

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 535 705**

51 Int. Cl.:

A01N 43/40	(2006.01) A01N 47/42	(2006.01)
A01N 35/04	(2006.01) A01N 47/44	(2006.01)
A01N 37/06	(2006.01)	
A01N 37/34	(2006.01)	
A01N 43/08	(2006.01)	
A01N 43/50	(2006.01)	
A01N 43/54	(2006.01)	
A01N 43/653	(2006.01)	
A01N 43/84	(2006.01)	
A01N 47/38	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.10.2004 E 04793257 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.04.2015 EP 1679003**

54 Título: **Composición bactericida y método de control de la enfermedad de las plantas**

30 Prioridad:

31.10.2003 JP 2003371863
14.01.2004 JP 2004006355
16.07.2004 JP 2004210174

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.05.2015

73 Titular/es:

ISHIHARA SANGYO KAISHA, LTD. (100.0%)
3-15, EDOBORI 1-CHOME
NISHI-KU, OSAKA 550-0002, JP

72 Inventor/es:

NISHIDE, HISAYA;
NISHIMURA, SHIGEYUKI;
MITANI, SHIGERU;
MINAMIDA, KOJI;
KANAMORI, FUMIO;
OGAWA, MUNEKAZU;
KANBAYASHI, S.;
TANIMURA, TOYOSHI;
HIGUCHI, KOJI;
KOMINAMI, HIDEMASA;
OKOMOTO, TOMOHIRO y
NISHIMURA, AKIHIRO

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 535 705 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición bactericida y método de control de la enfermedad de las plantas

5 **Campo técnico**

La presente invención se relaciona con una composición fungicida útil como fungicida agrícola y hortícola que tiene efectos preventivos y/o curativos notablemente mejorados frente a las enfermedades de las plantas y con un método para controlar las enfermedades fúngicas de las plantas mediante el uso de dicha composición.

10

Técnica anterior

WO02/2527 y JP2002-356474 desvelan que un derivado de benzoilpiridina, que es un principio activo de la composición fungicida de la presente invención, es útil como fungicida y puede ser usado en combinación con otro fungicida según lo requiera el caso. Sin embargo, no se sabe que la composición de la presente invención tenga un efecto fungicida notablemente excelente.

15

Documento de patente 1: WO02/2527

20

Divulgación de la invención

Problemas que la invención ha de resolver

Los derivados de benzoilpiridina pueden tener un inadecuado efecto de control frente a una enfermedad específica de las plantas, su efecto residual puede durar sólo un tiempo relativamente corto o su resistencia a la lluvia puede ser débil, y tienen sólo un inadecuado efecto de control frente a las enfermedades de las plantas, que depende prácticamente del sitio de aplicación.

25

Medios de resolución de los problemas

Los presentes inventores han llevado a cabo una investigación para resolver los anteriores problemas y, como resultado de ella, han visto que, cuando se usan un derivado de benzoilpiridina y un fungicida específico en combinación, se puede obtener un efecto fungicida inesperadamente excelente en comparación con el uso de los respectivos compuestos por sí solos.

30

A saber, la presente invención proporciona una composición fungicida que contiene como principios activos (a) un derivado de benzoilpiridina según se define en la reivindicación 1 y (b) al menos un fungicida seleccionado entre el grupo definido en la reivindicación 1.

35

La presente invención proporciona además un método para controlar las enfermedades fúngicas de las plantas, que consiste en aplicar la anterior composición fungicida a las plantas.

40

Los compuestos utilizados en la presente invención pueden ser preparados mediante un procedimiento de producción como el desvelado en WO02/2527. Además, también se pueden producir mediante un método según Journal of Organic Chemistry, 58, 7832 (1993), European Journal of Organic Chemistry, 7, 1371-1376 (2001), o los Ejemplos de preparación que se darán más adelante en el presente documento.

45

Kresoxim-metilo, azoxistrobina, metominofeno, trifloxistrobina, picoxistrobina y dimoxistrobina son compuestos de estrobilurina. Entre ellos, se prefieren el kresoxim-metilo y la azoxistrobina.

50

El kresoxim-metilo es un compuesto desvelado en The Pesticide Manual (Decimosegunda Edición, British Crop Protection Council), pp. 568-569. Además, la azoxistrobina es un compuesto desvelado en The Pesticide Manual (Decimosegunda Edición, British Crop Protection Council), pp. 54-55.

El compuesto de azol puede ser, por ejemplo, epoxiconazol, triflumizol, fumarato de oxpoconazol, tebuconazol, imibenconazol, tetraconazol, triadimefón, bitertanol, etaconazol, propiconazol, penconazol, flusilazol, miclobutanilo, ciproconazol, hexaconazol, furconazol-cis, procloraz, metconazol, sipconazol, protioconazol, simeconazol, tricloclazol, probenazol, fluquinconazol o triadimenol. Entre ellos, se prefieren epoxiconazol, triflumizol, fumarato de oxpoconazol, tebuconazol, imibenconazol, tetraconazol, ciproconazol, metconazol, fluquinconazol y triadimenol.

55

El epoxiconazol es un compuesto desvelado en The Pesticide Manual (Decimosegunda Edición, British Crop Protection Council), pp. 349-350. El triflumizol es un compuesto desvelado en The Pesticide Manual (Decimosegunda Edición, British Crop Protection Council), pp. 940-941. El fumarato de oxpoconazol es un compuesto desvelado en The Pesticide Manual (Decimosegunda Edición, British Crop Protection Council), p. 699. El tebuconazol es un compuesto desvelado en The Pesticide Manual (Decimosegunda Edición, British Crop Protection Council), pp. 864-865. El imibenconazol es un compuesto desvelado en The Pesticide Manual (Decimosegunda Edición, British Crop Protection Council), pp. 535-536. El tetraconazol es un compuesto desvelado en The Pesticide

60

65

Manual (Decimotercera Edición, British Crop Protection Council), pp. 945-946. El ciproconazol es un compuesto desvelado en The Pesticide Manual (Decimotercera Edición, British Crop Protection Council), pp. 248-249. El metconazol es un compuesto desvelado en The Pesticide Manual (Decimotercera Edición, British Crop Protection Council), pp. 643-644. El fluquinconazol es un compuesto desvelado en The Pesticide Manual (Decimotercera Edición, British Crop Protection Council), pp. 472-473. El triadimenol es un compuesto desvelado en The Pesticide Manual (Decimotercera Edición, British Crop Protection Council), pp. 987-989.

El fenpropimorf y la espiroamina son compuestos de morfolina. El fenpropimorf es un compuesto desvelado en The Pesticide Manual (Decimosegunda Edición, British Crop Protection Council), pp. 399-400. La espiroamina es un compuesto desvelado en The Pesticide Manual (Decimosegunda Edición, British Crop Protection Council), pp. 842-843.

El mepanipirim, el pirimetanilo y el ciprodinilo son compuestos de pirimidinamina. Entre ellos, se prefiere el mepanipirim. El mepanipirim es un compuesto desvelado en The Pesticide Manual (Decimosegunda Edición, British Crop Protection Council), pp. 596-597.

La iminoctadina es un compuesto de guanidina. La iminoctadina es un compuesto desvelado en The Pesticide Manual (Decimosegunda Edición, British Crop Protection Council), pp. 539-541.

El clorotalonilo es un compuesto de cloro orgánico. El clorotalonilo es un compuesto desvelado en The Pesticide Manual (Decimosegunda Edición, British Crop Protection Council), pp. 168-169.

El ciazofamid y el tiofanato-metilo son compuestos de imidazol. Entre ellos, se prefiere el ciazofamid. El ciazofamid es un compuesto desvelado en The Pesticide Manual (Decimosegunda Edición, British Crop Protection Council), pp. 523-524.

Las polioxinas son antibióticos. Las polioxinas son compuestos desvelados en The Pesticide Manual (Decimosegunda Edición, British Crop Protection Council), pp. 752-754.

El fluazinam es un compuesto de piridinamina.

El quinometionato es un compuesto de quinoxalina.

El mancozeb es un compuesto de ditiocarbamato.

El hidróxido cúprico y la oxina cobre son compuestos de cobre.

Captan y Folpet son compuestos de N-halogenotioalquilo.

La fenpropidina es un compuesto de piperidina. La fenpropidina es un compuesto desvelado en The Pesticide Manual (Decimotercera Edición, British Crop Protection Council), pp. 419-420.

El ciflufenamid es un compuesto de éter de oxima.

La metrafenona es un compuesto de benzofenona. La metrafenona es un compuesto desvelado en AG Chem New Compound Review, Volumen 21, 2003, p. 17.

Otro compuesto es el quinoxifén o el proquinazid.

El fungicida (b) como principio activo en la composición fungicida de la presente invención es uno de los compuestos antes mencionados. Entre ellos, se prefiere usar al menos un miembro seleccionado entre el grupo consistente en un compuesto de estrobilurina, un compuesto de azol, un compuesto de morfolina, un compuesto de pirimidinamina, un compuesto de guanidina, un compuesto de cloro orgánico, un compuesto de imidazol, un antibiótico, un compuesto de piperidina y un compuesto de benzofenona. Es más preferido usar al menos un miembro seleccionado entre el grupo consistente en kresoxim-metilo, azoxistrobina, epoxiconazol, triflumizol, fumarato de oxpoconazol, tebuconazol, imibenconazol, tetraconazol, ciproconazol, metconazol, fluquinconazol, triadimenol, fenpropimorf, espiroamina, mepanipirim, iminoctadina, clorotalonilo, ciazofamid, polioxinas, fenpropidina y metrafenona.

Efectos de la invención

La composición fungicida de la presente invención tiene grandes y estables efectos fungicidas frente a cultivos infectados con enfermedades de las plantas, y es posible controlar las enfermedades de las plantas mediante esta composición.

Mejor modo de realización de la invención

Se prefiere usar al menos un compuesto seleccionado entre el grupo consistente en (2,3,4-trimetoxi-6-metilbenzoil)-5-bromo-4-cloro-2-metoxipiridina (Compuesto N° 23), 3-(2,3,4-trimetoxi-6-metilbenzoil)-5-cloro-2-metoxi-4-metilpiridina (Compuesto N° 35), 4-(2,3,4-trimetoxi-6-metilbenzoil)-2,5-dicloro-3-trifluorometilpiridina (Compuesto N° 39), 4-(2,3,4-trimetoxi-6-metilbenzoil)-2-cloro-3-trifluorometil-5-metoxipiridina (Compuesto N° 40).

La composición fungicida de la presente invención es particularmente útil como fungicida agrícola y hortícola. Como fungicida agrícola y hortícola, es efectiva para el control de enfermedades tales como añublo, mancha parda o tizón de la vaina del arroz (*Oryza sativa*, etc.); oídio, sarna, roya, moho de invierno, tizón de invierno, carbón volador, mancha ocular, mancha de la hoja o mancha de la gluma de cereales (*Hordeum vulgare*, *Tricum aestivum*, etc.); melanosis o sarna de los cítricos (*Citrus spp.*, etc.); tizón de las flores, oídio, mancha de la hoja por *Alternaria* o sarna de la manzana (*Malus pumila*); sarna o mancha negra de la pera (*Pyrus serotina*, *Pyrus ussuriensis*, *Pyrus communis*); pudrición parda, sarna o pudrición por *Phomopsis* del melocotón (*Prunus persica*, etc.); antracnosis, podredumbre del fruto maduro, oídio o mildiú de la uva (*Vitis vinifera* spp., etc.); antracnosis o podredumbre parda del tallo del caqui (*Diospyros kaki*, etc.); antracnosis, oídio, tizón gomoso del tallo o mildiú de las cucurbitáceas (*Cucumis melo*, etc.); tizón temprano, moho de las hojas o tizón tardío del tomate (*Lycopersicon esculentum*); diversos patógenos que causan enfermedades por *Alternaria* en las hortalizas crucíferas (*Brassica sp.*, *Raphanus sp.*, etc.); tizón tardío o tizón temprano de la patata (*Solanum tuberosum*); oídio de la fresa (*Fragaria*, etc.); y moho gris o enfermedad causada por *Sclerotinia* en diversos cultivos. Es particularmente efectiva frente al oídio de los cereales y de las hortalizas y al añublo del arroz. Además, es también efectiva para el control de enfermedades del suelo causadas por patógenos de plantas, tales como *Fusarium*, *Pythium*, *Rhizoctonia*, *Verticillium* y *Plasmidiophora*.

La pluralidad de los principios activos que constituyen la composición fungicida de la presente invención son mezclados, del mismo modo que los agentes químicos agrícolas convencionales, con diversos adyuvantes y formulados en diversas formulaciones, tales como un polvo, gránulos, gránulos dispersables en agua, un polvo hidratable, un concentrado de suspensión basada en agua, un concentrado de suspensión basada en aceite, gránulos hidrosolubles, un concentrado emulsionable, un concentrado soluble, una pasta, un aerosol y una formulación de volumen ultrabajo. Sin embargo, siempre que se pueda conseguir el propósito de la presente invención, es aplicable cualquier tipo de formulación que se utilice normalmente en este campo. Dichos adyuvantes incluyen soportes sólidos, tales como tierra de diatomeas, cal apagada, carbonato de calcio, talco, carbón blanco, caolín, bentonita, una mezcla de caolinita y sericita, arcilla, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, mirabilita, zeolita y almidón; solventes, tales como agua, tolueno, xileno, nafta solvente, dioxano, acetona, isoforona, metilisobutilcetona, clorobenceno, ciclohexano, sulfóxido de dimetilo, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona y alcohol; surfactantes y propagadores aniónicos, tales como una sal de ácido graso, un benzoato, un alquilsulfosuccinato, un dialquilsulfosuccinato, un policarboxilato, una sal de éster de ácido alquilsulfúrico, un alquilsulfato, un alquilarilsulfato, un sulfato de éter alquílico de diglicol, una sal de éster de alcohol y ácido sulfúrico, un alquilsulfonato, un alquilarilsulfonato, un arilsulfonato, un ligninsulfonato, un disulfonato de alquil difenil éter, un poliestirensulfonato, una sal de éster de ácido alquilsulfónico, un alquilarilfosfato, un estrilarilfosfato, una sal de éster de ácido polioxietilénalquil éter sulfúrico, un sulfato de polioxietilén alquilaril éter, una sal de éster de ácido polioxietilén alquilaril éter sulfúrico, un fosfato de éter alquílico de polioxietileno, una sal de éster de ácido polioxietilénalquilarilfosfónico y una sal de un condensado de naftalensulfonato con formalina; surfactantes y propagadores no iónicos, tales como un éster de sorbitán y ácido graso, un éster de glicerina y ácido graso, un poliglicérido de ácido graso, un ácido graso alcohol poliglicol éter, acetilenglicol, alcohol acetilénico, un polímero de bloques de oxialquileno, un polioxietilén alquil éter, un polioxietilén alquilaril éter, un polioxietilén estrilaril éter, un polioxietilenglicol alquil éter, un éster de polioxietileno y ácido graso, un éster de polioxietilensorbitán y ácido graso, un éster de polioxietilenglicerina y ácido graso, un aceite de ricino hidrogenado polioxietilenado y un éster de polioxipropileno y ácido graso; y aceites vegetales y minerales, tales como aceite de oliva, aceite de kapok, aceite de ricino, aceite de palma, aceite de camelia, aceite de coco, aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de salvado de arroz, aceite de cacahuete, aceite de semillas de algodón, aceite de soja, aceite de colza, aceite de linaza, aceite de tung y parafinas líquidas. Dichos adyuvantes pueden ser seleccionados entre componentes conocidos, siempre que se pueda alcanzar así el objetivo de la presente invención. Además, también se pueden emplear diversos aditivos habitualmente utilizados, tales como una carga, un espesante, un agente antisedimentante, un agente anticongelante, un estabilizador de la dispersión, un agente reductor de la fitotoxicidad y un agente antimoho. La razón de mezcla de los principios activos con respecto a los diversos adyuvantes es normalmente de 0,005:99,995 a 95:5, preferiblemente de 0,2:99,8 a 90:10. En la aplicación real de dicha formulación, se puede usar ésta tal cual o se puede diluir hasta una concentración predeterminada con un diluyente, tal como agua, y se le pueden añadir diversos propagadores, según lo requiera el caso.

También se incluye en la presente invención un método para controlar la enfermedad fúngica de las plantas, que consiste en aplicar la composición fungicida de la presente invención a plantas agrícolas y hortícolas. No se puede definir en general la concentración de la composición fungicida de la presente invención, ya que varía dependiendo de las plantas de cultivo que han de ser tratadas, del método de aplicación, del tipo de formulación, de la dosis, etc. Sin embargo, se aplica en una concentración de los principios activos normalmente de 0,1 a 10.000 ppm, preferiblemente de 1 a 2.000 ppm, en el caso del tratamiento del follaje, y normalmente de 10 a 100.000 g/ha,

preferiblemente de 200 a 20.000 g/ha, en el caso del tratamiento del suelo.

La formulación que contiene la composición fungicida de la presente invención o un producto diluido de la misma puede ser aplicada mediante un método de aplicación comúnmente utilizado, tal como propagación (propagación, pulverización, nebulización, atomización, diseminación de granos o aplicación sobre la superficie del agua), aplicación al suelo (tal como mezcla o irrigación) o aplicación a la superficie (tal como revestimiento, revestimiento con polvo o recubrimiento). Además, se puede aplicar también mediante un así llamado volumen ultrabajo. En este método, la formulación puede contener un 100% del principio activo.

En la composición fungicida de la presente invención, la razón de pesos de mezcla apropiada del derivado de benzoilpiridina representado por la fórmula (I) o su sal con respecto a otro fungicida es normalmente de 1:10.000 a 10.000:1, preferiblemente de 1:1.000 a 1.000:1, más preferiblemente de 1:200 a 200:1.

Ejemplos

La presente invención será descrita ahora con mayor detalle haciendo referencia a Ejemplos y Ejemplos de referencia. Sin embargo, habría que entender que la presente invención no se limita a éstos en modo alguno.

Ejemplo de preparación 1 (Ejemplo de referencia)

Preparación de 3-(2,3,4-trimetoxi-6-metilbenzoil)-4,5-dicloro-2-metoxipiridina (Compuesto N° 15)

(a) Se añadieron gota a gota 222 ml de n-butillitio (solución de 1,57 mol/l de hexano) a -20°C a una solución que tenía 34,2 g (340 mmol) de diisopropilamina disueltos en 400 ml de tetrahidrofurano, seguido de agitación durante 1 hora. Se enfrió la solución hasta -78°C y se añadió una solución que tenía 32,0 g (330 mmol) de 2-fluoropiridina disueltos en 50 ml de tetrahidrofurano, seguido de agitación durante 4 horas, para preparar 2-fluoro-3-piridillitio. Se añadió entonces a esta solución una solución que tenía 87,1 g (341 mmol) de yodo disueltos en 150 ml de tetrahidrofurano, seguido de agitación durante 1 hora. Se añadieron 200 ml de agua a la mezcla para finalizar la reacción y se destiló el tetrahidrofurano a presión reducida. Después de extraer con éter etílico, se secó la capa orgánica. Después de extraer con éter etílico, se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio y se la sometió a filtración, y se destiló el solvente a presión reducida, para obtener 67,4 g (rendimiento bruto: 92%) de 2-fluoro-3-yodopiridina bruta.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 6,91-6,88 (m, 1H), 8,08-8,12 (m, 2H)

(b) Se añadieron gota a gota 189 ml de n-butillitio (solución de 1,57 mol/l de hexano) a -20°C a una solución que tenía 30,2 g (302 mmol) de diisopropilamina disueltos en 380 ml de tetrahidrofurano, seguido de agitación durante 1 hora. Se enfrió la solución hasta -78°C y se añadió una solución que tenía 67,4 g (302 mmol) de 2-fluoro-3-yodopiridina bruta obtenida en la Etapa (a) disueltos en 100 ml de tetrahidrofurano, seguido de agitación durante 1 hora, de tal forma que el 2-fluoro-3-yodo-4-piridillitio formado en la etapa inicial se isomerizó a 2-fluoro-4-yodo-3-piridillitio. Se añadieron 300 ml de agua a la mezcla de reacción para finalizar la reacción y se destiló el tetrahidrofurano a presión reducida. Después de extraer con éter etílico, se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio y se la sometió a filtración, y se destiló el solvente a presión reducida, para obtener 59,3 g (rendimiento bruto: 89%) de 2-fluoro-4-yodopiridina bruta.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 7,33 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 7,51 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 7,88 (dd, 1H, J = 5,2 Hz, 2,8 Hz)

(c) Se añadieron 500 ml de metanol a 59,4 g (253 mmol) de 2-fluoro-4-yodopiridina bruta obtenida en la Etapa (b), de tal forma que se disolvieran en metanol, y se añadieron 21,5 g (398 mmol) de metóxido de sodio, seguido de reflujo con calentamiento durante 3 horas. Se añadieron 300 ml de agua para finalizar la reacción y se destiló el metanol a presión reducida. Después de extraer con éter etílico, se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio y se la sometió a filtración, y se destiló el solvente a presión reducida, para obtener 56,7 g (rendimiento bruto: 91%) de 4-yodo-2-metoxipiridina bruta. ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 3,86 (s, 3H), 7,12-7,16 (m, 2H), 7,79 (d, 1H, J = 5,6 Hz)

(d) Se enfriaron 50,6 ml (solución de 2 mol/l de tetrahidrofurano) de cloruro de isopropilmagnesio con hielo y se añadió una solución que tenía 19,8 g (84,3 mmol) de 4-yodo-2-metoxipiridina bruta obtenida en la Etapa (c) disueltos en 80 ml de tetrahidrofurano, seguido de agitación a 0°C durante 1 hora y luego a temperatura ambiente durante 1 hora, para preparar cloruro de 2-metoxi-4-piridilmagnesio. Se añadieron luego gradualmente 16,9 g (127 mmol) de N-clorosuccinimida, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron 100 ml de agua para finalizar la reacción y se destiló el tetrahidrofurano a presión reducida. Después de extraer con éter etílico, se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio y se la sometió a filtración, y se destiló el solvente a presión reducida, para obtener 11,0 g (rendimiento bruto: 91%) de 4-cloro-2-metoxipiridina bruta.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 3,91 (s, 3H), 6,70 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 6,81 (dd, 1H, J = 6,0 Hz, 2,0 Hz), 7,99 (d, 1H, J = 6,0 Hz)

(e) Se disolvieron 10,0 g (69,9 mmol) de 4-cloro-2-metoxipiridina bruta obtenida en la Etapa (d) en 100 ml de dimetilformamida y se añadieron 37,2 g (279 mmol) de N-clorosuccinimida, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadieron 400 ml de agua para finalizar la reacción, seguido de extracción con éter etílico. Se lavó la capa orgánica con una solución saturada de cloruro de sodio, se la secó sobre sulfato de sodio y se la sometió a filtración, y se destiló el solvente a presión reducida, para obtener 9,10 g (rendimiento

bruto: 73%) de 4,5-dicloro-2-metoxipiridina bruta. ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) = 3,90 (s, 3H), 6,85 (s, 1H), 8,14 (s, 1H)

(f) Se añadieron gota a gota 15,1 ml de n-butillitio (solución de 1,57 mol/l de hexano) a -20°C a una solución que tenía 2,40 g (23,7 mmol) de diisopropilamina disueltos en 30 ml de tetrahidrofurano, seguido de agitación durante 1 hora. Se enfrió la solución hasta -78°C y se le añadió una solución que tenía 4,22 g (23,6 mmol) de 4,5-dicloro-2-metoxipiridina obtenida en la Etapa (e) disueltos en 20 ml de tetrahidrofurano, seguido de agitación durante 2 horas, para preparar 4,5-dicloro-2-metoxi-3-piridillitio. Se añadió entonces a esta solución una solución que tenía 5,00 g (23,8 mmol) de 2,3,4-trimetoxi-6-metilbenzaldehído disueltos en 20 ml de tetrahidrofurano, seguido de agitación durante 30 minutos. Se añadieron 50 ml de agua a la mezcla para finalizar la reacción y se destiló el tetrahidrofurano a presión reducida. Después de extraer con éter etílico, se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio y se la sometió a filtración, y se destiló el solvente a presión reducida, seguido de purificación por cromatografía en columna de gel de sílice, para obtener 4,66 g (rendimiento: 51%) de (2,3,4-trimetoxi-6-metilfenil)(4,5-dicloro-2-metoxi-3-piridil)metanol.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) = 2,32 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 4,11 (s, 3H), 5,32 (d, 1H, J=10,0 Hz), 6,21 (d, 1H, J=10,0 Hz), 6,55 (s, 1H), 8,07 (s, 1H)

(g) Se añadieron 13,8 g (159 mmol) de dióxido de manganeso a una solución que tenía 4,66 g (12,0 mmol) de (2,3,4-trimetoxi-6-metilfenil)(4,5-dicloro-2-metoxi-3-piridil)metanol obtenido en la Etapa (f) disueltos en 30 ml de tolueno, seguido de reflujo con calentamiento durante 2 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se eliminó el dióxido de manganeso por filtración sobre una almohadilla de Celite y se destiló el tolueno a presión reducida, seguido de purificación por cromatografía en columna de gel de sílice, para obtener 2,98 g (rendimiento: 65%) de 3-(2,3,4-trimetoxi-6-metilbenzoil)-4,5-dicloro-2-metoxipiridina. ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) = 2,46 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 6,55 (s, 1H), 8,13 (s, 1H)

Ejemplo de preparación 2 (Ejemplo de referencia)

Preparación de 3-(2,3,4-trimetoxi-6-metilbenzoil)-2-metoxi-4,5-dimetilpiridina (Compuesto N° 20)

(a) Se añadieron gota a gota 26,5 ml de n-butillitio (solución de 1,57 mol/l de hexano) a -78°C a una solución que tenía 4,02 g (39,8 mmol) de diisopropilamina disueltos en 70 ml de tetrahidrofurano, seguido de agitación durante 30 minutos. Se añadió a esta solución una solución que tenía 4,42 g (39,8 mmol) de 2-fluoro-5-metilpiridina disueltos en 18 ml de tetrahidrofurano, seguido de agitación durante 4 horas, para preparar 2-fluoro-5-metil-3-piridillitio. Se añadió entonces a esta solución una solución que tenía 10,1 g (39,8 mmol) de yodo disueltos en 27 ml de tetrahidrofurano, seguido de agitación durante 2 horas. Se cargaron 16 ml de agua y 120 ml de una solución acuosa de tiosulfato de sodio, seguido de extracción con éter etílico. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio y se la sometió a filtración, se destiló el solvente a presión reducida y se purificó el producto bruto obtenido por cromatografía en gel de sílice, para obtener 3,15 g (rendimiento: 33%) de 2-fluoro-3-yodo-5-metilpiridina. ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) = 2,27 (s, 3H), 7,95 (m, 2H)

(b) Se añadieron gota a gota 8,90 ml (solución de 1,57 mol/l de hexano) a -78°C a una solución que tenía 1,34 g (13,3 mmol) de diisopropilamina disueltos en 27 ml de tetrahidrofurano, seguido de agitación durante 30 minutos. Se añadió a esta solución una solución que tenía 3,15 g (13,3 mmol) de 2-fluoro-3-yodo-5-metilpiridina obtenida en la Etapa (a) disueltos en 5 ml de tetrahidrofurano, seguido de agitación durante 1 hora, de tal forma que el 2-fluoro-3-yodo-5-metil-4-piridillitio formado en la etapa inicial se isomerizara a 2-fluoro-4-yodo-5-metil-3-piridillitio. Se añadió a la mezcla de reacción una solución que tenía 2,79 g (13,3 mmol) de 2,3,4-trimetoxi-6-metilbenzaldehído disueltos en 5 ml de tetrahidrofurano, seguido de agitación durante 2 horas. Después de aumentar la temperatura hasta la temperatura ambiente, se añadieron 50 ml de agua, seguido de extracción con éter etílico. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio y se la sometió a filtración, se destiló el solvente a presión reducida y se purificó el producto bruto obtenido por cromatografía en gel de sílice, para obtener 4,45 g (rendimiento: 75%) de (2,3,4-trimetoxi-6-metilfenil)(2-fluoro-4-yodo-5-metil-3-piridil)metanol.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) = 2,21 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,97 (d, 1H, J = 10,0 Hz), 6,08 (d, 1H, J = 10,0 Hz), 4,6 (s, H), 8,6 (s, H)

(c) Se añadieron 17,3 g (0,18 mol) de dióxido de manganeso a una solución que tenía 4,35 g (9,70 mmol) de (2,3,4-trimetoxi-6-metilfenil)(2-fluoro-4-yodo-5-metil-3-piridil)metanol obtenido en la Etapa (b) disueltos en 130 ml de tolueno, seguido de reflujo con calentamiento durante 2 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se eliminó el dióxido de manganeso por filtración sobre una almohadilla de Celite y se destiló el tolueno a presión reducida, seguido de purificación por cromatografía en gel de sílice, para obtener 2,80 g (rendimiento: 65%) de 3-(2,3,4-trimetoxi-6-metilbenzoil)-2-fluoro-4-yodo-5-metilpiridina (Compuesto N° 18, punto de fusión de 140 a 141°C).

^1H -RMN (CDCl_3 , 00 MHz): δ (ppm) = 2,41 (s, H), 3,50 (s, H), 3,42 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 6,57 (s, 1H), 7,94 (s, 1H)

(d) Se mezclaron 1,50 g (3,37 mmol) de 3-(2,3,4-trimetoxi-6-metilbenzoil)-2-fluoro-4-yodo-5-metilpiridina obtenida en la Etapa (c), 1,40 g (10,1 mmol) de carbonato de potasio, 0,39 g (0,34 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio, 15 ml de dioxano y 0,42 g (1,67 mmol) de trimetilboroxina al 50%, seguido de reflujo con calentamiento durante 6 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se llevaron a cabo una filtración sobre una almohadilla de Celite y un lavado con acetato de etilo y tetrahidrofurano, se destiló el solvente a presión reducida y se purificó el producto bruto obtenido por cromatografía en gel de sílice, para obtener 0,79 g (rendimiento: 70%) de 3-(2,3,4-

trimetoxi-6-metilbenzoil)-2-fluoro-4,5-dimetilpiridina (Compuesto N° 19). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 00 MHz): δ (ppm) = 2,28 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 6,57 (s, 1H), 7,94 (s, 1H)

(e) Se añadió gota a gota una solución que tenía 0,06 g (1,5 mmol) de hidruro de sodio al 60% disueltos en 1 ml de metanol a una solución que tenía 0,20 g (0,60 mmol) de 3-(2,3,4-trimetoxi-6-metilbenzoil)-2-fluoro-4,5-dimetilpiridina obtenida en la Etapa (d) disueltos en 2,5 ml de metanol, seguido de reflujo con calentamiento durante 16 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadieron 5 ml de agua y se añadió ácido clorhídrico diluido para hacer que la solución fuese débilmente ácida. Después de extraer con éter etílico, se realizó un lavado con una solución de cloruro de sodio y se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio y se la sometió a filtración, se destiló el solvente a presión reducida y se purificó el producto bruto obtenido por cromatografía en gel de sílice, para obtener 89,0 mg (rendimiento: 43%) de 3-(2,3,4-trimetoxi-6-metilbenzoil)-2-metoxi-4,5-dimetilpiridina. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) = 2,19 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 6,53 (s, 1H), 7,87 (s, 1H)

Ejemplo de preparación 3

Preparación de 3-(2,3,4-trimetoxi-6-metilbenzoil)-5-bromo-4-cloro-2-metoxipiridina (Compuesto N° 23)

(a) Se disolvieron 5,76 g (40,1 mmol) de 4-cloro-2-metoxipiridina en 20 ml de dimetilformamida y se añadió gota a gota una solución en dimetilformamida (20 ml) de 8,01 g de N-bromosuccinimida (98%, 44,1 mmol) a lo largo de un período de 30 minutos. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 días, se confirmó un material no reaccionado, y por ello se volvieron a añadir 2,85 g de N-bromosuccinimida (98%, 16 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 días más. Se vertió la mezcla de reacción en 250 ml de agua, seguido de extracción con éter etílico (100 ml cada vez) tres veces. Se lavó la capa orgánica con agua (100 ml), una solución acuosa de tiosulfato de sodio (100 ml) y luego una solución saturada de cloruro de sodio (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se la sometió a filtración, y se destiló el solvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto obtenido por cromatografía en gel de sílice, para obtener 7,10 g (rendimiento: 80%) de 5-bromo-4-cloro-2-metoxipiridina.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) = 3,91 (s, 3H), 6,89 (s, 1H), 8,28 (s, 1H)

(b) Se añadieron gota a gota 18,3 ml de n-butilitio (solución de 1,57 mol/l de hexano, 27 mmol) a 0°C a una solución que tenía 3,84 g (27 mmol) de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina disueltos en 36 ml de tetrahidrofurano bajo una corriente de argón, seguido de agitación a 0°C durante 30 minutos. Se enfrió la solución obtenida hasta -78°C y se añadió una solución que tenía 6,10 g (27 mmol) de 5-bromo-4-cloro-2-metoxipiridina disueltos en 24 ml de tetrahidrofurano, seguido de agitación a la misma temperatura durante 2 horas, para preparar 5-bromo-4-cloro-2-metoxi-3-piridillitio. Se añadió entonces una solución que tenía 5,50 g (26 mmol) de 2,3,4-trimetoxi-6-metilbenzaldehído disueltos en 24 ml de tetrahidrofurano, seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadieron a la mezcla de reacción 37 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y luego 150 ml de agua y se aumentó la temperatura hasta la temperatura ambiente, seguido de extracción con acetato de etilo (150 ml cada vez) tres veces. Se lavó la capa orgánica con una solución saturada de cloruro de sodio (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se la sometió a filtración, y se destiló el solvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto obtenido por cromatografía en gel de sílice, para obtener 6,53 g (rendimiento: 56%) de (2,3,4-trimetoxi-6-metilfenil)(5-bromo-4-cloro-2-metoxi-3-piridil)metanol.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) = 2,33 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 5,32 (d, 1H J=9,6Hz), 6,23 (d, 1H J=9,6Hz), 6,49 (s, 1H), 8,21 (s, 1H)

Se añadieron 4,55 g de dióxido de manganeso (88%, 46 mmol) a una solución que tenía 2,21 g (5,1 mmol) de (2,3,4-trimetoxi-6-metilfenil)(5-bromo-4-cloro-2-metoxi-3-piridil)metanol disueltos en 70 ml de tolueno, seguido de reflujo con calentamiento durante 1 hora. Se volvieron a añadir 4,55 g de dióxido de manganeso (88%, 46 mmol), seguido de reflujo con calentamiento durante 1 hora. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, se eliminó el dióxido de manganeso por filtración sobre una almohadilla de Celite y se destiló el tolueno a presión reducida. Se purificó el producto bruto obtenido por cromatografía en gel de sílice, para obtener 1,90 g (rendimiento: 87%) de 3-(2,3,4-trimetoxi-6-metilbenzoil)-5-bromo-4-cloro-2-metoxipiridina (punto de fusión de 84 a 87°C).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) = 2,48 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 6,57 (s, 1H), 8,27 (s, 1H)

Ejemplo de preparación 4

Preparación de 3-(2,3,4-trimetoxi-6-metilbenzoil)-5-cloro-2-metoxi-4-metilpiridina (Compuesto N° 35)

(a) Se cargaron 9,2 g (69 mmol) de N-clorosuccinimida en una solución en 15 ml de N,N-dimetilformamida (DMF) de 8,0 g (65 mmol) de 2-metoxi-4-metilpiridina, seguido de agitación durante 18 horas. Se añadió agua a la solución de reacción y se extrajo la capa acuosa con éter dietílico. Se lavó la capa orgánica con una solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se la sometió a filtración, y se destiló el solvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna de gel de sílice, para obtener 8,5 g (rendimiento: 82%) de 5-cloro-2-metoxi-4-metilpiridina (punto de fusión de 32 a 33°C). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) = 2,32 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 6,62 (s, 1H), 8,05 (s, 1H)

(b) Se cargaron 20,2 g (114 mmol) de N-bromosuccinimida en una solución en 15 ml de N,N-dimetilformamida (DMF) de 7,2 g (46 mmol) de 5-cloro-2-metoxi-4-metilpiridina, seguido de agitación a 50°C durante 20 horas. Se añadió una solución acuosa diluida de tiosulfato de sodio a la solución de reacción y se extrajo la capa acuosa con éter dietílico. Se lavó la capa orgánica con una solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se la sometió a filtración sobre una almohadilla de torta de gel de sílice, y se destiló el solvente a presión reducida, para obtener 10,6 g (rendimiento: 97%) de 3-bromo-5-cloro-2-metoxi-4-metilpiridina (punto de fusión: de 44 a 45°C). ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 2,51 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 8,01 (s, 1H)

(c) Se añadieron 4 ml de tetrahidrofurano y 0,62 ml (4,4 mmol) de trietilamina a 2,2 ml (4,4 mmol) de cloruro de isopropilmagnesio (solución de 2,0 mol/l de tetrahidrofurano), se enfrió la mezcla hasta 0°C y se añadió gota a gota una solución que tenía 1,0 g (4,2 mmol) de 3-bromo-5-cloro-2-metoxi-4-metilpiridina disueltos en 5 ml de tetrahidrofurano, seguido de agitación durante 3 horas, para preparar cloruro de 5-cloro-2-metoxi-4-metil-3-piridilmagnesio. Se añadió gota a gota una solución que tenía 0,89 g (4,2 mmol) de 2,3,4-trimetoxi-6-metilbenzaldehído disueltos en 5 ml de tetrahidrofurano a la solución de reacción, seguido de agitación durante 1 hora, y se aumentó luego la temperatura hasta la temperatura ambiente, seguido de agitación de nuevo durante 1 hora. Se añadió agua a la solución de reacción para finalizar la reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se la sometió a filtración, y se destiló el solvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna de gel de sílice, para obtener 1,1 g (rendimiento: 70%) de (2,3,4-trimetoxi-6-metilfenil)(5-cloro-2-metoxi-4-metil-3-piridil)metanol (sustancia oleosa de color amarillo claro).

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 2,26 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 5,32 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 6,12 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 6,47 (s, 1H), 8,02 (s, 1H)

(d) Se añadieron 4 g de dióxido de manganeso activo a una solución en 15 ml de tolueno de 0,64 g (1,7 mmol) de (2,3,4-trimetoxi-6-metilfenil)(5-cloro-2-metoxi-4-metil-3-piridil)metanol, seguido de agitación a reflujo con calentamiento durante 1 hora. Se sometió la solución de reacción a filtración sobre una almohadilla de Celite y se destiló el solvente a presión reducida, para obtener 0,57 g (rendimiento: 90%) de 3-(2,3,4-trimetoxi-6-metilbenzoil)-5-cloro-2-metoxi-4-metilpiridina (punto de fusión de 94,5 a 95,5°C).

¹H-RMN (CDCl₃, 00 MHz): δ 2,31 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 6,54 (s, 1H), 8,06 (s, 1H)

Ejemplo de preparación 5 (Ejemplo de referencia)

Preparación de 3-(2,3,4-trimetoxi-6-metilbenzoil)-4-trifluorometil-2-metoxi-5-metilpiridina (Compuesto N° 37)

(a) Se agitó una solución que tenía 5,05 g (27,8 mmol) de 2-cloro-4-trifluorometilpiridina y 3,59 g (66,5 mmol) de metóxido de sodio disueltos en 40 ml de metanol a reflujo con calentamiento durante 4 horas. Se añadió agua para finalizar la reacción, seguido de extracción con éter dietílico. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se la sometió a filtración sobre una almohadilla de torta de gel de sílice. Se destiló el solvente a presión reducida, para obtener 4,19 g (rendimiento: 85%) de 4-trifluorometil-2-metoxipiridina.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 3,96 (s, 3H), 6,95 (s, 1H), 7,05 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 8,29 (d, 1H, J = 5,2 Hz)

(b) Se añadieron gota a gota 4,00 ml (78,1 mmol) de bromo a una solución que tenía 8,21 g (46,4 mmol) de 4-trifluorometil-2-metoxipiridina obtenida en la Etapa (a) y 7,98 g (97,3 mmol) de acetato de sodio disueltos en 15 ml de ácido acético, seguido de agitación durante 4 días. Se añadió una solución acuosa de hidróxido de potasio para finalizar la reacción, seguido de extracción con éter dietílico. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se la sometió a filtración sobre una almohadilla de torta de gel de sílice. Se destiló el solvente a presión reducida, para obtener 5,81 g de una mezcla de 5-bromo-4-trifluorometil-2-metoxipiridina y del material de partida 4-trifluorometil-2-metoxipiridina (razón molar 55:45).

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 3,94 (s, 3H), 7,03 (s, 1H), 8,37 (s, 1H)

(c) Se añadieron gota a gota 17,1 ml de n-butilitio (solución de 1,57 mol/l de hexano) a 0°C a una solución que tenía 3,80 ml (27,1 mmol) de diisopropilamina disueltos en 50 ml de tetrahidrofurano, seguido de agitación durante 30 minutos. Se enfrió la solución hasta -78°C y se le añadió una solución que tenía 5,81 g de la mezcla de 5-bromo-4-trifluorometil-2-metoxipiridina y 4-trifluorometil-2-metoxipiridina (razón molar 55:45) obtenida en la Etapa (c) disueltos en 10 ml de tetrahidrofurano, seguido de agitación durante 45 minutos, para preparar una mezcla de 5-bromo-4-trifluorometil-2-metoxi-3-piridillitio y 4-trifluorometil-2-metoxi-3-piridillitio. Se añadió una solución que tenía 5,51 g (26,2 mmol) de 2,3,4-trimetoxi-6-metilbenzaldehído disueltos en 15 ml de tetrahidrofurano, seguido de agitación durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla para finalizar la reacción y se destiló el tetrahidrofurano a presión reducida. Después de extraer con acetato de etilo, se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se la sometió a filtración, y se destiló el solvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna de gel de sílice, para obtener 5,02 g de (2,3,4-trimetoxi-6-metilfenil)(5-bromo-4-trifluorometil-2-metoxi-3-piridil)metanol.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 2,35 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 4,87 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 6,21 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 6,51 (s, 1H), 8,31 (s, 1H)

(d) Se añadieron 20,0 g (230 mmol) de dióxido de manganeso a una solución que tenía 4,80 g (10,3 mmol) de (2,3,4-trimetoxi-6-metilfenil)(5-bromo-4-trifluorometil-2-metoxi-3-piridil)metanol obtenida en la Etapa (c) disueltos en 110 ml de tolueno, seguido de agitación a reflujo con calentamiento durante 1 hora. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se sometió la mezcla a filtración sobre una almohadilla de Celite y se destiló el solvente

a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna de gel de sílice, para obtener 3,93 g (rendimiento: 82%) de 3-(2,3,4-trimetoxi-6-metilbenzoi)-5-bromo-4-trifluorometil-2-metoxipiridina (Compuesto N° 31).

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 2,57 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 6,59 (s, 1H), 8,38 (s, 1H)

(e) Se añadieron 3,80 ml (3,80 mmol) de dimetilzinc (solución de 1,0 mol/l de hexano) a 0°C a una solución que tenía 0,60 g (1,29 mmol) de 3-(2,3,4-trimetoxi-6-metilbenzoi)-5-bromo-4-trifluorometil-2-metoxipiridina obtenida en la Etapa (d) y 0,10 g (0,09 mmol) de tetrakis(trifenilfosfino)paladio disueltos en 10 ml de tetrahidrofurano y la temperatura aumentó de manera natural, y se agitó a continuación a temperatura ambiente durante 8 días. Se añadió agua para finalizar la reacción y se destiló el tetrahidrofurano a presión reducida. Después de extraer con acetato de etilo, se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se la sometió a filtración, y se destiló el solvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna de gel de sílice, para obtener 0,50 g (rendimiento: 96%) de 3-(2,3,4-trimetoxi-6-metilbenzoi)-4-trifluorometil-2-metoxi-5-metilpiridina.

¹H-RMN (CDCl₃, 00 MHz): δ (ppm) = 2,41 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 6,58 (s, 1H), 8,05 (s, 1H)

Ejemplo de preparación 6

Preparación de 4-(2,3,4-trimetoxi-6-metilbenzoi)-2,5-dicloro-3-trifluorometilpiridina (Compuesto N° 39)

(a) Se añadieron gota a gota 17 ml (25 mmol) de n-butilitio (solución de 1,5 mol/l de hexano) a 0°C a una solución que tenía 3,6 ml (25 mmol) de diisopropilamina disueltos en 60 ml de éter dietílico, seguido de agitación durante 45 minutos. Se enfrió la solución hasta -78°C y se añadió una solución que tenía 6,0 g (24 mmol) de 2,3,6-tricloro-5-trifluorometilpiridina disueltos en 8 ml de éter dietílico, seguido de agitación durante 25 minutos, para preparar 2,3,6-tricloro-5-trifluorometil-4-piridillitio, y se añadió entonces una solución que tenía 5,0 g (24 mmol) de 2,3,4-trimetoxi-6-metilbenzaldehído disueltos en 12 ml de tolueno, seguido de agitación durante 1 hora. Se añadieron 30 ml de agua a la mezcla para finalizar la reacción y se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo. Se secó luego la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se la sometió a filtración, y se destiló el solvente a presión reducida, para obtener (2,3,4-trimetoxi-6-metilfenil)(2,3,6-tricloro-5-trifluorometil-4-piridil)metanol (punto de fusión de 131 a 135°C).

(b) Se añadieron 2,7 ml (19 mmol) de trietilamina y 0,9 g de paladio al 5% sobre carbón a una solución que tenía 2,3,4-trimetoxi-6-metilfenil)(2,3,6-tricloro-5-trifluorometil-4-piridil)metanol obtenido en la Etapa (a) disuelto en 200 ml de metanol, seguido de agitación bajo una atmósfera de hidrógeno durante 14 horas. Se sometió la mezcla a filtración, se añadieron 30 ml de agua y se destiló el metanol a presión reducida. Después de extraer con acetato de etilo, se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se la sometió a filtración, y se destiló el solvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna de gel de sílice, para obtener 2,38 g (rendimiento: 24%) de (2,3,4-trimetoxi-6-metilfenil)(2,5-dicloro-3-trifluorometil-4-piridil)metanol (punto de fusión de 162 a 165°C).

(c) Se añadieron 14 g de dióxido de manganeso a una solución que tenía 3,5 g (8,2 mmol) de (2,3,4-trimetoxi-6-metilfenil)(2,5-dicloro-3-trifluorometil-4-piridil)metanol obtenido en la Etapa (b) disueltos en 100 ml de tolueno, seguido de agitación a reflujo con calentamiento durante 6 horas. Se enfrió la mezcla y se la sometió después a filtración, y se destiló el tolueno a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna de gel de sílice, para obtener 3,1 g (rendimiento: 89%) de 4-(2,3,4-trimetoxi-6-metilbenzoi)-2,5-dicloro-3-trifluorometilpiridina (punto de fusión de 106 a 109°C).

Ejemplo de preparación 7

Preparación de 4-(2,3,4-trimetoxi-6-metilbenzoi)-2-cloro-3-trifluorometil-5-metoxipiridina (Compuesto N° 40)

(a) Se añadieron gota a gota 70,0 ml (106 mmol) de n-butilitio (solución de 1,5 mol/l de hexano) a 0°C a una solución en 120 ml de éter dietílico de 15,0 ml (107 mmol) de diisopropilamina, seguido de agitación durante 1 hora. Se enfrió la solución hasta -78°C y se añadió una solución en 10 ml de éter dietílico de 22,1 g (102 mmol) de 2,3-dicloro-5-trifluorometilpiridina, seguido de agitación durante 30 minutos, para preparar 2,3-dicloro-5-trifluorometil-4-piridillitio, y se añadió luego una solución en 40 ml de tolueno de 21,0 g (100 mmol) de 2,3,4-trimetoxi-6-metilbenzaldehído, seguido de agitación durante 2 horas. Se añadieron 30 ml de agua a la mezcla para finalizar la reacción y se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo. Se secó después la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se la sometió a filtración, y se destiló el solvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna de gel de sílice, para obtener 24,8 g (rendimiento: 58%) de (2,3,4-trimetoxi-6-metilfenil)(2,3-dicloro-5-trifluorometil-4-piridil)metanol (punto de fusión de 95 a 98°C).

(b) Se añadieron 2,1 g de paladio al 5% sobre carbón a una solución en 200 ml de metanol de 24,8 g (58,1 mmol) de (2,3,4-trimetoxi-6-metilfenil)(2,3-dicloro-5-trifluorometil-4-piridil)metanol obtenido en la Etapa (a) y 9,50 ml (68,2 mmol) de trietilamina, seguido de agitación bajo una atmósfera de hidrógeno durante 4 horas. Se sometió la mezcla a filtración, se añadieron 50 ml de agua y se destiló el metanol a presión reducida. Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo y se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se la sometió a filtración, y se destiló el solvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna de gel de sílice, para obtener 15,9 g (rendimiento: 70%) de (2,3,4-trimetoxi-6-metilfenil)(3-cloro-5-trifluorometil-4-

piridil)metanol (punto de fusión: de 102 a 105°C).

(c) Se añadieron 45 g de dióxido de manganeso a una solución en 220 ml de tolueno de 15,9 g (40,6 mmol) de (2,3,4-trimetoxi-6-metilfenil)(3-cloro-5-trifluorometil-4-piridil)metanol obtenido en la Etapa (b), seguido de agitación a reflujo con calentamiento durante 2 horas. Se sometió la mezcla a filtración y se destiló el solvente a presión reducida, para obtener 14,9 g (rendimiento: 94%) de 4-(2,3,4-trimetoxi-6-metilbenzoil)-3-cloro-5-trifluorometilpiridina.

(d) Se añadieron 16,4 g (304 mmol) de metóxido de sodio a una solución en 150 ml de tolueno de 18,5 g (47,5 mmol) de 4-(2,3,4-trimetoxi-6-metilbenzoil)-3-cloro-5-trifluorometilpiridina obtenida en la Etapa (c) y 16,6 ml (95,4 mmol) de triamida hexametilfosforosa, seguido de agitación a reflujo con calentamiento durante 30 minutos. Se añadió agua para finalizar la reacción y se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo. Se secó entonces la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se la sometió a filtración, y se destiló el solvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna de gel de sílice, para obtener 11,7 g (rendimiento: 64%) de 4-(2,3,4-trimetoxi-6-metilbenzoil)-3-metoxi-5-trifluorometilpiridina (punto de fusión: de 103 a 106°C).

(e) Se añadieron 6,1 g (28 mmol) de ácido m-cloroperbenzoico (m-CPBA) a 0°C a una solución en 100 ml de cloroformo de 5,6 g (15 mmol) de 4-(2,3,4-trimetoxi-6-metilbenzoil)-3-metoxi-5-trifluorometilpiridina (Compuesto N° 122), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. Se lavó la solución de reacción con una solución acuosa de hidróxido de sodio y se destiló el solvente a presión reducida, para obtener 5,8 g (rendimiento: 99%) de N-óxido de 4-(2,3,4-trimetoxi-6-metilbenzoil)-3-metoxi-5-trifluorometilpiridina (punto de fusión de 128 a 134°C).

(f) Se añadieron 1,8 ml (19 mmol) de oxiclورو de fósforo a 0°C a 4 ml de tolueno y 8 ml de dimetilformamida, seguido de agitación durante 10 minutos, y se añadieron luego 4,0 g (10 mmol) de N-óxido de 4-(2,3,4-trimetoxi-6-metilbenzoil)-3-metoxi-5-trifluorometilpiridina, seguido de agitación durante 20 minutos. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, se cargó la solución de reacción en agua helada para finalizar la reacción. Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo y se secó luego la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se la sometió a filtración, y se destiló el solvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna de gel de sílice, para obtener 3,57 g (rendimiento: 85%) de 4-(2,3,4-trimetoxi-6-metilbenzoil)-2-cloro-3-trifluorometil-5-metoxipiridina (punto de fusión de 117 a 119°C).

Ejemplo de preparación 8

Preparación de 3-(2,3,4-trimetoxi-6-metilbenzoil)-5-cloro-2-metoxi-4-metilpiridina (Compuesto N° 35)

(a) Se disolvieron 45,6 g (217 mmol) de 2,3,4-trimetoxi-6-metilbenzaldehído en 130 ml de sulfóxido de dimetilo y se añadió gota a gota una solución acuosa (50 ml) de 5,2 g (44 mmol) de dihidrógeno fosfato de sodio a lo largo de un período de 20 minutos. Se añadió entonces gota a gota una solución acuosa (180 ml) de 28 g (305 mmol) de clorito de sodio a lo largo de un período de 3 horas, seguido de agitación durante 2 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio hasta que no se produjo burbujeo, seguido de agitación durante 1 hora. Se lavó luego la solución de reacción con 50 ml de acetato de etilo dos veces y se añadió ácido clorhídrico concentrado para acidificar la capa acuosa, seguido de extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se sometió a filtración, y se destiló el solvente a presión reducida. Se lavaron los cristales obtenidos con hexano, para obtener 45,6 g (rendimiento: 93%) de ácido 2,3,4-trimetoxi-6-metilbenzoico (punto de fusión de 95 a 97°C).

¹H-RMN: δ 2,56 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 6,60 (s, 1H)

(b-1) Se enfriaron 6,8 ml (13,6 mmol) de cloruro de isopropilmagnesio (solución en tetrahidrofurano 2M) hasta 0°C y se añadió gota a gota una solución que tenía 1,6 g (6,6 mmol) de 3-bromo-5-cloro-2-metoxi-4-metilpiridina disueltos en 5 ml de tetrahidrofurano, seguido de agitación a la misma temperatura durante 3 horas, para preparar cloruro de 5-cloro-2-metoxi-4-metil-3-piridilmagnesio. Se enfrió la solución de reacción hasta -78°C y se añadió gota a gota una solución que tenía 1,2 g (13,3 mmol) de cianuro de cobre (I) y 1,15 g (27,1 mmol) de cloruro de litio disueltos en 15 ml de tetrahidrofurano, para preparar un reactivo de 5-cloro-2-metoxi-4-metil-3-piridilcobre. Se sometieron por separado 3,2 g (14,3 mmol) de ácido 2,3,4-trimetoxi-6-metilbenzoico preparado en la Etapa (a) a reflujo con calentamiento en 7 ml de cloruro de tionilo durante 3 horas y se destiló el exceso de cloruro de tionilo a presión reducida, para preparar cloruro de 2,3,4-trimetoxi-6-metilbenzoilo, que se disolvió en 7 ml de tetrahidrofurano. Se añadió gota a gota la solución así preparada a -78°C al reactivo de piridilcobre antes preparado, seguido de agitación durante 1 hora, y se aumentó la temperatura hasta la temperatura ambiente, seguido de agitación durante 2 horas más. Se añadieron agua y agua amoniacal a la solución de reacción para finalizar la reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y se la sometió a filtración, y se destiló el solvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna de gel de sílice, para obtener 2,6 g (rendimiento: 57%) de 3-(2,3,4-trimetoxi-6-metilbenzoil)-5-cloro-2-metoxi-4-metilpiridina (punto de fusión de 85 a 88°C), y se identificó el compuesto por ¹H-RMN.

(b-2) Se llevó a cabo la misma reacción que en la Etapa (b-1) utilizando 11 ml (11,0 mmol) de una solución 1M de cloruro de isopropilmagnesio en tetrahidrofurano y 2,5 g (10,6 mmol) de 3-bromo-5-cloro-2-metoxi-4-metilpiridina, excepto por utilizar 1,25 g (1,1 mmol) de tetrakis(trifenilfosfin)paladio en lugar de la solución en tetrahidrofurano de cianuro de cobre (I) y cloruro de litio y por añadir gota a gota cloruro de 2,3,4-trimetoxi-6-metilbenzoilo preparado a partir de 2,4 g (10,6 mmol) de ácido 2,3,4-trimetoxi-6-metilbenzoico y 5 ml de cloruro de tionilo a 0°C a lo largo de un período de 2 horas, seguido de agitación a la misma temperatura durante 15

horas, para obtener 1,7 g (rendimiento: 43%) de 3-(2,3,4-trimetoxi-6-metilbenzoil)-5-cloro-2-metoxi-4-metilpiridina, y se identificó el compuesto por ^1H -RMN.

(b-3) Se realizó la misma operación que en la Etapa (b-2), excepto por utilizar 22 ml (22,0 mmol) de una solución 0,5M en tetrahidrofurano de cloruro de isopropilmagnesio en lugar de la solución 1M en tetrahidrofurano de cloruro de isopropilmagnesio y por utilizar 1,14 g (11,5 mmol) de cloruro de cobre en lugar de tetrakis(trifenilfosfinop)paladio, para obtener 1,7 g (rendimiento: 43%) de 3-(2,3,4-trimetoxi-6-metilbenzoil)-5-cloro-2-metoxi-4-metilpiridina, y se identificó el compuesto por ^1H -RMN.

Ejemplo de preparación 9

Preparación de 3-(2,3,4-trimetoxi-6-metilbenzoil)-5-cloro-2-metoxi-4-metilpiridina (Compuesto N° 35)

(a) Se enfrió una solución que tenía 5,0 g (19 mmol) de 2-bromo-3,4,5-trimetoxitolueno disueltos en 50 ml de éter dietílico hasta -78°C y se añadieron gota a gota 15 ml (24 mmol) de n-butilitio (solución 1,6M en hexano), seguido de agitación durante 1,5 horas, para formar 2,3,4-trimetoxi-6-metil-2-fenilitio, y se añadieron entonces gota a gota 4,9 ml (43 mmol) de borato de trimetilo, seguido de agitación durante 1 hora más. Se añadió ácido sulfúrico diluido para finalizar la reacción, seguido de agitación durante 30 minutos, y se añadió agua. Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo y se lavó la capa orgánica con una solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se la sometió a filtración, y se destiló el solvente a presión reducida, para obtener 3,26 g (rendimiento: 75%) de ácido 2,3,4-trimetoxi-6-metilfenilborónico (punto de fusión de 99 a 102°C). ^1H -RMN: δ 2,52 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 6,56 (s, 1H)

(b) Se pusieron 1,0 g (4,3 mmol) de 3-bromo-5-cloro-2-metoxi-4-metilpiridina, 1,2 g (5,4 mmol) de ácido 2,3,4-trimetoxi-6-metilfenilborónico, 1,8 g (13 mmol) de carbonato de potasio, 46 mg (0,26 mmol) de cloruro de paladio, 147 mg (0,52 mmol) de triciclohexilfosfina y 40 ml de tetrahidrofurano en un autoclave de 200 ml y se inyectó monóxido de carbono gaseoso a una presión de 10 atm, seguido de agitación a 120°C durante 20 horas. Se sometió la solución de reacción a filtración sobre una almohadilla de Celite, se añadió agua y se destiló el tetrahidrofurano a presión reducida. Se extrajo la solución acuosa con acetato de etilo, se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y se la sometió a filtración, y se destiló el solvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna de gel de sílice, para obtener 0,31 g (rendimiento: 20%) de 3-(2,3,4-trimetoxi-6-metilbenzoil)-5-cloro-2-metoxi-4-metilpiridina (punto de fusión de 92 a 94°C), y se identificó el compuesto por ^1H -RMN.

Ejemplo de preparación 10

Preparación de 3-(2,3,4-trimetoxi-6-metilbenzoil)-5-cloro-2-metoxi-4-metilpiridina (Compuesto N° 35)

(a) Se cargaron en un matraz de cuatro bocas de 500 ml equipado con un agitador, un condensador, un termómetro y un balón de nitrógeno 5,4 g (222 mmol) de magnesio y 95 ml de tetrahidrofurano y se añadieron gota a gota 17,3 g (220 mmol) de cloruro de isopropilo mientras se mantenía la temperatura del sistema a 40°C , seguido de agitación durante la noche. A continuación, mientras se mantenía la temperatura del sistema a 0°C o menos, se añadió gota a gota una solución en 95 ml de tetrahidrofurano de 47,3 g (200 mmol) de 3-bromo-5-cloro-2-metoxi-4-metilpiridina, seguido de agitación durante 3 horas, y se añadió la solución de reacción gota a gota a hielo seco.

Se vertió la solución de reacción en 300 ml de agua, se separó la capa orgánica y se añadió gota a gota una solución de ácido clorhídrico a la capa acuosa para acidificarla, seguido de extracción con éter dietílico. Se destiló el solvente a presión reducida, para obtener 26 g (rendimiento: 65%) de ácido 5-cloro-2-metoxi-4-metilnicotínico (punto de fusión de 127 a 129°C).

(b) Se cargaron en un matraz de cuatro bocas de 50 ml equipado con un agitador, un condensador, un termómetro y un balón de nitrógeno 1,0 g (4,96 mmol) de ácido 5-cloro-2-metoxi-4-metilnicotínico, 0,9 g (4,94 mmol) de 3,4,5-trimetoxitolueno, 20 ml de 1,2-dicloroetano y 7,1 g (50,0 mmol) de pentóxido de fósforo, seguido de agitación a reflujo durante 1 hora.

Se cargó la solución de reacción en 50 ml de agua y se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio para alcalinizar la solución de reacción, se separó la capa acuosa y se destiló el solvente a presión reducida. Se añadieron 5 ml de hexano al residuo obtenido y se sometieron los cristales precipitados a filtración, para obtener 0,4 g (rendimiento: 22%) del producto deseado.

Ejemplo de preparación 11

Preparación de 3-(2,3,4-trimetoxi-6-metilbenzoil)-5-cloro-2-metoxi-4-metilpiridina (Compuesto N° 35)

Se cargaron en un matraz de recuperación de 20 ml equipado con un condensador de reflujo 1,0 g (5,0 mmol) de ácido 5-cloro-2-metoxi-4-metilnicotínico, 10 g de 1,2-dicloroetano y 0,62 g (5,0 mmol) de cloruro de oxalilo, seguido de agitación a 25°C durante 20 minutos, y se calentó la mezcla a una temperatura de 60°C a 65°C durante 2 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción hasta 25°C , se añadieron 0,80 g (4,4 mmol) de 3,4,5-trimetoxitolueno y 0,70 g (5,2 mmol) de cloruro de aluminio anhidro a la mezcla de reacción, seguido de agitación a 25°C durante 3 horas.

Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción, seguido de extracción y de separación líquido-líquido, y se secó luego la capa orgánica sobre sulfato de sodio y se destiló el solvente a presión reducida. Se añadió n-hexano al sólido precipitado, seguido de filtración y secado, para obtener 0,66 g (rendimiento: 36,1%) del producto deseado.

5

Ejemplo de preparación 12

Preparación de 3-(2,3,4-trimetoxi-6-metilbenzoil)-5-cloro-2-metoxi-4-metilpiridina (Compuesto N° 35)

- 10 (a) Se añadieron 10 ml de cloruro de tionilo a 6,0 g (26,6 mmol) de ácido 2,3,4-trimetoxi-6-metilbenzoico, seguido de agitación a reflujo con calentamiento durante 4 horas, y se destiló el exceso de cloruro de tionilo a presión reducida. Se añadieron 20 ml de tolueno, 8 ml de acetonitrilo y 3,1 g (34,5 mmol) de cianuro de cobre (I), seguido de agitación a reflujo con calentamiento durante 16 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se sometió la solución de reacción a filtración sobre una almohadilla de Celite y se destiló el solvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna de gel de sílice, para obtener 2,8 g (rendimiento: 45%) de cianuro de 2,3,4-trimetoxi-6-metilbenzoilo.
- 15 ¹H-RMN: δ 2,44 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 4,14 (s, 3H), 6,53 (s, 1H)
- (b) Se enfrió una solución que tenía 1,9 g (8,0 mmol) de cianuro de 2,3,4-trimetoxi-6-metilbenzoilo disueltos en 20 ml de tetrahidrofurano hasta -10°C y se añadieron 0,32 g (0,91 mmol) de acetilacetato de hierro (III), seguido de agitación durante 20 minutos. En otro reactor, se añadieron 4 ml de tetrahidrofurano a 4,1 ml (8,2 mmol) de una solución 2M en tetrahidrofurano de cloruro de isopropilmagnesio y se enfrió la mezcla hasta 0°C, y se añadió gota a gota una solución que tenía 1,0 g (4,2 mmol) de 3-bromo-5-cloro-2-metoxi-4-metilpiridina disueltos en 5 ml de tetrahidrofurano, seguido de agitación durante 3 horas, para formar cloruro de 5-cloro-2-metoxi-4-metil-3-piridilmagnesio. Se añadió gota a gota la solución de cloruro de piridilmagnesio así preparada a la solución mixta de cianuro de 2,3,4-trimetoxi-6-metilbenzoilo/hierro preparada anteriormente, seguido de agitación durante 3 horas. Se añadió una solución acuosa al 10% de cloruro de amonio a la solución de reacción para finalizar la reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se la sometió a filtración, y se destiló el solvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna de gel de sílice, para obtener 1,7 g (rendimiento: 58%) del producto deseado.
- 20
- 25
- 30

Ejemplo de preparación intermedia 1

- 35 (a) Se cargaron en un matraz de cuatro bocas de 2 l equipado con un agitador, un termómetro y un tubo de introducción de gas (entrada) 324 g (3,00 mol) de 2-amino-4-metilpiridina y 485 g de metanol y se mezclaron para su disolución, y, mientras se mantenía la temperatura del sistema a entre 10 y 30°C, se introdujeron 361,4 g (9,90 mol) de cloruro de hidrógeno gaseoso a lo largo de un período de una hora y media. Se mezclaron entonces en un matraz de cuatro bocas de 2 l equipado con un agitador, un termómetro, un embudo de adición y un tubo de introducción (salida) equipado con un contador de burbujas que tenía un aparato de generación de gas y un aparato de diazotización conectados 414 g (6,00 mol) de nitrito de sodio, 211 g (6,60 mol) de metanol y 454 g de agua, y se añadieron gota a gota 812,4 g (3,15 mol) de una solución acuosa al 38% de ácido sulfúrico a lo largo de un período de 5 horas manteniendo la temperatura del sistema a entre 20 y 30°C. En el aparato de generación de nitrito de metilo, simultáneamente a la adición gota a gota de la solución acuosa al 38% de ácido sulfúrico, se generó nitrito de metilo gaseoso en una cantidad equivalente y se le introdujo en el aparato de diazotización a través del contador de burbujas.
- 40
- 45 Además, para la diazotización, se enfrió el aparato de reacción con agua de tal forma que la temperatura del sistema se mantuviera a entre 20 y 30°C. Tras completarse la introducción del nitrito de metilo gaseoso, se agitó a la misma temperatura durante 13 horas y se completó la reacción.
- 50 Después de destilar el metanol a presión reducida, se cargaron 648 g de agua y se añadieron gota a gota 518 g de una solución acuosa al 40% de hidróxido de sodio a 30°C o menos para ajustar el pH del sistema a 12. Se extrajo el aceite formado con 910 g de éter dietílico, se separó la capa acuosa y se destiló el solvente a presión reducida, para obtener 375,3 g de un aceite. El aceite (producto bruto) tenía una composición consistente en un 70,7% (rendimiento: 69,5%) de 2-cloro-4-metilpiridina, un 26,6% (rendimiento: 27,2%) de 2-metoxi-4-metilpiridina y un 2,6% de 2-amino-4-metilpiridina.
- 55 (b) Se cargaron en un matraz de cuatro bocas de 2 l equipado con un agitador, un termómetro, un condensador y un embudo de adición 356 g de metanol y se cargaron 237,6 g (4,4 mol) de metóxido de sodio con agitación manteniendo la temperatura a 50°C o menos. Se añadieron entonces gota a gota, manteniendo la temperatura del sistema a entre 60 y 70°C, 375,3 g de 2-cloro-4-metilpiridina bruta (70,7%, 2,2 mol) obtenida en la Etapa anterior a lo largo de un período de 3 horas.
- 60

Tras completarse la adición gota a gota, se llevó a cabo un reflujo con calentamiento durante 3 horas mientras se destilaba el metanol (la cantidad de metanol destilada a lo largo de 3 horas fue de 120 g).

- 65 Tras completarse la reacción, se destiló el metanol que quedaba en el sistema a presión reducida y se cargaron 750 g de agua, de tal forma que se disolviera la sal inorgánica.

Se extrajo el aceite formado con 1.050 g de éter dietílico, se separó la capa acuosa y se destiló el solvente a presión reducida, para obtener 370 g de un aceite (producto bruto). La pureza de la 2-metoxi-4-metilpiridina obtenida era del 95% (rendimiento de dos etapas a partir de 2-amino-4-metilpiridina: 95%).

5 Ejemplo de preparación intermedia 2

Preparación de ácido 5-cloro-4-metil-2-metoxinicotínico

10 (a) Preparación de una mezcla de 4,4-diciano-3-metil-3-butenal dimetilacetil y 1,1-diciano-4-metoxi-2-metil-1,3-butadieno

Se añadieron 2,28 g (37 mmol) de ácido acético a una solución en 100 ml de tolueno de 3,15 g (37 mmol) de piperidina, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora, y se añadió una solución en 20 ml de tolueno de 49,3 g (373 mmol) de acetilacetaldéhid dimetilacetil. Además, se añadió lentamente una solución en 30 ml de tolueno de 24,65 g (373 mmol) de malononitrilo a lo largo de un período de 20 minutos, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 días. Se lavó la mezcla de reacción con 50 ml de agua y se secó sobre sulfato de magnesio, y se destiló el solvente a presión reducida, para obtener 69,35 g de una mezcla de 4,4-diciano-3-metil-3-butenol dimetilacetil y 1,1-diciano-4-metoxi-2-metil-1,3-butadieno.

20 (b) Preparación de 3-ciano-4-metilpiridona

(a) Se añadieron lentamente 69,35 g de la mezcla de 4,4-diciano-3-metil-3-butenal dimetilacetil y 1,1-diciano-4-metoxi-2-metil-1,3-butadieno obtenida en la Etapa (a) a 113 g de ácido sulfúrico concentrado a lo largo de un período de 3 horas, de tal forma que la temperatura no sobrepasara los 30°C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 20 minutos, se aumentó la temperatura hasta 50°C y se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Después de dejar que la mezcla de reacción reposara para enfriarse, ésta fue lentamente vertida en agua helada (500 ml), se recogieron los cristales obtenidos por filtración y se lavaron los cristales con 100 ml de agua. Se secaron los cristales al aire durante 1 semana y se volvieron a secar a 70°C y a presión reducida durante 8 horas, para obtener 34,2 g (rendimiento de dos etapas: 68%) de cristales brutos de 3-ciano-4-metilpiridona. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 2,35 (s, 3H), 6,29 (d, J=6,4Hz, 1H), 7,64 (d, J=6,4Hz, 1H)

(c) Preparación de 2-cloro-3-ciano-4-metilpiridina

35 Se añadieron lentamente 14 g (104 mmol) de 3-ciano-4-metilpiridona a una mezcla de 6,52 g (31,3 mmol) de pentacloruro de fósforo y 30 ml (48 g, 313 mmol) de oxocloruro de fósforo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 70 minutos y luego a reflujo con calentamiento durante 2 horas. Después de dejar que la mezcla de reacción reposara para enfriarse, ésta fue vertida en agua helada (400 ml), de tal forma que se descompusiera el exceso de reactivo, seguido de extracción con 100 ml de diclorometano tres veces. Se lavó la solución de diclorometano con 100 ml de una solución saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio, y se destiló el solvente a presión reducida, para obtener 15,1 g de cristales brutos de 2-cloro-3-ciano-4-metilpiridina. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 2,86 (s, 3H), 7,89 (d, J=5,6Hz, 1H), 8,86 (d, J=5,6Hz, 1H)

(d) Preparación de 3-ciano-4-metil-2-metoxipiridina

45 Se disolvieron 15,1 g de los cristales brutos de 2-cloro-3-ciano-4-metilpiridina obtenidos en (c) en 150 ml de metanol anhidro y se añadieron 24,9 g (129 mmol) de una solución al 28% en metanol de metóxido de sodio, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 días. Se vertió la mezcla de reacción en 200 ml de una solución saturada de cloruro de sodio, seguido de extracción con 100 ml de acetato de etilo tres veces. Se secó la solución de acetato de etilo sobre sulfato de magnesio y se la sometió a filtración a través de una columna de Celite/gel de sílice, y se lavó la columna suficientemente con acetato de etilo. Se juntaron el filtrado y el líquido de lavado y se destiló el solvente a presión reducida, para obtener 14,04 g de cristales brutos de 3-ciano-4-metil-2-metoxipiridina. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 2,51 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 6,84 (d, J=5,2Hz, 1H), 8,18 (d, J=5,2 Hz, 1H)

(e) Preparación de 5-cloro-3-ciano-4-metil-2-metoxipiridina

55 Se disolvieron 14,04 g (95 mmol) de 3-ciano-4-metil-2-metoxipiridina obtenida en (d) en 100 ml de dimetilformamida y se añadieron 25,4 g (190 mmol) de N-clorosuccinimida, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 días. Se confirmó el progreso de la reacción por cromatografía en capa fina y, como resultado, se confirmó que quedaba material, por lo que se agitó a 50°C durante 22 horas y luego a 60°C durante 22 horas. Después de dejar que la mezcla de reacción reposara para enfriarse, se vertió ésta en 300 ml de agua, seguido de extracción con 100 ml de acetato de etilo tres veces. Se lavó la solución de acetato de etilo con 150 ml de agua dos veces y luego con 100 ml de una solución saturada de cloruro de sodio en este orden, y se secó sobre sulfato de magnesio y se destiló el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por medio de una columna de gel de sílice, para obtener 13,68 g (rendimiento de tres etapas: 79%) de 5-cloro-3-ciano-4-metil-2-metoxipiridina. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 2,56 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 8,23 (s, 1H)

(f) Preparación de 5-cloro-3-formil-4-metil-2-metoxipiridina

Se disolvieron 2,47 g (13,5 mmol) de 5-cloro-3-ciano-4-metil-2-metoxipiridina en 50 ml de diclorometano anhidro, se enfrió la solución hasta -78°C y se añadieron lentamente gota a gota 20,3 ml (20,3 mmol) de una solución 1M en tolueno de hidruro de diisobutilamonio. Después de agitar a -78°C durante dos horas y media, se aumentó gradualmente la temperatura hasta la temperatura ambiente y se agitó a la misma temperatura durante tres días. Se enfrió la solución obtenida en un baño de hielo y se añadieron lentamente 30 ml de agua para finalizar la reacción. Se vertió la mezcla de reacción en 150 ml de ácido clorhídrico 1N, seguido de extracción con 100 ml de diclorometano dos veces. Se lavó la solución de diclorometano con 100 ml de una solución saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio, y se destiló el solvente a presión reducida, para obtener 5-cloro-3-formil-4-metil-2-metoxipiridina bruta. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 2,65 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 8,25 (s, 1H), 10,48 (s, 1H)

(g) Preparación de ácido 5-cloro-4-metil-2-metoxinicotínico

Se disolvió la 5-cloro-3-formil-4-metil-2-metoxipiridina bruta obtenida en (f) en 14 ml de sulfóxido de dimetilo y se añadieron luego lentamente gota a gota 5,7 ml de una solución acuosa de 0,33 g (2,7 mmol) de dihidrógeno fosfato de sodio y 20 ml de una solución acuosa de 2,16 g de clorito de sodio (79%, 18,9 mmol) a lo largo de un período de 3 horas. Se agitó la mezcla obtenida a temperatura ambiente durante 5 días y se le añadieron 50 ml de una solución acuosa de bicarbonato de sodio, seguido de agitación durante la noche. Se lavó la solución obtenida con 50 ml de acetato de etilo dos veces y se añadió ácido clorhídrico concentrado para acidificar la capa acuosa, seguido de extracción con 70 ml de acetato de etilo tres veces. Se lavó la solución de acetato de etilo con 50 ml de una solución saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio, y se destiló el solvente a presión reducida, para obtener cristales brutos. Se disolvieron los cristales brutos en 50 ml de acetato de etilo de nuevo, seguido de retroextracción con 50 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio dos veces, y se añadió ácido clorhídrico concentrado para acidificar la capa acuosa, seguido de extracción con 70 ml de acetato de etilo tres veces. Se lavó la solución de acetato de etilo con 50 ml de una solución saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio, y se destiló el solvente a presión reducida, para obtener cristales blancos. Se lavaron los cristales con 50 ml de hexano y se secaron al aire, para obtener 0,55 g (rendimiento de dos etapas: 20%) de ácido 5-cloro-4-metil-2-metoxinicotínico. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 2,46 (s,3H), 3,99 (s,3H), 8,16 (s, 1H)

Se describirán ahora Ejemplos de ensayo de la presente invención. Sin embargo, hay que entender que la presente invención no se restringe en modo alguno a dichos Ejemplos específicos.

Ejemplo de ensayo 1: Ensayo sobre el efecto preventivo contra el oídio del trigo

Se cultivó trigo (cultivar: Norin-61-go) en una maceta de plástico que tenía un diámetro de 7,5 cm y, cuando alcanzó el estadio de 1,5 hojas, se aplicaron 10 ml de una solución química que tenía cada uno de los compuestos de ensayo ajustados a una concentración prescrita mediante una pistola pulverizadora en una cantidad de 200 l/ha. Después de que la solución química se secase, se espolvorearon e inocularon conidios de *Erysiphe graminis* y se mantuvo en una cámara a temperatura constante de 20°C. De 6 a 8 días después de la inoculación, se investigó el área de esporulación y se determinó el índice de enfermedad según la siguiente fórmula, y en las Tablas 1 a 53 se muestran los resultados. Se determinó el área de lesión media en el gráfico no tratado del mismo modo que para el gráfico tratado, excepto por el hecho de que se aplicó agua mediante una pistola pulverizadora en lugar de la solución química.

$$\text{Índice de enfermedad} = (a/b) \times 100$$

a: área de lesión media en el gráfico tratado

b: área de lesión media en el gráfico no tratado

Se calcularon los valores teóricos según la fórmula de Colby. La composición fungicida de la presente invención tiene un efecto sinérgico en relación al ensayo sobre el efecto preventivo contra el oídio del trigo cuando el valor experimental es inferior al valor teórico. Se muestran los valores teóricos obtenidos mediante la fórmula de Colby en dichos casos entre paréntesis en las Tablas 1 a 53.

Tabla 1

Dosis de fenpropimorf	Dosis de Compuesto N° 23			
	12,5 g/ha	6,3 g/ha	3,1 g/ha	0 g/ha
100 g/ha	5 (64)	10 (80)	80	80
50 g/ha	20 (80)	60 (100)	65 (100)	100
25 g/ha	60 (80)	80 (100)	100	100
0 g/ha	80	100	100	

Tabla 2

Dosis de fenpropimorf	Dosis de Compuesto N° 35			
	6,3 g/ha	3,1 g/ha	1,6 g/ha	0 g/ha
100 g/ha	0 (1,5)	0 (2,3)	2 (6,8)	15
0 g/ha	10	15	45	

Tabla 3

Dosis de fenpropimorf	Dosis de Compuesto N° 39			
	12,5 g/ha	6,3 g/ha	3,1 g/ha	0 g/ha
100 g/ha	10 (28)	7,5 (48)	30 (48)	80
0 g/ha	35	60	60	

Tabla 4

Dosis de fenpropimorf	Dosis de Compuesto N° 40			
	6,3 g/ha	3,1 g/ha	1,6 g/ha	0 g/ha
100 g/ha	2,5 (4,5)	2,5 (6,7)	5,0 (6,7)	15,0
50 g/ha	0 (13,5)	2,5 (20,2)	17,5 (20,2)	45,0
25 g/ha	2,5 (30)	5,0 (45)	45,0	100
0 g/ha	30,0	45,0	45,0	

Tabla 5

Dosis de kresoxim-metilo	Dosis de Compuesto N° 23			
	12,5 g/ha	6,3 g/ha	3,1 g/ha	0 g/ha
100 g/ha	0 (4)	5,0	15,0 (5)	5,0
50 g/ha	2,5 (12)	7,5 (15)	7,5 (15)	15,0
25 g/ha	0 (24)	10,0 (30)	20,0 (30)	30,0
0 g/ha	80,0	100	100	

Tabla 6

Dosis de kresoxim-metilo	Dosis de Compuesto N° 35			
	6,3 g/ha	3,1 g/ha	1,6 g/ha	0 g/ha
100 g/ha	0 (1)	0 (1,5)	0 (4,5)	10
50 g/ha	5	5	2 (6,8)	15
0 g/ha	10	15	45	

Tabla 7

Dosis de kresoxim-metilo	Dosis de Compuesto N° 39			
	12,5 g/ha	6,3 g/ha	3,1 g/ha	0 g/ha
100 g/ha	0 (1,7)	0 (3,0)	2,5 (3,0)	5,0
50 g/ha	0 (5,2)	2,5 (9,0)	2,5 (9,0)	15,0
25 g/ha	0 (10,5)	5,0 (18,0)	30,0	30,0
0 g/ha	35,0	60,0	60,0	

Tabla 8

Dosis de kresoxim-metilo	Dosis de Compuesto N° 40			
	6,3 g/ha	3,1 g/ha	1,6 g/ha	0 g/ha
100 g/ha	0 (4,5)	0 (6,7)	0 (6,7)	15,0
50 g/ha	0 (9,7)	5,0 (14,6)	5,0 (14,6)	32,5
25 g/ha	0 (9,7)	7,5 (14,6)	15,0	32,5
0 g/ha	30,0	45,0	45,0	

Tabla 9

Dosis de espiroxamina	Dosis de Compuesto N° 23			
	12,5 g/ha	6,3 g/ha	3,1 g/ha	0 g/ha
100 g/ha	0 (26,0)	7,5 (32,5)	35,0	32,5
50 g/ha	15,0 (36,0)	52,5	80,0 (45,0)	45,0
25 g/ha	52,5 (80,0)	80,0 (100)	80 (100)	100
0 g/ha	80,0	100	100	

Tabla 10

Dosis de espiroxamina	Dosis de Compuesto N° 35			
	6,3 g/ha	3,1 g/ha	1,6 g/ha	0 g/ha
100 g/ha	0 (2)	0 (3)	2 (9)	20
50 g/ha	0 (6)	5 (9)	10 (27)	60
25 g/ha	5 (8)	10 (12)	30 (36)	80
0 g/ha	10	15	45	

Tabla 11

Dosis de espiroxamina	Dosis de Compuesto N° 39			
	12,5 g/ha	6,3 g/ha	3,1 g/ha	0 g/ha
100 g/ha	0 (11,3)	0 (19,5)	0 (19,5)	32,5
50 g/ha	0 (15,7)	15,0 (27,0)	15,0 (27,0)	45,0
25 g/ha	2,5 (35)	15,0 (60,0)	20,0 (60,0)	100
0 g/ha	35,0	60,0	60,0	

Tabla 12

Dosis de espiroxamina	Dosis de Compuesto N° 40			
	6,3 g/ha	3,1 g/ha	1,6 g/ha	0 g/ha
100 g/ha	0 (5,2)	0 (7,8)	2,5 (7,8)	17,5
50 g/ha	0 (24,0)	17,5 (36,0)	20,0 (36,0)	80,0
25 g/ha	0 (30,0)	7,5 (45,0)	35,0 (45,0)	100
0 g/ha	30,0	45,0	45,0	

Tabla 13

Dosis de epoxiconazol	Dosis de Compuesto N° 23			
	12,5 g/ha	6,3 g/ha	3,1 g/ha	0 g/ha
3,1 g/ha	35 (36)	20 (60)	45 (60)	60
1,6 g/ha	55 (60)	35 (100)	60 (100)	100
0 g/ha	60	100	100	

Tabla 14

Dosis de epoxiconazol	Dosis de Compuesto N° 35			
	6,3 g/ha	3,1 g/ha	1,6 g/ha	0 g/ha
6,3 g/ha	0 (4,5)	0 (6,8)	10 (20,3)	45
3,1 g/ha	0 (10)	15	30 (45)	100
1,6 g/ha	2 (10)	10 (15)	20 (45)	100
0 g/ha	10	15	45	

Tabla 15

Dosis de epoxiconazol	Dosis de Compuesto N° 39			
	12,5 g/ha	6,3 g/ha	3,1 g/ha	0 g/ha
6,3 g/ha	0 (1,5)	0 (3,2)	15,0	5,0
3,1 g/ha	2,5 (18,0)	15,0 (39,0)	20,0 (48,0)	60,0
1,6 g/ha	7,5 (30,0)	20,0 (65,0)	65,0 (80,0)	100
0 g/ha	30,0	65,0	80,0	

Tabla 16

Dosis de epoxiconazol	Dosis de Compuesto N° 40			
	6,3 g/ha	3,1 g/ha	1,6 g/ha	0 g/ha
6,3 g/ha	2,5 (30,0)	2,5 (45,0)	30,0 (45,0)	100
3,1 g/ha	7,5 (30,0)	60,0	45,0	100
0 g/ha	30,0	45,0	45,0	

Tabla 17

Dosis de tebuconazol	Dosis de Compuesto N° 23			
	12,5 g/ha	6,3 g/ha	3,1 g/ha	0 g/ha
12,5 g/ha	15,0 (48,0)	30,0 (80,0)	55,0 (80,0)	80,0
6,3 g/ha	55,0 (60,0)	35,0 (100)	52,5 (100)	100
3,1 g/ha	45,0 (60,0)	65,0 (100)	80,0 (100)	100
0 g/ha	60,0	100	100	

Tabla 18

Dosis de tebuconazol	Dosis de Compuesto N° 35		
	6,3 g/ha	1,6 g/ha	0 g/ha
12,5 g/ha	0 (4,5)	20 (20,3)	45
6,3 g/ha	0 (6)	30	60
3,1 g/ha	5 (8)	30 (36)	80
0 g/ha	10	45	

Tabla 19

Dosis de tebuconazol	Dosis de Compuesto N° 39			
	12,5 g/ha	6,3 g/ha	3,1 g/ha	0 g/ha
12,5 g/ha	5,0 (24,0)	5,0 (52,0)	45,0 (64,0)	80,0
6,3 g/ha	5,0 (30,0)	7,5 (65,0)	7,5 (80,0)	100
3,1 g/ha	5,0 (30,0)	10,0 (65,0)	20,0 (80,0)	100
0 g/ha	30,0	65,0	80,0	

Tabla 20

Dosis de tebuconazol	Dosis de Compuesto N° 40		
	6,3 g/ha	3,1 g/ha	0 g/ha
12,5 g/ha	15 (24)	30 (36)	80
6,3 g/ha	20 (24)	30 (36)	80
0 g/ha	30	45	

Tabla 21

Dosis de quinoxifén	Dosis de Compuesto N° 23			
	12,5 g/ha	6,3 g/ha	3,1 g/ha	0 g/ha
6,3 g/ha	2,5 (10,5)	15,0 (17,5)	17,5	17,5
1,6 g/ha	5,0 (48,0)	65,0 (80,0)	55,0 (80,0)	80,0
0 g/ha	60,0	100	100	

Tabla 22

Dosis de quinoxifén	Dosis de Compuesto N° 35			
	6,3 g/ha	3,1 g/ha	1,6 g/ha	0 g/ha
6,3 g/ha	0 (0,5)	0 (1,1)	0 (1,4)	2,4
3,1 g/ha	2,4	2,4 (3,2)	0 (4,3)	7,3
1,6 g/ha	2,4 (8,6)	0 (19,4)	0 (25,9)	44,1
0 g/ha	19,6	44,1	58,8	

Tabla 23

Dosis de quinoxifén	Dosis de Compuesto N° 39			
	12,5 g/ha	6,3 g/ha	3,1 g/ha	0 g/ha
6,3 g/ha	0 (5,2)	2,5 (11,3)	2,5 (14)	17,5
3,1 g/ha	2,5 (6)	7,5 (13,0)	20,0	20,0
1,6 g/ha	5,0 (24)	5,0 (52,0)	35,0 (64,0)	80,0
0 g/ha	30,0	65,0	80,0	

Tabla 24

Dosis de quinoxifén	Dosis de Compuesto N° 40			
	6,3 g/ha	3,1 g/ha	1,6 g/ha	0 g/ha
6,3 g/ha	0 (9,0)	2,5 (13,5)	5,0 (13,5)	30,0
3,1 g/ha	0 (9,0)	5,0 (13,5)	10,0 (13,5)	30,0
1,6 g/ha	2,5 (18,0)	20,0 (27,0)	20,0 (27,0)	60,0
0 g/ha	30,0	45,0	45,0	

Tabla 25

Dosis de metrafenona	Dosis de Compuesto N° 35			
	6,3 g/ha	3,1 g/ha	1,6 g/ha	0 g/ha
12,5 g/ha	17,5 (36,0)	20,0 (60,0)	45,0 (60,0)	60,0
6,3 g/ha	20,0 (48,0)	35,0 (80,0)	45,0 (80,0)	80,0
3,1 g/ha	32,5 (60,0)	35,0 (100)	80,0 (100)	100
0 g/ha	60,0	100	100	

Tabla 26

Dosis de propiconazol	Dosis de Compuesto N° 23		
	6,3 g/ha	3,1 g/ha	0 g/ha
6,3 g/ha	0 (1)	0 (6)	20
3,1 g/ha	0 (5)	10 (30)	100
0 g/ha	5	30	

Tabla 27

Dosis de propiconazol	Dosis de Compuesto N° 35			
	6,3 g/ha	3,1 g/ha	1,6 g/ha	0 g/ha
12,5 g/ha	0 (0,8)	0 (2,2)	0 (7,0)	11,6
6,3 g/ha	6,7	4,2 (11,5)	9,1 (36,8)	60,7
3,1 g/ha	9,0	11,6 (19,0)	46,0 (60,7)	100
0 g/ha	6,7	19,0	60,7	

Tabla 28

Dosis de propiconazol	Dosis de Compuesto N° 39		
	6,3 g/ha	3,1 g/ha	0 g/ha
6,3 g/ha	0 (3,5)	0 (3,5)	20,0
3,1 g/ha	0 (17,5)	2,5 (17,5)	100
0 g/ha	17,5	17,5	

Tabla 29

Dosis de propiconazol	Dosis de Compuesto N° 40		
	3,1 g/ha	1,6 g/ha	0 g/ha
6,3 g/ha	0 (4)	0 (1)	20
3,1 g/ha	0 (20)	7,5	100
0 g/ha	20	5	

Tabla 30

Dosis de triadimenol	Dosis de Compuesto N° 23		
	6,3 g/ha	3,1 g/ha	0 g/ha
6,3 g/ha	0 (27,0)	0 (45,0)	45,0
3,1 g/ha	5,0 (39,0)	7,5 (65,0)	65,0
0 g/ha	60,0	100	

Tabla 31

Dosis de triadimenol	Dosis de Compuesto N° 35			
	6,3 g/ha	3,1 g/ha	1,6 g/ha	0 g/ha
12,5 g/ha	0 (1,3)	0 (3,6)	0 (11,5)	19,0
6,3 g/ha	6,7	4,2 (10,6)	6,7 (33,9)	55,8
0 g/ha	6,7	19	60,7	

Tabla 32

Dosis de triadimenol	Dosis de Compuesto N° 39		
	6,3 g/ha	3,1 g/ha	0 g/ha
6,3 g/ha	5 (13,5)	2,5 (29,3)	45,0
3,1 g/ha	30,0	17,5 (42,3)	65,0
0 g/ha	30,0	65,0	

Tabla 33

Dosis de triadimenol	Dosis de Compuesto N° 40		
	3,1 g/ha	1,6 g/ha	0 g/ha
6,3 g/ha	0 (9)	5 (20,3)	45
3,1 g/ha	0 (13)	15 (29,3)	65
0 g/ha	20	45	

Tabla 34

Dosis de ciproconazol	Dosis de Compuesto N° 23		
	6,3 g/ha	3,1 g/ha	0 g/ha
6,3 g/ha	0 (0,75)	0 (4,5)	15
3,1 g/ha	0 (4)	10 (24)	80
0 g/ha	5	30	

Tabla 35

Dosis de ciproconazol	Dosis de Compuesto N° 35			
	6,3 g/ha	3,1 g/ha	1,6 g/ha	0 g/ha
12,5 g/ha	0 (0,38)	0 (1,5)	0 (12,0)	15,0
6,3 g/ha	0 (1,6)	5,0 (6,5)	7,5 (5,2)	65,0
3,1 g/ha	2,5 (2,5)	10,0 (10,0)	20,0 (80,0)	100
0 g/ha	2,5	10,0	80,0	

Tabla 36

Dosis de ciproconazol	Dosis de Compuesto N° 39		
	6,3 g/ha	3,1 g/ha	0 g/ha
6,3 g/ha	0 (2,6)	0 (2,6)	15,0
3,1 g/ha	0 (14,0)	10,0 (14,0)	80,0
0 g/ha	17,5	17,5	

Tabla 37

Dosis de ciproconazol	Dosis de Compuesto N° 40		
	3,1 g/ha	1,6 g/ha	0 g/ha
6,3 g/ha	0 (3,0)	0 (0,8)	15,0
3,1 g/ha	0 (16,0)	2,5 (4,0)	80,0
0 g/ha	20,0	5,0	

Tabla 38

Dosis de fluquinconazol	Dosis de Compuesto N° 23		
	6,3 g/ha	3,1 g/ha	0 g/ha
200 g/ha	5,0 (4,5)	5,0 (7,5)	7,5
100 g/ha	5,0 (6,0)	7,5 (10,0)	10,0
50 g/ha	5,0 (18,0)	10,0 (30,0)	30,0
0 g/ha	60,0	100	

Tabla 39

Dosis de fluquinconazol	Dosis de Compuesto N° 35			
	6,3 g/ha	3,1 g/ha	1,6 g/ha	0 g/ha
400 g/ha	0 (0,06)	2,5	0 (2,0)	2,5
200 g/ha	0 (0,2)	2,5	2,5 (6,0)	7,5
100 g/ha	0 (0,5)	0 (2,0)	2,5 (16,0)	20,0
0 g/ha	2,5	10,0	80,0	

Tabla 40

Dosis de fluquinconazol	Dosis de Compuesto N° 39		
	6,3 g/ha	3,1 g/ha	0 g/ha
200 g/ha	0 (2,2)	7,5	7,5
100 g/ha	2,5 (3)	5,0 (6,5)	10,0
50 g/ha	5,0 (9,0)	2,5 (19,5)	30,0
0 g/ha	30,0	65,0	

Tabla 41

Dosis de fluquinconazol	Dosis de Compuesto N° 40		
	3,1 g/ha	1,6 g/ha	0 g/ha
50 g/ha	0 (6,0)	10,0 (13,5)	30,0
0 g/ha	20,0	45,0	

Tabla 42

Dosis de fenpropidina	Dosis de Compuesto N° 23		
	6,3 g/ha	3,1 g/ha	0 g/ha
50 g/ha	5,0 (36,0)	7,5 (60,0)	60,0
25 g/ha	5,0 (48,0)	80,0	80,0
12,5 g/ha	65,0	35,0 (100)	100
0 g/ha	60,0	100	

Tabla 43

Dosis de fenpropidina	Dosis de Compuesto N° 35		
	3,1 g/ha	1,6 g/ha	0 g/ha
50 g/ha	2,5 (3,0)	2,5 (9,0)	30,0
25 g/ha	2,5 (6,0)	7,5 (18,0)	60,0
12,5 g/ha	2,5 (6,0)	7,5 (18,0)	60,0
0 g/ha	10,0	30,0	

Tabla 44

Dosis de fenpropidina	Dosis de Compuesto N° 39		
	6,3 g/ha	3,1 g/ha	0 g/ha
50 g/ha	7,5 (18,0)	5,0 (39,0)	60,0
25 g/ha	20,0 (24,0)	30,0 (52,0)	80,0
12,5 g/ha	20,0 (30,0)	45,0 (65,0)	100
0 g/ha	30,0	65,0	

Tabla 45

Dosis de fenpropidina	Dosis de Compuesto N° 40		
	3,1 g/ha	1,6 g/ha	0 g/ha
50 g/ha	0 (12,0)	5,0 (27,0)	60,0
25 g/ha	15,0 (16,0)	2,5 (36,0)	80,0
12,5 g/ha	17,5 (20,0)	7,5 (45,0)	100
0 g/ha	20,0	45,0	

Tabla 46

Dosis de metconazol	Dosis de Compuesto N° 23			
	12,5 g/ha	6,3 g/ha	3,1 g/ha	0 g/ha
6,3 g/ha	0 (0,2)	0 (1,4)	7,3	4,9
3,1 g/ha	0 (0,9)	0 (5,8)	4,9 (6,2)	19,6
0 g/ha	4,9	29,4	31,8	

Tabla 47

Dosis de metconazol	Dosis de Compuesto N° 35			
	6,3 g/ha	3,1 g/ha	1,6 g/ha	0 g/ha
6,3 g/ha	0 (1,0)	0 (2,2)	2,4 (2,9)	4,9
3,1 g/ha	0 (3,8)	4,9 (8,6)	7,5 (11,5)	19,6
1,6 g/ha	14,7 (8,6)	17,1 (19,4)	44,1	44,1
0 g/ha	19,6	44,1	58,8	

Tabla 48

Dosis de metconazol	Dosis de Compuesto N° 39			
	6,3 g/ha	3,1 g/ha	1,6 g/ha	0 g/ha
3,1 g/ha	4,9	4,9 (8,6)	7,3 (11,5)	19,6
1,6 g/ha	2,4 (8,6)	4,9 (19,4)	7,3 (25,9)	44,1
0 g/ha	19,6	44,1	58,8	

Tabla 49

Dosis de metconazol	Dosis de Compuesto N° 40		
	6,3 g/ha	3,1 g/ha	0 g/ha
6,3 g/ha	0 (0,7)	0 (0,8)	4,9
1,6 g/ha	0 (6,4)	4,9 (7,5)	44,1
0 g/ha	14,7	17,1	

Tabla 50

Dosis de tetraconazol	Dosis de Compuesto N° 23		
	6,3 g/ha	3,1 g/ha	0 g/ha
6,3 g/ha	0 (1,75)	5,0 (10,5)	35,0
3,1 g/ha	2,5 (4,0)	7,5 (24,0)	80,0
0 g/ha	5,0	30,0	

Tabla 51

Dosis de tetraconazol	Dosis de Compuesto N° 35		
	3,1 g/ha	1,6 g/ha	0 g/ha
6,3 g/ha	0 (10,5)	0 (21,0)	35,0
3,1 g/ha	0 (24,0)	5,0 (48,0)	80,0
0 g/ha	30,0	60,0	

Tabla 52

Dosis de tetraconazol	Dosis de Compuesto N° 39		
	6,3 g/ha	3,1 g/ha	0 g/ha
6,3 g/ha	0 (6,1)	2,5 (6,1)	35,0
3,1 g/ha	2,5 (14,0)	7,5 (14,0)	80,0
0 g/ha	17,5	17,5	

Tabla 53

Dosis de tetraconazol	Dosis de Compuesto N° 40		
	3,1 g/ha	1,6 g/ha	0 g/ha
6,3 g/ha	0 (3,5)	0 (1,8)	35,0
3,1 g/ha	0 (16,0)	15,0 (4,0)	80,0
0 g/ha	20,0	5,0	

Ejemplo de ensayo 2: Ensayo sobre el efecto preventivo contra el oídio del pepino

Se cultivó pepino (cultivar: Suyo) en una maceta de plástico que tenía un diámetro de 7,5 cm y, cuando alcanzó el estadio de 1,5 hojas, se aplicaron 10 ml de una solución química que tenía el compuesto de la presente invención ajustado a una concentración prescrita mediante una pistola pulverizadora. Después de secarse la solución química, se pulverizó e inoculó una suspensión de conidios de *Sphaerotheca cucurbitae* y se mantuvo en una cámara a temperatura constante de 20°C. De 6 a 11 días después de la inoculación, se investigó el área de esporulación y se determinó el índice de enfermedad del mismo modo que en el Ejemplo de ensayo 3, y en las Tablas 54 a 96 se muestran los resultados. Se determinó el área media de lesión en el gráfico no tratado del mismo modo que para el gráfico tratado, excepto por el hecho de que se aplicó agua mediante una pistola pulverizadora en lugar de la solución química.

Además, los valores teóricos obtenidos mediante la fórmula de Colby son mostrados entre paréntesis en las Tablas 54 a 96.

Tabla 54

Concentración de triflumizol	Concentración del Compuesto N° 23			
	8 ppm	4 ppm	2 ppm	0 ppm
31 ppm	0 (2,0)	0 (2,1)	0 (2,4)	2,4
16 ppm	54,3 (57,9)	64,2	64,2 (69,1)	69,1
0 ppm	83,9	88,9	100	

Tabla 55

Concentración de triflumizol	Concentración del Compuesto N° 35			
	4 ppm	2 ppm	1 ppm	0 ppm
31 ppm	0 (14,3)	0 (16,1)	17,7	17,7
16 ppm	12,6 (57,3)	70,8	45,5 (70,8)	70,8
0 ppm	80,9	91,0	100	

Tabla 56

Concentración de triflumizol	Concentración del Compuesto N° 39			
	16 ppm	8 ppm	4 ppm	0 ppm
16 ppm	0 (6,0)	7,5	7,5 (24)	30,0
8 ppm	5 (16,0)	17,5 (24,0)	45,0 (64,0)	80,0
0 ppm	20,0	30,0	80,0	

Tabla 57

Concentración de triflumizol	Concentración del Compuesto N° 40			
	4 ppm	2 ppm	1 ppm	0 ppm
16 ppm	35,4 (57,9)	49,4 (64,8)	34,5 (69,1)	69,1
8 ppm	49,7 (74,5)	74,1 (83,3)	83,9 (88,9)	88,9
0 ppm	83,9	93,8	100	

Tabla 58

Concentración de mepanipirim	Concentración del Compuesto N° 23	
	8 ppm	0 ppm
16 ppm	39,5 (41,4)	49,4
8 ppm	59,2 (83,9)	100
4 ppm	74,1 (83,9)	100
0 ppm	83,9	

Tabla 59

Concentración de mepanipirim	Concentración del Compuesto N° 35			
	4 ppm	2 ppm	1 ppm	0 ppm
16 ppm	40,4 (61,3)	60,7 (69,0)	60,7 (75,8)	75,8
8 ppm	25,3 (80,9)	100	96,1 (100)	100
4 ppm	55,6 (77,7)	85,9 (87,5)	91,0 (96,1)	96,1
0 ppm	80,9	91,0	100	

Tabla 60

Concentración de mepanipirim	Concentración del Compuesto N° 39		
	16 ppm	4 ppm	0 ppm
16 ppm	7,5 (16,0)	45,0 (64,0)	80,0
8 ppm	2,5 (20,0)	60,0 (80,0)	100
4 ppm	17,5 (20,0)	60,0 (80,0)	100
0 ppm	20,0	80,0	

Tabla 61

Concentración de mepanipirim	Concentración del Compuesto N° 40	
	4 ppm	0 ppm
16 ppm	14,8 (41,4)	49,4
8 ppm	64,2 (83,9)	100
0 ppm	83,9	

Tabla 62

Concentración de albesilato de iminotadina	Concentración del Compuesto N° 23	
	2 ppm	0 ppm
8 ppm	79,0 (83,9)	83,9
0 ppm	100	

Tabla 63

Concentración de albesilato de iminotadina	Concentración del Compuesto N° 35			
	4 ppm	2 ppm	1 ppm	0 ppm
16 ppm	2,5 (28,6)	15,1 (32,1)	22,8 (35,3)	35,3
8 ppm	7,6 (49,1)	55,6	25,3 (60,7)	60,7
4 ppm	7,6 (69,5)	70,8 (78,2)	91,0 (85,9)	85,9
0 ppm	80,9	91,0	100	

Tabla 64

Concentración de albesilato de iminotadina	Concentración del Compuesto N° 39			
	16 ppm	8 ppm	4 ppm	0 ppm
16 ppm	2,5 (6,0)	7,5 (9,0)	10,0 (24,0)	30,0
8 ppm	2,5 (9,0)	7,5 (13,5)	30,0 (36,0)	45,0
0 ppm	20,0	30,0	80,0	

Tabla 65

Concentración de albesilato de iminotadina	Concentración del Compuesto N° 40			
	4 ppm	2 ppm	1 ppm	0 ppm
16 ppm	7,4 (41,4)	19,7 (46,3)	44,4 (49,4)	49,4
4 ppm	74,1 (78,6)	83,9 (87,9)	88,9 (93,8)	93,8
0 ppm	83,9	93,8	100	

Tabla 66

Concentración de fumarato de oxpoconazol	Concentración del Compuesto N° 35			
	4 ppm	2 ppm	1 ppm	0 ppm
31 ppm	5,1 (36,8)	20,2 (41,4)	35,4 (45,5)	45,5
16 ppm	45,5 (80,9)	75,8 (91,0)	100	100

Tabla 67

Concentración de fumarato de oxpoconazol	Concentración del Compuesto N° 39			
	16 ppm	8 ppm	4 ppm	0 ppm
31 ppm	0 (6,0)	7,5 (9)	7,5 (24,0)	30,0
16 ppm	0 (12,0)	30,0	45,0 (48,0)	60,0
8 ppm	2,5 (16,0)	17,5 (24,0)	60,0 (64,0)	80,0
0 ppm	20,0	30,0	80,0	

Tabla 68

Concentración de azoxistrobina	Concentración del Compuesto N° 23	
	16 ppm	0 ppm
63 ppm	8,4 (30,7)	100
31 ppm	10,9 (30,7)	100
0 ppm	30,7	

Tabla 69

Concentración de azoxistrobina	Concentración del Compuesto N° 35			
	4 ppm	2 ppm	1 ppm	0 ppm
63 ppm	9,3 (11,7)	65,7	80,4	100
31 ppm	21,6	31,4 (52,8)	31,4 (64,6)	80,4
0 ppm	11,7	65,7	80,4	

Tabla 70

Concentración de azoxistrobina	Concentración del Compuesto N° 39			
	16 ppm	8 ppm	4 ppm	0 ppm
125 ppm	5,0 (20,0)	45,0	80,0	100
63 ppm	7,5 (20,0)	45,0	45,0 (80,0)	100
31 ppm	5,0 (20,0)	20,0 (30,0)	60,0 (80,0)	100
0 ppm	20,0	30,0	80,0	

Tabla 71

Concentración de azoxistrobina	Concentración del Compuesto N° 40		
	2 ppm	1 ppm	0 ppm
63 ppm	60,4 (80,2)	100	100
0 ppm	80,2	100	

Tabla 72

Concentración de polioxinas	Concentración del Compuesto N° 23			
	16 ppm	8 ppm	4 ppm	0 ppm
125 ppm	3,4 (18,5)	10,9 (27,4)	30,7 (36,4)	60,4
63 ppm	5,9 (30,7)	20,8 (45,5)	30,7 (60,4)	100
31 ppm	5,9 (30,7)	20,8 (45,5)	60,4	100
0 ppm	30,7	45,5	60,4	

Tabla 73

Concentración de polioxinas	Concentración del Compuesto N° 35			
	4 ppm	2 ppm	1 ppm	0 ppm
125 ppm	0 (2,5)	4,4 (14,2)	11,7 (17,3)	21,6
63 ppm	16,7	31,4	31,4 (37,0)	46,1
31 ppm	16,7	31,4 (52,8)	60,8 (64,6)	80,4
0 ppm	11,7	65,7	80,4	

Tabla 74

Concentración de polioxinas	Concentración del Compuesto N° 39			
	16 ppm	8 ppm	4 ppm	0 ppm
125 ppm	2,5 (6,0)	10,0	30,0	30,0
63 ppm	2,5 (9,0)	20,0	45,0	45,0
31 ppm	7,5 (16,0)	20,0 (24,0)	45,0 (64,0)	80,0
0 ppm	20,0	30,0	80,0	

Tabla 75

Concentración de polioxinas	Concentración del Compuesto N° 40			
	4 ppm	2 ppm	1 ppm	0 ppm
125 ppm	10,8 (18,5)	45,5 (48,4)	45,5 (60,4)	60,4
63 ppm	30,7	30,7 (80,2)	45,5 (100)	100
31 ppm	35,6	45,5 (80,2)	80,2 (100)	100
0 ppm	30,7	80,2	100	

Tabla 76

Concentración de ciazofamid	Concentración del Compuesto N° 23			
	16 ppm	8 ppm	4 ppm	0 ppm
125 ppm	18,3 (30,7)	45,5	80,2	100
63 ppm	8,4 (30,7)	30,7 (45,5)	45,5 (60,4)	100
31 ppm	10,9 (30,7)	30,7 (45,5)	60,4	100
0 ppm	30,7	45,5	60,4	

Tabla 77

Concentración de ciazofamid	Concentración del Compuesto N° 35			
	4 ppm	2 ppm	1 ppm	0 ppm
125 ppm	9,3 (9,4)	31,4 (52,8)	46,1 (64,6)	80,4
63 ppm	11,7	46,1 (65,7)	80,4	100
0 ppm	11,7	65,7	80,4	

Tabla 78

Concentración de ciazofamid	Concentración del Compuesto N° 39			
	16 ppm	8 ppm	4 ppm	0 ppm
125 ppm	0 (20)	20 (30)	80	100
63 ppm	5 (20)	65	100	100
31 ppm	0 (20)	45	60 (80)	100
0 ppm	20	30	80	

Tabla 79

Concentración de ciazofamid	Concentración del Compuesto N° 40		
	2 ppm	1 ppm	0 ppm
125 ppm	100	65,4 (100)	100
63 ppm	45,5 (80,2)	80,2 (100)	100
0 ppm	80,2	100	

Tabla 80

Concentración de clorotalonilo	Concentración del Compuesto N° 23		
	16 ppm	4 ppm	0 ppm
125 ppm	8,4 (30,7)	65,4	100
63 ppm	18,3 (30,7)	80,2	100
31 ppm	20,8 (30,7)	45,5 (60,4)	100
0 ppm	30,7	60,4	

Tabla 81

Concentración de clorotalonilo	Concentración del Compuesto N° 35		
	2 ppm	1 ppm	0 ppm
125 ppm	65,7	46,1 (80,4)	100
63 ppm	55,9	55,9 (64,6)	80,4
31 ppm	36,3 (52,8)	31,4 (64,6)	80,4
0 ppm	65,7	80,4	

Tabla 82

Concentración de clorotalonilo	Concentración del Compuesto N° 39			
	16 ppm	8 ppm	4 ppm	0 ppm
125 ppm	2,5 (12,0)	30,0	30,0 (48,0)	60,0
63 ppm	2,5 (16,0)	20,0 (24,0)	30,0 (64,0)	80,0
31 ppm	5,0 (16,0)	20,0 (24,0)	45,0 (64,0)	80,0
0 ppm	20,0	30,0	80,0	

Tabla 83

Concentración de clorotalonilo	Concentración del Compuesto N° 40			
	4 ppm	2 ppm	1 ppm	0 ppm
125 ppm	8,4 (30,7)	20,8 (80,2)	65,4 (100)	100
63 ppm	45,5	45,5 (80,2)	100	100
31 ppm	30,7	60,4 (80,2)	60,4	100
0 ppm	30,7	80,2	100	

Tabla 84

Concentración de imibenconazol	Concentración del Compuesto N° 23	
	16 ppm	0 ppm
8 ppm	20,8 (30,7)	100
4 ppm	20,8 (30,7)	100
0 ppm	30,7	

Tabla 85

Concentración de imibenconazol	Concentración del Compuesto N° 35	
	16 ppm	0 ppm
16 ppm	31,4 (52,8)	65,7
4 ppm	31,4 (64,6)	80,4
0 ppm	80,4	

Tabla 86

Concentración de imibenconazol	Concentración del Compuesto N° 39		
	16 ppm	4 ppm	0 ppm
16 ppm	5,0 (12,0)	30,0	60,0
8 ppm	2,5 (20,0)	145,0 (80,0)	100
4 ppm	2,5 (20,0)	165,0 (80,0)	100
0 ppm	20,0	80,0	

Tabla 87

Concentración de imibenconazol	Concentración del Compuesto N° 40		
	2 ppm	1 ppm	0 ppm
16 ppm	35,6 (64,3)	60,4 (80,2)	80,2
8 ppm	60,4 (80,2)	80,2 (100)	100
0 ppm	80,2	100	

Tabla 88

Concentración de tebuconazol	Concentración del Compuesto N° 23		
	8 ppm	4 ppm	0 ppm
4 ppm	1,8 (5,0)	12,4 (40,3)	71,0
2 ppm	3,6 (4,0)	1,8 (32,3)	56,8
0 ppm	7,1	56,8	

Tabla 89

Concentración de tebuconazol	Concentración del Compuesto N° 35		
	2 ppm	1 ppm	0 ppm
4 ppm	24,6	39,1 (40,3)	71,0
2 ppm	7,1 (8,1)	32,0 (32,3)	56,8
0 ppm	14,2	56,8	

Tabla 90

Concentración de tebuconazol	Concentración del Compuesto N° 39		
	8 ppm	4 ppm	0 ppm
4 ppm	1,8 (10,1)	3,6 (22,7)	71,0
2 ppm	3,6 (8,1)	24,9 (18,2)	56,8
0 ppm	14,2	32,0	

Tabla 91

Concentración de tebuconazol	Concentración del Compuesto N° 40		
	2 ppm	1 ppm	0 ppm
4 ppm	7,1 (30,2)	37,3 (50,4)	71,0
0 ppm	42,6	71,0	

Tabla 92

Concentración de tetraconazol	Concentración del Compuesto N° 23	
	4 ppm	0 ppm
4 ppm	21,3 (32,3)	56,8
2 ppm	14,2 (32,3)	56,8
0 ppm	56,8	

Tabla 93

Concentración de tetraconazol	Concentración del Compuesto N° 35		
	2 ppm	1 ppm	0 ppm
4 ppm	14,2	14,2 (32,3)	56,8
2 ppm	7,1 (8,1)	32,0 (32,3)	56,8
0 ppm	14,2	56,8	

Tabla 94

Concentración de tetraconazol	Concentración del Compuesto N° 39		
	8 ppm	4 ppm	0 ppm
4 ppm	1,8 (8,1)	39,1	56,8
2 ppm	1,8 (8,1)	5,3 (18,2)	56,8
0 ppm	14,2	32,0	

Tabla 95

Concentración de tetraconazol	Concentración del Compuesto N° 40		
	2 ppm	1 ppm	0 ppm
4 ppm	14,2 (24,2)	5,3 (40,3)	56,8
2 ppm	21,3 (24,2)	12,4 (40,3)	56,8
0 ppm	42,6	71,0	

Tabla 96

Concentración de oxpoconazol	Concentración del Compuesto N° 23			
	16 ppm	8 ppm	4 ppm	0 ppm
8 ppm	0 (1,1)	4,9 (8,8)	19,8 (35,2)	44,5
0 ppm	2,4	19,8	79,2	

Se describirán ahora a continuación Ejemplos de formulación de la presente invención. Sin embargo, la razón de mezcla, el tipo de formulación o similares de la presente invención no se restringen en modo alguno a los siguientes Ejemplos.

Ejemplo de formulación 1

- (a) Caolín 78 partes en peso
- (b) Condensado de sal sódica del ácido β -naftalensulfónico con formalina 2 partes en peso
- (c) Sulfato de polioxietilenaquilarilo 5 partes en peso
- (d) Dióxido de silicio amorfo hidratado 15 partes en peso

Se mezclan una mezcla de los anteriores componentes, el compuesto de benzoilpiridina y epoxiconazol en una razón de pesos de 8:1:1 para obtener un polvo hidratable.

Ejemplo de formulación 2

- (a) Compuesto de benzoilpiridina de la presente invención 0,5 partes en peso
- (b) Epoxiconazol 0,5 partes en peso
- (c) Bentonita 20 partes en peso
- (d) Caolín 74 partes en peso
- (e) Ligninsulfonato de sodio 5 partes en peso

Se añade una cantidad apropiada de agua para granulación a los anteriores componentes y se mezclan, y se granula la mezcla para obtener gránulos.

Ejemplo de formulación 3

- (a) Compuesto de benzoilpiridina de la presente invención 2 partes en peso
- (b) Epoxiconazol 3 partes en peso
- (c) Talco 95 partes en peso

Se mezclan uniformemente los anteriores componentes para obtener un polvo.

REIVINDICACIONES

1. Una composición fungicida que contiene como principios activos

- 5 (a) un derivado de benzoilpiridina que es al menos un miembro seleccionado entre el grupo consistente en 3-(2,3,4-trimetoxi-6-metilbenzoil)-5-bromo-4-cloro-2-metoxipiridina, 3-(2,3,4-trimetoxi-6-metilbenzoil)-5-cloro-2-metoxi-4-metilpiridina, 4-(2,3,4-trimetoxi-6-metilbenzoil)-2,5-dicloro-3-trifluorometilpiridina y 4-(2,3,4-trimetoxi-6-metilbenzoil)-2-cloro-3-trifluorometil-5-metoxipiridina, y
- 10 (b) al menos un fungicida seleccionado entre el grupo consistente en kresoxim-metilo, azoxistrobina, metominofén, trifloxistrobina, picoxistrobina, dimoxistrobina, un compuesto de azol, fenpropimorf, espiroxamina, mepanipirim, pirimetanilo, ciprodinilo, iminocadina, clorotalonilo, ciazofamid, tiofanato-metilo, polioxinas, fluazinam, quinometionato, mancozeb, hidróxido cúprico, oxina cobre, Captan, Folpet, fenpropidina, ciflufenamid, quinoxifén, metrafenona y proquinazid.
- 15 2. La composición fungicida según la Reivindicación 1, donde el compuesto de azol del fungicida (b) es epoxiconazol, triflumizol, fumarato de oxpoconazol, tebuconazol, imibenconazol, tetraconazol, propiconazol, penconazol, miclobutanilo, ciproconazol, hexaconazol, procloraz, metconazol, protioconazol, simeconazol, fluquinconazol o triadimenol.
- 20 3. La composición fungicida según la Reivindicación 1, donde el fungicida (b) es al menos un miembro seleccionado entre el grupo consistente en kresoxim-metilo, azoxistrobina, epoxiconazol, triflumizol, fumarato de oxpoconazol, tebuconazol, imibenconazol, tetraconazol, ciproconazol, metconazol, fluquinconazol, triadimenol, fenpropimorf, espiroxamina, mepanipirim, iminocadina, clorotalonilo, ciazofamid, polioxinas, fenpropidina y metrafenona.
- 25 4. La composición fungicida según la Reivindicación 1, donde la razón de pesos de mezcla del derivado de benzoilpiridina o su sal (a) con respecto al fungicida (b) es de 1:10.000 a 10.000:1.
5. Un método para controlar las enfermedades fúngicas de las plantas, que consiste en aplicar la composición fungicida definida en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4 a las plantas.
- 30 6. Uso de la composición fungicida definida en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4 como fungicida agrícola u hortícola.