

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 614 381**

51 Int. Cl.:

C07D 405/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.10.2002** **E 14194715 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.11.2016** **EP 2848616**

54 Título: **Derivados de UK-2A**

30 Prioridad:

23.10.2001 US 335814 P

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

30.05.2017

73 Titular/es:

DOW AGROSCIENCES, LLC (100.0%)
9330 Zionsville Road
Indianapolis, IN 46268, US

72 Inventor/es:

MEYER, KEVIN GERALD;
ROGERS, RICHARD BREWER;
YAO, CHENGLIN;
NIYAZ, NOORMOHAMED MOHAMED;
ADAMSKI BUTZ, JENIFER LYNN y
NADER, BASSAM SALIM

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 614 381 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

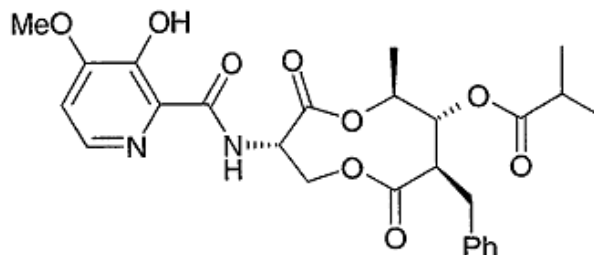
Derivados de UK-2A

Campo de la invención

Esta invención está relacionada con el campo de compuestos que son derivados de UK-2A.

5 Antecedentes de la invención

UK-2A es un producto natural que tiene la fórmula siguiente.



10 UK-2A aparece descrito en M. Ueki et al., *J. Antibiot.* 1996, 49, 639. Aunque este compuesto tiene determinadas propiedades que le confieren utilidad en una diversidad de campos, en la actualidad se le estudia como punto de partida para preparar compuestos eficaces en el área de los fungicidas.

Descripción detallada de la invención

Como se usan en este documento, los términos alquilo, alcoxi, alqueno y alquino incluirán cadenas de átomos de carbono tanto ramificadas como lineales.

15 Como se usan en este documento, los términos alqueno, alquino y cicloalqueno contendrán uno o múltiples enlaces carbono-carbono insaturados.

Como se usa en este documento, el término cicloalquilo significará un anillo saturado de 3 a 8 miembros que contiene 0 a 2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S.

Como se usa en este documento, el término "arilo" significará fenilo o naftilo.

20 Como se usa en este documento, el término "heteroarilo" significará cualquier anillo aromático de 5 o 6 miembros que contiene uno o múltiples heteroátomos, en donde dichos heteroátomos se seleccionan del grupo que consiste en O, N y S, y en donde los restantes átomos del anillo aromático son átomos de carbono. Ejemplos adecuados incluyen, sin limitaciones, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, pirrol, pirazol, imidazol, furano, tiofeno, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, quinolina, quinoxolina y tiadiazol.

Como se usa en este documento, el término:

25 "Me" significará metilo (CH₃);

"Et" significará etilo (CH₂CH₃);

"Pr" significará propilo (CH₂CH₂CH₃);

"Bu" significará butilo (CH₂CH₂CH₂CH₃);

"Ph" significará fenilo (C₆H₅);

30 "ppm" significará partes por millón;

"psi" significará libras por pulgada cuadrada;

"p.f." significará el punto de fusión;

"b.p." significará el punto de ebullición;

"RT" significará temperatura ambiente;

35 "IG" significará un gas que es sustancialmente inerte bajo las condiciones de reacción descritas en este documento, ejemplos adecuados de los cuales son argón, nitrógeno y helio;

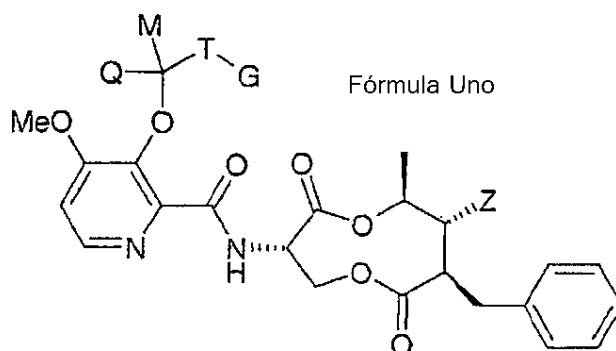
“DMS” significará sulfuro de dimetilo;
 “DME” significará 1,2-dimetoxietano;
 “DMF” significará N,N-dimetilformamida;
 “TMSBr” significará bromo-trimetilsilano;

5 “EtOAc” significará acetato etílico; y
 “DMSO” significará dimetilsulfóxido.

10 Como se usa en este documento, la expresión “cantidad capaz de inhibir la enfermedad y fitológicamente aceptable” hace referencia a una cantidad de un compuesto de la presente invención que destruye o inhibe el patógeno vegetal e impide, erradica o detiene la enfermedad de la planta cuyo control se desea, pero que no es significativamente tóxica para la planta. Esta cantidad será por lo general desde aproximadamente 0,1 hasta 1.000 ppm, prefiriéndose una de 10 a 500 ppm. La concentración exacta de compuesto necesaria varía en función de la enfermedad fúngica que se debe controlar, el tipo de formulación utilizada, el método de aplicación, la especie particular de planta, las condiciones climáticas, y de otros factores. Una tasa apropiada de aplicación se encuentra típicamente dentro del intervalo de aproximadamente 10 a aproximadamente 1.000 gramos por hectárea (g/Ha).

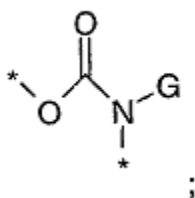
15 A lo largo de este documento, todas las temperaturas se expresan en grados Celsius (°C) y todos los porcentajes son porcentajes en peso, a menos que se especifique lo contrario.

Los compuestos de la invención son hidratos o complejos de un compuesto descrito por la Fórmula Uno:



en la que:

- 20 Z se selecciona del grupo que consiste en H, R¹¹, OR¹¹, OC(O)R¹¹, OC(O)OR¹¹, y OC(O)NR¹¹R¹², OC(O)NR¹¹⁻¹²R¹²⁻¹¹;
- R¹¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, arilo, y heteroarilo;
- 25 R¹² se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquenilo C₂-C₅, y alquinilo C₂-C₅;
- NR¹¹⁻¹²R¹²⁻¹¹ es un anillo de 5 a 8 miembros, en el que los miembros del anillo se seleccionan del grupo que consiste en C, O y S;
- Q se selecciona del grupo que consiste en H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, Ph, CH=CH₂, y ciclopropilo;
- M se selecciona del grupo que consiste en H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, Ph, CH=CH₂, o ciclopropilo;
- 30 T se selecciona del grupo que consiste en O, OC(O), OC(O)O, S, SC(O), SC(O)O, o



G se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo, y heteroarilo;

opcionalmente, G y M pueden formar un sistema carbocíclico de 3 a 8 miembros;

opcionalmente, M y Q pueden formar un sistema carbocíclico de 3 a 8 miembros;

5 en donde cada uno de los grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, bencilo, arilo y heteroarilo puede estar sustituido con uno o múltiples sustituyentes.

Los sustituyentes pueden ser cualquier sustituyente que no interfiera de manera sustancial con las propiedades fungicidas del compuesto, en comparación con UK-2A. En los ejemplos siguientes de sustituyentes, el símbolo “-” después del nombre indica el punto de unión.

10 Ejemplos de sustituyentes incluyen, sin limitaciones, el grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquenilo C₅-C₆, arilo-, heteroarilo-, halo-, nitro-, hidroxilo-, ciano-, alcoxi C₁-C₆, alquenoxi C₂-C₆, cicloalcoxi C₃-C₆, ariloxi-, heteroariloxi-, aciloxi-, alquil-C₁-C₆-aciloxi-, cicloalquil-C₃-C₆-aciloxi-, aril-aciloxi-, heteroaril-aciloxi-, alquil-C₁-C₆-oxiacilo-, cicloalquil-C₃-C₆-oxiacilo-, aril-oxiacilo-, heteroaril-oxiacilo-, alquil-C₁-C₆-acilo-, cicloalquil-C₃-C₆-acilo-, aril-acilo-, heteroaril-acilo-, alquil-C₁-C₆-acilamino-, cicloalquil-C₃-C₆-acilamino-, aril-acilamino-, heteroaril-acilamino-, alquil-C₁-C₆-aminoacilo-, cicloalquil-C₃-C₆-aminoacilo-, aril-aminoacilo-, heteroaril-aminoacilo-, alquil-C₁-C₆-tio-, cicloalquil-C₃-C₆-tio-, ariltio-, heteroariltio-, alquil-C₁-C₆-sulfonilo-, cicloalquil-C₃-C₆-sulfonilo-, arilsulfonilo-, heteroaril-sulfonilo-, alquil-C₁-C₆-sulfinilo-, cicloalquil-C₃-C₆-sulfinilo-, arilsulfinilo-, heteroaril-sulfinilo-, -C(NOR^x)R^y, en donde R^y y R^x son, independientemente, H-, alquilo-C₁-C₆-, alquenilo C₂-C₆-, cicloalquilo C₃-C₆-, arilo- o heteroarilo-, en donde cualquier sustituyente que contenga alquilo o cicloalquilo puede estar sustituido con uno o múltiples halógenos.

Estos sustituyentes también pueden estar sustituidos con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquenilo C₅-C₆, arilo-, heteroarilo-, halo-, nitro-, hidroxilo-, ciano-, alcoxi C₁-C₆, alquenoxi C₂-C₆, cicloalcoxi C₃-C₆, ariloxi-, heteroariloxi-, aciloxi-, alquil-C₁-C₆-aciloxi-, cicloalquil-C₃-C₆-aciloxi-, aril-aciloxi-, heteroaril-aciloxi-, alquil-C₁-C₆-oxiacilo-, cicloalquil-C₃-C₆-oxiacilo-, aril-oxiacilo-, heteroaril-oxiacilo-, alquil-C₁-C₆-acilo-, cicloalquil-C₃-C₆-acilo-, aril-acilo-, heteroaril-acilo-, alquil-C₁-C₆-acilamino-, cicloalquil-C₃-C₆-acilamino-, aril-acilamino-, heteroaril-acilamino-, alquil-C₁-C₆-aminoacilo-, cicloalquil-C₃-C₆-aminoacilo-, aril-aminoacilo-, heteroaril-aminoacilo-, alquil-C₁-C₆-tio-, cicloalquil-C₃-C₆-tio-, ariltio-, heteroariltio-, alquil-C₁-C₆-sulfonilo-, cicloalquil-C₃-C₆-sulfonilo-, arilsulfonilo-, heteroaril-sulfonilo-, alquil-C₁-C₆-sulfinilo-, cicloalquil-C₃-C₆-sulfinilo-, arilsulfinilo-, heteroaril-sulfinilo-, -C(NOR^x)R^y, en donde R^y y R^x son, independientemente, H-, alquilo-C₁-C₆-, alquenilo C₂-C₆-, cicloalquilo C₃-C₆-, arilo- o heteroarilo-, en donde cualquier sustituyente que contenga alquilo o cicloalquilo puede estar sustituido con uno o múltiples halógenos.

Ejemplos específicos de sustituyentes son (mono o poli, cloro o fluoro) alquilo, bencilo y benciloxi.

En ocasiones, es deseable utilizar sustituyentes heteroarilo o arilo que estén fusionados con otros sustituyentes arilo o heteroarilo.

35 Es posible preparar diversos hidratos y complejos de los compuestos de Fórmula Uno por métodos convencionales.

Los compuestos de la presente invención han demostrado controlar los hongos, en particular los patógenos de plantas. Cuando se usan en el tratamiento de enfermedades fúngicas de plantas, los compuestos se aplican a la planta en una cantidad capaz de inhibir la enfermedad y fitológicamente aceptable. La aplicación se puede llevar a cabo antes y/o después de la infección de hongos en las plantas. Igualmente, la aplicación se puede efectuar a través del tratamiento de las semillas de las plantas, del suelo donde crecen las plantas, arrozales para plántulas, o del agua para perfusión. Del mismo modo, los compuestos de la invención se pueden usar para proteger el grano almacenado y otros lugares de tipo no vegetal contra la infestación fúngica.

Los compuestos de esta invención se aplican, preferiblemente, en forma de una composición que comprende uno o múltiples compuestos de la invención, con un vehículo fitológicamente aceptable. Estas composiciones son formulaciones concentradas que se dispersan en agua u otro líquido para su aplicación, o son formulaciones en polvo o granuladas, las cuales se aplican sin tratamiento adicional.

Las composiciones se preparan según procedimientos convencionales en la técnica de la química agrícola, pero que son novedales e importantes debido a la presencia en las mismas de los compuestos de esta invención. Se ofrece una descripción de la formulación de las composiciones para garantizar que los científicos agrícolas puedan preparar fácilmente las composiciones deseadas.

Las dispersiones en las que se aplican los compuestos son, muy a menudo, suspensiones acuosas, o emulsiones, preparadas a partir de formulaciones concentradas de los compuestos. Estas formulaciones que son solubles en agua, que se pueden suspender en agua o son emulsionables, son sólidos conocidos habitualmente como polvos humectables, o líquidos, conocidos habitualmente como concentrados emulsionables, o suspensiones acuosas. La presente invención contempla todos los vehículos con los que se pueden formular los compuestos de esta invención

para ser suministrados en su uso como fungicidas. Como se comprenderá con facilidad, es posible usar cualquier material al que se puedan agregar estos compuestos, con la condición de que produzcan la utilidad deseada sin interferencias importantes con la actividad de los compuestos de esta invención como agentes antifúngicos.

5 Los polvos humectables, que pueden estar compactados para formar gránulos dispersables en agua, comprenden una mezcla íntima del compuesto activo, un vehículo inerte y tensioactivos. La concentración del compuesto activo es habitualmente de aproximadamente 10% a aproximadamente 90% p/p, más preferiblemente de aproximadamente 25% a aproximadamente 75% p/p. En la preparación de composiciones de polvos humectables, los compuestos activos se pueden combinar con cualquier sólido finamente dividido tales como profilita, talco, creta, yeso, tierra de Fuller, bentonita, atapulgita, almidón, caseína, gluten, arcillas de montmorillonita, tierras de diatomeas, silicatos purificados o similares. En estas operaciones, el vehículo finamente dividido se tritura, o se mezcla con el compuesto activo en un disolvente orgánico volátil. Tensioactivos eficaces, que comprenden desde aproximadamente 0,5% hasta aproximadamente 10% del polvo humectable, incluyen ligninas sulfonadas, sulfonatos de naftaleno, sulfonatos de alquilbenceno, sulfatos alquílicos, y tensioactivos no iónicos tales como aductos de óxido de etileno de alquilfenoles.

15 Los concentrados emulsionables de los compuestos de esta invención comprenden una concentración conveniente tal como desde aproximadamente 10% hasta aproximadamente 50% p/p, en un líquido adecuado. Los compuestos se disuelven en un vehículo inerte, que es un disolvente miscible en agua o una mezcla de disolventes orgánicos inmiscibles en agua y emulgentes. Los concentrados se pueden diluir con agua y aceite para formar mezclas pulverizables en forma de emulsiones de aceite en agua. Disolventes orgánicos útiles incluyen sustancias aromáticas, en especial las fracciones naftalénica y olefínica de alto punto de ebullición del petróleo tales como nafta aromática pesada. Igualmente, se pueden utilizar otros disolventes orgánicos tales como, por ejemplo, disolventes terpénicos que incluyen derivados de rosina, cetonas alifáticas tales como ciclohexanona, y alcoholes complejos tales como 2-etoxietanol.

25 Los expertos en la técnica podrán determinar fácilmente los emulgentes que se pueden usar adecuadamente, que incluyen diversos emulgentes no iónicos, aniónicos, catiónicos y anfóteros, o una mezcla de dos o múltiples emulgentes. Ejemplos de emulgentes no iónicos útiles para la preparación de los concentrados emulsionables incluyen los éteres de polialquilenglicol y los productos de condensación de alquil y aril fenoles, alcoholes alifáticos, aminas alifáticas, o ácidos grasos con óxido de etileno, óxidos de propileno tales como los alquil fenoles etoxilados, y ésteres carboxílicos solubilizados con polioli o polioxialquileno. Los emulgentes catiónicos incluyen compuestos de amonio cuaternario y sales de aminas grasas. Los emulgentes aniónicos incluyen las sales liposolubles (por ejemplo, calcio) de ácidos alquilaril sulfónicos, sales liposolubles de éteres poliglicólicos sulfatados y las sales apropiadas de éter poliglicólico fosfatado.

35 Líquidos orgánicos representativos que se pueden usar en la preparación de los concentrados emulsionables de la presente invención son líquidos aromáticos tales como xileno, fracciones de propil benceno o fracciones mixtas de naftaleno, aceites minerales, líquidos orgánicos aromáticos sustituidos tales como ftalato de dioctilo, queroseno y amidas dialquílicas de diversos ácidos grasos; en particular, las amidas dimetilicas de glicoles grasos y derivados glicólicos tales como el éter n-butílico, éter etílico o el éter metílico de dietilenglicol, y el éter metílico de trietilenglicol. Asimismo, a menudo se utilizan de forma adecuada mezclas de dos o múltiples líquidos orgánicos en la preparación del concentrado emulsionable. Los líquidos orgánicos preferidos son xileno y fracciones de propil benceno, siendo xileno el más preferido. Los agentes de dispersión tensioactivos se usan por lo general en composiciones líquidas y en la cantidad de 0,1 a 20% en peso del peso combinado del agente de dispersión y el compuesto activo. Las composiciones activas pueden contener también otros aditivos compatibles, por ejemplo, reguladores del crecimiento de la planta y otros compuestos biológicamente activos usados en agricultura.

45 Las suspensiones acuosas comprenden suspensiones de compuestos insolubles en agua de esta invención, dispersados en un vehículo acuoso en una concentración en el intervalo de aproximadamente 5% a aproximadamente 50% p/p. Las suspensiones se preparan triturando finamente el compuesto y mezclándolo vigorosamente en un vehículo formado por agua y tensioactivos seleccionados de los mismos tipos que se han indicado anteriormente. También se pueden agregar ingredientes inertes tales como sales inorgánicas y gomas sintéticas o naturales, con el fin de aumentar la densidad y viscosidad del vehículo acuoso. Con frecuencia, lo más eficaz es triturar y mezclar el compuesto al mismo tiempo mediante la preparación de la mezcla acuosa y homogeneizarla con un dispositivo tal como un molino de arena, un molino de bolas o un homogeneizador de tipo pistón.

55 Las composiciones granuladas contienen habitualmente desde aproximadamente 0,5% hasta aproximadamente 10% p/p del compuesto dispersado en un vehículo inerte, el cual consiste por entero o en gran parte en atapulgita, bentonita, diatomita, arcilla, dividida de manera tosca, o una sustancia similar de bajo coste. Estas composiciones se preparan por lo general disolviendo el compuesto en un disolvente adecuado y aplicándolo en un vehículo granulado que ha sido formado previamente hasta un tamaño de partícula apropiado, dentro del intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3 mm. Asimismo, estas composiciones se pueden formular preparando una masa o pasta del vehículo y el compuesto para obtener, después de triturar y secar, la partícula granulada deseada.

60 Los polvos que contienen los compuestos se preparan simplemente mezclando íntimamente el compuesto en forma

de polvo con un vehículo pulverulento adecuado, apto para usos agrícolas, tal como, por ejemplo, arcilla de caolín, roca volcánica triturada y similares. Convenientemente, los polvos pueden contener desde aproximadamente 1% hasta aproximadamente 10% p/p del compuesto.

5 Las composiciones activas pueden contener tensioactivos adyuvantes para estimular la deposición, humectación y penetración de las composiciones en la cosecha y el organismo que son sus dianas. Estos tensioactivos adyuvantes se pueden emplear, de manera opcional, como un componente de la formulación o como mezcla de tanque. La cantidad de tensioactivo adyuvante variará desde 0,01% hasta 1,0% v/v en base al volumen de pulverización de agua, preferiblemente 0,05 a 0,5%. Los tensioactivos adyuvantes incluyen nonil fenoles etoxilados, alcoholes etoxilados sintéticos o naturales, sales de los ésteres de ácidos sulfosuccínicos, organosiliconas etoxiladas, aminas grasas etoxiladas, y mezclas de tensioactivos con aceites minerales o vegetales.

10 La composición puede incluir opcionalmente combinaciones fungicidas que comprenden al menos 1% de uno o más de los compuestos de esta invención con otro compuesto pesticida. Tales compuestos pesticidas adicionales pueden ser fungicidas, insecticidas, nematocidas, mitocidas, artropodocidas, bactericidas o combinaciones de los mismos, que sean compatibles con los compuestos de la presente invención en el medio seleccionado para la aplicación, y no antagonicen la actividad de estos compuestos. En consecuencia, en estas realizaciones, el otro compuesto pesticida se utiliza como elemento tóxico suplementario para el mismo o diferente uso pesticida. Los compuestos de combinación pueden estar presentes generalmente en una proporción de 1:100 a 100:1.

15 La presente invención incluye, dentro de su alcance, métodos para el control o la prevención de ataques de hongos. Estos métodos comprenden aplicar al sitio del hongo, o en un lugar en el que se debe prevenir la infestación fúngica (por ejemplo, aplicación a un cereal) una cantidad fungicida de uno o múltiples compuestos de esta invención o composiciones. Los compuestos son adecuados para el tratamiento de diversas plantas a nivel fungicida, con una baja fitotoxicidad. Los compuestos son útiles en sus acciones de protección o erradicación. Los compuestos de esta invención se aplican por cualquiera de una serie de técnicas conocidas, ya sea como compuestos o como composiciones que incluyen los compuestos. Por ejemplo, los compuestos se pueden aplicar a las raíces, semillas o al follaje de las plantas, para controlar distintos hongos sin perjudicar el valor comercial de la planta. Los materiales se aplican en forma de cualquiera de los tipos de formulación utilizados en general, por ejemplo, en forma de soluciones, polvos, polvos humectables, concentrados fluidos o concentrados emulsionables. Estos materiales se aplican convenientemente de distintas formas conocidas.

20 Se ha encontrado que los compuestos de esta invención tienen un efecto fungicida importante, especialmente para el uso agrícola. Muchos de los compuestos son particularmente eficaces para usar en cultivos agrícolas y plantas de horticultura, o con madera, pintura, cuero o bases de alfombras.

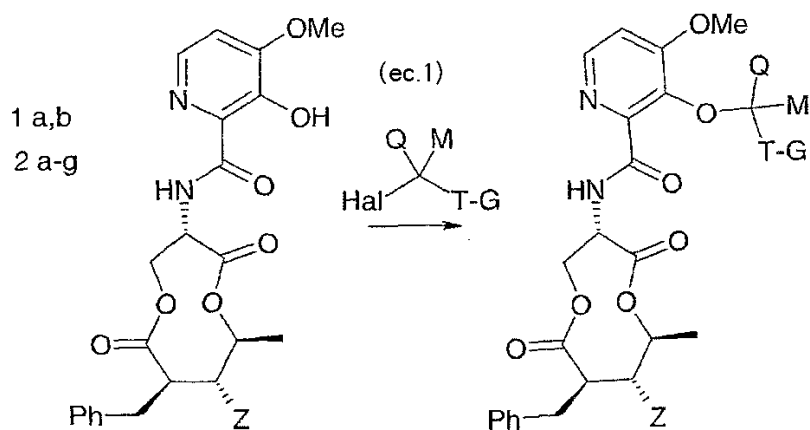
25 De manera particular, los compuestos controlan de forma eficaz una diversidad de hongos indeseables que infectan cultivos de plantas útiles. Se ha demostrado su actividad contra una variedad de hongos que incluyen, por ejemplo, las siguientes especies representativas de hongos: roya o moteado de manzana (*Venturia inaequalis* - VENTIN), roya parda de los cereales (*Puccinia recondita* - PUCCRT), roya amarilla de los cereales (*Puccinia striiformis* - PUC CST), añublo del arroz (*Pyricularia oryzae* - PYRIOR), manchas en las hojas de remolacha (*Cercospora beticola* - CERCBE), oídio del trigo (*Erysiphe graminis* - ERYSGT), tizón foliar (septoriosis) del trigo (*Septoria tritici* - SEPTTR), cercosporielosis del trigo (*Pseudocercospora herpotrichoides* - PSDCHE), podredumbre parda del melocotón (*Monilinia fructicola* - MONIFC), y manchas foliares y gluma del trigo (*Leptosphaeria nodorum* - LEPTNO). Los expertos en la técnica entenderán que la eficacia de los compuestos de esta invención para los hongos citados anteriormente establece la utilidad general de los compuestos como fungicidas.

30 Los compuestos de esta invención tienen márgenes amplios de eficacia como fungicidas. La cantidad exacta del material activo que se debe aplicar depende no solamente del material activo específico utilizado, sino también de la acción particular deseada, la especie de hongo que se debe controlar y de la fase de su crecimiento, así como de la parte de la planta u otro producto que entrará en contacto con el ingrediente activo tóxico. De esta forma, no todos los ingredientes activos de los compuestos de esta invención y las composiciones que los contienen pueden tener la misma eficacia a concentraciones similares o contra la misma especie de hongo. Los compuestos de esta invención y las composiciones son eficaces cuando se usan sobre plantas en una cantidad capaz de inhibir la enfermedad y fitológicamente aceptable.

50 Ejemplos

Los compuestos de Fórmula Uno se preparan y examinan como ejemplos comparativos. La materia objeto de la invención son hidratos y complejos de los compuestos de Fórmula Uno, como se define en las reivindicaciones.

55 El producto natural picolinamida UK-2A (1a) y la generación de los compuestos 2a-f se describen en M. Ueki et al., *J. Antibiot.* 1996, 49, 639 y en el documento WO 01/14339 A2 2001, respectivamente. El compuesto 2g se sintetizó por vía del diol 1b (véase más adelante). Los éteres acil- y alcoximetílicos y los éteres tialcoximetílicos de 1a y los derivados (2a-2g) se preparan bloqueando el resto 3-hidroxi de la picolinamida sustituida con el electrófilo apropiado, sustituido con halógeno, empleando condiciones convencionales de reacción (ec. 1).



COMPUESTO NÚMERO	Z
1a	OC(O)CH(CH ₃) ₂
1b	OH
2a	OCH ₂ CH(CH ₃) ₂
2b	OCH ₂ CH ₂ CH ₃
2c	O-ciclopentilo
2d	OCH ₂ CH=CH ₂
2e	OCH ₂ C(CH ₃)=CH ₂
2f	OCH ₃
2g	OCH ₂ SCH ₃

N-[(3S,7R,8R,9S)-7-bencil-8-hidroxi-9-metil-2,6-dioxo-1,5-dioxonan-3-il]-3-hidroxi-4-metoxipiridina-2-carboxamida (1b):

- 5 A una suspensión a 5°C de 1a (1,94 mmol, 1,0 g) en tolueno (10 ml) se agregó lentamente hidruro de diisobutil-aluminio (1,5 M en tolueno, 7,85 mmol). La adición se controló para mantener la temperatura de reacción por debajo de 20°C. La reacción se agitó durante 15 min adicionales y se extinguió con EtOAc (45 ml). Se agregó lentamente ácido clorhídrico (2N, 100 ml) y se agitó vigorosamente durante 15 min. Se separaron las capas y se secó la capa orgánica (MgSO₄), y se concentró al vacío para dar 656 mg (76%) de un sólido espumoso de color amarillo pálido.
- 10 Los datos de RMN-H¹ fueron consistentes con el compuesto del título. Masa exacta: m/z calculada para C₂₂H₂₄N₂O₈ [M]⁺ = 444,1533, hallada 444,1513.

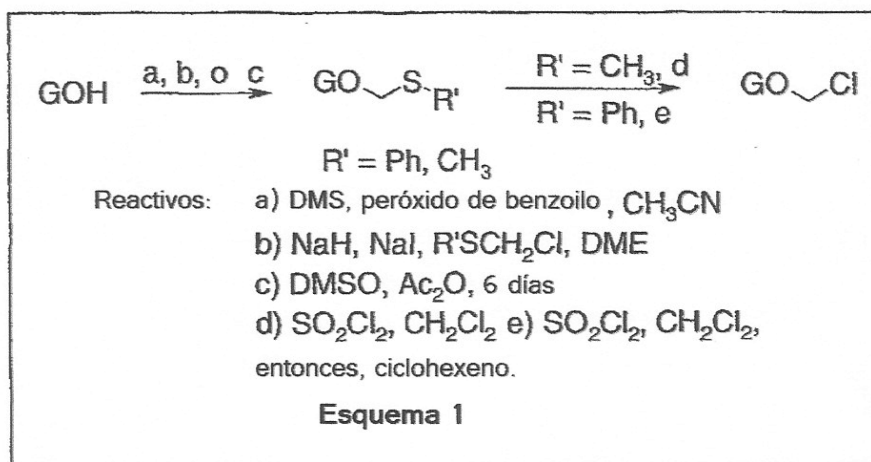
N-[(3S,7R,8R,9S)-7-bencil-9-metil-8-[(metiltio)-metoxi]-2,6-dioxo-1,5-dioxonan-3-il]-3-hidroxi-metoxipiridina-2-carboxamida (2g):

- 15 El compuesto 1b (2,0 g, 4,5 mmol) se disolvió en acetonitrilo. Se agregaron sulfuro dimetílico (6,6 ml) y ácido acético (2 ml) y la mezcla resultante se enfrió a 0-5°C (baño de hielo) bajo nitrógeno. Se agregó peróxido de benzoilo (6,36 g, 26 mmol) en varias fracciones durante 5 horas, a continuación se agitó durante 10 min adicionales y, entonces, se vertió la mezcla de reacción sobre una mezcla de acetato etílico y bicarbonato sódico acuoso saturado (100 ml de cada uno). Se separó la fase orgánica, se enjuagó con agua, salmuera (2x) y se concentró al vacío para dar una goma. Tras la adición de 50 ml de éter dietílico, esta goma dio 1,56 g (70%) de un sólido cristalino blancuzco. p.f. =
- 20 159-160°C. Los datos espectrales fueron consistentes con el compuesto del título.

Preparación general de los haluros alcoximetílicos

Los productos éter de bromometil metilo, éter de clorometil metilo, cloruro de 2-metoxietoxi metilo, cloruro de 2-(trimetilsilil) etoximetilo, éter de bencil clorometilo, éter de 2-cloroetil clorometilo, sulfuro de clorometil metilo, y sulfuro de clorometil fenilo se adquirieron en fuentes comerciales y se utilizaron directamente.

- 5 Los éteres metiltiométicos de 1-metoxi-2-propanol, 2-cloroetanol y 3-hidroxipropionitrilo se prepararon de acuerdo con el procedimiento de J.C. Medina et al., *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 3773 (Reactivos a, Esquema 1). El éter metiltiomético de propanol y los éteres feniltiométicos de 2-propanol y 2-metil-1-propanol se prepararon de acuerdo con el procedimiento de E.J. Corey y M.G. Bock, *Tetrahedron Lett.* 1975, 3269 (Reactivos b, Esquema 1). El éter metiltiomético de alcohol t-butílico se preparó según el método de J.H. Jones, *Syn. Commun.* 1986, 16, 1607 (Reactivos c, Esquema 1).



- 10 Los éteres metiltiométicos mencionados anteriormente se transformaron en los correspondientes éteres clorometílicos usando el procedimiento de J.H. Jones, *Syn. Commun.* 1986, 16, 1607, en tanto que los éteres feniltiométicos se convirtieron en los éteres clorometílicos correspondientes por el método de T. Benneche et al., *Acta Chemica Scandinavica* 1989, 74 (Reactivos d, e, Esquema 1). El acetato de 2-(clorometoxi)-etilo se preparó por el método de W.O. Foye et al., *J. Het. Chem.* 1982, 19, 497.

Preparación general de los éteres alcoximetílicos de 1a y 2a-g

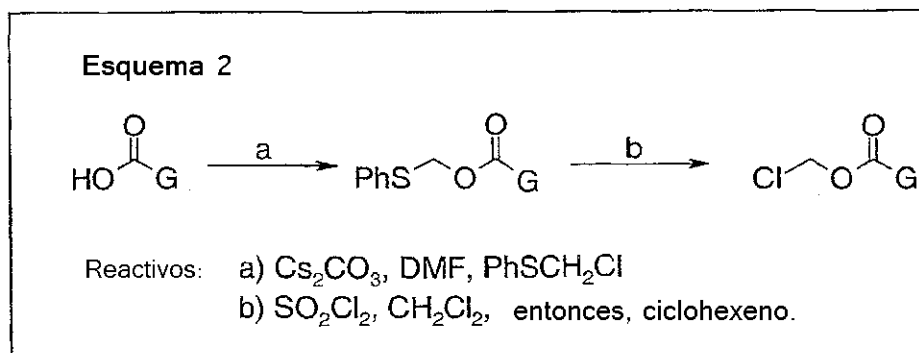
- 15 Una mezcla agitada de 1a o 2a-g (1 eq.), yoduro de tetrabutilamonio (0,3 eq.) y diisopropiletilamina (3 eq.) en cloruro de metileno (suficiente para preparar una solución 0,2 M de 1a o 2a-g en CH_2Cl_2) se trató con el éter bromo- o clorometílico (2 eq.) apropiado. La mezcla resultante se agitó durante 16 h, se diluyó con agua, se extrajo con cloruro de metileno y la capa orgánica se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el correspondiente éter alcoximetílico de 1a, 2a-2g. Los datos de RMN- H^1 y MS fueron consistentes para los productos deseados.

- 20 Preparación general de éteres alquil- y ariltiométicos de 1a

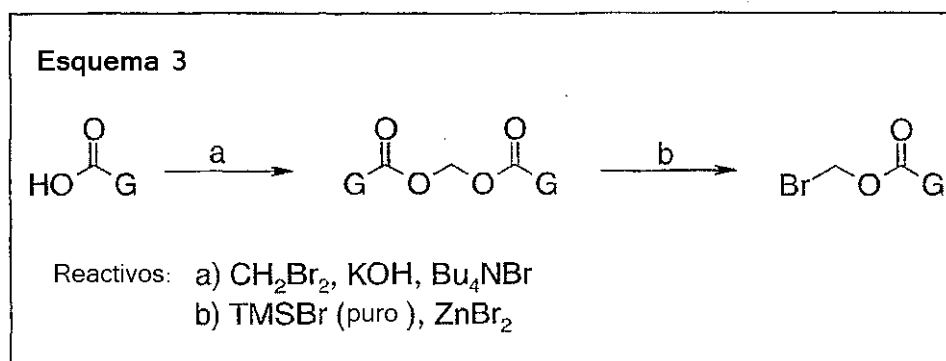
- 25 A una solución agitada del sulfuro de clorometilo (1,3 eq.) deseado en acetona (suficiente para preparar una solución 0,5 M de 1a en acetona), se agregó NaI (1,3 eq.). Después de 16 horas, se agregaron secuencialmente 1a (1,0 eq.) y K_2CO_3 en polvo (2,5 eq.). Después de 1 hora, se diluyó la mezcla con H_2O y se extrajo con acetato etílico. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el correspondiente éter tiometílico de 1a. Los datos de RMN- H^1 y MS fueron consistentes para los productos deseados.

Preparación general de ésteres halometílicos

- 30 En fuentes comerciales, se adquirieron acetato de bromometilo, butirato de clorometilo y pivalato de clorometilo, que se usaron directamente. Se preparó acetato de 1-cloroetilo según el procedimiento de R.P. Iyer, *Syn. Commun.* 1995, 25, 2739. Los restantes ésteres clorometílicos se prepararon según el método de T. Benneche et al., *Acta Chemica Scandinavica* 1989, 74 (Esquema 2).



De manera alternativa, se prepararon ésteres bromometílicos por un procedimiento de dos etapas que se muestra en el Esquema 3. Los diacilatos de metileno se formaron bajo condiciones de transferencia de fase. La escisión de los acilales resultantes se llevó a cabo usando una modificación de un procedimiento conocido de G. Gryniewicz y R.Y Tsien, *Pol. J. Chem.* 1987, 61, 443.

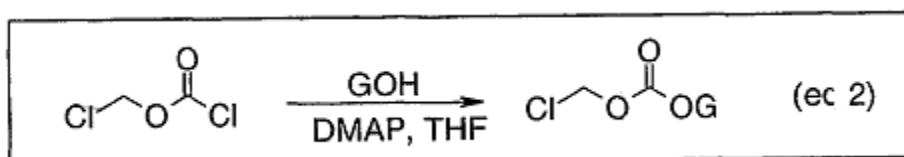


Preparación general de ésteres bromometílicos

A una solución del ácido (1,0 eq.) deseado en CH_2Br_2 (suficiente para preparar una solución 0,5-1,0 M de ácido en CH_2Br_2) se agregó hidróxido de potasio (1,2 eq.), seguido de bromuro de tetrabutilamonio (0,01 eq.), y la mezcla se agitó vigorosamente a 85°C durante la noche. Después de enfriar, la mezcla se concentró al vacío y se diluyó con Et_2O . Los precipitados se retiraron por filtración y el sobrenadante se concentró al vacío para dar un aceite transparente e incoloro. Los datos de RMN-H^1 y GC-MS fueron consistentes con el producto deseado y fue posible utilizar el producto en la etapa siguiente sin purificación adicional.

A una suspensión de diacilato de metileno (1,0 eq.) y bromuro de cinc (0,2 eq.) se agregó bromo-trimetilsilano (1,5 eq.). La reacción se controló por RMN-H^1 y después de 23 a 48 horas, la mezcla se enfrió a 0°C y se diluyó con EtOAc . Se agregó bicarbonato sódico saturado hasta que se detuvo la evolución del gas. Se separaron las capas y la capa orgánica se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado, se secó (MgSO_4) y se concentró al vacío. El aceite de color amarillo pálido resultante se pudo usar directamente o se destiló al vacío para dar un aceite transparente e incoloro. Los datos de RMN-H^1 fueron consistentes con el producto deseado.

Preparación general de carbonatos alquil clorometílicos (ec. 2)



A una solución agitada rápidamente del alcohol deseado (23 mmol) y cloroformiato de clorometilo (2,05 ml, 23 mmol) en THF (90 ml) se agregó lentamente, gota a gota, una solución de 4-N,N-dimetilaminopiridina (DMAP) (2,81 g, 23 mmol). Después de 2 horas se retiró al vacío la mayor parte de THF y el residuo remanente se diluyó con Et_2O (150 ml). La suspensión turbia se filtró, se secó (MgSO_4) y se concentró al vacío para dar un líquido de color amarillo pálido, que se usó sin purificación adicional. Los datos de RMN-H^1 fueron consistentes para cada producto deseado.

Preparación general de éteres aciloximetílicos de 1a y 2a-g.

Método A (ésteres y carbonatos clorometílicos)

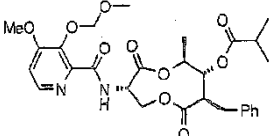
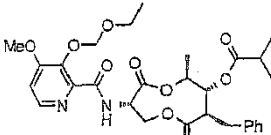
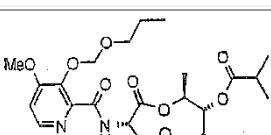
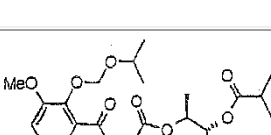
- 5 A una solución agitada de los ésteres clorometílicos (1,3 eq.) deseados en acetona (suficiente para preparar una solución 0,2 M de 1a o 2a-g en acetona) se agregó yoduro sódico (1,3 eq.). Después de agitar durante 16 horas a temperatura ambiente, se agregaron 1a o 2a-g (1 eq.) y K_2CO_3 (2,4 eq.) y se siguió agitando durante 24 horas. La mezcla resultante se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el correspondiente éter aciloximetílico de 1a, 2a-g. Los datos de RMN- H^1 y MS fueron consistentes con los productos deseados.

Método B (ésteres bromometílicos)

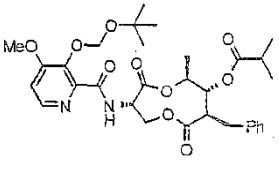
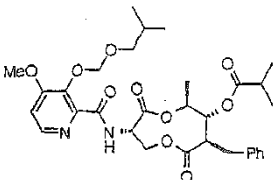
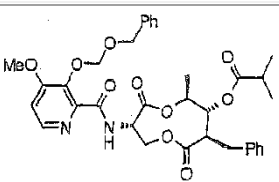
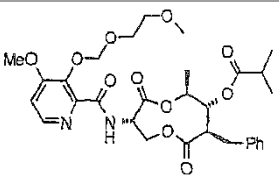
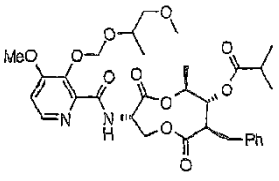
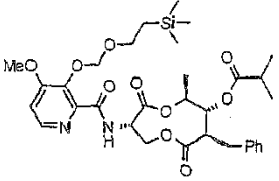
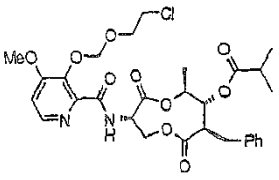
- 10 A una solución agitada de 1a o 2a-g (1,0 eq.) en acetona (suficiente para preparar una solución 0,2 M de 1a o 2a-g en acetona) se agregaron secuencialmente yoduro sódico (0,5 eq.), K_2CO_3 (1,5 eq.) y el éster bromometílico (1,2 eq.) deseado. Después de agitar durante 1-6 horas a temperatura ambiente, la mezcla resultante se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentró al vacío y el residuo crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetona/hexano como eluyente) para dar el correspondiente éter aciloximetílico de 1a, 2a-g. Los datos de RMN- H^1 y MS fueron consistentes con los productos deseados.

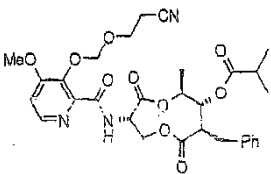
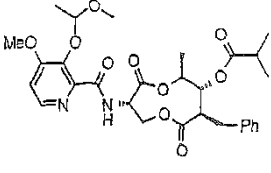
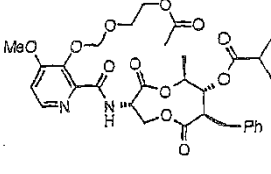
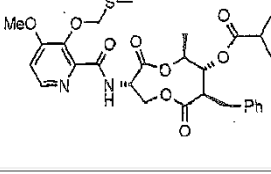
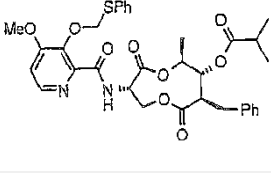
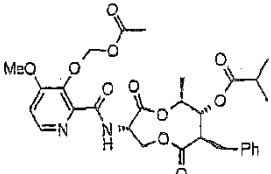
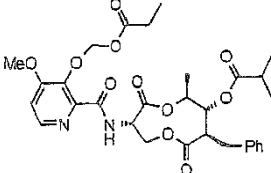
La Tabla Uno ilustra compuestos de Fórmula Uno adicionales, preparados a partir de materiales de partida apropiados por los procedimientos descritos anteriormente. Los datos del espectro de RMN- H^1 de todos estos productos fueron consistentes con las estructuras asignadas.

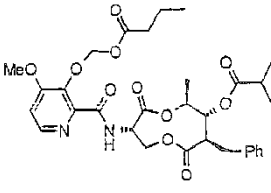
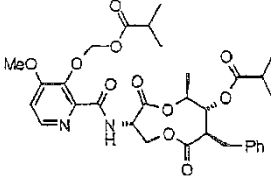
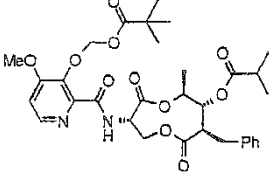
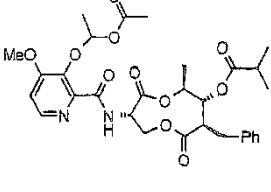
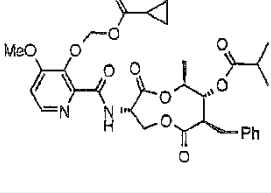
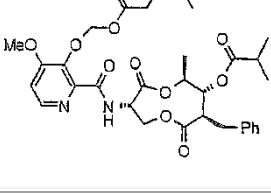
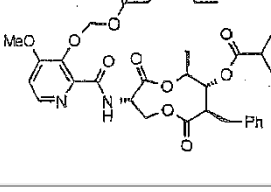
Leyenda de la Tabla Uno

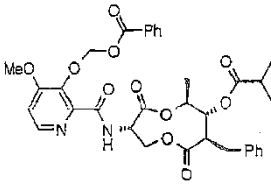
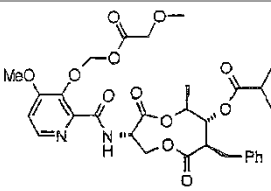
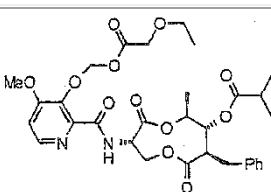
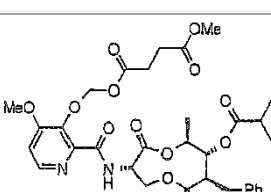
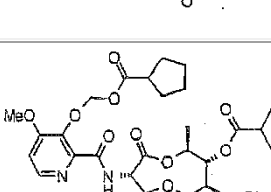
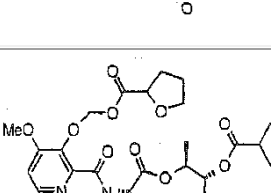
n° es el Número de compuesto	AP	AP es la apariencia		
MI es el Ion Molecular	p.f.	es como se ha definido anteriormente.		
TABLA UNO				
n°	Estructura Molecular	AP	MI	p.f.
4		Sólido blanco	558	146-147
5		Sólido blanco	572	60-62
6		Sólido pardo	586	
7		Sólido blanco	M+1 587	124-127

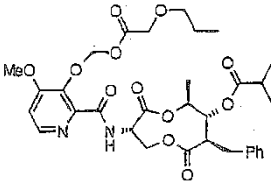
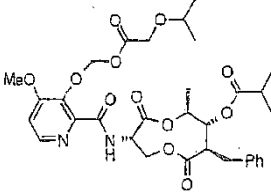
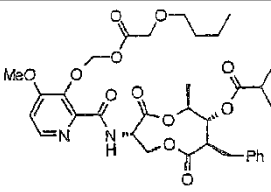
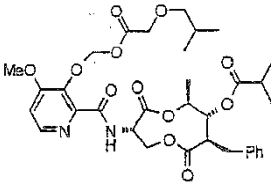
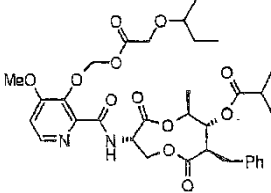
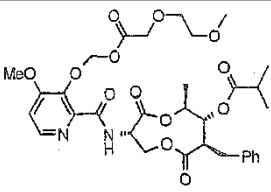
ES 2 614 381 T3

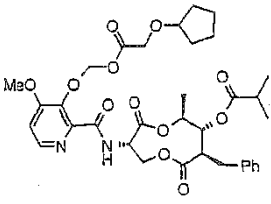
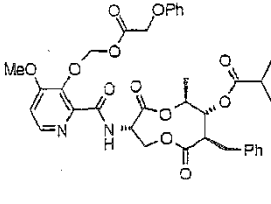
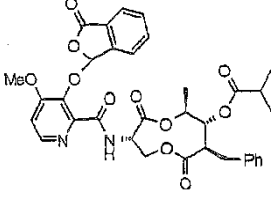
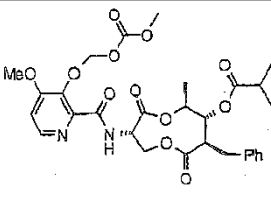
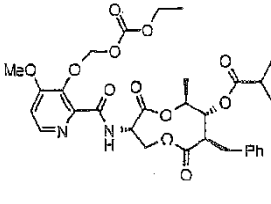
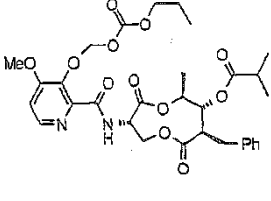
nº es el Número de compuesto	AP	AP es la apariencia		
MI es el Ion Molecular	p.f.	es como se ha definido anteriormente.		
TABLA UNO				
nº	Estructura Molecular	AP	MI	p.f.
8		Sólido blanco	M+1 601	
9		Sólido blanco	600	133-136
10		Sólido blanco	M+1 635	56-60
11		Aceite transparente	602	
12		Sólido blanco	616	
13		Sólido blanco		50-52
14		Sólido blanco	606	140-143

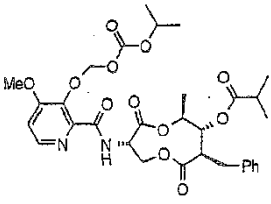
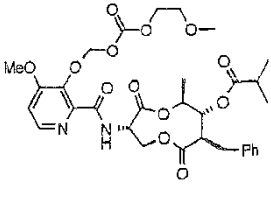
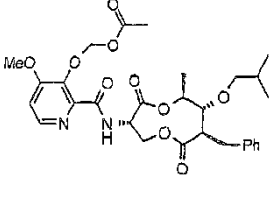
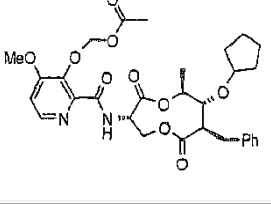
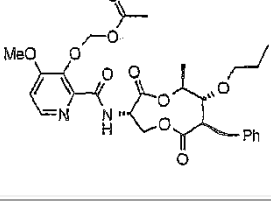
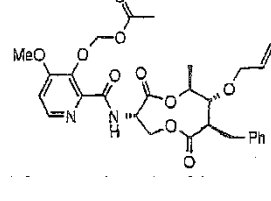
n° es el Número de compuesto	AP	AP es la apariencia		
MI es el Ion Molecular	p.f.	es como se ha definido anteriormente.		
TABLA UNO				
n°	Estructura Molecular	AP	MI	p.f.
15		Sólido blanco	598	62-67
16		Sólido blanco	M+1 573	
17		Sólido blanco	M+1 631	
18		Sólido blanco	M+1 575	146-148
19		Sólido blanco	M+1 637	133-135
20		Sólido blanco	M+1 587	146-147
21		Sólido blanco	M+1 601	

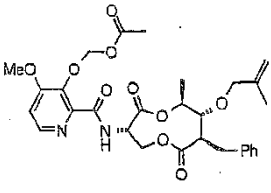
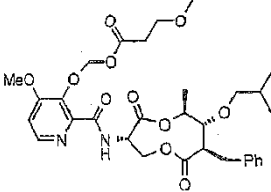
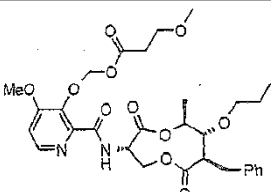
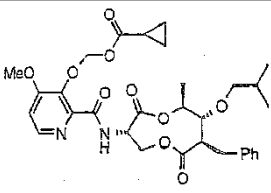
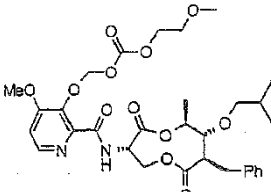
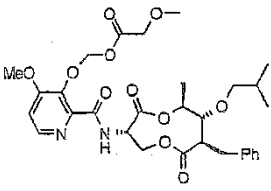
nº es el Número de compuesto	AP	AP es la apariencia		
MI es el Ion Molecular	p.f.	es como se ha definido anteriormente.		
TABLA UNO				
nº	Estructura Molecular	AP	MI	p.f.
22		Sólido blanco	628	102-105
23		Sólido blanco	M-1 613	152-154
24		Sólido blanco	M+1 629	178-179
25		Sólido blanco	M+1 601	58-65
26		Sólido blanco	M+1 613	152-153
27		Sólido blanco	M+1 631	84-86
28		Sólido blanco	M+1 645	50-55

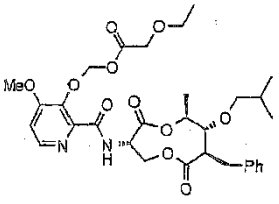
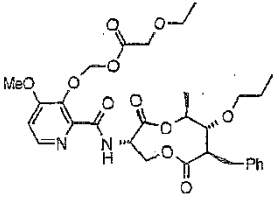
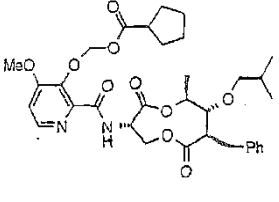
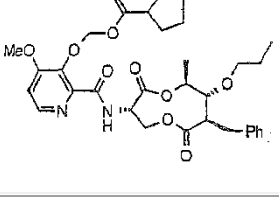
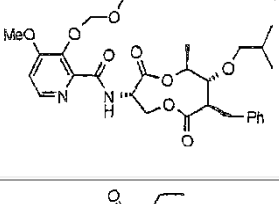
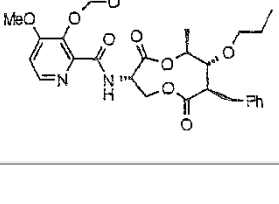
nº es el Número de compuesto	AP	AP es la apariencia		
MI es el Ion Molecular	p.f.	es como se ha definido anteriormente.		
TABLA UNO				
nº	Estructura Molecular	AP	MI	p.f.
29		Sólido blanco	M+1 649	65-70
30		Sólido blanco	M+1 617	
31		Sólido blanco	M+1 631	79-81
32		Sólido blanco	M+1 659	
33		Sólido blanco	M+1 641	128-129
34		Sólido blanco	M+1 643	

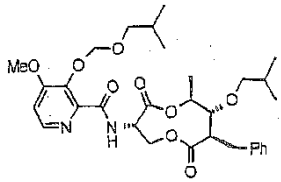
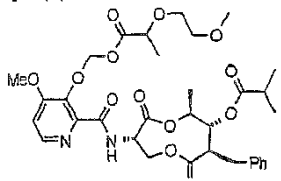
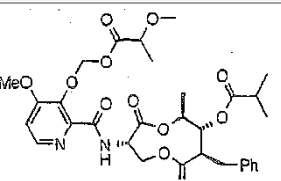
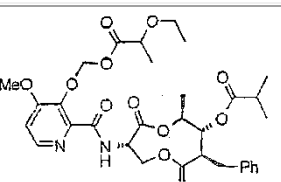
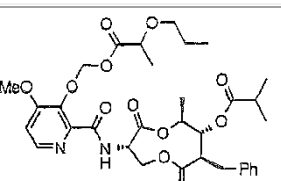
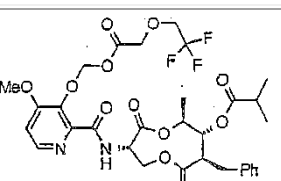
nº es el Número de compuesto	AP	AP es la apariencia		
MI es el Ion Molecular	p.f.	es como se ha definido anteriormente.		
TABLA UNO				
nº	Estructura Molecular	AP	MI	p.f.
35		Sólido blanco	M+1 645	
36		Sólido blanco	M+1 645	
37		Sólido blanco	M+1 659	
38		Sólido blanco	M+1 659	
39		Sólido blanco	M+1 659	
40		Aceite espeso	M+1 661	

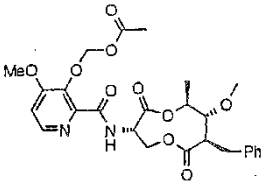
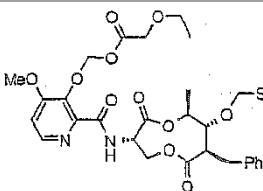
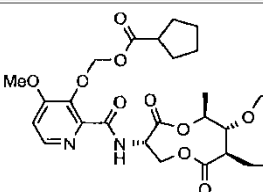
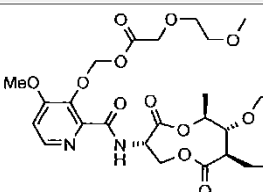
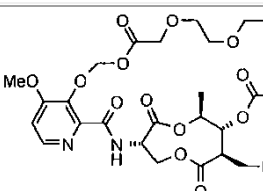
n° es el Número de compuesto	AP	AP es la apariencia		
MI es el Ion Molecular	p.f.	es como se ha definido anteriormente.		
TABLA UNO				
n°	Estructura Molecular	AP	MI	p.f.
41		Sólido blanco	M+1 671	
42		Sólido blanco	M+1 679	
43		Sólido blanco	M+1 647	
44		Sólido blanco	602	140-144
45		Sólido blanco	616	
46		Sólido blanco	630	

nº es el Número de compuesto	AP	AP es la apariencia		
MI es el Ion Molecular	p.f.	es como se ha definido anteriormente.		
TABLA UNO				
nº	Estructura Molecular	AP	MI	p.f.
47		Aceite espeso	M+1 631	
48		Sólido blanco	M+1 647	
49		Sólido blanco		130-131
50		Sólido blanco	M+1 585	130-132
51		Sólido blanco	M+1 559	65-120
52		Espuma blanca	M+1 557	

nº es el Número de compuesto	AP	AP es la apariencia		
MI es el Ion Molecular	p.f.	es como se ha definido anteriormente.		
TABLA UNO				
nº	Estructura Molecular	AP	MI	p.f.
53		Espuma blanca		102-104
54		Aceite amarillo	M+1 617	
55		Aceite anaranjado	M+1 603	
56		Aceite amarillo	M+1 599	
57		Aceite anaranjado	M+1 633	
58		Aceite anaranjado	M+1 603	

n° es el Número de compuesto	AP	AP es la apariencia		
MI es el Ion Molecular	p.f.	es como se ha definido anteriormente.		
TABLA UNO				
n°	Estructura Molecular	AP	MI	p.f.
59		Aceite anaranjado	M+1 617	
60		Aceite amarillo	M+1 603	
61		Aceite anaranjado	M+1 627	
62		Aceite anaranjado	M+1 613	
63		Aceite anaranjado	M+1 601	
64		Aceite anaranjado	M+1 587	

nº es el Número de compuesto	AP	AP es la apariencia		
MI es el Ion Molecular	p.f.	es como se ha definido anteriormente.		
TABLA UNO				
nº	Estructura Molecular	AP	MI	p.f.
65		Aceite transparente	M+1 587	
66		Sólido blanco	M+1 675	
67		Sólido blanco	M+1 631	
68		Sólido blanco	M+1 645	
69		Sólido blanco	M+1 659	
70		Sólido blanco	M+1 685	

nº es el Número de compuesto	AP	AP es la apariencia		
MI es el Ion Molecular	p.f.	es como se ha definido anteriormente.		
TABLA UNO				
nº	Estructura Molecular	AP	MI	p.f.
71		Sólido blanco	M+1 531	
72		Aceite amarillo	M+1 621	
73		Aceite amarillo	M+1 631	
74		Aceite anaranjado	M+1 651	
75		Aceite amarillo	M+1 705	

Evaluación biológica de la inhibición del crecimiento de hongos *in vitro*

- Condiciones de cultivo: Se preparan suspensiones de conidios fúngicos o fragmentos de micelio en caldo de patata dextrosa para *Magnaporthe grisea* (*Pyricularia oryzae* - PYRIOR), *Rhizoctonia solani* (RHIZSO), *Mycosphaerella graminicola* (*Septoria tritici* - SEPTTR), *Stagonospora nodorum* (*Leptosphaeria nodorum* - LEPTNO), *Ustilago maydis* (USTIMA), y en caldo de semillas de centeno para *Phytophthora infestans* (PHYTIN). Las suspensiones se pipetea en placas de microtitulación estériles de 96 pocillos que contienen muestras de los compuestos de Fórmula Uno disueltos en dimetilsulfóxido. La concentración de los compuestos de la invención varía desde 0,001 hasta 100 ppm, y la concentración final del disolvente no es mayor que 1% del medio. Los hongos se dejan crecer durante distintos intervalos de tiempo a 24 hasta 30°C hasta que los pocillos adquieren un aspecto turbio debido al crecimiento de los hongos en los pocillos de control que contienen solamente el disolvente. En ese momento, se determina la inhibición del crecimiento por inspección visual de cada pocillo y se determina la inhibición porcentual de crecimiento, en comparación con los controles tratados con el disolvente.

Evaluación biológica del control de la infección fúngica *in vivo* en la planta completa

La formulación del compuesto se logró disolviendo materiales técnicos en acetona, realizando a continuación diluciones seriadas en acetona para obtener las concentraciones deseadas. Los volúmenes finales de tratamiento se obtuvieron agregando 9 volúmenes de Triton X-100 al 0,01%.

5 Mildiú lanoso de la vid (*Plasmopara viticola* - PLASVI) (Protector de 24 horas): Se cultivaron vides (variedad Cariñena) a partir de semillas en una mezcla de cultivo hidropónico basado en turba ("Metromix"), hasta que las plántulas alcanzaron una altura de 10 a 20 cm. A continuación, estas plantas se pulverizaron hasta escorrentía con el compuesto de ensayo, en una tasa de 100 ppm. Después de 24 horas, las plantas de prueba se inocularon por pulverización con una suspensión acuosa de esporangios de *Plasmopara viticola*, y se mantuvieron durante la noche en una cámara de rocío. Seguidamente, las plantas se transfirieron al invernadero hasta el desarrollo de la enfermedad en las plantas de control no tratadas.

15 Tizón tardío del tomate (*Phytophthora infestans* - PHYTIN) (Protector de 24 horas): Se cultivaron tomates (variedad Rutgers) a partir de semillas en una mezcla de cultivo hidropónico basado en turba ("Metromix"), hasta que las plántulas alcanzaron una altura de 10 a 20 cm. A continuación, estas plantas se pulverizaron hasta escorrentía con el compuesto de ensayo, en una tasa de 100 ppm. Después de 24 horas, las plantas de prueba se inocularon por pulverización con una suspensión acuosa de esporangios de *Phytophthora infestans*, y se mantuvieron durante la noche en una cámara de rocío. Seguidamente, las plantas se transfirieron al invernadero hasta el desarrollo de la enfermedad en las plantas de control no tratadas.

20 Roya parda de los cereales (*Puccinia recondita* - PUCCRT) (Protector de 24 horas): Se cultivó trigo (variedad Yuma) en una mezcla de cultivo hidropónico basado en turba ("Metromix") y suelo mineral (mezcla 50/50), hasta que las plántulas alcanzaron una altura de 10 a 20 cm. A continuación, estas plantas se pulverizaron hasta escorrentía con el compuesto de ensayo, en una tasa de 100 ppm. Después de 24 horas, las plantas de prueba se inocularon por pulverización con una suspensión acuosa de esporas de *Puccinia recondita*, y se mantuvieron durante la noche en una cámara de rocío. Seguidamente, las plantas se transfirieron al invernadero hasta el desarrollo de la enfermedad en las plantas de control no tratadas.

30 Oídio del trigo (*Erysiphe graminis* - ERYSGT) (Protector de 24 horas): Se cultivó trigo (variedad Monon) en una mezcla de cultivo hidropónico basado en turba ("Metromix") y suelo mineral (mezcla 50/50), hasta que las plántulas alcanzaron una altura de 10 a 20 cm. A continuación, estas plantas se pulverizaron hasta escorrentía con el compuesto de ensayo, en una tasa de 100 ppm. Después de 24 horas, las plantas de prueba se inocularon por pulverización con conidios de plantas de trigo infectadas con oídio. Seguidamente, las plantas se transfirieron al invernadero hasta el desarrollo de la enfermedad en las plantas de control no tratadas.

35 Tizón foliar (septoriosis) del trigo (*Septoria tritici* - SEPTTR) (Protector de 24 horas): Se cultivó trigo (variedad Monon) en una mezcla de cultivo hidropónico basado en turba ("Metromix") y suelo mineral (mezcla 50/50), hasta que las plántulas alcanzaron una altura de 10 a 20 cm. A continuación, estas plantas se pulverizaron hasta escorrentía con el compuesto de ensayo, en una tasa de 100 ppm. Después de 24 horas, las plantas de prueba se inocularon por pulverización con una suspensión acuosa de esporas de *Septoria tritici*, y se mantuvieron durante la noche en una cámara de rocío. Seguidamente, las plantas se transfirieron al invernadero hasta el desarrollo de la enfermedad en las plantas de control no tratadas.

40 Gluma y manchas foliares del trigo (*Leptosphaeria nodorum* - LEPTNO) (Protector de 24 horas): Se cultivó trigo (variedad Yuma) en una mezcla de cultivo hidropónico basado en turba ("Metromix") y suelo mineral (mezcla 50/50), hasta que las plántulas alcanzaron una altura de 10 a 20 cm. A continuación, estas plantas se pulverizaron hasta escorrentía con el compuesto de ensayo, en una tasa de 100 ppm. Después de 24 horas, las plantas de prueba se inocularon por pulverización con una suspensión acuosa de esporas de *Leptosphaeria nodorum*, y se mantuvieron durante la noche en una cámara de rocío. Seguidamente, las plantas se transfirieron al invernadero hasta el desarrollo de la enfermedad en las plantas de control no tratadas.

50 En la Tabla Dos, ensayos T1 a T6, el símbolo "++" indica que el material de ensayo proporcionó al menos un control de 75 a 100% de la infección fúngica, en comparación con la incidencia de la enfermedad en plantas no tratadas; "+" indica que el material de ensayo proporcionó un control de 25 a 74% de la infección fúngica, y "-" indica un control <25% de la infección fúngica del patógeno designado, a una concentración de 100 ppm. Un espacio en blanco significa que no se efectuó ningún ensayo.

En la Tabla Dos, ensayos T7 a T12, el símbolo "+" indica que el material de ensayo provocó la inhibición de al menos 80% del crecimiento, y "-" indica una inhibición del crecimiento menos de 80% del patógeno designado cuando se incorporó al medio de cultivo a una concentración de 25 ppm. Un espacio en blanco significa que no se efectuó ningún ensayo.

55

Leyenda de la Tabla Dos

n° es el Número de Compuesto

T1 es Protector de 1 Día *in vivo* de ERYSGT

T2 es Protector de 1 Día *in vivo* de LEPTNO

5 T3 es Protector de 1 Día *in vivo* de PHYTIN

T4 es Protector de 1 Día *in vivo* de PLASVI

T5 es Protector de 1 Día *in vivo* de PUCCRT

T6 es Protector de 1 Día *in vivo* de SEPTTR

T7 Inhibición del Crecimiento *in vitro* de LEPTNO

10 T8 Inhibición del Crecimiento *in vitro* de PHYTIN

T9 Inhibición del Crecimiento *in vitro* de PYRIOR

T10 Inhibición del Crecimiento *in vitro* de RHIZSO

T11 Inhibición del Crecimiento *in vitro* de SEPTTR

T12 Inhibición del Crecimiento *in vitro* de USTIMA

Tabla Dos

n°	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11	T12
4	+	++	-	-	++		+	-	+	-	-	-
5	+	++	-	-	++	++	+	-	-	-	-	-
6	+	++	-	-	++		+	-	-	-	-	-
7	+	++	-	+	++	++	+	-	-	-	-	+
8	-	++	-	-	++	++	+	-	-	-	-	+
9	-	++	-	-	++	+	+	-	-	+	+	+
10	-	++	-	+	++		+	+	-	-	+	-
11	+	++	-	-	++							
12	+	++	-	++	++	++	+	-	+	+	+	+
13	-	++	-	+	++	++	+	-	-	+	-	-
14	-	++	-	-	++	++	+	-	-	-	-	-
15	-	++	-	-	++	++	+	-	-	+	-	+
16	-	++	-	-			+	-	+	-	+	-
17	-	++	-	+	++	++	+	-	-	+	+	-
18	-	++	-	+	++		+	-	+	+	+	-

ES 2 614 381 T3

Tabla Dos												
nº	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11	T12
19	-	++	-	-	++		+	-	+	+	+	-
20	++	++	-	-	++	++	+	-	-	-	-	+
21	+	++	-	+	++	++	+	-	+	-	+	-
22	++	++	-	-	++	++	+	-	-	-	-	-
23	+	++	-	++	++		+	-	-	-	-	+
24	+	++	-	-	++	++	-	-	+	-	+	-
25	-	++	-	+	++	++	+	-	-	-	+	+
26	+	++	-	-	++	++	+	-	-	-	-	-
27	++	++	-	+	++	++	+	-	+	-	+	-
28	+	++	-	+	++	++	+	-	+	+	+	+
29	+	++	-	+	++	++	+	-	-	-	-	-
30	++	++	-	+	++	++	+	-	+	+	-	+
31	+	++	-	++	++	++	+	-	+	-	-	-
32	+	++	-	++	++	++	+	-	+	-	-	-
33	+	++	-	+	++	++	+	-	+	-	-	-
34	+	++	-	-	++	++	+	-	-	-	-	-
35	+	++	-	+	++	++	+	-	+	+	+	-
36	-	++	-	-	++	++	+	-	+	-	+	-
37	+	++	-	-	++	++	+	-	+	-	+	+
38	+	++	-	-	++	++	+	-	+	-	+	-
39	+	++	-	-	++	++	+	-	+	-	+	-
40	+	++	-	+	++	++	+	-	+	+	+	+
41	+	++	-	+	++	++	+	-	+	-	+	+
42	-	++	-	-	++	-	+	-	+	-	+	-
43	+	++	-	+	++	++	+	-	-	-	+	-

ES 2 614 381 T3

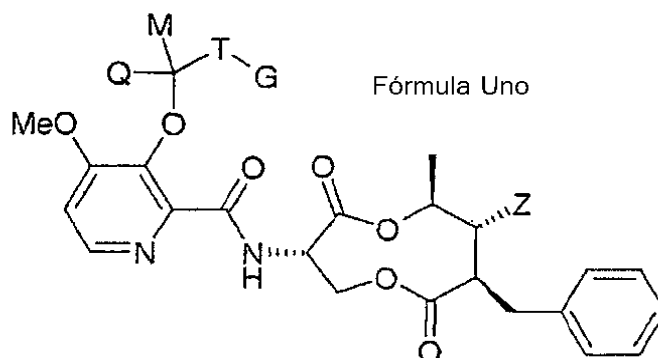
Tabla Dos												
nº	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11	T12
44	+	++	-	+	++	++	+	-	-	-	+	-
45	+	++	+	++	++	++	+	-	+	-	-	-
46	+	++	-	+	++	++	+	-	+	-	-	-
47	-	++	-	+	++							
48	++	++	-	-	++	++	+	-	-	-	-	+
49	++	++	+	-	++	++	+	-	+	-	+	-
50	+	++	+	+	++	++	+	-	+	-	-	-
51	++	++	-	+	++		+	-	+	+	+	-
52	-	++	-	+	++		+	-	+	+	+	-
53	-	++	-	+	++		+	+	+	-	+	-
54	++	++	-	++	++	++	+	-	+	-	+	+
55	++	++	-	+	++	++	+	-	+	-	+	-
56	++	++	-	+	++	++	+	-	+	-	+	-
57	++	++	-	+	++	++	+	-	+	-	+	+
58	++	++	-	+	++	++	+	+	+	-	+	+
59	++	++	-	+	++	++	+	+	+	-	+	+
60	++	++	-	+	++	++	+	+	+	-	+	+
61	++	++	-	+	++	++	+	-	+	-	+	+
62	++	++	-	-	++	++	+	-	-	-	+	+
63	++	++	-	++	++	++	+	-	+	-	+	-
64	++	++	-	++	++	++	+	-	+	-	+	-
65	-	++	-	-	++	++						
66		++	-	-	++		-	-	-	-	-	-
67		++	-	-	++		-	-	-	-	-	+
68		++	-	-	++		+	-	-	+	+	+

ES 2 614 381 T3

Tabla Dos												
n°	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11	T12
69		++	-	-	++		+	-	+	+	+	+
70		++	-	-	++		+	-	-	-	-	+
71							+	-	+	-	+	+
72	+	++	-	-	++	+	+	-	+	-	+	+
73	+	++	-	-	++	++	+	-	+	-	+	+
74	+	++	-		++	+	+	-	+	-	+	+
75	++		-	+			+	-	+	-	+	+

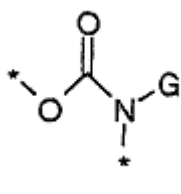
REIVINDICACIONES

1. Un hidrato o complejo de un compuesto según la Fórmula Uno:



en la cual:

- 5 Z se selecciona del grupo que consiste en H, R¹¹, OR¹¹, OC(O)R¹¹, OC(O)OR¹¹, y OC(O)NR¹¹R¹², OC(O)NR¹¹⁻¹²R¹²⁻¹¹;
- R¹¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, arilo y heteroarilo;
- R¹² se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquenilo C₂-C₅, y alquinilo C₂-C₅;
- 10 NR¹¹⁻¹²R¹²⁻¹¹ es un anillo de 5 a 8 miembros, en el que los miembros del anillo se seleccionan del grupo que consiste en C, O y S;
- Q se selecciona del grupo que consiste en H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, Ph, CH=CH₂ y ciclopropilo;
- M se selecciona del grupo que consiste en H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, Ph, CH=CH₂ o ciclopropilo;
- T se selecciona del grupo que consiste en O, OC(O), OC(O)O, S, SC(O), SC(O)O,



- 15 G se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo y heteroarilo;
- opcionalmente, G y M pueden formar un sistema carbocíclico de 3 a 8 miembros;
- opcionalmente, M y Q pueden formar un sistema carbocíclico de 3 a 8 miembros;
- 20 en donde cada uno de los grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, bencilo, arilo y heteroarilo puede estar sustituido con uno o múltiples sustituyentes.
- 25 2. Hidrato o complejo según la reivindicación 1, en donde el compuesto según la Fórmula uno es ciclopentano-carboxilato de {2-({[(3S,7R,8R,9S)-7-bencil-8-(isobutiriloxi)-9-metil-2,6-dioxo-1,5-dioxonan-3-il]-amino}-carbonil)-4-metoxi-3-piridinil]-oxi)-metilo.
3. Hidrato o complejo según la reivindicación 1, en donde el compuesto según la Fórmula uno es 2-metil-propanoato de (3S,6S,7R,8R)-8-bencil-3-{{[3-{{[(etoxiacetil)-oxi]-metoxi}-4-metoxi-2-piridinil]-carbonil]-amino}-6-metil-4,9-dioxo-1,5-dioxonan-7-ilo.
4. Una composición que comprende (1) un hidrato o complejo según la reivindicación 1, 2 o 3, y (2) al menos un compuesto seleccionado de otros fungicidas, insecticidas, nematocidas, mitocidas, artropodocidas o bactericidas.
- 30 5. Composición que comprende uno o más hidratos o complejos según las reivindicaciones 1, 2 o 3 con un vehículo

fitológicamente aceptable.

6. Composición según la reivindicación 5, que es (i) una formulación concentrada dispersada en agua u otro líquido para aplicación o (ii) una formulación pulverulenta o granulada.

5 7. Un procedimiento que comprende el uso de un hidrato o complejo según la reivindicación 1, 2 o 3, o una composición según la reivindicación 4, en una cantidad capaz de inhibir la enfermedad y fitológicamente aceptable, para la prevención, el control o la erradicación de una enfermedad fúngica.

10 8. Uso de hidratos o complejos según las reivindicaciones 1, 2 o 3 o una composición según cualquiera de las reivindicaciones 4-6 para controlar moteado de manzana (*Venturia inaequalis* - VENTIN), roya parda de los cereales (*Puccinia recondita* - PUCCRT), roya amarilla de los cereales (*Puccinia striiformis* - PUCST), añublo del arroz (*Pyricularia oryzae* - PYRIOR), manchas en las hojas de remolacha (*Cercospora beticola* - CERCBE), oídio del trigo (*Erysiphe graminis* - ERYSGT), tizón foliar (septoriosis) del trigo (*Septoria tritici* - SEPTTR), cercosporiosis del trigo (*Pseudocercospora herpotrichoides* - PSDCHE), podredumbre parda del melocotón (*Monilinia fructicola* - MONIFC), y manchas foliares y gluma del trigo (*Leptosphaeria nodorum* - LEPTNO).