

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2003.06.11	(73) Titular(es): BAYER CROPSCIENCE AKTIENGESELLSCHAFT ALFRED-NOBEL-STRASSE 50 40789 MONHEIM DE
(30) Prioridade(s): 2002.06.24 DE 10228103	
(43) Data de publicação do pedido: 2005.03.30	
(45) Data e BPI da concessão: 2008.01.16 072/2008	(72) Inventor(es): MANFRED JAUTELAT DE ULRIKE WACHENDORFF-NEUMANN DE ASTRID MAULER-MACHNIK DE GRAHAM HOLMWOOD DE
	(74) Mandatário: MANUEL ANTÓNIO DURÃES DA CONCEIÇÃO ROCHA AV LIBERDADE, Nº. 69 1250-148 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **COMBINAÇÕES DE SUBSTÂNCIAS ACTIVAS FUNGICIDAS**

(57) Resumo:

RESUMO**"COMBINAÇÕES DE SUBSTÂNCIAS ACTIVAS FUNGICIDAS"**

A invenção descreve uma nova combinação de substâncias activas, constituída por O-metil-oxima do éster metílico do ácido 2-[α -{[(α -metil-3-trifluorometilbenzil)-imino]-oxi}-o-tolil]-glioxílico de fórmula estrutural (I) e pelas substâncias activas de fórmulas estruturais (II) e (III) descritas na memória descritiva, a qual possui propriedades fungicidas excelentes.

DESCRIÇÃO

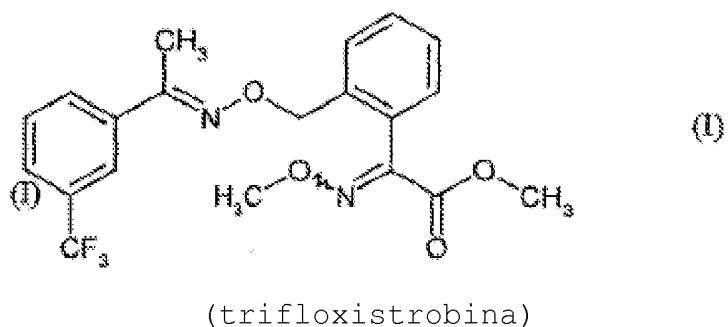
"COMBINAÇÕES DE SUBSTÂNCIAS ACTIVAS FUNGICIDAS"

A presente invenção diz respeito a uma nova combinação de substâncias activas, a qual compreende, por um lado, o composto O-metil-oxima do éster metílico do ácido 2-[α -{[(α -metil-3-trifluorometilbenzil)-imino]-oxi}-o-tolil]-gloxílico conhecido e, por outro lado, outras substâncias activas conhecidas e é bastante adequada para o combate a fungos fitopatogénicos.

É do conhecimento geral que a O-metil-oxima do éster metílico do ácido 2-[α -{[(α -metil-3-trifluorometilbenzil)-imino]-oxi}-o-tolil]-gloxílico possui propriedades fungicidas (cf. EP-A-460 575). A actividade desta substância é boa; no entanto, nem sempre é satisfatória para valores baixos de taxas de aplicação.

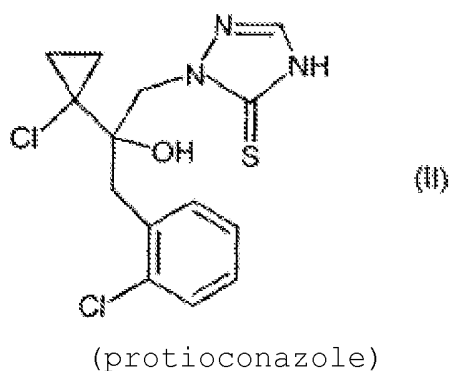
Além disso, também já se sabe que é possível utilizar diversos derivados de azole para o combate a fungos (cf. Pesticide Manual, 11^a Edição (1997), página 1144; WO 96/16048). No entanto, também a actividade destas substâncias nem sempre é satisfatória para valores baixos de taxas de aplicação.

Concluiu-se agora que a nova combinação de substâncias activas constituída por O-metil-oxima do éster metílico do ácido 2-[α -{[(α -metil-3-trifluorometilbenzil)-imino]-oxi}-o-tolil]-gloxílico de fórmula estrutural (I)



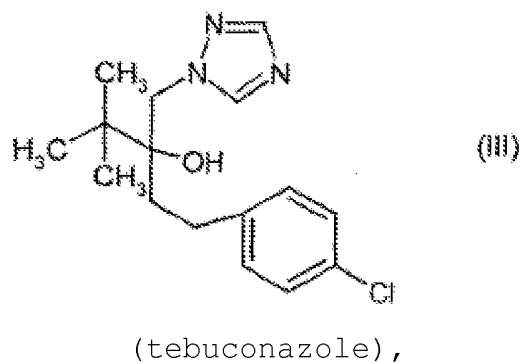
e

(1) o composto de fórmula estrutural (II)



e

(2) o composto de fórmula estrutural (III)



possui propriedades fungicidas excelentes.

De um modo surpreendente, a actividade fungicida da combinação de substâncias activas de acordo com a invenção, constituída por três substâncias activas, é consideravelmente superior à soma das actividades das substâncias activas individuais ou à actividade das misturas da técnica

anterior constituídas pelo menos por duas substâncias activas. Assim, não se trata apenas da soma de actividades, mas sim de um verdadeiro efeito sinérgico inesperado.

Os componentes que se encontram presentes na combinação de substâncias activas de acordo com a invenção, para além da substância activa de fórmula estrutural (I), também são conhecidos. Mais especificamente, as substâncias activas encontram-se descritas nas publicações seguintes:

composto de fórmula estrutural (I): EP-A-460 575

composto de fórmula estrutural (II): WO 96/16048

composto de fórmula estrutural (III): EP-A-040 345.

De igual modo, as combinações de substâncias activas a seguir descritas também são conhecidas:

combinação de substâncias activas que compreende os compostos de fórmulas estruturais (I) e (II): WO 97/00012

combinação de substâncias activas que compreende os compostos de fórmulas estruturais (II) e (III): WO 98/47367.

Quando as substâncias activas se encontram presentes em determinadas proporções em peso na combinação de substâncias activas de acordo com a invenção, então o efeito sinérgico é particularmente pronunciado. No entanto, as proporções em peso das substâncias activas na combinação de substâncias activas podem variar num intervalo bastante amplo.

De um modo geral, por cada 1 parte em peso de substância activa de fórmula estrutural (I), encontram-se presentes

entre 0,1 e 10 partes em peso e de preferência entre 0,2 e 5 partes em peso de substância activa de fórmula estrutural (II) e

entre 0,1 e 10 partes em peso e de preferência entre 0,2 e 5 partes em peso de substância activa de fórmula estrutural (III).

A combinação de substâncias activas de acordo com a invenção possui propriedades fungicidas excelentes e pode ser utilizada para combater fungos fitopatogénicos, tais como *Plasmodiophoromycetes*, *Oomycetes*, *Chytridiomycetes*, *Zygomycetes*, *Ascomycetes*, *Basidiomycetes*, *Deuteromycetes*, etc..

A combinação de substância activa de acordo com a invenção, é particularmente adequada para o combate de doenças dos cereais, tais como *Erysiphe*, *Cochliobolus*, *Pyrenophora*, *Rhynchosporium*, *Septoria*, *Fusarium*, *Pseudocercospora* e *Leptosphaeria*, para o combate de infecções fúngicas em culturas não cerealíferas, tais como vinha, frutos, amendoins e vegetais, por exemplo, *Phytophthora*, *Plasmopara* e *Pythium*, e fungos do míldio penugento, tais como, por exemplo, *Sphaerotheca* ou *Uncinula*, bem como organismos que causam as manchas foliares, tais como *Venturia*, *Alternaria* e *Septoria*, e ainda *Rhizoctonia*, *Botrytis*, *Sclerotinia* e *Sclerotium*.

A boa tolerância da combinação de substâncias activas demonstrada pelas plantas, nas concentrações necessárias para o combate às doenças das plantas, permite o tratamento das partes aéreas das plantas, dos propágulos, das sementes e do solo. A combinação de substâncias activas de acordo com a invenção pode ser utilizada para aplicação foliar ou para o revestimento de sementes.

A combinação de substâncias activas de acordo com a invenção também pode se utilizada para aumentar a produção

das colheitas. Além disso, exibe uma toxicidade reduzida e é bem tolerada pelas plantas.

De acordo com a invenção, é possível tratar todas as plantas e partes de plantas. O termo "plantas", aqui utilizado, designa todas as plantas e populações de plantas, tais como plantas selvagens ou plantas de cultura desejadas e indesejadas (incluindo as plantas de cultura que ocorrem naturalmente). Como plantas de cultura é possível referir as plantas que podem ser obtidas por métodos convencionais de cultura e optimização ou por métodos de biotecnologia e engenharia genética ou por uma combinação de tais métodos, incluindo as plantas transgénicas e as variedades de plantas que podem ou não estar protegidas por direitos de obtenção vegetal. O termo "partes de plantas" pretende designar todas as partes e órgãos aéreos e subterrâneos das plantas, tais como rebentos, folhas, flores e raízes, sendo possível referir como exemplos específicos as folhas, agulhas, caules, troncos, flores, carpóforos, frutos e sementes e ainda raízes, tubérculos e rizomas. As partes de plantas também compreendem o material de colheita e o material de propagação vegetativo e generativo, por exemplo, estacas, tubérculos, rizomas, estilhas enraizadas e sementes.

O tratamento de plantas e partes de plantas com as substâncias activas de acordo com a invenção é efectuado directamente ou por acção sobre o seu ambiente, habitat ou espaço de armazenagem, em conformidade com métodos de tratamento convencionais, por exemplo, por imersão, pulverização, evaporação, atomização, disseminação, aplicação por pincelagem e no caso do material de propagação, em particular no caso das sementes, por revestimento com uma ou várias camadas.

A combinação de substâncias activas de acordo com a invenção pode ser convertida em formulações convencionais, tais como soluções, emulsões, suspensões, pós, espumas, pastas, granulados, aerossóis e microencapsulações em substâncias poliméricas e em composições de revestimento para sementes, bem como formulações ULV.

Estas formulações são preparadas de um modo conhecido, *v.g.*, misturando as substâncias activas ou as combinações de substâncias activas com expansores, ou seja, solventes líquidos, gases liquefeitos sob pressão e/ou veículos sólidos, utilizando facultativamente agentes tensioactivos, isto é, emulsionantes e/ou dispersantes, e/ou formadores de espuma. No caso de se utilizar água como expansor, então também é possível utilizar, por exemplo, solventes orgânicos como solventes auxiliares. Como solventes líquidos adequados refere-se essencialmente: compostos aromáticos, tais como xileno, tolueno ou alquilnaftalenos, compostos aromáticos clorados ou hidrocarbonetos alifáticos clorados, tais como clorobenzenos, cloroetilenos ou cloreto de metileno, hidrocarbonetos alifáticos, tais como ciclo-hexano ou parafinas, *v.g.*, fracções de petróleo, álcoois, tais como butanol ou glicol e seus éteres e ésteres, cetonas, tais como acetona, metil-etil-cetona, metil-isobutil-cetona ou ciclo-hexanona, solventes fortemente polares, tais como dimetilformamida e dimetilsulfóxido, bem como água. Por expansores ou veículos gasosos liquefeitos pretende-se designar os líquidos que são gasosos à temperatura ambiente e à pressão atmosférica, por exemplo, propulsores de aerossóis, tais como butano, propano, azoto e dióxido de carbono. Como veículos sólidos adequados refere-se: *v.g.*, pós de rochas naturais, tais como caulino, argilas, talco,

cré, quartzo, atapulgite, montmorilonite ou terras de diatomáceas, e pós de rochas sintéticas, tais como sílica finamente dividida, alumina e silicatos. Como veículos sólidos adequados para granulados refere-se: rochas naturais moídas e fraccionadas, tais como calcite, mármore, pedra-pomes, sepiolite e dolomite, bem como granulados sintéticos de farinhas inorgânicas e orgânicas e granulados de material orgânico, tal como serradura, cascas de coco, espigas de milho e caules de tabaco. Como emulsionantes e/ou formadores de espuma adequados refere-se: *v.g.*, emulsionantes não iônicos e aniônicos, tais como ésteres de ácidos gordos de polioxietileno, éteres de ácidos gordos de polioxietileno, por exemplo, éteres de alquilaril-poliglicol, sulfonatos de alquilo, sulfatos de alquilo, sulfonatos de arilo, bem como albumina hidrolisada. Como dispersantes adequados refere-se: *v.g.*, águas-mãe residuais de lignossulfite e metilcelulose.

Nas formulações é possível utilizar agentes de adesão, tais como carboximetilcelulose e polímeros naturais e sintéticos sob a forma de pós, grânulos ou látices, tais como goma arábica, álcool polivinílico e acetato de polivinilo, bem como fosfolípidos naturais, tais como cefalinas e lecitinas, e fosfolípidos sintéticos. Os óleos minerais e vegetais são outros aditivos possíveis.

É possível utilizar corantes, tais como pigmentos inorgânicos, *v.g.*, óxido de ferro, óxido de titânio e azul da Prússia, e corantes orgânicos, tais como, corantes de alizarina, azo e ftalocianina de metais, e nutrientes vestigiais, tais como sais de ferro, manganês, boro, cobre, cobalto, molibdênio e zinco.

Geralmente, as formulações contêm entre 0,1% e 95% em peso de substâncias activas e de preferência entre 0,5% e 90%.

A combinação de substâncias activas de acordo com a invenção, tal qual ou nas suas formulações, também pode ser utilizada em mistura com fungicidas, bactericidas, acaricidas, nematocidas ou insecticidas conhecidos, por exemplo, para alargar o seu espectro de actividade ou para evitar o desenvolvimento de resistência.

Também é possível obter uma mistura com outras substâncias activas conhecidas, tais como herbicidas, ou com fertilizantes e reguladores do crescimento.

A combinação de substâncias activas pode ser utilizada tal qual, sob a forma das suas formulações ou nas formas de utilização preparadas a partir destas, tais como soluções, concentrados emulsionáveis, emulsões, suspensões, pós humectáveis, pós solúveis e granulados prontos a utilizar. A sua aplicação é efectuada de um modo convencional, *v.g.*, por rega, pulverização, atomização, disseminação, dispersão, revestimento a seco, revestimento a húmido, revestimento com líquido, revestimento por sedimentação ou incrustação.

Quando se utiliza a combinação de substâncias activas de acordo com a invenção, as taxas de aplicação podem variar num intervalo relativamente amplo, em função do tipo de aplicação. Para o tratamento de partes de plantas, as taxas de aplicação da combinação de substâncias activas estão geralmente compreendidas entre 0,1 e 10 000 g/ha e de preferência entre 10 e 1000 g/ha. Para o revestimento de sementes, as taxas de aplicação da combinação de substâncias activas estão geralmente compreendidas entre 0,001 e 50 g por quilograma de semente e de preferência

entre 0,01 e 10 g por quilograma de semente. Para o tratamento do solo, as taxas de aplicação da combinação de substâncias activas estão geralmente compreendidas entre 0,1 e 10 000 g/ha e de preferência entre 1 e 5000 g/ha.

A boa actividade fungicida da combinação de substâncias activas de acordo com a invenção é evidenciada adiante, nos exemplos. Embora as substâncias activas individuais exibam uma fraca actividade fungicida, as combinações de três substâncias activas têm uma actividade que ultrapassa a soma das actividades individuais.

Nos fungicidas, há sempre um efeito sinérgico quando a actividade fungicida da combinação de substâncias activas ultrapassa o total das actividades das substâncias activas aplicadas individualmente.

A actividade prevista para uma dada combinação de 2 ou 3 substâncias activas pode ser calculada de acordo com S.R. Colby ("Calculating Synergistic and Antagonistic Responses of Herbicide Combinations", Weeds 1967, 15, 20-22), do modo seguinte:

no caso de

o símbolo X representar o grau de eficácia quando se aplica a substância activa A a uma taxa de aplicação de $\underline{m}$ g/ha,

o símbolo Y representar o grau de eficácia quando se aplica a substância activa B a uma taxa de aplicação de $\underline{n}$ g/ha,

o símbolo Z representar o grau de eficácia quando se aplica a substância activa C a uma taxa de aplicação de $\underline{r}$ g/ha,

o símbolo E_1 representar o grau de eficácia quando se aplica as substâncias activas A e B a taxas de aplicação respectivamente de $\underline{m}$ e $\underline{n}$ g/ha e

o símbolo E_2 representar o grau de eficácia quando se aplica as substâncias activas A, B e C a taxas de aplicação respectivamente de $\underline{m}$ e $\underline{n}$ e $\underline{r}$ g/ha, então

$$E_1 = X + Y - \frac{X \cdot Y}{100}$$

e no caso de uma combinação de três substâncias activas:

$$E_2 = X + Y + Z - \frac{X \cdot Y + X \cdot Z + Y \cdot Z}{100} + \frac{X \cdot Y \cdot Z}{10000}$$

O grau de eficácia é calculado em valor percentual (%). O valor de 0% indica um grau de eficácia correspondente ao de contraprova, ao passo que um grau de eficácia de 100% indica que não se observa nenhuma infecção.

Quando a actividade fungicida real ultrapassa o valor calculado, então a actividade da combinação é sobreaditiva, isto é, há um efeito sinérgico. Neste caso, é necessário que o grau de eficácia observado seja superior ao valor das eficácias previstas E_1 e E_2 calculadas pela fórmula anterior.

O exemplo seguinte ilustra a invenção.

Exemplo A

Teste de *Pyrenophora* (cevada)/Curativo

Solvente: 25 partes em peso de N,N-dimetilacetamida
Emulsionante: 0,6 parte em peso de éter alquil-aril-poliglicólico

Para se preparar uma formulação adequada de substância activa, mistura-se 1 parte em peso de substância activa com as quantidades indicadas de solvente e emulsionante e

dilui-se o concentrado com água até se obter a concentração desejada.

Para se testar a actividade curativa, pulveriza-se as plantas jovens com uma suspensão de conídeos de *Pyrenophora teres*. Mantém-se as plantas a incubar durante 48 horas à temperatura de 20°C e sob uma humidade atmosférica relativa de 100%. Depois pulveriza-se as plantas com a preparação de substância activa, à taxa de aplicação indicada.

Depois coloca-se as plantas numa estufa a uma temperatura de cerca de 20°C e sob uma humidade atmosférica relativa de cerca de 80%.

Efectua-se a avaliação ao fim de 7 dias após a inoculação. Uma eficácia de 0% corresponde à eficácia da contraprova, ao passo que uma eficácia de 100% significa que não se observa nenhuma infecção.

Quadro A

Teste de <i>Pyrenophora</i> (cevada)/Curativo		
Substância activa	Taxa de aplicação da substância activa em g/ha	Grau de eficácia em %
<u>Conhecido:</u>		
Ex. (I)	100	67
Ex. (II)	100	56
Ex. (III)	100	22
<u>Mistura de acordo com a invenção:</u>		
Ex. (I)+Ex. (II)+Ex. (III) (10:8,5:10)	35 + 30 + 35	78

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

A presente listagem de referências citadas pela requerente é apresentada meramente por razões de conveniência para o leitor. Não faz parte da patente de invenção europeia. Embora se tenha tomado todo o cuidado durante a compilação das referências, não é possível excluir a existência de erros ou omissões, pelos quais o EPO não assume nenhuma responsabilidade.

Patentes de invenção citadas na descrição

- EP 460575 A [0002] [0006]
- WO 9616048 A [0003] [0006]
- EP 040345 A [0006]
- WO 9700012 A [0006]
- WO 9847367 A [0006]

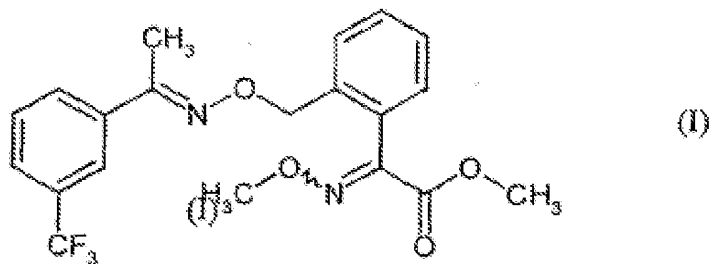
Literatura citada na descrição, para além das patentes de invenção

- **S.R. Colby.** Calculating Synergistic and Antagonistic Responses of Herbicide Combinations, *Weeds* 1967, vol. 15, 20-22 [0026]

Lisboa, 31/03/2008

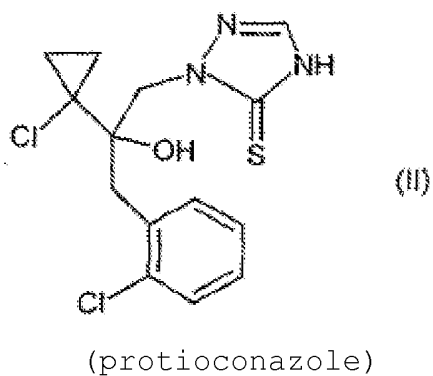
REIVINDICAÇÕES

1. Combinação de substâncias activas, a qual compreende um composto de fórmula estrutural (I)



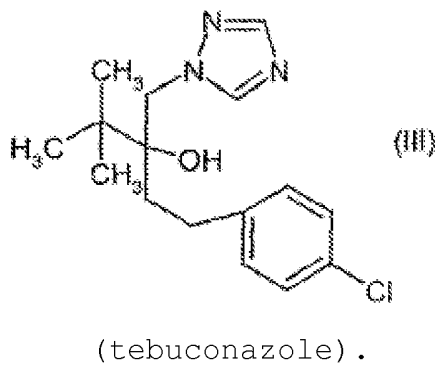
e

- (1) o composto de fórmula estrutural (II)



e

- (2) o composto de fórmula estrutural (III)



2. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de, na combinação de substâncias activas, a

proporção em peso entre a substância activa de fórmula estrutural (I)

e a substância activa de fórmula estrutural (II) estar compreendida entre 1:0,1 e 1:10 e

e a substância activa de fórmula estrutural (III) estar compreendida entre 1:0,1 e 1:10.

3. Processo para o combate aos fungos, caracterizado pelo facto de se aplicar uma combinação de substâncias activas de acordo com a reivindicação 1 aos fungos e/ou ao seu habitat.
4. Utilização da combinação de substâncias activas de acordo com a reivindicação 1 para o combate aos fungos.
5. Processo para a preparação de composições fungicidas, caracterizado pelo facto de se misturar uma combinação de substâncias activas de acordo com a reivindicação 1 com agentes expansores e/ou tensioactivos.

Lisboa, 31/03/2008