



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



① Número de publicación: **2 245 255**

② Número de solicitud: 200401518

⑤ Int. Cl.7: **A01N 43/828**

⑫

SOLICITUD DE PATENTE

A1

② Fecha de presentación: **15.06.2004**

④ Fecha de publicación de la solicitud: **16.12.2005**

④ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:  
**16.12.2005**

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 y**  
**Navarro Fuertes, Ismael**

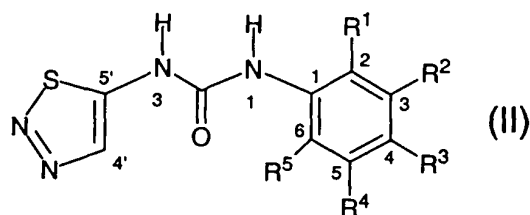
⑦ Agente: **No consta**

⑤ Título: **Utilización de *N*-(fenil)-*N'*-(1,2,3-tiadiazol-5-il) ureas fluoradas como promotores del desarrollo del fruto en cultivos de actinidia.**

⑤ Resumen:

Utilización de *N*-(fenil)-*N'*-(1,2,3-tiadiazol-5-il) ureas fluoradas como promotores del desarrollo del fruto en cultivos de actinidia.

Se describe la preparación y utilización de *N*-(fluorofenil)-*N'*-(1,2,3-tiadiazol-5-il)-ureas (II), en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> ó R<sup>5</sup> son átomos de hidrógeno o flúor en todas las combinaciones posibles, para incrementar el peso y tamaño y/o adelantar el proceso de maduración de frutos y plantas del género *Actinidia*. Especialmente efectivas son las ureas con la fórmula (II, R<sup>2</sup> = R<sup>4</sup> = F, R<sup>1</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>5</sup> = H) y (II, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = F, R<sup>3</sup> = H) que a 10-25 ppm promueven un incremento de peso y tamaño del fruto de *Actinidia deliciosa* muy superior al obtenido en el tratamiento con TDZ (II, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = H), sin provocar modificaciones sustanciales de las características comercialmente relevantes del fruto.



ES 2 245 255 A1

## DESCRIPCIÓN

Utilización de *N*-(fenil)-*N'*-(1,2,3-tiadiazol-5-il) ureas fluoradas como promotores del desarrollo del fruto en cultivos de actinidia.

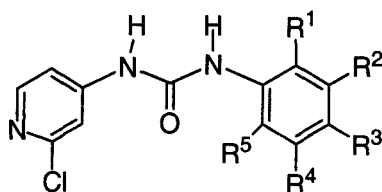
### Campo técnico de la invención

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*-(fenil)-*N'*-(1,2,3-tiadiazol-5-il)-urea y su utilización como ingredientes activos de formulados para el desarrollo del fruto de plantas del genero *Actinidia*.

### Estado de la técnica anterior a la invención

El control del crecimiento de plantas con hormonas vegetales constituye una técnica de importancia creciente en horticultura, habiéndose dedicado en los últimos años importantes esfuerzos para encontrar nuevos compuestos que puedan exhibir actividad hormonal análoga a las citokininas naturales. Para algunos cultivos, como las plantas del género *Actinidia* (por ejemplo el kiwi), la producción de frutos mayores y de tamaño uniforme resulta vital para la viabilidad del cultivo. Aunque el uso de practicas agrícolas tradicionales como la polinización con abejas y irrigación y fertilización adecuadas pueden afectar positivamente la calidad y el tamaño de los frutos, el uso de promotores de crecimiento proporciona resultados extraordinarios y está establecida como una técnica muy importante en este sector. Los estudios iniciales con hormonas promotoras de crecimiento comenzaron en 1976 con Hopping (M. E. Hopping, *New Zealy Journal of Botany*, Vol. 14, pags. 69-75, 1976), quien encontró que una combinación de hormonas exogenas, v.g. auxinas, giberilinas y citokininas, resultaban eficientes para promover el crecimiento del fruto. Desde entonces otros compuestos han resultado también eficientes para controlar el desarrollo del kiwi, pero sin ninguna duda el compuesto más eficiente utilizado hoy en día es la fenilurea sintética 1-(2-cloro-4-piridil)-3-fenilurea (Formula I, compuesto 1a), también conocida como CPPU, forchlorfenuron o KT-30 (S. Iwahory, S. Tominaga, T. Yamasaki, *Scientia Horticulturae*, Vol. 35, pags. 109-115, 1988; R. Biasi, G. Costa, R. Giulani, F. Succi, S. Sansavini, *Acta Horticulturae*, Vol. 297, pags. 367-373, 1991; . E. Antognozzi, F. Famiani, A. Palliotti, 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<sup>®</sup> de Bayer, Sitotex<sup>®</sup> de Basf y Fulmet<sup>®</sup> de Haesam), cuyo principio activo es la CPPU y que se utilizan profusamente en horticultura para incrementar la calidad y tamaño del kiwi y otros cultivos hortícolas como melón, sandía o uva (Y. Arima, K. Oshima, K. Shudo, *Acta Horticulturae*, Vol. 394, pags. 75-84, 1995). Probablemente, el incremento de peso y tamaño de los frutos con estos tratamientos sea debido a una división o expansión celular específica en los estados iniciales del desarrollo del fruto, un efecto que se ha asociado a la actividad intrínseca como citokininas de estas fenilureas (E. M. Karanov., L. K. Iliev., V. S. Alexieva.,: *Physiology y Biochemistry of Cytokinins in Plants*, M. Karnínek, D. W. S. Mok, E. Zažímalová, Eds. SPB Academic Publ, The Hague, The Netherlys, pags. 199-204, 1992) o a un incremento del nivel de citokininas endógenas, vía la inhibición de la acción de la citokinina oxidasa sobre las citokininas endógenas o estímulo de la producción de las mismas (R. J. Jones, M. N. Schreiber, *Plant Growth Regul.* Vol. 23, pags 123-134, 1997).



**1a:** R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=R<sup>5</sup>=H

**1b:** R<sup>1</sup>=F, R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=R<sup>5</sup>=H

**1c:** R<sup>2</sup>=F, R<sup>1</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=R<sup>5</sup>=H

**1d:** R<sup>3</sup>=F, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>4</sup>=R<sup>5</sup>=H

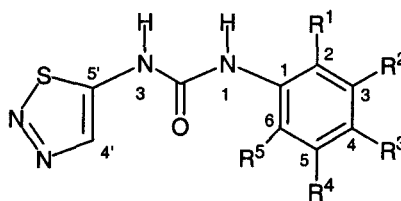
**1e:** R<sup>2</sup>=R<sup>4</sup>=F, R<sup>1</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>5</sup>=H

Formula I

De otras ureas con contrastada actividad fitoregulatora en ensayos *in vitro* sobre callos de tabaco, solamente la 1-fenil-3-(1,2,3-tiadiazol-5-il)urea (Fórmula II, compuesto 2a), comercialmente conocida como TDZ y ampliamente utilizada como defoliante en cultivos de algodón (F. Arndt, R. Rusch, H. Schulz, US Patente 4294605, 1981), ha sido ensayada como regulador de crecimiento en cultivos de kiwi con resultados sólo 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 arlicios 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. Chyra, 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 1b (Fórmula I,  $R^1 = F, R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = H$ ), 1c (Fórmula I,  $R^2 = F, R^1 = R^3 = R^4 = R^5 = H$ ), 1d (Fórmula I,  $R^3 = F, R^1 = R^2 = R^4 = R^5 = H$ ) y 1e (Fórmula I,  $R^2 = R^4 = F, R^1 = R^3 = R^5 = H$ ) 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 fitoreguladora 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.

Fórmula II



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

En este sentido y en relación con el interés por estudiar la influencia que la fluoración del anillo de fenilo del TDZ 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-fluorofenilsustituidos correspondientes a la estructura general representada por la fórmula II y han realizado un detallado estudio de la actividad de cada uno ellos en cultivos de kiwi. Habiendo encontrado que algunos de los miembros de esta pequeña librerías de derivados mono-, di-, tri-, tetra-, y pentafluorados del anillo de fenilo de *N*-(fenil)-*N'*-(1,2,3-tiadiazol-5-il)-urea presentan una actividad reguladora del desarrollo de este fruto equivalente o superior al TDZ y CPPU, constituyendo por lo tanto una alternativa como principio activo en los formulados comerciales actualmente utilizados.

### Descripción de la invención

La presente invención se refiere a la utilización de *N*-(fenil)-*N'*-(1,2,3-tiadiazol-5-il)-ureas 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*-(fenil)-*N'*-(1,2,3-tiadiazol-5-il)-ureas de fórmula general II 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 todos 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 Tabla 1.

TABLA 1

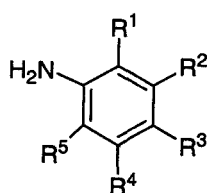
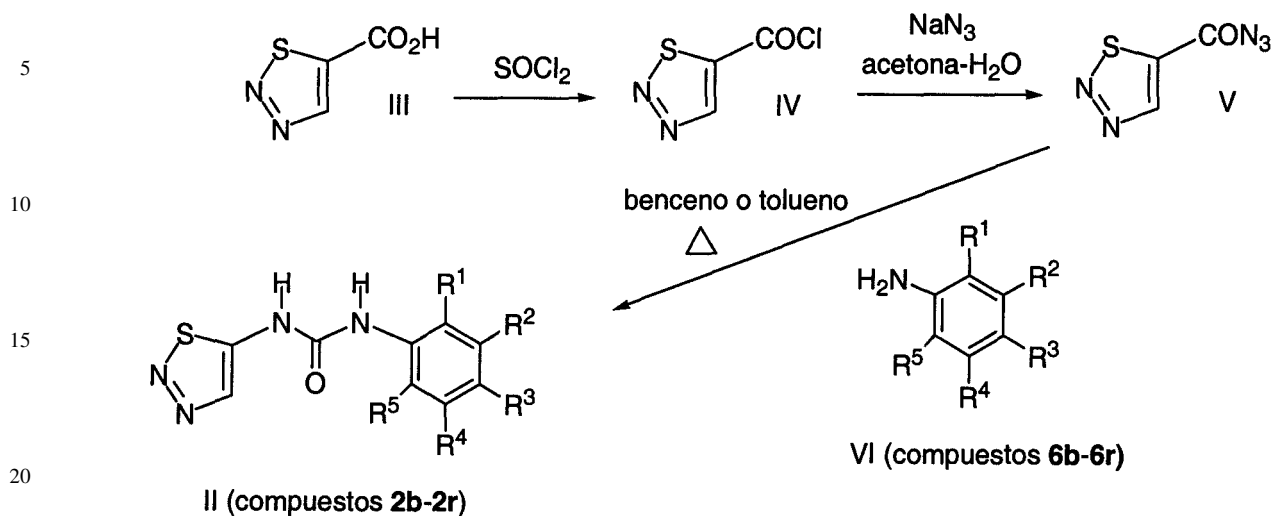
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Nombre del compuesto
5	<b>2b</b>	F	H	H	H	1-(2-Fluorofenil)-3-(1,2,3-tiadiazol-5-il)urea
	<b>2c</b>	H	F	H	H	1-(3-Fluorofenil)-3-(1,2,3-tiadiazol-5-il)urea
	<b>2d</b>	H	H	F	H	1-(4-Fluorofenil)-3-(1,2,3-tiadiazol-5-il)urea
10	<b>2e</b>	F	F	H	H	1-(2,3-Difluorofenil)-3-(1,2,3-tiadiazol-5-il)urea
	<b>2f</b>	F	H	F	H	1-(2,4-Difluorofenil)-3-(1,2,3-tiadiazol-5-il)urea
	<b>2g</b>	F	H	H	F	1-(2,5-Difluorofenil)-3-(1,2,3-tiadiazol-5-il)urea
15	<b>2h</b>	F	H	H	F	1-(2,6-Difluorofenil)-3-(1,2,3-tiadiazol-5-il)urea
	<b>2i</b>	H	F	F	H	1-(3,4-Difluorofenil)-3-(1,2,3-tiadiazol-5-il)urea
	<b>2j</b>	H	F	H	F	1-(3,5-Difluorofenil)-3-(1,2,3-tiadiazol-5-il)urea
20	<b>2k</b>	F	F	F	H	1-(2,3,4-Trifluorofenil)-3-(1,2,3-tiadiazol-5-il)urea
	<b>2l</b>	F	F	H	F	1-(2,3,6-Trifluorofenil)-3-(1,2,3-tiadiazol-5-il)urea
	<b>2m</b>	F	H	F	F	1-(2,4,5-Trifluorofenil)-3-(1,2,3-tiadiazol-5-il)urea
25	<b>2n</b>	F	H	F	F	1-(2,4,6-Trifluorofenil)-3-(1,2,3-tiadiazol-5-il)urea
	<b>2o</b>	F	F	F	F	1-(2,3,4,5-Tetrafluorofenil)-3-(1,2,3-tiadiazol-5-il)urea
	<b>2p</b>	F	F	F	H	1-(2,3,4,6-Tetrafluorofenil)-3-(1,2,3-tiadiazol-5-il)urea
	<b>2q</b>	F	F	H	F	1-(2,3,5,6-Tetrafluorofenil)-3-(1,2,3-tiadiazol-5-il)urea
30	<b>2r</b>	F	F	F	F	1-(2,3,4,5,6-Pentafluorofenil)-3-(1,2,3-tiadiazol-5-il)urea

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, los compuestos de fórmula II, en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se ha definido anteriormente, se pueden preparar por adaptación de métodos conocidos de preparación de compuestos relacionados que implican la reacción de la 1,2,3-tiadiazol-5-carbonil azida (V), con una anilina mono-, di-, tri-, tetra-, o pentafluorada (VI). La preparación de estos compuestos puede representarse por las siguientes reacciones, en las que los grupos R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente en la Fórmula II y en la Tabla 1.

En todos los casos la reacción de la azida con la anilina fluorada se lleva a cabo en tolueno a reflujo, excepto en el caso de las anilinas tetra- y pentafluoradas, 6o, 6p, 6q y 6r, para las que resulta más conveniente el uso de temperaturas más bajas, v.g. benceno a reflujo. La carbonil azida V ha sido descrita previamente en la literatura (H. R. Krueger, F. Arndt, R. Rusch, Patente alemana 4515619, 1985) y puede prepararse utilizando procedimientos convencionales a partir del ácido 1,2,3-tiadiazol-5-carboxílico III. En primer lugar, el ácido es transformado en el correspondiente cloruro IV por tratamiento con cloruro de tionilo, que posteriormente se hace reaccionar con azida sódica en acetona acuosa. La estructura de todas las ureas preparadas se confirmó por RMN de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C y <sup>19</sup>F, IR y espectrometría de masas de alta y baja resolución.

(Esquema pasa a página siguiente)

## Esquema 1



Fórmula VI

- 35
- 6a: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=R<sup>5</sup>=H    6g: R<sup>1</sup>=R<sup>4</sup>=F, R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>5</sup>=H    6m: R<sup>1</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=F, R<sup>2</sup>=R<sup>5</sup>=H  
 6b: R<sup>1</sup>=F, R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=R<sup>5</sup>=H    6h: R<sup>1</sup>=R<sup>5</sup>=F, R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=H    6n: R<sup>1</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>5</sup>=F, R<sup>2</sup>=R<sup>4</sup>=H  
 6c: R<sup>2</sup>=F, R<sup>1</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=R<sup>5</sup>=H    6i: R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=F, R<sup>1</sup>=R<sup>4</sup>=R<sup>5</sup>=H    6o: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=F, R<sup>5</sup>=H  
 6d: R<sup>3</sup>=F, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>4</sup>=R<sup>5</sup>=H    6j: R<sup>2</sup>=R<sup>4</sup>=F, R<sup>1</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>5</sup>=H    6p: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>5</sup>=F, R<sup>4</sup>=H  
 6e: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=F, R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=R<sup>5</sup>=H    6k: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=F, R<sup>4</sup>=R<sup>5</sup>=H    6q: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>4</sup>=R<sup>5</sup>=F, R<sup>3</sup>=H  
 6f: R<sup>1</sup>=R<sup>3</sup>=F, R<sup>2</sup>=R<sup>4</sup>=R<sup>5</sup>=H    6l: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>5</sup>=F, R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=H    6r: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=R<sup>5</sup>=F

35 Los siguientes ejemplos son representativos e ilustran la preparación de los compuestos 2j, 2p y 2r.

35 *Preparación de 1,2,3-tiadiazol-5-carbonil azida (V).* Una solución del ácido 1,2,3-tiadiazol-5-carboxílico (III, 6.0 g, 46 mmol) en SOCl<sub>2</sub> (20 mL, 274 mmol) se calentó con agitación a 80°C por 2 h. El exceso de SOCl<sub>2</sub> se destiló a presión reducida (40°C, 210 mmHg) para dar un residuo aceitoso. Posterior adición de tolueno seco (20 mL) y eliminación del disolvente a vacío (85°C, 50 mmHg) proporcionó el cloruro de 1,2,3-tiadiazol-5-carbonilo (IV) como un aceite amarillo (6.8 g).

45 Una solución del cloruro anterior en acetona seca (25 mL) fue añadida lentamente sobre una disolución de NaN<sub>3</sub> (3.32 g, 52 mmol) en agua (20 mL). Después de 1 h, la mezcla de reacción se vertió sobre agua y se extrajo con hexano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío para proporcionar prácticamente puro la 1,2,3-tiadiazol-5-carbonil azida (V, 5.2 g, 74% desde el ácido III) como un aceite que se utilizó sin posterior purificación en la preparación de las ureas.

50 *Preparación de 1-(3,5-difluorofenil)-3-(1',2',3'-tiadiazol-5'-il)urea (2j).* Una disolución de V (455.6 mg, 2.94 mmol) en tolueno (2.3 mL) fue añadida gota a gota sobre una solución agitada de 3,5-difluoroanilina (6j, 417.5 mg, 3.23 mmol) en tolueno (2.3 mL) a reflujo. La mezcla de reacción se agitó por una hora adicional a reflujo y se enfrió a temperatura ambiente. El sólido formado se recogió por filtración y se lavó con una mezcla 1:1 de hexano-tolueno y hexano. Una vez secado a vacío dio prácticamente pura la urea 2j (760.3 mg, 92%) como un sólido blanco. P.f. 227°C con descomp. (de hexano-acetona). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ11.10 (1H, s, NH3), 9.86 (1H, s, NH1), 8.62 (1H, s, H-4'), 7.22 (2H, dddd, J 11.8, 2.8, 2.3 y 2.0 Hz, H-2 y H-6), 6.87 (1H, dddd, J 9.4, 9.4, 2.3 y 2.3 Hz, H-4). <sup>19</sup>F RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ-108.7 (s, F-3 y F-5). IR (KBr): 3291, 3169, 3106, 2972, 1710, 1616, 1566, 1477, 1310, 1250, 1196, 1120, 977, 730 y 660 cm<sup>-1</sup>. EMAR: calcd para C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>OS 256.0230, encontrado 256.0232.

60 *Preparación de 1-(2,3,4,6-tetrafluorofenil)-3-(1',2',3'-tiadiazol-5'-il)urea (2p).* Una solución de la azida V (536.0 mg, 458 mmol) en benceno (3.5 mL) se añadió lentamente sobre una solución agitada de la 2,3,4,6-tetrafluoroanilina (6p, 630 mg, 3.82 mmol) en benceno a reflujo. La mezcla de reacción se agitó por 5 h adicionales a reflujo y se enfrió a temperatura ambiente. El sólido formado se filtró a vacío y se lavó sucesivamente con una mezcla 1:1 de hexano-benceno y hexano. El sólido amarillento obtenido se extrajo con acetona y los extractos se concentraron a presión reducida para dar la urea 2p (850.7 mg, 85%). P.f. 255°C con descomp. (de hexano-acetona). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ11.36 (1H, s, NH3), 9.28 (1H, s, NH1), 8.57 (1H, s, H-4'), 7.66 (1H, dddd, J 10.2, 10.2, 7.2 y 2.3 Hz, H-5). <sup>19</sup>F RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ-164.3 (ddd, J 22.7, 22.7 y 10.3 Hz, F-3), -138.1 (dd, J 22.7 y 4.1 Hz, F-2), -134.8 (dd, J 22.7 y 4.1 Hz, F-4), -121.1 (d, J 10.3 Hz, F-6). IR (KBr): 3262, 3228, 3164, 3072, 2967, 1702, 1570, 1499, 1484, 1307, 1072, 816 y 793 cm<sup>-1</sup>. EMAR: calcd para C<sub>9</sub>H<sub>4</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>OS 292.0042, encontrado 292.0050.

## ES 2 245 255 A1

Preparation of 1-(pentafluorofenil)-3-(1',2',3'-tiadiazol-5'-il)urea (2r). Una solución de V (439.2 mg, 2.8 mmol) en benceno (4 mL) se añadió lentamente sobre una solución de 2,3,4,5,6-pentafluoroanilina (6r, 570.6 mg, 3.08 mmol) in benceno (4 mL) a reflujo. La mezcla de reacción se agitó a reflujo por 4 h, se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se depositó sobre una pequeña columna de gel de sílice que fue eluida con acetona. La evaporación del disolvente a presión reducida proporciona la urea 2r (630 mg, 72%) prácticamente pura. Pf 260-265°C (de DMSO-H<sub>2</sub>O). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ11.44 (1H, s, NH3), 9.52 (1H, s, NH1), 8.58 (1H, s, H-4'). <sup>19</sup>F RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ-162.9 (m, F-3 y F-5), -157.0 (t, J 22.7, 22.7 Hz, F-4), -145.5 (m, F-2 y F-6). IR (KBr): 3276, 3225, 3006, 1713, 1578, 1528, 1505, 1308, 1197 y 970 cm<sup>-1</sup>. EMAR: calcd para C<sub>9</sub>H<sub>3</sub>F<sub>5</sub>N<sub>4</sub>OS 309.9948, encontrado 309.9950.

Datos de 1-(2 fluorofenil)-3-(1',2',3'-tiadiazol-5'-il)urea (2b). Rendimiento 89%. Pf 242°C con descomp. (de hexano-acetona). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ10.97 (1H, s, NH3), 9.16 (1H, s, NH1), 8.64 (1H, s, H-4'), 7.94 (1H, ddd, J 8.1, 8.1 y 1.8 Hz, H-6), 7.24 (1H, ddd, J 11.2, 7.7 y 1.5 Hz, H-3), 7.15 (1H, ddd, J 8.1, 7.7 y 1.5 Hz, H-5) y 7.10 (1H, dddd, J 7.7, 7.7, 5.1 y 1.8 Hz, H-4). <sup>19</sup>F RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ-127.3 (s). IR (KBr): 3269, 3208, 3028, 1698, 1629, 1561, 1529, 1308, 1184, 755 y 731 cm<sup>-1</sup>. EMAR: calcd para C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>FN<sub>4</sub>OS 238.0325, encontrado 238.0318.

Datos de 1-(3 fluorofenil)-3-(1',2',3'-tiadiazol-5'-il)urea (2c). Rendimiento 82%. Pf 238°C con descomp. (de hexano-acetona). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ10.92 (1H, s, NH3), 9.65 (1H, s, NH1), 8.61 (1H, s, H-4'), 7.43 (1H, ddd, J 11.7, 2.0 y 2.0 Hz, H-2), 7.32 (1H, ddd, J 8.0, 8.0 y 7.5 Hz, H-5), 7.21 (1H, ddd, J 8.0, 2.0 y 2.0 Hz, H-6) y 6.83 (1H, dddd, J 8.3, 8.0, 2.0 y 2.0 Hz, H-4). <sup>19</sup>F RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ-118.6 (s). IR (KBr): 3275, 3146, 2940, 1701, 1613, 1556, 1487, 1441, 1301, 1277, 1194, 872, 816 y 794 cm<sup>-1</sup>. EMAR: calcd para C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>FN<sub>4</sub>OS 238.0325, encontrado 238.0331.

Datos de 1-(4 fluorofenil)-3-(1',2',3'-tiadiazol-5'-il)urea (2d). Rendimiento 93%. Pf 259°C con descomp. (de hexano-acetona). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ10.86 (1H, s, NH3), 9.45 (1H, s, NH1), 8.59 (1H, s, H-4'), 7.47 (2H, ddd, J 8.9, 5.0 y 2.0 Hz, H-2 y H-6) y 7.13 (2H, ddd, J 8.9, 8.9 y 2.1 Hz, H-3 y H-5). <sup>19</sup>F RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ-119.2 (s). IR (KBr): 3288, 3146, 3108, 2948, 1702, 1624, 1574, 1509, 1302, 1203, 1187, 1161, 835, 817 y 795 cm<sup>-1</sup>. EMAR: calcd para C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>FN<sub>4</sub>OS 238.0325, encontrado 238.0326.

Datos de 1-(2,3-difluorofenil)-3-(1',2',3'-tiadiazol-5'-il)urea (2e). Rendimiento 90%. Pf 229-230°C (de hexano-acetona). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ11.06 (1H, s, NH3), 9.39 (1H, s, NH1), 8.67 (1H, s, H-4'), 7.78 (1H, dddd, J 8.1, 6.8, 2.0 y 2.0 Hz, H-6), 7.16 (2H, m, H-4 y H-5 solapados). <sup>19</sup>F RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ-151.4 (d, J 21.1 Hz, F-2), -138.0 (d, J 21.1 Hz, F-3). IR (KBr): 3278, 3221, 3040, 1708, 1634, 1577, 1542, 1479, 1314, 1264, 1191 y 975 cm<sup>-1</sup>. EMAR: calcd para C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>OS 256.0230, encontrado 256.0226.

Datos de 1-(2,4-difluorofenil)-3-(1',2',3'-tiadiazol-5'-il)urea (2f). Rendimiento 83%. Pf 225°C con descomp. (de hexano-acetona). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ11.04 (1H, s, NH3), 9.18 (1H, s, NH1), 8.63 (1H, s, H-4'), 7.84 (1H, ddd, J 9.0, 8.7 y 6.4 Hz, H-6), 7.30 (1H, ddd, J 11.3, 8.9 y 2.5 Hz, H-3) y 7.06 (1H, ddd, J 8.7, 8.7 y 2.5 Hz, H-5). <sup>19</sup>F RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ-121.1 (s, F-2), -114.6 (s, F-4). IR (KBr): 3226, 3146, 3039, 2952, 1698, 1576, 1505, 1305, 1301, 1249, 1204, 1107 y 843 cm<sup>-1</sup>. EMAR: calcd para C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>OS 256.0230, encontrado 256.0240.

Datos de 1-(2,5-difluorofenil)-3-(1',2',3'-tiadiazol-5'-il)urea (2g). Rendimiento 83%. Pf 255°C con descomp. (de DMSO-H<sub>2</sub>O). Rf 0.223. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ11.04 (1H, s, NH3), 9.36 (1H, s, NH1), 8.69 (1H, s, H-4'), 7.85 (1H, ddd, J 10.0, 6.4 y 3.2 Hz, H-6), 7.31 (1H, ddd, J 10.4, 9.2 y 5.1 Hz, H-3) y 6.92 (1H, dddd, J 9.2, 8.5, 3.2 y 3.2 Hz, H-4). <sup>19</sup>F RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ-133.1 (d, J 15.5 Hz, F-2), -116.1 (d, J 15.5 Hz, F-5). IR (KBr): 3262, 3210, 3022, 1701, 1641, 1579, 1545, 1500, 1320, 1246, 1194, 820 y 746 cm<sup>-1</sup>. EMAR: calcd para C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>OS 256.0230, encontrado 256.0243.

Datos de 1-(2,6-difluorofenil)-3-(1',2',3'-tiadiazol-5'-il)urea (2h). Rendimiento 92%. Pf 216°C con descomp. (de DMSO-H<sub>2</sub>O). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ11.27 (1H, s, NH3), 9.10 (1H, s, NH1), 8.56 (1H, s, H-4'), 7.37 (1H, dddd, J 8.1, 8.1, 6.5 y 6.5 Hz, H-4) y 7.17 (2H, m, H-3 y H-5). <sup>19</sup>F RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ-118.1 (s, F-2 y F-6). IR (KBr): 3255, 3174, 2993, 1698, 1561, 1470, 1313, 1245, 1190, 1002, 777 y 702 cm<sup>-1</sup>. EMAR: calcd para C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>OS 256.0230, encontrado 256.0222.

Datos de 1-(3,4-difluorofenil)-2-(1',2',3'-tiadiazol-5'-il)urea (2i). Rendimiento 83%. Pf 239°C con descomp. (de hexano-acetona). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ10.99 (1H, s, NH3), 9.66 (1H, s, NH1), 8.61 (1H, s, H-4'), 7.61 (1H, ddd, J 13.0, 7.4 y 2.5 Hz, H-2), 7.36 (1H, ddd, J 9.6, 9.6 y 9.4 Hz, H-5) y 7.22-7.19 (1H, m, H-6). <sup>19</sup>F RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ-136.6 (d, J 23.2 Hz, F-3), -144.7 (d, J 23.2 Hz, F-4). IR (KBr): 3286, 3243, 3143, 3115, 2956, 1702, 1627, 1585, 1547, 1518, 1302, 1272, 1239, 1204, 1192, 854 y 818 cm<sup>-1</sup>. EMAR: calcd para C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>OS 256.0230, encontrado 256.0236.

Datos de 1-(2,3,4-trifluorofenil)-3-(1',2',3'-tiadiazol-5'-il)urea (2k). Rendimiento 91%. Pf 263°C con descomp. (de hexano-acetona). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ11.07 (1H, s, NH3), 9.37 (1H, s, NH1), 8.64 (1H, s, H-4'), 7.64 (1H, dddd, J 9.0, 9.0, 5.3 y 2.3 Hz, H-6) y 7.29 (1H, dddd, J 10.2, 9.0, 9.0 y 2.1 Hz, H-5). <sup>19</sup>F RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ-160.8 (dd, J 22.6 y 20.6 Hz, F-3), -146.4 (dd, J 20.6 y 2.1 Hz, F-2), -141.1 (dd, J 22.6 y 2.1 Hz, F-4). IR (KBr): 3268, 3013, 1698, 1635, 1518, 1478, 1306, 1251, 1191, 1022, 818 y 685 cm<sup>-1</sup>. EMAR: calcd para C<sub>9</sub>H<sub>3</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>OS 274.0136, encontrado 274.0138.

Datos de 1-(2,3,6-trifluorofenil)-3-(1',2',3'-tiadiazol-5'-il)urea (2l). Rendimiento 88%. Pf 256°C con descomp. (de hexano-acetona). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ11.34 (1H, s, NH3), 9.32 (1H, s, NH1), 8.58 (1H, s, H-4'), 7.47 (1H,

## ES 2 245 255 A1

dddd,  $J$  9.6, 9.6, 9.6 y 4.9 Hz, H-4) y 7.23 (1H, dddd,  $J$  9.6, 9.6, 4.5 y 2.3 Hz, H-5).  $^{19}\text{F}$  RMN (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ -141.4 (dd,  $J$  22.7 y 14.5 Hz, F-3), -140.2 (d,  $J$  22.7 Hz, F-2), -122.6 (d,  $J$  14.5 Hz, F-6). IR (KBr): 3211, 3174, 2999, 1708, 1638, 1574, 1557, 1486, 1306, 1254, 1190, 1000 y 815  $\text{cm}^{-1}$ . EMAR: calcd para  $\text{C}_9\text{H}_5\text{F}_3\text{N}_4\text{OS}$  274.0136, encontrado 274.0127.

5

Datos de 1-(2,4,5-trifluorofenil)-3-(1',2',3'-tiadiazol-5'-il) urea (2m). Rendimiento 89%. Pf 245°C (de hexano-acetona).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ 11.01 (1H, s, NH3), 9.34 (1H, s, NH 1), 8.67 (1H, s, H-4'), 7.99 (1H, ddd,  $J$  12.4, 8.1 y 8.1 Hz, H-6) y 7.66 (1H, ddd,  $J$  10.7, 10.7 y 7.5 Hz, H-3).  $^{19}\text{F}$  RMN (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ -142.0 (dd,  $J$  23.7 y 13.4 Hz, F-5), -141.1 (d,  $J$  23.7 Hz, F-4), -128.6 (d,  $J$  13.4 Hz, F-2). IR (KBr): 3273, 3034, 2999, 1698, 1650, 1582, 1532, 1506, 1434, 1302, 1213, 1202, 1192, 782 y 737  $\text{cm}^{-1}$ . EMAR: calcd para  $\text{C}_9\text{H}_5\text{F}_3\text{N}_4\text{OS}$  274.0136, encontrado 274.0138.

10

Datos de 1-(2,4,6-trifluorofenil)-3-(1',2',3'-tiadiazol-5'-il)urea (2n). Rendimiento 77%. Pf 244-245°C (de hexano-acetona).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ 11.30 (1H, s, NH3), 9.02 (1H, s, NH1), 8.55 (1H, s, H-4') y 7.31 (2H, dd,  $J$  8.9 y 8.3 Hz, H-3 y H-5).  $^{19}\text{F}$  RMN (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ -114.9 (d,  $J$  6.2 Hz, F-2 y F-6), -108.6 (s, F-4). IR (KBr): 3230, 3142, 3081, 3029, 2967, 1686, 1545, 1514, 1445, 1296, 1244, 1124, 1031, 1000, 866, 823 y 708  $\text{cm}^{-1}$ . EMAR: calcd para  $\text{C}_9\text{H}_5\text{F}_3\text{N}_4\text{OS}$  274.0136, encontrado 274.0136.

15

Datos de 1-(2,3,4,5-tetrafluorofenil)-3-(1',2',3'-tiadiazol-5'-il)urea (2o). Rendimiento 79%. Pf 263-266°C (de hexano-acetona).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ 11.07 (1H, s, NH3), 9.56 (1H, s, NH1), 8.68 (1H, s, H-4') y 7.86 (1H, dddd,  $J$  12.4, 9.9, 7.7 y 2.4 Hz, H-6).  $^{19}\text{F}$  RMN (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ -163.2 (dd,  $J$  22.7 y 22.6 Hz, F-4), -156.6 (dd,  $J$  22.6 y 21.7 Hz, F-3), -151.4 (dd,  $J$  21.7 y 9.3 Hz, F-2), -139.3 (dd,  $J$  22.7 y 9.3 Hz, F-5). IR (KBr): 3163, 3084, 2999, 1701, 1652, 1591, 1526, 1481, 1308, 1245, 1201, 1184, 1015, 964, 951 y 713  $\text{cm}^{-1}$ . EMAR: calcd para  $\text{C}_9\text{H}_4\text{F}_4\text{N}_4\text{OS}$  292.0042, encontrado 292.0033.

20

Datos de 1-(2,3,5,6-tetrafluorofenil)-3-(1',2',3'-tiadiazol-5'-il)urea (2q). Rendimiento 70%. Pf 255-258°C (de hexano-acetona).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ 11.39 (1H, s, NH3), 9.55 (1H, s, NH1), 8.60 (1H, s, H-4') y 7.88 (1H, dddd,  $J$  10.7, 10.7, 7.5 y 7.5 Hz, H-4).  $^{19}\text{F}$  RMN (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ -145.9 (dd,  $J$  23.7 y 11.3 Hz, F-2 y F-6), -139.7 (dd,  $J$  23.7 y 11.3 Hz, F-3 y F-5). IR (KBr): 3284, 3249, 3189, 3021, 1721, 1567, 1519, 1483, 1309, 1198, 1178 y 937  $\text{cm}^{-1}$ . EMAR: calcd para  $\text{C}_9\text{H}_4\text{F}_4\text{N}_4\text{OS}$  292.0042, encontrado 292.0047.

25

Para la evaluación de la influencia que el tratamiento de plantas de kiwi con las ureas 2a-2r tiene en el desarrollo y características del fruto, se llevaron a cabo una serie de ensayos a finales de Mayo de 2002 en plantaciones desarrolladas de *Actinidia deliciosa* var. deliciosa (A. Chev.) del cv. Hayward con cv. Matua y Tomuri al 50% como polinizadores (8:1), situadas en el municipio Almussafes (Valencia, España).

30

Cada una de las ureas (2a-2r) (se disolvió en una mezcla 3:2 de 1-metil-2-pirrolidona-DMSO, en una proporción del 100 mg de urea por 20 mL de esta mezcla 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 desarrollo del kiwi, se marcaron convenientemente entre 100 y 120 frutos uniformes de tres parras diferentes y se sumergieron completamente durante 5 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 sumergidos por 5 s en una mezcla 3:2 de 1-metil-2-pirrolidona-DMSO (0.2% v/v) para utilizarlos como control. El tratamiento fue efectuado aproximadamente quince días después de producirse la plena floración. Los frutos fueron recogidos en la segunda semana de octubre, aproximadamente 140 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, diámetro, longitud, estructura (proporción entre el pericarpio externo e interno y el corazón), firmeza, contenido de materia seca, acidez total, número de semillas y contenido total de azúcares solubles.

35

Todos los frutos de un mismo tratamiento se utilizaron para determinar el peso final del fruto fresco y para estimar la forma del fruto, calculando la relación longitud/diámetro promedio [ $L/0,5(D_{\text{máx}}/D_{\text{mín}})$ ] y la relación entre diámetro máximo y mínimo ( $D_{\text{máx}}/D_{\text{mín}}$ ), así como el número de frutos con deformación del extremo distal. Para la determinación de la estructura se seleccionaron aleatoriamente 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. Los mismos frutos fueron usados para estimar el número de semillas visibles. 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 muestras de aproximadamente 20 frutos, después de secar las muestras en una estufa con convección de aire a 105°C hasta peso constante. La acidez total se determinó valorando un volumen conocido de zumo con NaOH 0.1 N hasta pH 8.1 y los resultados se expresaron como porcentaje de ácido cítrico. La firmeza de los frutos se determinó a la recolección (10 medidas por tratamiento) usando un penetrómetro manual con un émbolo de 8-mm de diámetro.

45

50

Los frutos tratados con TDZ (2a) y la mayoría de las ureas fluoradas mostraron un rápido incremento de tamaño a la dos semanas del tratamiento, mostrando un diámetro claramente superior a los frutos del control. Estas diferencias se mantuvieron a la recolección (Tabla 2). Como se observa en la tabla 2, el tratamiento con la mayoría de las ureas produce, en mayor o menor extensión, un incremento del peso del fruto fresco respecto del control. Las únicas excepciones son las ureas 2g y 2o, que incluso a las mayores concentraciones mostraron un efecto antagonista sobre el peso

65

## ES 2 245 255 A1

del fruto. De gran interés es el hecho de que algunas ureas fluoradas producen un incremento del peso de los frutos superior al producido por el TDZ, siendo particularmente notable el incremento de peso producido por las ureas 2j y 2q a 10 y 25 ppm, respectivamente. También es destacable el hecho de que parece existir una distinta relación la dosis-respuesta para algunas de las ureas fluoradas. Así, mientras que las ureas 2a, 2b, 2d, 2f, 2h, 2k, 2m, 2p, 2q y 2r son todas más activas a 25 ppm que a 10 ppm, las ureas 2c, 2e, 2i, 2j, 2l, y 2n son menos activas a 25 ppm que a 10 ppm.

TABLA 2

*Efecto de los tratamientos con TDZ (2a) y las ureas fluoradas 2b-2r en el peso de los frutos frescos.<sup>a</sup>*

10

Urea (ppm)	Peso Fresco (g)	Urea (ppm)	Peso Fresco (g)
Control (0)	115.0 ± 22.9 ---		
TDZ (10)	150.2 ± 13.0 (30.6)	2j (10)	172.5 ± 30.8 (50.0)
TDZ (25)	159.0 ± 11.3 (38.2)	2j (25)	159.5 ± 22.5 (38.7)
2b (10)	133.2 ± 16.2 (15.8)	2k (10)	120.4 ± 16.3 (4.7)
2b (25)	163.5 ± 20.1 (42.2)	2k (25)	136.1 ± 15.9 (18.3)
2c (10)	149.3 ± 15.9 (29.8)	2l (10)	147.8 ± 5.7 (28.5)
2c (25)	138.8 ± 10.5 (20.7)	2l (25)	124.6 ± 9.9 (8.31)
2d (10)	120.3 ± 12.5 (4.6)	2m (10)	121.8 ± 14.4 (5.9)
2d (25)	123.1 ± 9.9 (7.0)	2m (25)	137.6 ± 17.7 (19.6)
2e (10)	158.2 ± 20.5 (37.5)	2n (10)	141.0 ± 10.9 (22.6)
2e (25)	144.7 ± 18.2 (25.8)	2n (25)	136.0 ± 10.2 (18.3)
2f (10)	119.0 ± 9.8 (3.5)	2o (10)	105.7 ± 13.9 (-8.0)
2f (25)	138.8 ± 9.2 (20.7)	2o (25)	93.4 ± 9.2 (-18.8)
2g (10)	116.2 ± 16.5 (1.0)	2p (10)	131.9 ± 6.5 (14.7)
2g (25)	108.6 ± 15.4 (-5.6)	2p (25)	133.0 ± 4.4 (15.7)
2h (10)	126.5 ± 8.1 (10.0)	2q (10)	153.7 ± 23.8 (33.6)
2h (25)	132.6 ± 8.7 (15.3)	2q (25)	181.3 ± 25.2 (57.6)
2i (10)	144.2 ± 17.6 (25.4)	2r (10)	135.0 ± 6.1 (17.4)
2i (25)	136.3 ± 18.9 (18.5)	2r (25)	138.9 ± 8.8 (20.7)

45

(a) valores del peso fresco ± desviación estándar. Los valores entre paréntesis representan el porcentaje de peso fresco respecto del control, calculado  $ot (P-P_c)/P_c \times 100$ , donde P: peso de los frutos de cada tratamiento; P<sub>c</sub>: peso de los frutos de control.

50

También se ha llevado a cabo una evaluación detallada de los efectos producidos por los tratamientos con las ureas fluoradas más activas en algunas propiedades de importancia comercial de los frutos. En particular, los frutos correspondientes a los tratamientos con TDZ (2a) y las ureas 2b, 2e, 2j y 2q. En adición al incremento de peso y tamaño, el tratamiento con las ureas fluoradas también produce en una mayor uniformidad del calibre de los frutos tratados, obteniéndose un porcentaje de frutos del mayor calibre (peso ≥ 135 g) en los tratamientos con las ureas fluoradas 2b y 2q a 25 ppm y 2e y 2j a 10 ppm, en todos los casos significativamente mayores que los obtenidos con TDZ.

55

Como consecuencia del incremento en tamaño, los tratamientos con estas ureas también conducen a un incremento en la longitud y tamaño del fruto. Aunque en general se observa una ligera elongación de los frutos tratados, la forma global de los frutos no se ve afectada muy negativamente por los tratamientos, tal como indica la relación entre longitud y diámetro promedio (Tabla 3). La mayor deformación respecto del control se produce en los frutos tratados con TDZ, con la que se obtienen frutos ligeramente más redondeados a la concentración más baja utilizada. Si que se observa en los tratamientos con las ureas fluoradas más activas, y en concordancia con resultados previos conocidos para TDZ y CPPU, un incremento notable de frutos con deformación del extremo distal, mayor cuanto más incremento de peso se produce (Tabla 3).

65



# ES 2 245 255 A1

TABLA 3

*Influencia del tratamiento con las ureas fluoradas en el tamaño y forma del fruto*

5

10

15

20

25

Urea (ppm)	Longitud (mm)	Diámetro máximo (mm)	Diámetro mínimo (mm)	$D_{max}/D_{min}$	Longitud/Diámetro promedio	Deformación extremo distal (% of frutos)
Control (0)	66.7 g	58.6 e	52.8 e	1.11 ab	1.20 c	6 d
<b>TDZ (10)</b>	67.4 g	62.9 cd	57.4 abcd	1.10 b	1.12 d	26 c
<b>TDZ (25)</b>	70.8 ef	61.6 a	56.2 bcd	1.10 b	1.20 c	28 c
<b>2b (10)</b>	70.2 fg	61.8 d	55.0 de	1.13 ab	1.20 c	50 b
<b>2b (25)</b>	74.2 bcd	66.0 b	57.8 abc	1.14 ab	1.20 c	72 ab
<b>2e (10)</b>	74.2 bcd	64.9 bc	56.7 abcd	1.15 ab	1.22 bc	52 b
<b>2e (25)</b>	73.1 cdef	61.9 d	55.3 d	1.12 ab	1.25 ab	36 c
<b>2j (10)</b>	76.8 ab	66.3 b	56.8 ab	1.11 ab	1.23 abc	84 a
<b>2j (25)</b>	75.4 cd	64.9 bc	55.9 cd	1.16 a	1.25 ab	52 b
<b>2q (10)</b>	75.4 bc	65.0 bc	58.4 ab	1.11 ab	1.22 bc	32 c
<b>2q (25)</b>	79.4 a	66.8 b	59.1 a	1.11 ab	1.22 bc	40 c

En cada columna, las medias seguidas por la misma letra no son significativamente diferentes a  $P \leq 0.05$

30

El efecto de los tratamientos sobre la estructura interna de los frutos resulta evidente del análisis de los datos que se dan en la tabla 4. Como se ve, todos los tratamientos causan una modificación similar de la proporción relativa de los tejidos del fruto que conduce a frutos con corazones proporcionalmente más pequeños que los frutos no tratados. Estos resultados contrastan con los obtenidos previamente con TDZ, con la que se obtienen un incremento proporcional de todos los tejidos sin modificar su proporción relativa. Se observa también una modificación de la forma del corazón de todos los frutos tratados, en los que éste es especialmente más achatado que en los frutos no tratados. La misma tabla recoge los datos relativos al número de semillas, que permite apreciar la no variación significativa entre los frutos tratados y no tratados.

35

40

Todos los tratamientos afectan también a la maduración del fruto a la recolección. Así lo indica la comparación de los valores de contenido de sólidos totales solubles de frutos tratados y control (Tabla 5), que muestra como la maduración de los frutos a la recolección es más o menos proporcional al incremento de tamaño de los frutos. Sin embargo, aunque las ureas más activas producen una maduración más rápida del fruto, en general, el efecto es menos pronunciado con las ureas fluoradas que con el TDZ. Una observación interesante, que se deduce de los datos correspondientes al periodo de post-cosecha, es la maduración sustancialmente más lenta de los frutos tratados con algunas de las ureas más activas con respecto al TDZ y al control. De hecho, de todas las ureas estudiadas, solo la urea polifluorada 2q mostró un comportamiento similar al TDZ. El efecto de los tratamientos con las ureas fluoradas sobre la maduración de los frutos también se confirmó por la menor acidez total que muestran los frutos tratados respecto de los no tratados (Tabla 5).

50

(Tabla pasa a página siguiente)

55

60

65

# ES 2 245 255 A1

TABLA 4

*Influencia del tratamiento con las ureas fluoradas en la estructura de fruto a la recolección*

Urea (ppm)	$D_{\max}$ pericarpio interno + corazón / $D_{\max}$ del fruto	$D_{\min}$ pericarpio interno + corazón / $D_{\min}$ del fruto	$D_{\max}$ del corazón / $D_{\max}$ del fruto	$D_{\min}$ del corazón / $D_{\min}$ del fruto	Peso corazón/ Peso fruto (%)	Número semillas
Control (0)	0.64 ab	0.58 a	0.34 ab	0.24 a	8.7 a	50.6 ab
<b>TDZ (10)</b>	0.63 b	0.52 c	0.30 b	0.18 b	5.0 c	3.2 b
<b>TDZ (25)</b>	0.65 ab	0.55 abc	0.30 b	0.20 b	4.9 c	3.4 b
<b>2b (10)</b>	0.66 ab	0.56 abc	0.35 ab	0.20 b	6.7 b	50.6 ab
<b>2b (25)</b>	0.68 a	0.52 c	0.36 a	0.19 b	6.0 bc	43.4 b
<b>2e (10)</b>	0.66 ab	0.53 bc	0.35 ab	0.19 b	5.6 bc	3.8 b
<b>2e (25)</b>	0.67 ab	0.57 ab	0.34 ab	0.20 b	5.6 bc	1.5 a
<b>2j (10)</b>	0.64 ab	0.53 bc	0.34 ab	0.18 b	5.6 bc	46.8 ab
<b>2j (25)</b>	0.64 ab	0.53 bc	0.33 ab	0.18 b	5.7 bc	50.8 ab
<b>2q (10)</b>	0.66 a	0.53 bc	0.33 ab	0.19 b	5.3 c	3.2 b
<b>2q (25)</b>	0.64 ab	0.53 bc	0.31 ab	0.19 b	4.9 c	3.2 b

En cada columna, las medias seguidas por la misma letra no son significativamente diferentes a  $P \leq 0.05$

Finalmente, el tratamiento con las ureas fluoradas más activas también produce un notable incremento en el peso de fruto seco con respecto a los controles. No obstante, tal como puede observarse en la tabla 5, en los frutos tratados se observa un porcentaje menor en contenido de materia seca respecto del peso del fruto, una circunstancia ya observada previamente en los tratamientos con TDZ y CPPU (Tabla 5).

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 la tabla 1 pueden utilizarse para promover el crecimiento de los frutos de *Actinidia deliciosa* (kiwis). Particularmente útiles en este sentido resultan las ureas (2j), y (2q) que promueven un desarrollo del fruto 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.

(Tabla pasa a página siguiente)

# ES 2 245 255 A1

TABLA 5

Efectos producidos por el tratamiento con las ureas fluoradas en la firmeza, carbohidratos solubles y acidez total valorable a la recolección y después de 13 días a 25°C

5

Urea (ppm)	Firmeza (kgf)		Carbohidratos solubles (° Brix)		Ácidos totales (g ácido cítrico / L zumo)		Contenido de materia seca (% Peso fresco)
	A la recolección	13 días después de la recolección	A la recolección	13 días después de la recolección	A la recolección	13 días después de la recolección	
Control (0)	7.6 a	4.2 c	6.2 f	9.7 b	17.2 b	16.3 a	15.9 a
TDZ (10)	5.7 cde	1.5 d	7.4 de	13.1 a	15.0 f	14.3 e	12.5 cd
TDZ (25)	4.7 e	1.5 d	7.7 cde	12.5 a	14.9 f	14.7 d	12.9 b
2b (10)	6.7 abc	5.7 ab	8.1 abc	8.4 c	15.9 d	15.4 c	12.8 bc
2b (25)	6.6 abc	6.2 a	8.3 ab	8.2 c	15.9 d	15.9 b	13.0 b
2e(10)	6.8 ab	5.0 bc	8.4 a	8.6 bc	15.8 d	15.3 c	13.0 b
2e (5)	5.7 cde	4.2 c	8.3 ab	9.1 b	15.5 e	15.1 c	12.0 efg
2j (10)	6.1 bcd	5.5 abc	8.2 abc	8.0 c	16.5 c	14.5 h	12.1 ef
2j (25)	7.0 ab	4.7 bc	7.8 bcd	8.5 c	16.5 c	15.8 b	12.3 de
2q (10)	6.6 abc	1.6 d	7.2 e	12.7 a	17.6 a	15.7 b	11.9 fg
2q (25)	5.1 de	1.8 d	7.1 e	12.3 a	14.9 f	13.9 f	11.7 g

En cada columna, las medias seguidas por la misma letra no son significativamente diferentes a  $P \leq 0.05$

35

Es por tanto uno de los aspectos de la presente invención proporcionar formulados agrícolas conteniendo como principios activos, uno o más de los compuestos fluorados arriba indicados con las fórmulas (2b-2r), 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.

40

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.

50

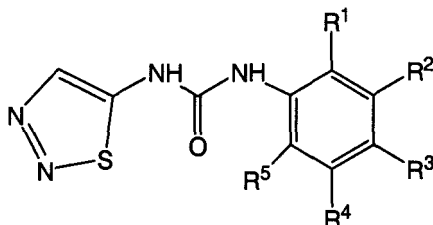
Las composiciones fitoregulatoras de la presente invención también pueden contener otros compuestos considerados plaguicidamente eficaces, como insecticidas, fungicidas, bactericidas, etc que se añadan a los formulados con el objetivo de proteger la planta y/o los frutos de plagas o enfermedades que 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.

60

65

## REIVINDICACIONES

5 1. Una composición reguladora del desarrollo de los frutos de una planta que comprende como principio activo un compuesto de fórmula general II:



10  
15 así como de sus sales agrícolamente aceptables, en la que al menos uno de los grupos  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  ó  $R^5$  es un átomo de flúor y el resto son átomos de hidrógeno, con la excepción de la 1-(2,5-Difluorofenil)-3-(1,2,3-tiadiazol-5-il)urea o de la 1-(2,3,4,5-Tetrafluorofenil)-3-(1,2,3-tiadiazol-5-il)urea.

20 2. Una composición según la reivindicación 1 **caracterizada** porque el compuesto de fórmula general II, se encuentra, diluido en agua en una concentración de entre 0,1 y 500 ppm.

25 3. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2 **caracterizada** porque contiene además emulsificantes, humectantes, dispersantes, penetrantes o surfactantes, así como compuestos plaguicidamente eficaces, como insecticidas o fungicidas, reguladores de crecimiento de plantas, tales como citoquininas naturales o sintéticas, hormonas vegetales, fertilizantes, micronutrientes o cualquier otra preparación que incremente el desarrollo de las plantas tratadas.

30 4. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 **caracterizada** por formularse en forma de solución, polvo mojable, concentrado emulsionable, gel, suspensión o preparación en gránulos o pastillas dispersables.

5. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 **caracterizada** porque en la fórmula general II,  $R^1$  es un átomo de flúor y  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son átomos de hidrógeno (compuesto 2b).

35 6. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 **caracterizada** porque en la fórmula general II,  $R^2$  es un átomo de flúor y  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son átomos de hidrógeno (compuesto 2c).

40 7. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 **caracterizada** porque en la fórmula general II,  $R^3$  es un átomo de flúor y  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son átomos de hidrógeno (compuesto 2d).

8. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 **caracterizada** porque en la fórmula general II,  $R^1$  y  $R^2$  son átomos de flúor y  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son átomos de hidrógeno (compuesto 2e).

45 9. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 **caracterizada** porque en la fórmula general II,  $R^1$  y  $R^3$  son átomos de flúor y  $R^2$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son átomos de hidrógeno (compuesto 2f).

10. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 **caracterizada** porque en la fórmula general II,  $R^1$  y  $R^4$  son átomos de flúor y  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^5$  son átomos de hidrógeno (compuesto 2g).

50 11. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 **caracterizada** porque en la fórmula general II,  $R^1$  y  $R^5$  son átomos de flúor y  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son átomos de hidrógeno (compuesto 2h).

55 12. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 **caracterizada** porque en la fórmula general II,  $R^2$  y  $R^3$  son átomos de flúor y  $R^1$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son átomos de hidrógeno (compuesto 2i).

13. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 **caracterizada** porque en la fórmula general II,  $R^2$  y  $R^4$  son átomos de flúor y  $R^1$ ,  $R^3$  y  $R^5$  son átomos de hidrógeno (compuesto 2j).

60 14. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 **caracterizada** porque en la fórmula general II,  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son átomos de flúor y  $R^4$  y  $R^5$  son átomos de hidrógeno (compuesto 2k).

15. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 **caracterizada** porque en la fórmula general II,  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^5$  son átomos de flúor y  $R^3$  y  $R^4$  son átomos de hidrógeno (compuesto 2l).

65 16. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 **caracterizada** porque en la fórmula general II,  $R^1$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son átomos de flúor y  $R^2$  y  $R^5$  son átomos de hidrógeno (compuesto 2m).

## ES 2 245 255 A1

17. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 **caracterizada** porque en la fórmula general II, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, y R<sup>5</sup> son átomos de flúor y R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> son átomos de hidrógeno (compuesto 2n).

5 18. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 **caracterizada** porque en la fórmula general II, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, y R<sup>4</sup> son átomos de flúor y R<sup>5</sup> es un átomo de hidrógeno (compuesto 2o).

19. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 **caracterizada** porque en la fórmula general II, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, y R<sup>5</sup> son átomos de flúor y R<sup>4</sup> es un átomo de hidrógeno (compuesto 2p).

10 20. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 **caracterizada** porque en la fórmula general II, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, y R<sup>5</sup> son átomos de flúor y R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno (compuesto 2q).

15 21. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 **caracterizada** porque en la fórmula general II, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son átomos de flúor (compuesto 2r).

22. Un método para incrementar el peso y tamaño y/o adelantar el proceso de maduración de frutos y plantas, que consiste en aplicar a la planta en su conjunto o directamente a los frutos, una cantidad variable de una composición que contenga al menos uno de los compuestos descritos en las reivindicaciones 1 a 21 .

20 23. Un método según la reivindicación 22 **caracterizado** por aplicarse preferentemente en plantas del género *Actinidia*.

25 24. Procedimiento de obtención de los compuestos de fórmula general II, **caracterizado** por hacer reaccionar una 1,2,3-tiadiazol-5-carbonil azida de fórmula general V, con una anilina mono-, di-, tri-, tetra-, o pentafluorada de fórmula general VI, en un disolvente orgánico.

25 25. Procedimiento según la reivindicación 24 **caracterizado** porque la reacción, para las anilinas mono-, di- y trifluoradas de fórmula general II, se lleva a cabo en tolueno a temperatura de reflujo.

30 26. Procedimiento según la reivindicación 24 **caracterizado** porque la reacción, para las anilinas tetra- y pentafluoradas de fórmula general II, se lleva a cabo en benceno a temperatura de reflujo.

35

40

45

50

55

60

65



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 245 255

② Nº de solicitud: 200401518

③ Fecha de presentación de la solicitud: 15.06.2004

④ Fecha de prioridad:

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ Int. Cl.7: A01N 43/828

### DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	STERN R. "Thidiazuron increases fruit size of Spadona and Coscia pear ( <i>Pyrus communis</i> L.)". Journal of Horticultural Science and Biotechnology, (2003), Vol. 78 (1), páginas 51-55.	1-26
A	US 4591376 A (KRÄHMER) 27.05.1986	1-26

#### 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

19.07.2005

Examinador

M. Ojanguren Fernández

Página

1/1