



(COMO DIVISIONAL DE LA SOLICITUD DE
PATENTE 392.993 del 7 de julio 1.971)

42353

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

DEL CO. COFD/ADAN

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: ELI LILLY AND COMPANY

RESIDENCIA: 307, East McCarty Street, INDIANAPOLIS,
Indiana. Estados Unidos.

ENUNCIADO: UN NUEVO PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARA-
CION DE COMPUESTOS DE 4,5-DIHIDRO-TETRA
ZOLO(1,5-a)QUINOLEINA.

Prioridad: Patente estadounidense n.º 53.320 del 8 julio 70
se.
anr.-

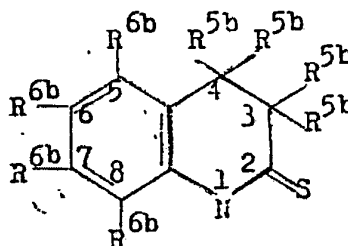
30 ABR



1

Esta invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de compuestos de 4,5-dihidrotetrazolo (1,5-a)quinoleína caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula:

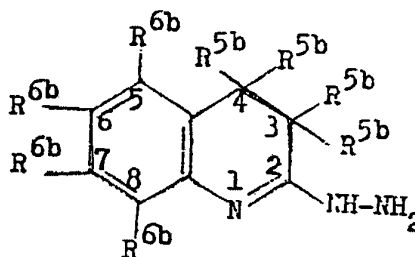
5



10

con hidrazina para dar un compuesto de hidrazina de fórmula:

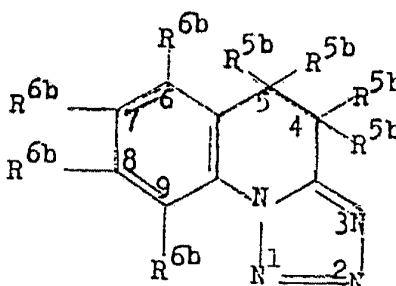
15



20

y hacer reaccionar dicho compuesto de hidrazina con ácido nitroso para obtener el compuesto de quinoleína deseado de fórmula II:

25



30

donde

cada uno de los sustituyentes R^{5b} representa independientemente hidrógeno, ciano ó alquilo inferior C₁-C₃;

cada uno de los sustituyentes R^{6b} representa independientemente R^{5b}, R^{8b}, halógeno, alcoxi info-



1 rior C_1-C_3 ó metilo sustituido de fórmula $-CH_2Y^b$ donde Y^b
representa ciano, hidroxí ó alcoxi inferior C_1-C_3 ; R^{8b} --
representa alqueno C_2-C_3 o alquilino C_2-C_3 ,

5 sujetos a la limitación de que no más de
uno de los sustituyentes R^{6b} representa R^{8b} y de que por
lo menos cinco de los sustituyentes R^{5b} y R^{6b} representan
hidrógeno;

10 y opcionalmente convertir los compuestos
en la sala de adición con ácido mineral deseado y fitológi-
camente aceptable.

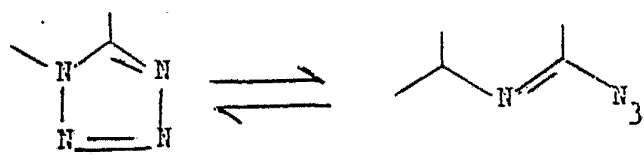
Los compuestos de la anterior fórmula II
son nuevos cuando por lo menos cinco pero no más de siete de
los substitutivos R^{5b} y R^{6b} representan hidrógeno.

15 Cuando se emplea el término "halógeno" se
refiere solamente a flúor, cloro, bromo y yodo. Las porcio-
nes definidas aquí como alquilo inferior (solas o como par-
te de un término compuesto, alquil (inferior) amino, alco-
xi inferior y alqueno pueden ser de cadena lineal o rami-
20 ficada. En el caso de las sales, el término "fitológicamen-
te aceptable" se utiliza para referirse a los ácidos que no
producen fitotoxicidad en forma de sal. Por otra parte, la
elección del ácido no es crítica aunque un anión dado puede
presentar en algunos casos ventajas especiales, tales como
fácil solubilidad, facilidad de cristalización y similares.
25 Los ácidos representativos y adecuados son los siguientes:
ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, fos-
forico, nítrico y similares.

30 La fórmula II ha sido establecida aquí -
como la fórmula estructural de los compuestos que han de -
ser preparados de acuerdo con esta invención. La atribución

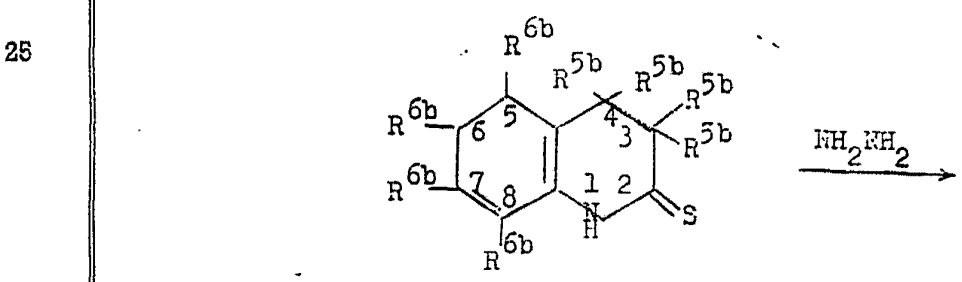


1 de la estructura se basa en extensos estudios de los com-
puestos. Sin embargo, se entiende que algunos otros com-
puestos que comprenden análogamente un anillo de tetrazolo
fusionado existen como tautómeros (30 Index Chemicus Nº 247,
5 98889 (1968); 11-Chem. Parm. Bull. (Tokyo) 348 (1963).



10 También es sabido que la reacción de la
azida situada en una posición del anillo adyacente a un ni-
trógeno del anillo puede producir la azida lineal o la for-
ma tetrazolo cíclica (24 J. Org. Chem. 1205 (1959)- Por lo
tanto, es posible que, bajo ciertas circunstancias de di-
15 solvente y temperatura, los compuestos de la forma estruc-
tural II existan como tautómeros. Los compuestos como tau-
tómeros se encuentran dentro de los límites de esta inven-
ción.

20 La secuencia de reacción puede comprender
una reacción en dos etapas, ilustrada por el siguiente dia-
grama, donde la hidrazina es preparada o puede iniciarse
con la hidrazina.



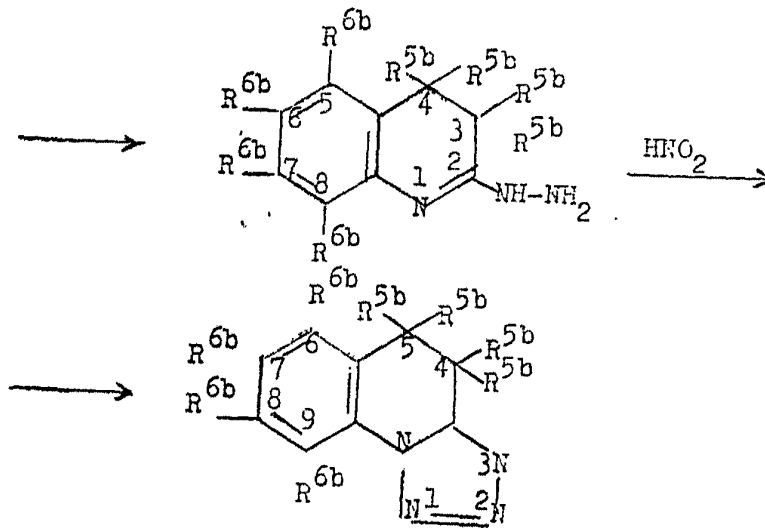
30



1

5

10



15

20

25

30

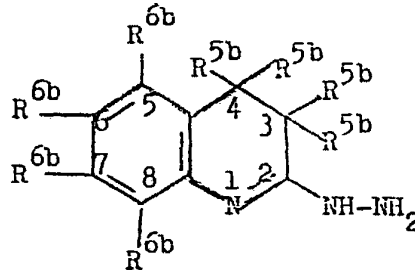
En la primera etapa se hace reaccionar con hidrazina un tiocarbostirilo como el definido anteriormente, para dar el correspondiente 2-hidrazinocarbostirilo. En condiciones adecuadas, la reacción puede efectuarse en estado sólido; pero es más conveniente efectuarla en un medio de reacción líquido; para este fin son adecuados; el agua, los alcoholes inferiores como metanol y etanol y los éteres como tetrahidrofurano y éter dietílico. Debe evitarse cualquier medio de reacción líquido que sea reactivo frente a un grupo tiona. La reacción transcurre dentro de una amplia gama de temperatura, por ejemplo entre 0 y 100°C, pero es preferible efectuarla a temperaturas del orden de 25°. La hidrazina puede ser proporcionada a la reacción como tal o en forma de hidrato de hidrazina o de una sal de hidrazina. La separación del 2-hidrazinocarbostirilo se lleva a cabo por procedimientos convencionales. El producto puede ser purificado adicionalmente pero, debido a la reactividad del grupo hidrazino, generalmente se prefiere emplear directamente el producto crudo en la reac



1 ción posterior.

El compuesto de 2-hidrazinocarbostirilo ha sido descrito anteriormente como respondiendo a la siguiente estructura:

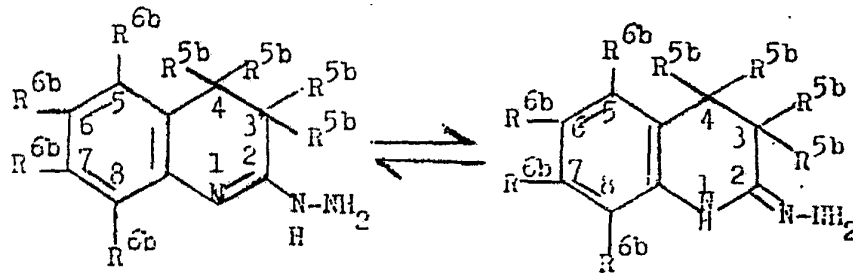
5



10

sin embargo se cree que el compuesto existe en una forma tautómera:

15



20

Por lo tanto, la configuración inicialmente dada y generalmente empleada por comocidad en esta memoria y reivindicaciones, designa ambas formas tautoméricas.

25

En la segunda etapa, se hace reaccionar el 2-hidrazinocarbostirilo con ácido nitroso. Aunque el ácido puede ser proporcionado a la mezcla de reacción en forma de solución acuosa del mismo, se prefiere generarlo in situ, convenientemente por reacción de sodio u otro nitrito de metal alcalino con un ácido que puede ser un ácido mineral, como ácido clorhídrico, o un ácido orgánico como ácido acético. La reacción se efectúa convenientemente en un -

30



1 líquido como medio de reacción; los líquidos adecuados son
agua/ácido acético, agua/ácido fórmico, ácido clorhídrico
y similares. La reacción transcurre bajo temperaturas de
reacción comprendidas entre -15° y 15°C pero es preferible
5 mente realizada a temperaturas inferiores a 5,0°C. La sepa
ración y, si se desea, la purificación pueden ser realiza
das por procedimientos establecidos.

Sales

10 Algunos de los compuestos de la fórmula -
II, forman sales de adición con los ácidos minerales. Las
sales se preparan por procedimientos convencionales, por -
reacción en un disolvente adecuado del compuesto de fórmu
la II, como base libre con el ácido mineral deseado. La se
paración y, si se desea, la purificación se realizan por -
15 procedimientos establecidos.

. Nuevos compuestos y compuestos preferi dos

20 Todos los compuestos son eficaces para el
control de los patógenos de las plantas y todos son nuevos
excepto el compuesto donde todos los R^{5b} y R^{6b} son hidróge
no.

EJEMPLO 1.

3,4-Dihidro-2-hidrazinoquinoleína.

25 Se disuelven 1,8 g (0,01 moles) de 3,4-
dihidrotiocarboestirilo en 20 ml de etanol caliente. A esta
mezcla se añade un exceso de hidrazina anhidra (alrededor
de 2 ml). Se produce inmediatamente un cambio de color (de
naranja amarillento a amarillo verdoso). La mezcla de reac
ción se deposita sobre una placa de cromatografía en capa
30 delgada para determinar cuando se ha completado la reacción.



1 Parece completa casi instantáneamente. La solución se -
introduce en un evaporador rotatorio y se separan el di-
solvente y la hidrazina en exceso para dar el compuesto de-
seado 3,4-dihidro-2-hidrazinoquinoleína. Se recristaliza
5 en éter.

EJEMPLO 2

4,5-Dihidrotetrazolo (1,5-a)quinoleína.

A una solución de 0,6 g (0,0037 moles) --
de 3,4-dihidro-2-hidrazinoquinoleína, preparada en la for-
10 ma descrita en el ejemplo 1 y empleada aquí sin recristali-
zación, en 10 ml de ácido acético acuoso al 50 %, se añaa--
den 0,25 g (0,0037 moles) de nitrito sódico. El nitrito --
sódico se agrega poco a poco, en una cantidad mínima de agua
y durante toda la adición la temperatura se mantiene entre
15 0 y 5°C. Una vez completada la adición, la mezcla de reac-
ción se diluye con 10 ml de agua de hielo y la solución se
alcaliniza con hidróxido amónico. El sólido que precipita
se filtra y recoge para dar 0,32 g de 4,5-dihidrotetrazo-
lo(1,5-a)quinoleína, que se recristaliza en etanol y tiene
20 un punto de fusión entre 117-180°C.

EJEMPLO 3-19

Se hace reaccionar 8-cloro-3,4-dihidro-
tiocarbostirilo con hidrazina para dar 8-cloro-2-hidrazino-
25 3,4-dihidroquinoleína, que cuando reacciona con ácido ni--
troso (formado in situ por reacción de nitrito sódico y áci-
do acético) forma el producto deseado, 9-cloro-4,5-dihidro
tetrazolo(1,5-a)-quinoleína, p.f. 164-165°C.

Se hace reaccionar 6-metil-3,4-dihidrotiocar-
30 bostirilo con hidrazina para dar 6-metil-2-hidrazino-3,4-di-
hidroquinoleína, que cuando reacciona con ácido nitroso --



1 (formado in situ por reacción de nitrito sódico y ácido -
acético) forma el producto deseado, 7-metil-4,5-dihidro-
tetrazolo-(1,5-a)quinoleína, p.f. 144°C.

5 Se hace reaccionar 3,4-dihidro-8-metiltiocar-
bostirilo con hidrazina para dar 2-hidrazino-3,4-dihidro-8-
metil-quinoleína que cuando reacciona con ácido nitroso -
(formado in situ por reacción de nitrito sódico y ácido -
acético) forma el producto deseado, 4,5-dihidro-9-metilte-
trazolo(1,5-a)-quinoleína.

10 Se hace reaccionar 3,4-dihidro-6-metoxi-
tiocarbostirilo con hidrazina para dar 2-hidrazino-3,4-di-
hidro-6-metoxiquinoleína, que cuando reacciona con ácido
nitroso (formado in situ por reacción de nitrito sódico y
ácido acético) forma el producto deseado, 4,5-dihidro-7-
15 metoxitetrazolo-(1,5-a)quinoleína, p.f. 146-148°C.

Se hace reaccionar 6-cloro-3,4-dihidrotio-
carbostirilo con hidrazina para dar 6-cloro-3,4-dihidro-2-hi-
drazinoquinoleína, que cuando reacciona con ácido nitroso
(formado in situ por reacción de nitrito potásico y ácido -
20 acético) forma el producto deseado, 7-cloro-4,5-dihidrotetra-
zolo-(1,5-a)quinoleína, p.f. 168°C.

25 Se hace reaccionar 3,4-dihidro-8-flúor-4-
metiltiocarbostirilo con hidrazina para dar 3,4-dihidro-4-
metil-8-fluor-2-hidrazinoquinoleína, que cuando reacciona
con ácido nitroso (formado in situ por reacción de nitrito
sódico y ácido acético) forma el producto deseado, 4,5-di-
hidro-9-fluor-5-metistetrazolo(1,5-a)quinoleína.

30 Se hace reaccionar 8-bromo-3,4-dihidro-4-
metiltiocarbostirilo con hidrazina para dar 8-bromo-2-hi-
drazin-3,4-dihidro-4-metilquinolaína, que cuando reacciona



1 con ácido nitroso (formado in situ por reacción de nitrito
sódico y ácido acético) forma el producto deseado, 9-
bromo-4,5-dihidro-5-metiltetrazolo(1,5-a)quinoleína.

5 Se hace reaccionar 3,4-dihidro-4-etiltio-
carbostirilo con hidrazina para dar 3,4-dihidro-4-etil-2-
hidrazinoquinoleína, que cuando reacciona con ácido nitro-
so (formado in situ por reacción de nitrito sódico y ácido
acético) forma el producto deseado, 4,5-dihidro-5-etilte-
trazolo(1,5-a)-quinoleína.

10 Se hace reaccionar 3,4-dihidro-4,8 dimetil
tiocarbostirilo con hidrazina para dar 3,4-dihidro-4,8-di-
metil-2-hidrazinoquinoleína, que cuando reacciona con áci-
do nitroso (formado in situ por reacción de nitrito sódico
y ácido acético) forma el producto deseado, 4,5-dihidro-
15 5,9-dimetiltetrazolo(1,5-a)quinoleína.

20 Se hace reaccionar 3,4-dihidro-8-isopropo
xitiocarbostirilo con hidrazina para dar 3,4-dihidro-8-
isopropoxi-2-hidrazinoquinoleína, que cuando reacciona con
ácido nitroso forma el producto deseado, 4,5-dihidro-9-isopro
20 poxi-tetrazolo(1,5-a) quinoleína.

25 Se hace reaccionar 8-(cianometil)-3,4-di-
hidrotiocarbostirilo con hidrazina para dar 8-(cianometil)
3,4-dihidro-2-hidrazinoquinoleína, que cuando reacciona
con ácido nitroso forma el producto deseado, 9-(cianometil)
4,5-dihidrotetrazolo(1,5-a)quinoleína.

30 Se hace reaccionar 3,4-dihidro-8-(hidro-
ximetil)tiocarbostirilo con hidrazina para dar 2-hidrazi-
no-3,4 dihidro-8-(hidroximetil)quinoleína, que cuando reac-
ciona con ácido nitroso forma el producto deseado, 4,5-di-
hidro-9-(hidroxi-metil)tetrazolo(1,5-a)quinoleína.



1 Se hace reaccionar 3,4-dihidro-6-metiltio-
carbostirilo con hidrazina para dar 2-hidrazino-3,4-dihidro-6-
metil-quinoleína, que cuando reacciona con ácido nitroso -
5 forma el producto deseado, 4,5-dihidro-7-metiltetrazolo
(1,5-a)quinoleína.

Se hace reaccionar 3,4-dihidro-8-nitrotio-
carbostirilo con hidrazina para dar 2-hidrazino-3,4-dihid-
dro-8-nitro-quinoleína, que cuando reacciona con ácido ni-
troso forma el producto deseado, 4,5-dihidro-9-nitrotetrazo-
10 lo(1,5-a)-quinoleína; este producto es hidrogenado para ob-
tener 9-amino-4,5-dihidrotetrazolo(1,5-a)quinoleína.

Se hace reaccionar 8-cloro-3,4-dihidro-4-
n-propil-tiocarbostirilo con hidrazina para dar 8-cloro-2-
hidrazino-3,4-dihidro-4-n-propilquinoleína, que cuando reac-
15 ciona con ácido nitroso forma el producto deseado, 9-cloro-
4,5-dihidro-5-n-propiltetrazolo(1,5-a)quinoleína.

Se hace reaccionar 8-ciano-3,4-dihidrotio-
carbostirilo con hidrazina para dar 8-ciano-2-hidrazino-
3,4-dihidroquinoleína, que cuando reacciona con ácido ni-;
20 troso forma el producto deseado, 9-ciano-4,5-dihidrotetra-
clo(1,5-a)quinoleína.

Se hace reaccionar 3,4-dihidro-4,4-dime-
tiltiocarbostirilo con hidrazina para dar 2-hidrazino-3,4-
dihidro-4,4-dimetilquinoleína, que cuando reacciona con -
25 ácido nitroso forma el producto deseado, 4,5-dihidro-5,5-
dimetiltetrazolo(1,5-a)quinoleína.

Se ha descubierto que los compuestos de
la formula II (denominados en adelante "compuestos de te-
trazoloquinoleína") están adaptados para ser empleados en
30 el control de una amplia gama de agentes patógenos de las plan



1 tas, incluidos los organismos fúngicos, organismos bacte-
rianos y organismos víricos. Así, los compuestos de tetra-
zoloquinoleína pueden ser empleados para el control de or-
ganismos tales como los productores de agallas en corona,
5 podredumbre húmeda, roña del manzano, añublo del arroz, -
mildiú pulverulento, antracnosis y gangrena tardía. Los
compuestos son especialmente adecuados para el control de
organismos bacterianos y fúngicos, especialmente organis-
mos fúngicos y dan resultados especialmente buenos en el -
10 control del añublo del arroz.

Los compuestos pueden ser empleados y son
eficaces cuando se utilizan en diversas realizaciones. De
acuerdo con la práctica prevalente. Los compuestos pueden
ser aplicados y son eficaces contra los organismos patóge-
15 nos de las plantas cuando se aplican, al follaje de plantas
susceptibles al ataque. Además, los compuestos de tetrazo-
loquinoleína pueden ser aplicados a las semillas para pro-
teger éstas y las plantas que salen de ellas contra el ata-
que de los organismos patógenos de las plantas. También los
20 compuestos pueden ser distribuidos en el terreno para con-
trolar dichos organismos. Se ha encontrado que muchos de -
los compuestos son trasladados a través de las plantas, de
forma que en esta última realización, se consigue el con-
trol de los organismos que atacan al follaje así como de -
25 los organismos que atacan a otras partes de la planta.

En términos más amplios, el método de esta
invención para el control de los organismos patógenos de -
las plantas consiste en aplicar al hábitat de los organis-
mos una cantidad efectiva de uno o más de los compuestos de
30 tetrazoloquinoleína. Los compuestos de tetrazoloquinoleína



1 pueden ser utilizados por sí solos; pero esta invención -
también comprende el empleo de una composición líquida, en
polvo o en polvo fino que contiene uno o más de los compues
5 tos de tetrazoloquinoleína. Estas composiciones están adap
tadas para ser aplicadas a las plantas vivas sin daños sus
tanciales a las mismas. En la preparación de estas compo
siciones, los compuestos de tetrazoloquinoleína pueden ser
10 modificados con uno o más de una pluralidad de aditivos, --
tales como disolventes orgánicos, destilados de petróleo,
agua u otros vehículos líquidos, agentes dispersantes tensoac
tivos y sólidos inertes finamente divididos. En estas com
posiciones, el compuesto de tetrazoloquinoleína puede estar
15 presente a una concentración del orden de 2 a 98 % en pe
so. Según la concentración en la composición del compuesto
de tetrazoloquinoleína, estas composiciones aumentadas es
tán adaptadas para ser empleadas en el control de organis
mos patógenos de las plantas indeseables o empleadas como
20 concentrados y diluídas posteriormente con un vehículo iner
te adicional para producir las composiciones de tratamiento
definitivas. Las composiciones preferidas son las que com
prenden un sólido finamente dividido y un agente tensoac
tivo.

25 La concentración exacta de compuesto de te
trazoloquinoleína empleado en la composición para la apli
cación a los agentes patógenos de las plantas y/o sus há
bitats puede variar siempre que se aplique una cantidad -
efectiva sobre el organismo o sobre su ambiente. La canti
dad que es efectiva depende en parte de la susceptibilidad
30 del agente patógeno de la planta particular y de la actividad
del compuesto empleado. En general, se obtienen buenos re-



1 resultados con composiciones líquidas que contienen alrededor
de 0,001 a 0,1 % o más en peso de compuesto de tetra-
zoloquinoleína. Con los polvos finos, habitualmente se ob-
tienen buenos resultados con composiciones que contienen -
5 de 0,5 a 5,0 % o más en peso del compuesto de tetrazolo-
quinoleína. En cuanto a la superficie de aplicación, se -
obtienen buenos controles de los agentes patógenos de las
plantas cuando los compuestos de tetrazoloquinoleína son
aplicados a las parcelas donde crecen las plantas a una do
10 sis comprendida entre 0,5 y 5,0 libras/acre o más (0,56
a 5,6 Kg/ha.).

En la preparación de las composiciones en
polvo fino, los compuestos de tetrazoloquinoleína pueden -
ser formulados con cualquiera de los sólidos finamente di-
15 vididos como pirofilita, talco, yeso, carbonato cálcico y
similares. En estas operaciones, el vehículo finamente di-
vidido es sólido o mezclado con el compuesto de tetrazolo-
quinoleína o humedecido con una solución del mismo en un
disolvente orgánico volátil. Análogamente, las composicio-
20 nes en polvo fino que contienen los productos pueden ser --
formulados con varios agentes dispersantes sólidos tensoac-
tivos, tales como tierra de Fuller, bentonita, atapulgita y
otras arcillas. Según las proporciones de los ingredientes,
estas composiciones en polvo fino pueden ser empleadas para
25 el control de agentes patógenos de las plantas o empleadas
como concentrados y posteriormente diluidas con un agente
dispersante tensoactivo sólido adicional o con pirofilita,
carbonato cálcico, talco, yeso y similares para obtener --
la cantidad deseada de ingrediente activo en una composición
30 adaptada para ser empleada en el control de los agentes -

30 AB



1 patógenos de las plantas. Asimismo, cuando estas composicio-
nes en polvo fino se emplean como concentrados, pueden ser
dispersadas en agua, con o sin la ayuda de agentes disper-
santes, para formar mezclas para pulverización.

5 Además, los compuestos de tetrazoloquinolei-
na o una composición concentrada líquida o en polvo fino --
conteniendo estos compuestos pueden ser incorporados en mez-
cla íntima con agentes dispersantes tensoactivos, como agen-
tes emulsionantes no iónicos, para formar composiciones
10 para pulverizaciones. Estas composiciones se emplean fácil-
mente en el control de los agentes patógenos de las plantas
o pueden ser dispersadas en vehículos líquidos para formar
pulverizaciones diluídas que contienen los tóxicos en cual-
quier proporción deseada.

15 La elección de agentes dispersantes y canti-
dades del mismo empleadas está determinada por la capacidad
de los agentes para facilitar la dispersión del concentrado
en el vehículo líquido y producir las composiciones para pul-
verización deseadas.

20 Análogamente, los compuestos de tetrazolo-
quinoleína pueden ser formulados con un líquido orgánico -
adecuado, no miscible con el agua, y un agente dispersante
tensoactivo para producir concentrados emulsionables que des-
pués pueden ser diluídos con agua y aceite para formar mez-
clas para pulverización en forma de emulsiones de aceite en
25 agua. En estas composiciones, el vehículo comprende una emul-
sión acuosa, es decir, una mezcla de un disolvente imis-
cible en agua, un agente emulsionante y agua. --

30 Los agentes dispersantes preferidos que pueden ser emplea-



1 dos en estas composiciones son solubles en aceite y comprenden los emulgentes no iónicos, tales como los productos de condensación de óxido de alquileno con los ácidos inorgánicos, derivados de polioxietileno de ésteres de sorbita
5 no, éteres-alcoholes complejos y similares. Los líquidos orgánicos adecuados que pueden ser empleados en la composición son los aceites y destilados de petróleo, toluero y aceites orgánicos sintéticos. Los agentes dispersantes tensoactivos se emplean habitualmente en las composiciones
10 líquidas en la proporción de 0,1 a 20,0 % en peso del peso combinado del agente dispersante y compuesto activo.

15 Cuando se opera de acuerdo con esta invención, los compuestos de tetrazoloquinoleína o una composición que los contiene pueden ser aplicados a los organismos fúngicos que han de ser controlados o a sus hábitats en cualquier forma conveniente, v.g. mediante espolvoreadores o pulverizadores manuales. Las aplicaciones a las porciones aéreas de las plantas pueden ser efectuadas convenientemente con espolvoreadores, rociadores de botallón, pulveri
20 zadores de alta presión y espolvoreadores pulverizadores a motor. En las operaciones a gran escala, los polvos finos y las pulverizaciones de pequeño volumen pueden ser aplicados desde aeroplanos. En el uso de los compuestos de tetra
25 loquinoleína para el control del añublo del arroz, pueden ser preferidos las formas especializadas de aplicación, - debido a las condiciones de cultivo peculiares bajo las -- cuales se desarrolla el arroz. Estos métodos especializa
30 dos comprenden la aplicación al agua superficial, el tratamiento por inmersión de las plantas que han de ser transplantadas, tratamiento de las semillas y similares; otros



1 métodos resultarán evidentes para los expertos en la técnica.

5 Los siguientes ejemplos ilustran la utilidad de los compuestos de tetrazoloquinoleína para el control de los agentes patógenos de las plantas y permitirán a los expertos poner en práctica la invención.

EJEMPLOS 20-23.

10 Varios de los compuestos de tetrazoloquinoleína que han de ser empleados de acuerdo con esta invención han sido evaluados en el control del Colletotrichum lagenarium (antracnosis) del pepino. Estas evaluaciones se realizaron de acuerdo con el siguiente procedimiento.

15 En cada evaluación individual, una maceta de 4" (10 cm), conteniendo tierra esterilizada con una capa de vermiculita sobre la superficie, fue sembrada con cuatro semillas de pepino y mantenida en las condiciones normales de un invernadero. Las plantitas fueron aclaradas a dos plantas; alrededor de 15 días después de la siembra, el follaje fué pulverizado con una solución del compuesto de tetrazoloquinoleína respectivo, dejado secar y después inoculado por pulverización en una suspensión acuosa de conidios de Colletotrichum lagenarium.

25 Cada tetrazoloquinoleína fué formulada dispersándola en una cantidad específica de ciclohexanona conteniendo una pequeña cantidad de una mezcla de dos agentes tensoactivos no iónicos a base de sulfonato y después diluyendo con agua para obtener una composición de tratamiento final conteniendo una cantidad específica del compuesto dado, además de la ciclohexanona a una concentración de 0,67% y la mezcla de agente tensoactivo a una concentración de 0,0353 %.



1

La suspensión de conidios fué preparada cultivando el hongo en placas Petri sobre agar jugo de naranja a 22°C durante 14 días. Después las placas fueron inundadas con agua destilada, rascando su superficie. La suspensión acuosa resultante de cuatro placas fue filtrada a través de un cedazo, llevada a un volumen de 50 ml y utilizada para pulverizar las plantas de unas 35 macetas.

5

10

Después de haber inoculado las plantas fueron colocadas en una cámara húmeda a 24°C durante 40 horas y a continuación fueron sacadas y mantenidas durante unos 9 días en condiciones normales de invernadero y después evaluadas para el control de la antracnosis.

15

En cada evaluación, se disponía de un control, basado en el tratamiento con una solución acuosa de control conteniendo ciclohexanona y la mezcla tensoactiva a las mismas concentraciones respectivas.

20

Los resultados de las evaluaciones se encuentran en la siguiente tabla, en la que se ha utilizado el siguiente sistema de clasificación de la enfermedad:

- 1 grave.
- 2 moderadamente grave.
- 3 moderada.
- 4 ligera.
- 5 sin enfermedad.

25

En las macetas de control, se producía una densa infestación uniforme de antracnosis sobre las plantas de pepino. En todos los casos la fitotoxicidad fué inexistente o solamente de ligero grado.

30

TABLA I



1

CONTROL DE LA ANTRACNOSIS

	<u>Compuesto</u>	<u>Concentración del compuesto en la solución de tratamiento en ppm.</u>	<u>Clasificación de la enfermedad.</u>
5	9-Cloro-4,5-dihidrotetrazolo-(1,5-a)quinoleína.	400	4+
	4,5-Dihidro-5-metiltetrazolo(1,5-a)quinoleína.	400	3
10	4,5-Dicloro-4,5-dihidrotetrazolo(1,5-a)quinoleína.	400	4+
	4,5-Dihidro-7-metoxitetrazolo-(1,5-a)quinoleína.	400	3-

EJEMPLOS 24-27

15

También se evaluaron unos compuestos representativos de tetrazoloquinoleína para el control de los organismos patógenos causantes de la enfermedad llamada de agallas en corona (Agrobacterium tumefaciens) sobre las plantas de tomate. Cada una de estas evaluaciones fué realizada de acuerdo con el siguiente procedimiento.

20

Se sembraron tres semillas de tomate en arena en unas macetas de plástico de 4" (10 cm) y se aclararon a dos plantas. Mientras tanto, se cultivó un inoculum de Agrobacterium tumefaciens en tubos de ensayo sobre un agar de dextrosa y patata preparado en el laboratorio. A continuación los cultivos se inundaron con agua estéril para obtener la cantidad requerida de suspensiones bacterianas, que se utilizó para inocular las plántulas de tomate alrededor de cuatro semanas después de la siembra. La inoculación se realizó sumergiendo un pequeño alfiler de

25

30



1 los utilizados para montar insectos en la suspensión bac-
 5 teriana y después pasando la aguja a través del tallo de
 cada planta de tomate. Después las plantas fueron sacadas
 de la arena y las raíces de las mismas colocadas en una so-
 10 lución acuosa en un tubo de ensayo grande, cuya solución
 contenía el producto químico de ensayo a una concentración
 de 40 ppm, 0,067 % de ciclohexanona y 0,00353 % de agente
 tensoactivo y cloruro sódico a una concentración de 0,85 %.
 Las plantas se mantuvieron en las condiciones normales de
 invernadero, con aireación diaria, durante 10 días apro-
 ximadamente. En ese momento, se observaron todas las plan-
 tas para determinar la presencia de la enfermedad de las
 agallas en corona.

15 Se realizó un control colocando dos plan-
 tas inoculadas en una solución en un tubo de ensayo distin-
 to, cuya solución contenía todos los ingredientes excepto
 el producto químico de ensayo. Este tubo fué mantenido y
 tratado en todos los demás aspectos exactamente igual que
 los tubos que contenían las plantas tratadas.

20 Los resultados de la evaluación se encuen-
 tran en la siguiente tabla, empleando las mismas escalas
 de clasificación que en los ejemplos anteriores. Todas las
 plantas de control presentaron extensos síntomas de la en-
 fermedad agallas en corona. La fitotoxicidad en todos los
 25 casos fué inexistente o solamente de grado ligero.

TABLA II

CONTROL DE LAS AGALLAS EN CORONA

30	<u>Compuesto</u>	<u>Concentración del compuesto en la solución de tratamiento en ppm.</u>	<u>Clasificación de la enfermedad.</u>
	9-Cloro-4,5-dihidrotetrazolo		



TABLA II (Continuación)

Compuesto	Concentración del compuesto en la solución de tratamiento en ppm.	Clasificación de la enfermedad.
(1,5-a)quinoleína	40	5
4,5-Dihidro-7-metiltetrazolo-(1,5-a)quinoleína	40	5
7-Cloro-4,5-dihidotetrazolo-(1,5-a)quinoleína	40	5
4,5-Dihidro-7-metoxitetrazolo(1,5-a)quinoleína	40	5

EJEMPLOS 28-33

Se evaluaron varias tetrazoloquinoleínas en el control del añublo del arroz (piricularia oryzae). La evaluación se realizó de acuerdo con el siguiente procedimiento: se preparó un terreno mezclando partes iguales de arena de albañilería y tierra de las capas superiores desmenuzadas. La tierra se introdujo en macetas de 4" (10cm) y se sembró espesamente con semillas de arroz. Las macetas sembradas se mantuvieron después en las condiciones normales de invernadero durante dos semanas aproximadamente, en cuyo momento cada maceta contenía una vegetación espesa de plantitas de arroz.

Asimismo, se preparó una suspensión acuosa de conidios del añublo del arroz. Los hongos se cultivaron en placas Petri sobre agar pulido de arroz a 28°C. Al cabo de 8 días, cada dos placas fueron inundadas con 20 ml de agua destilada y la superficie del cultivo fue rascada con una varilla de goma para separar los conidios.

En todos los casos, una solución de tratamiento preparada en la forma descrita en los ejemplos



1 20-23 fué pulverizada sobre las superficies de las hojas
 de la vegetación de arroz en las macetas, dejando secar
 después el follaje y luego inoculada con la suspensión
 acuosa de conidios del organismo del añublo delarroz. La
 5 maceta fué colòcada en una cámara húmeda a 18°C y mante-
 nida allí durante 40 horas y después devuelta al invernadero
 y mantenida durante 6 días en las condiciones típicas del
 invernadero. En este momento, se realizaron las pruebas de
 acuerdo con la misma escala de clasificación de la enfer-
 10 medad indicada en los ejemplos anteriores. El control se
 realizó de la forma siguiente: unas macetas de plantitas
 de arroz fueron pulverizadas con una solución acuosa de -
 ciclohexanona y la misma mezcla de los dos agentes tensoac-
 15 tivos no iónicos a base de sulfonato pero sin compuesto ac-
 tivo. Por lo demás, las macetas se trataron de forma idé-
 nica.

Los resultados de las evaluaciones se en-
 cuentran en la siguiente tabla. No todas estas evaluacio-
 nes se realizaron simultáneamente. Sin embargo, en todos
 20 los ensayos las macetas de control no tratadas presentaron
 extensas síntomas de añublo del arroz. En general, no se ob-
 servó fitotoxicidad; sin embargo, en algunas de las mace-
 tas tratadas apareció una ligera fitotoxicidad.

25

30



1

TABLA III

CONTROL DEL AÑUBLO DEL ARROZ

5	Compuesto	Concentración del compuesto en la solución de tratamiento en ppm.	Clasificación de la enfermedad
	9-Cloro-4,5-dihidrotetrazolo-(1,5-a)quinoleína	400	5
	4,5-Dihidro-7-metiltetrazolo-(1,5-a)quinoleína	400	4+
10	7-Cloro-4,5-dihidrotetrazolo-(1,5-a)quinoleína.	400	5
	4,5-Dihidrotetrazolo(1,5-a)-quinoleína.	400	5
15	4,5-Dicloro-4,5-dihidrotetrazolo(1,5-a)quinoleína.	400	4+

EJEMPLOS 34-35

Algunos de los compuestos de tetrazoloquinoleína empleados de acuerdo con esta invención fueron evaluados también en el control del añublo del arroz aplicándolos al terreno antes de la siembra. En estas evaluaciones, se disolvió en etanol una cantidad determinada del compuesto respectivo, se pulverizó la solución con un atomizador DeVilbiss sobre la tierra girando en un tambor y la tierra así tratada se colocó en unas macetas redondas de 4" (10 cm) sin orificios de drenaje. El proceso se realizó de forma que la cantidad aplicada del compuesto de tetrazoloquinoleína mantenía una proporción específica: 25 y 12,5 libras/acre (28 y 14 kg/ha). Después las macetas se sembraron con arroz (variedad Nato) y se mantuvieron en las condiciones típicas del invernadero durante dos semanas, en cuyo momento las plantitas de arroz fue-

20

25

30



1 ron inoculadas con conidios de Piricularia oryzae, rea-
 lizándose la preparación y la inoculación en la forma des-
 crita en los ejemplos anteriores, y se mantuvieron en una
 cámara húmeda a 18°C durante 48 horas. Después se sacaron
 5 las macetas y de nuevo se mantuvieron en las condiciones
 normales de invernadero durante 5 días más. En este mo-
 mento, se realizaron las observaciones de la gravedad de
 la enfermedad; los resultados se encuentran a continuación,
 utilizando la escala de clasificación de los ejemplos ante-
 10 riores.

Todos los ensayos se repitieron tres veces y
 adicionalmente se utilizó un control utilizando una tierra
 tratada solamente con una solución acuosa de etanol a la
 misma concentración. En las macetas de control, aparecieron
 15 extensos síntomas de la enfermedad del añublo del arroz.

TABLA IV.

CONTROL DEL AÑUBLO DEL ARROZ, APLICACION INCORPORADA AL
TERRENO DE LA SIEMBRA

20	Compuesto	Proporción de apli- cación del compues- to en libras/acre, (Kg/Ha).	Clasifica- ción de la enferme- dad
	9-Metil-4,5-dihidrotetra- zolo(1,5-a)quinoleína	25,0 (28)	N.E.*
		12,5 (14)	5
25	4,5-Dihidrotetrazolo (1,5-a)quinoleína	25,0 (28)	4+
		12,5 (14)	4+

* N.E.= no ensayado.

EJEMPLOS 36-39

30 Diversos compuestos de tetrazoloquinoleí-

30 APR



1 na que pueden ser empleados de acuerdo con esta invención
fueron evaluados en el control del añublo del arroz
(Piricularia oryzae), aplicándolos a la superficie del te
rreno saturado de agua en el cual está siendo cultivado -
5 el arroz.

Se sembró arroz (variedad Nato) en mace-
tas redondas de 4" (10 cm) sin orificios de drenaje. El
terreno se mantuvo saturado de agua durante el ensayo, que
se realizó en las condiciones del invernadero.

10 Las plantitas se trataron unos 14 días --
después de la siembra. El tratamiento se realizó vertiendo
sobre la superficie del terreno de cada maceta una solu-
ción de tratamiento preparada en la forma descrita en los
ejemplos 34-35. Al tercer día después del tratamiento,
15 las plantas se inocularon con una suspensión patógena prepa-
rada en la forma descrita en los ejemplos 170-214 y se -
introdujeron en una cámara húmeda a 18°C durante 48 horas.
Después las plantas se devolvieron a las condiciones norma-
les de invernadero y se mantuvieron durante 5 días, en cuyo
20 momento se examinó la presencia y, en caso de encontrarse
presentes, el grado de gravedad de los síntomas del añu-
blo del arroz.

Cada ensayo se repitió tres veces. También
se realizó un ensayo de control en todos los casos; el con-
25 trol consistía en utilizar una solución acuosa conteniendo
0,5 % de etanol solamente. Los resultados de las evalua-
ciones se encuentran en la siguiente tabla. Las macetas -
de control presentaron uniformemente extensos síntomas de
la enfermedad del añublo del arroz.

30

TABLA V



1 CONTROL DEL AÑUBLO DEL ARROZ, APLICACION A LA SU-
PERFICIE DEL TERRENO.-

5	<u>Compuesto</u>	<u>Proporción de apli-</u> <u>cación del compues-</u> <u>to en libras/acre -</u> <u>(kg/ha)</u>	<u>Clasifica-</u> <u>ción de la</u> <u>enferme-</u> <u>dad</u>
	4,5-Dihidro-5-metiltetra- zolo-(1,5-a)quinoleína.	25,0 (28)	4+
		12,5 (14)	4
10	9-Cloro-4,5-dihidrotetra- zolo(1,5-a)quinoleína	5,0 (5,6)	5
	4,5-Dihidro-5-metiltetra- zolo(1,5-a)quinoleína	12,5 (14)	5
		5,0 (5,6)	4+
15	4,5-Dihidrotetrazolo(1,5-a)- quinoleína.	12,5 (14)	5
		5,0 (5,6)	4+

EJEMPLOS 40-43

20 Se evaluaron diversos compuestos de te-
trazoloquinoleína de esta invención para determinar su -
eficacia en el control del añublo del arroz, aplicándolos
a la semilla. Las evaluaciones se realizaron siguiendo -
dos métodos diferentes con respecto a la forma de aplica-
ción, consistiendo uno de los métodos en remojar la semi-
25 lla y el otro método en recubrir la misma.

30 En el remojo de la semilla, los respec-
tivos compuestos de tetrazoloquinoleína sometidos a eva-
luación se disolvieron en etanol y se diluyeron con agua
conteniendo 0, 1 % de monolaurato de polioxietilensorbi-
tano para obtener una solución de tratamiento conteniendo

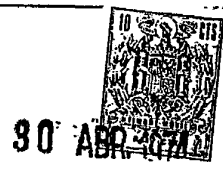
30 ABR 1954



1 el compuesto en cuestión a una concentración de 250 partes
de compuesto por millón de partes de composición total. Todas las soluciones contenían uniformemente 0,5 %
de etanol y aproximadamente 0, 1 % de monolaurato de polioxietilensorbitano.
5

Se introdujeron 20 ml de cada solución en distintos erlenmeyers de 125 ml y se añadieron 20 cc (alrededor de 12,5 g) de simiente de arroz (variedad Nato).
Todos los matraces se taparon y agitaron durante 48 horas,
10 en cuyo momento se escurrió el arroz y se enjuagó con agua corriente.

En el método de recubrimiento de la simiente, los respectivos compuestos de tetrazoloquinoleína sometidos a evaluación se mezclaron con una arcilla inerte y uno
15 o más emulgentes, seleccionados teniendo en cuenta el compuesto de tetrazoloquinoleína particular. En todos los casos las formulaciones contenían 25 % del respectivo compuesto de tetrazoloquinoleína; típicamente las formulaciones -
contenían 50 % de la arcilla y 25 % de emulgente. Las formulaciones se diluyeron en serie con agua para obtener una pluralidad de composiciones de tratamiento conteniendo
20 conteniendo concentraciones variables de compuestos de tetrazoloquinoleína. El tratamiento de la simiente se realizó
por pulverización de la suspensión con un atomizador DeVilbiss
25 sobre la simiente girando en un pequeño tambor. La proporción de aplicación fué de 1,5 % de agua en volumen, calculado sobre el peso de simiente en tratamiento. Mediante este
tratamiento se depositó uniformemente alrededor de 85 %
30 de la formulación sobre la simiente. Después del tratamiento, se sacó la simiente del tambor y se dejó secar al aire.



1

5

10

15

20

25

30

Independientemente del método de aplicación, la simiente tratada fué sembrada después en macetas cuadradas de 4" (10 cm) y mantenida en condiciones típicas de invernadero. Cuando las plantitas de arroz emergentes habían alcanzado una altura de 3 a 4" (7,5 a 10 cm) (alrededor de 14 días después de la siembra), se inocularon con una suspensión fúngica de Piricularia oryzae (añublo del arroz) preparada como en los ejemplos 28-33. Después las plantas fueron incubadas en una cámara húmeda a 18°C durante 48 horas, después de lo cual fueron devueltas al invernadero y mantenidas durante unos 5 días. A continuación se evaluó la gravedad de la enfermedad, utilizando el sistema de clasificación indicado en los ejemplos anteriores.

Todos los ensayos se repitieron varias veces (tres veces en el método de remojo de la simiente y cuatro en el método de recubrimiento) y se emplearon uno o dos controles. En el caso de remojo de la simiente, las soluciones de remojo de control eran (1) agua conteniendo 0,5 % de etanol y 0,1 % de monolaurato de polioxietilensorbitano y (2) agua corriente. En el caso del recubrimiento de la simiente, la suspensión de recubrimiento de control era una suspensión idéntica a la suspensión respectiva de tratamiento pero sin el compuesto de tetrazoloquinoleína.

Los resultados de estas evaluaciones se encuentran en las siguientes tablas



1

TABLA VI

EVALUACIONES POR REMOJO DE LAS SEMILLAS

Compuesto	Concentración del compuesto en la solución de tratamiento *	Clasificación de la enfermedad
9-Cloro-4,5-dihidrotetrazolo(1,5-a)quinoleína.	250	5
4,5-Dihidro-9-metiltetrazolo(1,5-a)quinoleína	250	4+
4,5-Dihidrotetrazolo(1,5-a)quinoleína	250	4+
(Control)	0	1

* En ppm (calculado sobre el volumen de la solución)

18

TABLA VII

EVALUACIONES POR RECUBRIMIENTO DE LA SIMIENTE

Compuesto	Concentración de compuestos en la solución de tratamiento *	Gramos de compuesto/100 libras (45 Kg) de simiente	Clasificación de la enfermedad
4,5-Dihidrotetrazolo(1,5-a)quinoleína	1000	45,4	5
	500	22,7	4+
	250	11,4	4+
(Control)	0	0	1

25

* En ppm (calculado sobre el peso de simiente).

EJEMPLO 44

30

La 4,5-dihidrotetrazolo-(1,5-a)quinoleína también proporciona un control esencialmente completo de la podredumbre húmeda causada por el Rhizoctonia solani, cuando se aplica a la simiente de pepino a proporciones de

30 APR 1974

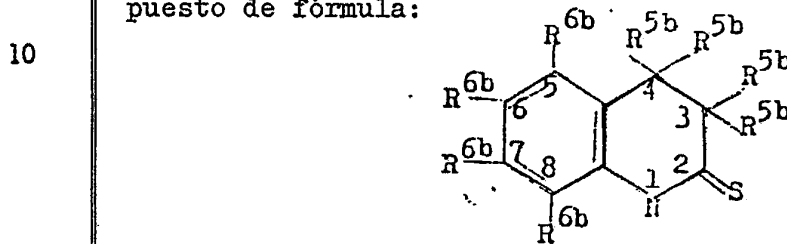


1 tratamiento de 24 y 12 onzas (744 y 372 g) por cada 100
libras (45 Kg) de semilla.

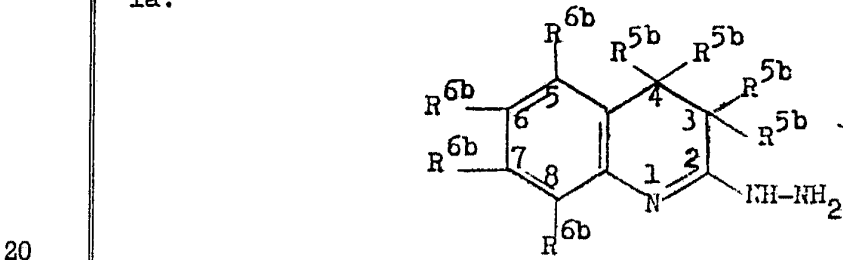
En resumen, la patente de invención que se
solicita deberá recaer sobre las siguientes:

5 REIVINDICACIONES

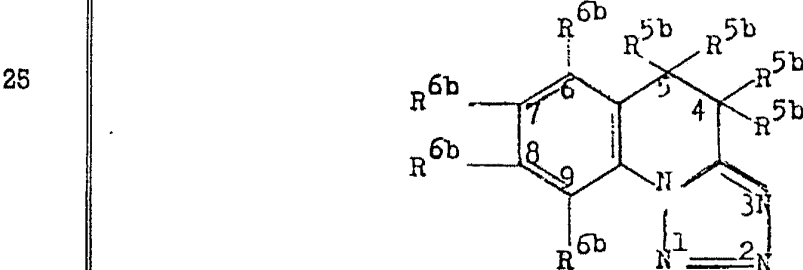
1. Un nuevo procedimiento para la prepara-
ción de compuestos de 4,5-dihidro-tetrazolo (1,5-a)quinoleína
na caracterizado porque comprende hacer reaccionar un com-
puesto de fórmula:



15 con hidrazina para dar un compuesto de hidrazina de fórmu-
la:



25 y hacer reaccionar dicho compuesto de hidrazina con ácido
nitroso para obtener el compuesto de quinoleína deseado de
fórmula II:



donde

N ✓

30

cada uno de los sustituyentes R^{5b} repre-



1 senta independientemente hidrógeno, ciano ó alquilo infe-
rior C_1-C_3 ;
cada uno de los sustituyentes R^{6b} representa independiente-
mente R^{5b} , R^{8b} , halógeno, alcoxi inferior C_1-C_3 o metilo -
5 sustituído de fórmula $-CH_2Y^b$ donde Y^b representa ciano, --
hidroxi ó alcoxi inferior C_1-C_3 ; R^{8b} representa alqueno
 C_2-C_3 ,

 sujetos a la limitación de que no más de
uno de los sustituyentes R^{6b} representa R^{8b} y de que por
10 lo menos cinco de los sustituyentes R^{5b} y R^{6b} representan
hidrógeno;

 y opcionalmente convertir los compuestos
en la sal de adición con ácido mineral deseado y fitológi-
camente aceptable.


15 2. Un nuevo procedimiento según la reivin-
dicación 1, donde R^{6b} en la posición nueve es hidrógeno,
cloro ó metilo y los restantes grupos R^{6b} y R^{5b} son hidró-
geno.

20 3. Un nuevo procedimiento según la reivin-
dicación 1, donde por lo menos 5 pero no más de 7 de los -
sustitutivos R^{5b} y R^{6b} representan hidrógeno.

 4. Se reivindica por último como objeto -
sobre el que ha de recaer la patente de invención por:
25 UN NUEVO PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS
DE 4,5-DIHIDRO-TETRAZOLO(1,5-a)QUINOLEINA.

N

30 ABR 1974



1

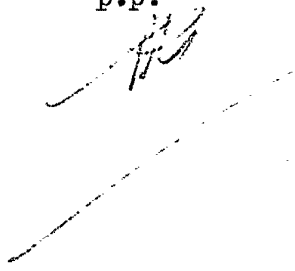
Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de treinta y dos páginas mecanografiadas.

5

Madrid, 30 de abril de 1.974

BERNARDO UNGRIA

P.P.



10

15

20

25

30

