



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



① Número de publicación: **2 209 622**

② Número de solicitud: 200201347

⑤ Int. Cl.7: **A01N 47/36**
A01N 47/28

⑫

SOLICITUD DE PATENTE

A1

② Fecha de presentación: **06.06.2002**

④ Fecha de publicación de la solicitud: **16.06.2004**

④ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
16.06.2004

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

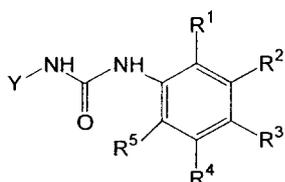
⑦ Agente: **No consta**

⑤ Título: **Fungicidas a base de derivados de *N*-(3-nitrofenil)-*N'*-fenil-, *N*-(2-cloropiridin-4-il)-*N'*-fenil- y *N*-(1,2,3-tiadiazol-5-il)-*N'*-fenil-ureas fluoradas para empleo en cultivos hortícolas y de plantas ornamentales.**

⑦ Resumen:

Fungicidas a base de derivados de *N*-(3-nitrofenil)-*N'*-fenil-, *N*-(2-cloropiridin-4-il)-*N'*-fenil- y *N*-(1,2,3-tiadiazol-5-il)-*N'*-fenil-ureas fluoradas para empleo en cultivos hortícolas y de plantas ornamentales.

Se describe un procedimiento para proteger plantas frente a enfermedades producidas por hongos fitopatógenos, y que consiste en aplicar a la planta y/o al área de cultivo una cantidad fungicidamente eficaz de una *N*-(3-nitrofenil)-, *N*-(2-cloropiridin-4-il)-, o *N*-(1,2,3-tiadiazol-5-il)-*N'*-fluorofenilureas de fórmulas (I), (II) y (III) respectivamente, en las que R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son átomos de hidrógeno o flúor en todas las combinaciones posibles. Particularmente destacable es la actividad fungicida de algunas de estas ureas frente a dos de los principales hongos de suelo implicados en el síndrome complejo denominado "colapso" que causa marchitez y la muerte de plantas del melón, *monosporascus cannonballus* y *acremonium cucurbitacearum*, cuyo crecimiento inhiben un 100% *in vitro* a concentraciones de sólo 1 ppm.



(I): Y = 3-nitrofenilo

(II): Y = 2-cloropiridin-4-ilo

(III): Y = 1,2,3-tiadiazol-5-ilo

ES 2 209 622 A1

DESCRIPCIÓN

Fungicidas a base de derivados de *N*-(3-nitrofenil)-*N'*-fenil-, *N*-(2-cloropiridin-4-il)-*N'*-fenil- y *N*-(1,2,3-tiadiazol-5-il)-*N'*-fenil-ureas fluoradas para empleo en cultivos hortícolas y de plantas ornamentales.

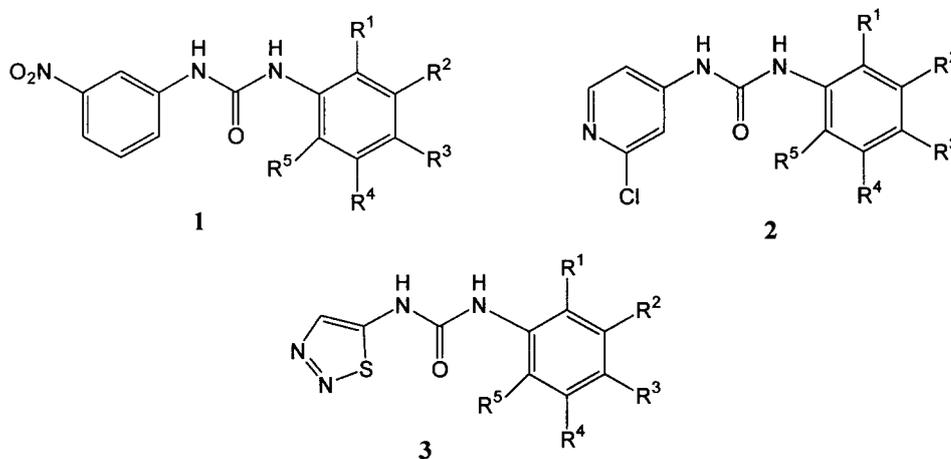
Campo técnico de la invención

La presente invención se encuadra dentro del campo técnico del control de plagas perjudiciales para el sector agrícola.

Más concretamente, la presente invención se centra en la preparación de derivados mono-, di-, tri-, tetra-, y pentafluorados en el anillo de fenilo de *N*-(3-nitrofenil)-*N'*-fenilurea, *N*-(2-cloropiridin-4-il)-*N'*-fenilurea y *N*-(1,2,3-tiadiazol-5-il)-*N'*-fenilurea y su utilización como ingredientes activos de formulados para el control de enfermedades causadas por hongos en plantas.

Estado de la técnica anterior a la invención

A pesar de la disponibilidad comercial de un gran número de productos con elevada actividad fungicida frente a los hongos de cultivos agrícolas, hortícolas y de plantas ornamentales, sigue existiendo necesidad de disponer de nuevos productos fungicidas debido a la constante tolerancia que los hongos fitopatógenos desarrollan frente a los fungicidas utilizados. Los compuestos con actividad fungicida utilizados actualmente en los formulados comerciales pertenecen a una gama muy variada de grupos químicos (ver por ejemplo: *Compendium of Pesticide Common Names: Fungicides* en http://www.hclrss.demon.co.uk/class_fungicides.html), pero muy pocos pertenecen al grupo de las arilureas, un conocido grupo de pesticidas ampliamente utilizado por sus características como herbicidas. Aunque han sido descritas diversas aril ureas con propiedades fungicidas [ver por ejemplo: Yasuo Yamada y otros, Patente US4127673 (1978) y Patente US4857556 (1989)], sólo la *N*-[(4-clorofenil)metil]-*N* ciclopentil-*N'*-fenilurea, comercialmente conocida como pencicurón, parece ser el único compuesto perteneciente al mencionado grupo de las arilureas registrado para su utilización como fungicida. En la amplia literatura disponible sobre la química y actividad de las arilureas se describe que los compuestos con las estructuras (1), (2), y (3), en las que los grupos R¹ a R⁵ son átomos de hidrógeno, exhiben importante actividad como estimuladores de la división celular y promotores de brotes en numerosas plantas, siendo por lo tanto utilizables como herbicidas y reguladores del crecimiento en determinados tipos de cultivos (Koichi Shudo, "Chemistry of phenyl urea cytokinin". En: Mok DWS y Mok MC (eds) *Cytokinins: Chemistry, Activity and Functions*, Capítulo 3, págs. 35-42. Boca Raton, USA: Ed. CRC Press).



De hecho, el compuesto (II), (2, R¹=R²=R³=R⁴=R⁵=H), comercialmente conocido como forclorfenuron, CPPU o KT-30, es ampliamente utilizado en horticultura para incrementar el tamaño y calidad de determinados frutos y el compuesto (III), (3, R¹=R²=R³=R⁴=R⁵=H), comercialmente conocido como tidiazuron o TDZ, es utilizado como defoliante en cultivos de algodón. También son conocidos algunos derivados fluorados en el anillo de fenilo de estos compuestos. Así, los compuestos (2: R¹=F, R²=R³=R⁴=R⁵=H), (2: R²=F, R¹=R³=R⁴=R⁵=H), (2: R³=F, R¹=R²=R⁴=R⁵=H), y (2: R²=R⁴=F, R¹=R³=R⁵=H) han sido descritos como promotores de división celular *in vitro* con potencial actividad fitorreguladora 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, págs. 626-633, (1988)]. Los compuestos (1, R¹=F, R²=R³=R⁴=R⁵=H), (1: R²=F, R¹=R³=R⁴=R⁵=H), (1: R³=F, R¹=R²=R⁴=R⁵=H) y (1: R¹=R⁴=F, R²=R³=R⁵=H) también son conocidos [Makoto Miyahara, *Chem. Pharm. Bull.* Vol. 34, págs. 1950-60 (1986)], pero solamente ha sido descrita la capacidad del derivado meta-fluorado para promover retención de clorofila e iniciar división celular *in vitro*, lo que también le cualifica como regulador del crecimiento (Michael I. Bruce y otros, *Phytochemistry*, Vol. 12, págs. 995-1003, 1973). Sin embargo y hasta el momento, es desconocido si alguno de estos compuestos posee actividad fungicida y puede ser utilizado para el control de infecciones producidas por hongos fitopatógenos.

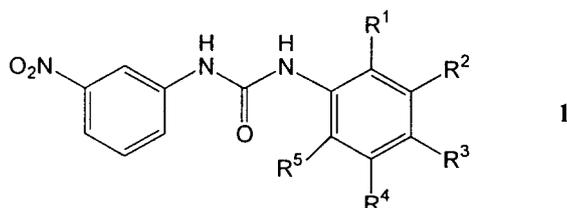
Es conocida la importancia que la sustitución de átomos de hidrógeno por átomos de flúor puede tener en la actividad biológica de los productos orgánicos. Como se ha mostrado recientemente, no sólo el número de posiciones fluoradas sino también el patrón de sustitución puede provocar notables variaciones 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, págs. 9620-9627, 2001). En este sentido y en relación con el interés por estudiar la influencia que la fluoración del sistema arílico puede tener en la actividad biológica de las arilureas del tipo de las indicadas anteriormente, los autores de la presente invención han preparado la mayor parte de los compuestos mono-, di-, tri-, tetra- y penta-fluorofenil sustituidos correspondientes a los sistemas (1), (2) y (3) y han realizado un detallado estudio de la actividad de cada uno de ellos. Habiendo encontrado que muchos de los miembros de estas pequeñas librerías de fluorofenil ureas presentan una elevada actividad fungicida, incluso a concentraciones muy bajas, frente a determinados hongos fitopatógenos, lo que hace que puedan ser utilizados para el control de los mismos y las enfermedades que provocan en plantas.

15 Descripción de la invención

La presente invención se refiere a la preparación de N-(3-nitrofenil)-N'-fenil-, N-(2-cloropiridin-4-il)-N'-fenil y N-(1,2,3-tiadiazol-5-il)-N'-fenil ureas fluoradas en el anillo de fenilo y su uso en el control de determinados hongos fitopatógenos.

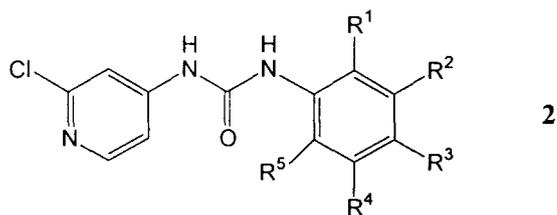
Los compuestos activos como fungicidas recogidos en esta invención comprenden N-(3-nitrofenil)-N'-fenil-ureas de fórmula general (1), N-(2-cloropiridin-4-il)-N'-fenil-ureas de fórmula general (2), y N-(1,2,3-tiadiazol-5-il)-N'-fenil-ureas de fórmula general (3), en las que R¹, R², R³, R⁴, y R⁵ representan 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. Estos compuestos se listan en las Tablas 1-3, en la que también se recoge la propiedad física (punto de fusión) que les caracteriza.

TABLA 1



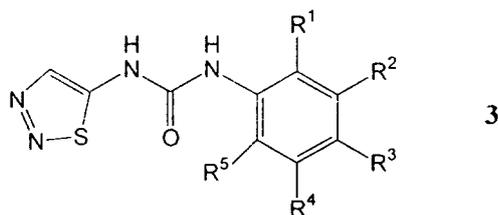
Compuesto	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	p.f. (°C)	Nombre del compuesto
I	H	H	H	H	H	205-208	1-(3-nitrofenil)-3-fenilurea
1a	F	H	H	H	H	189-190	1-(2-fluorofenil)-3-(3-nitrofenil)urea
1b	H	F	H	H	H	194-196	1-(3-fluorofenil)-3-(3-nitrofenil)urea
1c	H	H	F	H	H	213-214	1-(4-fluorofenil)-3-(3-nitrofenil)urea
1d	F	F	H	H	H	210-213	1-(2,3-difluorofenil)-3-(3-nitrofenil)urea
1e	F	H	F	H	H	209-211	1-(2,4-difluorofenil)-3-(3-nitrofenil)urea
1f	F	H	H	F	H	210-212	1-(2,5-difluorofenil)-3-(3-nitrofenil)urea
1g	F	H	H	H	F	207-209	1-(2,6-difluorofenil)-3-(3-nitrofenil)urea
1h	H	F	F	H	H	210-213	1-(3,4-difluorofenil)-3-(3-nitrofenil)urea
1i	H	F	H	F	H	212-214	1-(3,5-difluorofenil)-3-(3-nitrofenil)urea
1j	F	F	F	H	H	217-219	1-(2,3,4-trifluorofenil)-3-(3-nitrofenil)urea
1k	F	F	H	H	F	204-205	1-(2,3,6-trifluorofenil)-3-(3-nitrofenil)urea
1l	F	H	F	F	H	218-221	1-(2,4,5-trifluorofenil)-3-(3-nitrofenil)urea
1m	F	H	F	H	F	209-212	1-(2,4,6-trifluorofenil)-3-(3-nitrofenil)urea
1n	F	F	F	F	H	203-205	1-(2,3,4,5-tetrafluorofenil)-3-(3-nitrofenil)urea
1o	F	F	F	H	F	207-209	1-(2,3,4,6-tetrafluorofenil)-3-(3-nitrofenil)urea
1p	F	F	H	F	F	213-216	1-(2,3,5,6-tetrafluorofenil)-3-(3-nitrofenil)urea
1q	F	F	F	F	F	210-212	1-(2,3,4,5,6-pentafluorofenil)-3-(3-nitrofenil)urea

TABLA 2



Compuesto	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	p.f. (°C)	Nombre del compuesto
II	H	H	H	H	H	172-175	1-(2-cloropiridin-4-il)-3-fenilurea
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

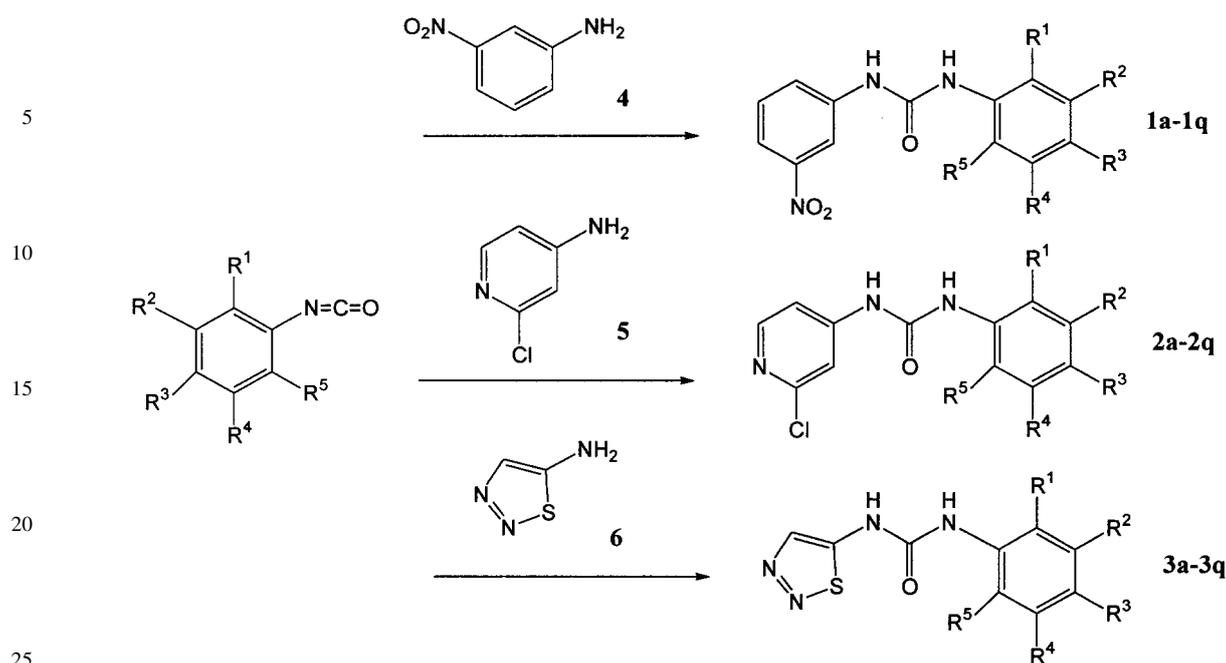
TABLA 3



Compuesto	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	p.f. (°C)	Nombre del compuesto
III	H	H	H	H	H	217-219	1-fenil-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea
3a	F	H	H	H	H	242 (desc.)	1-(2-fluorofenil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea
3b	H	F	H	H	H	238 (desc.)	1-(3-fluorofenil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea
3c	H	H	F	H	H	259 (desc.)	1-(4-fluorofenil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea
3d	F	F	H	H	H	229-230	1-(2,3-difluorofenil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea
3e	F	H	F	H	H	225 (desc.)	1-(2,4-difluorofenil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea
3f	F	H	H	F	H	255 (desc.)	1-(2,5-difluorofenil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea
3g	F	H	H	H	F	216 (desc.)	1-(2,6-difluorofenil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea
3h	H	F	F	H	H	239 (desc.)	1-(3,4-difluorofenil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea
3i	H	F	H	F	H	227 (desc.)	1-(3,5-difluorofenil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea
3j	F	F	F	H	H	263 (desc.)	1-(2,3,4-trifluorofenil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea
3k	F	F	H	H	F	256 (desc.)	1-(2,3,6-trifluorofenil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea
3l	F	H	F	F	H	245 (desc.)	1-(2,4,5-trifluorofenil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea
3m	F	H	F	H	F	244-245	1-(2,4,6-trifluorofenil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea
3n	F	F	F	F	H	263-266	1-(2,3,4,5-tetrafluorofenil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea
3o	F	F	F	H	F	255 (desc.)	1-(2,3,4,6-tetrafluorofenil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea
3p	F	F	H	F	F	255-258	1-(2,3,5,6-tetrafluorofenil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea
3q	F	F	F	F	F	260-265	1-(2,3,4,5,6-pentafluorofenil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea

La preparación de los compuestos fluorados recogidos en la invención puede efectuarse por alguno de los métodos indicados a continuación.

(a) Por reacción de un fenil isocianato mono-, di-, tri-, tetra- o penta-fluorado, preparado por métodos convencionales a partir de la anilina fluorada correspondiente, con 3-nitroanilina (4) para la preparación de los compuestos (1a) a (1q), con 2-cloro-4-aminopiridina (5) para la preparación de los compuestos (2a) a (2q), y con 5-amino[1,2,3]tiadiazol (6) para la preparación de los compuestos (3a) a (3q). Las aminas requeridas para las transformaciones anteriores están disponibles comercialmente, vg. (4), o pueden prepararse por métodos descritos previamente como en el caso de la amina (5) [Robert N. Henrie II y otros, Patente US4808722 (1989)] y la amina (6) [Mamuro Nakai y otros, Patente US4269982 (1981); Katsumasa Harada y otros, *Heterocycles*, Vol. 44, págs. 197-201 (1997)]. Estas preparaciones pueden representarse por las siguientes reacciones, en las que los grupos R¹ a R⁵ tienen el mismo significado que en las tablas 1 a 3.



30 (b) Por reacción de 1-isocianato-3-nitrobenzono (7), 2-cloro-4-isocianatopiridina (8) ó 5-isocianato-[1,2,3]tiadiazol (9) con una anilina mono-, di-, tri-, tetra- o pentafluorada para la preparación de las ureas (1a-1q), (2a-2q) y (3a-3q), respectivamente. Los isocianatos (7), (8) y (9) son compuestos ya descritos en la literatura que pueden prepararse por métodos convencionales por reacción de las aminas (5) y (6) mencionadas en el apartado (a) con fosgeno, trifosgeno, carbonildiimidazol, etc.

35 (c) Por reacción de 3-nitrobenzoyl azida (10), 2-cloroisonicotinoyl azida (11) ó [1,2,3]tiadiazol-5-carbonil azida (12) con una anilina mono-, di-, tri-, tetra- o pentafluorada para la preparación de las ureas (1a-1q), (2a-2q) y (3a-3q), respectivamente. Las carbonil azidas (10), (11) y (12) ya han sido descritas previamente en la literatura y pueden prepararse utilizando métodos convencionales en dos etapas a partir de los correspondientes ácidos carboxílicos, ácido 3-nitrofenil benzoico, ácido 2-cloroisonicotínico y ácido [1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico, respectivamente. En primer lugar se lleva a cabo la formación del cloruro de ácido por reacción con cloruro de tionilo y a continuación reacción de este con azida sódica.

40

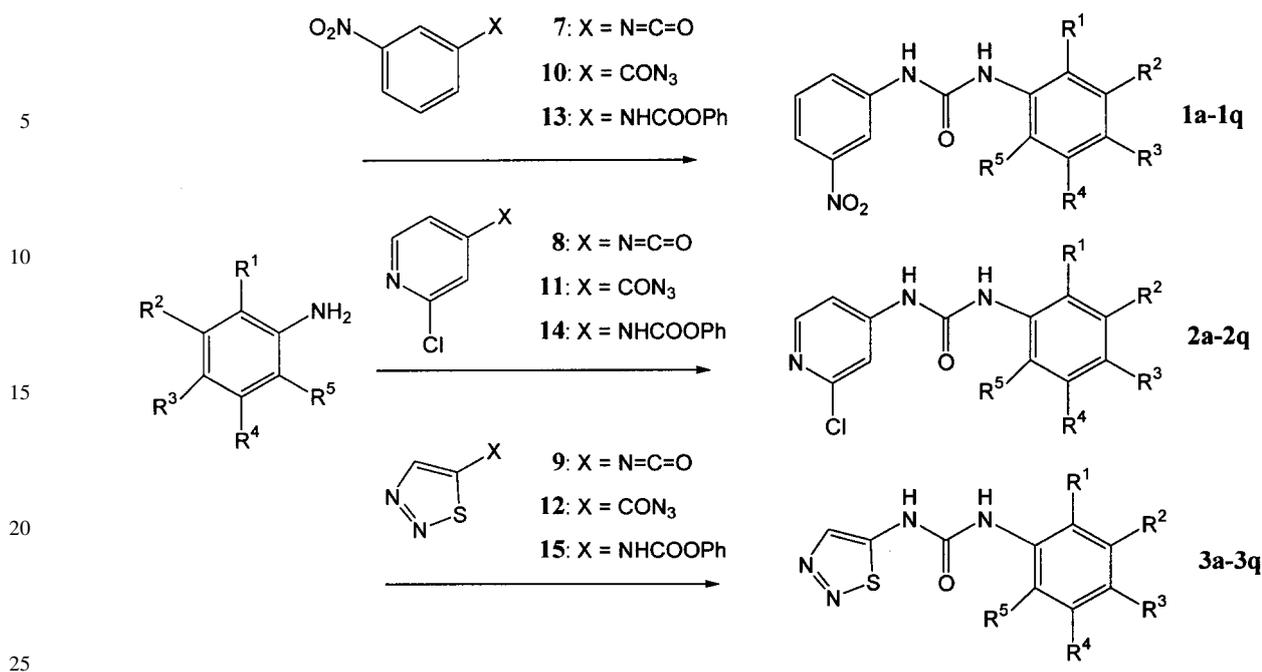
45 (d) Por reacción de (3-nitrofenil)carbamato de fenilo (13), (2-cloropiridin-4-il)-carbamato de fenilo (14) o [1,2,3]tiadiazol-5-il-carbamato de fenilo (15) con una anilina mono-, di-, tri-, tetra- o pentafluorada para la preparación de las ureas (1a-1q), (2a-2q) y (3a-3q), respectivamente. La preparación de los carbamatos (13), (14) y (15) puede efectuarse utilizando procedimientos convencionales por reacción de las aminas (4), (5) y (6), respectivamente, con cloroformiato de fenilo.

50 Las preparaciones implicadas en los procedimientos descritos en los apartados (b), (c) y (d) pueden representarse por las reacciones químicas recogidas en el siguiente esquema, en el que los grupos R^1 a R^5 tienen el mismo significado que en las tablas 1 a 3.

55

60

65



En todas las transformaciones recogidas más arriba 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 del rendimiento del proceso. Los disolventes más adecuados para los procedimientos (a), (b) y (c) son benceno, tolueno y xileno. Para el procedimiento recogido en el apartado (d) el disolvente más adecuado es dimetilsulfóxido, aunque otros disolventes como los mencionados previamente pueden ser utilizados con rendimientos inferiores. Las temperaturas adecuadas para efectuar estas transformaciones varían entre 0°C y 150°C, aunque los mejores resultados se obtienen entre 20 y 80°C para los procedimientos (a) y (b) y entre 80 y 90°C para los procedimientos (c) y (d). El tiempo de reacción está comprendido entre 1 h y 24 h, variando considerablemente de unos sistemas a otros y requiriéndose los tiempos más cortos para las transformaciones que implican la condensación de sistemas arílicos poco fluorados, que se incrementan notablemente con el grado de fluoración del mismo, particularmente en el caso de los procedimientos (b), (c) y (d).

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de los compuestos de la invención.

(A) Preparación de la 1-(3,5-difluorofenil)-3-(3-nitrofenil)urea (1i) a partir del 1-isocianato-3-nitrobenzeno (7)

Una disolución de 1,10 g (8,52 mmol) de la 3,5-difluoroanilina en 3 mL de tolueno seco se añadió bajo condiciones anhidras sobre una disolución 1,27 g (7,74 mmol) de 1-isocianato-3-nitrobenzeno (7) 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 sólido amarillo resultante se seca a vacío durante toda la noche, obteniéndose 2,16 g (95%) de 1-(3,5-difluorofenil)-3-(3-nitrofenil)urea (1i). Cristalizada de hexano-acetona, presenta un punto de fusión de 212-214°C. Espectro de IR: 3366, 1678, 1616, 1567, 1523, 1344, 1119 y 843 cm⁻¹; Espectro de masas de alta resolución (EMAR): calcd para C₁₃H₉F₂N₃O₃ 293,0612, encontrado 293,0615; RMN ¹H: (d₆-DMSO) δ 9,39 (1H, s), 9,26 (1H, s), 8,52 (1H, dd), 7,84 (1H, ddd), 7,73 (1H, ddd), 7,57 (1H, dd), 7,21 (2H, dd), 6,82 (1H, dddd).

(B) Preparación de la 1-(2,3,4-trifluorofenil)-3-(3-nitrofenil)urea (1j) a partir del (3-nitrofenil) carbamato de fenilo (13)

(i) Preparación del (3-nitrofenil)carbamato de fenilo (13)

A una disolución agitada de 1,0 g (7,3 mmol) de 3-nitroanilina en 16,2 mL de THF seco se adicionaron bajo condiciones anhidras y de forma consecutiva, 0,74 mL (9,1 mmol) de piridina seca y 0,94 mL (7,5 mmol) de cloroforniato de fenilo. Después de 45 minutos la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la disolución se lavó sucesivamente con disolución 1M de HCl, agua fría, disolución acuosa saturada de NaHCO₃, y salmuera. El extracto orgánico se secó sobre MgSO₄ anhidro. Tras filtrar y evaporar el disolvente a presión reducida se obtuvo un sólido amarillento que se purificó por lavado con una mezcla de hexano-éter 9:1, para obtener 1,75 g (93%) de (3-nitrofenil)carbamato de fenilo (13). Cristalizado de hexano-acetona presentó un punto de fusión de 126-127°C.

ES 2 209 622 A1

(ii) Preparación de la 1-(2,3,4-trifluorofenil)-3-(3-nitrofenil)urea (1j)

Una disolución de 499,6 mg (1,94 mmol) del carbamato de fenilo (13) y 292,5 mg (1,99 mmol) de la 2,3,4-trifluoroanilina en 5,0 mL DMSO seco se calentó a 85°C bajo atmósfera inerte hasta que por cromatografía de capa fina se observó la práctica completa consumición de los materiales (aproximadamente 22 horas). Pasado este tiempo la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó sucesivamente con agua, solución acuosa al 10% de NaHCO₃ y salmuera. Tras secar la fase orgánica sobre MgSO₄ anhidro, filtrar y evaporar el disolvente a presión reducida se obtuvo un residuo sólido que se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice, utilizando una mezcla de hexano-acetato de etilo 7:3 como eluyente, para dar 484,6 mg (80%) de la 1-(2,3,4-trifluorofenil)-3-(3-nitrofenil) urea (1j) como un sólido amarillento. Cristalizada de hexano-acetona presentó un punto de fusión de 217-219°C. Espectro de IR: 3393, 3332, 1662, 1624, 1569, 1515, 1446, 1345, 1258, 1029, 806 y 677 cm⁻¹; EMAR: calcd para C₁₃H₈F₃N₃O₃ 311, 0518, encontrado 311,0510; RMN ¹H: (d₆-DMSO) δ 9,50 (1H, s), 8,77 (1H, s), 8, 51 (1H, dd), 7,81 (1H, ddd), 7,79 (1H, dddd), 7,64 (1H, ddd), 7,54 (1H, dd) y 7,24 (1H, dddd).

15 (C) Preparación de la 1-(2-cloropiridin-4-il)-3-(2,3,6-trifluorofenil)urea (2k) a partir de la 2-cloroisonicotinoil azida (11)

(i) Preparación del ácido 2-cloroisonicotínico

20 Una disolución de 10,0 g (72 mmol) del N-óxido del ácido isonicotínico en 20 mL de POCl₃ (215 mmol) se calentó a 110°C durante 3 días. Pasado este tiempo el exceso de POCl₃ 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. 25 Cristalizado de acetona presentó un punto de fusión de 222-223°C.

(ii) Preparación del cloruro de 2-cloroisonicotinoilo

30 Una disolución de 8,38 g (53 mmol) del ácido 2-cloroisonicotínico en 30 mL de SOCl₂ (411 mmol) se calentó a 80°C durante 2 horas. Pasado este tiempo el exceso de SOCl₂ 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 (11)

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 NaN₃ (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 MgSO₄ 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 (11). Cristalizada de acetona presentó un punto de fusión de 193-195°C.

45 (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 2,3,6-trifluoroanilina 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 (11) 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, presenta un punto de fusión de 180-182°C. Espectro de IR: 3327, 3044, 1668, 1634, 1588, 1535, 1509, 1486, 1381, 1253, 1081, 993 y 815 cm⁻¹; EMAR: calcd para C₁₂H₇ClF₃N₃O 301, 0230, encontrado 301,0228; RMN ¹H: (d₆-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).

(D) Preparación de la 1-(2-cloropiridin-4-il)-3-(2,3,4,5,6-pentafluorofenil)urea (2q) a partir de la 2-cloro-4-isocianatopiridina (8)

60 (i) Preparación de la 2-cloro-4-isocianatopiridina (8)

A una disolución agitada de 300,0 mg (2,33 mmol) de la 2-cloro-4-aminopiridina (5) 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 durante 5 horas. Pasado este tiempo la fase orgánica se extrajo con diclorometano y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Tras filtrar y evaporar el disolvente a presión reducida se obtuvieron 270,3 mg (75%) de la 2-cloro-4-isocianatopiridina (8) como un sólido amarillento.

ES 2 209 622 A1

(ii) Preparación de la 1-(2-cloropiridin-4-il)-3-(2,3,4,5,6-pentafluorofenil)urea (2q)

Una disolución de 110,3 mg (0,60 mmol) de la 2,3,4,5,6-pentafluoroanilina en 0,5 mL de tolueno seco se añadió bajo condiciones anhidras sobre una disolución de 90,3 mg (0,58 mmol) de la 2-cloro-4-isocianatopiridina (8) disuelta en 0,5 mL del mismo disolvente. La mezcla se calentó a reflujo con agitación, observando la formación de un sólido blanco correspondiente a la urea formada. 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 145,8 mg (7496) de 1-(2-cloropiridin-4-il)-3-(2,3,4,5,6-pentafluorofenil)urea (2q). Cristalizada de hexano-acetona, presenta un punto de fusión de 211-212°C. Espectro de IR: 3242, 3179, 1697, 1594, 1534, 1516, 1493, 1274, 1221, 1010, 994 y 978 cm⁻¹; EMAR: calcd para C₁₂H₅ClF₅N₃O 337,0041, encontrado 337,0035; RMN ¹H: (d₆-DMSO) δ 9,81 (1H, s), 8,88 (1H, s), 8,17 (1H, d), 7,58 (1H, d) y 7,33 (1H, dd).

(E) Preparación de la 1-(3,5-difluorofenil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea (3i) a partir de la [1,2,3]tiadiazol-5-carbonil azida (12)

(i) Preparación de la [1,2,3]tiadiazol-5-carbonil azida (12)

Una disolución de 3,0 g (23 mmol) del ácido 5-[1,2,3]tiadiazolil carboxílico [Preparado según: Friedrich Arndt y otros, Patente US4177054 (1979)] en 10,0 mL de SOCl₂ (137 mmol) se calentó a 80°C durante 2 horas. Pasado este tiempo el exceso de SOCl₂ se destiló a presión reducida (40°C, 210 mmHg) obteniéndose un residuo amarillento sobre el que se adicionaron 10,0 mL de tolueno seco y nuevamente se destiló a presión reducida (85°C, 50 mmHg). El aceite amarillo obtenido se empleó en la siguiente etapa sin necesidad de purificación.

Una disolución de 3,4 g (23 mmol) del cloruro de 5-[1,2,3]tiadiazolilo, obtenido en la etapa anterior disuelto en 13,5 mL de acetona seca se adicionó gota a gota sobre una disolución de 1,66 g (26 mmol) de NaN₃ disuelta en 10 mL de agua. Después de comprobar por cromatografía de capa fina la completa consumición del cloruro de partida (aproximadamente 1 hora), la mezcla de reacción se extrajo con hexano. El extracto orgánico se secó sobre MgSO₄ anhidro. Tras filtrar y evaporar el disolvente a presión reducida se obtuvieron 2,6 g (74% desde el ácido) de la [1,2,3]tiadiazol-5-carbonil azida (12) como un aceite amarillo.

(ii) Preparación de la 1-(3,5-difluorofenil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea (3i)

Sobre una disolución de 417,5 mg (3,23 mmol) de 3,5-difluoroanilina en 2,3 mL de tolueno seco, a reflujo y con agitación se añadió una disolución de 455,6 mg (2,94 mmol) de la [1,2,3]tiadiazol-5-carbonil azida (12) disuelta en 2,3 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 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 secó a vacío durante toda la noche, obteniéndose 760,3 mg (92%) de 1-(3,5-difluorofenil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea (3i). Cristalizada de hexano-acetona funde a 227°C con descomposición. Espectro de IR: 3291, 3169, 3106, 2972, 1710, 1616, 1566, 1477, 1310, 1250, 1196, 1120, 977, 730 y 660 cm⁻¹; EMAR: calcd para C₉H₆F₂N₄OS 256, 0230, encontrado 256, 0232; RMN ¹H: (d₆-DMSO) δ 11,10 (1H, s), 9,86 (1H, s), 8,62 (1H, s), 7,21 (2H, dd), 6,88 (1H, dddd).

(F) Preparación de la 1-(2,3,4,6-tetrafluorofenil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea (3o) a partir de la [1,2,3]tiadiazol-5-carbonil azida (12)

Sobre una disolución de 630 mg (3,816 mmol) de 2,3,4,6-tetrafluoroanilina en 3,5 mL de tolueno seco, a reflujo y con agitación se añadió lentamente una disolución de 536,0 mg (3,458 mmol) de la [1,2,3]tiadiazol-5-carbonil azida (12) disuelta en 3,5 mL del mismo disolvente. Después de 2 horas a reflujo, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el sólido formado se filtró a vacío, lavándose sucesivamente con una mezcla de hexano-tolueno 1:1 y hexano. El sólido amarillento obtenido se extrajo varias veces con acetona. Los extractos de acetona se concentraron a presión reducida para obtener 850,7 mg (85%) de la 1-(2,3,4,6-tetrafluorofenil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea (3o). Cristalizada de hexano-acetona presentó un punto de fusión de 255°C (desc.); Espectro de IR: 3262, 3228, 3164, 3072, 2967, 1702, 1570, 1499, 1484, 1307, 1072, 816 y 793 cm⁻¹; EMAR: calcd para C₉H₄F₄N₄OS 292, 0042, encontrado 292,0050; RMN ¹H: (d₆-DMSO) δ 11,36 (1H, s), 9,28 (1H, s), 8,57 (1H, s), 7,66 (1H, dddd).

(G) Preparación de la 1-(2,3,4,5,6-pentafluorofenil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea (3q) a partir de la [1,2,3]tiadiazol-5-carbonil azida (12)

Sobre una disolución agitada de 285,3 mg (1,54 mmol) de la 2,3,4,5,6-pentafluoroanilina en 2 mL de benceno seco a reflujo se añadió lentamente una disolución de 219,6 mg (1,40 mmol) de la [1,2,3]tiadiazol-5-carbonil azida (12) en 2 mL del mismo disolvente. Después de 4 horas a reflujo, el disolvente se eliminó a vacío y el residuo resultante se depositó sobre una pequeña columna de silicagel que se eluyó con acetona. Tras evaporación de la acetona se obtuvieron 313 mg (71%) de la 1-(2,3,4,5,6-pentafluorofenil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea (3q) como un sólido. Cristalizada de DMSO-H₂O presentó un punto de fusión de 260-265°C. Espectro de IR: 3276, 3225, 3006, 1713, 1578, 1528, 1505, 1308, 1197 y 970 cm⁻¹; EMAR: calcd para C₉H₃FSN₄OS 309,9948, encontrado 309,9950; RMN ¹H: (d₆-DMSO) δ 11,44 (1H, s), 9,52 (1H, s), 8,59 (1H, s).

ES 2 209 622 A1

Siguiendo procedimientos análogos a los descritos en los párrafos precedentes se prepararon las siguientes ureas fluoradas:

1-(Fluorofenil)-3-(3-nitrofenil)ureas

5

1-(2-Fluorofenil)-3-(3-nitrofenil)urea (1a)

Espectro de IR: 3283, 3081, 1646, 1598, 1563, 1526, 1348, 1252, 1194, 1108 y 758 cm^{-1} ; EMAR: calcd para $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{FN}_3\text{O}_3$ 275,0706, encontrado 275,0697; RMN ^1H : (d_6 -DMSO) δ 9,52 (1H, s), 8,64 (1H, d), 8,54 (1H, dd), 8,08 (1H, ddd), 7,81 (1H, ddd), 7,63 (1H, ddd), 7,53 (1H, dd), 7,22 (1H, ddd), 7,12 (1H, ddd) y 7,02 (1H, ddd).

10

1-(3-Fluorofenil)-3-(3-nitrofenil)urea (1b)

Espectro de IR: 3370, 1676, 1561, 1509, 1346, 1272, 1209, 833 y 733 cm^{-1} ; EMAR: calcd para $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{FN}_3\text{O}_3$ 275,0706, encontrado 275,0714; RMN ^1H : (d_6 -DMSO) δ 9,28 (1H, s), 9,08 (1H, s), 8,54 (1H, dd), 7,83 (1H, ddd), 7,71 (1H, ddd), 7,56 (1H, dd), 7,48 (1H, ddd), 7,31 (1H, ddd), 7,16 (1H, ddd) y 6,81 (1H, dddd).

15

1-(4-Fluorofenil)-3-(3-nitrofenil)urea (1c)

Espectro de IR: 3292, 3087, 1644, 1599, 1557, 1523, 1347, 1280, 1229, 733 y 686 cm^{-1} ; EMAR: calcd para $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{FN}_3\text{O}_3$ 275,0706, encontrado 275,0705; RMN ^1H : (d_6 -DMSO) δ 9,21 (1H, s), 8,87 (1H, s), 8,54 (1H, dd), 7,81 (1H, ddd), 7,70 (1H, ddd), 7,55 (1H, dd), 7,48 (2H, dd) y 7,13 (2H, dd).

20

1-(2,3-Difluorofenil)-3-(3-nitrofenil)urea (1d)

Espectro de IR: 3366, 3097, 1678, 1616, 1567, 1523, 1427, 1344, 1119, 981 y 842 cm^{-1} ; EMAR: calcd para $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$ 293,0612, encontrado 293,0623; RMN ^1H : (d_6 -DMSO) δ 9,57 (1H, s), 8,86 (1H, d), 8,57 (1H, dd), 7,91 (1H, dddd), 7,85 (1H, ddd), 7,67 (1H, ddd), 7,57 (1H, dd), 7,13 (1H, dddd) y 7,07 (1H, dddd).

25

1-(2,4-Difluorofenil)-3-(3-nitrofenil)urea (1e)

Espectro de IR: 3397, 3373, 1722, 1562, 1521, 1426, 1341, 1189, 844, 795 y 737 cm^{-1} ; EMAR: calcd para $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$ 293,0612, encontrado 293,0613; RMN ^1H : (d_6 -DMSO) δ 9,51 (1H, s), 8,63 (1H, s), 8,56 (1H, dd), 8,03 (1H, ddd), 7,83 (1H, ddd), 7,66 (1H, ddd), 7,56 (1H, dd), 7,32 (1H, ddd) y 7,06 (1H, dddd).

30

1-(2,5-Difluorofenil)-3-(3-nitrofenil)urea (1f)

Espectro de IR: 3395, 1721, 1557, 1518, 1341, 1212, 800 y 725 cm^{-1} ; EMAR: calcd para $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$ 293,0612, encontrado 293,0618; RMN ^1H : (d_6 -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).

35

1-(2,6-Difluorofenil)-3-(3-nitrofenil)urea (1g)

Espectro de IR: 3358, 3267, 1668, 1600, 1555, 1468, 1345, 1002, 800 y 720 cm^{-1} ; EMAR: calcd para $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$ 293,0612, encontrado 293,0610; RMN ^1H : (d_6 -DMSO) δ 9,52 (1H, s), 8,52 (1H, dd), 8,33 (1H, s), 7,82 (1H, ddd), 7,75 (1H, ddd), 7,55 (1H, dd), 7,33 (1H, dddd) y 7,16 (2H, dd).

45

1-(3,4-Difluorofenil)-3-(3-nitrofenil)urea (1h)

Espectro de IR: 3368, 1676, 1565, 1515, 1345, 1214, 801 y 734 cm^{-1} ; EMAR: calcd para $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$ 293,0612, encontrado 293,0615; RMN ^1H : (d_6 -DMSO) δ 9,29 (1H, s), 9,06 (1H, s), 8,53 (1H, dd), 7,83 (1H, ddd), 7,71 (1H, ddd), 7,66 (1H, ddd), 7,56 (1H, dd), 7,35 (1H, ddd) y 7,18-7,13 (1H, m).

50

1-(2,3,6-Trifluorofenil)-3-(3-nitrofenil)urea (1k)

Espectro de IR: 3326, 3292, 1671, 1601, 1568, 1529, 1510, 1349, 1238, 955 y 816 cm^{-1} ; EMAR: calcd para $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ 311,0518, encontrado 311,0522; RMN ^1H : (d_6 -DMSO) δ 9,55 (1H, s), 8,52 (1H, s), 8,47 (1H, dd), 7,79 (1H, ddd), 7,72 (1H, ddd), 7,52 (1H, dd), 7,38 (1H, dddd) y 7,18 (1H, dddd).

55

1-(2,4,5-Trifluorofenil)-3-(3-nitrofenil)urea (1l)

Espectro de IR: 3396, 2361, 2342, 1725, 1560, 1523, 1341, 1276, 1194 y 742 cm^{-1} ; EMAR: calcd para $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ 311,0518, encontrado 311,0512; RMN ^1H : (d_6 -DMSO) δ 9,51 (1H, s), 8,80 (1H, s), 8,53 (1H, dd), 8,13 (1H, ddd), 7,82 (1H, ddd), 7,70-7,56 (2H, m) y 7,54 (1H, dd).

60

1-(2,4,6-Trifluorofenil)-3-(3-nitrofenil)urea (1m)

Espectro de IR: 3285, 1662, 1642, 1562, 1529, 1346, 1123, 1031, 999 y 733 cm^{-1} ; EMAR: calcd para $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$

65

ES 2 209 622 A1

311,0518, encontrado 311,0523; RMN ¹H: (d₆-DMSO) δ 9,56 (1H, s), 8,50 (1H, dd), 8,25 (1H, s), 7,83 (1H, ddd), 7,75 (1H, ddd), 7,54 (1H, dd) y 7,28 (2H, dd).

5 *1-(2,3,4,5-Tetrafluorofenil)-3-(3-nitrofenil)urea (1n)*

Espectro de IR: 3401, 3369, 1714, 1636, 1557, 1523, 1472, 1352, 737 y 669 cm⁻¹; EMAR: calcd para C₁₃H₇F₄N₃O₃ 329,0424, encontrado 329,0434; RMN ¹H: (d₆-DMSO) δ 9,52 (1H, s), 8,97 (1H, s), 8,50 (1H, dd), 7,98 (1H, dddd), 7,81 (1H, ddd), 7,60 (1H, ddd) y 7,53 (1H, dd).

10 *1-(2,3,4,6-Tetrafluorofenil)-3-(3-nitrofenil)urea (1o)*

Espectro de IR: 3288, 1666, 1644, 1568, 1529, 1497, 1349, 1068 y 733 cm⁻¹; EMAR: calcd para C₁₃H₇F₄N₃O₃ 329,0424, encontrado 329,0425; RMN ¹H: (d₆-DMSO) δ 9,62 (1H, s), 8,51 (1H, dd), 8,50 (1H, s), 7,84 (1H, ddd), 7,77 (1H, ddd), 7,69-7,55 (1H, dddd) y 7,57 (1H, dd).

15 *1-(2,3,5,6-Tetrafluorofenil)-3-(3-nitrofenil)urea (1p)*

Espectro de IR: 3358, 3268, 3231, 1680, 1554, 1506, 1480, 1347, 1229 y 938 cm⁻¹; EMAR: calcd para C₁₃H₇F₄N₃O₃ 329,0424, encontrado 329,0423; RMN ¹H: (d₆-DMSO) δ 9,62 (1H, s), 8,77 (1H, s), 8,48 (1H, dd), 7,82 (1H, ddd), 7,79 (1H, dddd), 7,73 (1H, ddd) y 7,54 (1H, dd).

20 *1-(2,3,4,5,6-Pentafluorofenil)-3-(3-nitrofenil)urea (1q)*

Espectro de IR: 3354, 3271, 3228, 1673, 1562, 1529, 1497, 1344, 1010 y 979 cm⁻¹; EMAR: calcd para C₁₃H₆F₅N₃O₃ 347,0329, encontrado 347,0344; RMN ¹H: (d₆-DMSO) δ 9,62 (1H, s), 8,71 (1H, s), 8,47 (1H, dd), 7,82 (1H, ddd), 7,74 (1H, ddd) y 7,54 (1H, dd).

1-(2-Cloropiridin-4-il)-3-(fluorofenil)ureas

30 *1-(2-Cloropiridin-4-il)-3-(2-fluorofenil)urea (2a)*

Espectro de IR: 3397, 3250, 3050, 1729, 1595, 1534, 1453, 1309, 1206, 992 y 752 cm⁻¹; EMAR: calcd para C₁₂H₉ClFN₃O 265,0418, encontrado 265,0428; RMN ¹H: (d₆-DMSO) δ 9,67 (1H, s), 8,81 (1H, s), 8,18 (1H, d), 8,05 (1H, ddd), 7,66 (1H, d), 7,28 (1H, dd), 7,25 (1H, ddd), 7,16 (1H, ddd) y 7,09 (1H, ddd).

35 *1-(2-Cloropiridin-4-il)-3-(3-fluorofenil)urea (2b)*

Espectro de IR: 3386, 3274, 3088, 3050, 1734, 1625, 1601, 1584, 1564, 1498, 1479, 1445, 1275, 1198, 923 y 774 cm⁻¹; EMAR: calcd para C₁₂H₉ClFN₃O 265,0418, encontrado 265,0421; RMN ¹H: (d₆-DMSO) δ 9,43 (1H, s), 9,22 (1H, s), 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).

1-(2-Cloropiridin-4-il)-3-(4-fluorofenil)urea (2c)

Espectro de IR: 3338, 3274, 3151, 3126, 3075, 1744, 1593, 1548, 1507, 1303, 1252, 1185, 992 y 831 cm⁻¹; EMAR: calcd para C₁₂H₉ClFN₃O 265,0418, encontrado 265,0411; RMN ¹H: (d₆-DMSO) δ 9,37 (1H, s), 9,02 (1H, s), 8,16 (1H, d), 7,63 (1H, d), 7,46 (2H, dd), 7,31 (1H, dd) y 7,14 (2H, dd).

1-(2-Cloropiridin-4-il)-3-(2,3-difluorofenil)urea (2d)

Espectro de IR: 3405, 3250, 3152, 3049, 1720, 1630, 1584, 1544, 1510, 1465, 1393, 1307, 1260, 1216, 1178 y 993 cm⁻¹; EMAR: calcd para C₁₂H₈ClF₂N₃O 283,0324, encontrado 283,0315; RMN ¹H: (d₆-DMSO) δ 9,67 (1H, s), 8,96 (1H, s), 8,17 (1H, d), 7,82 (1H, dddd), 7,63 (1H, d), 7,27 (1H, dd), 7,14 (1H, dddd) y 7,07 (1H, dddd).

1-(2-Cloropiridin-4-il)-3-(2,4-difluorofenil)urea (2e)

Espectro de IR: 3405, 3249, 3151, 3049, 1735, 1611, 1592, 1530, 1478, 1319, 1258, 1208, 1189 y 847 cm⁻¹; EMAR: calcd para C₁₂H₈ClF₂N₃O 283,0324, encontrado 283,0319; RMN ¹H: (d₆-DMSO) δ 9,60 (1H, s), 8,73 (1H, s), 8,15 (1H, d), 7,94 (1H, ddd), 7,62 (1H, d), 7,30 (1H, ddd), 7,26 (1H, dd) y 7,04 (1H, dddd).

60 *1-(2-Cloropiridin-4-il)-3-(2,5-difluorofenil)urea (2f)*

Espectro de IR: 3357, 3288, 3127, 1731, 1637, 1599, 1587, 1553, 1500, 1442, 1392, 1202, 1177, 993, 930, 796 y 736 cm⁻¹; EMAR: calcd para C₁₂H₈ClF₂N₃O 283,0324, encontrado 283,0324; RMN ¹H: (d₆-DMSO) δ 9,70 (1H, s), 8,98 (1H, s), 8,17 (1H, d), 7,93 (1H, ddd), 7,63 (1H, d), 7,28 (1H, ddd), 7,25 (1H, dd) y 6,85 (1H, dddd).

65 *1-(2-Cloropiridin-4-il)-3-(2,6-difluorofenil)urea (2g)*

Espectro de IR: 3262, 3078, 1703, 1673, 1594, 1525, 1472, 1389, 1247, 1215, 1005 y 782 cm⁻¹; EMAR: calcd

ES 2 209 622 A1

para $C_{12}H_8ClF_2N_3O$ 283,0324, encontrado 283,0330; RMN 1H : (d_6 -DMSO) δ 9,67 (1H, s), 8,46 (1H, s), 8,14 (1H, d), 7,59 (1H, d), 7,32 (2H, dd), 7,31 (1H, dd) y 7,14 (1H, dd).

1-(2-Cloropiridin-4-il)-3-(3,4-difluorofenil)urea (2h)

5

Espectro de IR: 3419, 3250, 3149, 3049, 2985, 1728, 1617, 1582, 1541, 1509, 1475, 1394, 1269, 1204 y 991 cm^{-1} ; EMAR: calcd para $C_{12}H_8ClF_2N_3O$ 283,0324, encontrado 283,0325; RMN 1H : (d_6 -DMSO) δ 9,41 (1H, s), 9,17 (1H, s), 8,15 (1H, d), 7,61 (1H, ddd), 7,60 (1H, d), 7,34 (1H, ddd), 7,29 (1H, dd) y 7,16-7,08 (1H, m).

1-(2-Cloropiridin-4-il)-3-(3,5-difluorofenil) urea (2i)

10

Espectro de IR: 3366, 3270, 3091, 1734, 1626, 1614, 1584, 1549, 1516, 1472, 1393, 1190, 991 y 833 cm^{-1} ; EMAR: calcd para $C_{12}H_8ClF_2N_3O$ 283,0324, encontrado 283,0324; RMN 1H : (d_6 -DMSO) δ 9,51 (1H, s), 9,37 (1H, s), 8,16 (1H, d), 7,72 (2H, dd), 7,60 (1H, d), 7,31 (1H, dd) y 6,83 (1H, dddd).

15

1-(2-Cloropiridin-4-il)-3-(2,3,4-trifluorofenil)urea (2j)

15

Espectro de IR: 3408, 3249, 3152, 3049, 2988, 1726, 1622, 1585, 1551, 1510, 1463, 1393, 1312, 1293, 1260, 1232, 1186, 1019 y 993 cm^{-1} ; EMAR: calcd para $C_{12}H_7ClF_3N_3O$ 301,0230, encontrado 301,0226; RMN 1H : (d_6 -DMSO) δ 9,64 (1H, s), 8,92 (1H, s), 8,16 (1H, d), 7,73 (1H, dddd), 7,61 (1H, d), 7,27 (1H, dd) y 7,26 (1H, dddd).

20

1-(2-Cloropiridin-4-il)-3-(2,4,5-trifluorofenil)urea (2l)

20

Espectro de IR: 3372, 3214, 3081, 1719, 1598, 1556, 1506, 1487, 1431, 1392, 1271, 1240, 1211, 1188, 1163, 995 y 871 cm^{-1} ; EMAR: calcd para $C_{12}H_7ClF_3N_3O$ 301,0230, encontrado 301,0234; RMN 1H : (d_6 -DMSO) δ 9,63 (1H, s), 8,93 (1H, s), 8,17 (1H, d), 8,07 (1H, ddd), 7,63 (1H, ddd), 7,62 (1H, d) y 7,26 (1H, dd).

25

1-(2-Cloropiridin-4-il)-3-(2,4,6-trifluorofenil)urea (2m)

25

Espectro de IR: 3286, 3045, 1651, 1639, 1589, 1546, 1519, 1448, 1385, 1128, 1040, 999 y 843 cm^{-1} ; EMAR: calcd para $C_{12}H_7ClF_3N_3O$ 301,0230, encontrado 301,0231; RMN 1H : (d_6 -DMSO) δ 9,71 (1H, s), 8,38 (1H, s), 8,14 (1H, d), 7,58 (1H, d), 7,31 (1H, dd) y 7,26 (2H, dd).

30

1-(2-Cloropiridin-4-il)-3-(2,3,4,5-tetrafluorofenil)urea (2n)

35

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 $C_{12}H_6ClF_4N_3O$ 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) y 7,27 (1H, dd).

35

1-(2-Cloropiridin-4-il)-3-(2,3,4,6-tetrafluorofenil)urea (2o)

40

Espectro de IR: 3334, 3171, 3048, 1666, 1646, 1582, 1533, 1497, 1387, 1214, 1082, 1070 y 761 cm^{-1} ; EMAR: calcd para $C_{12}H_6ClF_4N_3O$ 319,0136, encontrado 319,0126; RMN 1H : (d_6 -DMSO) δ 9,77 (1H, s), 8,63 (1H, s), 8,15 (1H, d), 7,61 (1H, dddd), 7,58 (1H, d) y 7,32 (1H, dd).

45

1-(2-Cloropiridin-4-il)-3-(2,3,5,6-tetrafluorofenil)urea (2p)

45

Espectro de IR: 3296, 3036, 1671, 1646, 1582, 1552, 1507, 1480, 1381, 1245, 1191 y 944 cm^{-1} ; EMAR: calcd para $C_{12}H_6ClF_4N_3O$ 319,0136, encontrado 319,0125; RMN 1H : (d_6 -DMSO) δ 9,80 (1H, s), 8,92 (1H, s), 8,16 (1H, d), 7,80 (1H, dddd), 7,58 (1H, d) y 7,33 (1H, dd).

50

1-(Fluorofenil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-ureas

1-(2-Fluorofenil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea (3a)

55

Espectro de IR: 3269, 3208, 3028, 1698, 1629, 1561, 1529, 1308, 1184, 755 y 731 cm^{-1} ; EMAR: calcd para $C_9H_7FN_4OS$ 238,0325, encontrado 238,0318; RMN 1H : (d_6 -DMSO) δ 10,97 (1H, s), 9,16 (1H, s), 8,64 (1H, s), 7,94 (1H, ddd), 7,24 (1H, ddd), 7,15 (1H, ddd) y 7,10 (1H, ddd).

1-(3-Fluorofenil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea (3b)

60

Espectro de IR: 3275, 3146, 2940, 1701, 1613, 1556, 1487, 1441, 1301, 1277, 1194, 872, 816 y 794 cm^{-1} ; EMAR: calcd para $C_9H_7FN_4OS$ 238,0325, encontrado 238,0331; RMN 1H : (d_6 -DMSO) δ 10,92 (1H, s), 9,65 (1H, s), 8,61 (1H, s), 7,43 (1H, ddd), 7,32 (1H, ddd), 7,21 (1H, ddd) y 6,83 (1H, dddd).

65

1-(4-Fluorofenil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea (3c)

Espectro de IR: 3288, 3146, 3108, 2948, 1702, 1624, 1574, 1509, 1302, 1203, 1187, 1161, 835, 817 y 795 cm^{-1} ;

ES 2 209 622 A1

EMAR: calcd para $C_9H_7FN_4OS$ 238,0325, encontrado 238,0326; RMN 1H : (d_6 -DMSO) δ 10,87 (1H, s), 9,45 (1H, s), 8,59 (1H, s), 7,47 (2H, dd) y 7,13 (2H, dd).

1-(2,3-Difluorofenil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea (3d)

5

Espectro de IR: 3278, 3221, 3040, 1708, 1634, 1577, 1542, 1479, 1314, 1264, 1191 y 975 cm^{-1} ; EMAR: calcd para $C_9H_6F_2N_4OS$ 256,0230, encontrado 256,0226; RMN 1H : (d_6 -DMSO) δ 11,06 (1H, s), 9,39 (1H, s), 8,67 (1H, s), 7,73 (1H, dddd), 7,18 (1H, dddd) y 7,12 (1H, dddd).

1-(2,4-Difluorofenil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea (3e)

10

Espectro de IR: 3226, 3146, 3039, 2952, 1698, 1576, 1505, 1305, 1301, 1249, 1204, 1107 y 843 cm^{-1} ; EMAR: calcd para $C_9H_6F_2N_4OS$ 256,0230, encontrado 256,0240; RMN 1H : (d_6 -DMSO) δ 11,04 (1H, s), 9,18 (1H, s), 8,63 (1H, s), 7,84 (1H, ddd), 7,33 (1H, ddd) y 7,06 (1H, dddd).

15

1-(2,5-Difluorofenil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea (3f)

Espectro de IR: 3262, 3210, 3022, 1701, 1641, 1579, 1545, 1500, 1320, 1246, 1194, 820 y 746 cm^{-1} ; EMAR: calcd para $C_9H_6F_2N_4OS$ 256,0230, encontrado 256,0243; RMN 1H : (d_6 -DMSO) δ 11,04 (1H, s), 9,36 (1H, s), 8,69 (1H, s), 7,85 (1H, ddd), 7,31 (1H, ddd) y 6,92 (1H, dddd).

20

1-(2,6-Difluorofenil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea (3g)

Espectro de IR: 3255, 3174, 2993, 1698, 1561, 1470, 1313, 1245, 1190, 1002, 777 y 702 cm^{-1} ; EMAR: calcd para $C_9H_6F_2N_4OS$ 256,0230, encontrado 256,0222; RMN 1H : (d_6 -DMSO) δ 11,27 (1H, s), 9,10 (1H, s), 8,56 (1H, s), 7,37 (1H, dddd) y 7,17 (2H, dd).

25

1-(3,4-Difluorofenil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea (3h)

Espectro de IR: 3286, 3243, 3143, 3115, 2956, 1702, 1627, 1585, 1547, 1518, 1302, 1272, 1239, 1204, 1192, 854 y 818 cm^{-1} ; EMAR: calcd para $C_9H_6F_2N_4OS$ 256,0230, encontrado 256,0236; RMN 1H : (d_6 -DMSO) δ 10,99 (1H, s), 9,66 (1H, s), 8,61 (1H, s), 7,61 (1H, ddd), 7,36 (1H, ddd) y 7,22-7,19 (1H, m).

30

1-(2,3,4-Trifluorofenil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea (3j)

Espectro de IR: 3268, 3013, 1698, 1635, 1518, 1478, 1306, 1251, 1191, 1022, 818 y 685 cm^{-1} ; EMAR: calcd para $C_9H_5F_3N_4OS$ 274,0136, encontrado 274,0138; RMN 1H : (d_6 -DMSO) δ 11,07 (1H, s), 9,37 (1H, s), 8,65 (1H, s), 7,64 (1H, dddd) y 7,29 (1H, dddd).

35

1-(2,3,6-Trifluorofenil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea (3k)

Espectro de IR: 3211, 3174, 2999, 1708, 1638, 1574, 1557, 1486, 1306, 1254, 1190, 1000 y 815 cm^{-1} ; EMAR: calcd para $C_9H_5F_3N_4OS$ 274,0136, encontrado 274,0127; RMN 1H : (d_6 -DMSO) δ 11,34 (1H, s), 9,32 (1H, s), 8,58 (1H, s), 7,47 (1H, dddd) y 7,23 (1H, dddd).

40

1-(2,4,5-Trifluorofenil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea (3l)

Espectro de IR: 3273, 3034, 2999, 1698, 1650, 1582, 1532, 1506, 1434, 1302, 1213, 1202, 1192, 782 y 737 cm^{-1} ; EMAR: calcd para $C_9H_5F_3N_4OS$ 274,0136, encontrado 274,0138; RMN 1H : (d_6 -DMSO) δ 11,01 (1H, s), 9,34 (1H, s), 8,67 (1H, s), 7,99 (1H, ddd) y 7,66 (1H, ddd).

45

1-(2,4,6-Trifluorofenil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea (3m)

Espectro de IR: 3230, 3142, 3081, 3029, 2967, 1686, 1545, 1514, 1445, 1296, 1244, 1124, 1031, 1000, 866, 823 y 708 cm^{-1} ; EMAR: calcd para $C_9H_5F_3N_4OS$ 274,0136, encontrado 274,0136; RMN 1H : (d_6 -DMSO) δ 11,30 (1H, s), 9,02 (1H, s), 8,55 (1H, s) y 7,31 (2H, dd).

55

1-(2,3,4,5-Tetrafluorofenil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea (3n)

Espectro de IR: 3163, 3084, 2999, 1701, 1652, 1591, 1526, 1481, 1308, 1245, 1201, 1184, 1015, 964, 951 y 713 cm^{-1} ; EMAR: calcd para $C_9H_4F_4N_4OS$ 292,0042, encontrado 292,0033; RMN 1H : (d_6 -DMSO) δ 11,07 (1H, s), 9,56 (1H, s), 8,68 (1H, s) y 7,86 (1H, dddd).

60

1-(2,3,5,6-Tetrafluorofenil)-3-[1,2,3]tiadiazol-5-il-urea (3p)

Espectro de IR: 3284, 3249, 3189, 3021, 1721, 1567, 1519, 1483, 1309, 1198, 1178 y 937 cm^{-1} ; EMAR: calcd para $C_9H_4F_4N_4OS$ 292,0042, encontrado 292,0047; RMN 1H : (d_6 -DMSO) δ 11,40 (1H, s), 9,55 (1H, s), 8,60 (1H, s) y 7,88 (1H, dddd).

65

Ha sido determinada la actividad fungicida de los compuestos descritos en la presente invención frente a diferentes hongos fitopatógenos. En particular, la determinación de la actividad fungicida ha sido abordada a través de la influencia ejercida por los diferentes compuestos en el crecimiento miceliar de los siguientes hongos: *Rhizoctonia solani*, un hongo de suelo que afecta a raíces y cuello de numerosos cultivos hortícolas; *Acremonium curcubitacearum* y *Monosporascus cannonballus*, dos de los principales hongos de suelo implicados en el síndrome complejo denominado “colapso” que causa marchitez y la muerte de plantas del melón; *Verticillium dahliae*, el agente causal de la verticilosis en numerosos cultivos hortícolas y leñosos; *Botrytis cinerea*, un hongo de post-cosecha que también afecta a la parte aérea de numerosos cultivos y que resulta especialmente grave en invernaderos; *Sclerotinia sclerotiorum*, un hongo de suelo que causa podredumbre del cuello de numerosos cultivos hortícolas; *Penicillium digitatum*, hongo implicado en podredumbres post-cosecha de cítricos; *Alternaria alternata* pv. *citri*, causante de la mancha parda en cítricos; *Rose-llinia necatrix*, que causa también podredumbre de raíces y cuello en numerosos cultivos; *Fosarium oxysporum* f. sp. *Gladioli*, el agente causal de la fusariosis del gladiolo; y *Fomitiporia punctata*, un hongo que contribuye a la aparición de la yesca en el cultivo de la vid.

Como medio base para el desarrollo miceliar se utilizó el Agar-patata-dextrosa (PDA). El PDA se esterilizó en autoclave, y a una temperatura de 45-55°C se añadió el compuesto ensayado respectivo, como una alícuota de una disolución en DMSO preparada recientemente, hasta alcanzar las concentraciones requeridas (100, 10 ó 1 ppm) en el medio de cultivo, tras lo cual se vertía en placas petri de 10 cm de diámetro. La concentración de DMSO en el medio no excedió nunca el 0,2%. Para cada urea y concentración se utilizaron cuatro placas de medio de cultivo. Como testigos se utilizaron cuatro placas de PDA sin urea en las que crecían los hongos en las mismas condiciones que en el medio con urea. Tras la siembra del hongo como un disco miceliar de 8 mm de diámetro, las placas se mantuvieron en estufa a 25-27°C. La medición del crecimiento de las colonias se realizó sobre cuatro radios perpendiculares entre sí de cada una de las cuatro placas, obteniéndose el crecimiento radial como media de las mediciones realizadas. Las mediciones se realizaron cada 24 horas, hasta alcanzar el máximo crecimiento posible en las placas testigo, valor que se tomó como referencia para la determinación del porcentaje de inhibición del crecimiento del micelio.

En las tablas 4, 5 y 6 aparecen los resultados obtenidos en los estudios sobre crecimiento miceliar de los diferentes hongos, expresados como porcentajes respecto al testigo en cada uno de los compuestos testados. Del análisis de las tablas se desprende que muchas de las ureas ensayadas, incluyendo CPPU y TDZ, presentan *in vitro* actividad inhibidora de crecimiento miceliar superior al 50% frente a diversos patógenos, resultando particularmente relevante el elevado grado de control ejercido (100% de inhibición), incluso a la dosis más baja ensayada, en *Monosporascus cannonballus* y *Acremonium curcubitacearum*, por lo que pueden resultar útiles en el control de enfermedades provocadas por los mismos en cultivos hortícolas y de plantas ornamentales. Más concretamente, y dado el elevado grado de actividad mostrado por algunas de las ureas sobre estos hongos, las mismas pueden ser de gran utilidad para el control de la enfermedad del melón (*Cucumis melo* L.) conocida como colapso o muerte súbita y que es la responsable del desplazamiento del cultivo de melón por otros cultivos alternativos en zonas de gran tradición melonera como el Levante español.

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

TABLA 4. Porcentaje de inhibición del crecimiento radial del micelio promovido por la 1-(3-nitrofenil)-3-fenilurea (I) y análogos fluorados (1a-1q) a 100, 10 y 1 ppm.[†]

Compuesto testado	MC ^a	RS ^b	SS ^c	BC ^d	RN ^e	AC ^f	FO ^g	AA ^h	PD ⁱ	FP ⁱ	VD ^k
I	67 38 0	25 0 0	18 17 -21	29 29 5	- 33 -	16 23 15	23 0 0	- 40 -	0 0 0	12 21 20	48 56 42
1a	0 0 0	29 10 8	0 14 0	6 16 0	0 6 19	23 20 3	21 23 14	22 19 7	20 15 0	0 0 0	76 55 -
1b	36 25 0	47 28 19	41 45 0	36 43 0	32 35 17	38 23 0	35 34 16	39 39 0	29 27 0	18 30 0	66 65 -
1c	54 51 0	13 15 6	26 34 12	20 28 17	- 7 -	8 7 6	17 28 10	0 0 0	19 48 32	12 6 6	19 48 32
1d	- 0 -	- 0 -	- 43 -	- 27 -	- 7 -	- 14 -	- 35 -	- 26 -	- - -	- 10 -	- 26 -
1e	0 35 0	31 41 14	0 0 0	-5 5 0	22 21 11	26 17 0	12 22 12	5 14 -	13 8 -	13 13 10	67 22 -
1f	- 0 -	- 0 -	- 19 -	- 2 -	- 24 -	- 6 -	- 7 -	- 21 -	- - -	- 10 -	- - -
1g	- 0 -	- 5 -	- 3 -	- 13 -	- 37 -	- 10 -	- 5 -	- 27 -	- - -	- 11 -	- - -
1h	93 39 11	44 35 0	55 62 0	38 50 3	- 39 -	24 28 16	11 12 11	- 49 -	11 17 11	19 20 16	49 54 35
1i	91 64 7	33 18 49	70 62 6	46 54 25	- 49 -	31 16 15	43 39 21	25 15 0	19 8 11	13 12 8	17 22 22
1j	0 0 0	21 36 20	19 33 0	37 41 21	- 54 -	6 8 10	15 15 17	0 0 0	13 15 15	5 10 0	11 40 24
1k	- - -	- 11 -	- 37 -	- 29 -	- 23 -	- 9 -	- - -	- - -	- - -	- 14 -	- 3 -
1l	- - -	- 22 -	- 30 -	- 19 -	- 36 -	- 19 -	- 16 -	- 32 -	- - -	- 8 -	- 1 -
1m	- - -	- 9 -	- 11 -	- 10 -	- 43 -	- 11 -	- 3 -	- 34 -	- - -	- 20 -	- 29 -
1n	90 77 9	64 34 15	83 49 28	56 43 20	- 57 -	54 27 18	42 27 18	38 21 0	42 15 20	53 19 10	42 12 0
1o	68 0 0	29 7 0	31 50 36	30 46 37	- 6 -	32 11 0	29 0 0	- 5 -	0 0 0	28 10 12	53 51 30
1p	60 39 12	44 36 21	0 0 0	0 0 0	- 36 -	8 0 0	11 17 12	- 27 -	25 12 12	15 5 4	49 46 49
1q	100 24 0	60 19 0	63 46 0	68 41 0	- 13 -	62 22 16	22 9 0	- 40 -	19 0 18	24 10 10	51 36 30

[†] Para cada hongo, la primera columna se refiere a 100 ppm, la segunda a 10 ppm y la tercera a 1 ppm. La ausencia de dato numérico indica la no determinación de la actividad a esa concentración

^a *Monosporascus cannonballus*; ^b *Rhizoctonia solani*; ^c *Sclerotinia sclerotiorum*; ^d *Botrytis cinerea*; ^e *Rosellinia necatrix*; ^f *Acremonium cucurbitacearum*; ^g *Fusarium oxysporum*; ^h *Alternaria alternata*; ⁱ *Penicillium digitatum*; ^j *Fomitiporia punctata*; ^k *Verticillium dahliae*

TABLA 5. Porcentaje de inhibición del crecimiento radial del micelio promovido por la 1-(2-cloropiridin-4-il)-3-fenilurea (**II**) y análogos fluorados (**2a-2q**) a 100, 10 y 1 ppm.[†]

Compuesto testado	AC ^{ai}	RS ^{bi}	SS ^{ci}	BC ^{di}	RN ^{ei}	AC ^{fi}	FO ^{gi}	AA ^{hi}	PD ⁱ	FP ⁱ	VD ⁱ
II	100 85 8	52 19 15	78 6 2	62 7 -23	43 26 7	54 5 8	47 17 3	48 -6 3	29 1 1	38 15 4	16 7 -5
2a	100 95 65	47 0 -6	50 20 16	66 33 23	60 3 -42	70 5 -2	45 0 -9	54 21 12	12 6 10	5 2 5	-6 -8 -3
2b	100 100 100	62 7 1	81 24 22	67 37 4	60 17 -26	66 9 5	47 24 2	66 22 3	9 6 3	47 6 0	17 12 -5
2c	100 100 100	53 15 -4	73 21 15	67 33 -4	84 -14 -2	55 9 0	28 6 4	56 10 9	0 1 3	58 2 6	26 9 -7
2d	99 92 85	0 9 -	28 10 -	21 10 -	31 -	9 12 -	20 18 -	48 37 7	8 -3 -	8 -4 -	8 8 -
2e	71 47 0	14 - -	28 - -	14 - -11	34 - -	9 - -	25 - -	50 18 21	11 - -	1 - -	7 - -
2f	90 83 100	-8 9 -	28 19 12	15 16 -12	42 -22 0	5 6 -	12 22 -	37 - -	8 18 -	-2 -43 -	3 11 -
2g	27 15 -15	-9 0 -	21 24 -	29 8 -21	23 - -	22 5 -	5 5 -	52 21 7	6 18 -	28 -26 -	-8 0 -
2h	100 85 -10	76 31 23	76 44 12	60 31 -4	60 0 -3	57 16 6	63 15 0	78 38 6	33 24 10	63 27 8	52 6 -21
2i	100 95 35	48 31 17	81 54 13	56 42 -10	56 2 2	57 21 2	58 24 6	77 42 16	87 27 20	54 18 4	45 6 -3
2j	100 100 100	9 0 -	24 0 -	14 6 -26	25 - -	5 0 -	11 6 -	44 30 20	23 9 -	9 -48 -	9 18 -
2k	89 85 -4	-3 0 -	52 12 -1	53 5 -31	28 -6 -	29 8 -	22 -7 -	55 8 10	7 2 -	48 5 9	25 22 -
2l	39 3 19	-2 6 -	20 27 -	20 15 -	27 - -	6 8 -	15 15 -	36 - -	14 5 -	-5 -54 -	10 19 -
2m	80 22 -4	-11 - -	20 - -	- - -14	30 - -	22 - -	10 - -	44 28 3	-1 - -	32 - -	-10 - -
2n	100 - 100	75 38 14	95 76 9	65 52 -21	98 39 14	42 10 3	34 25 6	69 50 11	44 35 3	91 5 2	58 13 -4
2o	94 76 1	28 11 -	61 17 -17	57 19 -16	47 4 3	45 19 -7	22 0 -	39 - -	18 10 -	67 11 6	30 11 -
2p	100 - 100	26 - -	66 28 -5	57 - -56	39 - -13	36 - -	22 - -	49 3 -1	18 - -	21 19 0	18 - -
2q	97 74 -12	43 22 16	80 17 6	73 - -8	68 16 8	62 12 1	39 - -	51 24 2	30 - -	56 23 12	34 - -

[†] Para cada hongo, la primera columna se refiere a 100 ppm, la segunda a 10 ppm y la tercera a 1 ppm. La ausencia de dato numérico indica la no determinación de la actividad a esa concentración

^a *Monosporascus cannonballus*; ^b *Rhizoctonia solani*; ^c *Sclerotinia sclerotiorum*; ^d *Botrytis cinerea*; ^e *Rosellinia necatrix*; ^f *Acremonium cucurbitacearum*; ^g *Fusarium oxysporum*; ^h *Alternaria alternata*; ⁱ *Penicillium digitatum*; ^j *Fomitiporia punctata*; ^k *Verticillium dahliae*

ES 2 209 622 A1

Es por lo tanto uno de los objetivos de la presente invención proporcionar formulados agrícolas conteniendo como principios activos, uno o más de los compuestos fluorados arriba indicados con las fórmulas (1a-1q), (2a-2q) y (3a-3q), los compuestos de referencia (I), (II) y (III), así como sus sales agrícolamente aceptables, que puedan ser utilizables en el tratamiento de infecciones producidas por los mencionados hongos en cualquier tipo de plantas, particularmente cultivos hortícolas y de plantas ornamentales.

Para su utilización como fungicidas en plantas, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse por sí mismos. 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.

Las composiciones fungicidas de la presente invención también pueden contener otros compuestos plaguicidamente eficaces, como insecticidas, otros fungicidas, u otros materiales biológicamente activos que se incluyan en las composiciones para incrementar la gama de especies atacadas. Otros compuestos adicionales que pueden incorporarse a las mencionadas formulaciones son fertilizantes y micronutrientes u otras preparaciones que puedan influir en el desarrollo de las plantas tratadas.

25

30

35

40

45

50

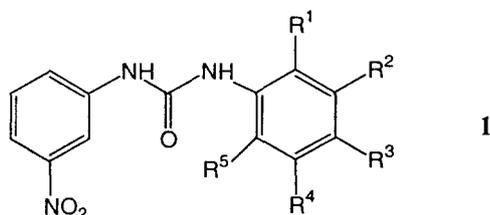
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un método para proteger plantas frente a enfermedades producidas por hongos característicos de cultivos hortícolas y plantas ornamentales, y que consiste en aplicar a la planta y/o al área de cultivo una cantidad fungicidamente eficaz de una *N*-(nitrofenil)-*N'*-fenilurea representada por la fórmula (1)



en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 , representan átomos de hidrógeno o flúor (compuesto I), así como sus sales agrícolamente aceptables, sola o en combinación con otros compuestos plaguicidamente eficaces, fertilizantes, micronutrientes u otras preparaciones que puedan influir en el desarrollo de las plantas tratadas. Para su aplicación, el compuesto pueden ser aplicado directamente o diluido a una concentración deseada con un diluyente adecuado o puede incorporarse en formulados en forma de, por ejemplo, formulado en polvo, polvo mojable, concentrado emulsionable, preparación granular, preparación en pastillas, etc.

2. El método para proteger plantas contra hongos tal como se menciona en la reivindicación 1, en la que R^1 representa un átomo de flúor y R^2 , R^3 , R^4 , y R^5 representan átomos de hidrógeno (compuesto 1a).

3. El método para proteger plantas contra hongos tal como se menciona en la reivindicación 1, en la que R^2 representa un átomo de flúor y R^1 , R^3 , R^4 , y R^5 representan átomos de hidrógeno (compuesto 1b).

4. El método para proteger plantas contra hongos tal como se menciona en la reivindicación 1, en la que R^3 representa un átomo de flúor y R^1 , R^2 , R^4 y R^5 representan átomos de hidrógeno (compuesto 1c).

5. El método para proteger plantas contra hongos tal como se menciona en la reivindicación 1, en la que R^1 y R^2 representan átomos de flúor y R^3 , R^4 y R^5 representan átomos de hidrógeno (compuesto 1d).

6. El método para proteger plantas contra hongos tal como se menciona en la reivindicación 1, en la que R^1 y R^3 representan átomos de flúor y R^2 , R^4 y R^5 representan átomos de hidrógeno (compuesto 1e).

7. El método para proteger plantas contra hongos tal como se menciona en la reivindicación 1, en la que R^1 y R^4 representan átomos de flúor y R^2 , R^3 y R^5 representan átomos de hidrógeno (compuesto 1f).

8. El método para proteger plantas contra hongos tal como se menciona en la reivindicación 1, en la que R^1 y R^5 representan átomos de flúor y R^2 , R^3 y R^4 representan átomos de hidrógeno (compuesto 1g).

9. El método para proteger plantas contra hongos tal como se menciona en la reivindicación 1, en la que R^2 y R^3 representan átomos de flúor y R^1 , R^4 y R^5 representan átomos de hidrógeno (compuesto 1h).

10. El método para proteger plantas contra hongos tal como se menciona en la reivindicación 1, en la que R^2 y R^4 representan átomos de flúor y R^1 , R^3 y R^5 representan átomos de hidrógeno (compuesto 1i).

11. El método para proteger plantas contra hongos tal como se menciona en la reivindicación 1, en la que R^1 , R^2 y R^3 representan átomos de flúor y R^4 y R^5 representan átomos de hidrógeno (compuesto 1j).

12. El método para proteger plantas contra hongos tal como se menciona en la reivindicación 1, en la que R^1 , R^2 y R^5 representan átomos de flúor y R^3 y R^4 representan átomos de hidrógeno (compuesto 1k).

13. El método para proteger plantas contra hongos tal como se menciona en la reivindicación 1, en la que R^1 , R^3 y R^4 representan átomos de flúor y R^2 y R^5 representan átomos de hidrógeno (compuesto 1l).

14. El método para proteger plantas contra hongos tal como se menciona en la reivindicación 1, en la que R^1 , R^3 y R^5 representan átomos de flúor y R^2 y R^4 representan átomos de hidrógeno (compuesto 1m).

15. El método para proteger plantas contra hongos tal como se menciona en la reivindicación 1, en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 representan átomos de flúor y R^5 representa un átomo de hidrógeno (compuesto 1n).

16. El método para proteger plantas contra hongos tal como se menciona en la reivindicación 1, en la que R^1 , R^2 ,

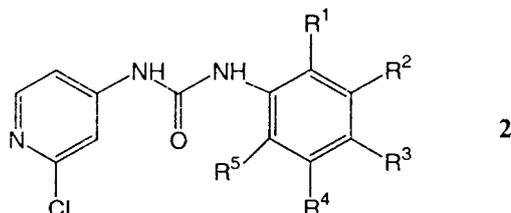
ES 2 209 622 A1

R³ y R⁵ representan átomos de flúor y R⁴ representa un átomo de hidrógeno (compuesto 1o).

17. El método para proteger plantas contra hongos tal como se menciona en la reivindicación 1, en la que R¹, R², R⁴ y R⁵ representan átomos de flúor y R³ representa un átomo de hidrógeno (compuesto 1p).

18. El método para proteger plantas contra hongos tal como se menciona en la reivindicación 1, en la que R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ representan átomos de flúor (compuesto 1q).

19. Un método para proteger plantas frente a enfermedades producidas por hongos característicos de cultivos hortícolas y plantas ornamentales, y que consiste en aplicar a la planta y/o al área de cultivo una cantidad fungicídamente eficaz de una *N*-(2-cloropiridin-4-il)-*N'*-fenilurea representada por la fórmula (2)



en la que R¹, R², R³, R⁴ y R⁵, representan átomos de hidrógeno o flúor (compuesto II), así como sus sales agrícolamente aceptables, sola o en combinación con otros compuestos plaguicidamente eficaces, fertilizantes, micronutrientes u otras preparaciones que puedan influir en el desarrollo de las plantas tratadas. Para su aplicación, el compuesto pueden ser aplicado directamente o diluido a una concentración deseada con un diluyente adecuado o puede incorporarse en formulados en forma de, por ejemplo, formulado en polvo, polvo mojable, concentrado emulsionable, preparación granular, preparación en pastillas, etc.

20. El método para proteger plantas contra hongos tal como se menciona en la reivindicación 19, en la que R¹ representa un átomo de flúor y R², R³, R⁴, y R⁵ representan átomos de hidrógeno (compuesto 2a).

21. El método para proteger plantas contra hongos tal como se menciona en la reivindicación 19, en la que R² representa un átomo de flúor y R¹, R³, R⁴, y R⁵ representan átomos de hidrógeno (compuesto 2b).

22. El método para proteger plantas contra hongos tal como se menciona en la reivindicación 19, en la que R³ representa un átomo de flúor y R¹, R², R⁴, y R⁵ representan átomos de hidrógeno (compuesto 2c).

23. El método para proteger plantas contra hongos tal como se menciona en la reivindicación 19, en la que R¹ y R² representan átomos de flúor y R³, R⁴ y R⁵ representan átomos de hidrógeno (compuesto 2d).

24. El método para proteger plantas contra hongos tal como se menciona en la reivindicación 19, en la que R¹ y R³ representan átomos de flúor y R², R⁴ y R⁵ representan átomos de hidrógeno (compuesto 2e).

25. El método para proteger plantas contra hongos tal como se menciona en la reivindicación 19, en la que R¹ y R⁴ representan átomos de flúor y R², R³ y R⁵ representan átomos de hidrógeno (compuesto 2f).

26. El método para proteger plantas contra hongos tal como se menciona en la reivindicación 19, en la que R¹ y R⁵ representan átomos de flúor y R², R³ y R⁴ representan átomos de hidrógeno (compuesto 2g).

27. El método para proteger plantas contra hongos tal como se menciona en la reivindicación 19, en la que R² y R³ representan átomos de flúor y R¹, R⁴ y R⁵ representan átomos de hidrógeno (compuesto 2h).

28. El método para proteger plantas contra hongos tal como se menciona en la reivindicación 19, en la que R² y R⁴ representan átomos de flúor y R¹, R³ y R⁵ representan átomos de hidrógeno (compuesto 2i).

29. El método para proteger plantas contra hongos tal como se menciona en la reivindicación 19, en la que R¹, R² y R³ representan átomos de flúor y R⁴ y R⁵ representan átomos de hidrógeno (compuesto 2j).

30. El método para proteger plantas contra hongos tal como se menciona en la reivindicación 19, en la que R¹, R² y R⁵ representan átomos de flúor y R³ y R⁴ representan átomos de hidrógeno (compuesto 2k).

31. El método para proteger plantas contra hongos tal como se menciona en la reivindicación 19, en la que R¹, R³ y R⁴ representan átomos de flúor y R² y R⁵ representan átomos de hidrógeno (compuesto 2l).

32. El método para proteger plantas contra hongos tal como se menciona en la reivindicación 19, en la que R¹, R³ y R⁵ representan átomos de flúor y R² y R⁴ representan átomos de hidrógeno (compuesto 2m).

ES 2 209 622 A1

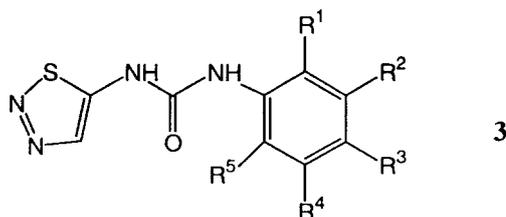
33. El método para proteger plantas contra hongos tal como se menciona en la reivindicación 19, en la que R¹, R², R³ y R⁴ representan átomos de flúor y R⁵ representa un átomo de hidrógeno (compuesto 2n).

34. El método para proteger plantas contra hongos tal como se menciona en la reivindicación 19, en la que R¹, R², R³ y R⁵ representan átomos de flúor y R⁴ representa un átomo de hidrógeno (compuesto 2o).

35. El método para proteger plantas contra hongos tal como se menciona en la reivindicación 19, en la que R¹, R², R⁴ y R⁵ representan átomos de flúor y R³ representa un átomo de hidrógeno (compuesto 2p).

36. El método para proteger plantas contra hongos tal como se menciona en la reivindicación 19, en la que R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ representan átomos de flúor (compuesto 2q).

37. Un método para proteger plantas frente a enfermedades producidas por hongos característicos de cultivos hortícolas y plantas ornamentales, y que consiste en aplicar a la planta y/o al área de cultivo una cantidad unguicídamente eficaz de una *N*-5-(1,2,3-tiadiazol)-*N'*-fenilurea representada por la fórmula (3)



en la que R¹, R², R³, R⁴ y R⁵, representan átomos de hidrógeno o flúor (compuesto III), así como sus sales agrícolamente aceptables, sola o en combinación con otros compuestos plaguicidamente eficaces, fertilizantes, micronutrientes u otras preparaciones que puedan influir en el desarrollo de las plantas tratadas. Para su aplicación, el compuesto pueden ser aplicado directamente o diluido a una concentración deseada con un diluyente adecuado o puede incorporarse en formulados en forma de, por ejemplo, formulado en polvo, polvo mojable, concentrado emulsionable, preparación granular, preparación en pastillas, etc.

38. El método para proteger plantas contra hongos tal como se menciona en la reivindicación 37, en la que R¹ representa un átomo de flúor y R², R³, R⁴ y R⁵ representan átomos de hidrógeno (compuesto 3a).

39. El método para proteger plantas contra hongos tal como se menciona en la reivindicación 37, en la que R² representa un átomo de flúor y R¹, R³, R⁴ y R⁵ representan átomos de hidrógeno (compuesto 3b).

40. El método para proteger plantas contra hongos tal como se menciona en la reivindicación 37, en la que R³ representa un átomo de flúor y R¹, R², R⁴, y R⁵ representan átomos de hidrógeno (compuesto 3c).

41. El método para proteger plantas contra hongos tal como se menciona en la reivindicación 37, en la que R¹ y R² representan átomos de flúor y R³, R⁴ y R⁵ representan átomos de hidrógeno (compuesto 3d).

42. El método para proteger plantas contra hongos tal como se menciona en la reivindicación 37, en la que R¹ y R³ representan átomos de flúor y R², R⁴ y R⁵ representan átomos de hidrógeno (compuesto 3e).

43. El método para proteger plantas contra hongos tal como se menciona en la reivindicación 37, en la que R¹ y R⁴ representan átomos de flúor y R², R³ y R⁵ representan átomos de hidrógeno (compuesto 3f).

44. El método para proteger plantas contra hongos tal como se menciona en la reivindicación 37, en la que R¹ y R⁵ representan átomos de flúor y R², R³ y R⁴ representan átomos de hidrógeno (compuesto 3g).

45. El método para proteger plantas contra hongos tal como se menciona en la reivindicación 37, en la que R² y R³ representan átomos de flúor y R¹, R⁴ y R⁵ representan átomos de hidrógeno (compuesto 3h).

46. El método para proteger plantas contra hongos tal como se menciona en la reivindicación 37, en la que R² y R⁴ representan átomos de flúor y R¹, R³ y R⁵ representan átomos de hidrógeno (compuesto 3i).

47. El método para proteger plantas contra hongos tal como se menciona en la reivindicación 37, en la que R¹, R² y R³ representan átomos de flúor y R⁴ y R⁵ representan átomos de hidrógeno (compuesto 3j).

48. El método para proteger plantas contra hongos tal como se menciona en la reivindicación 37, en la que R¹, R² y R⁵ representan átomos de flúor y R³ y R⁴ representan átomos de hidrógeno (compuesto 3k).

49. El método para proteger plantas contra hongos tal como se menciona en la reivindicación 37, en la que R¹, R³ y R⁴ representan átomos de flúor y R² y R⁵ representan átomos de hidrógeno (compuesto 3l).

ES 2 209 622 A1

50. El método para proteger plantas contra hongos tal como se menciona en la reivindicación 37, en la que R^1 , R^3 y R^5 representan átomos de flúor y R^2 y R^4 representan átomos de hidrógeno (compuesto 3m).

5 51. El método para proteger plantas contra hongos tal como se menciona en la reivindicación 37, en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 representan átomos de flúor y R^5 representa un átomo de hidrógeno (compuesto 3n).

52. El método para proteger plantas contra hongos tal como se menciona en la reivindicación 37, en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^5 representan átomos de flúor y R^4 representa un átomo de hidrógeno (compuesto 3o).

10 53. El método para proteger plantas contra hongos tal como se menciona en la reivindicación 37, en la que R^1 , R^2 , R^4 y R^5 representan átomos de flúor y R^3 representa un átomo de hidrógeno (compuesto 3p).

15 54. El método para proteger plantas contra hongos tal como se menciona en la reivindicación 37, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 representan átomos de flúor (compuesto 3q).

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 209 622

② Nº de solicitud: 200201347

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 47/36, 47/28

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	BEAVER D.P. The preparation and bacteriostatic activity of substituted m-nitrocarbonilides, Journal of Organic Chemistry, (1959), 24, páginas 1676-8.	1-18
A	BENO-MOUALEM. Cytokinins increase epicalechin content and fungal decay resistance in avocado fruits, Journal of Plant Growth Regulation, (2001), 20, páginas 95-100.	19-54

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

14.05.2004

Examinador

M. Ojanguren Fernández

Página

1/1