



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



① Número de publicación: **2 201 909**

② Número de solicitud: 200201346

⑤ Int. Cl.7: **A01N 47/30**
A01N 47/38

⑫

SOLICITUD DE PATENTE

A1

② Fecha de presentación: **06.06.2002**

④ Fecha de publicación de la solicitud: **16.03.2004**

④ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
16.03.2004

⑦ Solicitante/s:
Universitat de València Estudi General.
Avda. Blasco Ibáñez, 13
46010 Valencia, ES

⑦ Inventor/es: **Abad Somovilla, Antonio;**
Agulló Blanes, Consuelo;
Cuñat Romero, Ana C.;
Vilanova Esteve, Cristina;
Jiménez Briz, Raquel y
Navarro Fuertes, Ismael

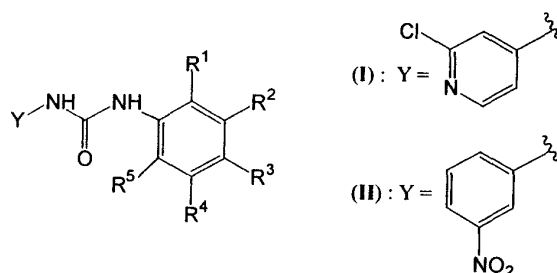
⑦ Agente: **No consta**

⑤ Título: **Utilización de n-(2-cloropiridin-4-il)-n'-fenilureas y n-(3-nitrofenil)-n'-fenilureas fluoradas como promotores del crecimiento del fruto en cultivos de actinidia deliciosa.**

⑤ Resumen:

Utilización de N-(2-cloropiridin-4-il)-N'-fenilureas y N-(3-nitrofenil)-N'-fenilureas fluoradas como promotores del crecimiento del fruto en cultivo de actinidia deliciosa.

Se describe la preparación y utilización de N-(2-cloropiridin-4-il)- y N-(3-nitrofenil)-N'-fluorofenilureas de fórmulas (I) y (II) respectivamente, en las que R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son átomos de hidrógeno o flúor en todas las combinaciones posibles, como promotores del crecimiento de kiwis. Especialmente efectivos son las ureas con la fórmula (I, R² = R⁴ = F, R¹ = R³ = R⁵ = H) y (I, R¹ = R² = R³ = F, R⁴ = R⁵ = H) que a concentraciones de 10-25 ppm promueven un incremento de peso y tamaño de los kiwis tratados muy superior a los obtenidos con el tratamiento con CPPU (I, R¹ = R² = R³ = R⁴ = R⁵ = H). También es destacable el efecto similar al de la CPPU obtenido en el tratamiento de los kiwis con las ureas de fórmula (I, R³ = F, R¹ = R² = R⁴ = R⁵ = H.), (I, R¹ = R² = F, R³ = R⁴ = R⁵ = H), (I, R¹ = R⁴ = F, R² = R³ = R⁵ = H), (II, R² = F, R¹ = R³ = R⁴ = R⁵ = H), (II, R¹ = R² = F, R³ = R⁴ = R⁵ = H) y (II, R¹ = R⁴ = F, R² = R³ = R⁵ = H).



ES 2 201 909 A1

DESCRIPCIÓN

Utilización de N-(2-cloropiridin-4-il)-N'-fenilureas y N-(3-nitrofenil)-N'-fenilureas fluoradas como promotores del crecimiento del fruto en cultivos de *Actinidia deliciosa*.

Campo técnico de la invención

La presente invención se encuadra dentro del campo técnico del sector agrícola relacionado con la utilización de reguladores del crecimiento para el control del desarrollo de los frutos de cultivos hortícolas.

Más concretamente, la presente invención se centra en la preparación de derivados mono-, di-, tri-, tetra-, y penta-fluorados del anillo de fenilo de N-(3-nitrofenil)-N'-fenilurea y N-(2-cloropiridin-4-il)-N'-fenilurea y su utilización como ingredientes activos de formulados para el desarrollo e incremento del peso y tamaño del fruto de *Actinidia deliciosa* (kiwis).

Estado de la técnica anterior a la invención

El control del desarrollo y del tamaño de los frutos tiene actualmente una enorme importancia comercial en el sector hortícola, dado que los beneficios económicos que se derivan de la mejora de la calidad y del tamaño medio del fruto son potencialmente muy elevados. Esta posibilidad de control resulta actualmente esencial para la rentabilidad económica de algunos cultivos como los de *Actinidia deliciosa* (A. Chev.) (kiwi). Aunque la utilización de diferentes técnicas de cultivo tales como polinización, fertilización o irrigación, pueden contribuir a determinar el tamaño del fruto, los resultados más eficaces se consiguen actualmente por la aplicación de hormonas exógenas o promotores del crecimiento. Aunque se ha demostrado que diferentes combinaciones de auxinas, giberelinas o citoquininas naturales pueden resultar eficaces para promover el crecimiento del fruto (M. E. Hopping, *New Zealand Journal of Botany*, Vol. 14, pags. 69-75, 1976), los resultados más espectaculares se han obtenido con la citoquinina sintética N-(2-cloropiridin-4-il)-N'-fenilurea (1) (figura 1), también conocida como CPPU, forclorfenuron o KT-30 (S. Iwahory, S. Tominaga, T. Yamasaki, *Scientia Horticulturae*, Vol. 35, pags. 109-115, 1988; R. Biasi, G. Costa, R. Giuliani, F. Succi, S. Sansavini, *Acta Horticulturae*, Vol. 297, pags. 367-373, 1991; E. Antognozzi, F. Famiani, A. Pallioti, A. Tombesi, *Acta Horticulturae*, Vol. 329, pags. 150-152, 1993). Además del tamaño, la CPPU también modifica ligeramente otras características del fruto comercialmente relevantes, tales como la forma, la firmeza de la pulpa, el contenido en materia seca, el metabolismo de los carbohidratos y el proceso de maduración (G. S. Lawes, D. J. Woolley, J. G. Cruz-Castillo, *Acta Horticulturae*, Vol. 297, pags. 351-356, 1991; J. V. Lötter, *Acta Horticulturae*, Vol. 297, pags. 357-366, 1991; E. Antognozzi, A. Battistelli, F. Famiani, S. Moscatello, F. Stanica, A. Tombesi, *Scientia Horticulturae*, Vol. 65, pags. 37-47, 1996). Todas estas características hacen que hoy en día existan diversos formulados comerciales (vg. Caprit(r) de Bayer, Sitotex(r) de Basf y Fulmet(r) de Haesam), cuyo principio activo es la CPPU y que se utilizan profusamente en horticultura para incrementar la calidad y tamaño del kiwi.

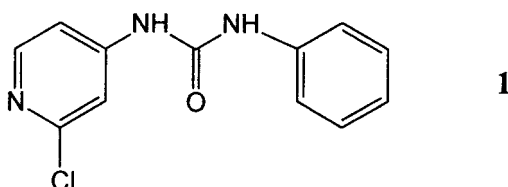


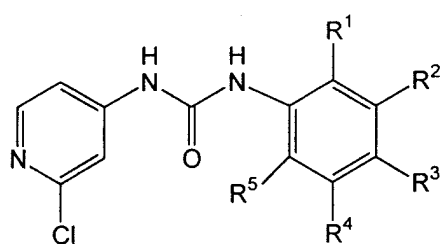
Figura 1

De otras ureas con contrastada actividad fitorreguladora en ensayos *in vitro* sobre callos de tabaco, solamente la N-(1,2,3-tiadiazol-5-il)-N'-fenilurea, comercialmente conocida como TDZ y ampliamente utilizada como defoliante en cultivos de algodón, ha sido ensayada como regulador de crecimiento en cultivos de kiwi con resultados ligeramente inferiores a los obtenidos con la CPPU (F. Famiani, A. Battistelli, S. Moscatello, M. Boco, E. Antognozzi, *Journal of Horticultural Science*, Vol. 74, pags. 375-380, 1999).

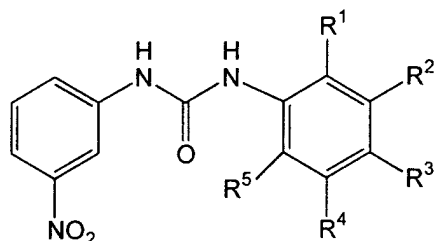
También es conocida la importancia que la sustitución de átomos de hidrógeno por átomos de flúor puede tener en la actividad biológica de los productos orgánicos. Como se ha mostrado recientemente, no sólo el número de posiciones fluoradas sino también el patrón de sustitución puede provocar notables variaciones en la actividad de sistemas arílicos fluorados, no sólo por los cambios que se producen en la lipofilia de estos compuestos sino también por las interacciones específicas que pueden establecerse con los, centros enzimáticos receptores (C-Y. Kim, P. P. Chandra, A. Jain y D. W. Chistianson, *J. Am. Chem. Soc.* Vol. 123, pags 9620-9627, 2001). En este sentido, han sido descritos en la bibliografía algunos derivados fluorados de la CPPU. Concretamente, los compuestos 2a (Figura 2, 2: R¹=F, R²=R³=R⁴=R⁵=H), 2b (Figura 2, 2: R²=F, R¹=R³=R⁴=R⁵=H), 2c (Figura 2, 2: R³=F, R¹=R²=R⁴=R⁵=H) y 2i (Figura 2, 2: R²=R⁴=F, R¹=R³=R⁵=H) han sido descritos, sobre la base de los resultados, obtenidos en el test del callo del tabaco, como promotores de división celular *in vitro* superiores a la CPPU, habiéndoseles atribuido potencial

actividad fitoregulatora y herbicida [Koichi Shudo y otros, Patente US4193788 (1980); Robert Henrie II y otros, Patente US4787931 (1986); Konishi Kenji y otros, Patente JP62106003 (1987) y Kobayashi Kenji y otros, Patente JP108802 (1987); Robert. Henri II y otros J. Agric. Food Chem. Vol. 36, pags. 626-633, (1988)]. Sin embargo, y hasta el momento, es desconocido si alguno de estos u otros derivados fluorados pueden ser utilizados ventajosamente respecto a la propia CPPU para el control del desarrollo del kiwi.

En este sentido y en relación con el interés por estudiar la influencia que la fluoración del anillo de fenilo de la CPPU y de otras fenilureas puede tener en la capacidad reguladora del tamaño de *Actinidia deliciosa* (A. Chev.), así como de otros parámetros relacionados con su crecimiento y desarrollo, los autores de la presente invención han preparado la mayor parte de los compuestos mono-, di-, tri-, tetra- y penta-fluorofenilsustituídos correspondientes a la estructura general (2) (Figura 2) y han realizado un detallado estudio de la actividad de cada uno ellos en cultivos de kiwi. Adicionalmente, también han preparado los compuestos con estructura general (3), análogos mono-, di-, tri-, tetra- y pentafluorados equivalentes correspondientes de la N-(3-nitrofenil)-N'-fenilurea (NPPU). Habiendo encontrado que algunos de los miembros de estas pequeñas librerías de N-(2-cloropiridin-4-il)- y N-(3-nitrofenil)-N'- fluorofenilureas presentan una actividad reguladora del desarrollo de este fruto equivalente o superior a la propia CPPU, constituyendo por lo tanto una alternativa como principio activo a la CPPU en los formulados comerciales actualmente utilizados.



2



3

a: $R^1=F, R^2=R^3=R^4=R^5=H$ b: $R^2=F, R^1=R^3=R^4=R^5=H$ c: $R^3=F, R^1=R^2=R^4=R^5=H$ d: $R^1=R^2=F, R^3=R^4=R^5=H$ e: $R^1=R^3=F, R^2=R^4=R^5=H$ f: $R^1=R^4=F, R^2=R^3=R^5=H$ g: $R^1=R^5=F, R^2=R^3=R^4=H$ h: $R^2=R^3=F, R^1=R^4=R^5=H$ i: $R^2=R^4=F, R^1=R^3=R^5=H$ j: $R^1=R^2=R^3=F, R^4=R^5=H$ k: $R^1=R^2=R^5=F, R^3=R^4=H$ l: $R^1=R^3=R^4=F, R^2=R^5=H$ m: $R^1=R^3=R^5=F, R^2=R^4=H$ n: $R^1=R^2=R^3=R^4=F, R^5=H$ o: $R^1=R^2=R^3=R^5=F, R^4=H$ p: $R^1=R^2=R^4=R^5=F, R^3=H$ q: $R^1=R^2=R^3=R^4=R^5=F$

Figura 2

Descripción de la invención

La presente invención se refiere a la utilización de N-(2-cloropiridin-4-il)- y N-(3-nitrofenil)-N'-fenilureas fluoradas en el anillo de fenilo como promotores del crecimiento del fruto en cultivos de *Actinidia deliciosa*. Los compuestos activos recogidos en esta invención comprenden N-(2-cloropiridin-4-il)-N'-fenilureas de fórmula general (2) y N-(3-nitrofenil)-N'-fenilureas de fórmula general (3), en las que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 representan átomos de hidrógeno o flúor en todas las combinaciones posibles, siendo la mayoría de estos compuestos desconocidos hasta ahora y, por lo tanto, se describen por primera vez en esta invención. El conjunto de compuestos estudiados se listan en las Tablas 1 y 2, en las que también se recoge el punto de fusión que les caracteriza.

ES 2 201 909 A1

TABLA 1

| Compuesto | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | R ⁵ | p.f. (°C) | Nombre del compuesto |
|-----------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------|--|
| 2a | F | H | H | H | H | 186-187 | 1-(2-Cloropiridin-4-il)-3-(2-fluorofenil)urea |
| 2b | H | F | H | H | H | 193-194 | 1-(2-Cloropiridin-4-il)-3-(3-fluorofenil)urea |
| 2c | H | H | F | H | H | 204-206 | 1-(2-Cloropiridin-4-il)-3-(4-fluorofenil)urea |
| 2d | F | F | H | H | H | 205-207 | 1-(2-Cloropiridin-4-il)-3-(2,3-difluorofenil)urea |
| 2e | F | H | F | H | H | 212-215 | 1-(2-Cloropiridin-4-il)-3-(2,4-difluorofenil)urea |
| 2f | F | H | H | F | H | 219-220 | 1-(2-Cloropiridin-4-il)-3-(2,5-difluorofenil)urea |
| 2g | F | H | H | H | F | 190-193 | 1-(2-Cloropiridin-4-il)-3-(2,6-difluorofenil)urea |
| 2h | H | F | F | H | H | 190-192 | 1-(2-Cloropiridin-4-il)-3-(3,4-difluorofenil)urea |
| 2i | H | F | H | F | H | 217-219 | 1-(2-Cloropiridin-4-il)-3-(3,5-difluorofenil)urea |
| 2j | F | F | F | H | H | 217-219 | 1-(2-Cloropiridin-4-il)-3-(2,3,4-trifluorofenil)urea |
| 2k | F | F | H | H | F | 180-182 | 1-(2-Cloropiridin-4-il)-3-(2,3,6-trifluorofenil)urea |
| 2l | F | H | F | F | H | 193-194 | 1-(2-Cloropiridin-4-il)-3-(2,4,5-trifluorofenil)urea |
| 2m | F | H | F | H | F | 197-201 | 1-(2-Cloropiridin-4-il)-3-(2,4,6-trifluorofenil)urea |
| 2n | F | F | F | F | H | 199-201 | 1-(2-Cloropiridin-4-il)-3-(2,3,4,5-tetrafluorofenil)urea |
| 2o | F | F | F | H | F | 174-177 | 1-(2-Cloropiridin-4-il)-3-(2,3,4,6-tetrafluorofenil)urea |
| 2p | F | F | H | F | F | 189-191 | 1-(2-Cloropiridin-4-il)-3-(2,3,5,6-tetrafluorofenil)urea |
| 2q | F | F | F | F | F | 211-212 | 1-(2-Cloropiridin-4-il)-3-(2,3,4,5,6-pentafluorofenil)urea |

ES 2 201 909 A1

TABLA 2

5

| Compuesto | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | R ⁵ | p.f. (°C) | Nombre del compuesto |
|--------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------|---|
| 10 3a | F | H | H | H | H | 189-190 | 1-(2-Fluorofenil)-3-(3-nitrofenil)urea |
| 3b | H | F | H | H | H | 194-196 | 1-(3-Fluorofenil)-3-(3-nitrofenil)urea |
| 3c | H | H | F | H | H | 213-214 | 1-(4-Fluorofenil)-3-(3-nitrofenil)urea |
| 15 3d | F | F | H | H | H | 210-213 | 1-(2,3-Difluorofenil)-3-(3-nitrofenil)urea |
| 3e | F | H | F | H | H | 209-211 | 1-(2,4-Difluorofenil)-3-(3-nitrofenil)urea |
| 20 3f | F | H | H | F | H | 210-212 | 1-(2,5-Difluorofenil)-3-(3-nitrofenil)urea |
| 3g | F | H | H | H | F | 207-209 | 1-(2,6-Difluorofenil)-3-(3-nitrofenil)urea |
| 3h | H | F | F | H | H | 210-213 | 1-(3,4-Difluorofenil)-3-(3-nitrofenil)urea |
| 25 3i | H | F | H | F | H | 212-214 | 1-(3,5-Difluorofenil)-3-(3-nitrofenil)urea |
| 3j | F | F | F | H | H | 217-219 | 1-(2,3,4-Trifluorofenil)-3-(3-nitrofenil)urea |
| 3k | F | F | H | H | F | 204-205 | 1-(2,3,6-Trifluorofenil)-3-(3-nitrofenil)urea |
| 30 3l | F | H | F | F | H | 218-221 | 1-(2,4,5-Trifluorofenil)-3-(3-nitrofenil)urea |
| 3m | F | H | F | H | F | 209-212 | 1-(2,4,6-Trifluorofenil)-3-(3-nitrofenil)urea |
| 3n | F | F | F | F | H | 203-205 | 1-(2,3,4,5-Tetrafluorofenil)-3-(3-nitrofenil)urea |
| 35 3o | F | F | F | H | F | 207-209 | 1-(2,3,4,6-Tetrafluorofenil)-3-(3-nitrofenil)urea |
| 3p | F | F | H | F | F | 213-216 | 1-(2,3,5,6-Tetrafluorofenil)-3-(3-nitrofenil)urea |
| 40 3q | F | F | F | F | F | 210-212 | 1-(2,3,4,5,6-Pentafluorofenil)-3-(3-nitrofenil)urea |

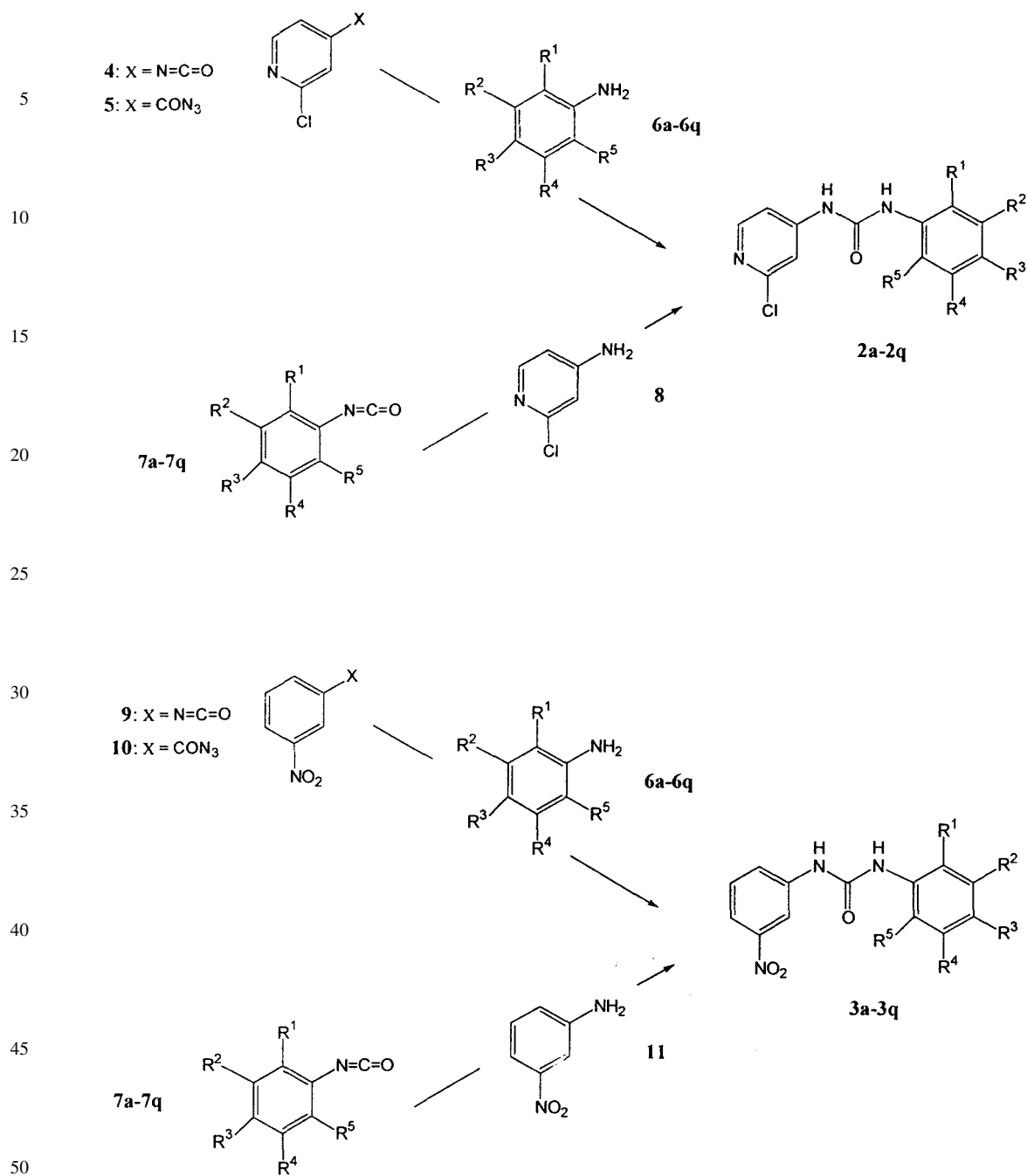
45 De acuerdo con un aspecto de la presente invención, los compuestos de formula (2), en la que R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se ha definido anteriormente, se pueden preparar por adaptación de métodos conocidos de preparación de compuestos relacionados que implican la reacción del la 2-cloro-4- isocianatopiridina (4) o la 2-cloroisonicotinoil azida (5), ambos compuestos conocidos y ya descritos en la literatura, con una anilina mono-, di-, tri-, tetra-, o pentafluorada (6) Alternativamente, la preparación de estos compuestos también puede llevarse a cabo por reacción de un fenilisocianato mono-, di-, tri-, tetra- o pentafluorado (7), preparado por métodos convencionales a partir de la anilina fluorada correspondiente, con la 2-cloro-4-aminopiridina (8). De forma análoga, los compuestos de formula (3) pueden prepararse por reacción del 1-isocianato-3-nitrobenzono (9) o la 3-nitrobenzoil azida (10) con una anilina mono-, di-, tri-, tetra- o pentafluorada (6) o de un fenil isocianato mono-, di-, tri-, tetra- o penta-fluorado (7) con la 3-nitroanilina (11).

55

Estas preparaciones pueden representarse por las siguientes reacciones, en las que los grupos R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente en la Figura 2 y en las Tablas 1 y 2.

60

65



55 En estas transformaciones es preferible la utilización de cantidades equimoleculares de los reactivos implicados, aunque un ligero exceso de cualquiera de los reactivos puede ser utilizado sin detrimento en el rendimiento del proceso. Los disolventes más adecuados son benceno, xileno o tolueno. La temperatura adecuada para efectuar estas transformaciones varía entre 50 y 150°C. No obstante, y particularmente para la preparación de ureas con más de dos átomos de flúor en el grupo fenilo, es preferible la utilización como disolvente de benceno a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción. Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de los compuestos (2a-2q) y (3a-3q).

60 *Preparación de 1-(2-cloropiridin-4-il)-3-(2,3,4,5-tetrafluorofenil)urea (2n) a partir de la 2-cloro-4-isocianatopiridina (4).*

65 (i) *Preparación de la 2-cloro-4-isocianatopiridina (4).* A una disolución agitada de 300,0 mg (2,33 mmol) de la 2-cloro-4-aminopiridina (8) en 16,0 mL de diclorometano, se adicionaron 16,0 mL de una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. La mezcla bifásica se enfrió a 0°C y se mantuvo con agitación vigorosa durante 30 minutos. Pasado este tiempo se paró la agitación y se añadió sobre la fase orgánica, vía jeringa, 7,4 mL (14 mmol) de una disolución comercial del 20% de fosgeno en tolueno. Finalizada la adición se mantuvo la mezcla de reacción con agitación a 0°C

ES 2 201 909 A1

durante 5 horas. Pasado este tiempo la fase orgánica se extrajo con diclorometano y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Tras filtrar y evaporar el disolvente a presión reducida se obtuvieron 270,3 mg (75%) de la 2-cloro-4-isocianatopiridina (4) como un sólido amarillento.

5 (ii) *Preparación de-(2-cloropiridin-4-il)-3-(2,3,4,5- tetrafluorofenil)urea* (2n). Una disolución de 220,6 mg (1,34 mmol) de la 2,3,4,5-tetrafluoroanilina (6n) en 0,5 mL de tolueno seco se añadió bajo condiciones anhidras sobre una disolución de 201,67 mg (1,30 mmol) de la 2-cloro-4- isocianatopiridina (4) disuelta en 0,5 mL del mismo disolvente. La mezcla se calentó a reflujo con agitación, observando la formación de la urea que se separa de la disolución como un sólido blanco. Después de 1,30 horas a reflujo, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el sólido se filtró a vacío, lavándose con hexano. El sólido blanco resultante se cromatografió sobre silicagel, usando hexano-acetato de etilo 8:2 como eluyente, obteniéndose 394,5 mg (95%) de la 1-(2-cloropiridin-4-il)-3- (2,3,4,5-tetrafluorofenil)urea (2n). Cristalizada de hexano- acetona, presenta un punto de fusión de 199-201°C. Espectro de IR: 3403, 3252, 3154, 3052, 2990, 1729, 1618, 1586, 1552, 1510, 1465, 1394, 1270, 1203, 1180, 927 y 737 cm^{-1} ; EMAR: calcd para $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{ClF}_4\text{N}_3\text{O}$ 319, 0136, encontrado 319,0124; RMN ^1H : (d_6 -DMSO) δ 9,66 (1H, s), 9,13 (1H, s), 8,17 (1H, d), 7,94 (1H, dddd), 7,61 (1H, d), 7,27 (1H, dd).

Ejemplo 2

20 *Preparación de la 1-(2-cloropiridin-4-il)-3-(2,3,6- trifluorofenil)urea* (2k) a partir de la 2-cloroisonicotinoil azida (5).

(i) *Preparación del ácido 2-cloroisonicotínico*. Una disolución de 10,0 g (72 mmol) del N-óxido del ácido isonicotínico en 20 mL de POCl_3 (215 mmol) se calentó a 110°C durante 3 días. Pasado este tiempo el exceso de POCl_3 se destiló a vacío (70°C, 20 mmHg) obteniéndose un aceite amarillo que se adicionó lentamente sobre hielo-agua. Se observa la formación del ácido que se separa de la disolución como un sólido blanquecino que se recogió por filtración a vacío. Tras sucesivos lavados con agua fría, el sólido resultante se secó a vacío durante toda la noche, obteniéndose 8,4 g (74%) del ácido 2-cloroisonicotínico. Cristalizado de acetona presentó un punto de fusión de 222-223°C.

30 (ii) *Preparación del cloruro de 2-cloroisonicotinoilo*. Una disolución de 8,38 g (53 mmol) del ácido 2-cloroisonicotínico en 30 mL de SOCl_2 (411 mmol) se calentó a 80°C durante 2 horas. Pasado este tiempo el exceso de SOCl_2 se destiló a presión reducida (40°C, 210 mmHg) obteniéndose un residuo amarillento sobre el que se añadieron 60 mL de tolueno seco y nuevamente se destiló a presión reducida (85°C, 50 mmHg). El cloruro de 2-cloroisonicotinoilo se empleó en la siguiente etapa sin necesidad de purificación previa.

35 (iii) *Preparación de la 2-cloroisonicotinoil azida* (5). Una disolución de 9,17 g (52 mmol) del cloruro de 2-cloroisonicotinoilo en 35 mL de acetona seca se añadió gota a gota, desde un embudo de adición, sobre una disolución de 3,7 g de NaN_3 (57 mmol) disuelta en 26 mL de agua. Después de 30 minutos la mezcla de reacción fue vertida sobre agua y la disolución se extrajo varias veces con hexano. El extracto orgánico se secó sobre MgSO_4 anhidro. Tras filtrar y evaporar el disolvente a presión reducida el sólido blanquecino resultante se secó a vacío durante toda la noche, obteniéndose 7,7 g (81%) de la 2-cloroisonicotinoil azida (5). Cristalizada de acetona presentó un punto de fusión de 193-195°C.

40 (iv) *Preparación de la 1-(2-cloropiridin-4-il)-3-(2,3,6- trifluorofenil)urea* (2k). Sobre una disolución de 441,2 mg (3,02 mmol) de la 2,3,6-trifluoroanilina (6k) en 2,5 mL de tolueno seco, a reflujo y con agitación se añadió una disolución de 501,2 mg (2,74 mmol) de la 2-cloroisonicotinoil azida (5) disuelta en 2,5 mL del mismo disolvente. La mezcla se calentó a reflujo con agitación, observando la formación de la urea que se separa de la disolución como un sólido blanquecino. Después de 1 hora a reflujo, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el sólido se filtró a vacío, lavándose sucesivamente con una mezcla de hexano-tolueno 1:1 y hexano. El sólido blanco resultante se seca a vacío durante toda la noche, obteniéndose 761,0 mg (92%) de 1-(2-cloropiridin-4-il)-3-(2,3,6-trifluorofenil) urea (2k). Cristalizada de hexano-acetona presentó un punto de fusión de 180-182°C. Espectro de IR: 3327, 3044, 1668, 1588, 1535, 1509, 1486, 1381, 1253 y 1081 cm^{-1} ; EMAR: calcd para $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}$ 301, 0230, encontrado 301,0228; RMN ^1H : (d_6 -DMSO) δ 9,73 (1H, s), 8,68 (1H, s), 8,15 (1H, d), 7,58 (1H, d), 7,40 (1H, dddd), 7,32 (1H, dd) y 7,19 (1H, dddd).

Ejemplo 3

55 *Preparación de la 1-(2-cloropiridin-4-il)-3-(3- fluorofenil)urea* (2b) a partir de 3-fluoro-2-isocianato-benceno (7b).

Una disolución de 706,4 mg (5,49 mmol) de 2-cloro-4- aminopiridina (8) en 3 mL de tolueno seco se añadió bajo condiciones anhidras sobre una disolución 729,7 mg (5,33 mmol) de 3-fluoro-1-isocianato-benceno (7b) disuelto en 3 mL del mismo disolvente. La mezcla se calentó a reflujo con agitación, observando la formación de la urea que se separa de la disolución como un sólido. Después de 1 hora a reflujo, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el sólido se filtró a vacío, lavándose sucesivamente con una mezcla de hexano-tolueno 1:1 y hexano. El sólido resultante se secó a vacío durante toda la noche, obteniéndose 1,32 g (931) de la 1-(2-cloropiridin-4-il)-3-(3-fluorofenil)urea (2b). Cristalizada de hexano-acetona, presentó un punto de fusión de 193-194°C. Espectro de IR: 3386, 3274, 3088, 3050, 1734, 1625, 1601, 1584, 1564, 1498, 1479, 1445, 1275, 1198, 923 y 774 cm^{-1} ; Espectro de masas de alta resolución (EMAR): calcd para $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{FN}_3\text{O}$ 265, 0418, encontrado 265,0421; RMN ^1H : (d_6 -DMSO) δ 9,43 (1H, s), 9,22 (1H), 8,18 (1H, d), 7,64 (1H, d), 7,46 (1H, ddd), 7,32 (1H, ddd), 7,32 (1H, dd), 7,15 (1H, ddd) y 6,84 (1H, dddd).

ES 2 201 909 A1

Ejemplo 4

Preparación de 1-(2,5-difluorofenil)-3-(3-nitrofenil)urea (3f) a partir de 1-isocianato-3-nitrobenzoceno (9).

5 Una disolución de 1,10 g (8,52 mmol) de la 2,5-difluoroanilina (3f) en 3 mL de tolueno seco se añadió bajo condiciones anhidras sobre una disolución 1,27 g (7,74 mmol) de 1-isocianato-3-nitrobenzoceno (9) disuelto en 3 mL del mismo disolvente. La mezcla se calentó a reflujo con agitación, observando la formación de la urea que se separa de la disolución como un sólido amarillo. Después de 1 hora a reflujo, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el sólido se filtró a vacío, lavándose sucesivamente con una mezcla de hexano-tolueno 1:1 y hexano. El
10 sólido amarillo resultante se seca a vacío durante toda la noche, obteniéndose 2,16 g (95%) de 1-(2,5-difluorofenil)-3-(3-nitrofenil)urea (3f). Cristalizada de hexano-acetona, presentó un punto de fusión de 210-212°C. Espectro de IR: 3395, 1721, 1557, 1518, 1341, 1212, 800 y 725 cm⁻¹; Espectro de masas de alta resolución (EMAR): calcd para C₁₃H₉F₂N₃O₃ 293, 0612, encontrado 293,0618; RMN ¹H: (d₆-DMSO) δ 9,61 (1H, s), 8,87 (1H, s), 8,56 (1H, dd), 8,01 (1H,ddd), 7,85 (1H, ddd), 7,65 (1H, ddd), 7,57 (1H, dd), 7,30 (1H, ddd) y 6,85 (1H, dddd).

15 Para la evaluación de la influencia que el tratamiento de plantas de kiwi con las ureas fluoradas (2a-2q) y (3a-3q) tienen en el desarrollo y características del fruto, se llevaron a cabo una serie de ensayos durante la primavera de 2001 en plantaciones desarrolladas de *Actinidia deliciosa* var. deliciosa (A. Chev.) del cv. Hayward con cv. Matua and Tomuri al 50% como polinizadores (8:1), situadas en el municipio de Tomiño (Pontevedra). El marco de plantación de la parras es 4x3 m y están sostenidas con el sistema clásico de cruceta (T). Cada una de las ureas (2a-2q) y (3a-3q), así como las ureas no fluoradas CPPU (1) y NPPU (3, R¹=R²=R³=R⁴=R⁵=H) que se utilizaron como compuestos de referencia, se disolvieron en dimetilsulfóxido (DMSO) en una proporción del 100 mg de urea por 10 mL de DMSO y la solución resultante se añadió lentamente y con agitación vigorosa sobre un volumen de agua adecuado para obtener concentraciones finales (p/v) de urea de 10 y 25 ppm. Para la determinación de la influencia de cada compuesto en el
20 desarrollo del kiwi, se marcaron convenientemente entre 120 y 150 frutos de dos parras diferentes y se sumergieron completamente durante 1-2 segundos en una solución conteniendo 25 ppm de la urea ensayada. Un número análogo de frutos de las mismas parras fue tratado de la misma forma con una preparación conteniendo 10 ppm de la misma urea, y otros tantos frutos fueron simplemente marcados para utilizarlos como control. El tratamiento fue efectuado en la tercera semana de Junio, aproximadamente quince días después de producirse la plena floración. Los frutos
25 fueron recogidos en la tercera semana de septiembre, aproximadamente 90 días después de efectuado el tratamiento, depositados en recipientes adecuados y trasladados al laboratorio para la medida de los siguientes parámetros: peso del fruto fresco, forma, estructura (proporción entre el pericarpio externo e interno y el corazón), contenido de materia seca y contenido total de azúcares solubles.

30 El peso del fruto se calculó como la media del peso de los frutos recogidos en cada tratamiento. La forma del fruto se determinó midiendo la longitud (L) y los diámetros mínimo (Dmín.) y máximo (Dmáx.) de los frutos de cada tratamiento y calculando las relaciones entre diámetros (Dmáx/Dmín) y entre longitud y diámetro promedio (L/0,5 (Dmáx/Dmín). A efectos de la forma también se determinó el número de frutos de cada tratamiento con deformación del extremo distal. Para la determinación de la estructura se seleccionaron 25 frutos de cada tratamiento que se cortaron transversalmente para medir los diámetros máximos y mínimos del pericarpio interno y del corazón, tras lo que el corazón fue separado del resto del fruto con la ayuda de un cuchillo y pesado. El contenido total de sólidos solubles, expresado en ° Brix, fue medido entre los siete y diez días siguientes a la recolección con un refractómetro manual en dos muestras de zumo tomadas de la parte ecuatorial de 20 frutos. El contenido de materia seca se determinó en
35 muestras de aproximadamente 20 frutos, después de secar las muestras en una estufa con convección de aire a 105°C hasta peso constante.

Los resultados de la evaluación sobre la influencia de cada sustancia y concentraciones ensayadas en el peso de los frutos respecto a los controles se recogen en las tablas 3 (compuestos 2a-2q) y tabla 4 (compuestos 3a-3q).

50

55

60

65

ES 2 201 909 A1

TABLA 3

Efecto de los tratamientos con las N-(2-cloropiridin-4-il)-N'-fluorofenilureas (2) en el peso de los frutos frescos

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

| Urea (concentración i.a. en ppm) | Peso del fruto (gramos) | Variación de peso respecto control (%) | Urea (concentración i.a. en ppm) | Peso del fruto (gramos) | Variación de peso respecto control (%) | Urea (concentración i.a. en ppm) | Peso del fruto (gramos) | Variación de peso respecto control (%) |
|--|-------------------------------|--|--|-------------------------------|--|--|-------------------------------|--|
| Control (0) | 91,0 | - | Control (0) | 93,2 | - | Control (0) | 88,4 | - |
| 2b (10) | 92,1 | 1,0 | 2g (10) | 93,4 | 0,3 | 2n (10) | 104,9 | 18,7 |
| 2b (25) | 103,1 | 13,3 | 2g (25) | 96,6 | 3,7 | 2n (25) | 98,6 | 11,6 |
| Control (0) | 89,1 | - | Control (0) | 88,6 | - | Control (0) | 88,3 | - |
| 2c (10) | 113,5 | 27,4 | 2i (10) | 132,5 | 49,6 | 2p (10) | 97,0 | 9,9 |
| 2c (25) | 103,7 | 16,4 | 2i (25) | 118,7 | 34,0 | 2p (25) | 102,9 | 16,6 |
| Control (0) | 83,5 | - | Control (0) | 89,6 | - | Control (0) | 90,0 | - |
| 2d (10) | 75,5 | -9,5 | 2j (10) | 96,9 | 8,2 | 2q (10) | 92,52 | 2,8 |
| 2d (25) | 106,7 | 27,8 | 2j (25) | 122,7 | 37,0 | 2q (25) | 87,7 | -2,5 |
| Control (0) | 89,1 | - | Control (0) | 86,7 | - | | | |
| 2e (10) | 99,9 | 12,2 | 2l (10) | 92,2 | 6,3 | | | |
| 2e (25) | 107,3 | 20,5 | 2l (25) | 104,6 | 20,7 | | | |
| Control (0) | 90,0 | - | Control (0) | 87,5 | - | Control (0) | 89,2 | - |
| 2f (10) | 104,5 | 16,1 | 2m (10) | 103,2 | 18,0 | CPPU (10) | 104,5 | 17,1 |
| 2f (25) | 110,1 | 22,4 | 2m (25) | 97,1 | 11,0 | CPPU (25) | 112,5 | 26,1 |

TABLA 4

Efecto de los tratamientos con las N-(3-nitrofenil)-N'-fluorofenilureas (3) en el peso de los frutos frescos

| Urea (concentración i.a. en ppm) | Peso del fruto (gramos)I | Variación de peso respecto control (%) | Urea (concentración i.a. en ppm) | Peso del fruto (gramos)I | Variación de peso respecto control (%) | Urea (concentración i.a. en ppm) | Peso del fruto (gramos)I | Variación de peso respecto control (%) |
|--|--------------------------------|--|--|--------------------------------|--|--|--------------------------------|--|
| Control (0) | 86,9 | - | Control (0) | 88,6 | - | Control (0) | 87,6 | - |
| 3a (10) | 101,5 | 16,8 | 3g (10) | 82,4 | -7,0 | 3m (10) | 96,4 | 10,0 |
| 3a (25) | 89,8 | 3,4 | 3g (25) | 88,1 | -0,6 | 3m (25) | 101,1 | 19,0 |
| Control (0) | 85,6 | - | Control (0) | 86,0 | - | Control (0) | 89,5 | - |
| 3b (10) | 107,9 | 26,1 | 3h (10) | 86,6 | 0,7 | 3n (10) | 81,03 | -9,5 |
| 3b (25) | 101,1 | 18,1 | 3h (25) | 88,58 | 3,0 | 3n (25) | 71,76 | -19,8 |
| Control (0) | 87,5 | - | Control (0) | 95,2 | - | Control (0) | 88,6 | - |
| 3c (10) | 79,6 | -9,0 | 3i (10) | 84,7 | -11,4 | 3o (10) | 79,0 | -10,8 |
| 3c (25) | 82,07 | -4,2 | 3i (25) | 91,4 | -4,0 | 3o (25) | 71,3 | -18,5 |
| Control (0) | 90,3 | - | Control (0) | 88,1 | - | Control (0) | 88,5 | - |
| 3d (10) | 90,3 | 8,9 | 3j (10) | 71,7 | -18,6 | 3q (10) | 91,6 | 3,5 |
| 3d (25) | 110,2 | 22,0 | 3j (25) | 89,8 | 2 | 3q (25) | 96,7 | 9,3 |
| Control (0) | 84,8 | - | Control (0) | 80,7 | - | | | |
| 3e (10) | 89,8 | 6,0 | 3k (10) | 76,3 | -5,4 | | | |
| 3e (25) | 91,6 | 8,0 | 3k (25) | 73,2 | -9,3 | | | |
| Control (0) | 86,9 | - | Control (0) | 89,7 | - | Control (0) | 92,2 | - |
| 3f (10) | 107,6 | 23,8 | 3l (10) | 71,7 | -20,0 | NPPU (10) | 88,4 | -4,1 |
| 3f (25) | 100,5 | 15,7 | 3l (25) | 85,2 | -5 | NPPU (25) | 97,4 | 5,7 |

A la vista de los resultados de las tablas 3 y 4 se aprecia que, aunque algunas ureas fluoradas tienen un comportamiento anti-citoquinina influyendo negativamente en el crecimiento de los frutos, hay ureas de ambos grupos que producen un incremento en el peso de fruta fresca igual o superior al de la CPPU. Así, en el grupo de las de N-(2-cloropiridin-4-il)-N'-fluorofenilureas (2a-2q) prácticamente todos los compuestos ensayados producen un incremento del peso del fruto fresco importante, pero destaca especialmente el incremento de peso promovido por las ureas (2j) y (2i), particularmente esta última que prácticamente duplica, a sólo una concentración de 10 ppm, el incremento de peso del fruto producido por la CPPU (1) a la mayor concentración. Este elevado porcentaje de incremento permite considerar hoy en día a estas ureas como las citoquininas sintéticas más eficaces en kiwis.

Contrariamente al efecto positivo que el tratamiento con la mayoría de las N-(2-cloropiridin-4-il)-N'-fluorofenilureas (2) provocan en el desarrollo de los frutos, el efecto provocado por el tratamiento con las N-(3-nitrofenil)-N'-fluorofenilureas no es uniforme. La propia NPPU (3, R¹=R²=R³=R⁴=R⁵=H) promueve un efecto poco relevante en el desarrollo del fruto, contrariamente a los análogos fluorados (3a-3q) que provocan efectos muy diversos en el peso de fruto. Mientras que ureas como (3l), (3n) o (3o) provocan una disminución del peso del fruto fresco, un efecto claramente anti-citoquinina, otras ureas fluoradas con un patrón de sustitución distinto en el anillo de fenilo tales como (3b), (3d) o (3f) promueven un incremento de peso en los frutos tratados análogo al inducido por la CPPU, pudiendo considerarse también como citoquininas sintéticas alternativas a la CPPU para el tratamiento de kiwis.

Tal como puede observarse en la tabla 5, el tratamiento con las ureas fluoradas más activas también produce un

ES 2 201 909 A1

notable incremento en el peso de fruto seco con respecto a los controles, aunque las diferencias entre los porcentajes del peso de materia seca respecto del peso del fruto fresco son poco relevantes. No obstante, con excepción de la urea (2i) y en menor medida (3d), se observa un contenido de materia seca ligeramente menor en los frutos tratados (hasta un 2,6%), una circunstancia ya observada previamente en los tratamientos con otras citoquininas exógenas.

TABLA 5

Efecto de los tratamientos con algunas ureas y concentraciones seleccionadas en el contenido en materia seca de los frutos

| Urea (concentración i.a. en ppm) | Materia seca (gramos) | Contenido materia seca (% peso fruto fresco) | Variación materia seca respecto control (% en peso) | Urea (concentración i.a.) | Materia seca (gramos) | Contenido materia seca (% peso fruto fresco) | Variación materia seca respecto control (% en peso) |
|--|-----------------------------|---|---|---------------------------------|-----------------------------|---|---|
| CPPU (25) | 14,8 | 13,2 | -1,0 | 3d (25) | 18,6 | 16,9 | + 0,9 |
| Control (0) | 12,8 | 14,3 | - | Control (0) | 14,4 | 16,0 | - |
| 2i (10) | 23,3 | 17,6 | + 2,9 | 3f (10) | 17,5 | 16,3 | -1,0 |
| 2i (25) | 16,5 | 13,9 | - 0,8 | 3f (25) | 14,8 | 14,7 | -2,6 |
| Control (0) | 13,0 | 14,7 | - | Control (0) | 15,0 | 17,3 | - |
| 2j (25) | 18,9 | 15,4 | -2,5 | 3m (25) | 13,4 | 15,3 | -1,1 |
| Control (0) | 16,0 | 17,9 | - | Control (0) | 16,6 | 16,4 | - |
| 3b (25) | 15,4 | 15,2 | -0,5 | | | | |
| Control (0) | 13,4 | 15,7 | - | | | | |

El efecto producido por el tratamiento en otros parámetros de los frutos, relevantes desde el punto de vista de su comercialización, también han sido evaluados para las ureas más activas. Así, la tabla 6 recoge el efecto del tratamiento con diferentes ureas de ambas series en el tamaño y forma de los frutos y la tabla 7 el efecto producido por las mismas ureas en la estructura interna de los frutos. A efectos comparativos también se incluyen en esta tabla los datos correspondientes a la CPPU.

ES 2 201 909 A1

TABLA 6

Efecto de los tratamientos con algunos ureas y concentraciones seleccionadas en el tamaño y forma de los frutos

5

10

15

20

25

30

35

40

| Urea (concentración i.a. en ppm) | Longitud (mm) | Diámetro máximo (mm) | Diámetro mínimo (mm) | L/Dmáx | Dmáx/Dmín | Longitud/diámetro promedio | % de frutos con deformación del extremo distal |
|--|------------------|----------------------------|----------------------------|--------|-----------|-------------------------------|--|
| CPPU (25) | 64,6 | 59,7 | 51,5 | 1,08 | 1,17 | 1,17 | 17 |
| Control (0) | 59,8 | 53,9 | 45,7 | 1,11 | 1,18 | 1,20 | 1 |
| 2i (10) | 66,1 | 63,5 | 53,4 | 1,04 | 1,19 | 1,13 | 25 |
| 2i (25) | 63,9 | 59,7 | 50,6 | 1,07 | 1,18 | 1,16 | 17 |
| Control (0) | 58,8 | 54,5 | 47,8 | 1,08 | 1,14 | 1,15 | 3 |
| 2j (25) | 61,7 | 63,9 | 54,2 | 0,96 | 1,18 | 1,04 | 17 |
| Control (0) | 59,0 | 54,6 | 47,1 | 1,08 | 1,16 | 1,16 | 3 |
| 3b (25) | 61,2 | 57,1 | 50,1 | 1,07 | 1,14 | 1,14 | 11 |
| Control (0) | 58,2 | 54,1 | 47,9 | 1,07 | 1,13 | 1,14 | 2 |
| 3d (25) | 63,6 | 57,6 | 50,5 | 1,10 | 1,14 | 1,17 | 16 |
| Control (0) | 56,7 | 54,0 | 48,1 | 1,05 | 1,12 | 1,11 | 2 |
| 3f (10) | 63,6 | 57,8 | 51,6 | 1,10 | 1,12 | 1,16 | 12 |
| 3f (25) | 59,4 | 55,0 | 49,1 | 1,08 | 1,12 | 1,14 | 11 |
| Control (0) | 58,0 | 51,9 | 47,2 | 1,11 | 1,10 | 1,17 | 0 |
| 3m (25) | 62,2 | 58,0 | 48,3 | 1,07 | 1,20 | 1,17 | 12 |
| Control (J) | 56,4 | 53,4 | 47,3 | 1,06 | 1,13 | 1,12 | 2 |

45

50

55

60

65

Las modificaciones producidas en la forma y estructura interna de los frutos por el tratamiento con las diferentes ureas fluoradas son variables. El tratamiento produce un incremento de los diámetros y de la longitud de los frutos con alguna modificación en la forma de los mismos. No obstante, las variaciones producidas en ambos parámetros respecto de los controles son poco relevantes, mostrándose una tendencia a producirse una ligera disminución de la relación entre la longitud y el diámetro promedio, especialmente con las ureas más activas y particularmente en el caso de la urea (2j) que causa un incremento proporcionalmente más elevado del grosor medio de los frutos en relación con el incremento de la longitud. Otro aspecto a destacar y que coincide en lo observado en el tratamiento con otros fitoreguladores es la deformación que se produce en el extremo distal del fruto, aunque el porcentaje de frutos en los diferentes tratamientos que muestran una protuberancia en el extremo distal es comparable al producido por la CPPU, incluso para las ureas más activas.

ES 2 201 909 A1

TABLA 7

Efecto de los tratamientos con algunas ureas y concentraciones seleccionadas en la estructura de los frutos

5

10

15

20

25

30

35

40

| Urea (concentración i.a. en ppm) | Dmáx del pericarpio interno + corazón / Dmáx. del fruto | Dmín del pericarpio interno + corazón / Dmín. del fruto | Dmáx. del corazón / Dmáx. del fruto | Dmín. del corazón / Dmín. del fruto | Peso del corazón / peso del fruto (%) | Contenido de sólidos solubles (°Brix) |
|--|--|--|--|--|---|--|
| CPPU (25) | 0,73 | 0,62 | 0,37 | 0,17 | 6,6 | 9,0 |
| Control (0) | 0,69 | 0,55 | 0,41 | 0,19 | 6,5 | 7,9 |
| 2i (10) | 0,69 | 0,58 | 0,37 | 0,17 | 6,9 | 10,6 |
| 2i (25) | 0,70 | 0,60 | 0,37 | 0,18 | 7,1 | 9,0 |
| Control (0) | 0,75 | 0,68 | 0,38 | 0,18 | 7,0 | 7,9 |
| 2j (25) | 0,66 | 0,52 | 0,35 | 0,14 | 5,5 | 9,7 |
| Control (0) | 0,71 | 0,57 | 0,38 | 0,16 | 6,8 | 9,0 |
| 3b (25) | 0,75 | 0,68 | 0,38 | 0,18 | 5,7 | 10,4 |
| Control (0) | 0,76 | 0,62 | 0,37 | 0,16 | 6,3 | 9,1 |
| 3d (25) | 0,74 | 0,65 | 0,34 | 0,16 | 6,6 | 8,8 |
| Control (0) | 0,66 | 0,55 | 0,34 | 0,17 | 6,7 | 8,2 |
| 3f (10) | 0,78 | 0,67 | 0,37 | 0,15 | 6,9 | 10,5 |
| 3f (25) | 0,73 | 0,63 | 0,35 | 0,16 | 6,9 | 10,4 |
| Control (0) | 0,74 | 0,62 | 0,36 | 0,18 | 6,5 | 9,8 |
| 3m (25) | 0,75 | 0,61 | 0,39 | 0,17 | 7,5 | 10,0 |
| Control (0) | 0,71 | 0,57 | 0,36 | 0,16 | 8,0 | 8,6 |

45 Como era de esperar, también se produce un incremento del tamaño de los tejidos internos del fruto, con sólo pequeñas variaciones en sus proporciones relativas respecto de los controles e incluso para las urea más activas (2i) y (2j) inferiores a los producidos por el tratamiento con CPPU. Las modificaciones en los porcentajes de los tejidos del fruto que se producen con estas ureas representan una ligera disminución del tamaño del pericarpio interno y corazón respecto del control.

50 Finalmente, y como se deduce de las medidas del contenido de sólidos solubles (°Brix) recogidas en la última columna de la tabla 7, el tratamiento con las ureas que producen un mayor incremento del peso y tamaño del fruto también parece implicar una maduración algo más rápida de los frutos en relación con los no tratados.

55 De acuerdo con los resultados obtenidos en los ensayos descritos más arriba, es evidente que muchas de las ureas fluoradas descritas en la presente invención y recogidas en las tablas 1 y 2 pueden utilizarse para promover el crecimiento de los frutos de *Actinidia deliciosa* (kiwis). Particularmente útiles en este sentido resultan las ureas (2i) y (2j) que promueven un desarrollo del fruto muy superior al producto más utilizado hoy en día con este fin, el forclorfenuron o CPPU (1). El tratamiento de los kiwis con estas sustancias produce un incremento notable en el peso y tamaño de los frutos, sin que se produzcan deformaciones importantes que pudieran restar valor comercial a los mismos. Además del incremento en peso y tamaño, el tratamiento produce un cambio en la relación de frutos pequeños/medios/grandes, favoreciendo significativamente la formación de más frutos medios y grandes en relación con los frutos no tratados. Aunque produciendo un efecto similar o ligeramente inferior a la CPPU en el desarrollo del kiwi, algunas de las nitrofenilureas descritas en esta invención, en particular las ureas (3b), (3d), (3f) y (3m), y dada la facilidad de su preparación en una sólo etapa a partir de productos comerciales, también podrían representar una alternativa viable como sustitutos de la CPPU.

65

Es por tanto uno de los aspectos de la presente invención proporcionar formulados agrícolas conteniendo como

ES 2 201 909 A1

principios activos, uno o más de los compuestos fluorados arriba indicados con las fórmulas (2a-2q) y (3a-3q), así como sus sales agrícolamente aceptables, que puedan ser utilizados para el tratamiento de los frutos y plantas de *Actinidia deliciosa* (kiwis) con la finalidad de promover su engorde, incrementar su peso y tamaño y/o adelantar el proceso de maduración.

5 Para su utilización con esta finalidad, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse solos o mezclados entre sí, directamente o disueltos o suspendidos en un disolvente adecuado. No obstante, los compuestos activos pueden incorporarse en formulados en forma de, por ejemplo, formulado en polvo, polvo mojable, concentrado emulsionable, preparación granular, preparación en pastillas, etc., para lo que se mezclan con soportes sólidos ordinarios, humectantes, emulsionantes, surfactantes, dispersantes, etc. por métodos convencionales. Estos preparados pueden ser aplicados directamente o diluidos a una concentración deseada con un diluyente adecuado, preferiblemente agua. La concentración de la sustancia activa en los formulados puede variar de acuerdo con las circunstancias y el tipo de preparado, de tal modo que la concentración final de la sustancia activa después de la dilución se encuentre en el rango de 0,1 a 500 ppm.

15 Las composiciones fitoregulatoras de la presente invención también pueden contener otros compuestos considerados plaguicidamente eficaces, como insecticidas, fungicidas, bactericidas, etc. que se añadan a los formulados con el objetivo de proteger la planta y/o los frutos de plagas o enfermedades que pudieran afectarle, así como de otros materiales biológicamente activos que se incluyan en las composiciones para controlar el desarrollo del fruto tales como otros reguladores de crecimiento, citoquininas naturales o sintéticas, hormonas vegetales, etc. Otros compuestos adicionales que pueden incorporarse a las mencionadas formulaciones son fertilizantes y micronutrientes u otras preparaciones que puedan influir en el desarrollo de la planta.

25

30

35

40

45

50

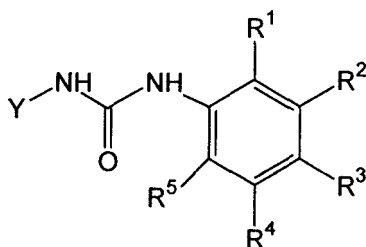
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un método para promover el engorde, incrementar el peso y tamaño y/o adelantar el proceso de maduración de los frutos de *Actinidia deliciosa* (kiwis), y que consiste en aplicar a la planta en su conjunto o directamente a los frutos, una cantidad variable de al menos un compuesto de fórmula:



así como de sus sales agrícolamente aceptables, en la que el grupo Y es un radical 3-nitrofenilo o 2-cloropiridin-4-ilo y al menos uno de los grupos R¹, R², R³, R⁴ o R⁵ es un átomo de flúor y el resto son átomos de hidrógeno.

2. Una composición agroquímica en forma de solución, polvo mojable, concentrado emulsionable, gel, suspensión o preparación en gránulos o pastillas dispersables, conteniendo como principio activo al menos uno de los compuestos descritos en la reivindicación 1, en una cantidad tal que una vez diluida con agua se encuentre en una concentración de entre 0,1 y 500 ppm, además de emulsificantes, humectantes, dispersantes, penetrantes o surfactantes, así como otros compuestos plaguicidamente eficaces como insecticidas o fungicidas, reguladores de crecimiento, citoquininas naturales o sintéticas, hormonas vegetales, fertilizantes, micronutrientes u otras preparaciones que puedan influir en el desarrollo de las plantas tratadas.

3. El método de las reivindicaciones 1 y 2 en el que Y es un radical 2-cloropiridin-4-ilo, R¹ es un átomo de flúor y R², R³, R⁴ y R⁵ son átomos de hidrógeno (compuesto 2a).

4. El método de las reivindicaciones 1 y 2 en el que Y es un radical 2-cloropiridin-4-ilo, R² es un átomo de flúor y R¹, R³, R⁴ y R⁵ son átomos de hidrógeno (compuesto 2b).

5. El método de las reivindicaciones 1 y 2 en el que Y es un radical 2-cloropiridin-4-ilo, R³ es un átomo de flúor y R¹, R², R⁴ y R⁵ son átomos de hidrógeno (compuesto 2c).

6. El método de las reivindicaciones 1 y 2 en el que Y es un radical 2-cloropiridin-4-ilo, R¹ y R² son átomos de flúor y R³, R⁴ y R⁵ son átomos de hidrógeno (compuesto 2d).

7. El método de las reivindicaciones 1 y 2 en el que Y es un radical 2-cloropiridin-4-ilo, R¹ y R³ son átomos de flúor y R², R⁴ y R⁵ son átomos de hidrógeno (compuesto 2e).

8. El método de las reivindicaciones 1 y 2 en el que Y es un radical 2-cloropiridin-4-ilo, R¹ y R⁴ son átomos de flúor y R², R³ y R⁵ son átomos de hidrógeno (compuesto 2f).

9. El método de las reivindicaciones 1 y 2 en el que Y es un radical 2-cloropiridin-4-ilo, R² y R⁴ son átomos de flúor y R¹, R³ y R⁵ son átomos de hidrógeno (compuesto 2i).

10. El método de las reivindicaciones 1 y 2 en el que Y es un radical 2-cloropiridin-4-ilo, R¹, R² y R³ son átomos de flúor y R⁴ y R⁵ son átomos de hidrógeno (compuesto 2j).

11. El método de las reivindicaciones 1 y 2 en el que Y es un radical 2-cloropiridin-4-ilo, R¹, R³ y R⁴ son átomos de flúor y R² y R⁵ son átomos de hidrógeno (compuesto 2k).

12. El método de las reivindicaciones 1 y 2 en el que Y es un radical 2-cloropiridin-4-ilo, R¹, R³ y R⁵ son átomos de flúor y R² y R⁴ son átomos de hidrógeno (compuesto 2m).

13. El método de las reivindicaciones 1 y 2 en el que Y es un radical 2-cloropiridin-4-ilo, R¹, R², R³ y R⁴ son átomos de flúor y R⁵ es un átomo de hidrógeno (compuesto 2n).

14. El método de las reivindicaciones 1 y 2 en el que Y es un radical 2-cloropiridin-4-ilo, R¹, R², R⁴ y R⁵ son átomos de flúor y R³ es un átomo de hidrógeno (compuesto 2p).

15. El método de las reivindicaciones 1 y 2 en el que Y es un radical 3-nitrofenilo, R¹ es un átomo de flúor y R², R³, R⁴ y R⁵ son átomos de hidrógeno (compuesto 3a).

ES 2 201 909 A1

16. El método de las reivindicaciones 1 y 2 en el que Y es un radical 3-nitrofenilo, R² es un átomo de flúor y R¹, R³, R⁴ y R⁵ son átomos de hidrógeno (compuesto 3b).

5 17. El método de las reivindicaciones 1 y 2 en el que Y es un radical 3-nitrofenilo, R¹ y R² son átomos de flúor y R³, R⁴ y R⁵ son átomos de hidrógeno (compuesto 3d).

18. El método de las reivindicaciones 1 y 2 en el que Y es un radical 3-nitrofenilo, R¹ y R⁴ son átomos de flúor y R², R³ y R⁵ son átomos de hidrógeno (compuesto 3f).

10 19. El método de las reivindicaciones 1 y 2 en el que Y es un radical 3-nitrofenilo, R¹, R³ y R⁵ son átomos de flúor y R² y R⁴ son átomos de hidrógeno (compuesto 3m).

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 201 909

② Nº de solicitud: 200201346

③ Fecha de presentación de la solicitud: **06.06.2002**

④ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ **Int. Cl.7:** A01N 47/30, 47/38

DOCUMENTOS RELEVANTES

| Categoría | Documentos citados | Reivindicaciones afectadas |
|-----------|---|----------------------------|
| X | HENRIE, R.N. y col. Activity optimization of pyridinyl N-oxide urea cytokinin mimics. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 1988, Vol. 36, Nº 3, páginas 626-633, ISSN 0021-8561. Página 628, tabla II. | 1-5,9 |
| X | US 4193788 A (OKAMOTO TOSIDO y col.) 18.03.1980, columna 4, líneas 12-13; columna 4, líneas 18-34, tabla A. | 1-3 |
| X | MOK, M.C. y col. Cytokinin activity of N-phenyl-N'-1,2,3-thiadiazol-5-urea. Phytochemistry. 1982, Vol. 21, Nº 7, páginas 1509-1511, ISSN 0031-9422. Página 1509, compuesto 9. | 1,2,4 |
| X | JP 56-131506 A (OKAMOTO, T. y col.) 15.10.1981 (resumen). HCAPLUS [en línea] [recuperado el 21.08.2003]. Recuperado de: STN International, Columbus, Ohio (EE.UU.). Nº de acceso 1982:47562. | 1-3 |
| X | JP 62-106003 A (NIPPON KAYAKU CO.) 16.05.1987 (resumen). HCAPLUS [en línea] [recuperado el 21.08.2003]. Recuperado de: STN International, Columbus, Ohio (EE.UU.). Nº de acceso 1987:593028. | 1,2,4,9 |
| X | BRUCE, M.I. y col. Cytokinin activity of some substituted ureas and thioureas. Proc. Roy. Society (London). 1996, Vol. 165, Nº 999, páginas 245-265. Página 259, tabla 8; página 261, tabla 10. | 1,2,16 |
| A | WO 0239987 A (NEUROSEARCH A/S) 23.05.2002, página 16, líneas 34-39; página 37, línea 29. | 1 |

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
28.08.2003

Examinador
E. Albarrán Gómez

Página
1/1