

Nº 364.896



1970

REGISTRACION TECNICA
S. de Patentes y Marcas
C. 07 / A. 01
D / N

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: ELI LILLY AND COMPANY

RESIDENCIA: 740 South Alabama Street, INDIANAPOLIS
Indiana, USA.

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE UN AGENTE PARA EL CONTROL DE LOS
HONGOS".

Prioridad: Patente estadounidense n.º 714101 del 18.3.68



1970

1 La presente invención se refiere a procedimientos para preparar y utilizar agentes para el control de los hongos, especialmente hongos patógenos de las plantas.

5 Tanto los cultivos alimenticios como las plantas ornamentales son atacados y dañados seriamente por hongos patógenos de las plantas. Se ha empleado mucho esfuerzo por lo tanto en intentar encontrar y proveer sustancias y composiciones que controlen efectivamente dichos hongos.

10 En el arte anterior, Behun y otros, Jour. Org. Chem., 26, 3379 (1961) muestra la síntesis de 2-difenilmetilpiracina; sin embargo, no se sugiere utilidad para el compuesto.

15 Klein y otros Jour. Org. Chem., 29, 2623 (1964) describe únicamente el método de síntesis de 2-etoxi-3-piracinaetanol. No se sugiere utilidad para el compuesto.

20 Rutner y otros, Jour. Org. Chem., 28, 1898 (1963) describe la preparación de piracinaetanol; pero no se describe utilidad para el mismo.

25 Akkerman y otros, Meth. 105.432 (Julio 15, 1963) describe la preparación de alfa, alfa-difenil-2-piracinaetonitrilo y alfa, alfa-difenil-2-piracinaetamida, los cuales compuestos se afirma poseen propiedades sedantes y anticonvulsivas.

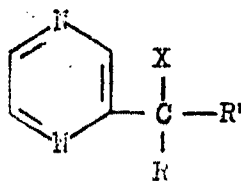
30 Hirschberg y otros., Jour, Heterocyclic Chem., 2,209 (1965) describe la preparación de 2-(3,6-dimetilpiracina)-fenilcarbinol y homólogos. Sin embargo, no se sugiere ninguna utilidad para los compuestos.



1 El objeto de esta invención, es proporcionar procedimientos para la preparación y uso de agentes y composiciones para controlar hongos patógenos de las plantas.

5 De acuerdo con esta invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de un agente para el control de hongos, cuyo procedimiento está caracterizado por poner en una forma de administración fungicida
10 mente útil un compuesto que comprende una piracina sustituida que responde a la fórmula siguiente o una sal de adición con ácido de la misma que no posea propiedades fitotóxicas:

15



20

donde

R es fenilo, halofenilo, tienilo, furilo, bencilo, alquilo de C₁ a C₁₀ o cicloalquilo de C₃ a C₆;

R' es R o hidrógeno; y

25

X es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino, ciano, carboxamido, mercapto, alcoxi de C₁ a C₃, alquil mercapto de C₁ a C₃, alquilamino de C₁ a C₃ o di(alquil de C₁ a C₃)amino.

30

Esta invención también proporciona un procedimiento para el control de los hongos, cuyo procedimiento está caracterizado por aplicar al hábitat de dichos



1970

1 hongos una cantidad fungicida de un agente fungicida-
mente activo como el definido anteriormente y adecuada-
mente preparado por el procedimiento antes definido.

5 En la fórmula anterior, alquilo de C_1 a C_{10} puede
ser cualquier radical hidrocarburo saturado de cadena
lineal o ramificada, como metilo, etilo, n-propilo, iso-
propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo,
n-amilo, isoamilo, sec-amilo, terc-amilo, n-hexilo, iso-
hexilo, sec-hexilo, n-heptilo, isohexilo, sec-heptilo,
10 n-octilo, isooctilo, sec-octilo, n-nonilo, isononilo, n-
decilo, isocedilo y similares.

Cicloalquilo de C_3 a C_8 se refiere a un hidrocarburo
monocíclico saturado, tal como ciclopropilo, ciclobuti-
lo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

15 Halógeno se refiere a los halógenos como cloro, bro-
mo, yodo y flúor.

Alcoxi de C_1 a C_3 se refiere a metoxi, etoxi, n-pro-
poxi e isopropoxi.

20 Alquilmercapto de C_1 a C_3 se refiere a metilmercap-
to, etilmercapto, n-propilmercapto e isopropilmercapto.

Alquilamino de C_1 a C_3 se refiere a metilamino,
etilamino, n-propilamino e isopropilamino.

25 Di(alquil de C_1 a C_3)amino se refiere a dimetilam-
ino, metiletilamino, metilpropilamino, etilpropilamino,
dietilamino, di-n-propilamino y di-isopropilamino.

30 Las piracinas sustituidas de la fórmula anterior
son compuestos conocidos y pueden prepararse por medio de
procedimientos conocidos en la técnica. Ver por ejemplo
los métodos preparativos descritos por Akkerman y otros,
Netherlands 105, 432 (15 Julio 1963) y por Dehm y otros,



1970

1 Jour, of Org. Chem., 26, 3379 (1961).

5 Pueden prepararse sales ácidas de adición no fitotóxicas adecuadas de aquellos compuestos que caen dentro del alcance de la fórmula anterior, y lo suficientemente básicas para permitir la formación de tales sales empleando, por ejemplo, los siguientes ácidos: ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, nítrico, oxálico, p-toluensulfónico, bencensulfónico, metansulfónico, maléico y similares. Será entendido por aquellos expertos en el arte que las sales adecuadas incluyen aquellas que no son substancialmente más fitotóxicas que las bases libres a partir de las cuales se derivan.

10 Aunque los compuestos útiles en la presente invención se han definido en términos de una fórmula estructural que representa los aspectos estructurales de los compuestos usados, y que indica la presencia en los mismos de ciertos radicales orgánicos bien conocidos, incluyendo alquilo, cicloalquilo, fenilo, tienilo, furilo y bencilo, se entenderá que tales radicales pueden tener uno o más substituyentes sin salirse del alcance de la invención. Los compuestos que tienen la estructura representada por la fórmula anterior, y que tienen tales substituyentes son consecuentemente considerados como equivalentes de los compuestos insubstituidos. Entre tales átomos y radicales -

15 substituyentes se encuentran halógeno, hidrxí, nitro, alquilo inferior, trifluorometilo, metoxi, metilmercapto, ciano, hidroximetilo, beta-hidroxietilo, acetilo, acetamido y similares.

20 Las composiciones de la presente invención contienen deseablemente además de la piracina substituida fun-

25

30



1 gicidamente activa uno o más aditamentos o diluyentes in-
cluyendo agua, compuestos polihidroxílicos, destilados, de
petróleo y otros medios de dispersión, agentes dispersan-
tes tensioactivos, emulsificadores y sólidos inertes fina-
5 mente divididos. La concentración de la piracina substitui-
da fungicida en estas composiciones, puede variar dependien-
do de si la composición se destina para aplicación directa
como un polvo fino a plantas, o se destina como un concen-
trado amulsificable o un polvo humectable diseñado para di-
10 luirse subsecuentemente con un vehículo inerte adicional
tal como agua, a fin de producir la composición de trata-
miento final.

Los agentes o composiciones de la presente invención
se aplican al sitio de los hongos, esto es, plantas o tie-
15 rra, en cantidades efectivas, que varían un poco con la se-
veridad de la infección de hongos y con otros factores ta-
les como el ambiente en el cual se conduce el tratamiento.
En general, se encontrará que una aspersion acuosa que con-
tiene de aproximadamente 16 a aproximadamente 400 partes
20 por millón de material activo es satisfactoria cuando el
tratamiento se va a efectuar en el invernadero, y cuando
el tratamiento se va a efectuar en el campo, la escala pre-
ferida es de aproximadamente 80 a aproximadamente 600 par-
tes por millón de ingrediente activo.

25 Las composiciones del tratamiento se formulan más con-
venientemente preparando concentrados líquidos o sólidos,
los cuales se diluyen subsecuentemente al nivel deseado pa-
ra uso. Pueden prepararse concentrados líquidos emulsifica-
bles incorporando de aproximadamente 1 a aproximadamente
30 10% del ingrediente activo y un agente emulsificante en un



OCT. 1970

1 líquido orgánico inmiscible en agua, adecuado. Tales con-
centrados pueden diluirse ulteriormente con agua para for-
mar mezclas de aspersión en la forma de emulsiones. Tales
composiciones de aspersión comprenden entonces tóxicos ac-
5 tivos, disolventes inmiscibles en agua, agentes emulsifican-
tes y agua. Los agentes emulsificantes adecuados pueden ser
de los tipos no iónico o iónico o mezclas de los mismos, e
incluyen productos de condensación de óxidos de alquileno
con fenoles y ácidos orgánicos, derivados de polioxietile-
10 no de ésteres de sorbitán, éter-alcoholes complejos, com-
puestos iónicos del tipo de aralquilsulfonato, y similares.
Los líquidos orgánicos adecuados que van a emplearse inclu-
yen hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos alifáticos, hi-
drocarburos cicloalifáticos y mezclas de los mismos, tales
15 como destilados de petróleo.

Pueden prepararse mezclas de concentrados sólidos in-
corporando de aproximadamente 10 a aproximadamente 50% del
compuesto metanólico de piracina substituido en un vehícu-
lo sólido finamente dividido, inerte, tal como bentonita,
20 tierra de batán, tierra diatomácea, sílice hidratada, síli-
ce diatomácea, mica expandida, talco, greda y similares.
Tales concentrados pueden formularse, si se desea, para uso
directo como composiciones de espolvoreo, o pueden diluirse,
si se desea, con vehículos sólidos inertes adicionales pa-
25 ra producir plvos de espolvoreo que contienen aproximada-
mente de 1 a 2% en peso de la piracina substituida. Alter-
nativamente, pueden incorporarse agentes dispersantes y/o
humectantes junto con la piracina substituida en el vehí-
culo sólido para formar concentrados pulverulentos humec-
30 tabies que varían de 10 a 25% de concentración, los cuales



OCT. 1970

1 pueden subsecuentemente dispersarse en agua u otro vehí-
culo acuoso para formar composiciones de aspersión. Tales
agentes humectantes y emulsificantes adecuados incluyen
5 lignosulfato de sodio, mezclas de condensado de sulfonato-
óxido, mezclas no iónicas sulfonadas, agentes humectantes
aniónicos y similares.

Los tóxicos de piracina substituida pueden también
incorporarse en soluciones, dispersiones simples, formu-
laciones de aerosol y otros medios adaptables para emplear-
se para tratar vegetación.

10 Los agentes y composiciones de la presente invención
pueden aplicarse a superficies de plantas infectadas o
susceptibles o a la tierra en donde crecen las plantas,
ventajosamente rociado las superficies de las plantas o
15 la superficie de la tierra con una dispersión o emulsión
líquida del agente activo. Aunque pueden usarse espolve-
reo, inmersión o remojo, un método de aspersión se consi-
dera preferible, especialmente cuando se incolucran gran-
des números de plantas, debido a la rapidez y uniformidad
20 de tratamiento posible. En la aspersión, es usualmente
suficiente que las superficies infectadas o susceptibles
se humedezcan concienzudamente con la dispersión líquida
empleada. Se han obtenido buenos resultados empleando com-
posiciones de aspersión ya sea que sean emulsiones o dis-
25 persiones acuosas de concentrados sólidos.

EJEMPLO 1

La valoración de la efectividad de los compuestos
ejemplificados por medio de la fórmula anterior contra
Erysiphe polygoni, el organismo causante del añublo pol-
30 voriento del fríjol, se logró en el invernadero de la



1970

1

siguiente forma:

5

Se prepararon composiciones fungicidas disolviendo 40 mg. del compuesto que se va a probar en 1 ml. de una solución de diclohexanona que contiene 55 mg. de mezcla no iónica de sulfonato, y diluyendo a un volumen de 100 ml. con agua. Esta composición entonces contiene 400 partes por millón de fungicida. Para preparar una composición que contiene 1.000 partes por millón, se disolvieron 100 mg. del compuesto que se va a probar en 1 ml. de la solución de mezcla no iónica de ciclohexanona-sulfonato y después se diluyeron a un volumen de 100 ml. con agua.

10

15

Se plantaron en 4 tiestos de arcilla de 10.16 cm. y se dejaron germinar, tres semillas de frijol (variedad - Kentucky Wonder). Las plantas se disminuyeron después a dos plantas por tiesto. Díez días después del día de la plantación de las semillas, los productos químicos de prueba, formulados como se describió anteriormente, se rociaron en todas las superficies de las hojas de las plantas de frijol y se dejaron secar. Las plantas se colocaron después en el invernadero y los frijoles Kentucky Wonder pesadamente infectados con añublo polvoroso se colocaron por arriba de ellas durante aproximadamente 5 días, después de lo cual se removieron. Al final de 5 días más (20 días después de la plantación), las plantas se observaron para el desarrollo de la enfermedad. La aparición de las plantas tratadas se comparó con aquella de las plantas no tratadas, y se registraron valoraciones del control del hongo. La escala de valoración de control usada fué como sigue:

20

25

30



CT. 1970

1

0 = sin control de la enfermedad

1 = control ligero de la enfermedad

2 = control moderado de la enfermedad

3 = buen control de la enfermedad

5

4 = control completo de la enfermedad,
sin síntomas del hongo presente.

El diagrama 1, que sigue, muestra los resultados de la prueba de varias piracinas substituidas contra Erysiphe polygoni. En el diagrama, Columna 1, se da el nombre del compuesto; Columna 2, el régimen en términos de partes por millón al cual se aplicó el compuesto a las plantas de prueba; y la Columna 3, la valoración de protección del compuesto.

10

Diagrama 1

15

Compuesto	Régimen de Aplicación en p.p.m.	Valoración de control
alfa, alfa-difenil-2-pi-	400	4
racinmetanol	80	4
	16	
20 alfa, alfa-bis(4-Clorofenil)	400	4
2-piracinmetanol	80	3+
	16	4
	3.2	2-

25

30



1970

Diagrama 1 (continuación)

1

Compuesto	Régimen de Aplicación en p.p.m.	Valoración de control	
alfa, alfa-Divenil-2-	400	4	
5 piracinacetonitrilo	80	4	
	16	3	
	3.2	1	
	2-Difenilmetilpiracina	400	4
10	80	3+	
	16	3+	
	3.2	1	
	alfa, alfa-Difenil-2-piracin-	400	4
acetamida	80	3	
	16	2	
	15 2-Bencilpiracina	400	2-
2-(alfa-Ciclohexilbencil) piracina	400	4	
	80	4	
	3.2	2	
	2-(n-Hexil)piracina	400	2-
20 2-(Ciclohexilmetil)piracina	400	2-	
	2-Diciclohexilmetilpiracina	400	4
	80	3	
	16	3	
25 2-(dibencilmetil)piracina	3.2	3	
	400	2-	

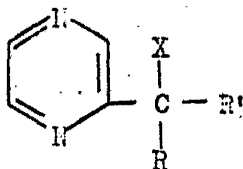
En resumen, la patente de invención que se solicita recaerá sobre las siguientes:

30



REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de un agente para el control de los hongos, que se caracteriza por poner en una forma de administración fungicidamente útil un compuesto que comprende una piracina sustituida que responde a la siguiente fórmula o una sal de adición con ácido de la misma, no citotóxica:



donde

R es fenilo, halofenilo, tienilo, furilo, bencilo, alquilo de C₁ a C₁₀ o cicloalquilo de C₃ a C₈;

R' es R o hidrógeno; y

X es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino, ciano, carboxamido, mercapto, alcoxi de C₁ a C₃, alquilmercapto de C₁ a C₃, alquilamino de C₁ a C₃ o di(alquil de C₁ a C₃)amino.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto empleado es alfa,alfa-difenil-2-piracinmetanol, alfa,alfa-bis(4-clorofenil)-2-piracinmetanol, alfa,alfa-difenil-2-piracinacetitrilo, 2-(alfa-ciclohexilbencil)piracina o 2-diciclohexilmetilpiracina.

3. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1 o 2, caracterizado porque el compuesto es combinado con un diluyente inerte para formar una composición fungicida.

4. Un procedimiento según la Reivindicación 3, caracterizado porque dicha composición se forma de manera



No. 364.896

1

que también contiene un agente humectante.

5

5. Un procedimiento según las Reivindicaciones 3 ó 4, caracterizado porque la composición fungicida se forma de manera que contiene alrededor de 16 a 600 ppm del compuesto fungicidamente activo.

10

6. Se reivindica por último, como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN AGENTE PARA EL CONTROL DE LOS HONGOS".

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva que consta de trece páginas mecanografiadas.

15

Madrid, 17 Marzo 1.969

BERNARDO UNGRIA

D.P.

20

25

30