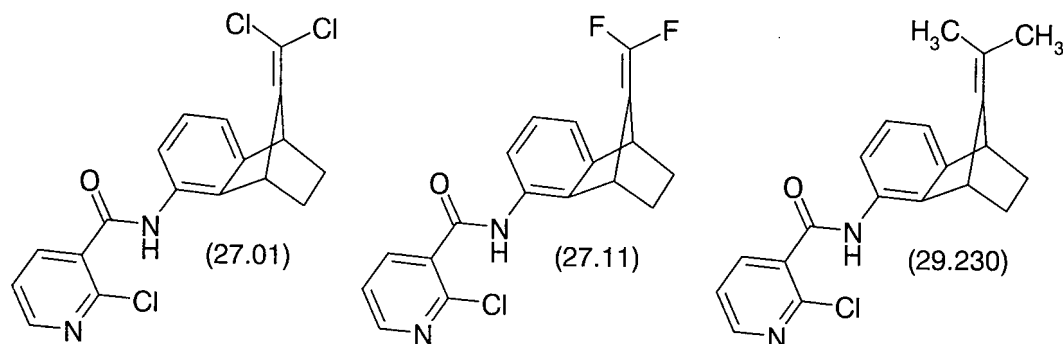
Ensayo comparativo 3: Piridinas

Comparación de la actividad biológica de compuestos de acuerdo con la solicitud de patente colombiana N° 08040719 con el arte previo:

En los siguientes ensayos, la actividad biológica de 2 compuestos de fórmula I de acuerdo con la invención se compara con el compuesto más cercano desde el punto de vista estructural descrito en el documento WO 2004/035589.

Ejemplo comparativo:

Comparación de los compuestos Nros. 27.01 y 27.11 de la invención con el compuesto N° 29.230 de acuerdo con el documento WO 2004/035589.



El compuesto del arte previo se describe en la Tabla Z de la página 16 en combinación con la Tabla 29 de la página 21 como compuesto N° 29.230. Los compuestos de acuerdo con la invención se describen como compuestos Nros. 27.01 y 27.11 en la Tabla 1 de la página 14 en combinación con la Tabla X divulgada en la página 7 de la memoria descriptiva de la presente invención. Las estructuras de todos los compuestos son idénticas, excepto por el patrón de sustitución en el grupo alquenilo. El grupo alquenilo del compuesto 29.230 de acuerdo con el arte previo está disustituido con metilo, los grupos alquenilo de los compuestos Nros. 27.01 y 27.11 están disustituidos con cloro y fluoro, respectivamente.

Los métodos empleados fueron los siguientes:

a) *Plasmopara viticola* / vid / discos de hoja, preventivo (roya tardía):

Los discos de hoja de vid se colocaron en agua y agar en placas de múltiples cavidades (formato de 24 cavidades) y se pulverizaron con el compuesto de ensayo formulado diluido en agua. Los discos de hoja se inocularon con una suspensión de esporas del hongo 1 día después de la aplicación. Los discos de hoja inoculados se incubaron a 19°C y 80% de humedad relativa bajo un régimen de 12 horas de luz/12 horas de oscuridad en un gabinete de clima, y la actividad del compuesto se evaluó como el porcentaje de control de la enfermedad en comparación con un control no tratado cuando apareció un nivel adecuado de daño por la enfermedad en los discos de hoja de control no tratados (6 – 8 días después de la aplicación).

b) Acción fungicida contra *Puccinia recondita* f. sp. *tritici* / trigo / discos de hoja, preventiva (roya marrón):

Los segmentos de hoja de trigo cv. Kanzler se colocaron en agar en placas de múltiples cavidades (formato de 24 cavidades) y se pulverizaron con el compuesto de ensayo formulado diluido en agua. Los discos de hoja se inocularon con una suspensión de esporas del hongo 1 día después de la aplicación. Los segmentos de hoja inoculados se incubaron a 19°C y 75% de humedad relativa bajo un régimen de 12 horas de luz/12 horas de oscuridad en un gabinete de clima, y la actividad del compuesto se evaluó como el porcentaje de control de la enfermedad en comparación con un control no tratado cuando apareció un nivel adecuado de daño por la

enfermedad en los segmentos de hoja de control no tratados (7 – 9 días después de la aplicación).

c) Acción fungicida contra *Phaeosphaeria nodorum* (*Septoria nodorum*) / trigo / discos de hoja, preventiva (septoriosis):

Los segmentos de hoja de trigo cv. Kanzler se colocaron en agar en placas de múltiples cavidades (formato de 24 cavidades) y se pulverizaron con el compuesto de ensayo formulado diluido en agua. Los discos de hoja se inocularon con una suspensión de esporas del hongo 2 días después de la aplicación. Los discos de hoja de ensayo inoculados se incubaron a 20°C y 75% de humedad relativa bajo un régimen de 12 horas de luz/12 horas de oscuridad en un gabinete de clima, y la actividad del compuesto se evaluó como el porcentaje de control de la enfermedad en comparación con un control no tratado cuando apareció un nivel adecuado de daño por la enfermedad en los discos de hoja de control no tratados (5 – 7 días después de la aplicación).

d) Acción fungicida contra *Botryotinia fuckeliana* (*Botrytis cinerea*) / cultivo líquido (moho gris):

Los conidios del hongo proveniente del almacenamiento criogénico se mezclaron directamente en caldo nutriente (caldo de Vogel). Luego de colocar una solución (en DMSO) del compuesto de ensayo en una placa de microtitulación (formato de 96 cavidades), se agregó el caldo nutriente que contenía las esporas fúngicas. Las placas de ensayo se incubaron a 24°C, y la inhibición del crecimiento se determinó fotométricamente 3–4 días después de la aplicación.

e) Acción fungicida contra *Mycosphaerella arachidis* (*Cercospora arachidicola*) / cultivo líquido (viruela temprana del maní):

Los conidios del hongo proveniente del almacenamiento criogénico se mezclaron directamente en caldo nutriente (caldo de dextrosa de papa, PDB). Luego de colocar una solución (en DMSO) del compuesto de ensayo en una placa de microtitulación (formato de 96 cavidades), se agregó el caldo nutriente que contenía las esporas fúngicas. Las placas de ensayo se incubaron a 24°C, y la inhibición del crecimiento se determinó fotométricamente 4–5 días después de la aplicación.

f) Acción fungicida contra *Fusarium culmorum* / cultivo líquido (golpe blanco):

Los conidios del hongo proveniente del almacenamiento criogénico se mezclaron directamente en caldo nutriente (caldo de dextrosa de papa, PDB). Luego de colocar una solución (en DMSO) del compuesto de ensayo en una placa de microtitulación (formato de 96 cavidades), se agregó el caldo nutriente que contenía las esporas fúngicas. Las placas de ensayo se incubaron a 24°C, y la inhibición del crecimiento se determinó fotométricamente 3–4 días después de la aplicación.

a) Acción fungicida contra *Plasmopara viticola* en la vid:

Compuesto N°	ppm			
	200	60	20	6
27.01 (invención)	70	70	0	0
27.11 (invención)	70	0	0	0
29.230 (arte previo)	50	0	0	0

A partir de los resultados se puede derivar que los compuestos de acuerdo con la invención muestran una acción fungicida significativamente mejor sobre *Plasmopara viticola* a 200 ppm. El compuesto 27.01 también muestra una acción fungicida muy pronunciada a un índice de aplicación de 60 ppm. El compuesto N° 29.230 de acuerdo con el arte previo sólo muestra una acción media a 200 ppm y ninguna actividad a los demás índices de aplicación evaluados.

b) Acción fungicida contra *Puccinia recondita* f. sp. *tritici*:

Compuesto N°	ppm					
	200	60	20	6	2	0.6
27.01 (invención)	100	100	100	100	90	50
27.11 (invención)	100	100	100	90	90	50
29.230 (arte previo)	100	100	100	90	70	0

En este ensayo, los compuestos de acuerdo con la invención y el compuesto del arte previo muestran una acción fungicida comparable a 6–200 ppm. Sin embargo, es evidente que la actividad fungicida del compuesto 29.230 a 2 ppm y, especialmente a 0,6 ppm, es significativamente menor que la actividad de los compuestos de acuerdo con la invención.

c) Acción fungicida contra *Phaeosphaeria nodorum*:

Compuesto N°	ppm			
	200	60	20	6
27.01 (invención)	90	90	90	No evaluado
27.11 (invención)	70	20	0	0
29.230 (arte previo)	0	0	0	0

El compuesto 27.01 de acuerdo con la invención muestra una excelente acción fungicida sobre *Phaeosphaeria nodorum* a índices de aplicación de 20–200 ppm. El compuesto 27.11 muestra una buena acción a 200 ppm y una acción más débil a 60 ppm. Sin embargo, el compuesto 29.230 de acuerdo con el arte previo es completamente ineficaz (0% de acción) sobre *Phaeosphaeria nodorum* en todos los índices de aplicación evaluados.

d) Acción fungicida contra *Botryotinia fuckeliana*:

Compuesto N°	ppm			
	6	2	0,6	0,2
27.01 (invención)	100	100	100	20
27.11 (invención)	100	70	20	0
29.230 (arte previo)	100	70	20	0

A partir de los resultados anteriores, se puede derivar que el compuesto 27.01 de acuerdo con la invención es claramente superior al compuesto 29.230 a índices de aplicación por debajo de 6 ppm. La acción fungicida del compuesto 27.11 y del compuesto 29.230 es comparable en este ensayo.

e) Acción fungicida contra *Mycosphaerella arachidis*:

Compuesto N°	ppm			
	6	2	0,6	0,2
27.01 (invención)	100	100	100	50
27.11 (invención)	100	100	100	0
29.230 (arte previo)	100	100	100	0

A partir de los resultados anteriores, se puede derivar que el compuesto 27.01 de acuerdo con la invención es claramente superior al compuesto 29.230 a un índice de aplicación de 0,2 ppm. La acción fungicida del compuesto 27.11 y del compuesto 29.230 es comparable en este ensayo.

f) Acción fungicida contra *Fusarium culmorum*:

Compuesto N°	ppm			
	6	2	0,6	0,2
27.01 (invención)	90	90	50	0
27.11 (invención)	50	0	0	0
29.230 (arte previo)	50	0	0	0

La acción fungicida del compuesto 27.01 contra *Fusarium culmorum* es excelente a índices de aplicación de 6 y 2 ppm, y aún es relativamente buena a 0,6 ppm. El compuesto 29.230 de acuerdo con el arte previo muestra un 50% de acción fungicida a 6 ppm, y ninguna acción a 2 ppm e índices inferiores. La acción fungicida del compuesto 27.11 y del compuesto 29.230 es comparable en este ensayo.

Conclusión:

A partir de los resultados anteriores, se puede derivar que la actividad fungicida de los compuestos Nros. 27.01 y 27.11 de acuerdo con la invención en general es claramente superior a la actividad del compuesto del arte previo N° 29.230 para las enfermedades vegetales enumeradas en las condiciones de ensayo descritas. En particular, el compuesto 27.01 muestra una notable acción fungicida sobre todas las enfermedades evaluadas, en particular sobre *Phaeosphaeria nodorum*, a índices de aplicación de 60 a 200 ppm. Por el contrario, el compuesto 29.230 de acuerdo con el arte previo es completamente inactivo sobre *Phaeosphaeria nodorum*. Este rendimiento superior de los compuestos de acuerdo con la invención es importante porque permite un control más eficiente de dichas enfermedades vegetales a índices de aplicación significativamente menores. A la luz de las similitudes estructurales de los compuestos evaluados, esta sorprendente mejora de las propiedades fungicidas es completamente inesperada y no puede derivarse de lo que se conoce del arte previo.

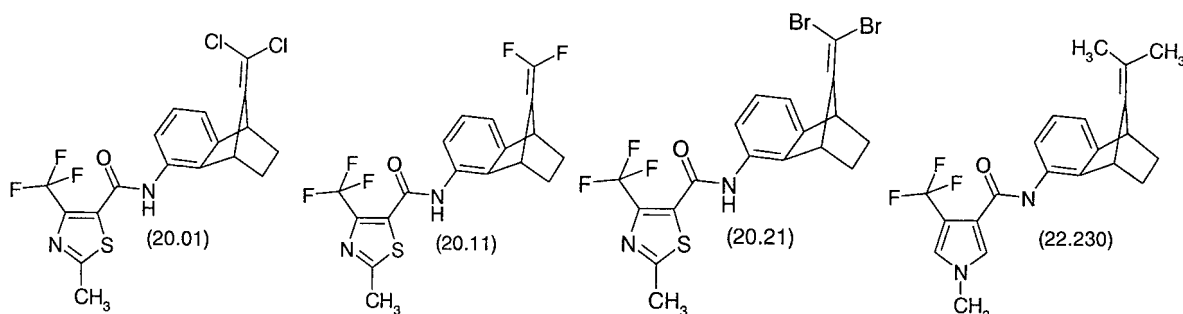
Ensayo comparativo 4: Tiazoles

Comparación de la actividad biológica de compuestos de acuerdo con la solicitud de patente colombiana N° 08040719 con el arte previo:

En los siguientes ensayos, la actividad biológica de 3 compuestos de fórmula I de acuerdo con la invención se compara con el compuesto más cercano desde el punto de vista estructural descrito en el documento WO 2004/035589.

Ejemplo comparativo:

Comparación de los compuestos Nros. 20.01, 20.11 y 20.21 de la invención con el compuesto N° 22.230 de acuerdo con el documento WO 2004/035589.



El compuesto del arte previo se describe en la Tabla Z de la página 16 en combinación con la Tabla 22 de la página 20 como compuesto N° 22.230. Los compuestos de acuerdo con la invención se describen como compuestos Nros. 20.01, 20.11 y 20.21 en la Tabla 1 de la página 13 en combinación con la Tabla X divulgada en la página 7 de la memoria descriptiva de la presente invención. Las estructuras de todos los compuestos son idénticas, excepto por el patrón de sustitución en el grupo alquenilo. El grupo alquenilo del compuesto 22.230 de acuerdo con el arte previo está disustituido con metilo, los grupos alquenilo de los compuestos Nros. 20.01, 20.11 y 20.21 están disustituidos con cloro, fluoro y bromo, respectivamente.

Los métodos empleados fueron los siguientes:

a) Acción fungicida contra *Puccinia recondita* f. sp. *tritici* / trigo / disco de hoja, curativa (roya marrón):

Los segmentos de hoja de trigo cv. Kanzler se colocaron en agar en placas de múltiples cavidades (formato de 24 cavidades). Los segmentos de hoja se inocularon con una suspensión de esporas del hongo. Las placas se almacenaron en la oscuridad a 19°C y 75% de humedad relativa. El compuesto de ensayo formulado diluido en agua se aplicó 1 día después

de la inoculación. Los segmentos de hoja se incubaron a 19°C y 75% de humedad relativa bajo un régimen de 12 horas de luz/12 horas de oscuridad en un gabinete de clima, y la actividad del compuesto se evaluó como el porcentaje de control de la enfermedad en comparación con un control no tratado cuando apareció un nivel adecuado de daño por la enfermedad en los segmentos de hoja de control no tratados (6 – 8 días después de la aplicación).

b) Acción fungicida contra *Alternaria solani* / tomate / discos de hoja (tizón temprano):

Los discos de hoja de tomate cv. Baby se colocaron en agar en placas de múltiples cavidades (formato de 24 cavidades) y se pulverizaron con el compuesto de ensayo formulado diluido en agua. Los discos de hoja se inocularon con una suspensión de esporas del hongo 2 días después de la aplicación. Los discos de hoja inoculados se incubaron a 23°C/21°C (día/noche) y 80% de humedad relativa bajo un régimen de 12 horas de luz/12 horas de oscuridad en un gabinete de clima, y la actividad del compuesto se evaluó como el porcentaje de control de la enfermedad en comparación con un control no tratado cuando apareció un nivel adecuado de daño por la enfermedad en los discos de hoja de control no tratados (5 – 7 días después de la aplicación).

c) Acción fungicida contra *Botryotinia fuckeliana* (*Botrytis cinerea*) / cultivo líquido (moho gris):

Los conidios del hongo proveniente del almacenamiento criogénico se mezclaron directamente en caldo nutriente (caldo de Vogel). Luego de colocar una solución en DMSO del compuesto de ensayo en una placa de microtitulación (formato de 96 cavidades), se agregó el caldo nutriente que contenía las esporas fúngicas. Las placas de ensayo se incubaron a 24°C, y la inhibición del crecimiento se determinó fotométricamente 3–4 días después de la aplicación.

a) Acción fungicida contra *Puccinia recondita*:

Compuesto N°	ppm			
	200	60	20	6
20.01 (invención)	100	100	100	50
20.11 (invención)	100	100	100	100
20.21 (invención)	100	100	100	70
22.230 (arte previo)	90	70	70	20

Este ejemplo muestra que la actividad fungicida de todos los compuestos de acuerdo con la invención contra *Puccinia recondita* es claramente superior a la actividad del compuesto del arte previo N° 22.230 en todos los índices de aplicación evaluados.

b) Acción fungicida contra *Alternaria solani* en el tomate:

Compuesto N°	ppm			
	200	60	20	6
20.01 (invención)	90	20	0	0
20.11 (invención)	90	20	0	0
20.21 (invención)	90	20	0	0
22.230 (arte previo)	20	0	0	0

Todos los compuestos de acuerdo con la invención controlan casi por completo a *Alternaria solani* a un índice de aplicación de 200 ppm (90% de acción fungicida). El compuesto 22.230 de acuerdo con el arte previo muestra sólo una acción muy débil sobre *Alternaria solani* a 200 ppm (20%) y es totalmente ineficaz a 60–20 ppm (0% de acción).

c) Acción fungicida contra *Botryotinia fuckeliana* (*Botrytis cinerea*):

Compuesto N°	ppm			
	6	2	0,6	0,2
20.01 (invención)	70	50	20	0
20.11 (invención)	100	50	20	0
20.21 (invención)	50	50	20	0
22.230 (arte previo)	50	50	20	0

El compuesto 20.11 de acuerdo con la invención muestra una excelente acción fungicida sobre *Botryotinia fuckeliana* (100% de control) a 200 ppm. El compuesto 20.01 también exhibe una acción fungicida muy pronunciada a este índice de aplicación. La acción fungicida del compuesto 20.21 y del compuesto 22.230 es comparable en los índices de aplicación evaluados.

Conclusión:

A partir de los resultados anteriores, se puede derivar que la actividad fungicida de los compuestos Nros. 20.01, 20.11 y 20.21 de acuerdo con la invención es en general claramente superior a la actividad del compuesto del arte previo N° 22.230 para las enfermedades vegetales enumeradas en las condiciones de ensayo descritas. Este rendimiento superior es importante porque permite un control más eficiente de dichas enfermedades vegetales a índices de aplicación significativamente menores. A la luz de las similitudes estructurales de los compuestos evaluados, esta sorprendente mejora de las propiedades fungicidas, en particular sobre *Alternaria solani*, es completamente inesperada y no puede derivarse de lo que se conoce del arte previo.