

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

ES

11

21

NUMERO

467.543

10

A1

22

FECHA DE PRESENTACION

3 MAR. 1978

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

PATENTE DE INVENCION

<p>40 PRIORIDADES:</p> <p>41 NUMERO</p> <p>776.394</p>	<p>42 FECHA</p> <p>10 Marzo 1977</p>	<p>43 PAIS</p> <p>U.S.A.</p>
--	--------------------------------------	------------------------------

<p>47 FECHA DE PUBLICIDAD</p>	<p>48 CLASIFICACION INTERNACIONAL</p> <p>A01N;C07D</p>	<p>49 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA</p> <p>---</p>
-------------------------------	--	--

50 TITULO DE LA INVENCION

"Método de provocar esterilidad macho en una planta de grano de cereal"

51 SOLICITANTE (S)

ROHM AND HAAS COMPANY

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Independence Mall West, Filadelfia, U.S.A.

52 INVENTOR (ES)

Ted Tsutomu Fujimoto

53 TITULAR (ES)

54 REPRESENTANTE

M. Curell Suñol

U.S. Serial 776.394 - Case DN 76-39
EX-GB-II

UNE A-4 MOD 3108

UTILICEMSE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

por VEINTE años

- solicitada en España a favor de ROHM AND HAAS COMPANY, de nacionalidad norteamericana, domiciliada en Independence Mall West, Filadelfia, U.S.A., por "Método de provocar es
5. terilidad macho en una planta de grano de cereal", con prioridad de la solicitud norteamericana 776.394 de fecha 10 Marzo 1977. - - - - -

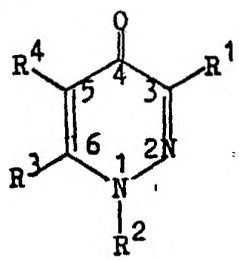
MEMORIA DESCRIPTIVA

10. Esta invención se refiere a un método de provocar esterilidad macho en una planta de grano de cereal, con el uso de compuestos que presentan actividad como reguladores del crecimiento de las plantas, particularmente como agentes de hibridación química. - - - - -

- Los granos de cereales, tales como de maíz, trigo, arroz, centeno, cebada, mijo, sorgo y teff se hallan entre las principales cosechas de alimentos del mundo. Esta importancia ha conducido a una extensa investigación para mejorar tanto la productividad como el valor alimenticio de estas cosechas. Uno de los intentos más importantes que se han realizado para mejorar la calidad y el rendimiento de los granos de cereales ha sido la hibridación. Si bien la hibridación ha sido una técnica eficaz para algunas cosechas, muy especialmente para el maíz, las actuales técnicas plantean varios problemas. Por ejemplo, la hibridación del maíz requiere la eliminación manual de inflorescencias, lo que resulta largo, o la ineficaz eliminación mecánica de las mismas, que probablemente dañará a la planta de maíz.
5. La hibridación del maíz, de la cebada y del trigo por medio de variedades citoplásmicas estériles macho puede realizarse sólo con una base genética limitada, que requiere una línea mantenedora y una línea restablecedora. Además, las técnicas citoplásmicas de esterilidad macho con la cebada y el
10. maíz exigen unas soluciones muy sofisticadas debido a las complejidades genéticas de estas cosechas y no se han logrado aún grandes éxitos en el desarrollo de una solución adecuada. Dado que la inducción de la esterilidad selectiva macho por medios químicos evitaría muchos de los problemas
15. con que se enfrentan las actuales técnicas de hibridación, sería muy deseable que existieran nuevos compuestos que produjeran selectivamente la deseada esterilidad para suminis-
- 20.
- 25.

trar, de forma segura y económica, las plantas estériles ma
cho necesarias para la hibridación. - - - - -

Según esta invención, se provee un método de provo
car esterilidad macho en una planta de grano de cereal, que
5. comprende tratar la planta antes de la meiosis con una canti
dad, que es eficaz para producir esterilidad macho en la
planta, de por lo menos una 4-piridazona que tiene la fórmu
la - - - - -



10. en la que R¹ es un grupo carboxi (-COOH), o una sal agríco
lamente aceptable del mismo, o alcóxicarbonilo
(-COOR, en que R es un grupo alquilo, que tie
ne preferentemente hasta 12 átomos de carbono
y más preferentemente hasta 4 átomos de carbo
no), - - - - -

15. R² es fenilo o fenilo sustituido, que tiene pre
ferentemente hasta 3 sustituyentes que tienen
un total de cero a 6 átomos de carbono, - - -

R³ es alquilo, que tiene preferentemente hasta 4
átomos de carbono, y - - - - -

R⁴ es hidrógeno, alquilo que tiene preferentemente hasta 4 átomos de carbono, o halógeno, preferentemente un átomo de bromo o de cloro. - -

5. En una realización preferida de la invención, R¹ es un grupo carboxi o una sal del mismo, R³ es un grupo metilo, R⁴ es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno y R² es un grupo fenilo substituido. - - - - -

10. Cuando R¹ es una sal de un grupo carboxi, un metal alcalino, un metal alcalinotérreo o un metal de transición puede proporcionar el catión. El catión puede ser también un grupo amónico o amónico substituido. Los cationes de sales metálicas representativos incluyen cationes de metales alcalinos, que son los preferidos, tales como de sodio, potasio y litio; cationes de metales alcalinotérreos, tales como de calcio, magnesio, bario y estroncio; o cationes de metales pesados, tales como de zinc, manganeso, cúprico, cuproso, férrico, ferroso, de titanio y de aluminio.

15. Entre las sales amónicas se hallan aquéllas en que el catión amónico tiene la fórmula NZ¹Z²Z³Z⁴, en que Z¹, Z², Z³ y Z⁴ (que pueden ser iguales o diferentes) representan hidrógeno, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₂₀), alqueni-
20. lo (C₃-C₈), alquinilo (C₃-C₈), hidroxialquilo (C₂-C₈), alcoxialquilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, aminoalquilo (C₂-C₆), haloalquilo (C₂-C₆), fenilo substituido o insubstituido,
25. fenilalquilo substituido o insubstituido que tiene hasta 4 átomos de carbono en la porción alquilo, amino o ami-

tiloctadecilamonio, 2-hidroxi-etildietil-octilamonio, decil-trimetilamonio, hexiltri-etilamonio y 4-metilbenciltrimetilamonio. - - - - -

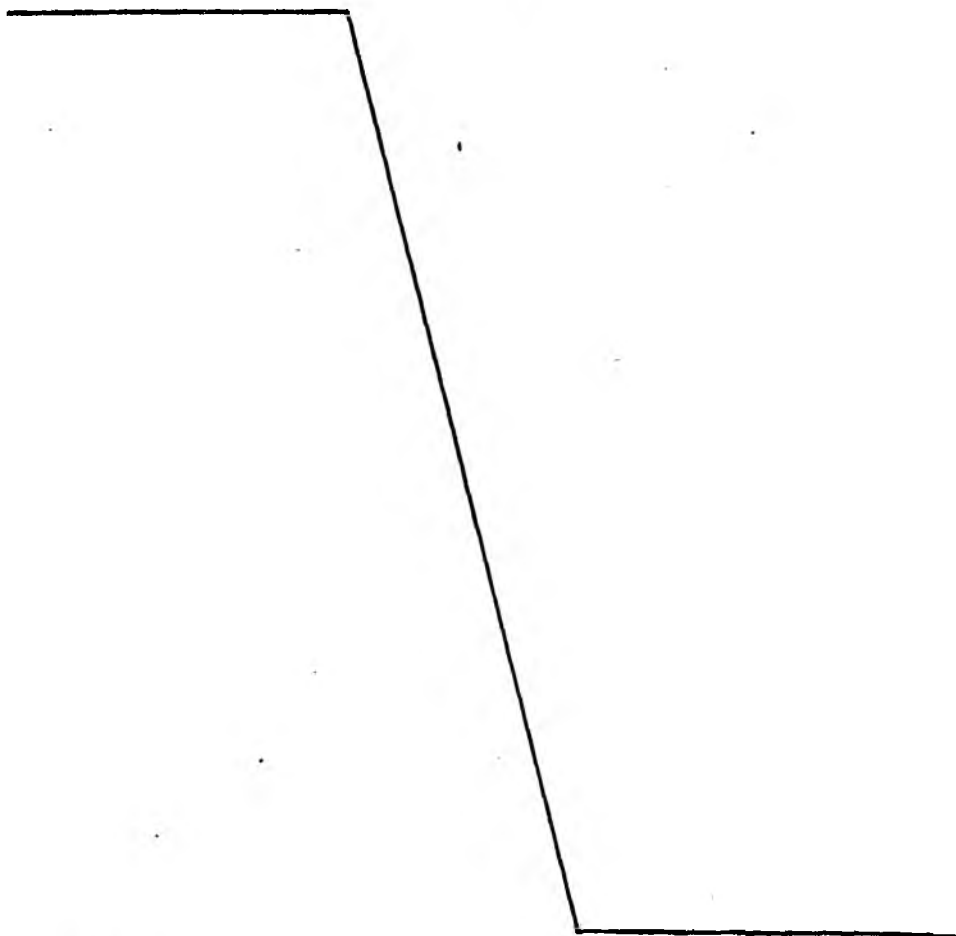
Los ejemplos representativos de R^2 incluyen un

5. grupo fenilo substituido con (1) alquilo, que tiene preferentemente hasta 4 átomos de carbono, (2) arilo, preferentemente fenilo o fenilo substituido como se define en este párrafo, (3) alcoxi, que tiene preferentemente hasta 4 átomos de carbono, (4) grupos fenoxi o fenoxi substituido, (5) ha-
10. lógeno, tal como flúor, cloro, bromo y yodo, (6) nitro, (7) perhaloalquilo, tal como trifluometilo, (8) alcoxialquilo, que tiene preferentemente hasta 6 átomos de carbono, (9) alcoxialcoxi, que tiene preferentemente hasta 6 átomos de carbono, (10) amino, (11) grupos alquilamino o dialquilamino,
15. que tienen preferentemente hasta 4 átomos de carbono en cada substituyente alquilo, (12) ciano, (13) alcoxicarbonilo, que tienen preferentemente hasta 4 átomos de carbono en la porción alcoxi, (14) carbamofilo, (15) grupos alquilcarbamoflo o dialquilcarbamoflo, que tienen preferentemente hasta 4
20. átomos de carbono en cada substituyente alquilo, (16) grupos sulfo, (17) sulfonamida, (18) alquilcarbonilo, (19) carboxialquilo, teniendo cada uno de los dos últimos grupos preferentemente hasta 4 átomos de carbono en la porción alquilo, (20) alcanoiloxi, que tiene preferentemente hasta 4 átomos
25. de carbono, (21) haloalquilo, (22) alcanoilamido, que tiene preferentemente hasta 4 átomos de carbono, (23) alquiltío,

que tiene preferentemente hasta 4 átomos de carbono, (24) alquilsulfinilo, que tiene preferentemente hasta 4 átomos de carbono, y (25) alquilsulfonilo, que tiene preferentemente hasta 4 átomos de carbono. El grupo fenilo puede también estar substituido de modo que forme un anillo fusionado.

5.

Los substituyentes más preferidos en el grupo fenilo son 1 ó 2 átomos de halógeno, un grupo alquilo (C_1-C_4), preferentemente metilo, un grupo alcoxi (C_1-C_4), preferentemente metoxi, o un grupo trifluometilo. - - - - -



Los compuestos típicos que se hallan dentro del alcance de esta invención incluyen: - - - - -

ácido 1-fenil-1,4-dihidro-4-oxo-6-metilpiridacina-3-carboxílico, - - - - -

5. ácido 1-(4-clorofenil)-1,4-dihidro-4-oxo-6-metilpiridacina-3-carboxílico, - - - - -

ácido 1-(4-fluofenil)-1,4-dihidro-4-oxo-6-metilpiridacina-3-carboxílico, - - - - -

10. ácido 1-(4-bromofenil)-1,4-dihidro-4-oxo-6-metilpiridacina-3-carboxílico, - - - - -

ácido 1-(4-yodofenil)-1,4-dihidro-4-oxo-6-metilpiridacina-3-carboxílico, - - - - -

ácido 1-(3-fluofenil)-1,4-dihidro-4-oxo-6-metilpiridacina-3-carboxílico, - - - - -

15. ácido 1-(3-clorofenil)-1,4-dihidro-4-oxo-6-metilpiridacina-3-carboxílico, - - - - -

ácido 1-(3-bromofenil)-1,4-dihidro-4-oxo-6-metilpiridacina-3-carboxílico, - - - - -

20. ácido 1-(3,4-diclorofenil)-1,4-dihidro-4-oxo-6-metilpiridacina-3-carboxílico, - - - - -

ácido 1-(2-fluofenil)-1,4-dihidro-4-oxo-6-metilpiridacina-3-carboxílico, - - - - -

ácido 1-(2-clorofenil)-1,4-dihidro-4-oxo-6-metilpiridacina-3-carboxílico, - - - - -

5. ácido 1-(4-trifluometilfenil)-1,4-dihidro-4-oxo-6-metilpiridacina-3-carboxílico, - - - - -

ácido 1-(3-trifluometilfenil)-1,4-dihidro-4-oxo-6-metilpiridacina-3-carboxílico, - - - - -

10. ácido 1-fenil-1,4-dihidro-4-oxo-6-etilpiridacina-3-carboxílico, - - - - -

ácido 1-(4-clorofenil)-1,4-dihidro-4-oxo-6-etilpiridacina-3-carboxílico, - - - - -

ácido 1-(4-fluofenil)-1,4-dihidro-4-oxo-6-etilpiridacina-3-carboxílico, - - - - -

15. ácido 1-(3,4-diclorofenil)-1,4-dihidro-4-oxo-6-etilpiridacina-3-carboxílico, - - - - -

ácido 1-fenil-1,4-dihidro-4-oxo-6-propilpiridacina-3-carboxílico, - - - - -

20. ácido 1-fenil-1,4-dihidro-4-oxo-5,6-dimetilpiridacina-3-carboxílico, - - - - -

ácido 1-(4-clorofenil)-1,4-dihidro-4-oxo-5,6-dimetilpiridacina-3-carboxílico, - - - - -

ácido 1-fenil-1,4-dihidro-4-oxo-5-etil-6-metilpiridacina-3-carboxílico, - - - - -

5. ácido 1-fenil-1,4-dihidro-4-oxo-5,6-diethylpiridacina-3-carboxílico, - - - - -

ácido 1-(4-metilfenil)-1,4-dihidro-4-oxo-6-metilpiridacina-3-carboxílico, - - - - -

10. ácido 1-(2-cloro-4-metilfenil)-1,4-dihidro-4-oxo-6-metilpiridacina-3-carboxílico, - - - - -

ácido 1-(2,4,6-triclorofenil)-1,4-dihidro-4-oxo-6-metilpiridacina-3-carboxílico, - - - - -

ácido 1-(3-etoxifenil)-1,4-dihidro-4-oxo-6-etilpiridacina-3-carboxílico, - - - - -

15. ácido 1-(4-metiltiofenil)-1,4-dihidro-4-oxo-6-metilpiridacina-3-carboxílico, - - - - -

ácido 1-(3-cianofenil)-5-bromo-1,4-dihidro-4-oxo-6-etilpiridacina-3-carboxílico, - - - - -

20. ácido 1-fenil-5-bromo-1,4-dihidro-4-oxo-6-metilpiridacina-3-carboxílico, - - - - -

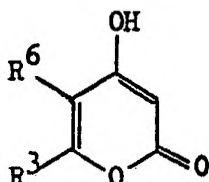
ácido 1-(3-clorofenil)-5-cloro-1,4-dihidro-4-oxo-6-metilpiridacina-3-carboxílico, - - - - -

ácido 1-(4-clorofenil)-5-bromo-1,4-dihidro-4-oxo-6-etilpiridacina-3-carboxílico, y - - - - -

5. las sales y ésteres de los anteriores ácidos. - - - - -

Los compuestos a los que se refiere la invención pueden prepararse por métodos conocidos en sí para compuestos análogos o por otros métodos previstos para dicho fin. En un método conveniente, una 4-hidroxi-2-pirona de la fórmula - - - - -

10.



(II)

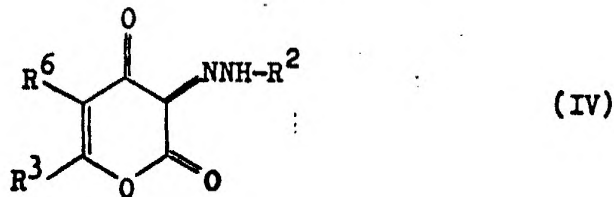
15.

en la que R^6 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo y R^3 es como se ha definido anteriormente, o una sal de una pirona de fórmula II (preparada tratando la pirona con un equivalente de una base acuosa adecuada, tal como hidróxido, acetato o carbonato potásicos o sódicos), se hace reaccionar, usualmente a una temperatura de -10 a 50°C , en un disolvente polar, tal como agua, metanol, etanol, glicol o dimetilformamida, con una sal diazónica, tal como cloruro diazónico, preparada por una técnica convencional de diazotiza

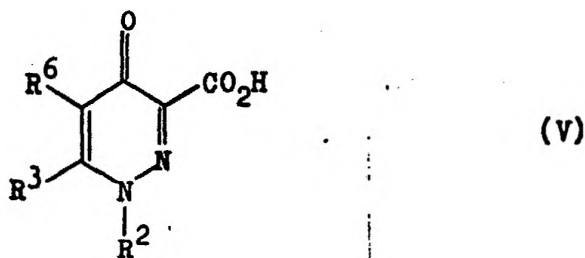
ción a partir de una amina de la fórmula - - - - -



en la que R^2 es como se ha definido anteriormente. La hidra zona producto, que tiene la fórmula - - - - -



5. en la que R^2 , R^3 y R^6 son como se ha definido anteriormente, se trata entonces con un ácido acuoso, tal como ácido clorhídrico, ácido trifluoacético, ácido sulfúrico, ácido metan sulfónico o ácido nítrico, o con una base acuosa, tal como carbonato sódico o hidróxido sódico, usualmente a una temperatura de 20 a 150°C y preferentemente de 40 a 100°C, para proporcionar (por redistribución) una piridacina de la fórmula - - - - -
10. la - - - - -



en la que R^2 , R^3 y R^6 son como se ha definido anteriormente.

Los ésteres de la piridacina de la fórmula V se preparan por esterificación con un alcohol adecuado, preferentemente un alcohol (C_1-C_4). Una técnica conveniente es una esterificación de Fischer, utilizando ácido clorhídrico o ácido sulfúrico anhidros como catalizador y el alcohol como disolvente. Esta esterificación se realiza en general a una temperatura de 35 a 150°C, utilizando opcionalmente un codisolvente inerte, tal como cloruro de metileno, cloruro de etileno, éter de dietilo, tolueno o xileno. Las sales de las piperacinas de fórmula V y sus análogos 5-halo pueden prepararse por técnicas convencionales, tales como por neutralización con una base apropiada, inorgánica u orgánica, en un disolvente tal como agua o metanol. - - - - -

Los compuestos a los que se refiere la invención en que R^4 es un átomo de halógeno pueden prepararse haciendo reaccionar las correspondientes piridacinas en que R^4 es un átomo de hidrógeno con un equivalente de un agente halogenante, tal como bromo, cloro, bromuro de sulfurilo o cloruro de sulfurilo, o similares en un disolvente inerte adecuado, tal como hexano, benceno, dicloruro de etileno o metanol, usualmente a una temperatura de 0 a 50°C y preferentemente a temperatura ambiente. - - - - -

La siguiente Tabla I da una lista de compuestos típicos a los que se refiere la invención y da también sus puntos de fusión y análisis elementales. Las preparaciones de trabajo que siguen a la Tabla I presentan la síntesis de

los compuestos 10, 12, 14 y 16 de la Tabla I y en estas preparaciones todas las temperaturas se dan en grados Celsius y las partes y porcentajes se dan en peso, a menos que se indique de otra forma. - - - - -

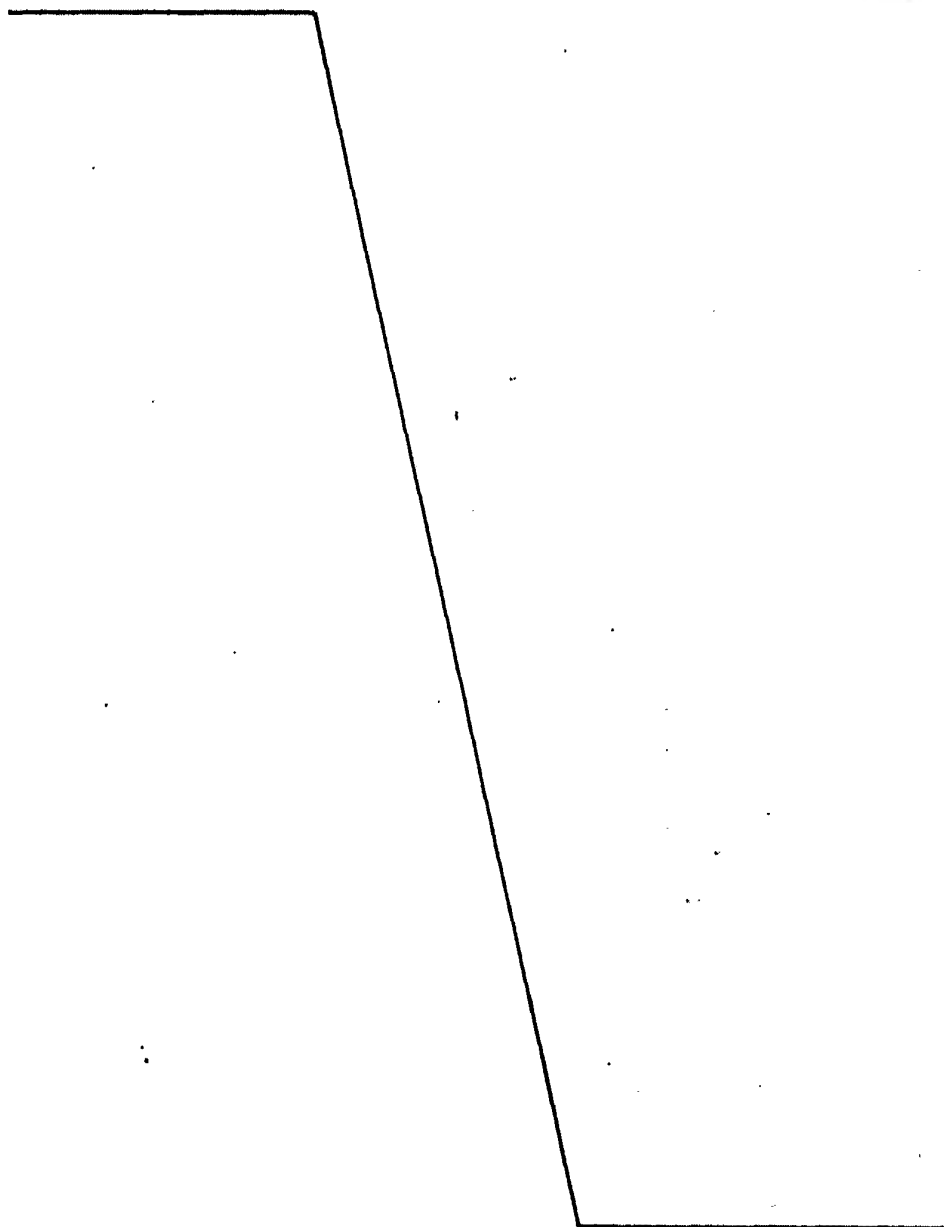
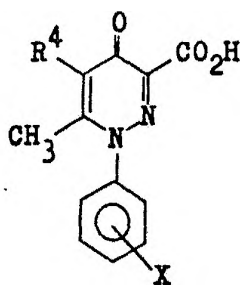


TABLA I

1-aril-1,4-dihidro-4-oxopiridacinas



<u>Compuesto</u>	<u>R⁴</u>	<u>X</u>	<u>d.f. (°C)</u>		<u>%C</u>	<u>%H</u>	<u>%N</u>	<u>%Hal</u>
1	H	3-F	213-5	Calc. Hallado	58,06 58,07	3,65 3,60	11,29 11,33	7,65 7,68
2	H	4-CH ₃ , 3-Cl	202-3		56,22 55,92	3,63 3,84	10,09 10,90	12,77 13,36
3	H	4-I	241-2		40,47 41,20	2,55 2,46	7,87 8,05	35,64 35,67
4	H	4-Br	243		46,62 47,45	2,93 3,14	9,06 9,26	25,85 25,64
5	H	4-CF ₃	234-5		52,35 51,99	3,04 2,97	9,40 9,13	19,11 18,94
6	H	4-NO ₂	244-5		52,37 52,76	3,30 3,33	15,27 15,69	----- -----
7	H	4-CH ₃	162-3		63,92 63,66	4,95 4,89	11,47 11,52	----- -----
8	H	2,3-ben zo-4-Cl	218-20		61,06 61,07	3,52 3,42	8,90 8,86	11,27 11,00
9	H	4-OCH ₃	169-70		59,94 60,14	4,64 4,62	10,77 10,82	----- -----
10	H	4-F	185-7		58,06 58,73	3,65 3,64	11,29 11,74	7,65 7,47
11	H	3,4- diCl	220-2		48,18 48,03	2,69 2,73	9,37 9,21	23,71 23,96
12	H	4-Cl	229-30		54,45 54,49	3,43 3,44	10,59 10,44	13,39 13,59
13	H	3-Cl	192-3		----- -----	----- -----	----- -----	----- -----
14	H	H	173		----- -----	----- -----	----- -----	----- -----

TABLA I (cont.)

<u>Compuesto</u>	<u>R⁴</u>	<u>X</u>	<u>p.f. (°C)</u>		<u>%C</u>	<u>%H</u>	<u>%N</u>	<u>%Inl</u>
15	Br	4-CH ₃	241	Calc.	48,31	3,43	8,67	24,73
				Hallado	49,37	3,59	9,25	23,65
16	Br	4-F	219-20		44,06	2,46	8,57	24,43*
					44,50	2,52	9,00	24,26
17	Br	4-Br	> 25°		37,14	2,08	7,22	41,19
					36,78	1,98	7,35	40,83
18	Br	H	22°		46,62	2,93	9,06	25,85
					46,68	2,88	9,25	25,62
19	Cl	4-Br	255-9		41,95	2,35	8,16	23,26**
					41,65	2,31	7,74	23,17

*% Br; % F: calc. 5,81; hallado 5,83
 **% Br; % F: calc. 10,37; hallado 9,91

Preparación 1 (Compuesto 10, Tabla I)

Preparación de ácido 1-(4-fluofenil)-1,4-dihidro-4-oxo-6-metilpiridacina-3-carboxílico

- Se suspende 4-hidroxi-6-metil-2-pirona (7,88 g)
5. en 250 ml de agua y se añaden a la suspensión 6,63 g de carbonato sódico anhidro para efectuar la disolución de la pirona. - - - - -
- En otro matraz se mezclan 7,22 g de 4-fluoanilina con 25 ml de ácido clorhídrico concentrado y 31 ml de agua.
10. La disolución resultante se mantiene a unos 5-10° y se añade una disolución de 4,75 g de nitrito sódico en 16 ml de agua. La disolución resultante de cloruro de 4-fluofenildiazonio se añade gota a gota a la disolución agitada de pirona, mientras se mantiene la temperatura a unos 5-10° y el

pH a unos 8-9 por adición de pequeñas cantidades de hidróxi-
do sódico acuoso. - - - - -

- La hidrazona resultante se refluje durante unas 2 horas con 500 ml de ácido clorhídrico concentrado. El enfriamiento y la filtración proporcionan 10,2 g de ácido
5. 1-(4-fluofenil)-1,4-dihidro-4-oxo-6-metilpiridacina-3-carboxílico que se recristaliza a partir de cloroformo/éter (p.f. = 185-187°). - - - - -

Preparación 2 (Compuesto 12, Tabla I)

10. Preparación de ácido 1-(4-clorofenil)-1,4-dihidro-4-oxo-6-metilpiridacina-carboxílico y su sal sódica

- Se disuelve p-cloroanilina (12,75 g) en 40 ml de ácido clorhídrico concentrado, se enfría a 0°C y a la disolución así obtenida se le añade una disolución de 7,6 g de
15. nitrito sódico a una temperatura de entre 0 y 5°. La anilina diazotizada se añade bajo refrigeración con hielo a una disolución previamente preparada de 12,6 g de 4-hidroxi-6-metil-2-pirona y 55 g de carbonato sódico en 500 ml de agua.

- La suspensión resultante se calienta a reflujo durante la noche. Cuando no se observa acabado de la reacción se ajusta el pH a 12 y se prosigue el reflujo. La disolución oscura se neutraliza a pH 6-7 con ácido acético y se trata con carbón activado. El filtrado se acidula a pH 2 con ácido clorhídrico concentrado, bajo refrigeración con
- 20.

hielo para precipitar el producto. El ácido se recristaliza a partir de acetona/hexano proporcionando 10,5 g (39%) de ácido 1-(4-clorofenil)-1,4-dihidro-4-oxo-6-metilpiridacina-3-carboxílico (p.f. = 229-230°C). - - - - -

5. El ácido (5,0 g) se convierte en la sal sódica por tratamiento con 0,76 g de hidróxido sódico en 200 ml de metanol anhidro. Se elimina el disolvente y el sólido se lava con éter y se seca al vacío a 90°C. Análisis calculado para $C_{12}H_8ClN_2ONa \cdot 1/2H_2O$: C, 48,75; H, 3,07; N, 9,48; Cl, 11,99; Na, 7,78. Hallado: C, 48,11; H, 2,80, N, 9,24; Cl, 12,37; Na, 7,62. - - - - -
- 10.

Preparación 3 (Compuesto 14, Tabla I)

Preparación de ácido 1-fenil-1,4-dihidro-4-oxo-6-metilpiridacina-3-carboxílico

15. Se suspenden en 375 ml de agua 11,8 g de 4-hidroxi-6-metil-2-pirona y se añaden 9,95 g de carbonato sódico anhidro para efectuar la disolución de la pirona. - - - - -

En otro matraz se mezclan 9,08 g de anilina con 37,5 ml de ácido clorhídrico concentrado y 47 ml de agua.

20. La disolución resultante se mantiene a unos 5-10° y se añade una disolución de 7,13 g de nitrito sódico en 24 ml de agua. La disolución resultante de cloruro de fenildiazonio se añade gota a gota a la disolución agitada de pirona, mientras se mantiene una temperatura de unos 5-10°. El pH

se mantiene a unos 8-9 por medio de la adición de pequeñas cantidades de disolución de hidróxido sódico. - - - - -

5. Acabada la adición, se aísla por filtración la hidrazona resultante (18 g) y se resuspende en 500 ml de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se refluye durante 2,5 horas y luego se enfría. El ácido 1-fenil-1,4-dihidro-4-oxo-6-metilpiridacina-3-carboxílico precipita como cristales parduzcos que se recristalizan a partir de agua. Rendimiento = 7,0 g; (p.f. = 173°). - - - - -

10. Preparación 4 (Compuesto 16, Tabla I)

Preparación de ácido 1-(4-fluofenil)-5-bromo-1,4-dihidro-4-oxo-metilpiridacina-3-carboxílico

15. Se suspende 1-(4-fluofenil)-1,4-dihidro-4-oxo-6-metilpiridacina-3-carboxílico (1,5 g) en 100 ml de metanol seco y se añaden 0,242 g de hidróxido sódico. A la disolución se le añaden gota a gota 1,038 g de bromo disueltos en 50 ml de metanol. El disolvente se elimina dejando un sólido blanco, que se toma en una base diluida y la disolución se acidula con ácido clorhídrico. El precipitado resultante
20. se filtra y se recristaliza a partir de cloroformo/éter para proporcionar 1,4 g de ácido 1-(4-fluofenil)-5-bromo-1,4-dihidro-4-oxo-6-metilpiridacina-3-carboxílico. (p.f. = 219-220°). - - - - -

Los compuestos a los que se refiere la invención son útiles particularmente como agentes de hibridación química en cultivos de cereales, tales como trigo, cebada, maíz, arroz, sorgo, mijo, avena y centeno. Cuando se utilizan

5. como agente de hibridación química, los compuestos provocan eficazmente un alto grado de esterilidad selectiva macho, es decir que la provocan sin provocar también, en las plantas tratadas, importante esterilidad hembra y sin provocar una inhibición importante del crecimiento de las plantas tratadas. Tal como se utiliza aquí, la expresión "esterilidad macho" incluye tanto la esterilidad macho real, demostrada por una falta de partes florales macho o por el polen estéril, como esterilidad macho funcional, según la cual las partes florales macho son incapaces de provocar polinización. Los compuestos utilizados según la invención provocan también otras respuestas reguladoras del crecimiento de las plantas, tales como por ejemplo control del florecido, control de la fructificación e inhibición de la formación de semillas en especies no cereales, así como otras respuestas reguladoras del crecimiento relacionadas con éstas. - - - - -
- 10.
- 15.
- 20.

Cuando se utilizan como agentes de hibridación, los compuestos se aplican en cualquier cantidad que sea suficiente para determinar la deseada respuesta de las plantas sin provocar ninguna respuesta indeseable o fitotóxica. Los compuestos se aplican en general a los cultivos a tra-

- 25.

tar a una dosis de 0,035 a 22,42 kg por hectárea y preferen-
temente de 0,14 a 11,21 kg por hectárea. La dosis de aplica-
ción variará según el cultivo que se trate, el compuesto
utilizado para el tratamiento y otros factores relacionados
con ello. - - - - -

5.

Para obtener semilla híbrida, se emplea en general
el siguiente proceso: los dos antecesores a cruzar se plan-
tan en franjas alternadas. El antecesor hembra se trata con
un compuesto según la invención. El antecesor hembra, esté-
ril macho, así producido se polinizará por medio de polen
del otro antecesor macho, fértil macho, y la semilla produ-
cida por el antecesor hembra será semilla híbrida que puede
entonces recogerse por medios convencionales. - - - - -

10.

Un método preferido de aplicar un compuesto según
la invención como agente de hibridación química es por apli-
cación foliar. Cuando se emplea este método, se provoca de
la forma más eficaz esterilidad selectiva macho cuando el
compuesto se aplica entre la iniciación floral y la miosis.
Los compuestos a los que se refiere la invención pueden tam-
bién aplicarse como tratamiento de semillas por empapado de
la semilla en una formulación líquida que contenga el com-
puesto activo o por recubrimiento de las semillas con el
compuesto. En aplicaciones de tratamiento de semillas, los
compuestos a los que se refiere la invención se aplicarán
en general a una dosis de unos 1/4 a 10 kg por cien kg de
semillas. Los compuestos a los que se refiere la invención

15.

20.

25.

son también eficaces cuando se aplican al suelo o a la superficie del agua en cultivos de arroz. - - - - -

- Los compuestos a los que se refiere esta invención pueden utilizarse como agentes de hibridación conjuntamente (por ejemplo en mezclas) con otros reguladores del crecimiento de plantas, tales como auxinas, giberelinas, agentes liberadores de etileno tales como etefon, piridones, citoquininas, hidrazuro maleico, 2,2-dimetilhidrazuro de ácido succínico, colina y sus sales, cloruro de (2-cloroetil) trimetilamonio, ácido triyodobenzoico, cloruro de tributil-2,4-diclorobencilfosfonio, N-vinil-2-oxazolidinonas poliméricas, tri(dimetilaminoetil)fosfato y sus sales y ácido N-dimetilamino-1,2,3,6-tetrahidroftalámico y sus sales. Bajo ciertas condiciones, los compuestos a los que se refiere la invención pueden utilizarse ventajosamente con pesticidas agrícolas, tales como herbicidas, fungicidas, insecticidas y bactericidas de plantas. - - - - -
- 5.
 - 10.
 - 15.

- Uno o más de los compuestos a los que se refiere la invención pueden aplicarse al medio de crecimiento o a las plantas a tratar ya sea solos o, como se hace en general, como componente de una composición o formulación reguladora del crecimiento que comprende también un vehículo agrícolamente aceptable tal como, por ejemplo, un vehículo que sea agrícolamente aceptable pero farmacéuticamente inaceptable. Por "vehículo agrícolamente aceptable" se designa cualquier substancia que pueda utilizarse para disolver, dis
- 20.
 - 25.

- persar o difundir un compuesto en la composición sin perjudicar la eficacia del compuesto y que por sí mismo no tenga efecto perjudicial importante sobre el suelo, el equipo, las cosechas o el ambiente agrícola. Las composiciones reguladoras del crecimiento pueden ser formulaciones o disoluciones sólidas o líquidas. Por ejemplo, los compuestos pueden formularse como polvos humectables, concentrados emulsionables, polvos finos, formulaciones granulares, aerosoles o concentrados en emulsión fluyente. En tales formulaciones, los compuestos se extienden con un vehículo líquido o sólido y, cuando se desea, se incorporan surfactantes adecuados. - - - - -
- 5.
- 10.

Es usualmente deseable, particularmente en aplicaciones foliares, incluir coadyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes de esparcido, agentes dispersantes, fijadores, adhesivos y similares, según las prácticas agrícolas. Los ejemplos de coadyuvantes que se utilizan comúnmente en la técnica pueden hallarse en la publicación de John W. McCutcheon, Inc. "Detergents and Emulsifiers Annual". -

15.

Los compuestos a los que se refiere la invención pueden disolverse en cualquier disolvente apropiado. Los ejemplos de los disolventes que son útiles en la práctica de esta invención incluyen agua, alcoholes, cetonas, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos halogenados, dimetilformamida, dioxano y sulfóxido de dimetilo. Pueden también utilizarse mezclas de estos disolventes. La concentración de

20.

25.

la disolución puede variar desde unos 2% a unos 98% en peso, siendo la gama preferida de unos 20% a unos 75%. - - -

- Para la preparación de concentrados emulsionables, el compuesto puede disolverse en disolventes orgánicos, tales como benceno, tolueno, xileno, naftaleno metilado, aceite de maíz, aceite de pino, o-diclorobenceno, isoforona, ciclohexanona u oleato de metilo o en mezclas de estos disolventes, junto con un agente emulsionante o surfactante que permita la dispersión en agua. Los emulsionantes adecuados incluyen, por ejemplo, derivados de óxido de etileno de alquilfenoles o alcoholes de cadena larga, mercaptanos, ácidos carboxílicos y aminas reactivas y alcoholes polihídricos parcialmente esterificados. Los sulfatos o sulfonatos solubles en disolventes, tales como las sales de alcalinotérreos o las sales amónicas de alquibencensulfonatos y los sulfatos sódicos de alcoholes grasos, que tienen propiedades de actividad superficial, pueden utilizarse como emulsionantes ya sea solos o conjuntamente con un producto de reacción de óxido de etileno. Los concentrados en emulsión fluyente se formulan de manera similar a los concentrados emulsionables e incluyen, además de los anteriores componentes, agua y un agente estabilizante, tal como un derivado de celulosa soluble en agua o una sal soluble en agua de un ácido poliacrílico. La concentración del ingrediente activo en concentrados emulsionables es usualmente de unos 10 a 60% en peso y en concentrados en emulsión fluyente es usualmente de 10
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

a 60% o incluso tan alto como de 75% en peso. - - - - -

Los polvos humectables adecuados para la pulverización pueden prepararse mezclando el compuesto activo con un sólido finamente dividido, tal como arcillas, silicatos y carbonatos inorgánicos y sílices, e incorporando en tales mezclas agentes humectantes, agentes fijadores y/o agentes dispersantes. La concentración de ingredientes activos en tal polvo humectable se halla usualmente dentro de la gama de unos 20% a 98% en peso y preferentemente de unos 40% a 75%. Un agente dispersante puede constituir en general de unos 0,5% a unos 3% en peso del polvo humectable y un agente humectante puede constituir en general de unos 0,1% a unos 5% en peso de la composición. - - - - -

Pueden prepararse polvos finos mezclando los compuestos activos con sólidos inertes finamente divididos, que pueden ser de naturaleza orgánica o inorgánica. Los materiales útiles para este fin incluyen, por ejemplo, harinas botánicas, sílices, silicatos, carbonatos y arcillas. Un método conveniente de preparar un polvo fino es diluir un polvo humectable con un vehículo finamente dividido. Comunmente se preparan concentrados de polvos finos que contienen de unos 20 a 80% del ingrediente activo y luego se diluyen a una concentración de uso de unos 1% a 10% en peso. - - - - -

Pueden prepararse formulaciones granulares por im

pregnación de un sólido, tal como tierra granular de batán, vermiculita, mazorcas de maíz trituradas, cáscaras de semillas, incluyendo salvado u otras cáscaras de grano o material similar. Una disolución de uno o más de los compuestos

5. en un disolvente orgánico volátil puede pulverizarse o mezclarse con el sólido granular y el disolvente eliminarse entonces por evaporación. El material granular puede tener cualquier tamaño adecuado, siendo una gama preferida de tamaños la de malla 16 a 60 (serie de tamiz normalizado U.S.).
10. El compuesto activo comprenderá usualmente de unos 2 a 15% en peso de la formulación granular. - - - - -

Pueden formularse sales de los compuestos a los que se refiere la invención y aplicarse como disoluciones acuosas. Las sales comprenderán típicamente de unos 0,05 a unos 50% en peso, preferentemente de unos 0,1% a unos 10%, de la disolución. Si se desea, estas composiciones pueden diluirse adicionalmente con agua antes de la aplicación real. En algunas aplicaciones, la actividad de estas composiciones puede mejorarse por incorporación en las composiciones de un coadyuvante tal como glicerina, metiletilcelulosa, hidroxietilcelulosa, monooleato de polioxietilensorbitán, propilenglicol, ácido poliacrílico, malato sódico de polietileno u óxido de polietileno. El coadyuvante comprenderá en general de unos 0,1 a unos 5% en peso y preferentemente de unos 0,5 a unos 2% de la composición. Tales composiciones pueden también incluir, opcionalmente, un surfactan

- 15.
- 20.
- 25.

te agrícolamente aceptable. - - - - -

- Los compuestos a los que se refiere la invención pueden aplicarse como pulverizaciones o rociados por métodos comúnmente empleados tales como las convencionales pulverizaciones hidráulicas, pulverizaciones aéreas y polvos finos.
5. Para aplicaciones de bajo volumen se utiliza usualmente una disolución del compuesto. La dilución y el volumen de aplicación dependerán usualmente de factores tales como el tipo de equipo empleado, el método de aplicación, el área a tratar y el tipo y etapa de desarrollo del cultivo que se trate.
10. - - - - -

- El siguiente ejemplo ilustra la actividad reguladora del crecimiento de los compuestos a los que se refiere la invención pero no se desea que limite la invención en forma alguna. - - - - -
15. - - - - -

Ejemplo 1

Actividad de hibridación química

- Se utilizan los siguientes procesos para valorar la actividad de los compuestos a los que se refiere la invención en la provocación de esterilidad macho en cereales.
20. - - - - -

Una variedad con aristas (Fielder) y una variedad sin aristas (Mayo-64) de trigo de primavera se plantan a razón de 6 a 8 semillas por maceta de 15,25 cm que contiene

un medio estéril de 3 partes en peso de suelo y 1 parte en peso de humus. Las plantas se hacen crecer bajo condiciones de día corto (9 horas) durante las primeras 4 semanas para obtener un buen crecimiento vegetativo antes de la iniciación floral. Entonces las plantas se pasan a condiciones de día largo (16 horas) que se proveen por medio de luces de gran intensidad en el invernadero. Las plantas se fertilizan a las 2, 4 y 8 semanas después de plantadas con un fertilizante soluble en agua (nitrógeno-fósforo-potasio = 16%-25%-16%) a una dosis de 1,3 ml por litro de agua, se pulverizan frecuentemente con un insecticida apropiado tal como el vendido bajo la marca Isotox, para el control de áfidos y se espolvorean con azufre para el control del mildiu pulverulento. - - - - -

15. Los compuestos de ensayo se aplican foliarmente a las plantas hembra con aristas cuando estas plantas alcanzan el estado de brotado de las hojas superiores (etapa 8 de la escala de Feekes). Todos los compuestos se aplican con un volumen de vehículo de 468 l/ha que contiene un surfactante, tal como el vendido bajo la marca Triton X-100, a una dosis de 0,3 g/l. - - - - -

15. Después del brotado de las inflorescencias pero antes de la antesis, se embolsan de 4 a 6 inflorescencias por maceta para impedir el cruzado externo. A los primeros síntomas de apertura de las flores se polinizan cruzadamente dos inflorescencias por maceta, utilizando el método de

- aproximación, con el antecesor macho sin aristas. Tan pronto como las semillas resultan claramente visibles, se mide la longitud de la inflorescencia y se cuentan las semillas por inflorescencia tanto en las inflorescencias embolsadas como en las cruzadas. Entonces puede calcularse la esterilidad macho como inhibición porcentual de semillas que se hallan en las inflorescencias embolsadas de las plantas tratadas y puede calcularse la fertilidad hembra en las inflorescencias cruzadas como porcentaje del número de semillas de los controles. Después de la madurez, las semillas de las inflorescencias cruzadas se plantan para la determinación de la hibridación porcentual. El "método de aproximación" mencionado anteriormente implica disponer las inflorescencias a polinizar de forma cruzada en la proximidad inmediata o en contacto y encerrar las inflorescencias en una bolsa transparente. - - - - -
- 5.
- 10.
- 15.

La esterilidad porcentual, la fertilidad porcentual y la inhibición porcentual de la longitud de las inflorescencias se calculan a partir de las siguientes fórmulas:

20. a) Esterilidad porcentual = $\frac{S_c - S_t}{S_c} \times 100$

S_c = semillas/inflorescencia en inflorescencias embolsadas de plantas de control - - - - -

S_t = semillas/inflorescencia en inflorescencias embolsadas de plantas tratadas - - - - -

b) Fertilidad porcentual = $\frac{F_t}{F_c} \times 100$

F_t = semillas/inflorescencia en inflorescencias cruzadas por aproximación de plantas tratadas - -

F_c = semillas/inflorescencia en inflorescencias no embolsadas de plantas de control - - - - -

5.

c) Inhibición porcentual de inflorescencias = $\frac{H_c - H_t}{H_c} \times 100$

H_c = longitud de inflorescencias de plantas de control - - - - -

H_t = longitud de inflorescencias de plantas tratadas. - - - - -

10.

La Tabla II resume los resultados típicos obtenidos en la valoración de los compuestos a los que se refiere la invención. Los guiones indican que no se realizó determinación de valor. - - - - -

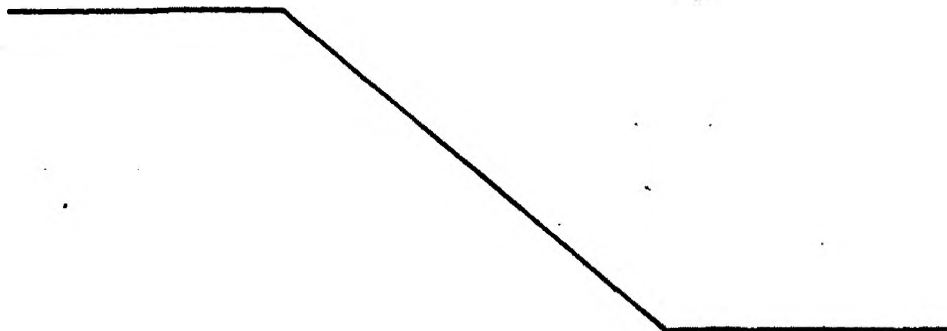
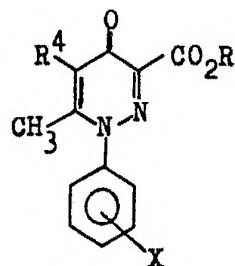


TABLA II
Actividad gametocida



X	R ⁴	R	Esterilidad % (a kg/ha)					
			8,96	4,48	2,24	1,12	0,56	0,28
3F	H	H	-----	100	94	72	46+	7+
							74	83
3F	H	Na	-----	100	100	100	100	81
4-CH ₂ , 3-Cl	H	H	16	9	10	14	10	-----
4-CH ₃ , 3-Cl	H	Na	0	14	2	13	6	-----
4-I	H	H	-----	100	100	100	99	-----
4-I	H	Na	100	100	100	100	100	97+
								82
4-Br	H	H	-----	100	100	100	100	-----
4-Br	H	Na	100	100	100	100	100+	98+
							86	73
4-CF ₃	H	H	-----	100	97	100	96	-----
4-CF ₃	H	Na	100	100	100	100	97+	99+
							90	80
4-NO ₂	H	H	9	18	-----	-----	-----	-----
4-NO ₂	H	Na	9	16	8	16	8	-----
4-CH ₃	H	H	73	41	-----	-----	-----	-----
4-CH ₃	H	Na	100	98+	92+	38	12	-----
				100	100			
4-Cl (naftilo)	H	H	33	15	-----	-----	-----	-----
4-Cl (naftilo)	H	Na	0	5	4	4	9	-----
4-OCH ₃	H	H	100	94	-----	-----	-----	-----
4-OCH ₃	H	Na	100	100+	99+	83+	43+	-----
				100	98	100	100	
4-F	H	H	100	-----	-----	-----	-----	-----

TABLA II (cont.)

<u>X</u>	<u>R⁴</u>	<u>R</u>	<u>Esterilidad % (a kg/ha)</u>					
			<u>8,96</u>	<u>4,48</u>	<u>2,24</u>	<u>1,12</u>	<u>0,56</u>	<u>0,28</u>
4-F	H	Na	100	100	100	100	95	66+ 88
3,4-diCl	H	H	100	-----	-----	-----	-----	-----
3,4-diCl	H	Na	100	98	92	16	-----	-----
4-Cl	H	H	100	100	96	-----	-----	-----
4-Cl	H	Na	100	100	100+ 45	100+ 34	100+ 90	100+ 72
3-Cl	H	Na	86	-----	-----	-----	-----	-----
3-Cl	H	Na	100	100	74	64+ 73	94	-----
H	H	H	75	-----	-----	-----	-----	-----
H	H	Na	100	100	100	100	97+ 90	40+ 97
4-CH ₃	Br	H	-----	6	2	10	7	-----
4-CH ₃	Br	Na	9	3	-----	8	7	-----
4-F	Br	H	-----	-----	-----	-----	-----	-----
4-F	Br	Na	100	100	100	100+ 65	84+ 73	15
4-Br	Br	H	-----	-----	-----	82	48	32*
4-Br	Br	Na	-----	-----	-----	-----	-----	-----
H	Br	H	-----	-----	-----	-----	-----	-----
H	Br	Na	-----	-----	-----	100	88	18**
4-Br	Cl	Na	-----	100	100	92	55	-----
4-Cl	H	CH ₃	++	-----	++	-----	100	-----**
4-Cl	H	C ₂ H ₅	100	-----	100	-----	100	-----**

+ resultados múltiples de modo que se realizaron múltiples ensayos independientes - - - - -

* 35 a 0,14 kg/ha - - - - -

** 0 a 0,14 kg/ha - - - - -

*** 96 a 0,14 kg/ha - - - - -

**** 99 a 0,14 kg/ha - - - - -

++ brotado de inflorescencias inhibido a 2,24 y 8,96 kg/ha

Entre los compuestos a los que se refiere esta in vención puede mencionarse especialmente una nueva clase de compuestos, a saber los compuestos de la fórmula I dada anteriormente en que R^4 es distinto de hidrógeno, por ejemplo halógeno. - - - - -

5.

La invención es de particular utilidad para proporcionar un método de mejorar, por hibridación, el valor comercial de semillas para la producción de grano de cereal que comprende (1) cargar un dispositivo de diseminación mecánica con una composición de hibridación que contiene un compuesto de la fórmula I y un vehículo agrícolamente aceptable para el mismo, (2) utilizar el dispositivo de diseminación mecánica para aplicar, como polvo fino o como pulverización de líquido, la composición de hibridación al folla je de una planta de grano de cereal, macho y hembra, antes de la miosis, por lo que se provoca esterilidad macho, (3) hacer que el antecesor así tratado sea polinizado con polen procedente de un antecesor macho del grano de cereal, (4) permitir que el antecesor polinizado madure hasta la formación de semillas y (5) recoger las semillas maduras. - - -

10.

15.

20.

A los efectos consiguientes se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de so beranía, las reivindicaciones que siguen. - - - - -



REIVINDICACIONES

5. 1.- Método de provocar esterilidad macho en una planta de grano de cereal, para mejorar, por hibridación, el valor comercial de las semillas para la producción de grano de cereal comprende - - - - -

(1) cargar un dispositivo de diseminación mecánica con una composición de hibridación; - - - - -

10. (2) utilizar el dispositivo de diseminación mecánica para aplicar, como polvo fino o como pulverización de líquido, la composición de hibridación al follaje de una planta de grano de cereal, macho y hembra, antes de la miosis, por lo que se provoca esterilidad macho, - - - - -

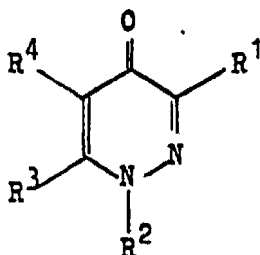
15. (3) hacer que el antecesor así tratado sea polinizado con polen procedente de un antecesor macho del grano de cereal, - - - - -

(4) permitir que el antecesor polinizado madure hasta la formación de semillas y - - - - -

(5) recoger las semillas maduras, - - - - -

conteniendo dicha composición un compuesto de la fórmula -

mg



(I)

5. en la que R¹ es un carboxi, o una sal agrícolamente aceptable del mismo, o alcóxicarbonilo, R² es fenilo opcionalmente sustituido, R³ es alquilo y R⁴ es hidrógeno, alquilo o halógeno, y conteniendo también dicha composición un vehículo agrícolamente aceptable para el compuesto. - - - - -

2.- Método según la reivindicación 1, caracterizado porque - - - - -

- (a) R¹, cuando es alcóxicarbonilo, contiene hasta 12 átomos de carbono, - - - - -
10. (b) R², cuando es fenilo sustituido, es fenilo que tiene hasta 3 sustituyentes con un total de cero a 6 átomos de carbono, eligiéndose el sustituyente o sustituyentes de entre (1) alquilo, (2) hidrocarburo arílico, (3) alcoxi,
15. (4) fenoxi, (5) halógeno, (6) nitro, (7) perhaloalquilo, (8) alcóxialquilo, (9) alcóxialcoxi, (10) amino, (11) alquilamino o dialquilamino, (12) ciano, (13) alcóxicarbonilo, (14) carbamoilo, (15) alquilcarbamoilo o dialquilcarbamoilo, (16) sulfo, (17) sulfonamida, (18)
- 20.

mg

alquilcarbonilo, (19) carboxialquilo, (20) alcanoiloxi, (21) haloalquilo, (22) alcanoilamino, (23) alquiltio, (24) alquilsulfinilo y (25) alquilsulfonilo, - - - - -

5. (c) R³ es alquilo (C₁-C₄) y - - - - -

(d) R⁴, cuando es halógeno, es cloro o bromo. -

3.- Método según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque R¹ es carboxi o una sal agrícolamente aceptable del mismo. - - - - -

10. 4.- Método según la reivindicación 3, caracterizado porque R² es fenilo insustituído o fenilo sustituido con uno o dos átomos de halógeno, un grupo metilo, un grupo metoxi o un grupo trifluometilo. - - - - -

15. 5.- Método según la reivindicación 4, caracterizado porque R⁴ es hidrógeno. - - - - -

6.- Método según la reivindicación 5, caracterizado porque R³ es metilo. - - - - -

7.- Método según la reivindicación 6, caracterizado porque R² es halofenilo. - - - - -

20. 8.- Método según la reivindicación 7, caracterizado

MCE

do porque R^2 es 4-halofenilo. - - - - -

9.- Método según la reivindicación 8, caracterizado porque R^2 es 4-clorofenilo ó 4-bromofenilo. - - - - -

5. 10.- Método según la reivindicación 7, caracterizado porque R^2 es 3-halofenilo. - - - - -

11.- Método según la reivindicación 6, caracterizado porque R^2 es trifluometilfenilo. - - - - -

12.- Método según la reivindicación 4, caracterizado porque R^3 es metilo y R^4 es halógeno. - - - - -

10. 13.- Método según la reivindicación 12, caracterizado porque R^2 es halofenilo y R^4 es bromo. - - - - -

14.- Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el grano de cereal es de trigo, cebada, maíz o arroz. - - - - -

15. 15.- Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la cantidad de composición aplicada para producir esterilidad macho en el antecesor hembra es de 0,035 a 22 kg por hectárea. - - - - -

20. 16.- "METODO DE PROVOCAR ESTERILIDAD MACHO EN UNA PLANTA DE GRANO DE CEREAL". - - - - -

mge

Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de treinta y ocho hojas foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras. ,

MADRID, 3 MAR. 1978
P.A. M. CURELL SUÑOL

