(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 590 348**

(51) Int. Cl.:

A01N 37/38 (2006.01)
A01N 47/04 (2006.01)
A01N 43/54 (2006.01)
A01P 3/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.11.2011 PCT/PT2011/000039**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **31.05.2012 WO12070961**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.11.2011 E 11808016 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.06.2016 EP 2642853**

(54) Título: **Mezcla fungicida**

(30) Prioridad:

26.11.2010 PT 10105407

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.11.2016

(73) Titular/es:

SAPEC-AGRO, SA (100.0%)
Alameda dos oceanos Lote 1.06.1.1 - 3º Parque des Nações
P-1990-207 Lisboa, PT

(72) Inventor/es:

DUARTE, ANTÓNIO MANUEL VASCONCELOS; NEVES, JOSÉ FERNANDO TRINDADE SANTOS y ESTRELA, JOÃO MANUEL RIBEIRO CALÇADA

(74) Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

Observaciones :

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

ES 2 590 348 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

Mezcla fungicida

Campo de la invención

Esta invención se refiere a una combinación fungicida, que comprende una ftalimida, un derivado de ácido cinámico y una estrobilurina, y la preparación y uso de dicha composición para el control de hongos patógenos.

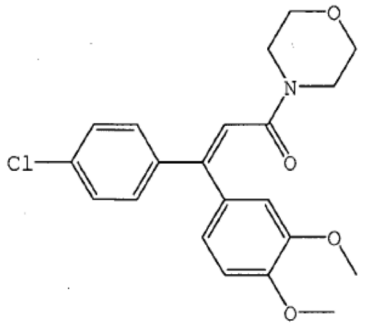
Antecedentes de la invención

En el campo de la protección de cultivos, el uso de una sustancia activa particular para el control de hongos específicos puede volverse crecientemente difícil con el tiempo, como resultado de la adaptación de los hongos mencionados al fungicida que se usa. Esto produce la pérdida de eficacia en el control del patógeno, y, consecuentemente, la caída en la producción y rentabilidad del cultivo.

Una forma muy bien conocida y muy usada de abordar este problema es usando una combinación de diferentes sustancias activas que presentan diferentes mecanismos de acción (EPPO Standards, Good plant protection practices, EPPO Bulletin 32, páginas 367-369, 2002).

Se conocen muchos compuestos diferentes para uso como fungicidas sistémicos, de contacto o de tierra. Los ejemplos de tales compuestos, que están comercialmente disponibles, se pueden encontrar en "The Pesticide Manual", Octava Edición, 1987, editado por Charles R. Worthing y S. Barrie Walker, y publicado por The British Crop Protection Council.

El compuesto (I), Dimetomorfo [IUPAC: 4-[3-(4-clorfenil)-3-(3,4-dimetoxifenil)acriloil]morfolina], cuya fórmula estructural es:

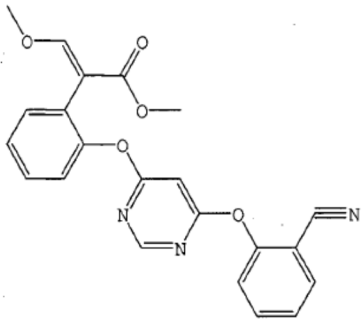


(I)

es una sustancia activa fungicida sistémica (véase, "The Pesticide Manual" 14ª Edición (2006), The British Crop Protection Council, páginas 347 f.). Se divulgó por primera vez en la patente europea EP 120321.

Sin embargo, Dimetomorfo muestra actividad sistémica relativamente baja contra oomicetos tal como *Plasmopara spp* y *Phytophtora spp*. (documento WO 98/46607).

El compuesto (II), azoxistrobina [IUPAC: (2E)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo], divulgado en la patente europea EP 0382375, tiene la siguiente fórmula estructural:

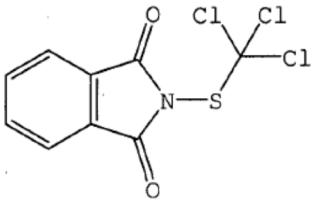


(II)

La azoxistrobina es un fungicida de amplio espectro con propiedades protectoras, curativas, extirpadoras y sistémicas. Se usa principalmente para prevenir la germinación de esporas y se usa comúnmente como un tratamiento protector antes o en la fase más temprana del desarrollo de la enfermedad.

No obstante, varias especies de hongos patógenos de plantas y oomicetos han desarrollado resistencia a esta clase de fungicidas (Plant Disease, Vol. 91, No. 11, Noviembre 2007, pp 1502-15115).

El compuesto de fórmula (III) es un fungicida protector de hojas, de contacto. Se describió por primera vez en la patente en EE UU 2553770 y tiene el nombre común Folpet [nombre de la IUPAC: N-(triclorometiltio)ftalimida].



(III)

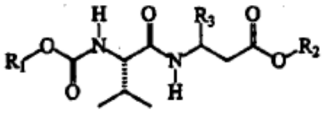
Aunque las formulaciones que contienen fungicidas de contacto todavía están comercialmente disponibles, no se absorben en el tejido vegetal, y solo protegen la planta donde se deposita el aerosol. Puesto que se requieren grandes cantidades de sustancia activa por hectárea, no son la solución óptima para prevenir o tratar enfermedades causadas por hongos.

Se pueden encontrar referencias para el uso de los ingredientes activos mencionados anteriormente en mezclas fungicidas en varios documentos de patente:

La patente europea EP 1319336 B1 se refiere a un proceso para producir concentrados en suspensión o gránulos dispersables en agua basados en ingredientes activos con un punto de fusión por debajo de 80ºC, como, por ejemplo, piraclostrobina, triflosxistrobina o propiconazol, y a mezclas de estos ingredientes activos con una lista extensa de sustancias activas que incluyen folpet, dimetomorfo y azoxistrobina.

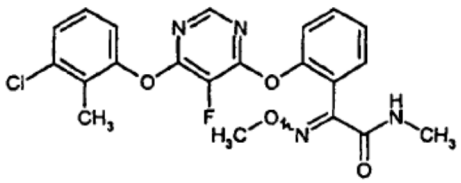
La solicitud de patente WO 2007/052256 A2 se refiere a un proceso para la producción de gránulos dispersables en agua que comprenden al menos una de una lista extensa de sustancias activas fungicidas, insecticidas y herbicidas, que incluye, entre otras, folpet, dimetomorfo y azoxistrobina.

La solicitud de patente europea EP 1028125 A1 divulga una composición fungicida que comprende un compuesto dipéptido con la fórmula general



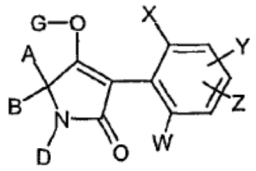
y uno o más fungicidas seleccionados de una lista de 40 ingredientes activos, que incluye folpet, dimetomorfo y azoxistrobina.

La patente europea EP 1289366 B1 se refiere a una combinación de agentes activos que comprende (2E/Z)-2-(2-((6-(3-cloro-2-metilfenoxi)-5-fluoro-4-pirimidinil)-oxi)-fenil)-2-(metoxiimino-N-metiletanamida de fórmula



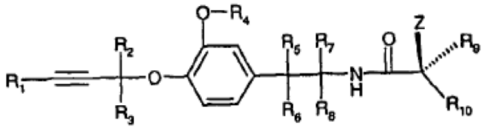
y uno o más de una lista de 82 fungicidas que incluye folpet, dimetomorfo y azoxistrobina.

La solicitud de patente europea EP 1326495 A1 se refiere a una mezcla de derivados cetoenoles de fenil-pirrolina de fórmula general



y uno o más fungicidas y acaricidas conocidos seleccionados de un grupo que comprende folpet, dimetomorfo y azoxistrobina.

La solicitud de patente WO 03041728 A1 se refiere a una composición fungicida que comprende derivados de fenil-propargiléter de la fórmula general



y uno o más fungicidas seleccionados de un grupo que comprende folpet, dimetomorfo y azoxistrobina.

La patente europea EP 0280348 B1 divulga combinaciones de ingredientes activos fungicidas, en particular mezclas de un derivado de ácido cinámico y al menos un fungicida sistémico, de contacto o de tierra, elegidos de una lista que comprende folpet. Una de las formulaciones reivindicadas en el documento EP 0280348 B1 es una mezcla que comprende dimetomorfo y folpet, actualmente comercializada bajo el nombre comercial *Forum F®*. Sin embargo, no se hace referencia a azoxistrobina.

El documento CN101473830 divulga la combinación de azoxistrobina y dimetomorfo para el control de mildiu lanoso y la pata prieta del tabaco, se muestra un control sinérgico para la última.

El documento WO2009/098228 A2 divulga una mezcla sinérgica de dimetomorfo y azoxistrobina o trifloxistrobina. El documento WO2010/069763 A2 divulga una mezcla sinérgica de bien azoxistrobina o folpet en combinación con otro fungicida de morfolina.

J.-L. Genet *et al* (Pesticide Management Science 2006, 62, 188-194) y S. L. Toffolatti *et* al (Pesticide Management Science 2007, 63, 194-201) describen la adición de folpet a azoxistrobina para prevenir resistencia cuando se combate mildiu lanoso en uvas.

Una formulación que comprende azoxistrobina y folpet (*Quadris Max®* de Syngenta) también está comercialmente disponible.

Las referencias del estado de la técnica anteriormente mencionadas no divulgan la mezcla de los compuestos I, II y III anteriormente mencionados o los intervalos de concentración de los ingredientes activos en la mezcla o tasas de aplicación para una acción fungicida eficaz.

Hay una necesidad de formulaciones agrícolas para un control más amplio sobre hongos patógenos de plantas, en particular para cepas resistentes, con una tasa de aplicación tan baja como sea posible, para obtener un comportamiento toxicológico y ecotoxicológico optimizado.

Compendio de la invención

La invención se refiere a una composición fungicida que comprende dimetomorfo, azoxistrobina y folpet.

En un aspecto de la invención, el intervalo de concentración de dimetomorfo es del 1% al 20% en peso, el intervalo de concentración de azoxistrobina es del 1% al 20% en peso, y el intervalo de concentración de folpet es del 20% al 50% en peso.

En otro aspecto de la invención, la composición comprende además tensioactivos y/o soportes, los tensioactivos se seleccionan del grupo que consiste en agentes dispersantes, agentes humectantes y agentes antiespuma.

En una forma de realización preferida de la invención, la composición comprende el 8% en peso de dimetomorfo, el 8% en peso de azoxistrobina y el 40% en peso de folpet.

La invención también se refiere al uso de dicha composición fungicida para tratar las enfermedades vegetales seleccionadas del grupo que comprende *Plasmopara* (mildiu lanoso) en vides, *uncinula* en vides y *phytophthora* en patatas y tomates.

La invención se refiere además a un proceso para tratar cultivos de hongos patógenos caracterizado por aplicar a dichos cultivos una mezcla de dimetomorfo, azoxistrobina y folpet.

En un aspecto de la invención, el proceso se caracteriza por aplicar de 0,05 kg/ha a 0,3 kg/ha de dimetomorfo, de 0,05 kg/ha a 0,3 kg/ha de azoxistrobina y de 0,5 kg/ha a 1,5 kg/ha de folpet.

Descripción detallada de la invención

Es un objetivo de la presente invención proporcionar una mezcla de sustancias activas fungicidas que presentan alta eficacia en el control de hongos.

Se ha encontrado sorprendentemente que combinando dimetomorfo (compuesto I) con azoxistrobina (compuesto II) y folpet (compuesto III), se observa un efecto sinérgico en la eficacia biológica, lo que produce un aumento inesperado en eficacia cuando se compara a la eficacia de cada uno de los ingredientes activos o con mezclas binarias de los ingredientes activos mencionados anteriormente.

Este efecto sinérgico que produce la ampliación del control sobre hongos patógenos probablemente se debe a la rotura de la resistencia como un efecto de la combinación de tres ingredientes activos con diferentes mecanismos de acción biológica: folpet es una ftalimida de contacto, dimetomorfo es un inhibidor de la formación de la pared celular y azoxistrobina es un inhibidor de la respiración mitocondrial.

Las composiciones según la invención se pueden usar en una forma preventiva o curativa para controlar patógenos en plantas útiles, en particular hongos fitopatogénicos en varios cultivos.

Particularmente, las composiciones descritas en la invención son eficaces contra hongos patógenos de plantas que pertenecen a las clases Ascomycota (*Uncinula*) y Oomyceta (*Phytophthora, peronospora, pseudoperonospora, albugo, bremia, plasmopara, pythium*).

Según la invención, las plantas útiles se seleccionan del grupo que comprende vides, patatas, tomates y lechuga. El grupo anterior ejemplifica las plantas en las que se podría usar la presente invención.

Las composiciones según la presente invención son particularmente útiles para controlar las enfermedades de plantas seleccionadas del grupo que comprende *Plasmopara* en vides, *uncinula* en vides y *phytophthora* en patatas y tomates.

Además, las composiciones según la presente invención retrasan la aparición y desarrollo de cepas de oomicetos, particularmente resistentes a dimetomorfo, especialmente cepas de *Plasmopara spp* y *Phytophtora spp.*

Las concentraciones de las tres sustancias activas usadas en la presente invención están en el intervalo del 1-20% para el compuesto I, en el intervalo del 1-20% para el compuesto II y en el intervalo del 20-50% para el compuesto III.

Según esto, y dependiendo del efecto deseado, las tasas de aplicación de la mezcla según la invención son de 0,05 kg/ha a 0,3 kg/ha del compuesto I, de 0,05 kg/ha a 0,3 kg/ha del compuesto II y de 0,5 kg/ha a 1,5 kg/ha del compuesto III.

Cuando se controla los hongos dañinos patógenos para los varios cultivos mencionados, particularmente en vid, la aplicación de la mezcla de ingredientes activos I, II y III se lleva a cabo rociando las plantas después de que broten las yemas durante cada ciclo vegetativo.

Las formulaciones se preparan de una manera conocida, por ejemplo, mezclando los compuestos activos con soportes y tensioactivos. La preparación de las formulaciones abarcadas en la presente invención se conoce en la técnica y usa aditivos bien conocidos.

En general, las formulaciones comprenden desde el 22 al 90% en peso de las sustancias activas. Las sustancias activas se emplean en una pureza desde el 90% al 100%, preferiblemente del 94% al 100%.

Como un ejemplo, la formulación de un polvo humedecible (PH) se lleva a cabo usando la siguiente composición y procedimiento:

% p/p

Compuesto I	8
Compuesto II	8
Compuesto III	40
Sal de alquilnaftalenosulfonato	2
Lignosulfonato/sulfonato de naftaleno condensado	5
Antiespuma (poliorganosiloxano)	0,1
Caolín	hasta 100

Los compuestos I, II y III se mezclan y posteriormente se muelen en un molino de chorro, hasta que se obtiene un tamaño de partícula suficientemente fino (aproximadamente el 95% de las partículas por debajo de 10 µm).

La mezcla anterior se añade a los constituyentes restantes enumerados en la tabla anterior, y todos los componentes se mezclan en un mezclador adecuado (por ejemplo, mezclador Nautamix).

Los mismos ingredientes activos se pueden formular como gránulos dispersables en agua (GA), usando la siguiente composición y procedimiento:

	% p/p
Compuesto I	8
Compuesto II	8
Compuesto III	40
Sal de alquilnaftalenosulfonato	3
Lignosulfonato/sulfonato de naftaleno condensado	5
Antiespuma (poliorganosiloxano)	0,1
Caolín	hasta 100

Los compuestos I, II y III se mezclan y posteriormente se muelen en un molino de chorro, hasta que se obtiene un tamaño de partícula suficientemente fino (aproximadamente el 95% de las partículas por debajo de 10 µm).

La mezcla anterior se añade a los constituyentes restantes enumerados en la tabla anterior, y todos los componentes se mezclan en un mezclador adecuado (por ejemplo, mezclador Nautamix).

Se añade agua (5-20% de la masa de sólidos) a la mezcla previa para formar una “pasta” homogénea, que después de ello se alimenta en un extrusor de tipo “cesta”, donde el material se fuerza a través de una malla perforada (de 0,8 mm a 1 mm de diámetro) por paletas de extrusión.

Los gránulos húmedos del extrusor se alimentan en el esferonizador, donde una placa giratoria fomenta colisiones de los gránulos contra las paredes del equipo y contra otros gránulos, produciendo su deformación plástica, formando esferas.

El producto resultante se seca con una corriente de aire caliente en un secador de lecho fluido.

Las formulaciones obtenidas por los procedimientos anteriores se sometieron a pruebas de estabilidad durante 14 días a 54ºC, y se mostró que eran estables, ya que las medidas analíticas demostraron que no había degradación significativa de los ingredientes activos.

La asociación de los ingredientes activos según la invención se puede además presentar, por ejemplo, en la forma de suspensiones o dispersiones directamente rociables, emulsiones, dispersiones en aceite o polvos secos, que se van a aplicar por medio de rociado, atomizado o fumigado.

La acción fungicida de la mezcla según la invención se puede demostrar mediante el experimento siguiente:

Acción fungicida

Se cultivaron vides de la variedad Müller-Thurgau en el invernadero en condiciones estándar. Las estacas con una yema enraizaron en perlita y se transfirieron a macetas en una mezcla de tierra (Floraton 1) en macetas de 9x9 cm.

Se seleccionaron plantas con al menos cinco hojas totalmente desarrolladas para el procedimiento experimental. Se cogieron de cuatro a cinco hojas totalmente desarrolladas de cada planta, se distribuyeron al azar y se trataron o usaron como un control.

Se usó un aislado de *Plasmopara vitticola* para la evaluación de la actividad curativa de los productos individuales para el control del mildiu lanoso.

Para la producción de esporas, se incubaron plantas infectadas en la oscuridad durante la noche, los esporangios recién generados se recogieron y pusieron en agua destilada. Se determinó la concentración con una cámara de recuento Fuchs-Rosenthal y se ajustó a 50 000 esporas/ml.

Para probar la actividad fungicida de los productos, las hojas se inocularon con *P. vitticola*. Se seleccionaron cinco hojas, se colocaron en placas Petri con papel de filtro húmedo, con el lado inferior hacía arriba y se inocularon con la suspensión de esporangios mencionada anteriormente.

Después de ello, durante la noche, siguió una incubación en la oscuridad en condiciones húmedas (cámara húmeda).

Al día siguiente, las hojas inoculadas se metieron en soluciones fungicidas contenidas en 100 ml en vasos de precipitado para mojarlas por completo, después de ellos se secaron en condiciones estériles y de nuevo se colocaron en las placas Petri en una cámara mantenida termostáticamente a una temperatura de 21ºC y humedad relativa mayor del 90%.

La evaluación del ataque en las hojas se llevó a cabo siete días después de la inoculación (expresada como ataque en hojas, en porcentaje).

Se analizó el efecto fungicida después de uno o dos días desde la inoculación.

El ensayo se llevó a cabo (en duplicado) en "State Service Center Rhein Pfalz Breitenneg 71, Neustade", Alemania.

Se calculó la eficacia (E) usando la fórmula de Abbott:

$$E = (1-\alpha/\beta)x100$$

en donde α corresponde a la infección fungicida de las hojas tratadas, en porcentaje, y β corresponde a la infección fungicida de las hojas sin tratar (control), en porcentaje.

Una eficacia de 0 significa que el nivel de infección de las hojas tratadas corresponde a la de las hojas sin tratar control, y una eficacia de 100 significa que las hojas tratadas no se infectaron.

Las eficacias esperadas de la mezcla de ingredientes activos se determinan usando la fórmula de Colby y se comparan con las eficacias observadas (Colby, S.R., "Calculating synergistic and antagonistic response of herbicide compositions", Weeds 15, pp 20-22, 1967)

$$EE = x + y – x \times y/100$$

en donde:

- EE es la eficacia esperada, en porcentaje, cuando se usa la mezcla de los compuestos activos A y B a las concentraciones a y b;
- x es la eficacia, en porcentaje, cuando se usa el compuesto activo A a la concentración a;
- y es la eficacia, en porcentaje, cuando se usa el compuesto activo B a la concentración b;

Si la eficacia observada (E) supera la esperada (calculada) (EE), la mezcla presenta efecto sinérgico.

Los resultados de los ensayos se trabajaron usando las fórmulas anteriores y se presentan en las tablas A y B.

Tabla A

Eficacia curativa en hojas inoculadas con *Plasmopara vitticola*			
	Concentraciones de ingredientes activos en la suspensión, ppm	Eficacia (%)	
		Observada	Esperada
1er día			
II+III	100+500	26,5	
I	100	60,6	
I+II+III	100+100+500	81,8	71,0
2º día			
II+III	100+500	34,3	
I	100	68,6	
I+II+III	100+100+500	84,6	79,4

Tabla B

Eficacia curativa en hojas inoculadas con *Plasmopara vitticola*

	Concentraciones de ingredientes activos en la suspensión, ppm	Eficacia (%)	
		Observada	Esperada
1er día			
I+III	100+500	78,9	
II	100	17,1	
I+II+III	100+100+500	90,9	82,5
2º día			
I+III	100+500	69,7	
II	100	34,3	
I+II+III	100+100+500	84,6	80,1

Cuando las hojas se tratan con una suspensión que contiene la mezcla de tres ingredientes activos según la invención un día después de la inoculación con hongos, la eficacia observada es aproximadamente el 10% mayor que la eficacia que se esperaría considerando los resultados obtenidos por cualquiera de las mezclas binarias y la sustancia activa restante.

Cuando el tratamiento se lleva a cabo dos días después de la inoculación la eficacia observada es todavía el 5% mayor que la eficacia que se esperaría considerando los resultados obtenidos por cualquiera de las mezclas binarias y la sustancia activa restante.

Los resultados de la prueba muestran que las mezclas según la invención presentan un efecto sinérgico, que produce un aumento inesperado en eficacia contra el mildiu lanoso (*Plasmopara vitticola*).

REIVINDICACIONES

1. Una composición fungicida **caracterizada por** comprender dimetomorfo, azoxistrobina y folpet.

2. La composición fungicida según la reivindicación 1, **caracterizada en que**:

   - el intervalo de concentración de dimetomorfo es desde el 1% al 20% en peso;
   - el intervalo de concentración de azoxistrobina es desde el 1% al 20% en peso;
   - el intervalo de concentración de folpet es desde el 20% al 50% en peso

3. La composición fungicida según la reivindicación 2, **caracterizada en que** comprende además tensioactivos y/o soportes.

4. La composición fungicida según la reivindicación 3, **caracterizada en que** los tensioactivos se seleccionan del grupo que comprende agentes dispersantes, agentes humectantes y agentes antiespuma.

5. La composición fungicida según la reivindicación 3, **caracterizada en que** comprende el 8% en peso de dimetomorfo, el 8% en peso de azoxistrobina y el 40% en peso de folpet.

6. La composición fungicida según la reivindicación 1, **caracterizada en que** se usa para tratar enfermedades de plantas seleccionadas del grupo que comprende *Plasmopara* (mildiu lanoso) en vides, *uncinula* en vides y *phytophthora* en patatas y tomates.

7. Un proceso para tratar cultivos infectados con hongos patógenos **caracterizado por** aplicar una mezcla de dimetomorfo, azoxistrobina y folpet a dichos cultivos.

8. El proceso según la reivindicación 7 **caracterizado por** aplicar de 0,05 kg/ha a 0,3 kg/ha de dimetomorfo, de 0,05 kg/ha a 0,3 kg/ha de azoxistrobina y de 0,5 kg/ha a 1,5 kg/ha de folpet.