



( I D ) INSTITUTO NACIONAL  
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL  
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* PT 90224 B

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 5)

A01N043/653 A

A01N043/653 C

A01N043:50 C

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) <i>Data de depósito:</i> 1989.04.07	(73) <i>Titular(es):</i> JANSSEN PHARMACEUTICA NV. TURNHOUTSEWEG 30 B-2340 BEERSE BE
(30) <i>Prioridade:</i> 1988.04.08 US 179451	
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1989.11.10	(72) <i>Inventor(es):</i> JOSEF FRANS ELISABETHA VAN GESTEL BE JAN REMI NYS BE PAUL FIRMIN MARC RUELENS BE
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 05/94 1994.05.17	(74) <i>Mandatário(s):</i> JOÃO DE ARANTES E OLIVEIRA RUA DO PATROCÍNIO 94 1350 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES SINÉRGICAS ANTI-FUNGICAS CONTENDO  
IMAZALILO

(57) *Resumo:*

[Fig.]

Descrição referente à patente de invenção de JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., belga, industrial e comercial, com sede em Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica, (inventores: Josef Frans Elisabetha Van Gestel, Jan Remi Nys e Paul Firmin Marc Ruelens, residentes na Bélgica), para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES SINÉRGICAS CONTENDO IMAZALILO".

#### DESCR I Ç Ã O

Existem diversas classes de compostos conhecidas como anti-microbianas e em particular anti-fúngicas. Entre estas classes, o grupo dos derivados de imidazol e de triazol possui interesse particular sendo diversos desses compostos frequentemente utilizados na actualidade como anti-microbianos e em particular como anti-fúngicos. Outra classe de compostos anti-fúngicos é constituída por benzimidazóis substituídos por tiazolilo.

Adicionalmente existem combinações fungicidas conhecidas constituídas por dois ou vários destes compostos activos como fungicidas. A Patente DE-A-2916853 descreve uma combinação de fenfurano, tiabendazol e de imazalilo para o tratamento dos grãos de cereais. A Patente DE-A-2922292 descreve combinações de furan-3-carboxamida, imazalilo e/ou de tiabendazol. A Patente DE-A-2823818 descreve misturas de 2.4,5-trimetil-N-fenil-3-furancarboxamida com imazalilo e/ou tiabenda-

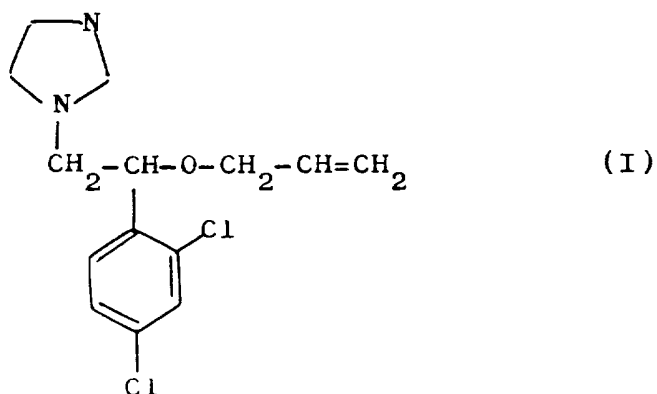
BAD ORIGINAL

zol.

Descobriu-se agora que os compostos imazalilo e propiconazol actuam sinergicamente.

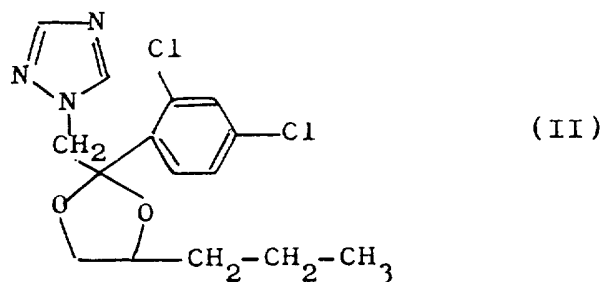
A presente invenção diz respeito às misturas ou composições sinérgicas que contenham uma quantidade eficaz anti-fúngica do composto imazalilo ou de uma sua forma de sal e de propiconazol ou de uma sua forma de sal.

O composto imazalilo anteriormente referido representa a designação genérica do composto 1-(2-(2,4-dicloro-fenil)-2-(2-propeniloxi)etil)-1H-imidazol, o qual pode ser representado pela fórmula



Este composto, a sua síntese e bem assim as suas propriedades anti-fúngicas estão descritas na Patente Norte Americana 3 658 813, agora indicada como referência.

O termo propiconazol anteriormente referido representa a designação genérica do composto 1-(2-(2,4-dicloro-fenil)-4-propil-1,3-dioxolan-2-il)-metil-1H-1,2,4-triazol, o qual se pode representar pela fórmula




~~CONFIDENTIAL~~

Este composto, a sua síntese e bem assim as suas propriedades anti-fúngicas estão descritas na Patente Norte Americana Nº 4 079 062 aqui indicada como referência.

Os ingredientes activos para utilização nas misturas ou composições de acordo com a presente invenção podem ser utilizados como misturas estereoquímicas ou como este reoisómeros puros. Em particular, o propiconazol pode aparecer na forma de isómeros 2,4-cis ou 2,4-trans. O isómero 2,4-cis utiliza-se preferencialmente nas composições da presente invenção. Também se podem utilizar misturas estereoquímicas que contenham predominantemente (mais de 50%) o isómero cis.

Os ingredientes activos (I) e (II) podem estar presentes na forma de base ou de sal, obtendo-se a última por reacção da base com o ácido apropriado. Os ácidos apropriados englobam, por exemplo, os ácidos inorgânicos tais como os ácidos halogenídricos, isto é, ácidos fluorídrico, clorídrico, bromídrico e iodídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico e semelhantes; ou os ácidos orgânicos tais como por exemplo, ácido acético, propanóico, hidrox-acético, 2-hidroxi-propanóico, 2-oxo-propanóico, etano-dióico, propano-dióico, butano-dióico, (Z)-2-butano-dióico, (E)-2-butano-dióico, 2-hidroxi-butano-dióico, 2,3-di-hidroxi-butano-dióico, 2-hidroxi-1,2,3-propano-tricarboxílico, metano-sulfónico, etano-sulfónico, benzeno-sulfónico, 4-metil-benzeno-sulfónico, ciclo-hexano-sulfâmico, 2-hidroxi-benzóico, 4-amino-2-hidroxi-benzóico e ácidos semelhantes.


O termo forma de sal engloba também os complexos metálicos que os componentes básicos (I) ou (II) possam formar. Um dos componentes pode ocorrer como complexo e o outro não; ou ambos ou os três componentes podem ocorrer na forma de um complexo; ou dois ou três dos ingredientes activos podem ocorrer na forma de um complexo misto. Os complexos metálicos anteriormente referidos são constituídos por um complexo formado entre uma ou várias moléculas do ingrediente



activo e um ou vários sal ou sais orgânicos ou de metais inorgânicos. Os exemplos dos referidos sais orgânicos ou inorgânicos englobam os halogenetos, nitratos, sulfatos, fosfatos, acetatos, trifluoro-acetatos, tricloro-acetatos, propionatos, tertratos, sulfonatos, por exemplo, metil-sulfonatos, 4-metil-fenil-sulfonatos, salicilatos, benzoatos e semelhantes de metais do segundo grupo principal do sistema periódico, por exemplo sais de magnésio ou de cálcio, do terceiro ou quanto grupos principais, por exemplo alumínio, estanho, chumbo e bem assim do primeiro ao oitavo grupos de transição do sistema periódico tais como por exemplo, crómio, manganês, ferro, cobalto, níquel, cobre, zinco e semelhantes. São preferíveis os metais pertencentes aos elementos de transição do quarto período. Os metais podem estar presentes em quaisquer das suas valências possíveis. Os complexos podem ser mono- ou poli-nucleares, e podem conter uma ou várias partes da molécula orgânica como ligações coordenadas.

A proporção entre os ingredientes activos de fórmula (I) e (II) pode variar dentro de limites relativamente amplos e dependerá da aplicação visada, mas de modo que a proporção entre os ingredientes activos seja tal que ambos possam actuar sinzrgicamente. Particularmente, faz-se observar que a proporção em peso entre os ingredientes activos (I) e (II) (imazalilo:propiconazol) deve estar situada entre 50:1 e 1:50, mais particularmente entre 20:1 e 1:20. Preferencialmente a referida proporção estará entre 10:1 e 1:10, mais preferencialmente entre 5:1 e 1:5, ou entre 1:5 e 1:1, ou entre 1:2 e 1:1.

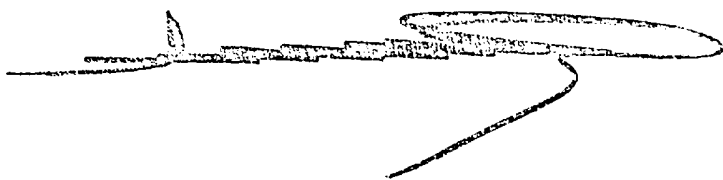
A quantidade de cada um dos ingredientes activos nas composições de acordo com a presente invenção será tal que seja possível obter um efeito sinérgico anti-fúngico. Em particular, faz-se observar que nas composições destinadas a utilização directa sobre as plantas ou aos locais onde se situem, a concentração de imazalilo, tomada como equivalente de base, estará entre 100 e 5000 ppm, em particular entre 200 e



4000 ppm ou entre 200 e 2000 ppm, mais particularmente entre 400 e 600 ppm; faz-se observar que a concentração de propiconazol, tomada como equivalente de base, está entre 200 e 1000 ppm, em particular entre 400 e 8000 ppm ou entre 400 e 4000 ppm, mais particularmente entre 800 e 1200 ppm. Todavia, quando os ingredientes activos forem formulados como ceras para utilização como cobertura ou revestimento dos frutos por exemplo, em particular citrinos, a concentração de imazalilo, tomada como equivalente de base, estará preferencialmente compreendida no intervalo entre 500-8000 ppm, em particular entre 500 e 4000 ppm, ou entre 500 e 2000 ppm ou entre 750 e 1250 ppm; a concentração de propionazol em tais ceras, tomada como equivalente de base, estará compreendida entre 1000 e 10000 ppm, em particular entre 1000 e 8000 ppm ou entre 1000 e 4000 ppm, ou entre 1500 e 2500 ppm. As referidas composições destinadas a utilização directa, em diversos casos são obtidas a partir de concentrados após diluição com meios aquosos ou orgânicos, sendo tais concentrados a serem envolvidos pela composição final conforme especificado nas definições da presente invenção.

As misturas sinérgicas da presente invenção são activas contra uma ampla variedade de fungos. Como exemplos de tais fungos é possível referir os Ascomycetes (por exemplo Venturia, Podosphaera, Erysiphe, Monilinia, Uncinula); Basidiomycetes (por exemplo, Hemileia, Rhizoctonia, Puccinia); Fungi imperfecti (por exemplo Botrytis, Helminthosporium, Rhynchosporium, Fuzarium, Septoria, Cercospora, Alternaria, Pyricularia, Pececillium, Geotrichum).

As misturas sinérgicas de acordo com a presente invenção possuem vantajosa actividade curativa, preventiva e fungicida sistémica para proteger plantas, em particular plantas de cultura. É possível utilizar as misturas da presente invenção para proteger plantas ou partes de plantas, por exemplo frutos, botões de flor, flores, frolhagens, caules, raízes, tubérculos de plantas ou plantas de cultura infecta-




das, danificadas ou destruídas por micro-organismos, pelo que as partes das plantas que se desenvolvem mais tarde ficam protegidas contra tais micro-organismos.

As misturas, de acordo com a presente invenção, demonstram actividade sistêmica. Consequentemente podem ser utilizadas para a desinfecção de sementes (frutos, tubérculos, grãos de cereais) e para tratar plantas podadas e também para combater os fungos fitopatogêneos que apareçam no solo. As misturas da presente invenção são particularmente atraativas devido à sua boa tolerância pelas plantas e por não originarem problemas ambientais.

Como exemplos da ampla variedade de plantas de cultura nas quais é possível utilizar combinações dos ingredientes activos de acordo com a presente invenção, é possível referir, por exemplo, cereais tais como o trigo, cevada, centeio, aveia, arroz, sorgo e semelhantes; beterrabas, por exemplo beterraba sacarina e beterraba de forragem; pomos e frutos de caroço e bagas, por exemplo maçãs, pêras, ameixas, pêssegos, amêndoas, cerejas, morangos, framboesas e amoras; plantas leguminosas, por exemplo feijoeiros, lentilhas, ervilhas, soja; plantas oleoginosas, por exemplo colza, mostarda, papoilas, oliveiras, girassol, coqueiros, planta do rícino, cacaeiros, amendoins; cucurbitáceas, por exemplo abóboras, jerimu, melões, pepinos, chilas; plantas fibrosas, por exemplo algodão, linho, canhamo, juta; citrinos, por exemplo laranjas, limões, toranjas, tangerinas; vegetais, por exemplo espinafres, alfaces, espargos, brassicaceas tais como repolhos e nabos, cenouras, cebolas, tomates, batatas, pimentões doces e picantes; plantas semelhantes ao loureiro, por exemplo abacateiros, caneleiras, canforeiras; ou plantas tais como as do milho, tabaco, noqueiras, cafeeiros, cana do açúcar, do chá, videiras, lúpulo, bananeiras, seringueiras, e bem assim plantas ornamentais, por exemplo flores, arbustos, árvores de folha caduca e árvores de folha perene tais como as coníferas.

Esta enumeração de plantas de cultura é proporcionada com o

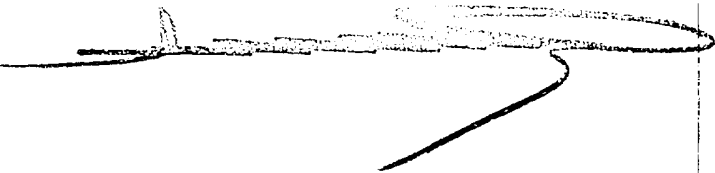


objectivo de ilustrar a invenção e não com o objectivo de a limitar.

De preferência aplicam-se as composições dos ingredientes activos de fórmulas (I) e (II) na forma de composições. Os ingredientes activos de fórmula (I) e os de fórmula (II) podem ser aplicados às plantas ou ao sítio da sua localização simultaneamente, ou podem também ser administrados sequencialmente ao longo de um período de tempo escolhido de modo que ambos os ingredientes activos possam actuar sinergicamente, por exemplo no intervalo de 24 horas. Nessas aplicações, utilizam-se os ingredientes activos opcionalmente em conjunto com adjuvantes convencionalmente utilizados na especialidade de formulação, tais como veículos, agentes tensio-activos e outros aditivos úteis. Por conseguinte, a presente invenção diz respeito também a produtos que contenham um composto de fórmula (I) ou um seu sal e um composto de fórmula (II) ou um seu sal ou suas formas estereoisoméricas ou respectivas misturas em combinação para utilização simultânea, separada ou sequencial em aplicações anti-fúngicas. Tais produtos podem estar contidos numa embalagem adequada constituída por recipientes com ambos os ingredientes activos, de preferência numa formulação adequada. Tais formulações possuem geralmente a composição anteriormente descrita para as formulações que contêm os dois ingredientes activos.

Os veículos e adjuvantes apropriados para utilização nas composições da presente invenção podem ser sólidos ou líquidos e correspondem a substâncias adequadas conhecidas na especialidade de formulação, tais como por exemplo substâncias minerais naturais ou regeneradas, solventes, dispersantes, agentes tensio-activos, agentes humectantes, agentes aglutinantes, espessantes, ligantes, fertilizantes ou agentes anti-congelamento.

Um modo particular de administração de uma composição activa contendo pelo menos um dos ingredientes acti-



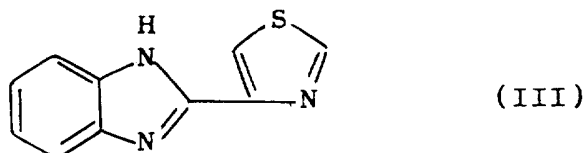
vos de fórmulas (I) e (II) consiste na administração às partes das plantas acima do solo, em particular às suas folhas (aplicação foliar). Escolhe-se o número de aplicações e as doses administradas de acordo com as condições biológicas e climáticas de vida do agente causativo. No entanto também é possível aplicar ao solo os ingredientes activos sendo introduzidos nas plantas através do sistema radicular (actividade sistêmica), no caso de o sítio da localização das plantas ser aspergido com uma composição líquida ou no caso de se adicionarem os compostos ao solo numa formulação sólida, por exemplo na forma de um granulado (aplicação ao solo). Os compostos de fórmulas (I) e (II) também podem ser utilizados para revestir sementes, no caso em que os grãos são molhados consecutivamente com uma composição líquida dos ingredientes activos ou no caso de serem revestidos com uma composição previamente combinada.

As composições da presente invenção são particularmente úteis para o tratamento de frutos após a colheita, especialmente no caso dos citrinos. Neste caso, os frutos devem ser aspergidos, mergulhados ou molhados com uma formulação líquida ou deve revestir-se o fruto com uma composição cerosa. Esta última composição cerosa prepara-se convenientemente misturando muito bem um concentrado em suspensão com uma cera adequada. As formulações para aplicações por aspersão, banho ou para molhar podem ser preparadas diluindo um concentrado em suspensão com um meio aquoso. Tais concentrados em suspensão são constituídos, na maioria dos casos, pelos ingredientes activos, por um agente dispersante ou de suspensão (agente tensio-activo), um agente espessante, uma pequena quantidade de solvente orgânico, um agente humectante, opcionalmente algum agente anti-congelante e água.

As combinações de ingredientes activos de fórmulas (I) e de (II) podem ser aplicadas geralmente como composições. Os ingredientes activos de fórmula (I) e os de fórmula (II) podem ser aplicados simultânea ou consecutivamente às

plantas ou ao sítio da sua localização, opcionalmente em mistura com adjuvantes utilizados convencionalmente na especialidade de formulação tais como por exemplo, veículos, agentes tensio-activos e outros aditivos que possam melhorar a aplicação.

Para além dos ingredientes activos anteriormente referidos de fórmula (I) e (II), as composições de acordo com a presente invenção podem conter ainda outros ingredientes activos, por exemplo outros microbiocidas, em particular fungicidas e também insecticidas, acaricidas, nematocidas, herbicidas, reguladores do crescimento das plantas e fertilizantes. Em particular, as composições de acordo com a presente invenção podem conter fungicidas adicionais e preferencialmente podem conter o fungicida tiabendazol ou um seu sal. Tiabendazol é a designação genérica do composto 2-(4-tiazolil)-1H-benzimidazol, o qual pode ser representado pela fórmula



Este composto, a sua síntese e bem assim as suas propriedades anti-fúngicas encontram-se descritas na Patente dos Estados Unidos Nº 3 017 415 que aqui se indica como referência. O ingrediente activo tiabendazol pode estar presente na sua forma simples ou na forma de sal, ou ainda na forma de sal, ou ainda na forma de sal de adição de ácido, sal de adição de base ou como complexo metálico conforme anteriormente descrito. Em alguns casos é possível obter um efeito sinérgico adicional entre o tiabendazol e os outros ingredientes activos. Nas composições que contêm tiabendazol de acordo com a presente invenção, a proporção em peso entre o tiabendazol e o ingrediente activo de fórmula (I) ou (II) que pelo menos esteja presente, não excede 50:1 e em particular estará compreendida no intervalo entre 20:1 e 1:1, mais particularmente entre 5:1 e 1:1. A concentração de tiabendazol, tomado


~~CONFIDENTIAL~~

como equivalente de base, na composição utilizada para tratar directamente as plantas ou o sítio da sua localização, ou em particular para tratar frutos, estará compreendida entre 200 e 10000 ppm, em particular entre 400 e 8000 ppm ou entre 400 e 4000 ppm, mais particularmente entre 750 e 1250 ppm. No caso das ceras para tratamento de frutos, a concentração de tiabendazol estará compreendida no intervalo entre 1000 e 10000 ppm, em particular entre 1000 e 8000 ppm ou entre 1000 e 4000 ppm, ou entre 1500 e 2500 ppm.

Os ingredientes activos de fórmula (I), (II) e (III) são utilizados numa forma não modificada ou, preferencialmente, em conjunto com adjuvantes utilizados convencionalmente na especialidade de formulação. Consequentemente faz-se a sua formulação de acordo com procedimentos conhecidos na especialidade para os concentrados emulsionáveis, soluções diluíveis ou directamente aspergíveis, emulsões diluíveis, pós humedecíveis, pós solúveis, poeiras, granulados e também em cápsulas, em substâncias poliméricas, por exemplo. Tal como sucede com a natureza das composições, faz-se a escolha dos métodos de aplicação tais como a aspersão, atomização, pulverização, dispersão ou rega de acordo com os objectivos visados e conforme as circunstâncias prevalectes.

Faz-se a preparação das formulações, isto é, composições, preparações ou misturas que contenham os ingredientes activos e, quando apropriado, um adjuvante sólido ou líquido, por um processo conhecido, por exemplo misturando homogeneamente e/ou triturando os ingredientes activos com expansores, por exemplo solventes, veículos sólidos e quando apropriado com compostos tensio-activos.

Os solventes adequados são os hidrocarbonetos aromáticos, de preferência as fracções que contenham 8 a 12 átomos de carbono, por exemplo misturas de dimetil-benzeno ou naftalenos substituídos, ftalatos tais como ftalato dibutílico ou ftalato dioctílico, hidrocarbonetos alifáticos ou alicíclicos.




clicos tais como ciclo-hexano ou parafinas, alcoóis e respectivos éteres e ésteres, tais como etanol, etileno-glicol, éter mono-etílico ou mono-metílico de etileno-glicol, cetonas tais como ciclo-hexanona, solventes fortemente polares como N-metil-2-pirrolidona, dimetil-sulfóxido ou dimetil-formamida, e bem assim os óleos vegetais ou os óleos vegetais epoxidados tais como óleo de coco ou óleo de soja epoxidado; ou água.

Os veículos sólidos utilizados, por exemplo para as poeiras e para os pós dispersíveis, são normalmente de enchimento minerais naturais tais como a calcite, talco, caulino, montmorilonite ou atapulgite. No sentido de melhorar as propriedades físicas também é possível adicionar ácido silícico altamente dispersado ou polímeros absorventes altamente dispersados. Os veículos absorventes granulados adequados são do tipo poroso, por exemplo pedra pomes, tijolo partido, sepiolite ou bentonite; e os veículos não absorventes adequados são materiais como a calcite ou a areia. Além disso, é possível utilizar um grande número de materiais pré-granulados de natureza inorgânica ou orgânica, especialmente dolomite ou resíduos de plantas pulverizados.

Os compostos tensio-ativos adequados que se utilizam nas composições da presente invenção são agentes tensio-ativos não iônicos, catiônicos e/ou aniônicos que possuem boas propriedades emulsionantes, dispersantes e humectantes. O termo "agente tensio-ativo" designará também as misturas de agentes tensio-ativos

Os agentes tensio-ativos aniônicos adequados podem ser sabões solúveis em água e compostos tensio-ativos sintéticos solúveis em água.

Os sabões adequados são sais de metais alcalinos, de metais alcalino-terrosos ou sais de amônio insubstituído ou substituído de ácidos gordos superiores ( $C_{10}-C_{22}$ ), por exemplo sais de sódio ou de potássio de ácido oleico ou




esteárico, ou de misturas de ácidos gordos naturais que possam ser obtidos, por exemplo, a partir de óleo de coco ou de óleo de polpa de madeira.

Em adição é possível referir também os sais de metil-aurino de ácido gordo.

Contudo utiliza-se mais frequentemente os designados agentes tensio-activos sintéticos, especialmente sulfonatos gordos, sulfatos gordos, derivados de benzimidazol sulfonados ou sulfonatos de alquil-arilo. Os sulfonatos ou sulfatos gordos utilizam-se normalmente na forma de sais de metal alcalino, de sais de metal alcalino-terroso ou sais de amónio insubstituído ou substituído e contêm um radical alquilo que possui entre 8 e 22 átomos de carbono, sendo o referido radical alquilo constituído também por radicais derivados de radicais acilo, por exemplo o sal de sódio ou de cálcio do ácido ligno-sulfónico, de sulfato de dodecilo ou uma mistura de sulfatos de álcool gordo obtidos a partir de ácidos gordos naturais. Estes compostos englobam também os sais de ésteres de ácido sulfúrico e ácidos sulfónicos de álcool gordo/aductos de óxido de etileno. Os derivados de benzimidazol sulfonados contêm preferencialmente dois grupos de ácido sulfónico e um radical de ácido gordo contendo entre 8 e 22 átomos de carbono. Os exemplos de sulfonatos de alquil-arilo são os sais de sódio, cálcio ou de trietanol-amina de ácido dodecil-benzeno-sulfónico, de ácido dibutil-naftaleno-sulfónico, ou de um produto de condensação formaldeído/ácido naftaleno-sulfónico. Também são adequados os fosfatos correspondentes, por exemplo os sais do éster de ácido fosfórico de um aducto de p-nonil-fenol com 4 a 14 moles de óxido de etileno, ou fosfolípidos.

Os agentes tensio-activos não iónicos são preferencialmente derivados de éter poliglicólico de álcoois alifáticos ou ciclo-alifáticos, ou ácidos gordos saturados ou insaturados e alquil-fenóis, contendo os referidos derivados entre 3 e 10 grupos éter glicólico e entre 8 e 20 átomos de car-




bono no radical hidrocarboneto (alifático) e entre 6 e 18 átomos de carbono no radical alquilo dos alquil-fenóis.

São ainda agentes tensio-activos não iónicos adequados os aductos solúveis em água de óxido de polietileno com polipropileno-glicol, etileno-diamino-poli-propileno-glicol contendo entre 1 e 10 átomos de carbono na cadeia do alquilo, contendo os referidos aductos entre 20 e 250 grupos de éter etileno-glicólico e entre 10 e 100 grupos éter propileno-glicólico. Estes compostos contêm normalmente entre 1 e 5 unidades de etileno-glicol por unidade de propileno-glicol.

Os exemplos representativos de agentes tensio-activos não iónicos são nonil-fenol-polietoxi-etanóis, éteres poliglicólicos de óleo de rícino, aductos de óxido de polietileno/polipropileno, tributil-fenoxi-polietoxi-etanol, polietileno-glicol e octil-fenoxi-polietoxi-etanol. Os ésteres de ácido gordo de polietileno-sorbitano, tais como o trioleato de poli-oxietileno-sorbitano são também agentes tensio-activos não iónicos adequados.

Os agentes tensio-activos catiónicos são preferencialmente sais de amónio quaternário que contêm como N-substituinte pelo menos um radical alquilo ( $C_8-C_{22}$ ) e como substituintes adicionais alquilo inferior insubstituído ou halogenado, radicais benzilo ou radicais hidroxi-alquilo inferior. Os sais encontram-se preferencialmente na forma de halogenetos, sulfatos de metilo ou sulfatos de etilo, por exemplo cloreto de estearil-trimetil-amónio ou brometo de benzil-di(2-cloro-etil)etil-amónio.

Os agentes tensio-activos vulgarmente utilizados na especialidade de formulação encontram-se descritos por exemplo nas publicações seguintes: "McCutcheon's Detergents and Emulsifiers Annual", MC Publishing Corp., Ridgewood, New Jersey, 1981; H. Stache, "Tensid-Taschenbuch", 2ª Edição, C. Hanser Verlag, Munich & Vienna, 1981, M. and J. Ash, "Encyclo



pedia of Surfactants", Vol. I-III, Chemical Publishing Co., New York, 1980-81".

São aditivos particularmente vantajosos e úteis para melhorar a aplicação e para reduzir a dose de ingredientes activos os fosfolípidos naturais (de animais ou de plantas) ou sintéticos do tipo cefalina ou lecitina tais como por exemplo, fosfatidil-etanol-amina, fosfatidil-serina, fosfatidil-glicerina, lisolecitina, ou cardiolipina. Tais fosfolípidos podem ser obtidos a partir de células de animais ou de plantas, em particular a partir de tecidos do cérebro, do coração ou do fígado, gema de ovo ou soja. Os fosfolípidos apropriados são por exemplo as misturas de fosfatidil-clorina. Os fosfolípidos sintéticos são por exemplo dioctanil-fosfatidil-colina e dipalmitoil-fosfatidil-colina.

Como aspecto adicional da presente invenção proporciona-se um método para combater os fungos, o qual consiste em tratar as plantas e o sítio da sua localização sequencialmente ou simultaneamente com uma quantidade eficaz fungicida de imazalilo ou de um seu sal e com propiconazol, com um seu sal ou estereoisómero ou uma mistura estereoisomérica, e opcionalmente com outros fungicidas, em particular com tiabendazol ou um seu sal.

Pode demonstrar-se a actividade sinérgica do imidazolilo e do propiconazol in vitro mas também in vivo, por exemplo em laranjas que foram inoculadas com Geotrichum candidum por exemplo, e que se mergulham numa formulação líquida adequada contendo os dois ingredientes activos.

Os exemplos seguintes pretendem ilustrar sem limitar o âmbito da presente invenção em todos os seus aspectos.

## EXEMPLOS

### A) EXEMPLOS DE COMPOSIÇÃO

Em todos os exemplos as percentagens são em peso.

#### Exemplo 1: Pós humedecíveis

	a)	b)	c)
Propiconazol	10%	25%	0,25%
imazalilo	10%	25%	0,25%
ligno-sulfonato de sódio	5%	5%	5%
lauril-sulfato de sódio	3%	-	-
di-isobutil-naftaleno-sulfonato de sódio	-	6%	6%
éter de octil-fenol-polietileno-glicol (7-8 moles de óxido de etileno)	-	2%	2%
ácido silícico altamente dispersado	5%	27%	27%
caulino	67%	10%	-
cloreto de sódio	-	-	59,5%

Mistura-se bem o ingrediente activo com os adjuvantes e tritura-se completamente a mistura num moíno adequado, proporcionando pós humedecíveis que podem ser diluídos com água para proporcionarem suspensões na concentração desejada.

#### Exemplo 2: Concentrados emulsionáveis

	a)	b)	c)	d)	e)
propiconazol	5%	4%	0,5%	0,4%	-
imizalilo	5%	2%	0,5%	0,2%	2%
tiabendazol	-	4%	-	0,4%	2%
éter de octil-fenol-polietileno-glicol (4-5 moles de óxido de etileno)	3%	3%	3%	3%	3%
dodecil-benzeno-sulfonato de cálcio	3%	3%	3%	3%	3%
éter poliglicólico de óleo de rícino (36 moles de óxido de etileno)	4%	4%	4%	4%	4%

ciclo-hexanona	30%	30%	10%	10%	20%
mistura de dimetil-benzeno	50%	50%	79%	79%	66%
				a)	b)
propiconazol				5%	2,5%
imazalilo				5%	2,5%
dodecil-benzeno-sulfonato de cálcio				5%	8%
éster polietileno-glicólico de óleo de rícino (36 moles de óxido de etileno)				5%	-
éster de tributil-fenol-polietileno-glicol (30 moles de óxido de etileno)				-	12%
ciclo-hexanona					
mistura de dimetil-benzeno				80%	60%

É possível obter emulsões de qualquer concentração pretendida a partir deste concentrado por diluição com água.

Exemplo 3: Poeiras

	a)	b)
propiconazol	0,05%	0,5 %
imazalilo	0,05%	0,5%
talco	99,9%	-
caulino	-	99%

Obtêm-se poeiras utilizáveis misturando o ingrediente activo com os veículos e triturando a mistura num moinho adequado.

Exemplo 4: Granulados de extrusão

	a)	b)
propiconazol	5%	0,5%
imazalilo	5%	0,5%
ligno-sulfato de sódio	2%	2%
carboxi-metil-celulose	1%	1%
caulino	87%	96%

Misturou-se o ingrediente activo e triturou-se com os adjuvantes e seguidamente humedeceu-se a mistura com água. Fez-se a extrusão da mistura e secou-se numa corrente de ar.

	a)	b)
propiconazol	2,5%	5%
imazalilo	2,5%	5%
caulino	94%	-
ácido silícico altamente disperso	1%	-
atapulgite	-	90%

Dissolveu-se o ingrediente activo em dicloro-metano, aspergiu-se a solução sobre o veículo e seguidamente evaporou-se o solvente no vácuo.

Exemplo 5: Granulado revestido

propiconazol	1,5%
imazalilo	1,5%
polietileno-glicol (peso molar 200)	2%
caulino	95%

Num misturador aplicou-se uniformemente o ingrediente activo finamente triturado ao caulino humedecido com polietileno-glicol. Por este processo foram obtidos granulados revestidos não pulverulentos.

Exemplo 6: Concentrado em suspensão

	a)	b)	c)	d)
Propiconazol	20%	16%	2,5%	2%
imazalilo	20%	8%	2,5%	1%
tiabendazol	0%	16%	0%	2%
etileno-glicol	10%	10%	10%	10%
éter de nonil-fenol-polietileno-glicol (15 moles de óxido de etileno)	6%	6%	1%	1%

ligno-sulfato de sódio	10%	10%	5%	5%
carboxi-metil-celulose	1%	1%	1%	1%
solução aquosa de formaldeído a 37%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%
emulsão aquosa de óleo de silicone a 75%	0,8%	0,8%	0,8%	0,8%
água	32%	32%	77%	77%

Misturou-se intimamente o ingrediente activo finamente triturado com os adjuvantes proporcionando um concentrado de suspensão a partir do qual é possível obter qualquer concentração desejada por diluição com água.


	a)	b)
propiconazol	5%	2,5%
imazalilo	5%	2,5%
éter de etileno-glicol-mono-etílico	-	-
polietileno-glicol (MG 400)	70%	-
N-metil-2-pirrolidona	20%	-
óleo de coco epoxidado	-	1%
destilado de petróleo (intervalo de ebulição 160-190°)	-	94%

As soluções são edequadas para aplicação na forma de gotas minúsculas.

### C. Exemplos Biológicos

#### Exemplo 7

Faz-se o ensaio da actividade dos compostos in vitro - isolados ou em misturas - em pequenos pratos de Petri (55 mm de diâmetro) contendo 7,2 ml de agar de dextrose de batata. Preparam-se soluções de reserva dos compostos em etanol a 50% em balões esterilizados. Fazem-se novas diluições com água destilada esterilizada. Adicionam-se as soluções de ensaio (num volume de 0,8 ml) ao PDA imediatamente antes da solidificação do meio ( $\pm$ ) 50°C. A concentração final dos compostos de ensaio apresenta-se na Tabela 1.

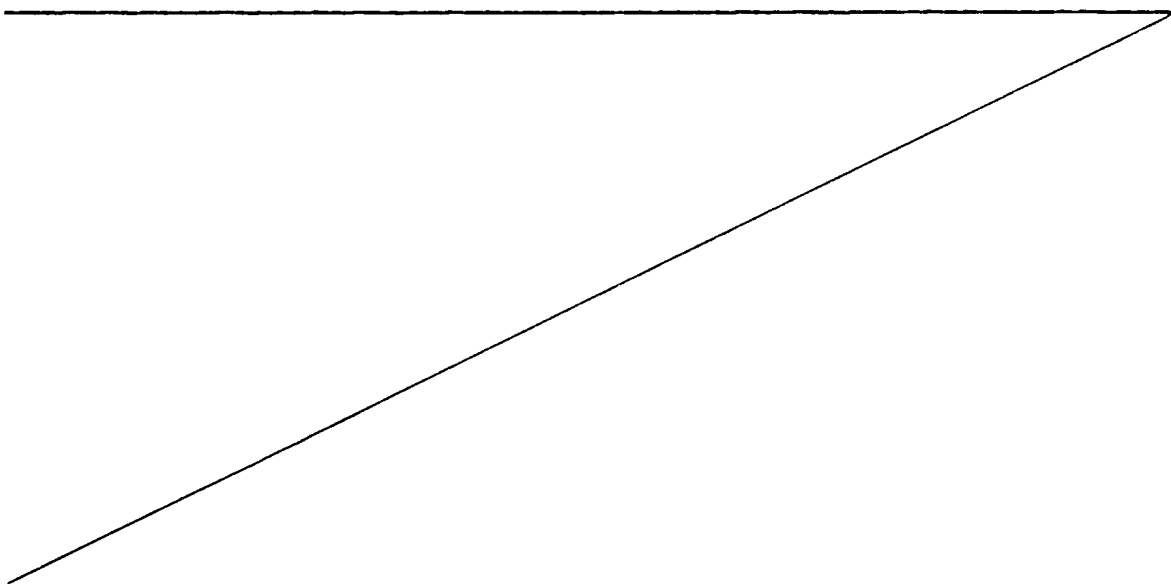



Utiliza-se como fungo para o teste Penecillium italicum que é o agente causador do bolor azul nos citrinos. Prepara-se o inócuo fazendo uma suspensão de uma quantidade de conídios em água destilada esterilizada. Inocula-se cada prato de Petri no seu centro por meio de uma agulha previamente mergulhada na suspensão de esporos. Avalia-se a actividade dos compostos medindo o diâmetro dos fungos desenvolvidos ao fim de 5 dias a  $20^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ .

Calculam-se as actividades relativas assumindo o valor de 100% no caso de não haver desenvolvimento dos fungos (o diâmetro é de 0 mm). Calcula-se as actividades esperadas E utilizando a conhecida fórmula de Colby: (Colby, S.R. Weeds 1967, 15: 20-22).

$$E = X + Y - \frac{X \cdot Y}{100}$$

em que X e Y exprimem as actividades relativas obtidas para cada um dos ingredientes activos anteriormente testados. Pode reconhecer-se a existência de um efeito sinérgico se a actividade encontrada exceder a actividade calculada. O Quadro seguinte apresenta as actividades relativas e as actividades calculadas para diversas misturas de compostos de fórmula (I) e (II) ou (III).






R E S U M O

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES  
SINÉRGICAS CONTENDO IMAZALILO"

A invenção refere-se a um processo para a preparação de uma composição antifúngica que compreende incorporar-se imazalilo ou um seu sal e propiconazol, um sal, um estereoisómero ou uma sua mistura estereoisomérica, misturados intimamente com um veículo, numa quantidade que produz um efeito antifúngico sinérgico, estando a proporção em peso entre ambos os ingredientes activos, na gama de 50:1 a 1:50.

.  
. .  
.



REIVINDICAÇÕES

- 1ª -

Processo para a preparação de uma composição anti-fúngica, caracterizado por se incorporar imazalilo ou um seu sal e propiconazol, um sal, um estereoisómero ou uma sua mistura estereoisomérica, misturados intimamente com um veículo, numa quantidade que produz um efeito anti-fúngico sinérgico, estando a proporção em peso entre ambos os ingredientes activos, na gama de 50:1 a 1:50.

- 2ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a razão em peso entre ambos os ingredientes activos estar compreendida entre 10:1 e 1:10.

- 3ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a proporção em peso de ambos os ingredientes activos estar na gama de 5:1 a 1:5.

- 4ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a proporção em peso de ambos os ingredientes

- 21 -

activos estar na gama de 1:5 a 1:1 (imazalilo:propiconazole).

- 5ª -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 e 2, caracterizado por se incorporar como um ingrediente activo adicional o tiabendazol.

- 6ª -

Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por a razão em peso entre tiabendazol e o menor dos outros ingredientes activos não exceder 50.

- 7ª -

Processo para a preparação de uma composição anti-fúngica caracterizada por se incorporar desde 400 até 5000 ppm de imazalilo tomado como base equivalente ou um seu sal e desde 200 até 10.000 ppm de propiconazole, de um seu sal, de um seu estereoisómero ou de uma mistura estereoisomérica, intimamente misturados com um veículo.

A requerente declara que o primeiro pedido desta patente foi apresentado nos Estados Unidos da América em 8 de Abril de 1988, sob o número de série 179,451.

Lisboa, 7 de Abril de 1989

O AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

- 22 -