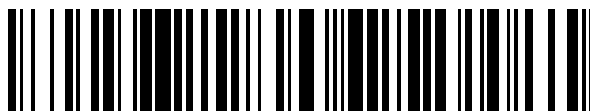


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 773 624**

51 Int. Cl.:

A01N 35/04 (2006.01)

A01N 37/46 (2006.01)

A01N 43/54 (2006.01)

A01N 43/40 (2006.01)

A01P 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.01.2015** **PCT/GB2015/050148**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.07.2015** **WO15110820**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.01.2015** **E 15701407 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2019** **EP 3096615**

54 Título: **Composición antifúngica**

30 Prioridad:

23.01.2014 GB 201401117

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.07.2020

73 Titular/es:

THE UNIVERSITY OF SUSSEX (100.0%)
Sussex House Falmer
Brighton, East Sussex BN1 9RH, GB

72 Inventor/es:

MOORE, ANTHONY;
YOUNG, LUKE y
MAY, BENJAMIN

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

Observaciones:

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

ES 2 773 624 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición antifúngica

La presente invención se refiere a composiciones antifúngicas, y en particular a formulaciones antifúngicas que comprenden una combinación de agentes activos antifúngicos para su uso en el tratamiento de infecciones micóticas en plantas y animales.

Las mitocondrias son la fuente de energía de la célula y, por lo tanto, la inhibición de los procedimientos que dan como resultado la conservación de la energía de un organismo tiene un gran impacto en su capacidad de supervivencia. La clase más exitosa de fungicidas agrícolas es, por lo tanto, un conjunto de inhibidores específicos que se dirigen específicamente a la cadena respiratoria mitocondrial. Los inhibidores conocidos como estrobilurinas, que se dirigen a la oxidación del ubiquinol, un componente fundamental de la cadena respiratoria, han mejorado los estándares de control de enfermedades en las plantas. Las estrobilurinas inhiben la respiración fúngica y, por lo tanto, la síntesis de ATP al unirse al sitio de unión de ubiquinol del complejo III (el complejo bc₁), que es esencial para la respiración fúngica.

El documento GB 2511470 describe inhibidores alternativos de la oxidasa (AOX) y su uso en el tratamiento de infecciones microbianas.

Hussain et al. ("Antimicrobial constituents from endophytic fungus *Fusarium* sp.", Asian Pacific Journal of Tropical Disease, 2015, 5(3), 186-189) describe el aislamiento e identificación de seis compuestos de una fracción del hongo endofítico *Fusarium* sp. También se investigó el potencial antimicrobiano de los compuestos.

El documento US 4225619 se refiere a fluorocilresorcinoles sustituidos y afirma que los compuestos se pueden usar para inhibir el crecimiento de bacterias y hongos.

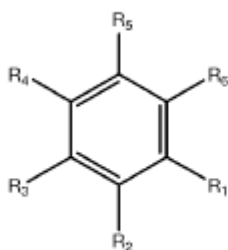
El documento JP H06 245778 describe que la coletoclorina B se puede usar para inhibir diversos organismos.

Gutiérrez et al. ("Bioactive Metabolites from the Fungus *Nectaria galligena*, the Main Apple Canker Agent in Chile", Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2005, 53, 7701-7708) revela cómo los terpenoides coletoclorina B, coletorina B, ilcicolina C, E y F así como la fitotoxina α , β -deshidrocurvularina se ha aislado de cultivos líquidos de *N. galligena* e informa la actividad biológica de estos compuestos.

El documento WO 2013/160670 describe una gama de diferentes compuestos para su uso en la inhibición de la oxidasa alternativa microbiana (AOX) y/o el complejo de citocromo bc₁. Se demostró que uno de los compuestos descritos en el documento WO 2013/160670 (esto es, coletoclorina B) tiene una inhibición particularmente eficaz de AOX y el complejo de citocromo bc₁. Sin embargo, a pesar de la eficacia de los compuestos antifúngicos descritos en el documento WO 2013/160670, sigue existiendo una necesidad continua de composiciones antifúngicas más potentes, para su uso en agroquímicos o fármacos antiparasitarios para tratar infecciones micóticas en animales.

Por lo tanto, los inventores prepararon una serie de nuevas formulaciones que comprenden varios de los compuestos descritos en el documento WO 2013/160670 en combinación con un número de fungicidas diferentes, y probaron las actividades antifúngicas resultantes. Se sorprendieron al observar un efecto sinérgico entre los dos compuestos en cada formulación combinada.

De este modo, según un primer aspecto de la invención, se proporciona una composición antifúngica que comprende un agente antifúngico y un compuesto de fórmula I:



[Fórmula I]

en el que R¹ es un grupo seleccionado de CHO; CN; C(O)NH₂; C(O)NHCH₃; C(O)CH₃; COOH; y COOCH₃;

R² es hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi con 1 a 3 átomos de C;

R³ es un alquilo o alquileo de cadena lineal o ramificada con 4 a 20 átomos de C, que está opcionalmente mono- o polisustituido por un grupo alquilo C₁ a C₄;

R⁴ es un grupo hidroxilo;

R⁵ es un grupo halógeno; y

R⁶ es H o un grupo alquilo C₁ a C₄;

en el que el agente antifúngico es azoxistrobina.

- 5 Se apreciará que el compuesto de fórmula I es preferiblemente un inhibidor del complejo de AOX y/o citocromo *bc*₁. Cuando cualquier grupo del compuesto (I) es un grupo alquilo, puede ser un grupo alquilo C₁, C₂, C₃ o C₄, por ejemplo, un grupo metilo, etilo, propilo o butilo. Opcionalmente, el grupo alquilo puede estar sustituido con uno o más heteroátomos, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno, azufre, fósforo o un halógeno.

Preferiblemente, R² es un grupo hidroxilo.

- 10 R³ puede ser un alquilo o alquileo de cadena lineal o ramificada con 6 a 15 átomos de C, 8 a 12 átomos de C u 8 a 10 átomos de C, que está opcionalmente mono- o polisustituido por un grupo alquilo C₁ a C₄. Por ejemplo, R³ puede ser dieno ramificado que tiene de 6 a 15 átomos de C que está sustituido con al menos uno, y preferiblemente dos, grupos metilo.

R⁵ puede ser un grupo cloro, bromo, flúor o yodo. Preferiblemente, R⁵ es un grupo cloro.

- 15 R⁶ puede ser un grupo metilo, etilo o propilo. Sin embargo, preferiblemente R⁶ es un grupo metilo.

En una realización del compuesto de fórmula I:

R¹ se selecciona de CHO; CN; C(O)NH₂; C(O)NHCH₃; C(O)CH₃; COOH; y COOCH₃;

R² es un grupo hidroxilo;

- 20 R³ es un alquilo o alquileo de cadena lineal o ramificada con 4 a 20 átomos de C, que está opcionalmente mono- o polisustituido por un grupo alquilo C₁ a C₄;

R⁴ es un grupo hidroxilo;

R⁵ es un átomo de cloro; y

R⁶ es H o un grupo alquilo C₁ a C₄.

En otra realización de un compuesto de fórmula I:

- 25 R¹ se selecciona de CHO; CN; C(O)NH₂; C(O)NHCH₃; C(O)CH₃; COOH; y COOCH₃;

R² es un grupo hidroxilo;

R³ es un alquilo o alquileo de cadena lineal o ramificada con 6 a 15 átomos de C, que está opcionalmente mono- o polisustituido por un grupo alquilo de C₁ a C₂;

R⁴ es un grupo hidroxilo;

- 30 R⁵ es un átomo de cloro; y

R⁶ es H o un grupo alquilo C₁ a C₄.

En una realización preferida del compuesto de fórmula I:

R¹ se selecciona de CHO; CN; C(O)NH₂; C(O)NHCH₃; C(O)CH₃; COOH; y COOCH₃;

R² es un grupo hidroxilo;

- 35 R³ es una cadena de alquileo que tiene de 8 a 10 átomos de C, y está sustituida con al menos un grupo metilo, preferiblemente dos grupos metilo;

R⁴ es un grupo hidroxilo;

R⁵ es un átomo de cloro; y

R⁶ es un grupo metilo.

- 40 Preferiblemente, en el compuesto de fórmula I:

R¹ es CHO;

R² es un grupo hidroxilo;

R³ es una cadena de alquileo que tiene de 8 a 10 átomos de C, y está sustituida con al menos un grupo metilo, preferiblemente dos grupos metilo;

5 R⁴ es un grupo hidroxilo;

R⁵ es un átomo de cloro; y

R⁶ es un grupo metilo. Se apreciará que este compuesto de fórmula I se conoce como coletoclorina B, que se representa en la figura 1.

En algunas realizaciones preferidas, R¹ no es un grupo CHO.

10 Preferiblemente, la composición antifúngica comprende 0.1-20 µM, 0.5-15 µM o 1-10 µM, del agente antifúngico.

Preferiblemente, la composición antifúngica comprende 0.1-10 µM, 0.5-5 µM o 0.8-2 µM, del compuesto de fórmula I, que es más preferiblemente coletoclorina B.

La composición antifúngica del primer aspecto que comprende el agente antifúngico y el compuesto de fórmula I es preferiblemente un agroquímico.

15 De este modo, en un segundo aspecto, se proporciona una composición agroquímica que comprende la composición antifúngica según el primer aspecto.

En un tercer aspecto, se proporciona el uso de la composición antifúngica según el primer aspecto, como un producto agroquímico.

20 En un cuarto aspecto, se proporciona un método de tratamiento, mejora o prevención de una enfermedad o infección agroquímica en una planta, comprendiendo el método poner en contacto una planta que necesita tal tratamiento con cantidades agroquímicamente eficaces de un agente antifúngico y un compuesto de fórmula I.

El uso del tercer aspecto o el método del cuarto aspecto comprende preferiblemente poner en contacto la planta con una cantidad agroquímicamente eficaz de la composición del primer aspecto.

25 Una enfermedad agroquímica, que puede tratarse mediante el método del cuarto aspecto, puede ser causada por un organismo seleccionado de un grupo de organismos que consiste en: *Chalara fraxinea*; *Septoria tritici*; *Gaeumannomyces graminis* var *tritici*; *Magnaporthe grisea*; *Magnaporthe oryzae*; *Rhizoctonia solani*; *Botrytis cinerea*; *Fusicladium effusum* syn. *Cladosporium caryigenum* y *Fusicladosporium effusum*; *Carya illinoensis*; *Podosphaera fusca*; *Microdochium nivale*; *Microdochium majus*; *Septoria nodoum*; *Tapesia acuformis*; *Mycosphaerella fijiensis*; y *Metarhizium anisopliae*.

30 Se apreciará que cada uno de los organismos mencionados en este documento tendrá una AOX.

35 Se apreciará que *Septoria tritici* y *Gaeumannomyces graminis* var *tritici* son patógenos de trigo (takeall); *Magnaporthe grisea* y *Magnaporthe oryzae* pueden causar explosión de arroz y manchas grises de hierba de centeno; *Rhizoctonia solani* puede causar la caspa negra de la papa, *Botrytis cinerea* puede causar moho gris, un hongo necrotrófico que afecta a muchas especies de plantas, aunque sus huéspedes más notables son las uvas de vino; *Fusicladium effusum* (syn. *Cladosporium caryigenum* y *Fusicladosporium effusum* se conoce como la costra de la pacana y es la enfermedad más devastadora de la nuez comercial; *Carya illinoensis* está implicada en la producción en el sudeste de los Estados Unidos; *Podosphaera fusca* es el principal agente causal del moho en polvo de las cucurbitáceas en España y uno de los factores limitantes más importantes para la producción de cucurbitáceas en todo el mundo; *Microdochium nivale* & *majus* puede atacar la cebada, el trigo duro y el trigo blando y está presente en todas las áreas de Francia; *Septoria nodoum* puede causar manchas en las hojas y las glumas; y *Tapesia acuformis* puede causar manchas en los ojos. *Mycosphaerella fijiensis* causa la enfermedad fúngica del plátano Sigatoka negra (veta de hoja negra). Además, existe un creciente interés agroquímico en *Metarhizium anisopliae*, que es un hongo entomopatógeno como alternativa para el manejo de insectos plaga.

Se apreciará que *Chalara fraxinea* causa la enfermedad de muerte por ceniza Chalara.

45 La composición agroquímica del segundo aspecto puede comprender uno o más disolventes en los que se mezclan el agente antifúngico y el compuesto de fórmula I. La cantidad de disolventes en la composición puede variar del 1% al 99%, o del 30% al 80%. Los disolventes apropiados incluyen, por ejemplo, un disolvente no polar inmiscible en agua, o un disolvente orgánico polar aprótico miscible en agua. Los disolventes no polares incluyen, por ejemplo, hidrocarburos alifáticos o aromáticos sustituidos o no sustituidos y ésteres de aceites vegetales o mezclas de los mismos. Los ejemplos no limitantes de hidrocarburos aromáticos incluyen benceno o derivados de benceno sustituidos tales como tolueno, xileno, 1,2,4-trimetilbenceno, naftaleno o mezclas de los mismos. En una realización, un disolvente incluye una

mezcla de naftaleno y 1,2,4-trimetilbenceno. En otra realización, un disolvente es Aromatic 150, un disolvente de nafta aromático pesado que contiene <10% de naftaleno y <1.7% de 1,2,4-trimetilbenceno.

Los ésteres de alquilo también se pueden usar como disolventes no polares inmiscibles en agua. Los aceites vegetales se pueden esterificar con diversos alcoholes para formar ésteres alquílicos de aceites vegetales. Los ácidos grasos de estos aceites vegetales tienen de 5 a 20, o de 6 a 15 átomos de carbono. Los ésteres de alquilo de aceites vegetales incluyen, sin limitación, ésteres de metilo, etilo y butilo de canola (*B. napus*), linaza, cártamo (*Carthamus tinctorius* L), aceites de soja y girasol. En una realización, el disolvente es una mezcla de ésteres metílicos. Un ejemplo específico no limitante de ésteres metílicos es el Agente 2416-21 fabricado por Stepan Company (22 W. Frontage Road, Northfield, Illinois).

Los disolventes apróticos polares miscibles con agua pueden incluir, por ejemplo, alquil lactatos, isopropil lactato, alquil carbonatos, polietilenglicoles, polietilenglicol alquil éteres, polipropilenglicoles y polipropilenglicol alquil éteres, o mezclas de los mismos.

La composición agroquímica del segundo aspecto puede comprender uno o más adyuvantes. Un adyuvante puede mejorar o aumentar el rendimiento herbicida, por ejemplo. Se pueden agregar adyuvantes a la composición en el momento de la formulación, o por el aplicador a una mezcla antes del tratamiento. Los adyuvantes incluyen, por ejemplo, surfactantes (emulsionantes), aceite de cultivo, fertilizantes, agentes dispersantes, agentes de compatibilidad, activadores de espuma, supresores de espuma, correctivos y colorantes en aerosol (tintes). Un adyuvante puede estar presente en cualquier cantidad deseada. Por ejemplo, una formulación puede contener 1% a 3% de adyuvante, 3% a 8% de adyuvante, 8% a 16% de adyuvante, 17% a 30% de adyuvante, o 30% o (por ejemplo, 40% o más) más adyuvante.

La composición agroquímica puede comprender uno o más surfactantes. Un surfactante puede aumentar la solubilidad del agente antifúngico y el compuesto de fórmula I en una solución. Un surfactante también puede afectar la retención de la pulverización, la dispersión de las gotas y las velocidades de secado. Un surfactante puede ser aniónico o no iónico. Los ejemplos de surfactantes aniónicos incluyen mono y diésteres fosfóricos de alcoholes de cadena larga que tienen de 14 a 22 átomos de carbono y las sales de los mismos; mono y diésteres fosfóricos de productos de adición de óxido de alquilenol de alcoholes de cadena larga que tienen de 14 a 22 átomos de carbono y las sales de los mismos; alquilsulfatos que tienen de 14 a 22 átomos de carbono; polioxietilén alquil éter sulfatos de alcoholes que tienen de 14 a 22 átomos de carbono; alcanosulfonatos que tienen de 14 a 22 átomos de carbono; y sulfonatos de olefina que tienen de 14 a 22 átomos de carbono.

Los surfactantes no iónicos apropiados incluyen, por ejemplo, ácidos grasos etoxilados, etoxilatos de alcohol, etoxilatos de trisilfenol, ésteres de ácidos grasos de sorbitán etoxilados o mezclas de los mismos. Los ácidos grasos etoxilados incluyen etoxilatos de aceite de ricino o de canola que tienen al menos 25, preferiblemente de 27 a 37 unidades de etoxi, tal como Sunaptol RTM CA350 (etoxilato de aceite de ricino con 35 unidades de etoxi) de Uniqema (anteriormente surfactantes ICI), Mergital RTM EL33 (etoxilato de aceite de ricino con 33 unidades de etoxi) de Henkel KGaA, Eumulgin RTM C03373 (etoxilato de aceite de canola con 30 unidades de etoxi) de Henkel KGaA y Ukanil RTM 2507 (etoxilato de aceite de ricino) de Uniqema.

Los surfactantes pueden estar presentes en cualquier cantidad deseada. Por ejemplo, un surfactante puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 30% en peso en la formulación. En una realización particular, un surfactante está presente en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 9% en peso en la formulación. En otra realización, un surfactante está presente en una cantidad de aproximadamente 10 a aproximadamente 20% en peso en la formulación.

La composición agroquímica puede comprender uno o más emulsionantes. Un emulsionante es un tipo de surfactante que se usa por lo general para mantener la emulsión bien dispersa. Los ejemplos no limitantes del emulsionante incluyen Agent 2201-76, Agent 2416-20, Emulpon CO-360, T-Det C-40(R), y Agnique(TM) SBO-IO. Agent 2201-76 es fabricado por Stepan Company (22 W. Frontage Road, Northfield, Illinois), que es una mezcla de surfactantes no iónicos y aniónicos (82%). Los ingredientes en Agent 2201-76 son alquibenceno sulfonato y ácido graso etoxilato, hidrocarburo de petróleo aromático, 1-hexanol y naftaleno. Agent 2416-20 también es fabricado por Stepan Company (22 W. Frontage Road, Northfield, Illinois), que es una mezcla de surfactantes no iónicos y aniónicos (35-37%). Agente 2416-20 también incluye hidrocarburos de petróleo aromáticos (57-58%) y naftaleno (6-7%). Emulpon CO-360 es fabricado por Akzo Nobel Chemicals Ltd. (525 West Van Buren, Chicago, Illinois), que contiene aceite de ricino etoxilado (100% en peso) y oxirano (<0.001% en peso). T-Det C-40 (R) se puede comprar en Harcros Organics (5200 Speaker Road., P.O. Box 2930, Kansas City, Kansas), o de Akzo Nobel Chemicals Ltd. (525 West Van Buren, Chicago, Illinois), que es un emulsionante no iónico y una marca de aceite de ricino etoxilado (polietoxilado). Agnique(TM) SBO-IO es fabricado por Cognix GmbH headquartered in Monheim, Alemania, que contiene triglicéridos alcoxilados como un aceite de soja etoxilado.

Se puede usar un aceite de cultivo, o un concentrado de aceite de cultivo, para aumentar la eficacia de una formulación de herbicida. Aunque no desea estar sujeto a ninguna teoría en particular, se cree que un aceite de cultivo mantiene la superficie de la hoja húmeda por más tiempo que el agua, lo que a su vez permite más tiempo para que penetre el herbicida, lo que aumenta la cantidad de herbicida que ingresará a la planta (por ejemplo, hierba). Un aceite de cultivo

puede mejorar la absorción de herbicidas por las plantas (por ejemplo, malezas). Por lo tanto, un aceite de cultivo puede mejorar, potenciar, aumentar o promover la eficacia o actividad herbicida. Los aceites de cultivo pueden contener del 1% al 40% en peso, o del 1% al 20% en peso en la formulación. Un aceite de cultivo se puede derivar de ya sea aceite de petróleo o aceite vegetal. Ejemplos no limitantes de aceite de cultivo incluyen aceites de soja y aceites a base de petróleo.

La composición agroquímica de la invención puede estar en formulaciones habituales. Los ejemplos no limitantes incluyen soluciones, emulsiones, suspensiones, polvos humectables, polvos, polvos, pastas, polvos solubles, gránulos, gránulos, concentrado emulsionable, pulverizador de aceite, aerosol, materiales naturales y sintéticos impregnados con compuesto activo y cápsulas muy finas (por ejemplo, en sustancias poliméricas). En ciertas realizaciones, la composición está en forma de un concentrado emulsionable, polvo humectable, gránulo, polvo, pulverizador de aceite o aerosol.

La composición agroquímica puede incluir opcionalmente recubrimientos adherentes. Tales recubrimientos incluyen aquellos que ayudan al agente antifúngico y al compuesto de fórmula I a adherirse al ambiente deseado, por ejemplo, una planta que está siendo tratada. Los recubrimientos adherentes incluyen carboximetilcelulosa, polímeros naturales y sintéticos en diversas formas, tales como polvos, gránulos o látex. Otros recubrimientos adherentes incluyen goma arábica, alcohol polivinílico y acetato de polivinilo. Los fosfolípidos, como las cefalinas y las lecitinas, y los fosfolípidos sintéticos también son ejemplos de recubrimientos adherentes. Otros aditivos pueden ser aceites minerales y vegetales.

Los colorantes también se pueden incluir en la composición agroquímica. Ejemplos no limitantes son los pigmentos inorgánicos, como el óxido de hierro, el óxido de titanio y el azul de Prusia, y los colorantes orgánicos, tales como los colorantes de alizarina, los colorantes azoicos y los colorantes de ftalocianina metálica, y los oligoelementos tales como las sales de hierro, manganeso, boro, cobre, cobalto, molibdeno y zinc.

La composición agroquímica según la invención se puede aplicar en forma de mezclas listas. Las composiciones herbicidas también se pueden formular individualmente y mezclar con el uso, esto es, aplicarse en forma de mezclas de tanque. Las composiciones de la invención se pueden usar como tales o en forma de sus formulaciones, y además también como mezclas con herbicidas, mezclas preparadas o mezclas en tanque. Las composiciones también se pueden mezclar con otros compuestos activos, tales como otros fungicidas, insecticidas, acaricidas, nematocidas, repelentes de aves, sustancias de crecimiento, nutrientes vegetales y agentes que mejoran la estructura del suelo. Para fines particulares de aplicación, en particular cuando se aplica después de la emergencia, formulaciones tales como aceites minerales o vegetales que son tolerados por las plantas (por ejemplo, el producto comercial "Oleo DuPont 1 IE") o sales de amonio tales como, por ejemplo, sulfato de amonio o tiocianato de amonio, ya que se pueden incluir otros aditivos.

Las composiciones se pueden usar como tales, en forma de sus formulaciones o en las formas preparadas a partir de ellas mediante la dilución de una forma concentrada, tales como listos para usar o líquidos concentrados, soluciones, suspensiones, emulsiones o sólidos, tales como polvos, pastas, gránulos y pellas. Se dispersan de la manera habitual, por ejemplo, mediante riego, pulverización, atomización, desempolvado o dispersión.

Las composiciones de la invención se pueden producir mezclando o suspendiendo uno o más estabilizantes, un ingrediente activo y opcionalmente un adyuvante, un diluyente o un disolvente. En ciertas realizaciones, las composiciones de la invención se pueden producir, por ejemplo, primero mezclando o suspendiendo uno o más agentes antifúngicos y/o el compuesto de fórmula I con un diluyente o disolvente. A continuación, la cantidad apropiada de adyuvante se combina con la mezcla resultante que contiene el agente antifúngico y el compuesto de fórmula I. El agente antifúngico y el compuesto de fórmula I se pueden agregar al final y mezclar hasta que la formulación se vuelva mayor o totalmente homogénea.

Las plantas que se pueden tratar con la composición agroquímica se denominan generalmente en este documento "plantas de cultivo". El término "plantas de cultivo", como se usa en este documento, incluye cualquier planta comestible o no comestible, incluyendo especies de plantas decorativas con valor comercial, que se plantan y cultivan para uso comercial. De este modo, las plantas de cultivo incluyen plantas florales y no florales, árboles, plantas vegetales, césped y cobertura del suelo. Ejemplos específicos no limitantes de plantas de cultivo incluyen canola, lino, guisantes, lentejas, frijoles, linola, mostaza, garbanzos, girasoles, patatas, plántulas de alfalfa, cebolla, soja y césped. El término "plantas" está destinado a incluir semillas germinantes, plántulas emergentes y vegetación establecida, incluyendo raíces y porciones sobre el suelo (por ejemplo, hojas, tallos, flores, frutos, ramas, esquejes y raíces). El término "césped" usado en este documento se refiere a hierba que crece en áreas en las que se desea, o se planifica y mantiene intencionalmente, por ejemplo, un prado. El césped también se refiere a un tepe, donde la capa superficial del suelo consiste en una estera de hierba y raíces de hierba.

La tasa de aplicación del agente antifúngico y el compuesto de fórmula I varía dependiendo, por ejemplo, del cultivo que se está tratando con la composición agroquímica. En general, la tasa de aplicación puede ser de 0.01 kg/ha a 5.00 kg/ha o de 0.03 kg/ha a 3.00 kg/ha del agente antifúngico y/o compuesto de fórmula I.

Los inventores también han descubierto que los inhibidores de la invención se pueden usar eficazmente para tratar infecciones de hongos patógenos animales o humanos que comprenden una enzima AOX.

En un quinto aspecto, por lo tanto, se proporciona la composición antifúngica según el primer aspecto, para uso en terapia o como medicamento.

En un sexto aspecto, se proporciona la composición antifúngica según el primer aspecto, para uso en el tratamiento de una infección micótica en un animal o humano.

- 5 Preferiblemente, la composición antifúngica es para usar en el tratamiento de cualquier infección micótica. Por ejemplo, los hongos contra los cuales la composición es eficaz pueden incluir un hongo filamentoso, tales como un *Ascomycete*. Los ejemplos de hongos contra los cuales la composición es eficaz se pueden seleccionar de un grupo de géneros que consisten en *Aspergillus*; *Blumeria*; *Candida*; *Cryptococcus*; *Encephalitozoon*; *Fusarium*; *Leptosphaeria*; *Magnaporthe*; *Phytophthora*; *Plasmopara*; *Pneumocystis*; *Pyricularia*; *Pythium*; *Puccinia*; *Rhizoctonia*; *richophyton*; y *Ustilago*.
- 10 Los ejemplos preferidos de hongos se pueden seleccionar de un grupo de géneros que consisten en *Aspergillus* y *Candida*. El hongo se puede seleccionar de un grupo de especies que consiste en *Aspergillus flavus*; *Aspergillus fumigatus*; *Aspergillus nidulans*; *Aspergillus niger*; *Aspergillus parasiticus*; *Aspergillus terreus*; *Blumeria graminis*; *Candida albicans*; *Candida cruzi*; *Candida glabrata*; *Candida parapsilosis*; *Candida tropicalis*; *Cryptococcus neoformans*; *Encephalitozoon cuniculi*; *Fusarium solani*; *Leptosphaeria odoratum*; *Magnaporthe grisea*; *Phytophthora capsici*; *Phytophthora infestans*; *Plasmopara viticola*; *Pneumocystis jiroveci*; *Puccinia coronata*; *Puccinia graminis*; *Pyricularia oryzae*; *Pythium ultimum*; *Rhizoctonia solani*; *Trichophyton interdigitale*; *Trichophyton rubrum*; y *Ustilago maydis*.

Como se describe en el ejemplo 2, una formulación que comprende coletoclorina B y azoxistrobina mostró características sorprendentemente sinérgicas contra la levadura, *S. cerevisiae* en la que se había expresado un AOX.

- 20 De este modo, otros ejemplos preferidos de hongos incluyen levadura, tal como del filo ascomycota, o el género *Saccharomyces spp.*, por ejemplo, *S. cerevisiae*, o *Candida spp.* y *C. albicans*, que se sabe que infecta a los humanos.

La composición antifúngica se puede usar para tratar una enfermedad asociada con patógenos humanos, tal como enfermedad intestinal; Leishmaniasis; Candidiasis; y enfermedades asociadas con el uso de lentes de contacto.

- 25 Se apreciará que *Trypanosoma*, *Cryptosporidium parvum* y *Blastocystis hominis* pueden causar enfermedades intestinales; La leishmaniasis es causada por el parásito *Leishmani*; La candidiasis es causada por *Candida albicans* (comúnmente conocida como aftas); y las enfermedades asociadas con el uso de lentes de contacto pueden ser causadas por el protozoo de vida libre *Acanthamoeba*.

- 30 El tratamiento de enfermedades fúngicas con el agente antifúngico y el compuesto de fórmula I es particularmente útil porque tal terapia da como resultado acciones sorprendentemente sinérgicas. Adicionalmente, se puede realizar una terapia satisfactoria usando dosis más bajas de las que se requerirían en una monoterapia. Esto tiene la ventaja de que cualquier efecto secundario perjudicial asociado con altas dosis del agente antifúngico y el compuesto de fórmula I se puede obviar o reducir.

El agente antifúngico y el compuesto de fórmula I pueden ser útiles para tratar afecciones médicas existentes, pero también pueden ser útiles cuando el tratamiento profiláctico se considera médicamente necesario.

- 35 El agente antifúngico y el compuesto de fórmula I se pueden combinar en composiciones antifúngicas que tienen un número de formas diferentes dependiendo, en particular, de la manera en que se va a usar la composición. De este modo, por ejemplo, la composición antifúngica puede estar en forma de polvo, comprimido, cápsula, líquido, ungüento, crema, gel, hidrogel, aerosol, pulverizador, solución micelar, parche transdérmico, suspensión de liposomas o cualquier otra forma apropiada que se pueda administrar a una persona o animal que necesite tratamiento. Se apreciará que el vehículo de medicamentos según la invención debe ser uno que sea bien tolerado por el sujeto a quien se le da.

- 40 Los medicamentos que comprenden el agente antifúngico y el compuesto de fórmula I se pueden usar de varias maneras. Por ejemplo, se puede requerir la administración oral, en cuando caso el agente antifúngico y el compuesto de fórmula I pueden estar contenidos dentro de una composición que, por ejemplo, se puede ingerir por vía oral en forma de comprimido, cápsula o líquido. Las composiciones que comprenden compuestos de la invención se pueden administrar por inhalación (por ejemplo, intranasalmente). Las composiciones también pueden formularse para uso tópico. Por ejemplo, se pueden aplicar geles, cremas o ungüentos a la piel, por ejemplo, adyacente al sitio de tratamiento, esto es, sitio de infección micótica existente o potencial.

- 45 El agente antifúngico y los compuestos de fórmula I también se pueden incorporar dentro de un dispositivo de liberación lenta o retardada. Tales dispositivos se pueden, por ejemplo, insertar sobre o debajo de la piel, y el medicamento se puede liberar durante semanas o incluso meses. El dispositivo puede estar ubicado al menos adyacente al sitio de tratamiento. Tales dispositivos pueden ser particularmente ventajosos cuando se requiere un tratamiento a largo plazo con compuestos usados según la invención y que normalmente requerirían una administración frecuente (por ejemplo, al menos una inyección diaria).

- 50 Se apreciará que la cantidad de agente antifúngico y el compuesto de fórmula I que se requiere está determinada por su actividad biológica y biodisponibilidad, que a su vez depende del modo de administración, las propiedades

- fisicoquímicas de cada compuesto y si se está usando como monoterapia o en una terapia combinada. La frecuencia de administración también estará influenciada por la vida media del agente antifúngico y el compuesto de fórmula I dentro del sujeto que se está tratando. Los expertos en el arte pueden determinar las dosis óptimas que se va a administrar, y variarán con los compuestos particulares en uso, la concentración de la composición farmacéutica, el modo de administración y el avance de la infección micótica que se está tratando. Factores adicionales que dependen del sujeto particular a tratar resultarán en la necesidad de ajustar las dosis, incluyendo la edad, el peso, el sexo, la dieta y el tiempo de administración del sujeto.
- En general, una dosis diaria de entre 0.01 µg/kg de peso corporal y 0.5 g/kg de peso corporal del agente antifúngico y el compuesto de fórmula I según la invención se puede usar para tratar, mejorar o prevenir la infección microbiana, dependiendo del compuesto que se use. Más preferiblemente, la dosis diaria del agente antifúngico y el compuesto de fórmula I está entre 0.01 mg/kg de peso corporal y 500 mg/kg de peso corporal, más preferiblemente entre 0.1 mg/kg y 200 mg/kg de peso corporal, y más preferiblemente entre aproximadamente 1 mg/kg y 100 mg/kg de peso corporal.
- La composición antifúngica del primer aspecto se puede administrar antes, durante o después del inicio de la infección microbiana. Las dosis diarias se pueden administrar como una administración única (por ejemplo, una inyección diaria única). Alternativamente, la composición del primer aspecto puede requerir administración dos o más veces durante un día. Como ejemplo, la composición antifúngica del primer aspecto se puede administrar como dos (o más, dependiendo de la gravedad de la enfermedad que se está tratando) dosis diarias de entre 25 mg y 7000 mg (esto es, suponiendo un peso corporal de 70 kg). Un paciente que recibe tratamiento puede tomar una primera dosis al despertar y luego una segunda dosis por la noche (si está en un régimen de dos dosis) o en intervalos de 3 o 4 horas en lo sucesivo. Alternativamente, se puede usar un dispositivo de liberación lenta para proporcionar dosis óptimas de compuestos según la invención a un paciente sin la necesidad de administrar dosis repetidas.
- Los procedimientos conocidos, tales como los empleados convencionalmente por la industria farmacéutica (por ejemplo, experimentación *in vivo* y ensayos clínicos), se pueden usar para formar formulaciones específicas que comprenden el agente antifúngico y el compuesto de fórmula I según la invención y regímenes terapéuticos precisos (tales como dosis diarias de los compuestos y la frecuencia de administración). Los inventores creen que son los primeros en describir una composición para el tratamiento de infecciones microbianas, basada en el uso combinado del agente antifúngico y el compuesto de fórmula I.
- Un "sujeto" puede ser un vertebrado, mamífero o animal doméstico. Por consiguiente, los inhibidores, composiciones y medicamentos según la invención se pueden usar para tratar a cualquier mamífero, por ejemplo, ganado (por ejemplo, un caballo), mascotas, o se pueden usar en otras aplicaciones veterinarias. Más preferiblemente, sin embargo, el sujeto es un ser humano.
- Una "cantidad terapéuticamente eficaz" del agente antifúngico y el compuesto de fórmula I es cualquier cantidad que, cuando se administra a un sujeto, es la cantidad de medicamento o fármaco que se necesita para tratar la infección microbiana, o producir el efecto deseado, esto es, inhibición de AOX y/o complejo de citocromo *bc₁*.
- Por ejemplo, la cantidad terapéuticamente eficaz del agente antifúngico y el compuesto de fórmula I puede ser desde aproximadamente 0.01 mg a aproximadamente 800 mg, y preferiblemente desde aproximadamente 0.01 mg a aproximadamente 500 mg. Se prefiere que la cantidad del agente antifúngico y el compuesto de fórmula I sea una cantidad desde aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 250 mg, y más preferiblemente desde aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 20 mg.
- Un "vehículo farmacéuticamente aceptable" como se menciona en este documento, es cualquier compuesto conocido o combinación de compuestos conocidos que los expertos en el arte saben que son útiles para formular composiciones farmacéuticas.
- En una realización, el vehículo farmacéuticamente aceptable puede ser un sólido, y la composición puede estar en forma de polvo o comprimido. Un vehículo sólido farmacéuticamente aceptable puede incluir una o más sustancias que también pueden actuar como agentes aromatizantes, lubricantes, solubilizantes, agentes de suspensión, colorantes, cargas, deslizantes, ayudas de compresión, aglutinantes inertes, edulcorantes, conservantes, colorantes, recubrimientos o agentes de desintegración de comprimidos. El vehículo también puede ser un material encapsulante. En los polvos, el vehículo es un sólido finamente dividido que se mezcla con los agentes activos finamente divididos según la invención. En comprimidos, el agente activo (por ejemplo, el agente antifúngico y un compuesto de fórmula I) se puede mezclar con un vehículo que tenga las propiedades de compresión necesarias en proporciones apropiadas y compactado en la forma y tamaño deseados. Los polvos y comprimidos contienen preferiblemente hasta el 99% de los agentes activos. Los vehículos sólidos apropiados incluyen, por ejemplo, fosfato de calcio, estearato de magnesio, talco, azúcares, lactosa, dextrina, almidón, gelatina, celulosa, polivinilpirrolidina, ceras de baja fusión y resinas de intercambio iónico. En otra realización, el vehículo farmacéutico puede ser un gel y la composición puede estar en forma de crema.
- Sin embargo, el vehículo farmacéutico puede ser un líquido, y la composición farmacéutica está en forma de una solución. Los vehículos líquidos se usan en la preparación de soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, elixires y composiciones presurizadas. El agente antifúngico y un compuesto de fórmula I se pueden disolver o suspender en un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable tal como agua, un disolvente orgánico, una mezcla de ambos o aceites o

grasas farmacéuticamente aceptables. El vehículo líquido puede contener otros aditivos farmacéuticos apropiados, tales como solubilizantes, emulsionantes, soluciones reguladoras, conservantes, edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, colorantes, reguladores de viscosidad, estabilizantes u osmorreguladores. Los ejemplos apropiados de vehículos líquidos para administración oral y parenteral incluyen agua (que contiene aditivos parcialmente como los anteriores, por ejemplo, derivados de celulosa, preferiblemente solución de carboximetilcelulosa de sodio), alcoholes (incluidos alcoholes monohidroxilados y alcoholes polihídricos, por ejemplo, glicoles) y sus derivados, y aceites (por ejemplo, aceite de coco fraccionado y aceite de maní). Para la administración parenteral, el vehículo también puede ser un éster aceitoso tal como oleato de etilo y miristato de isopropilo. Los vehículos líquidos estériles son útiles en composiciones en forma líquida estéril para administración parenteral. El vehículo líquido para composiciones presurizadas puede ser un hidrocarburo halogenado u otro propelente farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas líquidas, que son soluciones o suspensiones estériles, se pueden usar, por ejemplo, mediante inyección intramuscular, intratecal, epidural, intraperitoneal, intravenosa y particularmente subcutánea. El compuesto activo se puede preparar como una composición sólida estéril que se puede disolver o suspender en el momento de la administración usando agua estéril, solución salina u otro medio inyectable estéril apropiado.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden administrarse por vía oral en forma de una solución o suspensión estéril que contiene otros solutos o agentes de suspensión (por ejemplo, suficiente solución salina o glucosa para hacer que la solución sea isotónica), sales biliares, acacia, gelatina, monoleato de sorbitán, polisorbato 80 (ésteres de oleato de sorbitol y sus anhídridos copolimerizados con óxido de etileno). Las composiciones según la invención también se pueden administrar por vía oral, ya sea en forma de composición líquida o sólida. Las composiciones apropiadas para administración oral incluyen formas sólidas, tales como píldoras, cápsulas, gránulos, comprimidos y polvos, y formas líquidas, tales como soluciones, jarabes, elixires y suspensiones. Las formas útiles para la administración parenteral incluyen soluciones estériles, emulsiones y suspensiones.

Las realizaciones de la invención se describirán ahora adicionalmente, solo a modo de ejemplo, con referencia a los siguientes ejemplos, y los dibujos adjuntos en los que:-

La figura 1 representa la fórmula química de una realización del compuesto I usado en la composición de la invención, esto es, coletoclorina B;

La figura 2 es una figura de referencia y no cae dentro del alcance de la invención, representa la fórmula química de metalaxil;

La figura 3 representa la fórmula química de la azoxistrobina;

La figura 4 es una figura de referencia y no cae dentro del alcance de la invención, representa la fórmula química de una realización de un inhibidor de desmetilación (DMI);

La figura 5 es una figura de referencia y no cae dentro del alcance de la invención, representa la fórmula química de boscalid;

La figura 6 es una figura de referencia y no cae dentro del alcance de la invención, representa la fórmula química de difenconazol;

La figura 7 es una figura de referencia y no cae dentro del alcance de la invención, representa la fórmula química de piraclostrobina; y

La figura 8 muestra los efectos sinérgicos de coletoclorina B (1 μ M) y azoxistrobina (1 μ M) sobre el hongo de crecimiento *S. cerevisiae* cultivado en placas de agar.

Ejemplos

Los inventores probaron la actividad antifúngica de una serie de nuevas formulaciones que comprenden los compuestos descritos en el documento WO 2013/160670 en combinación con un número de fungicidas diferentes. El documento WO 2013/160670 describe coletoclorina B, que se ha demostrado que es un inhibidor de la oxidasa alternativa microbiana (AOX) y/o el complejo de citocromo *bc*₁.

Ejemplo 1 - Ensayos usados para probar fungicidas contra hongos (por ejemplo, *Chalara fraxinea*)

Materiales:

Medio YPD/agar

- 2% de extracto de levadura
- 2% de peptona

- 2% de D-glucosa
- 2% de agar

YPG

- 2% de extracto de levadura
- 2% de peptona
- 2% de glicerol
- 2% de agar

Formulaciones de fungicidas

Se sintetizó la coletoclorina B usando la metodología descrita en el documento WO 2013/160670 con referencia a la figura 7. Luego, 1 μ M de coletoclorina B se combina por separado con 5 μ M de cada uno de los siguientes fungicidas para producir siete formulaciones diferentes: -

1) metalaxil - pertenece a la familia de fungicidas de fenilamida (Sukul, P. y M. Spiteller (2000) "Metalaxil: persistencia, degradación, metabolismo y métodos analíticos". Rev Environ Contam Toxicol 164: 1-26);

2) azoxistrobina: pertenece a la familia de las estrobilurinas;

3) DMI (inhibidor de desmetilación);

4) CuPC33 - Un compuesto a base de cobre;

5) boscalid;

6) difenconcozol; y

7) piraclostrobina.

Métodos

1. Las cepas de levadura se extienden y crecen en placas de agar YPD durante 3 días a 30°C.

2. Se inoculan 5 mL de medio líquido YPD con una cepa fúngica de interés (por ejemplo, *Chalara fraxinea*) y se cultiva durante 3 días a 30°C con agitación a 180 rpm.

3. Se agrega 1 μ L de inóculo de la cepa fúngica a 9999 μ L de medio líquido YPG y se mezcla suavemente.

4. Luego se siembran 5 μ L de cada cepa (levadura y hongo) en placas de agar YPG que contienen un intervalo de diferentes concentraciones de inhibidor, por ejemplo 1 μ M, 1.5 μ M y 2 μ M de cada una de las siete formulaciones que comprenden 1 μ M de coletoclorina B y 5 μ M de fungicida.

5. Las placas se cultivan durante 3-5 días a 30°C.

6. Luego se evalúa el grado de inhibición del crecimiento de hongos/levaduras causado por los inhibidores.

Resultados

Los inventores se sorprendieron al observar que, para cada una de las siete formulaciones combinadas, se observa un efecto de inhibición sinérgica. Por ejemplo, los inventores probaron coletoclorina B y azoxistrobina individualmente, y en combinación, contra *Chalara fraxinea*. Cuando los compuestos se usan por separado, se observa una inhibición parcial del crecimiento del hongo. Sin embargo, cuando se usa en combinación, se observa inhibición total. De acuerdo con lo anterior, los inventores creen que las siete formulaciones que comprenden el compuesto I (preferiblemente, coletoclorina B) y los otros compuestos antifúngicos se pueden usar eficazmente para tratar o prevenir infecciones micóticas.

Ejemplo 2: efecto sinérgico de la coletoclorina B y la azoxistrobina contra hongos (por ejemplo, *S. cerevisiae*)

Los inventores probaron la eficacia de una combinación de coletoclorina B y azoxistrobina en el crecimiento de *S. cerevisiae*. Como en el ejemplo 1, se sintetizó coletoclorina B usando la metodología descrita en el documento WO 2013/160670 con referencia a la figura 7.

Métodos

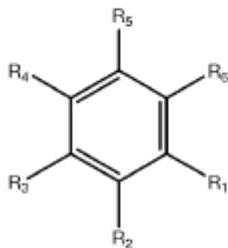
1. *S. cerevisiae* se sembró y se hizo crecer en placas de agar YPD durante 3 días a 30°C.
2. Se inocularon 5 mL de medio líquido YPG con *S. cerevisiae* de las placas YPD y se cultivaron durante 3 días a 30°C con agitación a 180 rpm para producir un cultivo celular.
- 5 3. Aproximadamente 5×10^5 células de *S. cerevisiae* se sembraron en placas de agar YPG que contenían coletoclorina B 1 μ M, o azoxistrobina 1 μ M, o una combinación de coletoclorina 1 μ M y azoxistrobina 1 μ M.
4. Las placas se incubaron durante 3-5 días a 30°C.
5. Luego se evaluó el grado de inhibición del crecimiento de hongos/levaduras causado por los inhibidores.
- 10 Las placas se muestran en la figura 8. Para cada placa, la colonia de levadura cultivada en el centro en la parte superior no se cultivó en presencia de ningún inhibidor que actúe como control negativo. Sin embargo, para la placa que se muestra en la figura 8A, la colonia que se muestra en la parte inferior izquierda se cultivó en presencia de solo coletoclorina B 1 μ M, y para la placa que se muestra en la figura 8B, la colonia que se muestra en la parte inferior izquierda se cultivó en presencia de solo 1 μ M de azoxistrobina. Sin embargo, para la figura 8C, la colonia en la parte inferior izquierda de la placa se cultivó en presencia de una combinación de 1 μ M de azoxistrobina y 1 μ M de coletoclorina B.
- 15

Resultados

- Los inventores probaron coletoclorina B y azoxistrobina individualmente (Figuras 8a y 8b), y en combinación (Figura 8c), contra *S. cerevisiae*. Cuando los compuestos se usaron por separado, se observó una inhibición parcial del crecimiento del hongo. Sin embargo, cuando se usa en combinación, se observó inhibición total. De acuerdo con lo anterior, los
- 20 inventores han demostrado sorprendentemente que una formulación que comprende un inhibidor de AOX y un fungicida convencional puede usarse eficazmente para tratar o prevenir infecciones micóticas.

REIVINDICACIONES

1. Una composición antifúngica que comprende un agente antifúngico y un compuesto de fórmula I:



[Fórmula I]

en la que R¹ es un grupo seleccionado de CHO; CN; C(O)NH₂; C(O)NHCH₃; C(O)CH₃; COOH; y COOCH₃;

5 R² es hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi con 1 a 3 átomos de C;

R³ es un alquilo o alquileo de cadena lineal o ramificada con 4 a 20 átomos de C, que está opcionalmente mono- o polisustituido por un grupo alquilo C₁ a C₄;

R⁴ es un grupo hidroxilo;

R⁵ es un grupo halógeno; y

10 R⁶ es H o un grupo alquilo C₁ a C₄;

en la que el agente antifúngico es azoxistrobina.

2. Una composición antifúngica según la reivindicación 1, en la que:

- R² es un grupo hidroxilo; y/o

15 - R³ es un alquilo o alquileo de cadena lineal o ramificada con 6 a 15 átomos de C, 8 a 12 átomos de C u 8 a 10 átomos de C, que está opcionalmente mono- o polisustituido por un grupo alquilo C₁ a C₄.

3. Una composición antifúngica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que:

- R⁵ es un grupo cloro, bromo, flúor o yodo; y/o

- R⁶ es un grupo metilo, etilo o propilo.

4. Una composición antifúngica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que:-

20 R¹ se selecciona de CHO; CN; C(O)NH₂; C(O)NHCH₃; C(O)CH₃; COOH; y COOCH₃;

R² es un grupo hidroxilo;

R³ es un alquilo o alquileo de cadena lineal o ramificada con 4 a 20 átomos de C, que está opcionalmente mono- o polisustituido por un grupo alquilo C₁ a C₄;

R⁴ es un grupo hidroxilo;

25 R⁵ es un átomo de cloro; y

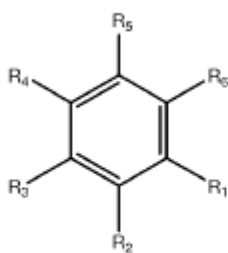
R⁶ es H o un grupo alquilo C₁ a C₄.

5. Una composición antifúngica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el compuesto de fórmula I es coletoclorina B.

30 6. Una composición agroquímica que comprende la composición antifúngica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5.

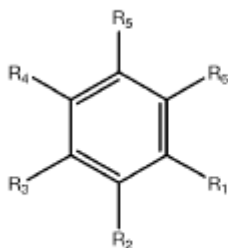
7. Uso de la composición antifúngica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, como agroquímico.

8. Uso de la composición antifúngica según la reivindicación 7, en la que la enfermedad o infección es causada por un organismo seleccionado de un grupo que consiste en: *Chalara fraxinea*; *Septoria tritici*; *Gaeumannomyces graminis* var *tritici*; *Magnaporthe grisea*; *Magnaporthe oryzae*; *Rhizoctonia solani*; *Botrytis cinerea*; *Fusicladium effusum* syn. *Cladosporium caryigenum* y *Fusicladosporium effusum*; *Carya illinoensis*; *Podosphaera fusca*; *Microdochium nivale*;
5 *Microdochium majus*; *Septoria nodoum*; *Tapesia acuformis*; *Mycosphaerella fijiensis*; *Metarhizium anisopliae*; a filamentous fungus; *Ascomycete*; *Aspergillus*; *Blumeria*; *Candida*; *Cryptococcus*; *Encephalitozoon*; *Fusarium*; *Leptosphaeria*; *Magnaporthe*; *Phytophthora*; *Plasmopara*; *Pneumocystis*; *Pyricularia*; *Pythium*; *Puccinia*; *Rhizoctonia*; *Richophyton*; *Ustilago*; y *Saccharomyces* spp.
9. Uso de la composición antifúngica según la reivindicación 7, en la que la enfermedad o infección es causada por levadura.
10. Un método de tratamiento, mejora o prevención de una enfermedad o infección agroquímica en una planta, comprendiendo el método poner en contacto a una planta que necesita tal tratamiento con cantidades agroquímicamente eficaces de un agente antifúngico y un compuesto de fórmula I:



[Fórmula I]

- 15 en la que R¹ es un grupo seleccionado de grupo seleccionado de CHO; CN; C(O)NH₂; C(O)NHCH₃; C(O)CH₃; COOH; y COOCH₃;
- R² es hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi con 1 a 3 átomos de C;
- R³ es un alquilo o alquileo de cadena lineal o ramificada con 4 a 20 átomos de C, que está opcionalmente mono- o polisustituido por un grupo alquilo C₁ a C₄;
- 20 R⁴ es un grupo hidroxilo;
- R⁵ es un grupo halógeno; y
- R⁶ es H o un grupo alquilo C₁ a C₄;
- y el agente antifúngico es la azoxistrobina.
11. Un método según la reivindicación 10, en el que el método comprende poner en contacto la planta con la composición antifúngica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5.
12. Una composición antifúngica, para uso en terapia o como medicamento, en la que la composición antifúngica comprende un agente antifúngico y un compuesto de fórmula I:



[Fórmula I]

en la que R¹ es un grupo seleccionado de CHO; CN; C(O)NH₂; C(O)NHCH₃; C(O)CH₃; COOH; y COOCH₃;

R² es hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi con 1 a 3 átomos de C;

R³ es un alquilo o alquileo de cadena lineal o ramificada con 4 a 20 átomos de C, que está opcionalmente mono- o polisustituido por un grupo alquilo C₁ a C₄;

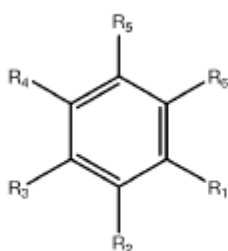
R⁴ es un grupo hidroxilo;

5 R⁵ es un grupo halógeno; y

R⁶ es H o un grupo alquilo C₁ a C₄;

en la que el agente antifúngico es azoxistrobina.

10 13. Una composición antifúngica, para uso en el tratamiento de una infección micótica en un animal o humano, en la que la infección micótica es causada por un patógeno fúngico que comprende una enzima AOX, y la composición antifúngica comprende un agente antifúngico y un compuesto de fórmula I: -



[Fórmula I]

en la que R¹ es un grupo seleccionado de CHO; CN; C(O)NH₂; C(O)NHCH₃; C(O)CH₃; COOH; y COOCH₃;

R² es hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi con 1 a 3 átomos de C;

15 R³ es un alquilo o alquileo de cadena lineal o ramificada con 4 a 20 átomos de C, que está opcionalmente mono- o polisustituido por un grupo alquilo C₁ a C₄;

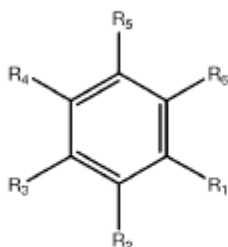
R⁴ es un grupo hidroxilo;

R⁵ es un grupo halógeno; y

R⁶ es H o un grupo alquilo C₁ a C₄;

en la que el agente antifúngico es azoxistrobina.

20 14. Una composición farmacéutica antifúngica que comprende una composición antifúngica y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en el que la composición antifúngica comprende un agente antifúngico y un compuesto de fórmula I:



[Fórmula I]

en el que R¹ es un grupo seleccionado de CHO; CN; C(O)NH₂; C(O)NHCH₃; C(O)CH₃; COOH; y COOCH₃;

25 R² es hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi con 1 a 3 átomos de C;

R³ es un alquilo o alquileo de cadena lineal o ramificada con 4 a 20 átomos de C, que está opcionalmente mono- o polisustituido por un grupo alquilo C₁ a C₄;

R⁴ es un grupo hidroxilo;

R⁵ es un grupo halógeno; y

5 R⁶ es H o un grupo alquilo C₁ a C₄;

en el que el agente antifúngico es azoxistrobina.

Figura 1

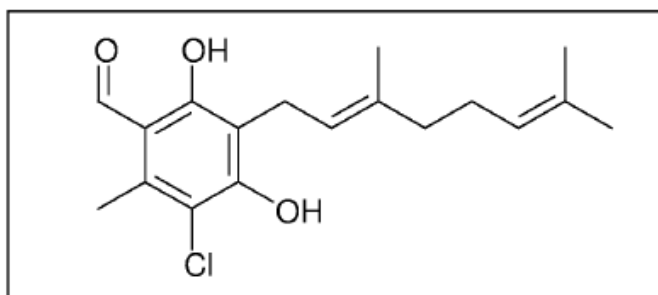


Figura 2

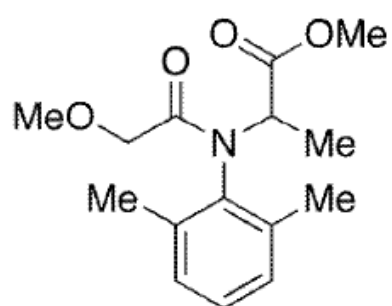


Figura 3

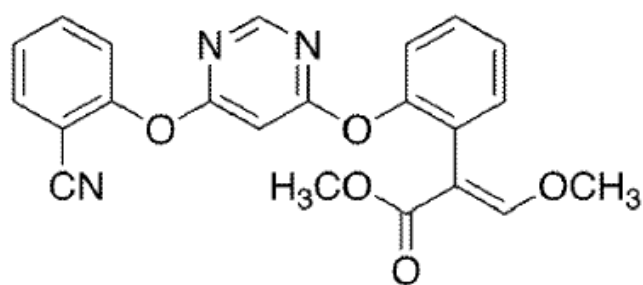


Figura 4

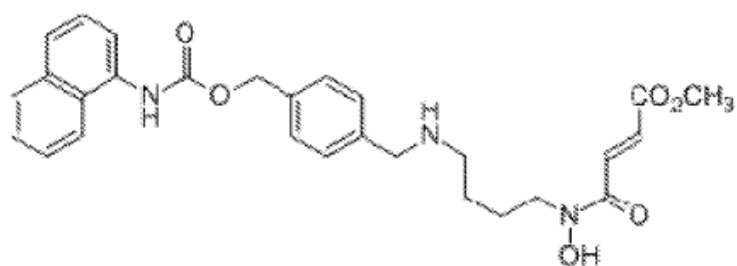


Figura 5

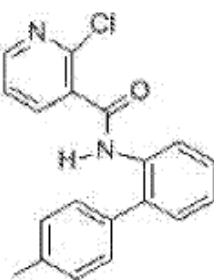


Figura 6

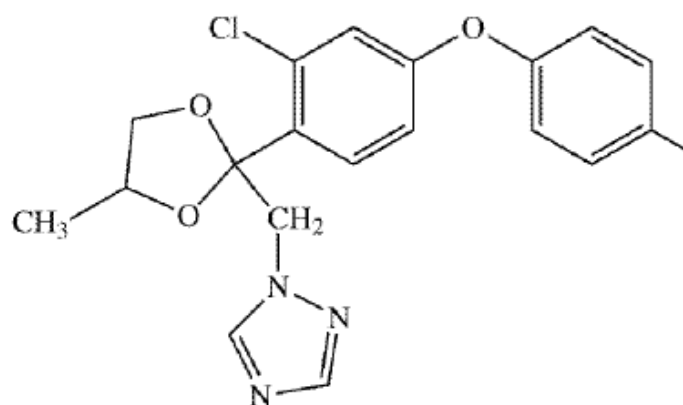


Figura 7

