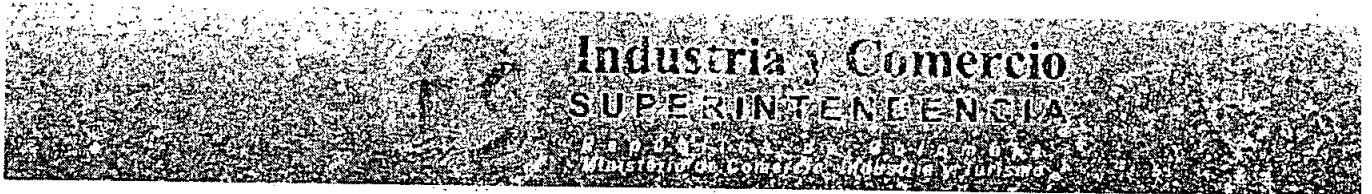




Organización y Digitalización CSA Ltda
JEUSICA



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD DE

**PATENTE DE INVENCIÓN
PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL**

09-139648

21. EXPEDIENTE N

54. TÍTULO: PIRAZOL AMIDAS DE ACIDOS CARBOXILICO UTILES
COMO MICROBICIDAS

52. CLASIFICACION INTERNACIONAL: C07D 231/12, C07C
15/09

71. SOLICITANTE: SYNGENTA PARTICIPATIONS AG

DOMICILIO: Schwarzwaldallee 245, CH-4058 Basilea -
SUIZA

74. APODERADO: Dra. MARGARITA CASTELLANOS A.

22. BOGOTA, D.C.,

07 DIC. 2009

ph
08-01-2010



PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-139648- -00000-0000

Fecha: 2009-12-07 13:52:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 138

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTES
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad
☒ Capítulo I ☐ Capítulo II

2

SOLICITANTE (71)

Nombre: SYNGENTA PARTICIPATIONS AG
Dirección: Schwarzwaldallee 215,
CH-4058 Basilea - SUIZA
Nacionalidad o Domicilio: Basilea - SUIZA
Lugar de Constitución: SUIZA
Teléfono: Fax:
E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual
Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: MARGARITA CASTELLANOS A.
Dirección: CALLE 94A No. 7A-09
Teléfono: 756 0770 Fax: 755 0158
E-mail: info@castellanosyco.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual
Número 39'779.654 TPA 70.819

4

INVENTOR (ES) (72)

HANS TOBLER
Birsigstrasse 129
4054 Basilea
SUIZA
DANIEL STIERLI
Syngenta Crop. Protection Münchwilen AG
Schaffhauserstrasse
4332 Stein - SUIZA
HARALD WALTER
Syngenta Crop. Protection Münchwilen AG
Schaffhauserstrasse
4332 Stein - SUIZA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2008/004547 Fecha 06/06/2008
Publicación Internacional No. WO 2008/148570 A1 Fecha 11/12/2008

6

Título (54)

PIRAZOL AMIDAS DE ACIDO CARBOXILICO UTILES COMO MICROBICIDAS

7

Clasificación Internacional (51)

C07D 231/12, C07C 15/00

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
EP	08/06/2007	07011297,4
EP	11/03/2008	08004436,5

9

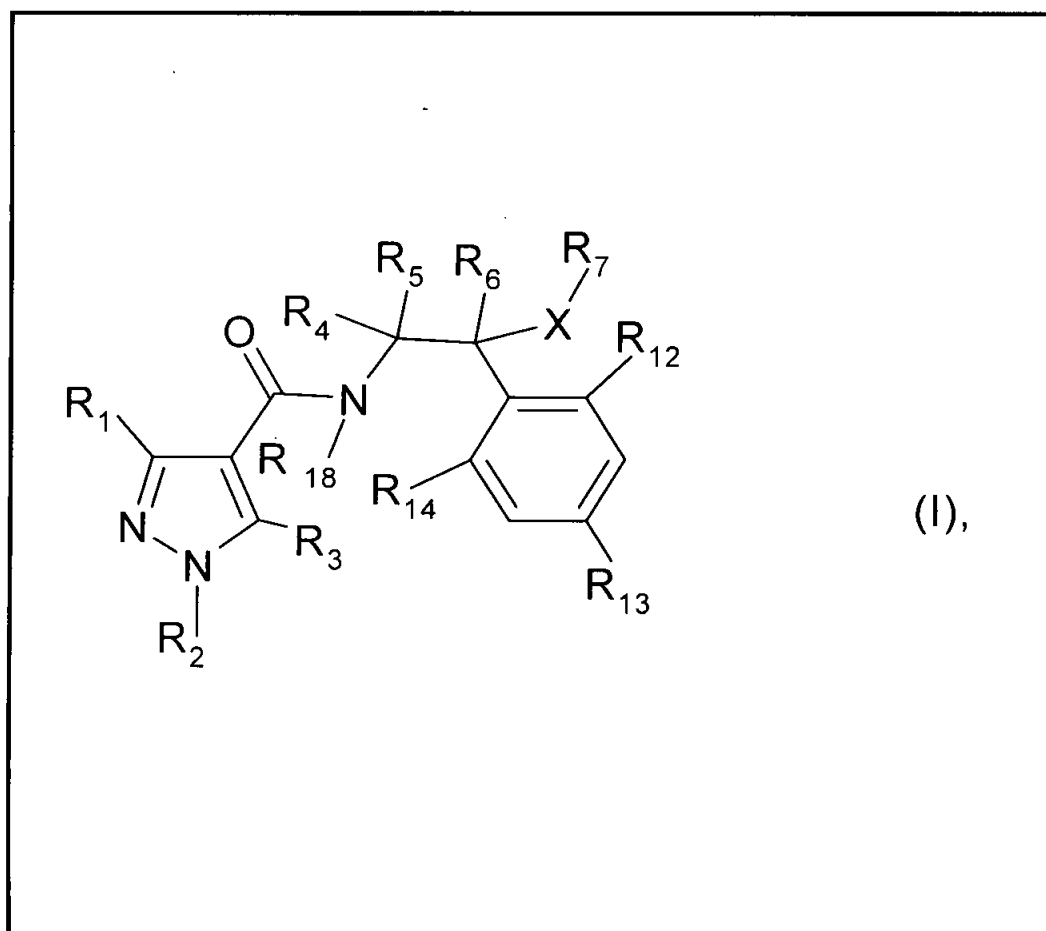
Comprobante de pago No. 09-91,512 Fecha Diciembre 4 de 2009

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

10 Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso, junto con la sustitución del mismo a mi favor
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Tarjeta Propietario y Extracto para la publicación

11 FIGURA CARACTERISTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

FIRMA:

Margarita Castellanos Abondano
C.C. No. 39'779.654 Usaquén - TPA 70.819 C.S.J.

07 DIC. 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-139648- -00000-0000

Fecha: 2009-12-07 13:52:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 138



LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE - NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐ Incompleta ☐	

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐ Incompleta ☐	

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐	

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐	

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 91,512
FECHA : DICIEMBRE 4 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-139648- -00000-0000

Fecha: 2009-12-07 13:52:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 138

XXXX CONSIGNACION XXXX

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	112277955	04/12/2009	14,245,000.00

XXXX CONCEPTO XXXX

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
	TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

CASTELLANOS & CO.

ABOGADOS

Calle 94 A No. 7 A-09
Bogotá, D.C. - COLOMBIA

Señor

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Desarrollo, Industria y Turismo

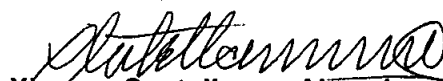
E. S. D.

Ref.: **PODER** conferido por la sociedad **SYNGENTA PARTICIPATIONS AG**

Yo, **XIMENA CASTELLANOS ABONDANO**, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, atentamente manifiesto a Uds. que sustituyo en la Dra. **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**, el poder que me confirió la sociedad **SYNGENTA PARTICIPATIONS AG**, con domicilio en **Schwarzwaldalle 215, CH-4058 Basilea, SUIZA**, debidamente legalizado por Apostilla, bajo el No. **8117** el día **1º de Abril de 2004**, con las mismas facultades que me fueron conferidas, para tramitar la solicitud de Patente PCT Entrada en Fase Nacional, en Colombia, para: **"PIRAZOL AMIDAS DE ACIDO CARBOXILICO UTILES COMO MICROBICIDAS"**.

Del Señor Jefe,

Acepto


Ximena Castellanos Abondano
C.C. No. **39.773.330** de Usaquén
T.P.A. No. **58.236** del C.S.J.
Carrera 9 No. 93-09 – Bogotá, D.C.
Teléfono: 7560770


Margarita Castellanos Abondano
C.C. No. **39.779.654** de Usaquén
T.P.A. No. **70.819** del C.S.J.
Carrera 9 No. 93-09 – Bogotá, D.C.
Teléfono: 7560770

Bogotá, D.C.
XCA/MCA/P1856

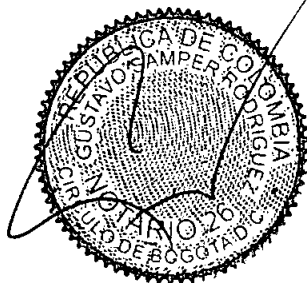
En Bogotá D.C. a 4 DIC. 2009
en la Notaria Veintiseis de este Circuito, cuyo titular es GUSTAVO
SAMPER RODRIGUEZ, se presentó Miguel
Castellano Abou Samo
39223330 TP 5823, con cedula
y dijo: Que el contenido del anterior documento es cierto y que
la firma que en el aparece es de su puño y letra y la misma
que acostumbra en todos los actos públicos y privados. En constancia
firma.

Miguel Castellano



En Bogotá D.C. a 4 DIC. 2009
en la Notaria Veintiseis de este Circuito, cuyo titular es GUSTAVO
SAMPER RODRIGUEZ, se presentó Margarita
Castellano Soy Samo
39229614 TP 29810, con cedula
y dijo: Que el contenido del anterior documento es cierto y que
la firma que en el aparece es de su puño y letra y la misma
que acostumbra en todos los actos públicos y privados. En constancia
firma.

Margarita Castellano



PODER

El (los) Gregory W. Warren
SYNGENTA PARTICIPATIONS AG

Nombran por el presente a **XIMENA CASTELLANOS A. y/o MARGARITA CASTELLANOS A.** abogadas con oficinas en la Carrera 9 No. 93-09, Bogotá-Colombia para

y para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad Industrial y con este fin autorizamos a dichos apoderados para que nos representen ante cualesquiera autoridades o personas de los órdenes administrativo, contencioso -administrativo y judicial en todo lo relacionado con los siguientes actos y gestiones:

a) Obtención de patentes de invención, modelos y dibujos industriales; registro de marcas de fabrica, de servicio, colectivas o defensivas y de denominaciones de origen, depósito de nombres y enseñas comerciales; su renovación, prórroga, inscripción de traspaso y cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Para la obtención de registros sanitarios; c) Acciones de oposición, observación, cancelación, nulidad, medidas cautelares y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso - administrativos que promovamos o se nos promuevan, pudiendo en todos los actos y gestiones arriba mencionados sustituir éste mandato, transigir, desistir, recibir, cancelar, renunciar, aceptar notificaciones y nombrar apoderados judiciales y extrajudiciales.

Dado y firmado hoy 24 de Marzo de 2004

en Research Triangle Park, Carolina
del Norte 27709
por Gregory W. Warren

(El notario debe suscribir el documento en la pagina siguiente)

(Se requiere legalización consular)

POWER OF ATTORNEY

I (we) the undersigned Gregory W. Warren
Syngenta Participations AG

hereby grant(s) Power of Attorney to **XIMENA CASTELLANOS A. and /or MARGARITA CASTELLANOS a.** attorneys residing at Carrera 9 No. 93-09, Bogota- Colombia, to prosecute

and to obtain the protection of my (our Industrial Property, for which purpose we authorize the said attorneys to represent us before any authorities, or persons, specially those, administrative, contentious and judicial, in all matters concerning the following:

a) Obtention of patents, models and designs, registration of trademarks, service, collective and defensive marks, and of designations of origin; the deposit of trade names and ensigns; its renewal, extension, recordal of assignments, change of name or domicile, voluntary cancellation, and the registration of licenses of use of the above rights; b) For the obtention of Sanitary registrations; c) Actions of opposition, cancellation, nullity, infringement, granting of licenses; and in general the civil, criminal and administrative suits related to those rights; actions and suits instituted by us or against us; and that in all the above matters they may substitute this power of attorney, compromise, desist, cancel, receive, renounce, accept notifications and appoint attorneys in fact, in or out of court.

Given and signed this 24th March 2004

in Research Triangle Park, North Carolina 27709

by Gregory W. Warren

Gregory W. Warren

(Notary shall execute on the other side)

(Consular legalization required)

ALVARO CASTELLANOS M.

ABOGADOS COLOMBIA

Carrera 9 No. 93-09- P.O.Box 6349 - Bogotá, Colombia
Tels.: (571) 610 74 20 / 60 / 80 - Fax (571) 610 07 06 - e-mail: acastell@compnet.net.co

Como Notario Veintiseis del Circulo de
Bogotá, hago constar que esta copia
concuerda con original que se ha presentado
Bogotá D.C. - Colombia.
- 3 DIC 2009
GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

XC/cm

CERTIFICADO NOTARIAL (Sociedad)

Hoy 24 de Marzo del año 2004

compareció (eron) personalmente Gregory W. Warren a quienes conozco como la(s) personas que firma(n) en representación de la Sociedad (Compañía denominada

Certifico: Syngenta Participations AG

- a) Que es una sociedad/Compañía legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de
- b) Que el domicilio de dicha Sociedad/Compañía es Basel, Suiza
- c) Que el objeto u objetos para los cuales se otorga el presente poder están comprendidos dentro del objeto social de la mencionada Sociedad /Compañía.
- d) Que el Sr. Gregory W. Warren esta autorizado para otorgar el presente poder. Lo anterior esta probado por medio de los siguientes documentos, que certifico he visto*

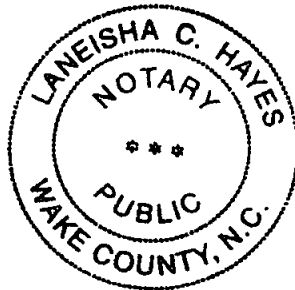
(Ciudad) REsearch Triangle Park

(Estado) Carolina del Norte 27709

Hoy del 24 de Marzo de 2004

(Notario Público) LANEISHA C. HAYES

*Los documentos debe identificarse con fecha y origen.



ALVARO CASTELLANOS M. & CIA

ABOGADOS COLOMBIA

Carrera 9 No. 93-09- P.O.Box 6349 - Bogotá, Colombia
Tels.: (571) 610 74 20 / 60 / 80 - Fax (571) 610 07 06 - e-mail acastell@postnet.net.co

NOTARIAL (Corporation)

On this 24th day of March of 2004 personally appeared Gregory W. Warren whom I know to be the person(s) who signed this document as representative(s) of the Corporation /Company named Syngenta Participations AG

I certify:

- a) That Syngenta Participations AG is a corporation (Company legally constituted and in existence in accordance with the laws of Basel, Switzerland
- b) That the domicile of said Corporation/Company is Basel, Switzerland
- c) That the purpose or purposes for which the present Power of Attorney is granted are comprised within the object set forth in the charter of the mentioned Corporation/Company.
- d) That Mr. Gregory W. Warren is (are) authorized to grant the present Power of Attorney. The aforementioned was duly proven through the following documents and I duly certify having seen them*: on the 24th day of March, 2004 in Research Triangle Park, North Carolina 27709.

(City) Research Triangle Park

(State) North Carolina, 27709

this 24th day of March of the year 2004

(Notary Public)

Laneisha C. Hayes

*Documents must be identified with date and origin

3/24/04 - Research Triangle Park, North Carolina 27709 - Syngenta Biotech, Inc.

Como Notario Velmista del Circuito de Bogotá, hago constar que esta copia es verdadera con original que se le presentado Bogotá D.C. - Colombia.

3 DIC 2009

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VERMISTE



Wake County Register of Deeds
Post Office Box 1897
Raleigh, North Carolina 27602-1897

Laura M. Riddick
Register Of Deeds

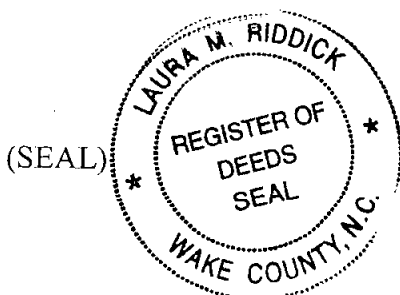
STATE OF NORTH CAROLINA

WAKE COUNTY

**CERTIFICATE OF REGISTER OF DEEDS THAT
NOTARY PUBLIC WAS ACTING NOTARY
AT TIME OF SIGNATURE**

I, LAURA M. RIDDICK, REGISTER OF DEEDS OF THE AFORESAID COUNTY AND STATE, DO HEREBY CERTIFY THAT Laneisha C. Hayes WAS, AT THE TIME OF SIGNING THE FOREGOING (OR ANNEXED) CERTIFICATE, A DULY COMMISSIONED AND QUALIFIED NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE COUNTY OF WAKE, STATE OF NORTH CAROLINA, AND AS SUCH FULL FAITH AND CREDIT IS DUE TO HIS OFFICIAL ACTS; AND, FURTHER, THAT HIS SIGNATURE THERETO IS IN HIS OWN PROPER HANDWRITING.

IN TESTIMONY WHEREOF, I HAVE HEREUNTO SET MY HAND AND SEAL OF OFFICE THIS, THE 30TH DAY OF MARCH, 2004.



Laura M. Riddick
REGISTER OF DEEDS
Carla...
DEPUTY / ASSISTANT
Copia Notario Valido del Circo de
Bogota, luego conotar que esta copia
coincide con original que se ha presentado
Bogota D.C. - Colombia.
3 DIC 2009
GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

APOSTILLE
(Convention de La Haye 5 octobre 1961)

1. COUNTRY: **UNITED STATES OF AMERICA**

2. This Public Document
has been signed by CARLA N. BROWN

3. acting in the capacity of DEPUTY REGISTER OF DEEDS
LAURA M. RIDDICK, REGISTER OF DEEDS

4. bears the seal/stamp of COUNTY OF WAKE, NORTH CAROLINA

CERTIFIED

5. at Raleigh, North Carolina

6. the 1ST DAY OF APRIL, 2004

7. by Deputy Secretary of State, State of North Carolina

8. No. 8117

9. Seal/Stamp:

10. Signature



Robyn S. Moshel

Como Notario Veintiseis del Circulo de
Bogotá, hago constar que esta copia
coincide con original que se ha presentado
Bogotá D.C., Colombia.
3 DIC 2009
GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

-----TRADUCCION OFICIAL No. -040417-----

de un documento escrito en INGLES, el cual para su identificación
lleva el sello de la Traductora e Intérprete oficial, Res. 2755/68 y
01144/97 de Minjusticia, al igual que la presente.-----

(Anexos a un poder otorgado por Syngenta
Participations AG)

(fdo) ilegible

3/24/04 Research Triangle Park, NC 27709

ESTADO DE CAROLINA DEL NORTE

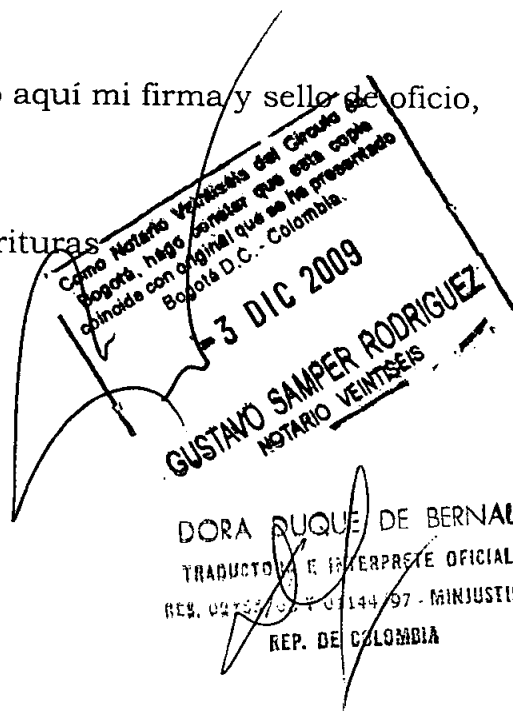
CONDADO DE WAKE

Yo, Laura M. Riddick, Registrador de Escrituras del condado y estado
antes mencionados, certifico por medio del presente que Laneisha C.
Hayes, al momento de firmar este documento era un Notario Público
debidamente comisionado y habilitado en y para el Condado de Wake,
Estado de Carolina del Norte, y como tal debe dars plena fe y crédito a
sus actos oficiales, y además, que su firma en el mismo es de su propia
letra.

En testimonio de lo cual, he impuesto aquí mi firma y sello de oficio,
hoy día 30 de Marzo de 2004.

Laura M. Riddick, Registrador de Escrituras

Por (fdo) ilegible



Delegado

APOSTILLA

(Convención de La Haya de octubre 5, 1961)

1. País: Estados Unidos de América
 2. Este documento público ha sido firmado por CARLA N. BROWN
 3. actuando en su carácter de Delegado del Registrador de Escrituras
 4. lleva el sello de Laura M. Riddick, Registrador de Escrituras
- Condado de Wake, Carolina del Norte

CERTIFICADO

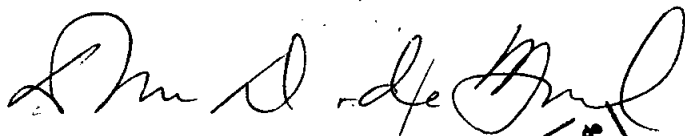
5. En Raleigh. Carolina del Norte
6. el día 1 de Abril de 2004
7. por el Secretario de Estado Delegado, Estado de Carolina del Norte
8. No. 8117
9. Sello: (sello en oblea ocre)

10. Firma

(fdo) Rodney S. Maddox

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, a la cual me remito,

Bogotá, Abril 15, 2004



DORA DUQUE DE BERNAL
TRADUCTORA E INTERPRETE
RES. 02755/68 Y 01114
REP. DE COLOMBIA
Como Voluntario del Circuito de
Bogotá, hago constar que esta copia
coincide con el original que se ha presentado
Bogotá, 03 de Diciembre de 2009
-3 DIC 2009
GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

2009
242
JUNES

210902
Dra. Duque
CIRCUITO DE LA VEINTISES
BOGOTÁ D.C. - COLOMBIA
Como Notario Veintiseis del Circuito de
Bogotá, hago constar que esta copia
coincide con el original que se ha presentado
Bogotá D.C. - Colombia.
3 DIC 2009
GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISES

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
11 December 2008 (11.12.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/148570 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 231/12 (2006.01) C07C 15/00 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2008/004547

(22) International Filing Date: 6 June 2008 (06.06.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
07011297.4 8 June 2007 (08.06.2007) EP
08004436.5 11 March 2008 (11.03.2008) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): SYNGENTA PARTICIPATIONS AG [CH/CH]; Schwarzwaldallee 215, CH-4058 Basel (CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): STIERLI, Daniel [CH/CH]; Syngenta Crop Protection Munchwilen AG, Schaffhauserstrasse, CH-4332 Stein (CH). WALTER, Harald [DE/CH]; Syngenta Crop Protection Munchwilen AG, Schaffhauserstrasse, CH-4332 Stein (CH). TOBLER, Hans [CH/CH]; Birsigstrasse 129, CH-4054 Basel (CH).

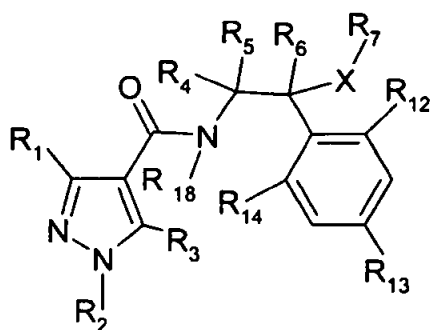
(74) Agent: HÖLSCHER, Ingo; Syngenta Crop Protection Munchwilen AG, Intellectual Property, Schaffhauserstrasse, CH-4332 Stein (CH).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(54) Title: PYRAZOLE CARBOXYLIC ACID AMIDES USEFUL AS MICROBIOCIDES



(I)

(57) Abstract: Compounds of the formula (I), in which the substituents are as defined in claim 1 are suitable for use as microbiocides.

WO 2008/148570 A1

WO 2008/148570

PCT/EP2008/004547

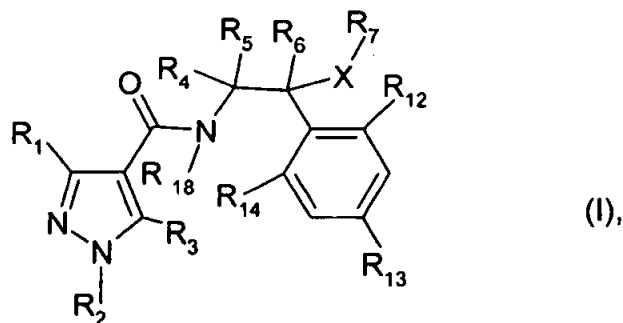
PYRAZOLE CARBOXYLIC ACID AMIDES USEFUL AS MICROBIOCIDES

The present invention relates to novel microbicidally active, in particular fungicidally active, ethyl amides. It further relates to intermediates used in the preparation of these compounds, to compositions which comprise these compounds and to their use in agriculture or horticulture for controlling or preventing infestation of plants by phytopathogenic microorganisms, preferably fungi.

N-[2-(phenyl)ethyl]-carboxamide derivatives and their use as fungicides are described in EP-1787981A1 and WO 2007/060164. Pyrazole-4-carboxylic acid amide derivatives and their use as pest-controlling agents are described in JP-2001-342179. Similar compounds are also known in other fields of technology, for example, the use of pyrazole-amides and sulfonamides as pain therapeutics is described in WO 03/037274.

It has been found that novel ethyl amides have microbicidal activity.

The present invention thus provides compounds of the formula I



wherein

R₁ is halogenmethyl;

R₂ is C₁-C₄alkyl, C₁-C₄halogenalkyl, C₁-C₄alkoxy-C₁-C₄alkyl or C₁-C₄halogenalkoxy-C₁-C₄alkyl; and

R₃ is hydrogen, halogen or cyano;

R₄, R₅ and R₆ independently of each other stand for hydrogen, halogen, nitro, C₁-C₆alkyl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R₈, C₃-C₆cycloalkyl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R₈, C₂-C₆alkenyl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R₈, C₂-C₆alkynyl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R₈;

or R₄ and R₅ together are a C₂-C₅alkylene group, which is unsubstituted or substituted by one or more C₁-C₆alkyl groups;

X is oxygen, sulfur, -N(R₁₀)- or -N(R₁₁)-O-;

R₁₀ and R₁₁ independently of each other stands for hydrogen or C₁-C₆alkyl;

R₇ stands for C₁-C₆alkyl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents

R₉, C₃-C₆cycloalkyl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R₉, C₂-C₆alkenyl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R₉, C₂-C₆alkynyl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R₉;

R₁₂ stands for halogen, C₁-C₆haloalkoxy, C₁-C₆haloalkylthio, cyano, nitro, -C(R^a)=N(OR^b), C₁-C₆alkyl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R₁₅, C₃-C₆cycloalkyl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R₁₅, C₆-C₁₄bicycloalkyl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R₁₅, C₂-C₆alkenyl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R₁₅, C₂-C₆alkynyl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R₁₅, phenyl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R₁₅, phenoxy, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R₁₅ or pyridinyloxy, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R₁₅;

R₁₃ stands for hydrogen, halogen, C₁-C₆haloalkoxy, C₁-C₆haloalkylthio, cyano, nitro, -C(R^c)=N(OR^d), C₁-C₆alkyl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R₁₆, C₃-C₆cycloalkyl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R₁₆, C₆-C₁₄bicycloalkyl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R₁₆, C₂-C₆alkenyl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R₁₆, C₂-C₆alkynyl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R₁₆, phenyl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R₁₆, phenoxy, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R₁₆ or pyridinyloxy, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R₁₆;

R₁₄ stands for hydrogen, halogen, C₁-C₆haloalkoxy, C₁-C₆haloalkylthio, cyano, nitro, -C(R^e)=N(OR^f), C₁-C₆alkyl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R₁₇, C₃-C₆cycloalkyl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R₁₇, C₆-C₁₄bicycloalkyl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R₁₇, C₂-C₆alkenyl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R₁₇, C₂-C₆alkynyl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R₁₇, phenyl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R₁₇, phenoxy, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R₁₇ or pyridinyloxy, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R₁₇;

each R_8 , R_9 , R_{15} , R_{16} and R_{17} is independently of each other halogen, nitro, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 halogenalkoxy, C_1 - C_6 alkylthio, C_1 - C_6 halogenalkylthio, C_3 - C_6 alkenyloxy, C_3 - C_6 alkynyloxy or $-C(R^g)=N(OR^h)$;

each R^a , R^c , R^e and R^g is independently of each other hydrogen or C_1 - C_6 alkyl;

each R^b , R^d , R^f and R^h is independently of each other C_1 - C_6 alkyl;

R_{18} is hydrogen or C_3 - C_7 cycloalkyl;

and tautomers/isomers/enantiomers of these compounds.

The alkyl groups occurring in the definitions of the substituents can be straight-chain or branched and are, for example, methyl, ethyl, *n*-propyl, *n*-butyl, *n*-pentyl, *n*-hexyl, *iso*-propyl, *n*-butyl, *sec*-butyl, *iso*-butyl or *tert*-butyl. Alkoxy, alkenyl and alkynyl radicals are derived from the alkyl radicals mentioned. The alkenyl and alkynyl groups can be mono- or di-unsaturated.

The cycloalkyl groups occurring in the definitions of the substituents are, for example, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl or cycloheptyl.

The bicycloalkyl groups occurring in the definitions of the substituents are, depending on the ring size, bicyclo[2.1.1]hexane, bicyclo[2.2.1]heptane, bicyclo[2.2.2]octane, bicyclo[3.2.1]octane, bicyclo[3.2.2]nonane, bicyclo[4.2.2]decane, bicyclo[4.3.2]undecane, adamantane and the like.

Halogen is generally fluorine, chlorine, bromine or iodine, preferably fluorine, bromine or chlorine. This also applies, correspondingly, to halogen in combination with other meanings, such as halogenalkyl or halogenalkoxy.

Halogenalkyl groups preferably have a chain length of from 1 to 4 carbon atoms.

Halogenalkyl is, for example, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, chloromethyl, dichloromethyl, trichloromethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, 2-fluoroethyl, 2-chloroethyl, pentafluoroethyl, 1,1-difluoro-2,2,2-trichloroethyl, 2,2,3,3-tetrafluoroethyl and 2,2,2-trichloroethyl; preferably trichloromethyl, difluorochloromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl and dichlorofluoromethyl.

Suitable halogenalkenyl groups are alkenyl groups which are mono- or polysubstituted by halogen, halogen being fluorine, chlorine, bromine and iodine and in particular fluorine and chlorine, for example 2,2-difluoro-1-methylvinyl, 3-fluoropropenyl, 3-chloropropenyl,

3-bromopropenyl, 2,3,3-trifluoropropenyl, 2,3,3-trichloropropenyl and 4,4,4-trifluorobut-2-en-1-yl.

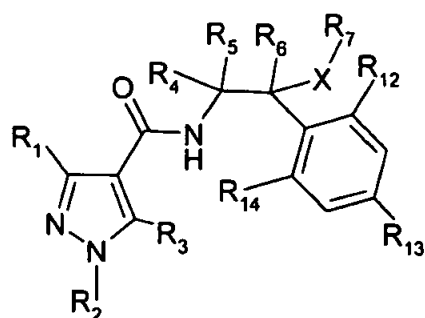
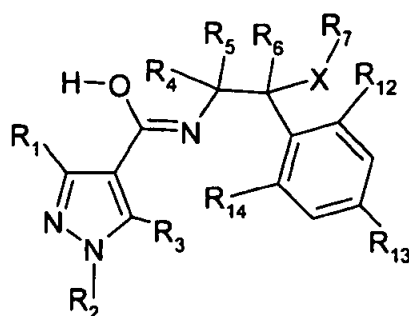
Suitable halogenalkynyl groups are, for example, alkynyl groups which are mono- or polysubstituted by halogen, halogen being bromine, iodine and in particular fluorine and chlorine, for example 3-fluoropropynyl, 3-chloropropynyl, 3-bromopropynyl, 3,3,3-trifluoropropynyl and 4,4,4-trifluorobut-2-yn-1-yl.

Alkoxy is, for example, methoxy, ethoxy, propoxy, i-propoxy, n-butoxy, isobutoxy, sec-butoxy and tert-butoxy; preferably methoxy and ethoxy. Halogenalkoxy is, for example, fluoromethoxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, 2,2,2-trifluoroethoxy, 1,1,2,2-tetrafluoroethoxy, 2-fluoroethoxy, 2-chloroethoxy, 2,2-difluoroethoxy and 2,2,2-trichloroethoxy; preferably difluoromethoxy, 2-chloroethoxy and trifluoromethoxy. Alkylthio is, for example, methylthio, ethylthio, propylthio, isopropylthio, n-butylthio, isobutylthio, sec-butylthio or tert-butylthio, preferably methylthio and ethylthio.

Alkoxyalkyl is, for example, methoxymethyl, methoxyethyl, ethoxymethyl, ethoxyethyl, n-propoxymethyl, n-propoxyethyl, isopropoxymethyl or isopropoxyethyl.

In the context of the present invention "substituted by one or more substituents" in the definition of substituents R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_{12} , R_{13} and R_{14} , means typically, depending on the chemical structure of substituents R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_{12} , R_{13} and R_{14} , monosubstituted to nine-times substituted, preferably monosubstituted to five-times substituted, more preferably mono-, double- or triple-substituted.

The compounds of the formula I, wherein R_{18} is hydrogen, may occur in different tautomeric forms. For example, compounds of formula I exist in the tautomeric forms I_I and I_{II}:

I_II_{II}

The invention covers all those tautomeric forms and mixtures thereof.

Preferably R_{18} is hydrogen. In further preferred compounds of formula I, R_1 is CF_3 , CF_2H or CFH_2 , preferably CF_2H or CF_3 , more preferably CF_2H ; R_2 is C_1 - C_4 alkyl, preferably methyl; and R_3 is hydrogen or halogen, preferably hydrogen. In one embodiment of the invention, R_1 is CF_2H ; R_2 is methyl and R_3 is hydrogen.

In preferred compounds of formula I, R_4 is selected from hydrogen, halogen, nitro, C_1 - C_6 alkyl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R_8 , C_3 - C_6 cycloalkyl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R_8 , C_2 - C_6 alkenyl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R_8 , C_2 - C_6 alkynyl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R_8 .

In further preferred compounds of formula I, R_4 is hydrogen or C_1 - C_6 alkyl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R_8 .

In further preferred compounds of formula I, R_4 is hydrogen, C_1 - C_6 alkyl or C_1 - C_6 haloalkyl.

In further preferred compounds of formula I, R_4 is hydrogen or C_1 - C_6 alkyl.

In further preferred compounds of formula I, R_4 is hydrogen or methyl.

In further preferred compounds of formula I, R_4 is hydrogen.

In further preferred compounds of formula I, R_4 is methyl.

In further preferred compounds of formula I, R_4 is selected from halogen, nitro, C_1 - C_6 alkyl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R_8 , C_3 - C_6 cycloalkyl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R_8 , C_2 - C_6 alkenyl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R_8 , C_2 - C_6 alkynyl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R_8 .

In further preferred compounds of formula I, R_4 is C_1 - C_6 alkyl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R_8 .

In further preferred compounds of formula I, R_4 is C_1 - C_6 alkyl or C_1 - C_6 haloalkyl.

In further preferred compounds of formula I, R_4 is C_1 - C_6 alkyl.

In further preferred compounds of formula I, R_4 is C_1 - C_6 haloalkyl, preferably CF_3 , CF_2H or CH_2F .

In preferred compounds of formula I, R_5 and R_6 independently of each other stand for hydrogen, halogen, nitro, C_1 - C_6 alkyl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R_8 , C_3 - C_6 cycloalkyl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R_8 , C_2 - C_6 alkenyl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R_8 , C_2 - C_6 alkynyl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R_8 .

In further preferred compounds of formula I, R_5 and R_6 independently of each other stand for hydrogen or C_1 - C_6 alkyl.

In further preferred compounds of formula I, R_5 and R_6 are both hydrogen.

In preferred compounds of formula I, R_8 stands for halogen, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 halogenalkoxy, C_1 - C_6 alkylthio or C_1 - C_6 halogenalkylthio.

In further preferred compounds of formula I, R_8 stands for halogen or C_1 - C_6 alkoxy.

In preferred compounds of formula I, X is oxygen.

In further preferred compounds of formula I, X is sulfur.

In further preferred compounds of formula I, X is $-N(R_{10})-$.

In further preferred compounds of formula I, X is $-N(R_{11})-O-$.

In preferred compounds R_{10} is hydrogen or methyl.

In preferred compounds R_{11} is hydrogen or methyl. In one embodiment of the invention R_{11} is hydrogen.

In preferred compounds of formula I, R_7 stands for C_1 - C_6 alkyl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R_9 , C_2 - C_6 alkenyl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R_9 or C_2 - C_6 alkynyl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R_9 .

In further preferred compounds of formula I, R_7 stands for C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl or C_2 - C_6 alkynyl.

In further preferred compounds of formula I, R_7 stands for C_1 - C_6 alkyl, preferably methyl.

In preferred compounds of formula I, R_9 stands for halogen, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 halogenalkoxy, C_1 - C_6 alkylthio or C_1 - C_6 halogenalkylthio.

In further preferred compounds of formula I, R_9 stands for halogen or C_1 - C_6 alkoxy.

In preferred compounds

R_{12} stands for halogen, C_1 - C_6 haloalkoxy, C_1 - C_6 haloalkylthio, cyano, nitro, $-C(R^a)=N(OR^b)$, C_1 - C_6 alkyl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R_{15} , C_3 - C_6 cycloalkyl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R_{15} , C_6 - C_{14} bicycloalkyl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R_{15} , C_2 - C_6 alkenyl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R_{15} , C_2 - C_6 alkynyl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R_{15} , phenyl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R_{15} , phenoxy, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R_{15} or pyridinyloxy, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R_{15} ;

R_{13} stands for halogen, C_1 - C_6 haloalkoxy, C_1 - C_6 haloalkylthio, cyano, nitro, $-C(R^c)=N(OR^d)$, C_1 - C_6 alkyl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R_{16} , C_3 - C_6 cycloalkyl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R_{16} , C_6 - C_{14} bicycloalkyl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R_{16} , C_2 - C_6 alkenyl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R_{16} , C_2 - C_6 alkynyl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R_{16} , phenyl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R_{16} , phenoxy, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R_{16} or pyridinyloxy, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R_{16} ; and

R_{14} stands for hydrogen, halogen, C_1 - C_6 haloalkoxy, C_1 - C_6 haloalkylthio, cyano, nitro, $-C(R^e)=N(OR^f)$, C_1 - C_6 alkyl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R_{17} , C_3 - C_6 cycloalkyl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R_{17} , C_6 - C_{14} bicycloalkyl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R_{17} , C_2 - C_6 alkenyl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R_{17} , C_2 - C_6 alkynyl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R_{17} , phenyl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R_{17} , phenoxy, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R_{17} or pyridinyloxy, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R_{17} .

In preferred compounds

R_{12} and R_{13} independently of one another are halogen, cyano, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 halogenalkyl, C_1 - C_6 halogenalkoxy, $-C(H)=N(O-C_1-C_6alkyl)$ or phenyl, which is unsubstituted or substituted by one or more halogens; and R_{14} is hydrogen, halogen, cyano, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 halogenalkyl, C_1 - C_6 halogenalkoxy, $-C(H)=N(O-C_1-C_6alkyl)$ or phenyl, which is unsubstituted or substituted by one or more halogens.

In further preferred compounds

R_{12} and R_{13} independently of one another are halogen, cyano, C_2 - C_6 alkynyl, C_1 - C_6 halogenalkyl, C_1 - C_6 halogenalkoxy, $-C(H)=N(O-C_1-C_6alkyl)$ or phenyl, which is substituted halogen; and R_{14} is hydrogen, halogen, cyano, C_2 - C_6 alkynyl, C_1 - C_6 halogenalkyl, C_1 - C_6 halogenalkoxy, $-C(H)=N(O-C_1-C_6alkyl)$ or phenyl, which is substituted halogen.

In further preferred compounds

R_{12} and R_{13} independently of one another are halogen, C_2 - C_6 alkynyl, C_1 - C_6 halogenalkyl or $-C(H)=N(O-C_1-C_6alkyl)$; and R_{14} is hydrogen, halogen, C_2 - C_6 alkynyl, C_1 - C_6 halogenalkyl or $-C(H)=N(O-C_1-C_6alkyl)$.

In further preferred compounds

R_{12} and R_{13} independently of one another are halogen or C_1 - C_6 halogenalkyl; and R_{14} is hydrogen, halogen or C_1 - C_6 halogenalkyl.

In further preferred compounds

R_{12} and R_{13} independently of one another are halogen or C_1 - C_6 halogenalkyl, preferably halogen; and R_{14} is hydrogen.

In further preferred compounds

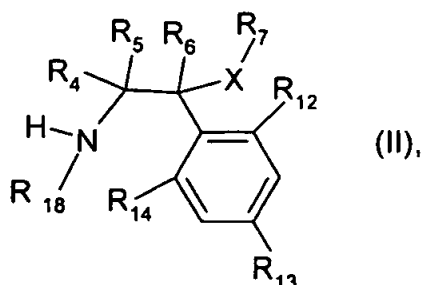
R_{12} , R_{13} and R_{14} independently of one another are halogen or C_1 - C_6 halogenalkyl, preferably halogen.

Compounds of formula I may be prepared by reacting a compound of formula II

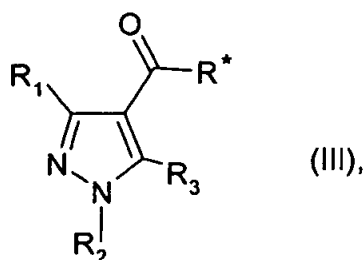
WO 2008/148570

PCT/EP2008/004547

9



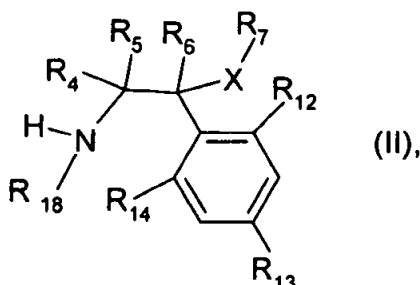
in which R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , X , R_{12} , R_{13} and R_{14} are as defined under formula I; with a compound of formula III



in which R_1 , R_2 and R_3 are as defined under formula I, and R^* is halogen, hydroxy or C_{1-6} alkoxy, preferably chloro, in the presence of a base, such as triethylamine, Hunig base, sodium bicarbonate, sodium carbonate, potassium carbonate, pyridine or quinoline, but preferably triethylamine, and in a solvent, such as diethylether, TBME, THF, dichloromethane, chloroform, DMF or NMP, for between 10 minutes and 48 hours, preferably 12 to 24 hours, and between 0° C and reflux, preferably 20 to 25 °C.

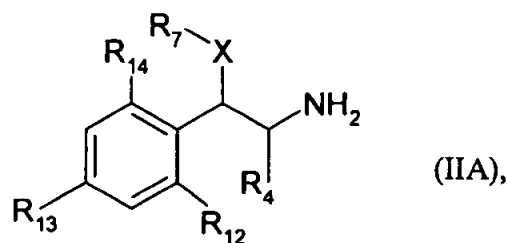
When R^* is hydroxy, a coupling agent, such as benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino) phosphoniumhexafluorophosphate, bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphinic acid chloride (BOP-Cl), N,N' -dicyclohexylcarbodiimide (DCC) or 1,1'-carbonyl-diimidazole (CDI), may be used.

The intermediates of the formula II



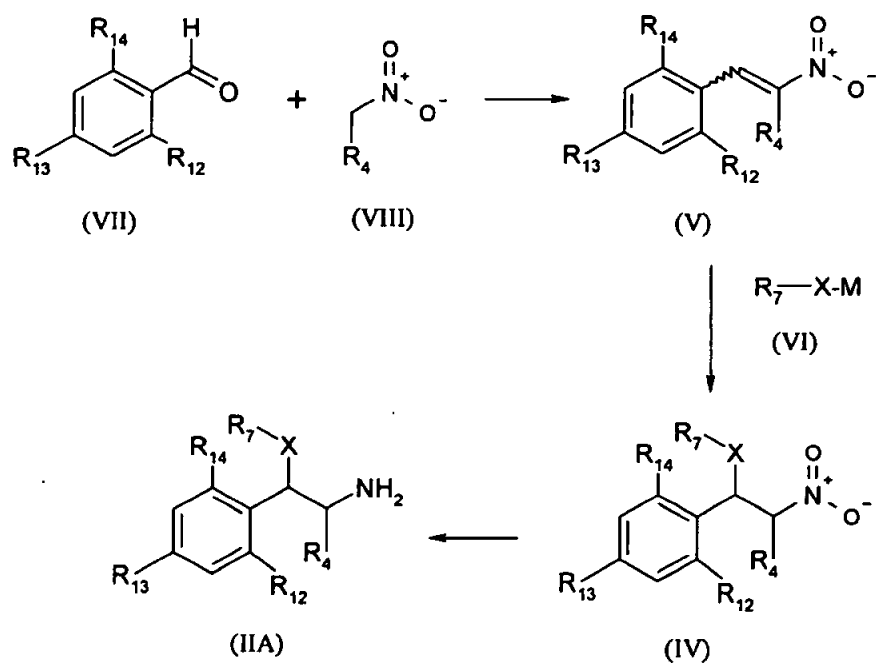
in which R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , X , R_{12} , R_{13} , R_{14} and R_{18} are as defined under formula I, preferably wherein R_{18} is hydrogen; are novel and were developed specifically for the preparation of the compounds of the formula I. Accordingly, these intermediates of the formula II also form part of the subject-matter of the present invention.

Intermediates of formula IIA

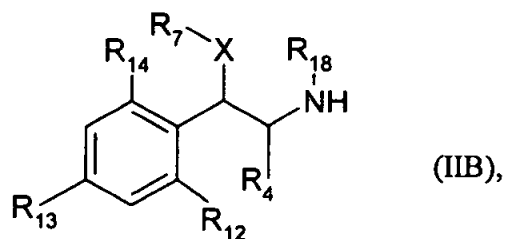


wherein R_4 , X , R_7 , R_{12} , R_{13} and R_{14} are as defined under formula I may be prepared as described in reaction scheme 1.

Scheme 1:

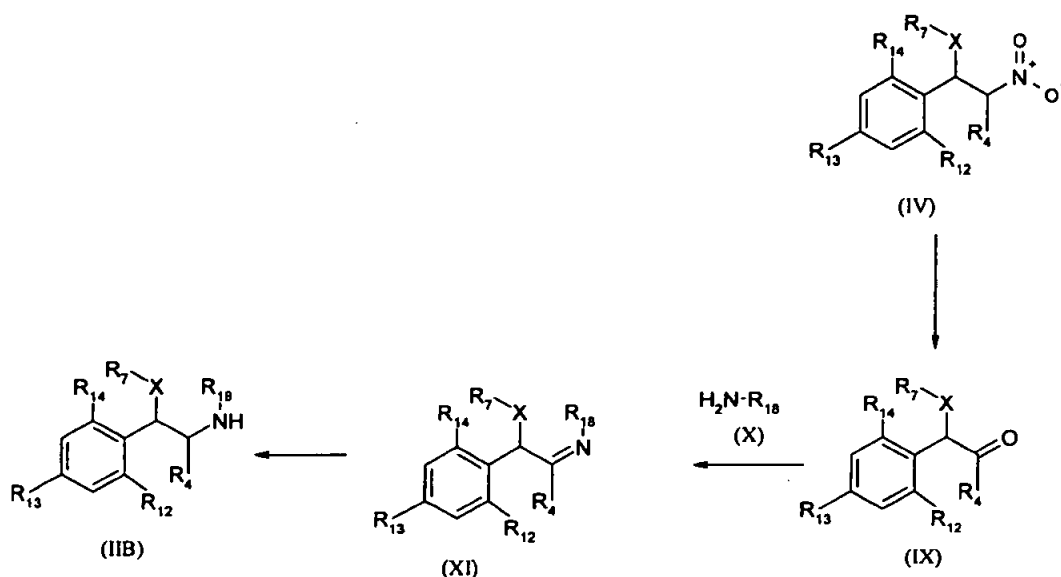


Intermediates of formula IIB



wherein R_4 , X , R_7 , R_{12} , R_{13} and R_{14} are as defined under formula II and R_{18} is C_3 - C_7 cycloalkyl, may be prepared as described in reaction scheme 2:

Scheme 2:



α -alkoxyketones IX, in which R_4 , R_7 , R_{12} , R_{13} and R_{14} are as defined under formula I, can be prepared by the Nef reaction of a nitroalkoxyalkanes IV, in which R_4 , R_7 , R_{12} , R_{13} and R_{14} are as defined under formula I, under either acidic or basic conditions. See for example: W.E Noland, Chem. Rev. 55, 137 (1955); G.A. Olah, Synthesis, 44 (1980); K. Stelion, M.A Poupart, J. Org. Chem., 50, 4971 (1985); G.W. Kabalka, Synthesis, 654 (1985); P.S. Vankar, R. Rathore, Synth. Commun. 17, 195 (1987) and references cited. Another method for the oxidative cleavage of the nitronate anion under mild conditions via trialkylsilyl nitronates upon treatment with MCPA is described by J.M. Aizpurua, M. Oiarbide and C. Palomo in THL, Vol. 28, No. 44, 5361-5364 (1987).

Amines of formula IIB wherein R_4 , X , R_7 , R_{12} , R_{13} , R_{14} are as defined under formula II and R_{18} is C_3 - C_7 cycloalkyl may be prepared according to a process which comprises the reaction of a compound of general formula IX with a cycloalkylamine of formula X to provide an imine derivative of general formula XI. A second step comprises the reduction of the imine derivative of general formula XI by hydrogenation or by a hydride donor, in the same or a different pot to provide an amine of general formula IIB or one of its salt. Preferably, the hydride donor is chosen as being metal or metal hydride such as LiAlH_4 , NaBH_4 , NaBH_3CN , $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, KBH_4 , B_2H_6 .

Nitroalkenes of formula V, in which R_4 , R_{12} , R_{13} and R_{14} are as defined under formula I, can be prepared by the reaction of a carbonyl compound of formula VII, in which R_{12} , R_{13} and R_{14} are as defined under formula I, with a nitroalkane of formula VIII, in which R_4 is as defined

under formula I, in the presence of acetic acid and ammonium acetate at temperatures between ambient temperature and reflux temperature.

Michael addition of a compound of formula VI, in which R_7 and X are as defined under formula I and M is Li, Na, K or hydrogen, to the nitroalkenes of formula V may be accomplished using earth alkali alcoholates preferred sodium, potassium and lithium salts in the corresponding alcohol, toluene or an ether solvent such as diethyl ether, ethylene glycol dimethyl ether, diethylene glycol dimethyl ether, tetrahydrofuran or dioxane to form the nitroalkoxyalkanes VI, in which R_4 , R_7 , R_{12} , R_{13} and R_{14} are as defined under formula I. Reduction of the nitroalkoxyalkanes of the formula IV to form the intermediates of formula IIA may be accomplished using zinc in an alcohol solvent such as methanol, ethanol or isopropanol and an aqueous acid such as hydrochloric acid sulphuric acid, or more preferred (see example P2c2) by catalytic reduction over Raney nickel or a noble metal catalyst. The reduction is carried out at temperatures of between 20 – 80°C.

The other intermediates of the formula II may be prepared according to reaction scheme 1 or 2 or in analogy to this reaction scheme.

For preparing all further compounds of the formula I functionalized according to the definitions of R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{18} and X there are a large number of suitable known standard methods, such as alkylation, halogenation, acylation, amidation, oximation, oxidation and reduction. The choice of the preparation methods which are suitable are depending on the properties (reactivity) of the substituents in the intermediates.

The compounds of the formula III are known and some of them are commercially available. They can be prepared analogously as described, for example, in WO 00/09482, WO 02/38542, WO 04/018438, EP-0-589-301, WO 93/11117 and Arch. Pharm. Res. 2000, 23(4), 315-323.

The compounds of formula VI, VII and VIII are known and are commercially available or can be prepared according to the above-mentioned references or according to methods known in the art.

The reactions leading to compounds of the formula I are advantageously carried out in aprotic inert organic solvents. Such solvents are hydrocarbons such as benzene, toluene,

xylene or cyclohexane, chlorinated hydrocarbons such as dichloromethane, trichloromethane, tetrachloromethane or chlorobenzene, ethers such as diethyl ether, ethylene glycol dimethyl ether, diethylene glycol dimethyl ether, tetrahydrofuran or dioxane, nitriles such as acetonitrile or propionitrile, amides such as N,N-dimethylformamide, diethylformamide or N-methylpyrrolidinone. The reaction temperatures are advantageously between -20°C and +120°C. In general, the reactions are slightly exothermic and, as a rule, they can be carried out at ambient temperature. To shorten the reaction time, or else to start the reaction, the mixture may be heated briefly to the boiling point of the reaction mixture. The reaction times can also be shortened by adding a few drops of base as reaction catalyst. Suitable bases are, in particular, tertiary amines such as trimethylamine, triethylamine, quinuclidine, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene or 1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene. However, inorganic bases such as hydrides, e.g. sodium hydride or calcium hydride, hydroxides, e.g. sodium hydroxide or potassium hydroxide, carbonates such as sodium carbonate and potassium carbonate, or hydrogen carbonates such as potassium hydrogen carbonate and sodium hydrogen carbonate may also be used as bases. The bases can be used as such or else with catalytic amounts of a phase-transfer catalyst, for example a crown ether, in particular 18-crown-6, or a tetraalkylammonium salt.

The compounds of formula I can be isolated in the customary manner by concentrating and/or by evaporating the solvent and purified by recrystallization or trituration of the solid residue in solvents in which they are not readily soluble, such as ethers, aromatic hydrocarbons or chlorinated hydrocarbons.

The compounds of formula I and, where appropriate, the tautomers thereof, can be present in the form of one of the isomers which are possible or as a mixture of these, for example in the form of pure isomers, such as antipodes and/or diastereomers, or as isomer mixtures, such as enantiomer mixtures, for example racemates, diastereomer mixtures or racemate mixtures, depending on the number, absolute and relative configuration of asymmetric carbon atoms which occur in the molecule and/or depending on the configuration of non-aromatic double bonds which occur in the molecule; the invention relates to the pure isomers and also to all isomer mixtures which are possible and is to be understood in each case in this sense hereinabove and hereinbelow, even when stereochemical details are not mentioned specifically in each case.

The compounds of formula I and, where appropriate, the tautomers thereof, can, if appropriate, also be obtained in the form of hydrates and/or include other solvents, for example those which may have been used for the crystallization of compounds which are present in solid form.

It has now been found that the compounds of formula I according to the invention have, for practical purposes, a very advantageous spectrum of activities for protecting useful plants against diseases that are caused by phytopathogenic microorganisms, such as fungi, bacteria or viruses.

The invention relates to a method of controlling or preventing infestation of useful plants by phytopathogenic microorganisms, wherein a compound of formula I is applied as active ingredient to the plants, to parts thereof or the locus thereof. The compounds of formula I according to the invention are distinguished by excellent activity at low rates of application, by being well tolerated by plants and by being environmentally safe. They have very useful curative, preventive and systemic properties and are used for protecting numerous useful plants. The compounds of formula I can be used to inhibit or destroy the diseases that occur on plants or parts of plants (fruit, blossoms, leaves, stems, tubers, roots) of different crops of useful plants, while at the same time protecting also those parts of the plants that grow later e.g. from phytopathogenic microorganisms.

It is also possible to use compounds of formula I as dressing agents for the treatment of plant propagation material, in particular of seeds (fruit, tubers, grains) and plant cuttings (e.g. rice), for the protection against fungal infections as well as against phytopathogenic fungi occurring in the soil.

Furthermore the compounds of formula I according to the invention may be used for controlling fungi in related areas, for example in the protection of technical materials, including wood and wood related technical products, in food storage or in hygiene management.

The compounds of formula I are, for example, effective against the phytopathogenic fungi of the following classes: Fungi imperfecti (e.g. Botrytis, Pyricularia, Helminthosporium, Fusarium, Septoria, Cercospora and Alternaria) and Basidiomycetes (e.g. Rhizoctonia, Hemileia, Puccinia). Additionally, they are also effective against the Ascomycetes classes

(e.g. *Venturia* and *Erysiphe*, *Podosphaera*, *Monilinia*, *Uncinula*) and of the Oomycetes classes (e.g. *Phytophthora*, *Pythium*, *Plasmopara*). Outstanding activity has been observed against powdery mildew diseases (e.g. *Uncinula necator*). Furthermore, the novel compounds of formula I are effective against phytopathogenic bacteria and viruses (e.g. against *Xanthomonas* spp, *Pseudomonas* spp, *Erwinia amylovora* as well as against the tobacco mosaic virus). Good activity has been observed against Asian soybean rust (*Phakopsora pachyrhizi*).

Within the scope of the invention, useful plants to be protected typically comprise the following species of plants: cereal (wheat, barley, rye, oat, rice, maize, sorghum and related species); beet (sugar beet and fodder beet); pomes, drupes and soft fruit (apples, pears, plums, peaches, almonds, cherries, strawberries, raspberries and blackberries); leguminous plants (beans, lentils, peas, soybeans); oil plants (rape, mustard, poppy, olives, sunflowers, coconut, castor oil plants, cocoa beans, groundnuts); cucumber plants (pumpkins, cucumbers, melons); fibre plants (cotton, flax, hemp, jute); citrus fruit (oranges, lemons, grapefruit, mandarins); vegetables (spinach, lettuce, asparagus, cabbages, carrots, onions, tomatoes, potatoes, paprika); lauraceae (avocado, cinnamomum, camphor) or plants such as tobacco, nuts, coffee, eggplants, sugar cane, tea, pepper, vines, hops, bananas and natural rubber plants, as well as ornamentals.

The term "useful plants" is to be understood as including also useful plants that have been rendered tolerant to herbicides like bromoxynil or classes of herbicides (such as, for example, HPPD inhibitors, ALS inhibitors, for example primisulfuron, prosulfuron and trifloxysulfuron, EPSPS (5-enol-pyrovyl-shikimate-3-phosphate-synthase) inhibitors, GS (glutamine synthetase) inhibitors or PPO (protoporphyrinogen-oxidase) inhibitors) as a result of conventional methods of breeding or genetic engineering. An example of a crop that has been rendered tolerant to imidazolinones, e.g. imazamox, by conventional methods of breeding (mutagenesis) is Clearfield® summer rape (Canola). Examples of crops that have been rendered tolerant to herbicides or classes of herbicides by genetic engineering methods include glyphosate- and glufosinate-resistant maize varieties commercially available under the trade names RoundupReady®, Herculex I® and LibertyLink®.

The term "useful plants" is to be understood as including also useful plants which have been so transformed by the use of recombinant DNA techniques that they are capable of

synthesising one or more selectively acting toxins, such as are known, for example, from toxin-producing bacteria, especially those of the genus *Bacillus*.

Examples of such plants are: YieldGard® (maize variety that expresses a CryIA(b) toxin); YieldGard Rootworm® (maize variety that expresses a CryIIIB(b1) toxin); YieldGard Plus® (maize variety that expresses a CryIA(b) and a CryIIIB(b1) toxin); Starlink® (maize variety that expresses a Cry9(c) toxin); Herculex I® (maize variety that expresses a CryIF(a2) toxin and the enzyme phosphinothricine N-acetyltransferase (PAT) to achieve tolerance to the herbicide glufosinate ammonium); NuCOTN 33B® (cotton variety that expresses a CryIA(c) toxin); Bollgard I® (cotton variety that expresses a CryIA(c) toxin); Bollgard II® (cotton variety that expresses a CryIA(c) and a CryIIA(b) toxin); VIPCOT® (cotton variety that expresses a VIP toxin); NewLeaf® (potato variety that expresses a CryIIIA toxin); NatureGard® Agrisure® GT Advantage (GA21 glyphosate-tolerant trait), Agrisure® CB Advantage (Bt11 corn borer (CB) trait), Agrisure® RW (corn rootworm trait) and Protecta®.

The term "useful plants" is to be understood as including also useful plants which have been so transformed by the use of recombinant DNA techniques that they are capable of synthesising antipathogenic substances having a selective action, such as, for example, the so-called "pathogenesis-related proteins" (PRPs, see e.g. EP-A-0 392 225). Examples of such antipathogenic substances and transgenic plants capable of synthesising such antipathogenic substances are known, for example, from EP-A-0 392 225, WO 95/33818, and EP-A-0 353 191. The methods of producing such transgenic plants are generally known to the person skilled in the art and are described, for example, in the publications mentioned above.

The term "locus" of a useful plant as used herein is intended to embrace the place on which the useful plants are growing, where the plant propagation materials of the useful plants are sown or where the plant propagation materials of the useful plants will be placed into the soil. An example for such a locus is a field, on which crop plants are growing.

The term "plant propagation material" is understood to denote generative parts of the plant, such as seeds, which can be used for the multiplication of the latter, and vegetative material, such as cuttings or tubers, for example potatoes. There may be mentioned for example seeds (in the strict sense), roots, fruits, tubers, bulbs, rhizomes and parts of plants. Germinated plants and young plants which are to be transplanted after germination or after

emergence from the soil, may also be mentioned. These young plants may be protected before transplantation by a total or partial treatment by immersion. Preferably "plant propagation material" is understood to denote seeds.

The compounds of formula I can be used in unmodified form or, preferably, together with carriers and adjuvants conventionally employed in the art of formulation.

Therefore the invention also relates to compositions for controlling and protecting against phytopathogenic microorganisms, comprising a compound of formula I and an inert carrier, and to a method of controlling or preventing infestation of useful plants by phytopathogenic microorganisms, wherein a composition, comprising a compound of formula I as active ingredient and an inert carrier, is applied to the plants, to parts thereof or the locus thereof.

To this end compounds of formula I and inert carriers are conveniently formulated in known manner to emulsifiable concentrates, coatable pastes, directly sprayable or dilutable solutions, dilute emulsions, wettable powders, soluble powders, dusts, granulates, and also encapsulations e.g. in polymeric substances. As with the type of the compositions, the methods of application, such as spraying, atomising, dusting, scattering, coating or pouring, are chosen in accordance with the intended objectives and the prevailing circumstances. The compositions may also contain further adjuvants such as stabilizers, antifoams, viscosity regulators, binders or tackifiers as well as fertilizers, micronutrient donors or other formulations for obtaining special effects.

Suitable carriers and adjuvants can be solid or liquid and are substances useful in formulation technology, e.g. natural or regenerated mineral substances, solvents, dispersants, wetting agents, tackifiers, thickeners, binders or fertilizers. Such carriers are for example described in WO 97/33890.

The compounds of formula I or compositions, comprising a compound of formula I as active ingredient and an inert carrier, can be applied to the locus of the plant or plant to be treated, simultaneously or in succession with further compounds. These further compounds can be e.g. fertilizers or micronutrient donors or other preparations which influence the growth of plants. They can also be selective herbicides as well as insecticides, fungicides, bactericides, nematocides, molluscicides or mixtures of several of these preparations, if desired together

with further carriers, surfactants or application promoting adjuvants customarily employed in the art of formulation.

A preferred method of applying a compound of formula I, or a composition, comprising a compound of formula I as active ingredient and an inert carrier, is foliar application. The frequency of application and the rate of application will depend on the risk of infestation by the corresponding pathogen. However, the compounds of formula I can also penetrate the plant through the roots via the soil (systemic action) by drenching the locus of the plant with a liquid formulation, or by applying the compounds in solid form to the soil, e.g. in granular form (soil application). In crops of water rice such granulates can be applied to the flooded rice field. The compounds of formula I may also be applied to seeds (coating) by impregnating the seeds or tubers either with a liquid formulation of the fungicide or coating them with a solid formulation.

A formulation, i.e. a composition comprising the compound of formula I and, if desired, a solid or liquid adjuvant, is prepared in a known manner, typically by intimately mixing and/or grinding the compound with extenders, for example solvents, solid carriers and, optionally, surface-active compounds (surfactants).

The agrochemical formulations will usually contain from 0.1 to 99% by weight, preferably from 0.1 to 95% by weight, of the compound of formula I, 99.9 to 1% by weight, preferably 99.8 to 5% by weight, of a solid or liquid adjuvant, and from 0 to 25% by weight, preferably from 0.1 to 25% by weight, of a surfactant.

Whereas it is preferred to formulate commercial products as concentrates, the end user will normally use dilute formulations.

Advantageous rates of application are normally from 5g to 2kg of active ingredient (a.i.) per hectare (ha), preferably from 10g to 1kg a.i./ha, most preferably from 20g to 600g a.i./ha. When used as seed drenching agent, convenient rates of application are from 10mg to 1g of active substance per kg of seeds. The rate of application for the desired action can be determined by experiments. It depends for example on the type of action, the developmental stage of the useful plant, and on the application (location, timing, application method) and can, owing to these parameters, vary within wide limits.

Surprisingly, it has now been found that the compounds of formula I can also be used in methods of protecting crops of useful plants against attack by phytopathogenic organisms as well as the treatment of crops of useful plants infested by phytopathogenic organisms comprising administering a combination of glyphosate and at least one compound of formula I to the plant or locus thereof, wherein the plant is resistant or sensitive to glyphosate.

Said methods may provide unexpectedly improved control of diseases compared to using the compounds of formula I in the absence of glyphosate. Said methods may be effective at enhancing the control of disease by compounds of formula I. While the mixture of glyphosate and at least one compound of formula I may increase the disease spectrum controlled, at least in part, by the compound of formula I, an increase in the activity of the compound of formula I on disease species already known to be controlled to some degree by the compound of formula I can also be the effect observed.

Said methods are particularly effective against the phytopathogenic organisms of the kingdom *Fungi*, phylum *Basidiomycot*, class *Uredinomycetes*, subclass *Urediniomycetidae* and the order *Uredinales* (commonly referred to as rusts). Species of rusts having a particularly large impact on agriculture include those of the family *Phakopsoraceae*, particularly those of the genus *Phakopsora*, for example *Phakopsora pachyrhizi*, which is also referred to as Asian soybean rust, and those of the family *Pucciniaceae*, particularly those of the genus *Puccinia* such as *Puccinia graminis*, also known as stem rust or black rust, which is a problem disease in cereal crops and *Puccinia recondita*, also known as brown rust.

An embodiment of said method is a method of protecting crops of useful plants against attack by a phytopathogenic organism and/or the treatment of crops of useful plants infested by a phytopathogenic organism, said method comprising simultaneously applying glyphosate, including salts or esters thereof, and at least one compound of formula I, which has activity against the phytopathogenic organism to at least one member selected from the group consisting of the plant, a part of the plant and the locus of the plant.

Surprisingly, it has now been found that the compounds of formula I, or a pharmaceutical salt thereof, described above have also an advantageous spectrum of activity for the treatment and/or prevention of microbial infection in an animal.

"Animal" can be any animal, for example, insect, mammal, reptile, fish, amphibian, preferably mammal, most preferably human. "Treatment" means the use on an animal which has microbial infection in order to reduce or slow or stop the increase or spread of the infection, or to reduce the infection or to cure the infection. "Prevention" means the use on an animal which has no apparent signs of microbial infection in order to prevent any future infection, or to reduce or slow the increase or spread of any future infection.

According to the present invention there is provided the use of a compound of formula I in the manufacture of a medicament for use in the treatment and/or prevention of microbial infection in an animal. There is also provided the use of a compound of formula I as a pharmaceutical agent. There is also provided the use of a compound of formula I as an antimicrobial agent in the treatment of an animal. According to the present invention there is also provided a pharmaceutical composition comprising as an active ingredient a compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable diluent or carrier. This composition can be used for the treatment and/or prevention of antimicrobial infection in an animal. This pharmaceutical composition can be in a form suitable for oral administration, such as tablet, lozenges, hard capsules, aqueous suspensions, oily suspensions, emulsions dispersible powders, dispersible granules, syrups and elixirs. Alternatively this pharmaceutical composition can be in a form suitable for topical application, such as a spray, a cream or lotion. Alternatively this pharmaceutical composition can be in a form suitable for parenteral administration, for example injection. Alternatively this pharmaceutical composition can be in inhalable form, such as an aerosol spray.

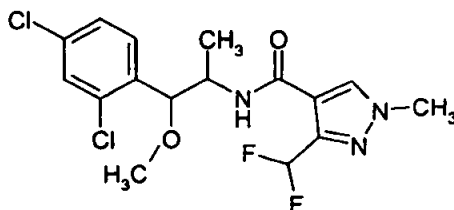
The compounds of formula I are effective against various microbial species able to cause a microbial infection in an animal. Examples of such microbial species are those causing Aspergillosis such as *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans* and *A. niger*, those causing Blastomycosis such as *Blastomyces dermatitidis*; those causing Candidiasis such as *Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* and *C. lusitanae*; those causing Coccidioidomycosis such as *Coccidioides immitis*; those causing Cryptococcosis such as *Cryptococcus neoformans*; those causing Histoplasmosis such as *Histoplasma capsulatum* and those causing Zygomycosis such as *Absidia corymbifera*, *Rhizomucor pusillus* and *Rhizopus arrhizus*. Further examples are *Fusarium* Spp such as *Fusarium oxysporum* and *Fusarium solani* and *Scedosporium* Spp such as *Scedosporium apiospermum* and *Scedosporium prolificans*. Still further examples are *Microsporum* Spp,

Trichophyton Spp, Epidermophyton Spp, Mucor Spp, Sporothrix Spp, Phialophora Spp, Cladosporium Spp, Petriellidium spp, Paracoccidioides Spp and Histoplasma Spp.

The following non-limiting Examples illustrate the above-described invention in greater detail without limiting it.

Preparation examples:

Example P1: Preparation of 3-difluoromethyl-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxylic acid [2-(2,4-dichlorophenyl)-2-methoxy-1-methyl-ethyl]-amide (compound no. 1.14):



a) Preparation of 3-difluoromethyl-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxylic acid [2-(2,4-dichlorophenyl)-2-methoxy-1-methyl-ethyl]-amide

A solution of 3-difluoromethyl-1-methyl-1H-pyrazole-4-carbonyl chloride (195mg, 1.0 mmol) in dichloromethane (2ml) was added dropwise to a stirred solution of (234mg, 1.0 mmol) 2-(2,4-dichloro-phenyl)-2-methoxy-1-methyl-ethylamine, which was prepared as described in example P2, and triethylamine (202mg, 2.0mmol) in dichloromethane (6ml) at 0°C. The reaction mixture was stirred for 1hr at ambient temperature then allowed to stand for 4h. After removal of the solvent the residue was purified by flash chromatography over silica gel (eluant: hexane/ethyl acetate 1:1). 170mg (43% of theory) of 3-difluoromethyl-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxylic acid [2-(2,4-dichlorophenyl)-2-methoxy-1-methyl-ethyl]-amide was obtained in the form of a resin as a mixture of diastereomers.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.01+1.36(2d,3H,CH₃), 3.31(s,3H,NCH₃), 3.88+3.92(2s, 3H,CH₃), 4.41-4.46+4.51-4.56(2m,1H,CH), 4.60+4.69(2d,1H,CH), 6.63+6.83(2m_{broad}, 1H,NH), 6.70-7.00(2t,1H,CHF₂), 7.17-7.41(m,3H,Ar-H), 7.80+7.93(2s,1H,pyrazole-H).

MS [M+H]⁺ 392/394/396.

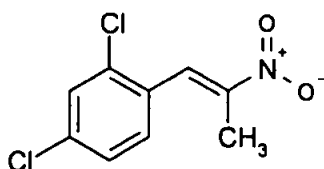
Example P2: Preparation of 2-(2,4-dichlorophenyl)-2-methoxy-1-methyl-ethylamine:

a) Preparation of 2,4-dichloro-1-((E)-2-nitro-propenyl)-benzene

WO 2008/148570

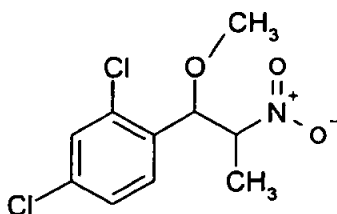
PCT/EP2008/004547

22



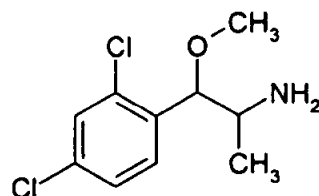
In a sulfonation flask 2,4-dichloro-benzaldehyde (77g, 0.44mol), nitroethane (216ml, 3.04mol) and ammonium acetate (81.4g, 1.06mol) were added to glacial acetic acid (600ml). The resulting solution was heated to 90°C for three hours. After removal of the solvent ice-water (400ml) was added. The solid product was collected by filtration, washed with water and recrystallized from ethanol. 55.9 g (55% of theory) of 2,4-dichloro-1-((E)-2-nitro-propenyl)-benzene was obtained in the form of a yellow solid (m.p. 79-81°C).
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.11(s,1H), 7.51(d,1H), 7.34(dd,1H), 7.27(d,1H), 2.33(s,3H,CH₃).

b) Preparation of 2,4-dichloro-1-(1-methoxy-2-nitro-propyl)-benzene



To a stirred yellow solution of the 2,4-dichloro-1-((E)-2-nitro-propenyl)-benzene (4 mmol, 0.93 g), in dry toluene (20ml) under N₂ was added at 0°C dropwise during 2' a mixture of 5.4M CH₃ONa in methanol (16.2mmol, 3ml) and methanol (2ml). After stirring for 1.5h glacial acid (3ml) was added, followed by water (20ml). The aqueous solution was extracted with dichloromethane (2x30ml), the organic layers were combined, dried (MgSO₄), filtered, and evaporated under reduced pressure to give 0.78g crude 1-aryl-1-methoxy-2-nitropropane yellow oil. This raw material is purified by column chromatography (silicagel, hexane/ethylacetate 8:2) to afford 0.45g (43% of theory) of 2,4-dichloro-1-(1-methoxy-2-nitro-propyl)-benzene in the form of liquid, as a mixture of diastereomers.
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.35-1.37+1.39-1.40(2d,3H,CH₃), 3.18+3.21(2s,3H,CH₃), 3.88+3.92(2s, 3H,CH₃), 4.69-4.75(m,1H,CH), 5.16-5.18+5.39-5.40(2d,1H,CH), 7.15-7.47(m,3H,Ar-H).
 MS [M+H]⁺ 264/266/268.

c) Preparation of 2-(2,4-dichlorophenyl)-2-methoxy-1-methyl-ethylamine

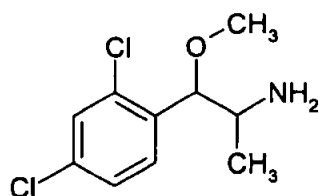


2,4-dichloro-1-(1-methoxy-2-nitro-propyl)-benzene (0.35g, 1.32mmol), was dissolved with *i*-PrOH (27ml) and treated with 1N HCl (13.2ml, 13.2mmol). Zinc dust (1.73g, 26.4mmol) was then added in small portions over 15 minutes and the solution allowed to stir for two hours at ambient temperature. The suspension was quenched by addition of saturated NaHCO₃ (45ml), stirred for 15 minutes and filtered through a small plug of Celite, washing with ethylacetate (40ml). The organic extract was dried over anhydrous MgSO₄, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. 240mg (77.6% of theory) of 2-(2,4-dichlorophenyl)-2-methoxy-1-methyl-ethylamine (compound Z1.14) was obtained in the form of a colourless oil as a mixture of diastereomers.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.01+1.19(2d,3H,CH₃), 2.20(s_{broad},2H,NH₂)
3.19+3.25(2s,3H,CH₃), 4.06+4.12(2q,1H,CH), 4.38-4.53(2d,1H,CH), 7.29-7.38(m,3H,Ar-H).
MS [M+H]⁺ 234/236/238.

The 2-(2,4-dichlorophenyl)-2-methoxy-1-methyl-ethylamine was used in example P1 without further purification.

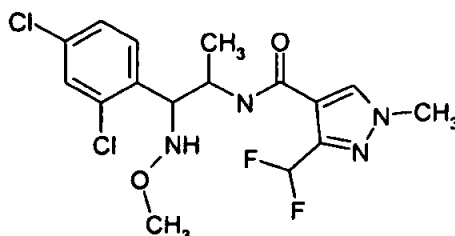
c2) Preparation of 2-(2,4-dichlorophenyl)-2-methoxy-1-methyl-ethylamine



2,4-dichloro-1-(1-methoxy-2-nitro-propyl)-benzene (132.2g, 0.500mol), was dissolved in THF (3.6l). The solution was deaerated, RaNi-EtOH (133g) catalyst was added, and the mixture was hydrogenated at 50 bar at ambient temperature for 23 hours. The catalyst was removed by filtration and the solvent was removed under reduced pressure. 117.1g (100% of theory) of 2-(2,4-dichlorophenyl)-2-methoxy-1-methyl-ethylamine (compound Z1.14) was obtained in the form of a colourless oil as a mixture of diastereomers.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.01+1.19(2d,3H,CH₃), 2.20(s_{broad},2H,NH₂)
3.19+3.25(2s,3H,CH₃), 4.06+4.12(2q,1H,CH), 4.38-4.53(2d,1H,CH), 7.29-7.38(m,3H,Ar-H).
MS [M+H]⁺ 234/236/238.

Example P3: Preparation of 3-difluoromethyl-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxylic acid [2-(2,4-dichlorophenyl)-2-methoxyamino-1-methyl-ethyl]-amide (compound no. 1.76):



a) Preparation of 3-difluoromethyl-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxylic acid [2-(2,4-dichlorophenyl)-2-methoxyamino-1-methyl-ethyl]-amide

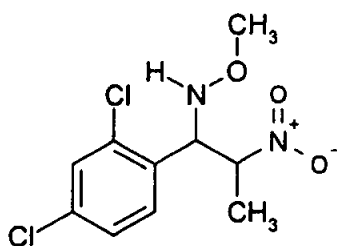
A solution of 3-difluoromethyl-1-methyl-1H-pyrazole-4-carbonyl chloride (86mg, 0.44 mmol) in dichloromethane (1ml) was added dropwise to a stirred solution of (110mg, 0.44 mmol) 2-(2,4-dichloro-phenyl)-2-methoxyamino-1-methyl-ethylamine, which was prepared as described in example P4, and triethylamine (50mg, 0.50mmol) in dichloromethane (3ml) at 0°C. The reaction mixture was stirred for 1hr at ambient temperature then allowed to stand for 1h. After removal of the solvent the residue was purified by flash chromatography over silica gel (eluant: hexane/ethyl acetate 3:7). 115mg (64.1% of theory) of 3-difluoromethyl-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxylic acid [2-(2,4-dichlorophenyl)-2-methoxyamino-1-methyl-ethyl]-amide was obtained in the form of a resin as a mixture of diastereomers.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.17+1.20(2d,3H,CH₃), 3.34+3.50(2s,3H,NCH₃), 3.90+3.91(2s,3H,OCH₃), 4.41-4.46+4.61-4.65(2m,1H,CH), 4.59+4.69(2d,1H,CH), 6.60+6.73(2m_{broad},1H,NH), 6.66-6.93+6.74-7.02(2t,1H,CHF₂), 7.23-7.28(m,1H,Ar-H), 7.38-7.40(m,1H,Ar-H), 7.48+7.50(2d,1H,Ar-H), 7.89+7.91(2s,1H,pyrazole-H).

MS [M+H]⁺ 405/407.

Example P4: Preparation of 2-(2,4-dichloro-phenyl)-2-methoxyamino-1-methyl-ethylamine:

b) Preparation of N-[1-(2,4-dichloro-phenyl)-2-nitro-propyl]-O-methyl-hydroxylamine

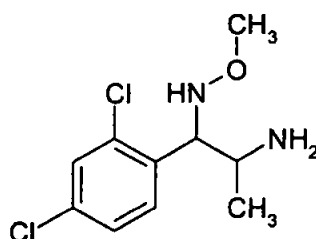


To a stirred yellow solution of the 2,4-dichloro-1-((E)-2-nitro-propenyl)-benzene (1.0 mmol, 0.232g), in methanol (3ml) under N₂ was added at 0°C O-methylhydroxylamine hydrochloride (2.0mmol, 0.167g) and triethylamine (3.0mmol, 0.30g). After stirring for 0.5h at 50°C, the colourless liquid cooled to ambient temperature and water (20ml) was added. The aqueous solution was extracted with dichloromethane (20ml), the organic layers were combined, dried (MgSO₄), filtered, and evaporated under reduced pressure to afford 0.23g (82.4% of theory) of N-[1-(2,4-dichloro-phenyl)-2-nitro-propyl]-O-methyl-hydroxylamine in the form of liquid, as a mixture of diastereomers.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.39+1.35(2d,3H,CH₃), 3.45+3.52(2s,3H, CH₃), 4.96-5.07(m,2H,2xCH), ~0.63 (m_{broad},1H,NH), 7.26-7.46(m,3H,Ar-H).

MS [M+H]⁺ 279/281.

c) Preparation of N-[2-Amino-1-(2,4-dichloro-phenyl)-propyl]-O-methyl-hydroxylamine



N-[1-(2,4-dichloro-phenyl)-2-nitro-propyl]-O-methyl-hydroxylamine (0.123g, 0.44mmol), was dissolved with *i*-PrOH (9ml) and treated with 1N HCl (4.4ml, 4.4mmol). Zinc dust (0.58g, 8.8mmol) was then added in small portions over 15 minutes and the solution allowed to stir for two hours at ambient temperature. The suspension was quenched by addition of saturated NaHCO₃ (15ml), stirred for 15 minutes and filtered through a small plug of Celite, washing with ethylacetate (40ml). The organic extract was separated, dried over anhydrous MgSO₄ and filtered and the solvent was removed under reduced pressure. 110mg (100% of theory) of N-[2-Amino-1-(2,4-dichloro-phenyl)-propyl]-O-methyl-hydroxylamine (compound Z1.14) was obtained in the form of a colourless oil as a mixture of diastereomers.

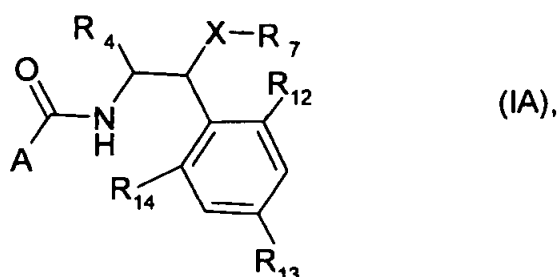
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 0.97+0.99(2d,3H,CH₃), 2.00(s_{broad},2H,NH₂), 3.06-3.13+3.33-3.40(2m,1H,CH), 3.38+3.48(2s,3H,CH₃), 4.25+4.43(2d,1H,CH), ~6.1(s_{broad},1H,NH), 7.24-7.58(m,3H,Ar-H).

MS [M+H]⁺ 249/251.

The N-[2-Amino-1-(2,4-dichloro-phenyl)-propyl]-O-methyl-hydroxylamine was used in example P3 without further purification.

Tables 1 and 2: Compounds of formula IA

The invention is further illustrated by the preferred individual compounds of formula (IA) listed below in Tables 1 and 2. Characterising data is given in Table 4.



Each of Table 1 and 2, which follow Table Y below, comprises 98 compounds of the formula (IA) in which R_4 , X, R_7 , R_{12} , R_{13} and R_{14} have the values given in Table Y and A has the value given in the relevant Table 1 and 2. Thus Table 1 corresponds to Table Y when Y is 1 and A has the value given under the Table 1 heading and Table 2 corresponds to Table Y when Y is 2 and A has the value given under the Table 2 heading.

Table Y:

Comp. No.	R_4	X	R_7	R_{12}	R_{13}	R_{14}
Y.01	H	-O-	CH ₃	2-Cl	H	H
Y.02	H	-O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Y.03	H	-O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Y.04	H	-O-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	H	H
Y.05	H	-O-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Y.06	H	-O-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Y.07	H	-O-	CH ₂ CH=CH ₂	2-Cl	H	H
Y.08	H	-O-	CH ₂ CH=CH ₂	2-Cl	4-Cl	H
Y.09	H	-O-	CH ₂ CH=CH ₂	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Y.10	H	-O-	CH ₂ C≡CH	2-Cl	H	H
Y.11	H	-O-	CH ₂ C≡CH	2-Cl	4-Cl	H
Y.12	H	-O-	CH ₂ C≡CH	2-Cl	4-Cl	6-Cl

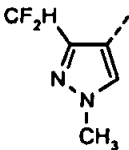
Comp. No.	R ₄	X	R ₇	R ₁₂	R ₁₃	R ₁₄
Y.13	CH ₃	-O-	CH ₃	2-Cl	H	H
Y.14	CH ₃	-O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Y.15	CH ₃	-O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Y.16	CH ₃	-O-	H ₂ CH=CH ₂	2-Cl	4-Cl	H
Y.17	CH ₃	-O-	H ₂ CH=CH ₂	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Y.18	CH ₃	-O-	CH ₂ C≡CH	2-Cl	4-Cl	H
Y.19	CH ₃	-O-	CH ₂ C≡CH	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Y.20	CH ₃	-O-	CH ₃	2-Cl	4-CF ₃	6-Cl
Y.21	CH ₃	-O-	CH ₂ CH=CH ₂	2-Cl	4-CF ₃	6-Cl
Y.22	CH ₃	-O-	CH ₂ C≡CH	2-Cl	4-CF ₃	6-Cl
Y.23	CH ₃	-O-	CH ₃	2-Cl	4-Br	6-Cl
Y.24	CH ₃	-O-	H ₂ CH=CH ₂	2-Cl	4-Br	6-Cl
Y.25	CH ₃	-O-	CH ₂ C≡CH	2-Cl	4-Br	6-Cl
Y.26	CH ₃	-O-	CH ₃	2-Cl	4-C≡CH	6-Cl
Y.27	CH ₃	-O-	H ₂ CH=CH ₂	2-Cl	4-C≡CH	6-Cl
Y.28	CH ₃	-O-	CH ₂ C≡CH	2-Cl	4-C≡CH	6-Cl
Y.29	CH ₃	-O-	CH ₃	2-Cl	4-CH=NOCH ₃	6-Cl
Y.30	CH ₃	-O-	CH ₂ CH=CH ₂	2-Cl	4-CH=NOCH ₃	6-Cl
Y.31	CH ₃	-O-	CH ₂ C≡CH	2-Cl	4-CH=NOCH ₃	6-Cl
Y.32	CH ₃	-O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-CH ₃
Y.33	CH ₃	-O-	H ₂ CH=CH ₂	2-Cl	4-Cl	6-CH ₃
Y.34	CH ₃	-O-	CH ₂ C≡CH	2-Cl	4-Cl	6-CH ₃
Y.35	H	-S-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Y.36	H	-S-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Y.37	H	-S-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	H

Comp. No.	R ₄	X	R ₇	R ₁₂	R ₁₃	R ₁₄
Y.38	H	-S-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Y.39	CH ₃	-S-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Y.40	CH ₃	-S-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Y.41	CH ₃	-S-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Y.42	CH ₃	-S-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Y.43	CH ₃	-S-	CH ₃	2-Cl	4-CF ₃	6-Cl
Y.44	CH ₃	-S-	CH ₃	2-Cl	4-Br	6-Cl
Y.45	CH ₃	-S-	CH ₃	2-Cl	4-C≡CH	6-Cl
Y.46	CH ₃	-S-	CH ₃	2-Cl	4-CH=NOCH ₃	6-Cl
Y.47	CH ₃	-S-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-CH ₃
Y.48	H	-N(H)-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Y.49	H	-N(H)-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Y.50	H	-N(H)-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Y.51	H	-N(H)-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Y.52	CH ₃	-N(H)-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Y.53	CH ₃	-N(H)-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Y.54	CH ₃	-N(H)-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Y.55	CH ₃	-N(H)-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Y.56	CH ₃	-N(H)-	CH ₃	2-Cl	4-CF ₃	6-Cl
Y.57	CH ₃	-N(H)-	CH ₃	2-Cl	4-Br	6-Cl
Y.58	CH ₃	-N(H)-	CH ₃	2-Cl	4-C≡CH	6-Cl
Y.59	CH ₃	-N(H)-	CH ₃	2-Cl	4-CH=NOCH ₃	6-Cl
Y.60	CH ₃	-N(H)-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-CH ₃
Y.61	H	-N(CH ₃)-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Y.62	H	-N(CH ₃)-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl

Comp. No.	R ₄	X	R ₇	R ₁₂	R ₁₃	R ₁₄
Y.63	H	-N(CH ₃)-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Y.64	H	-N(CH ₃)-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Y.65	CH ₃	-N(CH ₃)-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Y.66	CH ₃	-N(CH ₃)-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Y.67	CH ₃	-N(CH ₃)-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Y.68	CH ₃	-N(CH ₃)-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Y.69	CH ₃	-N(CH ₃)-	CH ₃	2-Cl	4-CF ₃	6-Cl
Y.70	CH ₃	-N(CH ₃)-	CH ₃	2-Cl	4-Br	6-Cl
Y.71	CH ₃	-N(CH ₃)-	CH ₃	2-Cl	4-C≡CH	6-Cl
Y.72	CH ₃	-N(CH ₃)-	CH ₃	2-Cl	4-CH=NOCH ₃	6-Cl
Y.73	CH ₃	-N(CH ₃)-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-CH ₃
Y.74	H	-N(H)O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Y.75	H	-N(H)O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Y.76	CH ₃	-N(H)O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Y.77	CH ₃	-N(H)O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Y.78	CH ₃	-N(H)O-	CH ₃	2-Cl	4-CF ₃	6-Cl
Y.79	CH ₃	-N(H)O-	CH ₃	2-Cl	4-Br	6-Cl
Y.80	CH ₃	-N(H)O-	CH ₃	2-Cl	4-C≡CH	6-Cl
Y.81	CH ₃	-N(H)O-	CH ₃	2-Cl	4-CH=NOCH ₃	6-Cl
Y.82	CH ₃	-N(H)O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-CH ₃
Y.83	H	-N(CH ₃)O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Y.84	H	-N(CH ₃)O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Y.85	H	-N(CH ₃)O-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Y.86	H	-N(CH ₃)O-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Y.87	CH ₃	-N(CH ₃)O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H

Comp. No.	R ₄	X	R ₇	R ₁₂	R ₁₃	R ₁₄
Y.88	CH ₃	-N(CH ₃)O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Y.89	CH ₃	-N(CH ₃)O-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Y.90	CH ₃	-N(CH ₃)O-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Y.91	CH ₃	-N(CH ₃)O-	CH ₃	2-Cl	4-CF ₃	6-Cl
Y.92	CH ₃	-N(CH ₃)O-	CH ₃	2-Cl	4-Br	6-Cl
Y.93	CH ₃	-N(CH ₃)O-	CH ₃	2-Cl	4-C≡CH	6-Cl
Y.94	CH ₃	-N(CH ₃)O-	CH ₃	2-Cl	4-CH=NOCH ₃	6-Cl
Y.95	CH ₃	-N(CH ₃)O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-CH ₃
Y.96	CH ₃	-O-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	H	H
Y.97	CH ₃	-O-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Y.98	CH ₃	-O-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl

Table 1 provides 98 compounds of formula (IA), wherein A is



wherein the dashed lines indicate the point of attachment of the group A to the amide group, and R₄, X, R₇, R₁₂, R₁₃ and R₁₄ are as defined in Table Y. For example, compound 1.14 has the following structure:

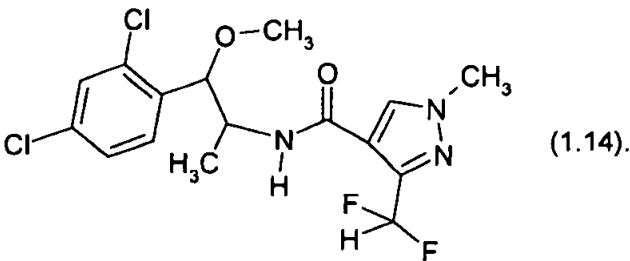
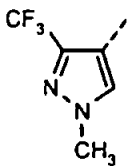


Table 2 provides 98 compounds of formula (IA) wherein A is



wherein the dashed lines indicate the point of attachment of the group A to the amide group, and R₄, X, R₇, R₁₂, R₁₃ and R₁₄ are as defined in Table Y.

Table 3: Compounds of formula IIA

The invention is further illustrated by the preferred individual compounds of formula (IIA) listed below in Table 3.

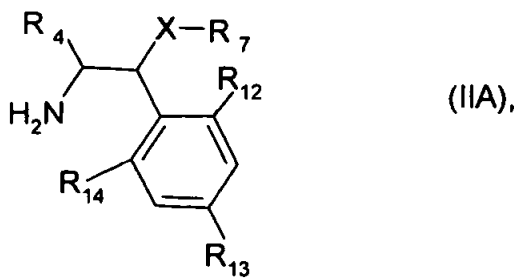


Table 3:

Comp. No.	R ₄	X	R ₇	R ₁₂	R ₁₃	R ₁₄
Z1.01	H	-O-	CH ₃	2-Cl	H	H
Z1.02	H	-O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Z1.03	H	-O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1.04	H	-O-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	H	H
Z1.05	H	-O-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Z1.06	H	-O-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1.07	H	-O-	CH ₂ CH=CH ₂	2-Cl	H	H
Z1.08	H	-O-	CH ₂ CH=CH ₂	2-Cl	4-Cl	H
Z1.09	H	-O-	CH ₂ CH=CH ₂	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1.10	H	-O-	CH ₂ C≡CH	2-Cl	H	H
Z1.11	H	-O-	CH ₂ C≡CH	2-Cl	4-Cl	H
Z1.12	H	-O-	CH ₂ C≡CH	2-Cl	4-Cl	6-Cl

Comp. No.	R ₄	X	R ₇	R ₁₂	R ₁₃	R ₁₄
Z1.13	CH ₃	-O-	CH ₃	2-Cl	H	H
Z1.14	CH ₃	-O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Z1.15	CH ₃	-O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1.16	CH ₃	-O-	H ₂ CH=CH ₂	2-Cl	4-Cl	H
Z1.17	CH ₃	-O-	H ₂ CH=CH ₂	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1.18	CH ₃	-O-	CH ₂ C≡CH	2-Cl	4-Cl	H
Z1.19	CH ₃	-O-	CH ₂ C≡CH	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1.20	CH ₃	-O-	CH ₃	2-Cl	4-CF ₃	6-Cl
Z1.21	CH ₃	-O-	CH ₂ CH=CH ₂	2-Cl	4-CF ₃	6-Cl
Z1.22	CH ₃	-O-	CH ₂ C≡CH	2-Cl	4-CF ₃	6-Cl
Z1.23	CH ₃	-O-	CH ₃	2-Cl	4-Br	6-Cl
Z1.24	CH ₃	-O-	H ₂ CH=CH ₂	2-Cl	4-Br	6-Cl
Z1.25	CH ₃	-O-	CH ₂ C≡CH	2-Cl	4-Br	6-Cl
Z1.26	CH ₃	-O-	CH ₃	2-Cl	4-C≡CH	6-Cl
Z1.27	CH ₃	-O-	H ₂ CH=CH ₂	2-Cl	4-C≡CH	6-Cl
Z1.28	CH ₃	-O-	CH ₂ C≡CH	2-Cl	4-C≡CH	6-Cl
Z1.29	CH ₃	-O-	CH ₃	2-Cl	4-CH=NOCH ₃	6-Cl
Z1.30	CH ₃	-O-	CH ₂ CH=CH ₂	2-Cl	4-CH=NOCH ₃	6-Cl
Z1.31	CH ₃	-O-	CH ₂ C≡CH	2-Cl	4-CH=NOCH ₃	6-Cl
Z1.32	CH ₃	-O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-CH ₃
Z1.33	CH ₃	-O-	H ₂ CH=CH ₂	2-Cl	4-Cl	6-CH ₃
Z1.34	CH ₃	-O-	CH ₂ C≡CH	2-Cl	4-Cl	6-CH ₃
Z1.35	H	-S-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Z1.36	H	-S-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1.37	H	-S-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	H

Comp. No.	R ₄	X	R ₇	R ₁₂	R ₁₃	R ₁₄
Z1.38	H	-S-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1.39	CH ₃	-S-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Z1.40	CH ₃	-S-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1.41	CH ₃	-S-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Z1.42	CH ₃	-S-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1.43	CH ₃	-S-	CH ₃	2-Cl	4-CF ₃	6-Cl
Z1.44	CH ₃	-S-	CH ₃	2-Cl	4-Br	6-Cl
Z1.45	CH ₃	-S-	CH ₃	2-Cl	4-C≡CH	6-Cl
Z1.46	CH ₃	-S-	CH ₃	2-Cl	4-CH=NOCH ₃	6-Cl
Z1.47	CH ₃	-S-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-CH ₃
Z1.48	H	-N(H)-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Z1.49	H	-N(H)-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1.50	H	-N(H)-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Z1.51	H	-N(H)-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1.52	CH ₃	-N(H)-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Z1.53	CH ₃	-N(H)-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1.54	CH ₃	-N(H)-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Z1.55	CH ₃	-N(H)-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1.56	CH ₃	-N(H)-	CH ₃	2-Cl	4-CF ₃	6-Cl
Z1.57	CH ₃	-N(H)-	CH ₃	2-Cl	4-Br	6-Cl
Z1.58	CH ₃	-N(H)-	CH ₃	2-Cl	4-C≡CH	6-Cl
Z1.59	CH ₃	-N(H)-	CH ₃	2-Cl	4-CH=NOCH ₃	6-Cl
Z1.60	CH ₃	-N(H)-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-CH ₃
Z1.61	H	-N(CH ₃)-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Z1.62	H	-N(CH ₃)-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl

Comp. No.	R ₄	X	R ₇	R ₁₂	R ₁₃	R ₁₄
Z1.63	H	-N(CH ₃)-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Z1.64	H	-N(CH ₃)-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1.65	CH ₃	-N(CH ₃)-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Z1.66	CH ₃	-N(CH ₃)-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1.67	CH ₃	-N(CH ₃)-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Z1.68	CH ₃	-N(CH ₃)-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1.69	CH ₃	-N(CH ₃)-	CH ₃	2-Cl	4-CF ₃	6-Cl
Z1.70	CH ₃	-N(CH ₃)-	CH ₃	2-Cl	4-Br	6-Cl
Z1.71	CH ₃	-N(CH ₃)-	CH ₃	2-Cl	4-C≡CH	6-Cl
Z1.72	CH ₃	-N(CH ₃)-	CH ₃	2-Cl	4-CH=NOCH ₃	6-Cl
Z1.73	CH ₃	-N(CH ₃)-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-CH ₃
Z1.74	H	-N(H)O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Z1.75	H	-N(H)O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1.76	CH ₃	-N(H)O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Z1.77	CH ₃	-N(H)O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1.78	CH ₃	-N(H)O-	CH ₃	2-Cl	4-CF ₃	6-Cl
Z1.79	CH ₃	-N(H)O-	CH ₃	2-Cl	4-Br	6-Cl
Z1.80	CH ₃	-N(H)O-	CH ₃	2-Cl	4-C≡CH	6-Cl
Z1.81	CH ₃	-N(H)O-	CH ₃	2-Cl	4-CH=NOCH ₃	6-Cl
Z1.82	CH ₃	-N(H)O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-CH ₃
Z1.83	H	-N(CH ₃)O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Z1.84	H	-N(CH ₃)O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1.85	H	-N(CH ₃)O-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Z1.86	H	-N(CH ₃)O-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1.87	CH ₃	-N(CH ₃)O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H

Comp. No.	R ₄	X	R ₇	R ₁₂	R ₁₃	R ₁₄
Z1.88	CH ₃	-N(CH ₃)O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1.89	CH ₃	-N(CH ₃)O-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Z1.90	CH ₃	-N(CH ₃)O-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1.91	CH ₃	-N(CH ₃)O-	CH ₃	2-Cl	4-CF ₃	6-Cl
Z1.92	CH ₃	-N(CH ₃)O-	CH ₃	2-Cl	4-Br	6-Cl
Z1.93	CH ₃	-N(CH ₃)O-	CH ₃	2-Cl	4-C≡CH	6-Cl
Z1.94	CH ₃	-N(CH ₃)O-	CH ₃	2-Cl	4-CH=NOCH ₃	6-Cl
Z1.95	CH ₃	-N(CH ₃)O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-CH ₃
Z1.96	CH ₃	-O-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	H	H
Z1.97	CH ₃	-O-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Z1.98	CH ₃	-O-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl

Table 4: Characterising data

Table 4 shows selected melting point and selected NMR data for compounds of Tables 1 and 2. CDCl₃ was used as the solvent for NMR measurements, unless otherwise stated. If a mixture of solvents was present, this is indicated as, for example: CDCl₃/d₆-DMSO). No attempt is made to list all characterising data in all cases.

In Table 4 and throughout the description that follows, temperatures are given in degrees Celsius; "NMR" means nuclear magnetic resonance spectrum; MS stands for mass spectrum; "%" is percent by weight, unless corresponding concentrations are indicated in other units. The following abbreviations are used throughout this description:

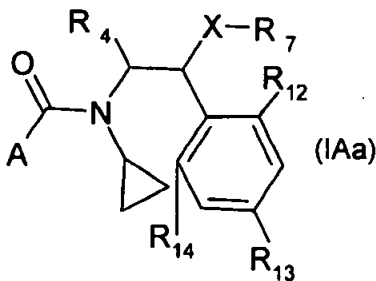
- m.p. = melting point
S = singlet
d = doublet
t = triplet
m = multiplet

b.p.= boiling point.
br = broad
dd = doublet of doublets
q = quartet
ppm = parts per million

Compound No.	¹ H-NMR data: ppm (multiplicity/number of Hs)	MS [M+H] ⁺	m.p. (°C)
1.01	-	344/346	resin
1.07	-	370/372	resin
1.14	1.01+1.36(2d,3H,CH ₃), 3.31(s,3H,NCH ₃), 3.88+3.92(2s, 3H,CH ₃), 4.41-4.46+4.51-4.56(2m,1H,CH), 4.60+4.69(2d,1H,CH), 6.63+6.83(2m _{broad} ,1H,NH), 6.70-7.00(2t,1H,CHF ₂), 7.17-7.41(m,3H,Ar-H), 7.80+7.93(2s,1H,pyrazole-H).	392/394/396	resin
1.15	1.23+1.27(2d,3H,CH ₃), 3.27(s,3H,NCH ₃), 3.88+3.93(2s,3H,CH ₃), 4.71-4.76+4.85-4.90(2m,1H,CH), 4.84+4.92(2d,1H,CH), 6.35+6.60(2m _{broad} ,1H,NH), 6.77-7.05(2t,1H,CHF ₂), 7.30-7.34(m,2H,Ar-H), 7.78+7.83(2s,1H,pyrazole-H).	426/428/430	130-133
1.76	1.17+1.20(2d,3H,CH ₃), 3.34+3.50(2s,3H,NCH ₃), 3.90+3.91(2s, 3H,OCH ₃), 4.41-4.46+4.61-4.65(2m,1H,CH), 4.59+4.69(2d,1H,CH), 6.60+6.73(2m _{broad} ,1H,NH), 6.66-6.93+6.74-7.02(2t,1H,CHF ₂), 7.23-7.28(m,1H,Ar-H), 7.38-7.40(m,1H,Ar-H), 7.48+7.50(2d,1H,Ar-H), 7.89+7.91(2s,1H,pyrazole-H).	405/407	resin
2.01	-	362/364	resin

Tables 1a and 2a: Compounds of formula IAa

The invention is further illustrated by the preferred individual compounds of formula (IA) listed below in Tables 1 and 2.



Each of Table 1a and 2a, which follow Table Ya below, comprises 98 compounds of the formula (IAa) in which R₄, X, R₇, R₁₂, R₁₃ and R₁₄ have the values given in Table Ya and A has the value given in the relevant Table 1a and 2a. Thus Table 1a corresponds to Table Ya when Ya is 1 and A has the value given under the Table 1a heading and Table 2a

corresponds to Table Ya when Ya is 2 and A has the value given under the Table 2a heading.

Table Ya:

Comp. No.	R ₄	X	R ₇	R ₁₂	R ₁₃	R ₁₄
Ya.01	H	-O-	CH ₃	2-Cl	H	H
Ya.02	H	-O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Ya.03	H	-O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Ya.04	H	-O-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	H	H
Ya.05	H	-O-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Ya.06	H	-O-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Ya.07	H	-O-	CH ₂ CH=CH ₂	2-Cl	H	H
Ya.08	H	-O-	CH ₂ CH=CH ₂	2-Cl	4-Cl	H
Ya.09	H	-O-	CH ₂ CH=CH ₂	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Ya.10	H	-O-	CH ₂ C≡CH	2-Cl	H	H
Ya.11	H	-O-	CH ₂ C≡CH	2-Cl	4-Cl	H
Ya.12	H	-O-	CH ₂ C≡CH	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Ya.13	CH ₃	-O-	CH ₃	2-Cl	H	H
Ya.14	CH ₃	-O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Ya.15	CH ₃	-O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Ya.16	CH ₃	-O-	H ₂ CH=CH ₂	2-Cl	4-Cl	H
Ya.17	CH ₃	-O-	H ₂ CH=CH ₂	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Ya.18	CH ₃	-O-	CH ₂ C≡CH	2-Cl	4-Cl	H
Ya.19	CH ₃	-O-	CH ₂ C≡CH	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Ya.20	CH ₃	-O-	CH ₃	2-Cl	4-CF ₃	6-Cl
Ya.21	CH ₃	-O-	CH ₂ CH=CH ₂	2-Cl	4-CF ₃	6-Cl
Ya.22	CH ₃	-O-	CH ₂ C≡CH	2-Cl	4-CF ₃	6-Cl

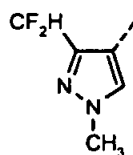
Comp. No.	R ₄	X	R ₇	R ₁₂	R ₁₃	R ₁₄
Ya.23	CH ₃	-O-	CH ₃	2-Cl	4-Br	6-Cl
Ya.24	CH ₃	-O-	H ₂ CH=CH ₂	2-Cl	4-Br	6-Cl
Ya.25	CH ₃	-O-	CH ₂ C≡CH	2-Cl	4-Br	6-Cl
Ya.26	CH ₃	-O-	CH ₃	2-Cl	4-C≡CH	6-Cl
Ya.27	CH ₃	-O-	H ₂ CH=CH ₂	2-Cl	4-C≡CH	6-Cl
Ya.28	CH ₃	-O-	CH ₂ C≡CH	2-Cl	4-C≡CH	6-Cl
Ya.29	CH ₃	-O-	CH ₃	2-Cl	4-CH=NOCH ₃	6-Cl
Ya.30	CH ₃	-O-	CH ₂ CH=CH ₂	2-Cl	4-CH=NOCH ₃	6-Cl
Ya.31	CH ₃	-O-	CH ₂ C≡CH	2-Cl	4-CH=NOCH ₃	6-Cl
Ya.32	CH ₃	-O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-CH ₃
Ya.33	CH ₃	-O-	H ₂ CH=CH ₂	2-Cl	4-Cl	6-CH ₃
Ya.34	CH ₃	-O-	CH ₂ C≡CH	2-Cl	4-Cl	6-CH ₃
Ya.35	H	-S-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Ya.36	H	-S-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Ya.37	H	-S-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Ya.38	H	-S-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Ya.39	CH ₃	-S-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Ya.40	CH ₃	-S-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Ya.41	CH ₃	-S-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Ya.42	CH ₃	-S-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Ya.43	CH ₃	-S-	CH ₃	2-Cl	4-CF ₃	6-Cl
Ya.44	CH ₃	-S-	CH ₃	2-Cl	4-Br	6-Cl
Ya.45	CH ₃	-S-	CH ₃	2-Cl	4-C≡CH	6-Cl
Ya.46	CH ₃	-S-	CH ₃	2-Cl	4-CH=NOCH ₃	6-Cl
Ya.47	CH ₃	-S-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-CH ₃

Comp. No.	R ₄	X	R ₇	R ₁₂	R ₁₃	R ₁₄
Ya.48	H	-N(H)-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Ya.49	H	-N(H)-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Ya.50	H	-N(H)-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Ya.51	H	-N(H)-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Ya.52	CH ₃	-N(H)-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Ya.53	CH ₃	-N(H)-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Ya.54	CH ₃	-N(H)-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Ya.55	CH ₃	-N(H)-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Ya.56	CH ₃	-N(H)-	CH ₃	2-Cl	4-CF ₃	6-Cl
Ya.57	CH ₃	-N(H)-	CH ₃	2-Cl	4-Br	6-Cl
Ya.58	CH ₃	-N(H)-	CH ₃	2-Cl	4-C≡CH	6-Cl
Ya.59	CH ₃	-N(H)-	CH ₃	2-Cl	4-CH=NOCH ₃	6-Cl
Ya.60	CH ₃	-N(H)-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-CH ₃
Ya.61	H	-N(CH ₃)-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Ya.62	H	-N(CH ₃)-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Ya.63	H	-N(CH ₃)-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Ya.64	H	-N(CH ₃)-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Ya.65	CH ₃	-N(CH ₃)-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Ya.66	CH ₃	-N(CH ₃)-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Ya.67	CH ₃	-N(CH ₃)-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Ya.68	CH ₃	-N(CH ₃)-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Ya.69	CH ₃	-N(CH ₃)-	CH ₃	2-Cl	4-CF ₃	6-Cl
Ya.70	CH ₃	-N(CH ₃)-	CH ₃	2-Cl	4-Br	6-Cl
Ya.71	CH ₃	-N(CH ₃)-	CH ₃	2-Cl	4-C≡CH	6-Cl
Ya.72	CH ₃	-N(CH ₃)-	CH ₃	2-Cl	4-CH=NOCH ₃	6-Cl

Comp. No.	R ₄	X	R ₇	R ₁₂	R ₁₃	R ₁₄
Ya.73	CH ₃	-N(CH ₃)-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-CH ₃
Ya.74	H	-N(H)O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Ya.75	H	-N(H)O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Ya.76	CH ₃	-N(H)O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Ya.77	CH ₃	-N(H)O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Ya.78	CH ₃	-N(H)O-	CH ₃	2-Cl	4-CF ₃	6-Cl
Ya.79	CH ₃	-N(H)O-	CH ₃	2-Cl	4-Br	6-Cl
Ya.80	CH ₃	-N(H)O-	CH ₃	2-Cl	4-C≡CH	6-Cl
Ya.81	CH ₃	-N(H)O-	CH ₃	2-Cl	4-CH=NOCH ₃	6-Cl
Ya.82	CH ₃	-N(H)O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-CH ₃
Ya.83	H	-N(CH ₃)O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Ya.84	H	-N(CH ₃)O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Ya.85	H	-N(CH ₃)O-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Ya.86	H	-N(CH ₃)O-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Ya.87	CH ₃	-N(CH ₃)O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Ya.88	CH ₃	-N(CH ₃)O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Ya.89	CH ₃	-N(CH ₃)O-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Ya.90	CH ₃	-N(CH ₃)O-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Ya.91	CH ₃	-N(CH ₃)O-	CH ₃	2-Cl	4-CF ₃	6-Cl
Ya.92	CH ₃	-N(CH ₃)O-	CH ₃	2-Cl	4-Br	6-Cl
Ya.93	CH ₃	-N(CH ₃)O-	CH ₃	2-Cl	4-C≡CH	6-Cl
Ya.94	CH ₃	-N(CH ₃)O-	CH ₃	2-Cl	4-CH=NOCH ₃	6-Cl
Ya.95	CH ₃	-N(CH ₃)O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-CH ₃
Ya.96	CH ₃	-O-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	H	H
Ya.97	CH ₃	-O-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	H

Comp. No.	R ₄	X	R ₇	R ₁₂	R ₁₃	R ₁₄
Ya.98	CH ₃	-O-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl

Table 1a provides 98 compounds of formula (IAa), wherein A is



wherein the dashed lines indicate the point of attachment of the group A to the amide group, and R₄, X, R₇, R₁₂, R₁₃ and R₁₄ are as defined in Table Ya. For example, compound 1a.14 has the following structure:

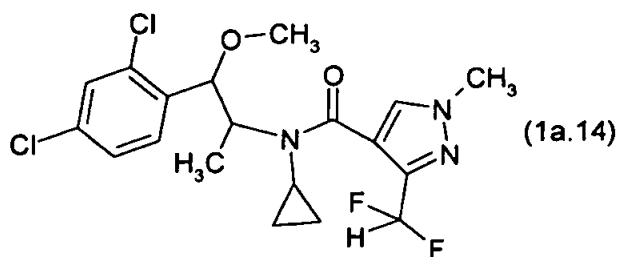
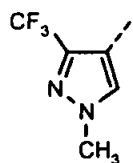


Table 2a provides 98 compounds of formula (IA) wherein A is



wherein the dashed lines indicate the point of attachment of the group A to the amide group, and R₄, X, R₇, R₁₂, R₁₃ and R₁₄ are as defined in Table Ya.

Table 3a: Compounds of formula IIAa

The invention is further illustrated by the preferred individual compounds of formula (IIAa) listed below in Table 3.

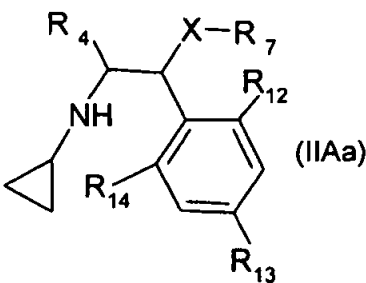


Table 3a:

Comp. No.	R ₄	X	R ₇	R ₁₂	R ₁₃	R ₁₄
Z1a.01	H	-O-	CH ₃	2-Cl	H	H
Z1a.02	H	-O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Z1a.03	H	-O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1a.04	H	-O-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	H	H
Z1a.05	H	-O-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Z1a.06	H	-O-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1a.07	H	-O-	CH ₂ CH=CH ₂	2-Cl	H	H
Z1a.08	H	-O-	CH ₂ CH=CH ₂	2-Cl	4-Cl	H
Z1a.09	H	-O-	CH ₂ CH=CH ₂	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1a.10	H	-O-	CH ₂ C≡CH	2-Cl	H	H
Z1a.11	H	-O-	CH ₂ C≡CH	2-Cl	4-Cl	H
Z1a.12	H	-O-	CH ₂ C≡CH	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1a.13	CH ₃	-O-	CH ₃	2-Cl	H	H
Z1a.14	CH ₃	-O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Z1a.15	CH ₃	-O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1a.16	CH ₃	-O-	H ₂ CH=CH ₂	2-Cl	4-Cl	H
Z1a.17	CH ₃	-O-	H ₂ CH=CH ₂	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1a.18	CH ₃	-O-	CH ₂ C≡CH	2-Cl	4-Cl	H
Z1a.19	CH ₃	-O-	CH ₂ C≡CH	2-Cl	4-Cl	6-Cl

Comp. No.	R ₄	X	R ₇	R ₁₂	R ₁₃	R ₁₄
Z1a.20	CH ₃	-O-	CH ₃	2-Cl	4-CF ₃	6-Cl
Z1a.21	CH ₃	-O-	CH ₂ CH=CH ₂	2-Cl	4-CF ₃	6-Cl
Z1a.22	CH ₃	-O-	CH ₂ C≡CH	2-Cl	4-CF ₃	6-Cl
Z1a.23	CH ₃	-O-	CH ₃	2-Cl	4-Br	6-Cl
Z1a.24	CH ₃	-O-	H ₂ CH=CH ₂	2-Cl	4-Br	6-Cl
Z1a.25	CH ₃	-O-	CH ₂ C≡CH	2-Cl	4-Br	6-Cl
Z1a.26	CH ₃	-O-	CH ₃	2-Cl	4-C≡CH	6-Cl
Z1a.27	CH ₃	-O-	H ₂ CH=CH ₂	2-Cl	4-C≡CH	6-Cl
Z1a.28	CH ₃	-O-	CH ₂ C≡CH	2-Cl	4-C≡CH	6-Cl
Z1a.29	CH ₃	-O-	CH ₃	2-Cl	4-CH=NOCH ₃	6-Cl
Z1a.30	CH ₃	-O-	CH ₂ CH=CH ₂	2-Cl	4-CH=NOCH ₃	6-Cl
Z1a.31	CH ₃	-O-	CH ₂ C≡CH	2-Cl	4-CH=NOCH ₃	6-Cl
Z1a.32	CH ₃	-O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-CH ₃
Z1a.33	CH ₃	-O-	H ₂ CH=CH ₂	2-Cl	4-Cl	6-CH ₃
Z1a.34	CH ₃	-O-	CH ₂ C≡CH	2-Cl	4-Cl	6-CH ₃
Z1a.35	H	-S-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Z1a.36	H	-S-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1a.37	H	-S-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Z1a.38	H	-S-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1a.39	CH ₃	-S-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Z1a.40	CH ₃	-S-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1a.41	CH ₃	-S-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Z1a.42	CH ₃	-S-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1a.43	CH ₃	-S-	CH ₃	2-Cl	4-CF ₃	6-Cl
Z1a.44	CH ₃	-S-	CH ₃	2-Cl	4-Br	6-Cl

Comp. No.	R ₄	X	R ₇	R ₁₂	R ₁₃	R ₁₄
Z1a.45	CH ₃	-S-	CH ₃	2-Cl	4-C≡CH	6-Cl
Z1a.46	CH ₃	-S-	CH ₃	2-Cl	4-CH=NOCH ₃	6-Cl
Z1a.47	CH ₃	-S-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-CH ₃
Z1a.48	H	-N(H)-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Z1a.49	H	-N(H)-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1a.50	H	-N(H)-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Z1a.51	H	-N(H)-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1a.52	CH ₃	-N(H)-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Z1a.53	CH ₃	-N(H)-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1a.54	CH ₃	-N(H)-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Z1a.55	CH ₃	-N(H)-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1a.56	CH ₃	-N(H)-	CH ₃	2-Cl	4-CF ₃	6-Cl
Z1a.57	CH ₃	-N(H)-	CH ₃	2-Cl	4-Br	6-Cl
Z1a.58	CH ₃	-N(H)-	CH ₃	2-Cl	4-C≡CH	6-Cl
Z1a.59	CH ₃	-N(H)-	CH ₃	2-Cl	4-CH=NOCH ₃	6-Cl
Z1a.60	CH ₃	-N(H)-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-CH ₃
Z1a.61	H	-N(CH ₃)-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Z1a.62	H	-N(CH ₃)-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1a.63	H	-N(CH ₃)-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Z1a.64	H	-N(CH ₃)-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1a.65	CH ₃	-N(CH ₃)-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Z1a.66	CH ₃	-N(CH ₃)-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1a.67	CH ₃	-N(CH ₃)-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Z1a.68	CH ₃	-N(CH ₃)-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1a.69	CH ₃	-N(CH ₃)-	CH ₃	2-Cl	4-CF ₃	6-Cl

Comp. No.	R ₄	X	R ₇	R ₁₂	R ₁₃	R ₁₄
Z1a.70	CH ₃	-N(CH ₃)-	CH ₃	2-Cl	4-Br	6-Cl
Z1a.71	CH ₃	-N(CH ₃)-	CH ₃	2-Cl	4-C≡CH	6-Cl
Z1a.72	CH ₃	-N(CH ₃)-	CH ₃	2-Cl	4-CH=NOCH ₃	6-Cl
Z1a.73	CH ₃	-N(CH ₃)-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-CH ₃
Z1a.74	H	-N(H)O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Z1a.75	H	-N(H)O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1a.76	CH ₃	-N(H)O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Z1a.77	CH ₃	-N(H)O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1a.78	CH ₃	-N(H)O-	CH ₃	2-Cl	4-CF ₃	6-Cl
Z1a.79	CH ₃	-N(H)O-	CH ₃	2-Cl	4-Br	6-Cl
Z1a.80	CH ₃	-N(H)O-	CH ₃	2-Cl	4-C≡CH	6-Cl
Z1a.81	CH ₃	-N(H)O-	CH ₃	2-Cl	4-CH=NOCH ₃	6-Cl
Z1a.82	CH ₃	-N(H)O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-CH ₃
Z1a.83	H	-N(CH ₃)O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Z1a.84	H	-N(CH ₃)O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1a.85	H	-N(CH ₃)O-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Z1a.86	H	-N(CH ₃)O-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1a.87	CH ₃	-N(CH ₃)O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Z1a.88	CH ₃	-N(CH ₃)O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1a.89	CH ₃	-N(CH ₃)O-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Z1a.90	CH ₃	-N(CH ₃)O-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1a.91	CH ₃	-N(CH ₃)O-	CH ₃	2-Cl	4-CF ₃	6-Cl
Z1a.92	CH ₃	-N(CH ₃)O-	CH ₃	2-Cl	4-Br	6-Cl
Z1a.93	CH ₃	-N(CH ₃)O-	CH ₃	2-Cl	4-C≡CH	6-Cl
Z1a.94	CH ₃	-N(CH ₃)O-	CH ₃	2-Cl	4-CH=NOCH ₃	6-Cl

Comp. No.	R ₄	X	R ₇	R ₁₂	R ₁₃	R ₁₄
Z1a.95	CH ₃	-N(CH ₃)O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-CH ₃
Z1a.96	CH ₃	-O-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	H	H
Z1a.97	CH ₃	-O-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Z1a.98	CH ₃	-O-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl

FORMULATION EXAMPLES FOR COMPOUNDS OF FORMULA I:

Example F-1.1 to F-1.3: Emulsifiable concentrates

Components	F-1.1	F-1.2	F-1.3
comp. of Tables 1, 1a, 2 and 2a	25%	40%	50%
calcium dodecylbenzenesulfonate	5%	8%	6%
castor oil polyethylene glycol ether (36 mol ethylenoxy units)	5%	-	-
tributylphenolpolyethylene glycol ether (30 mol ethylenoxy units)	-	12%	4%
cyclohexanone	-	15%	20%
xylene mixture	65%	25%	20%

Emulsions of any desired concentration can be prepared by diluting such concentrates with water.

Example F-2: Emulsifiable concentrate

Components	F-2
comp. of Tables 1, 1a, 2 and 2a	10%
octylphenolpolyethylene glycol ether (4 to 5 mol ethylenoxy units)	3%
calcium dodecylbenzenesulfonate	3%
castor oil polyglycol ether	

(36 mol ethylenoxy units)	4%
cyclohexanone	30%
xylene mixture	50%

Emulsions of any desired concentration can be prepared by diluting such concentrates with water.

Examples F-3.1 to F-3.4: Solutions

Components	F-3.1	F-3.2	F-3.3	F-3.4
comp. of Tables 1, 1a, 2 and 2a	80%	10%	5%	95%
propylene glycol monomethyl ether	20%	-	-	-
polyethylene glycol (relative molecular mass: 400 atomic mass units)	-	70%	-	-
N-methylpyrrolid-2-one	-	20%	-	-
epoxidised coconut oil	-	-	1%	5%
benzin (boiling range: 160-190°)	-	-	94%	-

The solutions are suitable for use in the form of microdrops.

Examples F-4.1 to F-4.4: Granulates

Components	F-4.1	F-4.2	F-4.3	F-4.4
comp. of Tables 1, 1a, 2 and 2a	5%	10%	8%	21%
kaolin	94%	-	79%	54%
highly dispersed silicic acid	1%	-	13%	7%
attapulгите	-	90%	-	18%

The novel compound is dissolved in dichloromethane, the solution is sprayed onto the carrier and the solvent is then removed by distillation under vacuum.

Examples F-5.1 and F-5.2: Dusts

Components	F-5.1	F-5.2
comp. of Tables 1, 1a, 2 and 2a	2%	5%
highly dispersed silicic acid	1%	5%
talcum	97%	-
kaolin	-	90%

Ready for use dusts are obtained by intimately mixing all components.

Examples F-6.1 to F-6.3: Wettable powders

Components	F-6.1	F-6.2	F-6.3
comp. of Tables 1, 1a, 2 and 2a	25%	50%	75%
sodium lignin sulfonate	5%	5%	-
sodium lauryl sulfate	3%	-	5%
sodium diisobutylphenylene sulfonate	-	6%	10%
octylphenolpolyethylene glycol ether (7 to 8 mol ethylenoxy units)	-	2%	-
highly dispersed silicic acid	5%	10%	10%
kaolin	62%	27%	-

All components are mixed and the mixture is thoroughly ground in a suitable mill to give wettable powders which can be diluted with water to suspensions of any desired concentration.

Example F7: Flowable concentrate for seed treatment

comp. of Tables 1, 1a, 2 and 2a	40 %
propylene glycol	5 %
copolymer butanol PO/EO	2 %
tristyrenephenole with 10-20 moles EO	2 %
1,2-benzisothiazolin-3-one (in the form of a 20% solution in water)	0.5 %
monoazo-pigment calcium salt	5 %
Silicone oil (in the form of a 75 % emulsion in water)	0.2 %

Water

45.3 %

The finely ground active ingredient is intimately mixed with the adjuvants, giving a suspension concentrate from which suspensions of any desired dilution can be obtained by dilution with water. Using such dilutions, living plants as well as plant propagation material can be treated and protected against infestation by microorganisms, by spraying, pouring or immersion.

BIOLOGICAL EXAMPLES: FUNGICIDAL ACTIONS

Example B-1: Action against *Botrytis cinera* (grey mold) on beans

Bean leaf disks are placed on agar in multiwell plates (24-well format) and sprayed with test solutions (0.02% active ingredient). After drying, the leaf disks are inoculated with a spore suspension of the fungus. After appropriate incubation the activity of a compound is assessed 3 days after inoculation as preventive fungicidal activity. Compounds 1.01, 1.14 and 1.15 show very good activity in this test ($\leq 20\%$ infestation). Compound 1.07 shows good activity in this test ($\leq 50\%$ infestation).

Example B-2: Action against *Erysiphe graminis* f.sp. *tritici* (wheat powdery mildew)

Wheat leaf segments are placed on agar in multiwell plates (24-well format) and sprayed with test solutions (0.02% active ingredient). After drying, the leaf disks are inoculated with a spore suspension of the fungus. After appropriate incubation the activity of a compound is assessed 7 days after inoculation as preventive fungicidal activity. Compounds 1.14 and 1.15 show very good activity in this test ($\leq 20\%$ infestation). Compound 1.01 shows good activity in this test ($\leq 50\%$ infestation).

Example B-3: Action against *Pyrenophora teres* (net blotch) on barley

Barley leaf segments are placed on agar in multiwell plates (24-well format) and sprayed with test solutions (0.02% active ingredient). After drying, the leaf disks are inoculated with a spore suspension of the fungus. After appropriate incubation the activity of a compound is assessed 4 days after inoculation as preventive fungicidal activity. Compounds 1.01, 1.07, 1.14, 1.15 and 1.76 show very good activity in this test ($\leq 20\%$ infestation).

Example B-4: Action against *Mycosphaerella arachidis* (early leaf spot of groundnut; *Cercospora arachidicola* [anamorph]) – fungal growth assay

Conidia of the fungus from cryogenic storage are directly mixed into nutrient broth (PDB potato dextrose broth). After placing a (DMSO) solution of the test compounds (0.002% active ingredient) into a microtiter plate (96-well format) the nutrient broth containing the

fungus spores is added. The test plates are incubated at 24°C and the inhibition of growth is measured photometrically after 6-7 days. The activity of a compound is expressed as fungal growth inhibition (0 = no growth inhibition, ratings of 80 % to 99 % mean good to very good inhibition, 100 % = complete inhibition). Compounds 1.01, 1.14 and 1.15 show very good activity in this test ($\leq 80\%$ inhibition). Compounds 1.07 and 2.01 show good activity in this test ($\leq 50\%$ inhibition).

Example B-5: Action against *Septoria tritici* – fungal growth assay

Conidia of the fungus from cryogenic storage are directly mixed into nutrient broth (PDB potato dextrose broth). After placing a (DMSO) solution of the test compounds (0.002% active ingredient) into a microtiter plate (96-well format) the nutrient broth containing the fungal spores is added. The test plates are incubated at 24°C and the inhibition of growth is determined photometrically after 72 hrs. The activity of a compound is expressed as fungal growth inhibition (0 = no growth inhibition, ratings of 80 % to 99 % mean good to very good inhibition, 100 % = complete inhibition). Compounds 1.01, 1.07, 1.14, 1.15, 1.76 and 2.01 show very good activity in this test ($\leq 80\%$ inhibition).

Example B-6: Action against *Monographella nivalis* (anamorph: *Fusarium nivale*, *Microdochium nivale*; Snow mould) – fungal growth assay

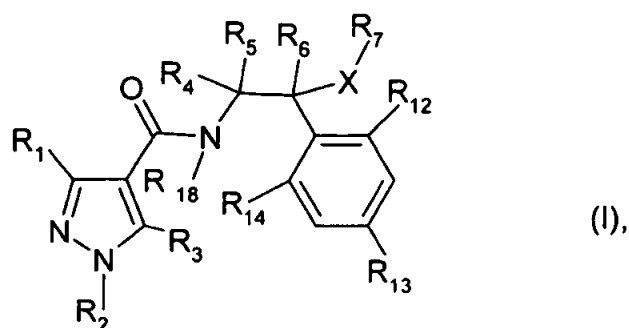
Conidia of the fungus from cryogenic storage are directly mixed into nutrient broth (PDB potato dextrose broth). After placing a DMSO-solution of the test compounds (0.002% active ingredient) into a microtiter plate (96-well format) the nutrient broth containing the fungal spores is added. The test plates are incubated at 24°C and the inhibition of growth is measured photometrically after 72 hrs (0 = no growth inhibition, ratings of 80 % to 99 % mean good to very good inhibition, 100 % = complete inhibition). Compounds 1.14 and 1.15 show very good activity in this test ($\leq 80\%$ inhibition).

Example B-7: Action against *Pseudocercospora herpotrichoides* var. *acuformis* (eyespot/cereals) - fungal growth assay

Conidia of the fungus from cryogenic storage are directly mixed into nutrient broth (PDB potato dextrose broth). After placing a (DMSO) solution of the test compounds (0.002% active ingredient) into a microtiter plate (96-well format) the nutrient broth containing the fungal spores is added. The test plates are incubated at 24°C and the inhibition of growth is determined photometrically after 72 hrs. The activity of a compound is expressed as fungal growth inhibition (0 = no growth inhibition, ratings of 80 % to 99 % mean good to very good inhibition, 100 % = complete inhibition). Compounds 1.01, 1.14 and 1.15 show very good activity in this test ($\leq 80\%$ inhibition).

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound of the formula I



wherein

R₁ is halogenmethyl;

R₂ is C₁-C₄alkyl, C₁-C₄halogenalkyl, C₁-C₄alkoxy-C₁-C₄alkyl or C₁-C₄halogenalkoxy-C₁-C₄alkyl; and

R₃ is hydrogen, halogen or cyano;

R₄, R₅ and R₆ independently of each other stand for hydrogen, halogen, nitro, C₁-C₆alkyl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R₈, C₃-C₆cycloalkyl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R₈, C₂-C₆alkenyl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R₈, C₂-C₆alkynyl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R₈;

or R₄ and R₅ together are a C₂-C₅alkylene group, which is unsubstituted or substituted by one or more C₁-C₆alkyl groups;

X is oxygen, sulfur, -N(R₁₀)- or -N(R₁₁)-O-;

R₁₀ and R₁₁ independently of each other stands for hydrogen or C₁-C₆alkyl;

R₇ stands for C₁-C₆alkyl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R₉, C₃-C₆cycloalkyl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R₉, C₂-C₆alkenyl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R₉, C₂-C₆alkynyl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R₉;

R₁₂ stands for halogen, C₁-C₆haloalkoxy, C₁-C₆haloalkylthio, cyano, nitro, -C(R^a)=N(OR^b), C₁-C₆alkyl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R₁₅, C₃-C₆cycloalkyl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R₁₅, C₈-C₁₄bicycloalkyl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R₁₅, C₂-C₆alkenyl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R₁₅, C₂-C₆alkynyl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R₁₅, phenyl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R₁₅, phenoxy, which is

unsubstituted or substituted by one or more substituents R_{15} or pyridinyloxy, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R_{15} ;

R_{13} stands for hydrogen, halogen, C_1 - C_6 haloalkoxy, C_1 - C_6 haloalkylthio, cyano, nitro, $-C(R^c)=N(OR^d)$, C_1 - C_6 alkyl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R_{16} , C_3 - C_6 cycloalkyl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R_{16} , C_6 - C_{14} bicycloalkyl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R_{16} , C_2 - C_6 alkenyl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R_{16} , C_2 - C_6 alkynyl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R_{16} , phenyl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R_{16} , phenoxy, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R_{16} or pyridinyloxy, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R_{16} ;

R_{14} stands for hydrogen, halogen, C_1 - C_6 haloalkoxy, C_1 - C_6 haloalkylthio, cyano, nitro, $-C(R^e)=N(OR^f)$, C_1 - C_6 alkyl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R_{17} , C_3 - C_6 cycloalkyl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R_{17} , C_6 - C_{14} bicycloalkyl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R_{17} , C_2 - C_6 alkenyl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R_{17} , C_2 - C_6 alkynyl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R_{17} , phenyl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R_{17} , phenoxy, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R_{17} or pyridinyloxy, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R_{17} ;

each R_8 , R_9 , R_{15} , R_{16} and R_{17} is independently of each other halogen, nitro, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 halogenalkoxy, C_1 - C_6 alkylthio, C_1 - C_6 halogenalkylthio, C_3 - C_6 alkenyloxy, C_3 - C_6 alkynyloxy or $-C(R^g)=N(OR^h)$;

each R^a , R^c , R^e and R^g is independently of each other hydrogen or C_1 - C_6 alkyl;

each R^b , R^d , R^f and R^h is independently of each other C_1 - C_6 alkyl;

R_{18} is hydrogen or C_3 - C_7 cycloalkyl;

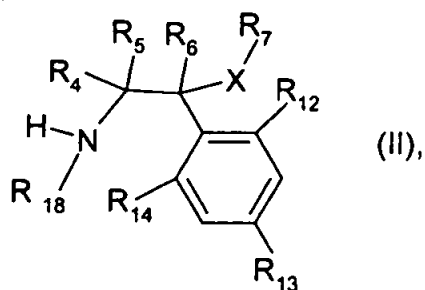
and tautomers/isomers/enantiomers of these compounds.

2. A compound of formula I according to claim 1, wherein R_{18} is hydrogen.

3. A compound of formula I according to claim 1, wherein R_1 is CF_3 , CF_2H or CFH_2 ; R_2 is C_1 - C_4 alkyl; and R_3 is hydrogen or halogen.

4. A compound of formula I according to claim 1, wherein R_1 is CF_2H ; R_2 is methyl and R_3 is hydrogen.

5. A compound of formula I according to claim 1, wherein R_4 is hydrogen or C_1 - C_6 alkyl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R_8 .
6. A compound of formula I according to claim 1, wherein R_4 is hydrogen or methyl.
7. A compound of formula I according to claim 1, wherein R_4 is methyl.
8. A compound of formula I according to claim 1, wherein R_5 and R_6 both are hydrogen.
9. A compound of formula I according to claim 1, wherein X is oxygen.
10. A compound of formula I according to claim 9, wherein R_7 stands for C_1 - C_6 alkyl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R_9 , C_2 - C_6 alkenyl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R_9 or C_2 - C_6 alkynyl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents R_9 .
11. A compound of formula I according to claim 10, wherein R_7 is methyl.
12. A compound of formula I according to claim 1, wherein X is $-N(R_{10})-$ or $-N(R_{11})-O-$.
13. A compound of the formula II



wherein R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , X , R_{12} , R_{13} and R_{14} are each as defined in claim 1.

14. A method of controlling or preventing infestation of useful plants by phytopathogenic microorganisms, wherein a compound of formula I according to claim 1 or a composition, comprising this compound as active ingredient, is applied to the plants, to parts thereof or the locus thereof.

15. A composition for controlling and protecting against phytopathogenic microorganisms, comprising a compound of formula I according to claim 1 and an inert carrier.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2008/004547

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D231/12 C07C15/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1 792 901 A (BAYER CROPSCIENCE SA [FR]) 6 June 2007 (2007-06-06) cited in the application claim 1	1-15
X	EP 1 787 981 A (BAYER CROPSCIENCE SA [FR]) 23 May 2007 (2007-05-23) cited in the application claim 1	1-15



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 September 2008

Date of mailing of the international search report

09/10/2008

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Wolf, Claudia

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2008/004547

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1792901	A	06-06-2007	EP 1960379 A1	27-08-2008
			WO 2007060164 A1	31-05-2007
EP 1787981	A	23-05-2007	EP 1954674 A1	13-08-2008
			WO 2007060166 A1	31-05-2007

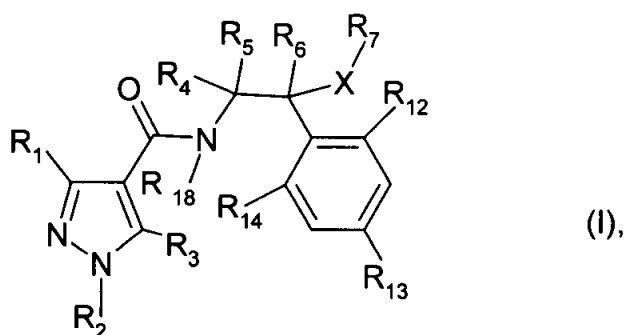
PIRAZOL AMIDAS DE ÁCIDO CARBOXÍLICO ÚTILES COMO MICROBICIDAS

La presente invención se refiere a nuevas etil amidas activas como microbiocidas, en particular activas como fungicidas. Además se refiere a intermediarios utilizados en la preparación de estos compuestos, a composiciones que comprenden estos compuestos y a su uso en agricultura u horticultura para controlar o prevenir la infestación de las plantas por parte de microorganismos fitopatógenos, con preferencia hongos.

Los derivados de N-[2-(fenil)etil]-carboxamida y su uso como fungicidas se describen en EP-1787981A1 y WO 2007/060164. Los derivados de amida de ácido pirazol-4-carboxílico y su uso como agentes de control de plagas se describen en JP-2001-342179. En otros campos de la tecnología también se conocen compuestos similares, por ejemplo, el uso de pirazol-amidas y sulfonamidas como terapéuticos para el dolor según se describe en WO 03/037274.

Se ha descubierto que las nuevas etil amidas poseen actividad microbiocida.

De este modo la presente invención provee compuestos de la fórmula I



en donde

R₁ es halogenometilo;

R_2 es alquilo C_1-C_4 , halogenoalquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 -alquilo C_1-C_4 o halogenoalcoxi C_1-C_4 -alquilo C_1-C_4 ; y

R_3 es hidrógeno, halógeno o ciano;

R_4 , R_5 y R_6 independientemente entre sí representan hidrógeno, halógeno, nitro, alquilo C_1-C_6 , el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_8 , cicloalquilo C_3-C_6 , el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_8 , alquenilo C_2-C_6 , el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_8 , alquinilo C_2-C_6 , el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_8 ;

o R_4 y R_5 conjuntamente son un grupo alquilenilo C_2-C_5 , el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más grupos alquilo C_1-C_6 ;

X es oxígeno, azufre, $-N(R_{10})-$ o $-N(R_{11})-O-$;

R_{10} y R_{11} independientemente entre sí representan hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

R_7 representa alquilo C_1-C_6 , el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_9 , cicloalquilo C_3-C_6 , el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_9 , alquenilo C_2-C_6 , el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_9 , alquinilo C_2-C_6 , el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_9 ;

R_{12} representa halógeno, haloalcoxi C_1-C_6 , haloalquiltio C_1-C_6 , ciano, nitro, $-C(R^a)=N(OR^b)$, alquilo C_1-C_6 , el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_{15} , cicloalquilo C_3-C_6 , el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_{15} , bicicloalquilo C_6-C_{14} , el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_{15} , alquenilo C_2-C_6 , el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_{15} , alquinilo C_2-C_6 , el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_{15} , fenilo, el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_{15} , fenoxi, el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_{15} o piridiniloxi, el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_{15} ;

R_{13} representa hidrógeno, halógeno, haloalcoxi C_1-C_6 , haloalquiltio C_1-C_6 , ciano, nitro, $-C(R^c)=N(OR^d)$, alquilo C_1-C_6 , el cual está sin sustituir o sustituido con uno o

más sustituyentes R_{16} , cicloalquilo C_3-C_6 , el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_{16} , bicicloalquilo C_6-C_{14} , el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_{16} , alquenilo C_2-C_6 , el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_{16} , alquinilo C_2-C_6 , el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_{16} , fenilo, el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_{16} , fenoxi, el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_{16} o piridiniloxi, el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_{16} ;

R_{14} representa hidrógeno, halógeno, haloalcoxi C_1-C_6 , haloalquiltio C_1-C_6 , ciano, nitro, $-C(R^e)=N(OR^f)$, alquilo C_1-C_6 , el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_{17} , cicloalquilo C_3-C_6 , el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_{17} , bicicloalquilo C_6-C_{14} , el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_{17} , alquenilo C_2-C_6 , el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_{17} , alquinilo C_2-C_6 , el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_{17} , fenilo, el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_{17} , fenoxi, el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_{17} o piridiniloxi, el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_{17} ;

cada R_8 , R_9 , R_{15} , R_{16} y R_{17} es independientemente entre sí halógeno, nitro, alcoxi C_1-C_6 , halogenoalcoxi C_1-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , halogenoalquiltio C_1-C_6 , alqueniloxi C_3-C_6 , alquiniloxi C_3-C_6 o $-C(R^g)=N(OR^h)$;

cada R^a , R^c , R^e y R^g es independientemente entre sí hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

cada R^b , R^d , R^f y R^h es independientemente entre sí alquilo C_1-C_6 ;

R_{18} es hidrógeno o cicloalquilo C_3-C_7 ;

y tautómeros/isómeros/enantiómeros de estos compuestos .

Los grupos alquilo que tienen lugar en las definiciones de los sustituyentes pueden ser de cadena recta o ramificada y son, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *n*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo o *terc*-butilo. Los radicales alcoxi, alquenilo y alquinilo se derivan de los radicales

alquilo mencionados. Los grupos alquenilo y alquinilo pueden ser mono- o di-insaturados.

Los grupos cicloalquilo que tienen lugar en las definiciones de los sustituyentes son, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

Los grupos bicicloalquilo que tienen lugar en las definiciones de los sustituyentes son, dependiendo del tamaño del anillo, biciclo[2.1.1]hexano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, biciclo[3.2.1]octano, biciclo[3.2.2]nonano, biciclo[4.2.2]decano, biciclo[4.3.2]undecano, adamantano y similares.

Halógeno es generalmente flúor, cloro, bromo o yodo, con preferencia flúor, bromo o cloro. Ello también se aplica, de modo correspondiente, a halógeno en combinación con otros significados, tales como halogenoalquilo o halogenoalcoxi.

Los grupos halogenoalquilo con preferencia tienen una longitud de cadena de desde 1 hasta 4 átomos de carbono. Halogenoalquilo es, por ejemplo, fluormetilo, difluormetilo, trifluormetilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoretilo, 2-fluoretilo, 2-cloroetilo, pentafluoretilo, 1,1-difluor-2,2,2-tricloroetilo, 2,2,3,3-tetrafluoretilo y 2,2,2-tricloroetilo; con preferencia triclorometilo, difluorclorometilo, difluormetilo, trifluormetilo y diclorofluormetilo.

Los grupos halogenoalquenilo adecuados son los grupos alquenilo que están mono- o polisustituidos con halógeno, siendo el halógeno flúor, cloro, bromo y yodo y en particular flúor y cloro, por ejemplo 2,2-difluor-1-metilvinilo, 3-fluorpropenilo, 3-cloropropenilo, 3-bromopropenilo, 2,3,3-trifluorpropenilo, 2,3,3-tricloropropenilo y 4,4,4-trifluorobut-2-en-1-ilo.

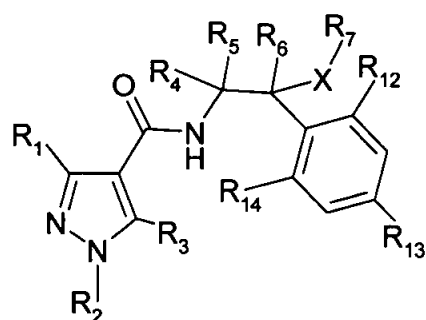
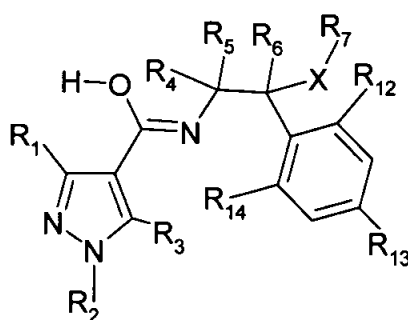
Los grupos halogenoalquínico adecuados son, por ejemplo, los grupos alquínico que están mono- o polisustituidos con halógeno, siendo el halógeno bromo, yodo y en particular flúor y cloro, por ejemplo 3-fluorpropinilo, 3-cloropropinilo, 3-bromopropinilo, 3,3,3-trifluorpropinilo y 4,4,4-trifluorobut-2-in-1-ilo.

Alcoxi es, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, i-propoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y terc-butoxi; con preferencia metoxi y etoxi. Halogenoalcoxi es, por ejemplo, fluormetoxi, difluormetoxi, trifluormetoxi, 2,2,2-trifluoretoxi, 1,1,2,2-tetrafluoretoxi, 2-fluoretoxi, 2-cloroetoxi, 2,2-difluoretoxi y 2,2,2-tricloroetoxi; con preferencia difluormetoxi, 2-cloroetoxi y trifluormetoxi. Alquiltio es, por ejemplo, metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, n-butiltio, isobutiltio, sec-butiltio o terc-butiltio, con preferencia metiltio y etiltio.

Alcoxialquilo es, por ejemplo, metoximetilo, metoxietilo, etoximetilo, etoxietilo, n-propoximetilo, n-propoxietilo, isopropoximetilo o isopropoxietilo.

En el contexto de la presente invención "sustituido con uno o más sustituyentes" en la definición de los sustituyentes R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_{12} , R_{13} y R_{14} , significa típicamente, dependiendo de la estructura química de los sustituyentes R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_{12} , R_{13} y R_{14} , monosustituido hasta sustituido nueve veces, con preferencia monosustituido hasta sustituido cinco veces, con mayor preferencia mono-, doble- o triple-sustituido.

Los compuestos de la fórmula I, en donde R_{18} es hidrógeno, pueden tener lugar en diferentes formas tautoméricas. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula I existen en las formas tautoméricas I_I e I_{II}:

I_II_{II}

La invención abarca todas aquellas formas tautoméricas y las mezclas de las mismas.

Con preferencia R_{18} es hidrógeno. En los compuestos de la fórmula I más preferidos, R_1 es CF_3 , CF_2H o CFH_2 , con preferencia CF_2H o CF_3 , con mayor preferencia CF_2H ; R_2 es alquilo C_1 - C_4 , con preferencia metilo; y R_3 es hidrógeno o halógeno, con preferencia hidrógeno. En una realización de la invención, R_1 es CF_2H ; R_2 es metilo y R_3 es hidrógeno.

En los compuestos de la fórmula I preferidos, R_4 está seleccionado de hidrógeno, halógeno, nitro, alquilo C_1 - C_6 , el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_8 , cicloalquilo C_3 - C_6 , el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_8 , alquenilo C_2 - C_6 , el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_8 , alquinilo C_2 - C_6 , el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_8 .

En los compuestos de la fórmula I más preferidos, R_4 es hidrógeno o alquilo C_1 - C_6 , el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_8 .

En los compuestos de la fórmula I más preferidos, R_4 es hidrógeno, alquilo C_1 - C_6 o haloalquilo C_1 - C_6 .

En los compuestos de la fórmula I más preferidos, R_4 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 .

En los compuestos de la fórmula I más preferidos, R_4 es hidrógeno o metilo.

En los compuestos de la fórmula I más preferidos, R_4 es hidrógeno.

En los compuestos de la fórmula I más preferidos, R_4 es metilo.

En los compuestos de la fórmula I más preferidos, R_4 está seleccionado de halógeno, nitro, alquilo C_1-C_6 , el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_8 , cicloalquilo C_3-C_6 , el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_8 , alqueno C_2-C_6 , el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_8 , alquino C_2-C_6 , el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_8 .

En los compuestos de la fórmula I más preferidos, R_4 es alquilo C_1-C_6 , el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_8 .

En los compuestos de la fórmula I más preferidos, R_4 es alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6 .

En los compuestos de la fórmula I más preferidos, R_4 es alquilo C_1-C_6 .

En los compuestos de la fórmula I más preferidos, R_4 es haloalquilo C_1-C_6 , con preferencia CF_3 , CF_2H o CH_2F .

En los compuestos de la fórmula I preferidos, R_5 y R_6 independientemente entre sí representan hidrógeno, halógeno, nitro, alquilo C_1-C_6 , el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_8 , cicloalquilo C_3-C_6 , el cual

está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_8 , alquenilo C_2-C_6 , el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_8 , alquinilo C_2-C_6 , el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_8 .

En los compuestos de la fórmula I más preferidos, R_5 y R_6 independientemente entre sí representan hidrógeno o alquilo C_1-C_6 .

En los compuestos de la fórmula I más preferidos, R_5 y R_6 son ambos hidrógeno.

En los compuestos de la fórmula I preferidos, R_8 representa halógeno, alcoxi C_1-C_6 , halogenoalcoxi C_1-C_6 , alquiltio C_1-C_6 o halogenoalquiltio C_1-C_6 .

En los compuestos de la fórmula I más preferidos, R_8 representa halógeno o alcoxi C_1-C_6 .

En los compuestos de la fórmula I preferidos, X es oxígeno.

En los compuestos de la fórmula I más preferidos, X es azufre.

En los compuestos de la fórmula I más preferidos, X es $-N(R_{10})-$.

En los compuestos de la fórmula I más preferidos, X es $-N(R_{11})-O-$.

En los compuestos preferidos R_{10} es hidrógeno o metilo.

En los compuestos preferidos R_{11} es hidrógeno o metilo. En una realización de la invención R_{11} es hidrógeno.

En los compuestos de la fórmula I preferidos, R_7 representa alquilo C_1-C_6 , el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_9 , alquenilo C_2-C_6 , el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_9 o alquinilo C_2-C_6 , el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_9 .

En los compuestos de la fórmula I más preferidos, R_7 representa alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6 .

En los compuestos de la fórmula I más preferidos, R_7 representa alquilo C_1-C_6 , con preferencia metilo.

En los compuestos de la fórmula I preferidos, R_9 representa halógeno, alcoxi C_1-C_6 , halogenoalcoxi C_1-C_6 , alquiltio C_1-C_6 o halogenoalquiltio C_1-C_6 .

En los compuestos de la fórmula I más preferidos, R_9 representa halógeno o alcoxi C_1-C_6 .

En los compuestos preferidos

R_{12} representa halógeno, haloalcoxi C_1-C_6 , haloalquiltio C_1-C_6 , ciano, nitro, $-C(R^a)=N(OR^b)$, alquilo C_1-C_6 , el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_{15} , cicloalquilo C_3-C_6 , el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_{15} , bicicloalquilo C_6-C_{14} , el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_{15} , alquenilo C_2-C_6 , el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_{15} , alquinilo C_2-C_6 , el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_{15} , fenilo, el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_{15} , fenoxi, el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_{15} o piridinilo, el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_{15} ;

R_{13} representa halógeno, haloalcoxi C_1-C_6 , haloalquiltio C_1-C_6 , ciano, nitro, $-C(R^c)=N(OR^d)$, alquilo C_1-C_6 , el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_{16} , cicloalquilo C_3-C_6 , el cual está sin sustituir o sustituido con uno o

más sustituyentes R_{16} , bicicloalquilo C_6-C_{14} , el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_{16} , alqueno C_2-C_6 , el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_{16} , alquino C_2-C_6 , el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_{16} , fenilo, el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_{16} , fenoxi, el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_{16} o piridinilo, el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_{16} ; y

R_{14} representa hidrógeno, halógeno, haloalcoxi C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , ciano, nitro, $-C(R^e)=N(OR^f)$, alquilo C_1-C_6 , el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_{17} , cicloalquilo C_3-C_6 , el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_{17} , bicicloalquilo C_6-C_{14} , el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_{17} , alqueno C_2-C_6 , el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_{17} , alquino C_2-C_6 , el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_{17} , fenilo, el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_{17} , fenoxi, el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_{17} o piridinilo, el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_{17} .

En los compuestos preferidos

R_{12} y R_{13} independientemente uno de otro son halógeno, ciano, alquilo C_1-C_6 , alquino C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , halogenoalquilo C_1-C_6 , halogenoalcoxi C_1-C_6 , $-C(H)=N(O-\text{alquilo } C_1-C_6)$ o fenilo, el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más halógenos; y R_{14} es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_1-C_6 , alquino C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , halogenoalquilo C_1-C_6 , halogenoalcoxi C_1-C_6 , $-C(H)=N(O-\text{alquilo } C_1-C_6)$ o fenilo, el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más halógenos.

En compuestos más preferidos

R_{12} y R_{13} independientemente uno de otro son halógeno, ciano, alquino C_2-C_6 , halogenoalquilo C_1-C_6 , halogenoalcoxi C_1-C_6 , $-C(H)=N(O-\text{alquilo } C_1-C_6)$ o fenilo, el cual está halógeno sustituido; y R_{14} es hidrógeno, halógeno, ciano,

alquinilo C₂-C₆, halogenoalquilo C₁-C₆, halogenoalcoxi C₁-C₆, -C(H)=N(O-alquilo C₁-C₆) o fenilo, el cual está halógeno sustituido.

En compuestos más preferidos

R₁₂ y R₁₃ independientemente uno de otro son halógeno, alquinilo C₂-C₆, halogenoalquilo C₁-C₆ o -C(H)=N(O-alquilo C₁-C₆); y R₁₄ es hidrógeno, halógeno, alquinilo C₂-C₆, halogenoalquilo C₁-C₆ o -C(H)=N(O-alquilo C₁-C₆).

En compuestos más preferidos

R₁₂ y R₁₃ independientemente uno de otro son halógeno o halogenoalquilo C₁-C₆; y R₁₄ es hidrógeno, halógeno o halogenoalquilo C₁-C₆.

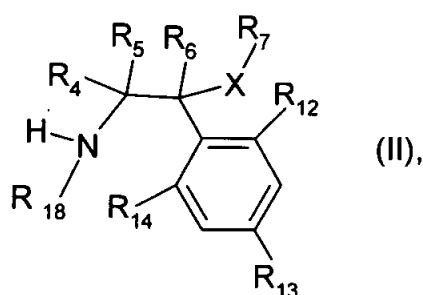
En compuestos más preferidos

R₁₂ y R₁₃ independientemente uno de otro son halógeno o halogenoalquilo C₁-C₆, con preferencia halógeno; y R₁₄ es hidrógeno.

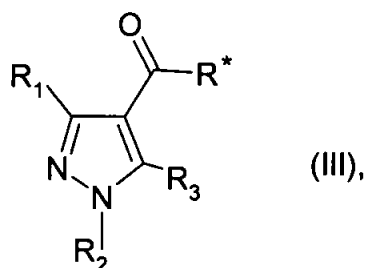
En compuestos más preferidos

R₁₂, R₁₃ y R₁₄ independientemente uno de otro son halógeno o halogenoalquilo C₁-C₆, con preferencia halógeno.

Los compuestos de la fórmula I se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula II



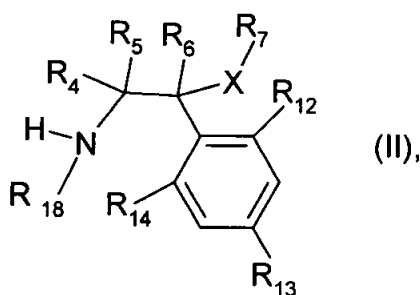
en el cual R₄, R₅, R₆, R₇, X, R₁₂, R₁₃ y R₁₄ son según se definieron en la fórmula I; con un compuesto de la fórmula III



en el cual R_1 , R_2 y R_3 son según se definieron en la fórmula I, y R^* es halógeno, hidroxilo o alcoxi C_{1-6} , con preferencia cloro, en presencia de una base, tal como trietilamina, base de Hunig, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, piridina o quinolina, pero con preferencia trietilamina, y en un solvente, tal como dietiléter, TBME, THF, diclorometano, cloroformo, DMF o NMP, durante entre 10 minutos y 48 horas, con preferencia 12 a 24 horas, y entre 0°C y reflujo, con preferencia 20 a 25°C .

Cuando R^* es hidroxilo, se puede utilizar un agente de acoplamiento, tal como hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio, cloruro de ácido bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosfínico (BOP-Cl), N,N' -diciclohexilcarbodiimida (DCC) o 1,1'-carbonil-diimidazol (CDI).

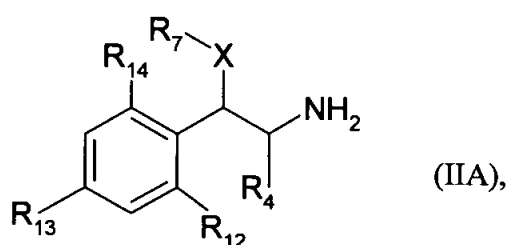
Los intermediarios de la fórmula II



en los cuales R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , X , R_{12} , R_{13} , R_{14} y R_{18} son según se definieron en la fórmula I, con preferencia en donde R_{18} es hidrógeno; son nuevos y se desarrollaron específicamente para la preparación de los compuestos de la

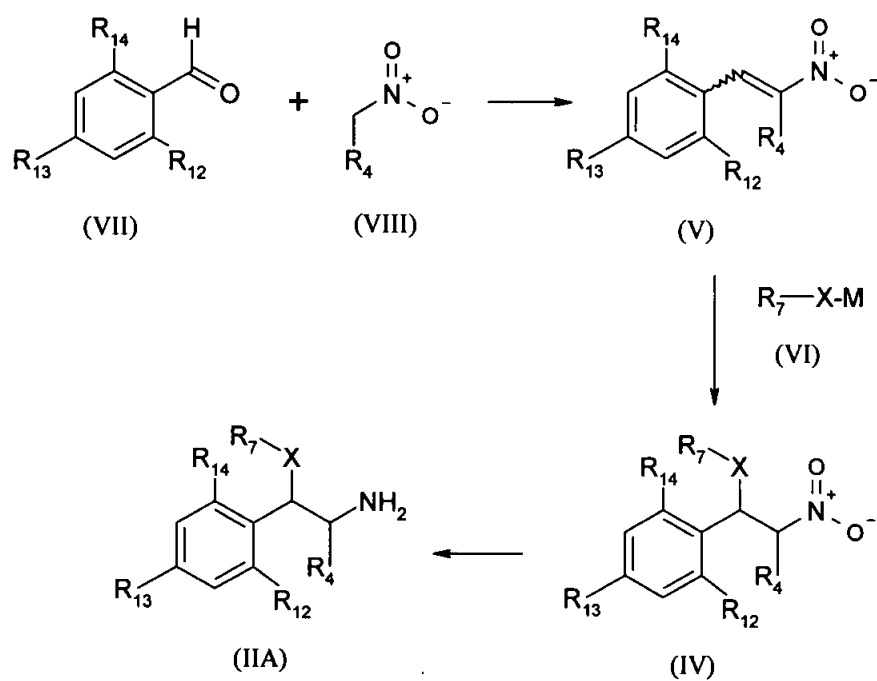
fórmula I. En consecuencia, estos intermediarios de la fórmula II también forman parte de la materia objeto de la presente invención.

Los intermediarios de la fórmula IIA

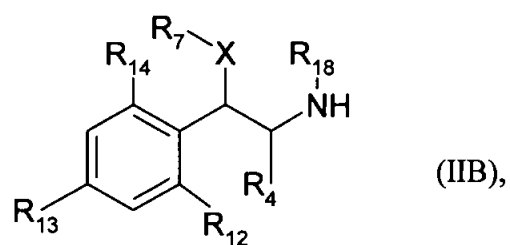


en donde R_4 , X , R_7 , R_{12} , R_{13} y R_{14} son según se definieron en la fórmula I se pueden preparar según se describe en el esquema de reacción 1.

Esquema 1:

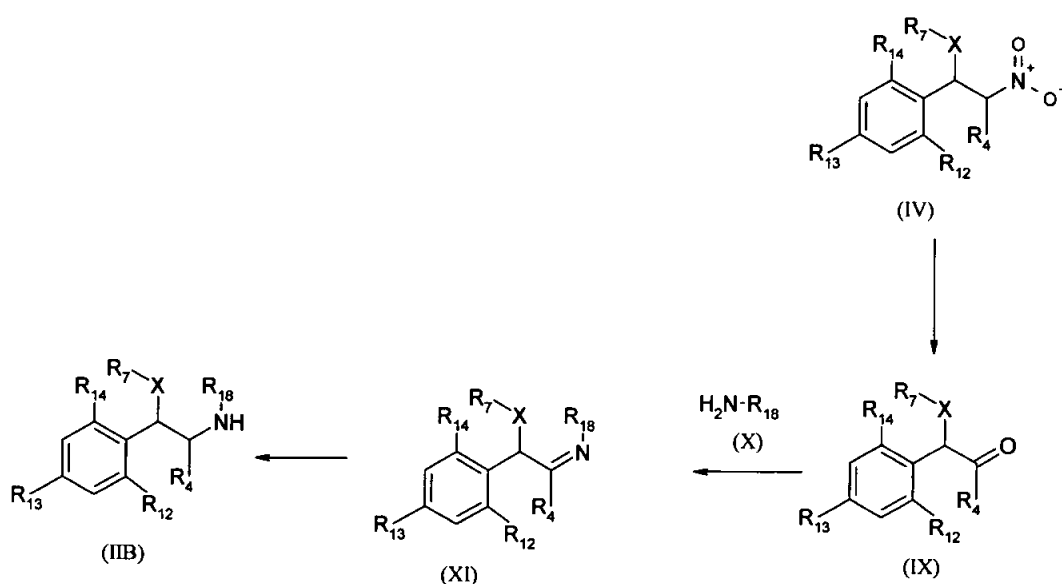


Los intermediarios de la fórmula IIB



en donde R_4 , X , R_7 , R_{12} , R_{13} y R_{14} son según se definieron en la fórmula II y R_{18} es cicloalquilo C_3-C_7 , se pueden preparar según se describe en el esquema de reacción 2:

Esquema 2:



Las α -alcoyketonas IX, en las cuales R_4, R_7, R_{12}, R_{13} y R_{14} son según se definieron en la fórmula I, se pueden preparar a través de la reacción de Nef de los nitroalcoyalcenos IV, en los cuales R_4, R_7, R_{12}, R_{13} y R_{14} son según se definieron en la fórmula I, ya sea bajo condiciones ácidas o básicas. Véase por ejemplo: W.E Noland, Chem. Rev. 55, 137 (1955); G.A. Olah, Synthesis, 44 (1980); K. Stelion, M.A Poupart, J. Org. Chem., 50, 4971 (1985); G.W. Kabalka, Synthesis, 654 (1985); P.S. Vankar, R. Rathore, Synth. Commun. 17, 195 (1987) y las referencias citadas. Otro método para la escisión oxidativa del anión nitronato en condiciones moderadas a través de los trialquilsilil nitronatos luego del tratamiento con MCPA se describe por J.M. Aizpurua, M. Oiarbide y C. Palomo en THL, Vol. 28, No. 44, 5361-5364 (1987).

Las aminas de la fórmula IIB en donde $R_4, X, R_7, R_{12}, R_{13}, R_{14}$ son según se definieron en la fórmula II y R_{18} es cicloalquilo C_3-C_7 se pueden preparar de acuerdo con un proceso que comprende la reacción de un compuesto de la fórmula general IX con una cicloalquilamina de la fórmula X para proveer un derivado de imina de la fórmula general XI. Una segunda etapa comprende la reducción del derivado de imina de la fórmula general XI mediante hidrogenación o a través de un donante de hidruro, en el mismo pote o en un pote diferente para proveer una amina de la fórmula general IIB o una de sus sales. Con preferencia,

el donante de hidruro se selecciona por ser un metal o hidruro metálico tal como LiAlH_4 , NaBH_4 , NaBH_3CN , $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, KBH_4 , B_2H_6 .

Los nitroalquenos de la fórmula V, en los cuales R_4 , R_{12} , R_{13} y R_{14} son según se definieron en la fórmula I, se pueden preparar a través de la reacción de un compuesto carbonilo de la fórmula VII, en el cual R_{12} , R_{13} y R_{14} son según se definieron en la fórmula I, con un nitroalcano de la fórmula VIII, en el cual R_4 es según se definió en la fórmula I, en presencia de ácido acético y acetato de amonio a temperaturas entre temperatura ambiente y temperatura de reflujo.

La adición de Michael de un compuesto de la fórmula VI, en el cual R_7 y X son según se definieron en la fórmula I y M es Li, Na, K o hidrógeno, a los nitroalquenos de la fórmula V se puede lograr utilizando alcoholatos alcalinotérreos con preferencia sales de sodio, potasio y litio en el correspondiente alcohol, tolueno o un solvente de éter tal como dietil éter, etilen glicol dimetil éter, dietilen glicol dimetil éter, tetrahidrofurano o dioxano para formar los nitroalcoxialcanos VI, en los cuales R_4 , R_7 , R_{12} , R_{13} y R_{14} son según se definieron en la fórmula I.

La reducción de los nitroalcoxialcanos de la fórmula IV para formar los intermediarios de la fórmula IIA se puede lograr utilizando zinc en un solvente de alcohol tal como metanol, etanol o isopropanol y un ácido acuoso tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, o con más preferencia (véase el ejemplo P2c2) a través de reducción catalítica sobre níquel Raney o un catalizador de metal noble. La reducción se lleva a cabo a temperaturas de entre 20 – 80°C.

Los otros intermediarios de la fórmula II se pueden preparar de acuerdo con el esquema de reacción 1 o 2 o en analogía con este esquema de reacción.

Para preparar todos los compuestos adicionales de la fórmula I funcionalizados de acuerdo con las definiciones de R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₈ y X existen una gran cantidad de métodos standard conocidos adecuados, tal como alquilación, halogenación, acilación, amidación, oximación, oxidación y reducción. La elección de los métodos de preparación que son adecuados depende de las propiedades (reactividad) de los sustituyentes en los intermediarios.

Los compuestos de la fórmula III son conocidos y algunos de ellos se encuentran disponibles en el comercio. Ellos se pueden preparar de modo análogo al descrito, por ejemplo, en WO 00/09482, WO 02/38542, WO 04/018438, EP-0-589-301, WO 93/11117 y Arch. Pharm. Res. 2000, 23(4), 315-323.

Los compuestos de la fórmula VI, VII y VIII son conocidos y se encuentran disponibles en el comercio o se pueden preparar de acuerdo con las referencias mencionadas precedentemente o de acuerdo con métodos conocidos en la técnica.

Las reacciones que conducen a los compuestos de la fórmula I se llevan a cabo de modo ventajoso en solventes orgánicos inertes apróticos. Dichos solventes son hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno o ciclohexano, hidrocarburos clorados tales como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano o clorobenceno, éteres tales como dietil éter, etilen glicol dimetil éter, dietilen glicol dimetil éter, tetrahidrofurano o dioxano, nitrilos tales como acetonitrilo o propionitrilo, amidas tales como N,N-dimetilformamida, dietilformamida o N-metilpirrolidinona. Las temperaturas de reacción son de modo ventajoso entre -20°C y +120°C. En general, las reacciones son levemente exotérmicas y, como regla, ellas se pueden llevar a cabo a temperatura ambiente. Para reducir el tiempo de reacción, o además para comenzar la reacción, la mezcla se puede calentar brevemente hasta el punto de ebullición de la mezcla de reacción. Los

tiempos de la reacción también se pueden reducir mediante la adición de unas pocas gotas de base como catalizador de la reacción. Las bases adecuadas son, en particular, aminas terciarias tales como trimetilamina, trietilamina, quinuclidina, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno o 1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno. Sin embargo, bases inorgánicas tales como los hidruros, por ejemplo hidruro de sodio o hidruro de calcio, hidróxidos, por ejemplo hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, carbonatos tales como carbonato de sodio y carbonato de potasio, o hidrógeno carbonatos tales como hidrógeno carbonato de potasio e hidrógeno carbonato de sodio también pueden utilizarse como bases. Las bases se pueden utilizar como tales o además con cantidades catalíticas de un catalizador de transferencia de fase, por ejemplo un éter corona, en particular 18-corona-6, o una sal de tetraalquilamonio.

Los compuestos de la fórmula I se pueden aislar en la manera convencional mediante la concentración y/o evaporación del solvente y purificar mediante la recristalización o trituración del residuo sólido en solventes en los cuales ellos no son fácilmente solubles, tales como éteres, hidrocarburos aromáticos o hidrocarburos clorados.

Los compuestos de la fórmula I y, cuando sea apropiado, los tautómeros de los mismos, se pueden encontrar presentes en forma de uno de los isómeros que son posibles o como una mezcla de éstos, por ejemplo en forma de isómeros puros, tales como antípodas y/o diastereómeros, o como mezclas de isómeros, tales como mezclas de enantiómeros, por ejemplo racematos, mezclas de diastereómeros o mezclas de racematos, dependiendo de la cantidad, configuración absoluta y relativa de los átomos de carbono asimétricos que tienen lugar en la molécula y/o dependiendo de la configuración de los enlaces dobles no aromáticos que tienen lugar en la molécula; la invención se refiere a los isómeros puros y también a todas las mezclas de isómeros que son posibles y debe comprenderse en cada caso en este sentido en la presente precedentemente y en

la presente a continuación, aún cuando los detalles estereoquímicos no se mencionen específicamente en cada caso.

Los compuestos de la fórmula I y, cuando sea apropiado, los tautómeros de los mismos, también pueden, de ser apropiado, obtenerse en forma de hidratos y/o incluir otros solventes, por ejemplo aquéllos que pueden utilizarse para la cristalización de compuestos que se encuentran presentes en forma sólida.

Ahora se ha descubierto que los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la invención tienen, para propósitos prácticos, un espectro de actividades muy ventajoso para la protección de las plantas útiles frente a enfermedades que son causadas por microorganismos fitopatógenos, tales como hongos, bacterias o virus.

La invención se refiere a un método de control o prevención de la infestación de las plantas útiles por parte de microorganismos fitopatógenos, en donde un compuesto de la fórmula I se aplica como ingrediente activo a las plantas, a las partes de las mismas o al locus de las mismas. Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la invención se distinguen por su excelente actividad en bajas proporciones de aplicación, por ser bien tolerados por las plantas y por ser seguros desde el punto de vista ambiental. Ellos poseen propiedades curativas, preventivas y sistémicas muy útiles y se usan para proteger numerosas plantas útiles. Los compuestos de la fórmula I se pueden utilizar para inhibir o destruir las enfermedades que tienen lugar en las plantas o en las partes de las plantas (fruto, capullos, hojas, tallos, tubérculos, raíces) de diferentes cultivos de plantas útiles, mientras que al mismo tiempo también protegen aquellas partes de las plantas que crecen luego por ejemplo de los microorganismos fitopatógenos.

También es posible utilizar los compuestos de la fórmula I como agentes de recubrimiento para el tratamiento del material de propagación de plantas, en

particular de las semillas (fruto, tubérculos, granos) y de los recortes de plantas (por ejemplo arroz), para la protección frente a las infecciones fúngicas así como también frente a los hongos fitopatógenos que tienen lugar en el suelo.

Más aún los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la invención se pueden utilizar para el control de los hongos en las áreas relacionadas, por ejemplo en la protección de materiales técnicos, que incluyen productos técnicos de madera y relacionados con la madera, en el almacenamiento de alimentos o en la manipulación higiénica.

Los compuestos de la fórmula I son, por ejemplo, efectivos frente a los hongos fitopatógenos de las siguientes clases: Fungi imperfecti (por ejemplo *Botrytis*, *Pyricularia*, *Helminthosporium*, *Fusarium*, *Septoria*, *Cercospora* y *Alternaria*) y Basidiomycetes (por ejemplo *Rhizoctonia*, *Hemileia*, *Puccinia*). Además, ellos también son efectivos frente a las clases Ascomycetes (por ejemplo *Venturia* y *Erysiphe*, *Podosphaera*, *Monilinia*, *Uncinula*) y a las clases Oomycetes (por ejemplo *Phytophthora*, *Pythium*, *Plasmopara*). Se ha observado una actividad destacada frente a enfermedades de moho polvoriento (por ejemplo *Uncinula necator*). Más aún, los nuevos los compuestos de la fórmula I son efectivos frente a las bacterias y virus fitopatógenos (por ejemplo frente a *Xanthomonas* spp, *Pseudomonas* spp, *Erwinia amylovora* así como también frente al virus del mosaico del tabaco). Se ha observado una buena actividad frente a la roya de la soja asiática (*Phakopsora pachyrhizi*).

Dentro del alcance de la invención, las plantas útiles a ser protegidas típicamente comprenden las siguientes especies de plantas: cereales (trigo, cebada, centeno, avena, arroz, maíz, sorgo y especies relacionadas); remolacha (remolacha azucarera y remolacha forrajera); pomáceas, drupas y frutas de pepita (soft fruit) (manzanas, peras, ciruelas, duraznos, almendras, cerezas, frutillas, frambuesas y moras); plantas leguminosas (porotos, lentejas, arvejas, soja);

plantas oleaginosas (colza, mostaza, amapola, olivos, girasoles, coco, plantas de aceite de ricino, granos de cacao, maníes); plantas cucurbitáceas (calabacines, pepinos, melones); plantas de fibra (algodón, lino, cáñamo, yute); frutas cítricas (naranjas, limones, toronja, mandarinas); vegetales (espinaca, lechuga, espárrago, repollos, zanahorias, cebollas, tomates, papas, pimentón); lauráceas (palta, canela, alcanfor) o plantas tales como tabaco, nueces, café, berenjenas, caña de azúcar, té, pimienta, vides, lúpulos, bananas y plantas de caucho natural, así como también ornamentales.

Se debe comprender que el término “plantas útiles” también incluye plantas útiles que se han tornado tolerantes a herbicidas como bromoxinil o a clases de herbicidas (tales como, por ejemplo, inhibidores de HPPD, inhibidores de ALS, por ejemplo primisulfuron, prosulfuron y trifloxisulfuron, inhibidores de EPSPS (5-enol-pirovil-shikimato-3-fosfato-sintasa), inhibidores de GS (glutamina sintetasa) o inhibidores de PPO (protoporfirinógeno-oxidasa)) como resultado de métodos de reproducción o ingeniería genética convencionales. Un ejemplo de un cultivo que se ha tornado tolerante a las imidazolinonas, por ejemplo imazamox, a través de métodos de reproducción (mutagénesis) convencionales es la colza de verano Clearfield® (Canola). Ejemplos de cultivos que se han tornado tolerantes a herbicidas o a clases de herbicidas a través de métodos de ingeniería genética incluyen variedades de maíz resistentes al glifosato y al glufosinato disponibles en el comercio bajo los nombres comerciales RoundupReady®, Herculex I® y LibertyLink®.

Se debe comprender que el término “plantas útiles” también incluye a las plantas útiles que se han transformado de esta manera mediante el uso de técnicas de ADN recombinante que son capaces de sintetizar una o más toxinas que actúan selectivamente, tales como se conocen, por ejemplo, a partir de bacterias que producen toxinas, especialmente aquéllas del género *Bacillus*.

Ejemplos de dichas plantas son: YieldGard® (variedad de maíz que expresa una toxina CryIA(b)); YieldGard Rootworm® (variedad de maíz que expresa una toxina CryIIIB(b1)); YieldGard Plus® (variedad de maíz que expresa una toxina CryIA(b) y CryIIIB(b1)); Starlink® (variedad de maíz que expresa una toxina Cry9(c)); Herculex® (variedad de maíz que expresa una toxina CryIF(a2) y la enzima fosfinotricin N-acetiltransferasa (PAT) para lograr tolerancia al herbicida glufosinato amonio); NuCOTN 33B® (variedad de algodón que expresa una toxina CryIA(c)); Bollgard I® (variedad de algodón que expresa una toxina CryIA(c)); Bollgard II® (variedad de algodón que expresa una toxina CryIA(c) y CryIIA(b)); VIPCOT® (variedad de algodón que expresa una toxina VIP); NewLeaf® (variedad de papa que expresa una toxina CryIIIA); Nature-Gard® Agrisure® GT Advantage (característica de tolerante al glifosato GA21), Agrisure® CB Advantage (característica de barrenador del maíz (CB, por sus siglas en inglés) Bt11), Agrisure® RW (característica de gusano de la raíz del maíz) y Protecta®.

Se debe comprender que el término “plantas útiles” también incluye a las plantas útiles que se han transformado de esta manera mediante el uso de técnicas de ADN recombinante que son capaces de sintetizar sustancias antipatógenas que poseen una acción selectiva, tales como, por ejemplo, las denominadas “proteínas relacionadas a patogénesis” (PRPs, por sus siglas en inglés, véase por ejemplo EP-A-0 392 225). Los ejemplos de dichas sustancias antipatógenas y plantas transgénicas capaces de sintetizar dichas sustancias antipatógenas se conocen, por ejemplo, de EP-A-0 392 225, WO 95/33818, y EP-A-0 353 191. Los métodos para producir dichas plantas transgénicas son generalmente conocidos por la persona experta en la técnica y se describen, por ejemplo, en las publicaciones mencionadas precedentemente.

El término “locus” de una planta útil según se utiliza en la presente está destinado a comprender el lugar sobre el cual están creciendo las plantas útiles, donde los materiales de propagación de plantas de las plantas útiles se siembran

o donde los materiales de propagación de plantas de las plantas útiles se colocarán en el suelo. Un ejemplo de dicho locus consiste en un terreno, sobre el cual están creciendo las plantas de cultivo.

Se comprende que el término "material de propagación de plantas" denota las partes generativas de la planta, tales como las semillas, las cuales se pueden utilizar para la multiplicación de la última, y el material vegetativo, tal como los recortes o tubérculos, por ejemplo papas. Se pueden mencionar por ejemplo semillas (en sentido estricto), raíces, frutos, tubérculos, bulbos, rizomas y partes de plantas. También se pueden mencionar las plantas germinadas y las plantas jóvenes que se van a trasplantar luego de la germinación o luego de la emergencia del suelo. Estas plantas jóvenes se pueden proteger antes del trasplante a través de un tratamiento total o parcial mediante inmersión. Con preferencia se comprende que "material de propagación de plantas" denota semillas.

Los compuestos de la fórmula I se pueden utilizar en forma no modificada o, con preferencia, conjuntamente con portadores y adyuvantes empleados convencionalmente en el arte de formulación.

Por consiguiente la invención también se refiere a composiciones para el control y la protección frente a microorganismos fitopatógenos, que comprenden un compuesto de la fórmula I y un portador inerte, y a un método para controlar o prevenir la infestación de las plantas útiles por parte de microorganismos fitopatógenos, en donde una composición, que comprende un compuesto de la fórmula I como ingrediente activo y un portador inerte, se aplica a las plantas, a las partes de las mismas o al locus de las mismas.

Con este fin los compuestos de la fórmula I y los portadores inertes se formulan de modo conveniente de manera conocida en concentrados

emulsionables, pastas de recubrimiento, soluciones que se rocían o se diluyen directamente, emulsiones diluidas, polvos humectables, polvos solubles, polvos finos, granulados, y también encapsulaciones por ejemplo en sustancias poliméricas. Al igual que el tipo de las composiciones, los métodos de aplicación, tales como rociado, atomización, espolvoreo, dispersión, recubrimiento o vertido, se seleccionan de acuerdo con los objetivos pretendidos y las circunstancias prevalecientes. Las composiciones también pueden contener adyuvantes adicionales tales como estabilizantes, anti-espumantes, reguladores de la viscosidad, aglutinantes o taquificantes así como también fertilizantes, donantes de micronutrientes u otras formulaciones para obtener efectos especiales.

Los portadores y adyuvantes adecuados pueden ser sólidos o líquidos y son sustancias útiles en la tecnología de formulación, por ejemplo sustancias minerales naturales o regeneradas, solventes, dispersantes, agentes humectantes, taquificantes, espesantes, aglutinantes o fertilizantes. Dichos portadores se describen por ejemplo en WO 97/33890.

Los compuestos de la fórmula I o las composiciones, que comprenden un compuesto de la fórmula I como ingrediente activo y un portador inerte, se pueden aplicar al locus de la planta o planta a ser tratada, simultáneamente o en sucesión con compuestos adicionales. Estos compuestos adicionales pueden ser por ejemplo fertilizantes o donantes de micronutrientes u otras preparaciones que ejercen una influencia en el crecimiento de las plantas. Ellos también pueden ser herbicidas selectivos así como también insecticidas, fungicidas, bactericidas, nematocidas, molusquicidas o mezclas de varias de estas preparaciones, si se desea conjuntamente con portadores, surfactantes o adyuvantes que promueven la aplicación adicionales empleados habitualmente en la técnica de formulación.

Un método preferido de aplicación de un compuesto de la fórmula I, o una composición, que comprende un compuesto de la fórmula I como ingrediente

activo y un portador inerte, es la aplicación foliar. La frecuencia de aplicación y la proporción de aplicación dependerán del riesgo de infestación por parte del correspondiente patógeno. Sin embargo, los compuestos de la fórmula I también pueden penetrar la planta a través de las raíces por medio del suelo (acción sistémica) al remojar el locus de la planta con una formulación líquida, o al aplicar los compuestos en forma sólida al suelo, por ejemplo en forma granular (aplicación al suelo). En los cultivos de arroz de agua (water rice) dichos granulados se pueden aplicar al campo de arroz inundado. Los compuestos de la fórmula I también se pueden aplicar a las semillas (recubrimiento) o bien impregnando las semillas o tubérculos con una formulación líquida del fungicida o bien recubriéndolos con una formulación sólida.

Una formulación, es decir una composición que comprende el compuesto de la fórmula I y, si se desea, un adyuvante sólido o líquido, se prepara en una manera conocida, típicamente mezclando y/o moliendo íntimamente el compuesto con extendedores, por ejemplo solventes, portadores sólidos y, opcionalmente, compuestos superficialmente activos (surfactantes).

Las formulaciones agroquímicas usualmente contendrán desde 0,1 hasta 99% en peso, con preferencia desde 0,1 hasta 95% en peso, del compuesto de la fórmula I, 99,9 hasta 1% en peso, con preferencia 99,8 hasta 5% en peso, de un adyuvante sólido o líquido, y desde 0 hasta 25% en peso, con preferencia desde 0,1 hasta 25% en peso, de un surfactante.

Mientras que se prefiere formular los productos comerciales como concentrados, el usuario final normalmente utilizará formulaciones diluidas.

Las proporciones de aplicación ventajosas son normalmente desde 5 g hasta 2 kg de ingrediente activo (i.a.) por hectárea (ha), con preferencia desde 10 g hasta 1 kg i.a./ha, aún con más preferencia desde 20 g hasta 600 g a.i./ha.

Cuando se utiliza como agente de remojo de semillas, las proporciones de aplicación convenientes son desde 10 mg hasta 1 g de sustancia activa por kg de semillas. La proporción de aplicación para la acción deseada se puede determinar a través de experimentos. Ésta depende por ejemplo del tipo de acción, de la etapa de desarrollo de la planta útil, y de la aplicación (ubicación, sincronización, método de aplicación) y puede, debido a estos parámetros, variar dentro de amplios límites.

De modo sorprendente, ahora se ha descubierto que los compuestos de la fórmula I también se pueden utilizar en métodos de protección de cultivos de plantas útiles frente al ataque por parte de organismos fitopatógenos así como también en el tratamiento de cultivos de plantas útiles infestadas por organismos fitopatógenos que comprenden la administración de una combinación de glifosato y al menos un compuesto de la fórmula I a la planta o al locus de la misma, en donde la planta es resistente o sensible al glifosato.

Dichos métodos pueden proveer un control de enfermedades inesperadamente mejorado en comparación con la utilización de los compuestos de la fórmula I en ausencia de glifosato. Dichos métodos pueden ser efectivos en el mejoramiento del control de enfermedades a través de los compuestos de la fórmula I. Mientras que la mezcla de glifosato y al menos un compuesto de la fórmula I puede incrementar el espectro de la enfermedad controlada, al menos en parte, a través del compuesto de la fórmula I, el efecto observado también puede consistir en un incremento en la actividad del compuesto de la fórmula I en las especies de enfermedades ya conocidas por ser controladas hasta cierto grado a través del compuesto de la fórmula I.

Dichos métodos son particularmente efectivos frente a los organismos fitopatógenos del reino *Fungi*, filo *Basidiomycot*, clase *Uredinomycetes*, subclase *Urediniomycetidae* y el orden *Uredinales* (a los que comúnmente se hace referencia como royas). Las especies de royas que poseen un impacto

particularmente grande en la agricultura incluyen aquéllas de la familia *Phakopsoraceae*, particularmente aquéllas del género *Phakopsora*, por ejemplo *Phakopsora pachyrhizi*, a las cuales también se hace referencia como roya de la soja asiática, y aquéllas de la familia *Pucciniaceae*, particularmente aquéllas del género *Puccinia* tales como *Puccinia graminis*, también conocidas como roya del tallo o roya negra, que constituye una enfermedad problemática en los cultivos de cereales y *Puccinia recondita*, también conocida como roya marrón.

Una realización de dicho método consiste en un método de protección de los cultivos de plantas útiles frente al ataque por parte de un organismo fitopatógeno y/o de tratamiento de los cultivos de plantas útiles infestadas por un organismo fitopatógeno, comprendiendo dicho método aplicar simultáneamente glifosato, incluyendo las sales o ésteres del mismo, y al menos un compuesto de la fórmula I, el cual tiene actividad frente al organismo fitopatógeno a al menos un miembro seleccionado del grupo integrado por la planta, una parte de la planta y el locus de la planta.

De modo sorprendente, ahora se ha descubierto que los compuestos de la fórmula I, o una sal farmacéutica de los mismos, descritos precedentemente también poseen un espectro de actividad ventajoso para el tratamiento y/o prevención de una infección microbiana en un animal.

"Animal" puede ser cualquier animal, por ejemplo, insecto, mamífero, reptil, pez, anfibio, con preferencia mamífero, aún con más preferencia humano. "Tratamiento" significa el uso en un animal que tiene una infección microbiana con el objeto de reducir o retrasar o detener el incremento o diseminación de la infección, o de reducir la infección o de curar la infección. "Prevención" denota el uso en un animal que no tiene signos aparentes de infección microbiana con el objeto de prevenir cualquier infección futura, o de reducir o retrasar el incremento o diseminación de cualquier infección futura.

De acuerdo con la presente invención se provee el uso de un compuesto de la fórmula I en la elaboración de un medicamento para utilizar en el tratamiento y/o prevención una infección microbiana en un animal. También se provee el uso de un compuesto de la fórmula I como un agente farmacéutico. También se provee el uso de un compuesto de la fórmula I como un agente antimicrobiano en el tratamiento de un animal. De acuerdo con la presente invención también se provee una composición farmacéutica que comprende como un ingrediente activo un compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. Esta composición se puede utilizar para el tratamiento y/o prevención de una infección antimicrobiana en un animal. Esta composición farmacéutica se puede encontrar en una forma adecuada para la administración oral, tal como comprimidos, grageas, cápsulas duras, suspensiones acuosas, suspensiones oleosas, emulsiones, polvos dispersables, gránulos dispersables, jarabes y elixires. Alternativamente esta composición farmacéutica se puede encontrar en una forma adecuada para la aplicación tópica, tal como un spray, una crema o loción. Alternativamente esta composición farmacéutica se puede encontrar en una forma adecuada para la administración parenteral, por ejemplo inyección. Alternativamente esta composición farmacéutica se puede encontrar en forma inhalable, tal como un spray en aerosol.

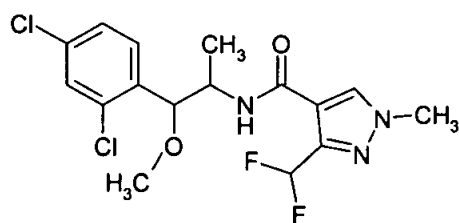
Los compuestos de la fórmula I son efectivos frente a diversas especies microbianas capaces de causar una infección microbiana en un animal. Los ejemplos de dichas especies microbianas son aquéllas que causan Aspergilosis tales como *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans* y *A. niger*; aquéllas que causan Blastomicosis tales como *Blastomyces dermatitidis*; aquéllas que causan Candidiasis tales como *Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* y *C. lusitaniae*; aquéllas que causan Coccidioidomicosis tales como *Coccidioides immitis*; aquéllas que causan Criptococosis tales como

Cryptococcus neoformans; aquéllas que causan Histoplasmosis tales como *Histoplasma capsulatum* y aquéllas que causan Zigomicosis tales como *Absidia corymbifera*, *Rhizomucor pusillus* y *Rhizopus arrizus*. Los ejemplos adicionales son *Fusarium* Spp tales como *Fusarium oxysporum* y *Fusarium solani* y *Scedosporium* Spp tal como *Scedosporium apiospermum* y *Scedosporium prolificans*. Los ejemplos aún más adicionales son *Microsporium* Spp, *Trichophyton* Spp, *Epidermophyton* Spp, *Mucor* Spp, *Sporothrix* Spp, *Phialophora* Spp, *Cladosporium* Spp, *Petriellidium* spp, *Paracoccidioides* Spp e *Histoplasma* Spp.

Los siguientes ejemplos no limitativos ilustran en mayor detalle la invención descrita precedentemente sin limitarla.

Ejemplos de preparación:

Ejemplo P1: Preparación de [2-(2,4-diclorofenil)-2-metoxi-1-metil-etil]-amida de ácido 3-difluormetil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (compuesto no. 1.14):



a) Preparación de [2-(2,4-diclorofenil)-2-metoxi-1-metil-etil]-amida de ácido 3-difluormetil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico

Una solución de cloruro de 3-difluormetil-1-metil-1H-pirazol-4-carbonilo (195 mg, 1,0 mmol) en diclorometano (2 ml) se adicionó gota a gota a una solución agitada de 2-(2,4-dicloro-fenil)-2-metoxi-1-metil-etilamina (234 mg, 1,0 mmol), la cual se preparó según se describió en el ejemplo P2, y trietilamina (202 mg, 2,0 mmol) en diclorometano (6 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1h a temperatura ambiente luego se dejó reposar durante 4 h. Luego de la remoción del solvente el residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice

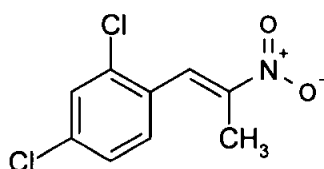
(eluyente: hexano/acetato de etilo 1:1). Se obtuvieron 170 mg (43% de teórico) de [2-(2,4-diclorofenil)-2-metoxi-1-metil-etil]-amida de ácido 3-difluormetil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico en forma de una resina como una mezcla de diastereómeros.

^1H RMN (400MHz, CDCl_3): δ 1,01+1,36(2d, 3H, CH_3), 3,31(s, 3H, NCH_3), 3,88+3,92(2s, 3H, CH_3), 4,41-4,46+4,51-4,56(2m, 1H, CH), 4,60+4,69(2d, 1H, CH), 6,63+6,83(2m_{amplio}, 1H, NH), 6,70-7,00(2t, 1H, CHF_2), 7,17-7,41(m, 3H, Ar-H), 7,80+7,93(2s, 1H, pirazol-H),

MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 392/394/396.

Ejemplo P2: Preparación de 2-(2,4-diclorofenil)-2-metoxi-1-metil-etilamina:

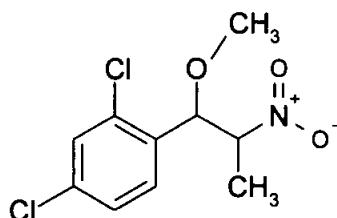
a) Preparación de 2,4-dicloro-1-((E)-2-nitro-propenil)-benceno



En un frasco de sulfonación se adicionaron 2,4-dicloro-benzaldehído (77 g, 0,44 mol), nitroetano (216 ml, 3,04 mol) y acetato de amonio (81,4 g, 1,06 mol) a ácido acético glacial (600 ml). La solución resultante se calentó hasta 90°C durante tres horas. Luego de la remoción del solvente se adicionó hielo-agua (400 ml). El producto sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se recrystalizó a partir de etanol. Se obtuvieron 55,9 g (55% de teórico) de 2,4-dicloro-1-((E)-2-nitro-propenil)-benceno en forma de un sólido amarillo (p.f. 79-81°C).

^1H RMN (400MHz, CDCl_3): δ 8,11(s, 1H), 7,51(d, 1H), 7,34(dd, 1H), 7,27(d, 1H), 2,33(s, 3H, CH_3).

b) Preparación de 2,4-dicloro-1-(1-metoxi-2-nitro-propil)-benceno

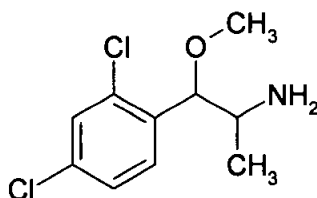


A una solución amarilla agitada del 2,4-dicloro-1-((E)-2-nitro-propenil)-benceno (4 mmol, 0,93 g), en tolueno seco (20 ml) bajo N_2 se le adicionó a $0^\circ C$ gota a gota durante 2' una mezcla de CH_3ONa 5,4 M en metanol (16,2 mmol, 3 ml) y metanol (2 ml). Luego de agitar durante 1,5 h se adicionó ácido glacial (3 ml), seguido por agua (20 ml). La solución acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 30 ml), las capas orgánicas se combinaron, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron, y se evaporaron bajo presión reducida para proporcionar 0,78g de 1-aryl-1-metoxi-2-nitropropano crudo como un aceite amarillo. Este material crudo se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo 8:2) para proporcionar 0,45 g (43% de teórico) de 2,4-dicloro-1-(1-metoxi-2-nitro-propil)-benceno en forma de líquido, como una mezcla de diastereómeros.

1H RMN (400MHz, $CDCl_3$): δ 1,35–1,37+1,39–1,40(2d,3H, CH_3), 3,18+3,21(2s,3H, CH_3), 3,88+3,92(2s, 3H, CH_3), 4,69–4,75(m,1H,CH), 5,16–5,18+5,39–5,40(2d,1H,CH), 7,15–7,47(m,3H,Ar-H),

MS $[M+H]^+$ 264/266/268.

c) Preparación de 2-(2,4-diclorofenil)-2-metoxi-1-metil-etilamina



Se disolvió 2,4-dicloro-1-(1-metoxi-2-nitro-propil)-benceno (0,35 g, 1,32 mmol), con *i*-PrOH (27 ml) y se trató con HCl 1 N (13,2 ml, 13,2 mmol). Luego se adicionó en pequeñas porciones polvo de zinc (1,73 g, 26,4 mmol) durante 15 minutos y la solución se dejó agitar durante dos horas a temperatura ambiente. La suspensión se inactivó mediante la adición de $NaHCO_3$ saturado (45 ml), se agitó

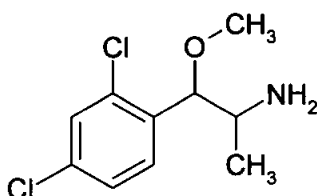
durante 15 minutos y se filtró a través de un pequeño tapón de Celite, lavando con acetato de etilo (40 ml). El extracto orgánico se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y el solvente se removió bajo presión reducida. Se obtuvieron 240 mg (77,6% de teórico) de 2-(2,4-diclorofenil)-2-metoxi-1-metil-etilamina (compuesto Z1.14) en forma de un aceite incoloro como una mezcla de diastereómeros.

^1H RMN (400MHz, CDCl_3): δ 1,01+1,19(2d,3H, CH_3), 2,20(s_{amplio} ,2H, NH_2) 3,19+3,25(2s,3H, CH_3), 4,06+4,12(2c,1H,CH), 4,38–4,53(2d,1H,CH), 7,29–7,38(m,3H,Ar-H),

MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 234/236/238.

La 2-(2,4-diclorofenil)-2-metoxi-1-metil-etilamina se utilizó en el ejemplo P1 sin purificación adicional.

c2) Preparación de 2-(2,4-diclorofenil)-2-metoxi-1-metil-etilamina

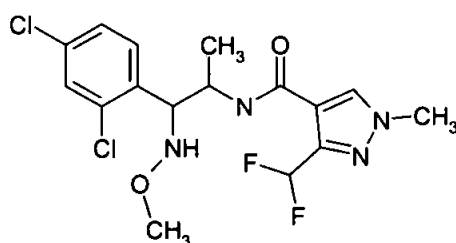


Se disolvió 2,4-dicloro-1-(1-metoxi-2-nitro-propil)-benceno (132,2 g, 0,500 mol), en THF (3,6 l). La solución se desaireó, se adicionó catalizador de RaNi-EtOH (133 g), y la mezcla se hidrogenó a 5000000 Pa (50 bar) a temperatura ambiente durante 23 horas. El catalizador se removió mediante filtración y el solvente se removió bajo presión reducida. Se obtuvieron 117,1 g (100% de teórico) de 2-(2,4-diclorofenil)-2-metoxi-1-metil-etilamina (compuesto Z1.14) en forma de un aceite incoloro como una mezcla de diastereómeros.

^1H RMN (400MHz, CDCl_3): δ 1,01+1,19(2d,3H, CH_3), 2,20(s_{amplio} ,2H, NH_2) 3,19+3,25(2s,3H, CH_3), 4,06+4,12(2c,1H,CH), 4,38–4,53(2d,1H,CH), 7,29–7,38(m,3H,Ar-H),

MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 234/236/238.

Ejemplo P3: Preparación de [2-(2,4-diclorofenil)-2-metoxiamino-1-metil-etil]-amida de ácido 3-difluormetil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (compuesto no. 1.76):



a) Preparación de [2-(2,4-diclorofenil)-2-metoxiamino-1-metil-etil]-amida de ácido 3-difluormetil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico

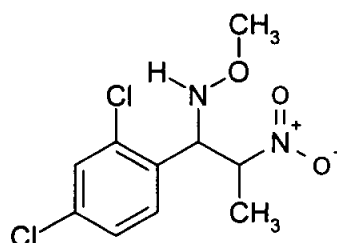
Una solución de cloruro de 3-difluormetil-1-metil-1H-pirazol-4-carbonilo (86 mg, 0,44 mmol) en diclorometano (1 ml) se adicionó gota a gota a una solución agitada de 2-(2,4-dicloro-fenil)-2-metoxiamino-1-metil-etilamina (110 mg, 0,44 mmol), la cual se preparó según se describió en el ejemplo P4, y trietilamina (50 mg, 0,50 mmol) en diclorometano (3 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente luego se dejó reposar durante 1 h. Luego de la remoción del solvente el residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo 3:7). Se obtuvieron 115 mg (64,1% de teórico) de [2-(2,4-diclorofenil)-2-metoxiamino-1-metil-etil]-amida de ácido 3-difluormetil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico en forma de una resina como una mezcla de diastereómeros.

^1H RMN (400MHz, CDCl_3): δ 1,17+1,20(2d,3H, CH_3), 3,34+3,50(2s,3H, NCH_3), 3,90+3,91(2s, 3H, OCH_3), 4,41–4,46+4,61–4,65(2m,1H,CH), 4,59+4,69(2d,1H,CH), 6,60+6,73(2m_{amplio},1H,NH), 6,66–6,93+6,74–7,02(2t,1H, CHF_2), 7,23–7,28(m,1H,Ar–H), 7,38–7,40(m,1H,Ar–H), 7,48+7,50(2d,1H,Ar–H), 7,89+7,91(2s,1H,pirazol–H),

MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 405/407.

Ejemplo P4: Preparación de 2-(2,4-dicloro-fenil)-2-metoxiamino-1-metil-etilamina:

b) Preparación de N-[1-(2,4-dicloro-fenil)-2-nitro-propil]-O-metil-hidroxilamina

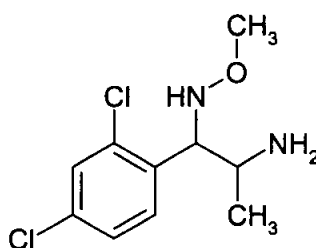


A una solución amarilla agitada del 2,4-dicloro-1-((E)-2-nitro-propenil)-benceno (1,0 mmol, 0,232 g), en metanol (3 ml) bajo N₂ se le adicionaron a 0°C clorhidrato de O-metilhidroxilamina (2,0 mmol, 0,167 g) y trietilamina (3,0 mmol, 0,30 g). Luego de agitar durante 0,5 h a 50°C, el líquido incoloro se enfrió hasta temperatura ambiente y se le adicionó agua (20 ml). La solución acuosa se extrajo con diclorometano (20 ml), las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se evaporaron bajo presión reducida para proporcionar 0,23 g (82,4% de teórico) de N-[1-(2,4-dicloro-fenil)-2-nitro-propil]-O-metil-hidroxilamina en forma de líquido, como una mezcla de diastereómeros.

¹H RMN (400MHz, CDCl₃): δ 1,39+1,35(2d,3H,CH₃), 3,45+3,52(2s,3H, CH₃), 4,96–5,07(m,2H,2xCH), ~0,63 (m_{amplio},1H,NH), 7,26–7,46(m,3H,Ar-H),

MS [M+H]⁺ 279/281.

c) Preparación de N-[2-Amino-1-(2,4-dicloro-fenil)-propil]-O-metil-hidroxilamina



Se disolvió N-[1-(2,4-dicloro-fenil)-2-nitro-propil]-O-metil-hidroxilamina (0,123 g, 0,44 mmol), con *i*-PrOH (9 ml) y se trató con HCl 1 N (4,4 ml, 4,4 mmol). Luego se adicionó en pequeñas porciones polvo de zinc (0,58 g, 8,8 mmol) durante 15 minutos y la solución se dejó agitar durante dos horas a temperatura ambiente. La suspensión se inactivó mediante la adición de NaHCO₃ saturado (15 ml), se agitó durante 15 minutos y se filtró a través de un pequeño tapón de Celite, lavando con acetato de etilo (40 ml). El extracto orgánico se separó, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró y el solvente se removió bajo presión reducida. Se obtuvieron 110 mg (100% de teórico) de N-[2-Amino-1-(2,4-dicloro-fenil)-propil]-O-metil-hidroxilamina (compuesto Z1.14) en forma de un aceite incoloro como una mezcla de diastereómeros.

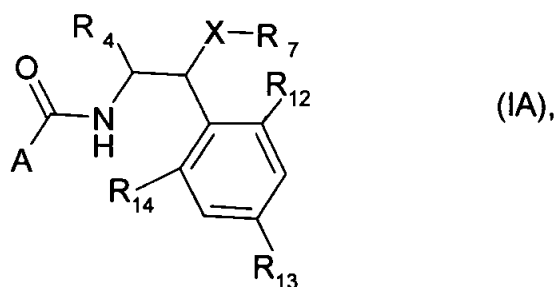
¹H RMN (400MHz, CDCl₃): δ 0,97+0,99(2d,3H,CH₃), 2,00(s_{amplio},2H,NH₂) 3,06–3,13+3,33–3,40(2m,1H,CH), 3,38+3,48(2s,3H,CH₃), 4,25+4,43(2d,1H,CH), ~6,1(s_{amplio},1H,NH), 7,24–7,58(m,3H,Ar–H),

MS [M+H]⁺ 249/251.

La N-[2-amino-1-(2,4-dicloro-fenil)-propil]-O-metil-hidroxilamina se utilizó en el ejemplo P3 sin purificación adicional.

Tablas 1 y 2: Compuestos de la fórmula IA

La invención se ilustra más aún a través de los compuestos individuales preferidos de la fórmula (IA) que se enumeran a continuación en las Tablas 1 y 2. En la Tabla 4 se proporcionan datos de caracterización.



Cada una de las Tablas 1 y 2, que le siguen a la Tabla Y a continuación, comprende 98 compuestos de la fórmula (IA) en los cuales R₄, X, R₇, R₁₂, R₁₃ y R₁₄ tienen los valores proporcionados en la Tabla Y y A tiene el valor proporcionado en la relevante Tabla 1 y 2. De este modo la Tabla 1 corresponde a la Tabla Y cuando Y es 1 y A tiene el valor proporcionado en el encabezamiento de la Tabla 1 y la Tabla 2 corresponde a la Tabla Y cuando Y es 2 y A tiene el valor proporcionado en el encabezamiento de la Tabla 2.

Tabla Y:

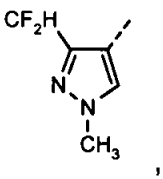
Comp. No.	R ₄	X	R ₇	R ₁₂	R ₁₃	R ₁₄
Y.01	H	-O-	CH ₃	2-Cl	H	H
Y.02	H	-O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Y.03	H	-O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Y.04	H	-O-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	H	H
Y.05	H	-O-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Y.06	H	-O-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Y.07	H	-O-	CH ₂ CH=CH ₂	2-Cl	H	H
Y.08	H	-O-	CH ₂ CH=CH ₂	2-Cl	4-Cl	H
Y.09	H	-O-	CH ₂ CH=CH ₂	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Y.10	H	-O-	CH ₂ C≡CH	2-Cl	H	H
Y.11	H	-O-	CH ₂ C≡CH	2-Cl	4-Cl	H
Y.12	H	-O-	CH ₂ C≡CH	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Y.13	CH ₃	-O-	CH ₃	2-Cl	H	H
Y.14	CH ₃	-O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Y.15	CH ₃	-O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Y.16	CH ₃	-O-	H ₂ CH=CH ₂	2-Cl	4-Cl	H
Y.17	CH ₃	-O-	H ₂ CH=CH ₂	2-Cl	4-Cl	6-Cl

Comp. No.	R ₄	X	R ₇	R ₁₂	R ₁₃	R ₁₄
Y.18	CH ₃	-O-	CH ₂ C≡CH	2-Cl	4-Cl	H
Y.19	CH ₃	-O-	CH ₂ C≡CH	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Y.20	CH ₃	-O-	CH ₃	2-Cl	4-CF ₃	6-Cl
Y.21	CH ₃	-O-	CH ₂ CH=CH ₂	2-Cl	4-CF ₃	6-Cl
Y.22	CH ₃	-O-	CH ₂ C≡CH	2-Cl	4-CF ₃	6-Cl
Y.23	CH ₃	-O-	CH ₃	2-Cl	4-Br	6-Cl
Y.24	CH ₃	-O-	H ₂ CH=CH ₂	2-Cl	4-Br	6-Cl
Y.25	CH ₃	-O-	CH ₂ C≡CH	2-Cl	4-Br	6-Cl
Y.26	CH ₃	-O-	CH ₃	2-Cl	4-C≡CH	6-Cl
Y.27	CH ₃	-O-	H ₂ CH=CH ₂	2-Cl	4-C≡CH	6-Cl
Y.28	CH ₃	-O-	CH ₂ C≡CH	2-Cl	4-C≡CH	6-Cl
Y.29	CH ₃	-O-	CH ₃	2-Cl	4-CH=NOCH ₃	6-Cl
Y.30	CH ₃	-O-	CH ₂ CH=CH ₂	2-Cl	4-CH=NOCH ₃	6-Cl
Y.31	CH ₃	-O-	CH ₂ C≡CH	2-Cl	4-CH=NOCH ₃	6-Cl
Y.32	CH ₃	-O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-CH ₃
Y.33	CH ₃	-O-	H ₂ CH=CH ₂	2-Cl	4-Cl	6-CH ₃
Y.34	CH ₃	-O-	CH ₂ C≡CH	2-Cl	4-Cl	6-CH ₃
Y.35	H	-S-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Y.36	H	-S-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Y.37	H	-S-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Y.38	H	-S-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Y.39	CH ₃	-S-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Y.40	CH ₃	-S-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Y.41	CH ₃	-S-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Y.42	CH ₃	-S-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Y.43	CH ₃	-S-	CH ₃	2-Cl	4-CF ₃	6-Cl
Y.44	CH ₃	-S-	CH ₃	2-Cl	4-Br	6-Cl

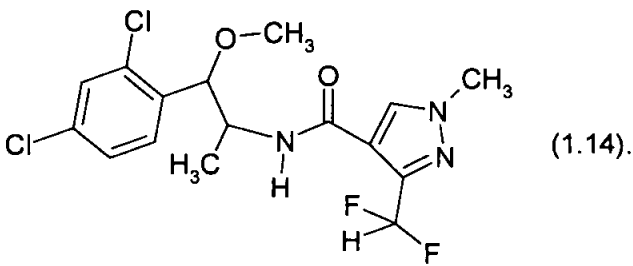
Comp. No.	R ₄	X	R ₇	R ₁₂	R ₁₃	R ₁₄
Y.45	CH ₃	-S-	CH ₃	2-Cl	4-C≡CH	6-Cl
Y.46	CH ₃	-S-	CH ₃	2-Cl	4-CH=NOCH ₃	6-Cl
Y.47	CH ₃	-S-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-CH ₃
Y.48	H	-N(H)-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Y.49	H	-N(H)-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Y.50	H	-N(H)-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Y.51	H	-N(H)-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Y.52	CH ₃	-N(H)-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Y.53	CH ₃	-N(H)-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Y.54	CH ₃	-N(H)-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Y.55	CH ₃	-N(H)-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Y.56	CH ₃	-N(H)-	CH ₃	2-Cl	4-CF ₃	6-Cl
Y.57	CH ₃	-N(H)-	CH ₃	2-Cl	4-Br	6-Cl
Y.58	CH ₃	-N(H)-	CH ₃	2-Cl	4-C≡CH	6-Cl
Y.59	CH ₃	-N(H)-	CH ₃	2-Cl	4-CH=NOCH ₃	6-Cl
Y.60	CH ₃	-N(H)-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-CH ₃
Y.61	H	-N(CH ₃)-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Y.62	H	-N(CH ₃)-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Y.63	H	-N(CH ₃)-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Y.64	H	-N(CH ₃)-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Y.65	CH ₃	-N(CH ₃)-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Y.66	CH ₃	-N(CH ₃)-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Y.67	CH ₃	-N(CH ₃)-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Y.68	CH ₃	-N(CH ₃)-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Y.69	CH ₃	-N(CH ₃)-	CH ₃	2-Cl	4-CF ₃	6-Cl
Y.70	CH ₃	-N(CH ₃)-	CH ₃	2-Cl	4-Br	6-Cl
Y.71	CH ₃	-N(CH ₃)-	CH ₃	2-Cl	4-C≡CH	6-Cl

Comp. No.	R ₄	X	R ₇	R ₁₂	R ₁₃	R ₁₄
Y.72	CH ₃	-N(CH ₃)-	CH ₃	2-Cl	4-CH=NOCH ₃	6-Cl
Y.73	CH ₃	-N(CH ₃)-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-CH ₃
Y.74	H	-N(H)O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Y.75	H	-N(H)O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Y.76	CH ₃	-N(H)O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Y.77	CH ₃	-N(H)O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Y.78	CH ₃	-N(H)O-	CH ₃	2-Cl	4-CF ₃	6-Cl
Y.79	CH ₃	-N(H)O-	CH ₃	2-Cl	4-Br	6-Cl
Y.80	CH ₃	-N(H)O-	CH ₃	2-Cl	4-C≡CH	6-Cl
Y.81	CH ₃	-N(H)O-	CH ₃	2-Cl	4-CH=NOCH ₃	6-Cl
Y.82	CH ₃	-N(H)O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-CH ₃
Y.83	H	-N(CH ₃)O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Y.84	H	-N(CH ₃)O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Y.85	H	-N(CH ₃)O-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Y.86	H	-N(CH ₃)O-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Y.87	CH ₃	-N(CH ₃)O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Y.88	CH ₃	-N(CH ₃)O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Y.89	CH ₃	-N(CH ₃)O-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Y.90	CH ₃	-N(CH ₃)O-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Y.91	CH ₃	-N(CH ₃)O-	CH ₃	2-Cl	4-CF ₃	6-Cl
Y.92	CH ₃	-N(CH ₃)O-	CH ₃	2-Cl	4-Br	6-Cl
Y.93	CH ₃	-N(CH ₃)O-	CH ₃	2-Cl	4-C≡CH	6-Cl
Y.94	CH ₃	-N(CH ₃)O-	CH ₃	2-Cl	4-CH=NOCH ₃	6-Cl
Y.95	CH ₃	-N(CH ₃)O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-CH ₃
Y.96	CH ₃	-O-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	H	H
Y.97	CH ₃	-O-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Y.98	CH ₃	-O-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl

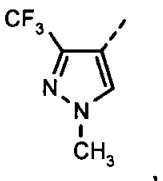
La Tabla 1 provee 98 compuestos de la fórmula (IA), en donde A es



en donde las líneas entrecortadas indican el punto de unión del grupo A al grupo amida, y R₄, X, R₇, R₁₂, R₁₃ y R₁₄ son según se definieron en la Tabla Y. Por ejemplo, el compuesto 1.14 tiene la siguiente estructura:



La Tabla 2 provee 98 compuestos de la fórmula (IA) en donde A es



en donde las líneas entrecortadas indican el punto de unión del grupo A al grupo amida, y R₄, X, R₇, R₁₂, R₁₃ y R₁₄ son según se definieron en la Tabla Y.

Table 3: Compuestos de la fórmula IIA

La invención se ilustra más aún a través de los compuestos individuales preferidos de la fórmula (IIA) que se enumeran a continuación en la Tabla 3.

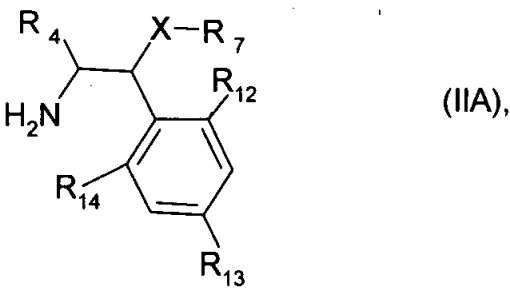


Tabla 3:

Comp. No.	R ₄	X	R ₇	R ₁₂	R ₁₃	R ₁₄
Z1.01	H	-O-	CH ₃	2-Cl	H	H
Z1.02	H	-O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Z1.03	H	-O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1.04	H	-O-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	H	H
Z1.05	H	-O-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Z1.06	H	-O-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1.07	H	-O-	CH ₂ CH=CH ₂	2-Cl	H	H
Z1.08	H	-O-	CH ₂ CH=CH ₂	2-Cl	4-Cl	H
Z1.09	H	-O-	CH ₂ CH=CH ₂	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1.10	H	-O-	CH ₂ C≡CH	2-Cl	H	H
Z1.11	H	-O-	CH ₂ C≡CH	2-Cl	4-Cl	H
Z1.12	H	-O-	CH ₂ C≡CH	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1.13	CH ₃	-O-	CH ₃	2-Cl	H	H
Z1.14	CH ₃	-O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Z1.15	CH ₃	-O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1.16	CH ₃	-O-	H ₂ CH=CH ₂	2-Cl	4-Cl	H
Z1.17	CH ₃	-O-	H ₂ CH=CH ₂	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1.18	CH ₃	-O-	CH ₂ C≡CH	2-Cl	4-Cl	H
Z1.19	CH ₃	-O-	CH ₂ C≡CH	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1.20	CH ₃	-O-	CH ₃	2-Cl	4-CF ₃	6-Cl

Comp. No.	R ₄	X	R ₇	R ₁₂	R ₁₃	R ₁₄
Z1.21	CH ₃	-O-	CH ₂ CH=CH ₂	2-Cl	4-CF ₃	6-Cl
Z1.22	CH ₃	-O-	CH ₂ C≡CH	2-Cl	4-CF ₃	6-Cl
Z1.23	CH ₃	-O-	CH ₃	2-Cl	4-Br	6-Cl
Z1.24	CH ₃	-O-	H ₂ CH=CH ₂	2-Cl	4-Br	6-Cl
Z1.25	CH ₃	-O-	CH ₂ C≡CH	2-Cl	4-Br	6-Cl
Z1.26	CH ₃	-O-	CH ₃	2-Cl	4-C≡CH	6-Cl
Z1.27	CH ₃	-O-	H ₂ CH=CH ₂	2-Cl	4-C≡CH	6-Cl
Z1.28	CH ₃	-O-	CH ₂ C≡CH	2-Cl	4-C≡CH	6-Cl
Z1.29	CH ₃	-O-	CH ₃	2-Cl	4-CH=NOCH ₃	6-Cl
Z1.30	CH ₃	-O-	CH ₂ CH=CH ₂	2-Cl	4-CH=NOCH ₃	6-Cl
Z1.31	CH ₃	-O-	CH ₂ C≡CH	2-Cl	4-CH=NOCH ₃	6-Cl
Z1.32	CH ₃	-O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-CH ₃
Z1.33	CH ₃	-O-	H ₂ CH=CH ₂	2-Cl	4-Cl	6-CH ₃
Z1.34	CH ₃	-O-	CH ₂ C≡CH	2-Cl	4-Cl	6-CH ₃
Z1.35	H	-S-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Z1.36	H	-S-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1.37	H	-S-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Z1.38	H	-S-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1.39	CH ₃	-S-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Z1.40	CH ₃	-S-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1.41	CH ₃	-S-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Z1.42	CH ₃	-S-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1.43	CH ₃	-S-	CH ₃	2-Cl	4-CF ₃	6-Cl
Z1.44	CH ₃	-S-	CH ₃	2-Cl	4-Br	6-Cl
Z1.45	CH ₃	-S-	CH ₃	2-Cl	4-C≡CH	6-Cl
Z1.46	CH ₃	-S-	CH ₃	2-Cl	4-CH=NOCH ₃	6-Cl
Z1.47	CH ₃	-S-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-CH ₃

Comp. No.	R ₄	X	R ₇	R ₁₂	R ₁₃	R ₁₄
Z1.48	H	-N(H)-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Z1.49	H	-N(H)-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1.50	H	-N(H)-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Z1.51	H	-N(H)-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1.52	CH ₃	-N(H)-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Z1.53	CH ₃	-N(H)-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1.54	CH ₃	-N(H)-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Z1.55	CH ₃	-N(H)-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1.56	CH ₃	-N(H)-	CH ₃	2-Cl	4-CF ₃	6-Cl
Z1.57	CH ₃	-N(H)-	CH ₃	2-Cl	4-Br	6-Cl
Z1.58	CH ₃	-N(H)-	CH ₃	2-Cl	4-C≡CH	6-Cl
Z1.59	CH ₃	-N(H)-	CH ₃	2-Cl	4-CH=NOCH ₃	6-Cl
Z1.60	CH ₃	-N(H)-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-CH ₃
Z1.61	H	-N(CH ₃)-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Z1.62	H	-N(CH ₃)-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1.63	H	-N(CH ₃)-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Z1.64	H	-N(CH ₃)-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1.65	CH ₃	-N(CH ₃)-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Z1.66	CH ₃	-N(CH ₃)-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1.67	CH ₃	-N(CH ₃)-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Z1.68	CH ₃	-N(CH ₃)-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1.69	CH ₃	-N(CH ₃)-	CH ₃	2-Cl	4-CF ₃	6-Cl
Z1.70	CH ₃	-N(CH ₃)-	CH ₃	2-Cl	4-Br	6-Cl
Z1.71	CH ₃	-N(CH ₃)-	CH ₃	2-Cl	4-C≡CH	6-Cl
Z1.72	CH ₃	-N(CH ₃)-	CH ₃	2-Cl	4-CH=NOCH ₃	6-Cl
Z1.73	CH ₃	-N(CH ₃)-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-CH ₃
Z1.74	H	-N(H)O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H

Comp. No.	R ₄	X	R ₇	R ₁₂	R ₁₃	R ₁₄
Z1.75	H	-N(H)O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1.76	CH ₃	-N(H)O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Z1.77	CH ₃	-N(H)O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1.78	CH ₃	-N(H)O-	CH ₃	2-Cl	4-CF ₃	6-Cl
Z1.79	CH ₃	-N(H)O-	CH ₃	2-Cl	4-Br	6-Cl
Z1.80	CH ₃	-N(H)O-	CH ₃	2-Cl	4-C≡CH	6-Cl
Z1.81	CH ₃	-N(H)O-	CH ₃	2-Cl	4-CH=NOCH ₃	6-Cl
Z1.82	CH ₃	-N(H)O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-CH ₃
Z1.83	H	-N(CH ₃)O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Z1.84	H	-N(CH ₃)O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1.85	H	-N(CH ₃)O-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Z1.86	H	-N(CH ₃)O-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1.87	CH ₃	-N(CH ₃)O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Z1.88	CH ₃	-N(CH ₃)O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1.89	CH ₃	-N(CH ₃)O-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Z1.90	CH ₃	-N(CH ₃)O-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1.91	CH ₃	-N(CH ₃)O-	CH ₃	2-Cl	4-CF ₃	6-Cl
Z1.92	CH ₃	-N(CH ₃)O-	CH ₃	2-Cl	4-Br	6-Cl
Z1.93	CH ₃	-N(CH ₃)O-	CH ₃	2-Cl	4-C≡CH	6-Cl
Z1.94	CH ₃	-N(CH ₃)O-	CH ₃	2-Cl	4-CH=NOCH ₃	6-Cl
Z1.95	CH ₃	-N(CH ₃)O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-CH ₃
Z1.96	CH ₃	-O-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	H	H
Z1.97	CH ₃	-O-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Z1.98	CH ₃	-O-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl

Tabla 4: Datos de caracterización

La Tabla 4 muestra el punto de fusión seleccionado y los datos de RMN seleccionados para los compuestos de las Tablas 1 y 2. Se utilizó CDCl₃ como el solvente para las mediciones de RMN, a menos que se hubiese establecido de otra manera. Si se encontraba presente una mezcla de solventes, ello se indica como, por ejemplo: CDCl₃/d₆-DMSO). En todos los caso no se intenta enumerar todos los datos de caracterización.

En la Tabla 4 y a través de la descripción que sigue, las temperaturas se proporcionan en grados Celsius; "RMN" significa espectro de resonancia magnética nuclear; MS representa espectro de masas; "%" es porcentaje en peso, a menos que las concentraciones correspondientes se indiquen en otras unidades. Las siguientes abreviaturas se utilizan a través de esta descripción:

- p.f. = punto de fusión

S = singulete

d = doblete

t = triplete

m = multiplete
- b.p.= punto de ebullición.

a = amplio

dd = doblete de dobletes

c = cuartete

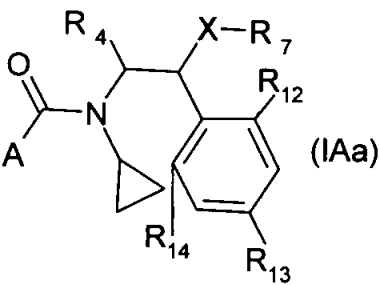
ppm = partes por millón

Comp. No.	Datos de 1H-RMN: ppm (multiplicidad/cantidad de Hs)	MS [M+H] ⁺	p.f. (°C)
1.01	-	344/346	resina
1.07	-	370/372	resina

Comp. No.	Datos de 1H-RMN: ppm (multiplicidad/cantidad de Hs)	MS [M+H] ⁺	p.f. (°C)
1.14	1,01+1,36(2d,3H,CH ₃), 3,31(s,3H,NCH ₃), 3,88+3,92(2s, 3H,CH ₃), 4,41-4,46+4,51- 4,56(2m,1H,CH), 4,60+4,69(2d,1H,CH), 6,63+6,83(2m _{amplio} ,1H,NH), 6,70- 7,00(2t,1H,CHF ₂), 7,17-7,41(m,3H,Ar- H), 7,80+7,93(2s,1H,pirazol-H),	392/394/396	resina
1.15	1,23+1,27(2d,3H,CH ₃), 3,27(s,3H,NCH ₃), 3,88+3,93(2s,3H,CH ₃), 4,71- 4,76+4,85-4,90(2m,1H,CH), 4,84+4,92(2d,1H,CH), 6,35+6,60(2m _{amplio} ,1H,NH), 6,77- 7,05(2t,1H,CHF ₂), 7,30-7,34(m,2H,Ar- H), 7,78+7,83(2s,1H,pirazol-H),	426/428/430	130-133
1.76	1,17+1,20(2d,3H,CH ₃), 3,34+3,50(2s,3H,NCH ₃), 3,90+3,91(2s, 3H,OCH ₃), 4,41- 4,46+4,61-4,65(2m,1H,CH), 4,59+4,69(2d,1H,CH), 6,60+6,73(2m _{amplio} ,1H,NH), 6,66- 6,93+6,74-7,02(2t,1H,CHF ₂), 7,23- 7,28(m,1H,Ar-H), 7,38-7,40(m,1H,Ar- H), 7,48+7,50(2d,1H,Ar-H), 7,89+7,91(2s,1H,pirazol-H),-	405/407	resina
2.01	-	362/364	resina

Tablas 1a y 2a: Compuestos de la fórmula IAa

La invención se ilustra más aún a través de los compuestos individuales preferidos de la fórmula (IA) que se enumeran a continuación en las Tablas 1 y 2.



Cada una de las Tablas 1a y 2a, que le siguen a la Tabla Ya a continuación, comprende 98 compuestos de la fórmula (IAa) en los cuales R₄, X, R₇, R₁₂, R₁₃ y R₁₄ tienen los valores proporcionados en la Tabla Ya and A tiene el valor proporcionado en la relevante Tabla 1a y 2a. De este modo la Tabla 1a corresponde a la Tabla Ya cuando Ya es 1 y A tiene el valor proporcionado en el encabezamiento de la Tabla 1a y la Tabla 2a corresponde a la Tabla Ya cuando Ya es 2 y A tiene el valor proporcionado en el encabezamiento de la Tabla 2a.

Tabla Ya:

Comp. No.	R ₄	X	R ₇	R ₁₂	R ₁₃	R ₁₄
Ya.01	H	-O-	CH ₃	2-Cl	H	H
Ya.02	H	-O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Ya.03	H	-O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Ya.04	H	-O-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	H	H
Ya.05	H	-O-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Ya.06	H	-O-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Ya.07	H	-O-	CH ₂ CH=CH ₂	2-Cl	H	H

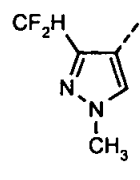
Comp. No.	R ₄	X	R ₇	R ₁₂	R ₁₃	R ₁₄
Ya.08	H	-O-	CH ₂ CH=CH ₂	2-Cl	4-Cl	H
Ya.09	H	-O-	CH ₂ CH=CH ₂	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Ya.10	H	-O-	CH ₂ C≡CH	2-Cl	H	H
Ya.11	H	-O-	CH ₂ C≡CH	2-Cl	4-Cl	H
Ya.12	H	-O-	CH ₂ C≡CH	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Ya.13	CH ₃	-O-	CH ₃	2-Cl	H	H
Ya.14	CH ₃	-O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Ya.15	CH ₃	-O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Ya.16	CH ₃	-O-	H ₂ CH=CH ₂	2-Cl	4-Cl	H
Ya.17	CH ₃	-O-	H ₂ CH=CH ₂	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Ya.18	CH ₃	-O-	CH ₂ C≡CH	2-Cl	4-Cl	H
Ya.19	CH ₃	-O-	CH ₂ C≡CH	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Ya.20	CH ₃	-O-	CH ₃	2-Cl	4-CF ₃	6-Cl
Ya.21	CH ₃	-O-	CH ₂ CH=CH ₂	2-Cl	4-CF ₃	6-Cl
Ya.22	CH ₃	-O-	CH ₂ C≡CH	2-Cl	4-CF ₃	6-Cl
Ya.23	CH ₃	-O-	CH ₃	2-Cl	4-Br	6-Cl
Ya.24	CH ₃	-O-	H ₂ CH=CH ₂	2-Cl	4-Br	6-Cl
Ya.25	CH ₃	-O-	CH ₂ C≡CH	2-Cl	4-Br	6-Cl
Ya.26	CH ₃	-O-	CH ₃	2-Cl	4-C≡CH	6-Cl
Ya.27	CH ₃	-O-	H ₂ CH=CH ₂	2-Cl	4-C≡CH	6-Cl
Ya.28	CH ₃	-O-	CH ₂ C≡CH	2-Cl	4-C≡CH	6-Cl
Ya.29	CH ₃	-O-	CH ₃	2-Cl	4-CH=NOCH ₃	6-Cl
Ya.30	CH ₃	-O-	CH ₂ CH=CH ₂	2-Cl	4-CH=NOCH ₃	6-Cl
Ya.31	CH ₃	-O-	CH ₂ C≡CH	2-Cl	4-CH=NOCH ₃	6-Cl
Ya.32	CH ₃	-O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-CH ₃
Ya.33	CH ₃	-O-	H ₂ CH=CH ₂	2-Cl	4-Cl	6-CH ₃
Ya.34	CH ₃	-O-	CH ₂ C≡CH	2-Cl	4-Cl	6-CH ₃

Comp. No.	R ₄	X	R ₇	R ₁₂	R ₁₃	R ₁₄
Ya.35	H	-S-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Ya.36	H	-S-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Ya.37	H	-S-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Ya.38	H	-S-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Ya.39	CH ₃	-S-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Ya.40	CH ₃	-S-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Ya.41	CH ₃	-S-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Ya.42	CH ₃	-S-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Ya.43	CH ₃	-S-	CH ₃	2-Cl	4-CF ₃	6-Cl
Ya.44	CH ₃	-S-	CH ₃	2-Cl	4-Br	6-Cl
Ya.45	CH ₃	-S-	CH ₃	2-Cl	4-C≡CH	6-Cl
Ya.46	CH ₃	-S-	CH ₃	2-Cl	4-CH=NOCH ₃	6-Cl
Ya.47	CH ₃	-S-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-CH ₃
Ya.48	H	-N(H)-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Ya.49	H	-N(H)-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Ya.50	H	-N(H)-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Ya.51	H	-N(H)-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Ya.52	CH ₃	-N(H)-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Ya.53	CH ₃	-N(H)-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Ya.54	CH ₃	-N(H)-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Ya.55	CH ₃	-N(H)-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Ya.56	CH ₃	-N(H)-	CH ₃	2-Cl	4-CF ₃	6-Cl
Ya.57	CH ₃	-N(H)-	CH ₃	2-Cl	4-Br	6-Cl
Ya.58	CH ₃	-N(H)-	CH ₃	2-Cl	4-C≡CH	6-Cl
Ya.59	CH ₃	-N(H)-	CH ₃	2-Cl	4-CH=NOCH ₃	6-Cl
Ya.60	CH ₃	-N(H)-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-CH ₃
Ya.61	H	-N(CH ₃)-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H

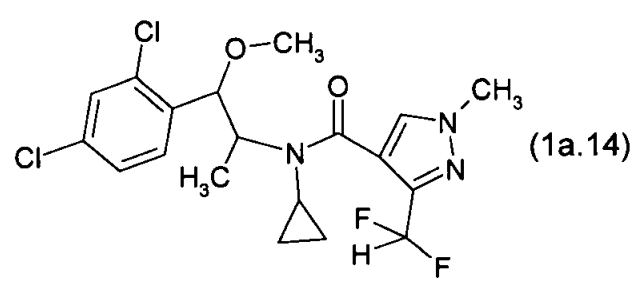
Comp. No.	R ₄	X	R ₇	R ₁₂	R ₁₃	R ₁₄
Ya.62	H	-N(CH ₃)-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Ya.63	H	-N(CH ₃)-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Ya.64	H	-N(CH ₃)-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Ya.65	CH ₃	-N(CH ₃)-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Ya.66	CH ₃	-N(CH ₃)-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Ya.67	CH ₃	-N(CH ₃)-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Ya.68	CH ₃	-N(CH ₃)-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Ya.69	CH ₃	-N(CH ₃)-	CH ₃	2-Cl	4-CF ₃	6-Cl
Ya.70	CH ₃	-N(CH ₃)-	CH ₃	2-Cl	4-Br	6-Cl
Ya.71	CH ₃	-N(CH ₃)-	CH ₃	2-Cl	4-C≡CH	6-Cl
Ya.72	CH ₃	-N(CH ₃)-	CH ₃	2-Cl	4-CH=NOCH ₃	6-Cl
Ya.73	CH ₃	-N(CH ₃)-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-CH ₃
Ya.74	H	-N(H)O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Ya.75	H	-N(H)O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Ya.76	CH ₃	-N(H)O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Ya.77	CH ₃	-N(H)O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Ya.78	CH ₃	-N(H)O-	CH ₃	2-Cl	4-CF ₃	6-Cl
Ya.79	CH ₃	-N(H)O-	CH ₃	2-Cl	4-Br	6-Cl
Ya.80	CH ₃	-N(H)O-	CH ₃	2-Cl	4-C≡CH	6-Cl
Ya.81	CH ₃	-N(H)O-	CH ₃	2-Cl	4-CH=NOCH ₃	6-Cl
Ya.82	CH ₃	-N(H)O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-CH ₃
Ya.83	H	-N(CH ₃)O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Ya.84	H	-N(CH ₃)O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Ya.85	H	-N(CH ₃)O-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Ya.86	H	-N(CH ₃)O-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Ya.87	CH ₃	-N(CH ₃)O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Ya.88	CH ₃	-N(CH ₃)O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl

Comp. No.	R ₄	X	R ₇	R ₁₂	R ₁₃	R ₁₄
Ya.89	CH ₃	-N(CH ₃)O-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Ya.90	CH ₃	-N(CH ₃)O-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Ya.91	CH ₃	-N(CH ₃)O-	CH ₃	2-Cl	4-CF ₃	6-Cl
Ya.92	CH ₃	-N(CH ₃)O-	CH ₃	2-Cl	4-Br	6-Cl
Ya.93	CH ₃	-N(CH ₃)O-	CH ₃	2-Cl	4-C≡CH	6-Cl
Ya.94	CH ₃	-N(CH ₃)O-	CH ₃	2-Cl	4-CH=NOCH ₃	6-Cl
Ya.95	CH ₃	-N(CH ₃)O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-CH ₃
Ya.96	CH ₃	-O-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	H	H
Ya.97	CH ₃	-O-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Ya.98	CH ₃	-O-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl

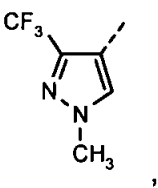
La Tabla 1a provee 98 compuestos de la fórmula (IAa), en donde A es



en donde las líneas entrecortadas indican el punto de unión del grupo A al grupo amida, y R₄, X, R₇, R₁₂, R₁₃ y R₁₄ son según se definieron en la Tabla Ya. Por ejemplo, el compuesto 1a.14 tiene la siguiente estructura:



La Tabla 2a provee 98 compuestos de la fórmula (IA) en donde A es



en donde las líneas entrecortadas indican el punto de unión del grupo A al grupo amida, y R₄, X, R₇, R₁₂, R₁₃ y R₁₄ son según se definieron en la Tabla Ya.

Table 3a: Compuestos de la fórmula IIaA

La invención se ilustra más aún a través de los compuestos individuales preferidos de la fórmula (IIaA) que se enumeran a continuación en la Tabla 3.

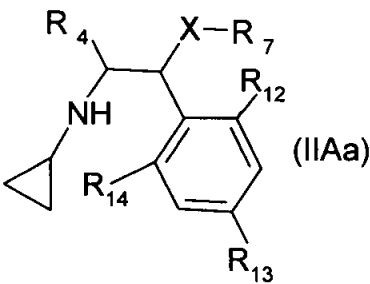


Tabla 3a:

Comp. No.	R ₄	X	R ₇	R ₁₂	R ₁₃	R ₁₄
Z1a.01	H	-O-	CH ₃	2-Cl	H	H
Z1a.02	H	-O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Z1a.03	H	-O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1a.04	H	-O-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	H	H
Z1a.05	H	-O-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Z1a.06	H	-O-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1a.07	H	-O-	CH ₂ CH=CH ₂	2-Cl	H	H
Z1a.08	H	-O-	CH ₂ CH=CH ₂	2-Cl	4-Cl	H
Z1a.09	H	-O-	CH ₂ CH=CH ₂	2-Cl	4-Cl	6-Cl

Comp. No.	R ₄	X	R ₇	R ₁₂	R ₁₃	R ₁₄
Z1a.10	H	-O-	CH ₂ C≡CH	2-Cl	H	H
Z1a.11	H	-O-	CH ₂ C≡CH	2-Cl	4-Cl	H
Z1a.12	H	-O-	CH ₂ C≡CH	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1a.13	CH ₃	-O-	CH ₃	2-Cl	H	H
Z1a.14	CH ₃	-O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Z1a.15	CH ₃	-O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1a.16	CH ₃	-O-	H ₂ CH=CH ₂	2-Cl	4-Cl	H
Z1a.17	CH ₃	-O-	H ₂ CH=CH ₂	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1a.18	CH ₃	-O-	CH ₂ C≡CH	2-Cl	4-Cl	H
Z1a.19	CH ₃	-O-	CH ₂ C≡CH	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1a.20	CH ₃	-O-	CH ₃	2-Cl	4-CF ₃	6-Cl
Z1a.21	CH ₃	-O-	CH ₂ CH=CH ₂	2-Cl	4-CF ₃	6-Cl
Z1a.22	CH ₃	-O-	CH ₂ C≡CH	2-Cl	4-CF ₃	6-Cl
Z1a.23	CH ₃	-O-	CH ₃	2-Cl	4-Br	6-Cl
Z1a.24	CH ₃	-O-	H ₂ CH=CH ₂	2-Cl	4-Br	6-Cl
Z1a.25	CH ₃	-O-	CH ₂ C≡CH	2-Cl	4-Br	6-Cl
Z1a.26	CH ₃	-O-	CH ₃	2-Cl	4-C≡CH	6-Cl
Z1a.27	CH ₃	-O-	H ₂ CH=CH ₂	2-Cl	4-C≡CH	6-Cl
Z1a.28	CH ₃	-O-	CH ₂ C≡CH	2-Cl	4-C≡CH	6-Cl
Z1a.29	CH ₃	-O-	CH ₃	2-Cl	4-CH=NOCH ₃	6-Cl
Z1a.30	CH ₃	-O-	CH ₂ CH=CH ₂	2-Cl	4-CH=NOCH ₃	6-Cl
Z1a.31	CH ₃	-O-	CH ₂ C≡CH	2-Cl	4-CH=NOCH ₃	6-Cl
Z1a.32	CH ₃	-O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-CH ₃
Z1a.33	CH ₃	-O-	H ₂ CH=CH ₂	2-Cl	4-Cl	6-CH ₃
Z1a.34	CH ₃	-O-	CH ₂ C≡CH	2-Cl	4-Cl	6-CH ₃
Z1a.35	H	-S-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Z1a.36	H	-S-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl

Comp. No.	R ₄	X	R ₇	R ₁₂	R ₁₃	R ₁₄
Z1a.37	H	-S-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Z1a.38	H	-S-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1a.39	CH ₃	-S-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Z1a.40	CH ₃	-S-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1a.41	CH ₃	-S-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Z1a.42	CH ₃	-S-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1a.43	CH ₃	-S-	CH ₃	2-Cl	4-CF ₃	6-Cl
Z1a.44	CH ₃	-S-	CH ₃	2-Cl	4-Br	6-Cl
Z1a.45	CH ₃	-S-	CH ₃	2-Cl	4-C≡CH	6-Cl
Z1a.46	CH ₃	-S-	CH ₃	2-Cl	4-CH=NOCH ₃	6-Cl
Z1a.47	CH ₃	-S-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-CH ₃
Z1a.48	H	-N(H)-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Z1a.49	H	-N(H)-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1a.50	H	-N(H)-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Z1a.51	H	-N(H)-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1a.52	CH ₃	-N(H)-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Z1a.53	CH ₃	-N(H)-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1a.54	CH ₃	-N(H)-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Z1a.55	CH ₃	-N(H)-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1a.56	CH ₃	-N(H)-	CH ₃	2-Cl	4-CF ₃	6-Cl
Z1a.57	CH ₃	-N(H)-	CH ₃	2-Cl	4-Br	6-Cl
Z1a.58	CH ₃	-N(H)-	CH ₃	2-Cl	4-C≡CH	6-Cl
Z1a.59	CH ₃	-N(H)-	CH ₃	2-Cl	4-CH=NOCH ₃	6-Cl
Z1a.60	CH ₃	-N(H)-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-CH ₃
Z1a.61	H	-N(CH ₃)-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Z1a.62	H	-N(CH ₃)-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1a.63	H	-N(CH ₃)-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	H

Comp. No.	R ₄	X	R ₇	R ₁₂	R ₁₃	R ₁₄
Z1a.64	H	-N(CH ₃)-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1a.65	CH ₃	-N(CH ₃)-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Z1a.66	CH ₃	-N(CH ₃)-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1a.67	CH ₃	-N(CH ₃)-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Z1a.68	CH ₃	-N(CH ₃)-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1a.69	CH ₃	-N(CH ₃)-	CH ₃	2-Cl	4-CF ₃	6-Cl
Z1a.70	CH ₃	-N(CH ₃)-	CH ₃	2-Cl	4-Br	6-Cl
Z1a.71	CH ₃	-N(CH ₃)-	CH ₃	2-Cl	4-C≡CH	6-Cl
Z1a.72	CH ₃	-N(CH ₃)-	CH ₃	2-Cl	4-CH=NOCH ₃	6-Cl
Z1a.73	CH ₃	-N(CH ₃)-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-CH ₃
Z1a.74	H	-N(H)O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Z1a.75	H	-N(H)O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1a.76	CH ₃	-N(H)O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Z1a.77	CH ₃	-N(H)O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1a.78	CH ₃	-N(H)O-	CH ₃	2-Cl	4-CF ₃	6-Cl
Z1a.79	CH ₃	-N(H)O-	CH ₃	2-Cl	4-Br	6-Cl
Z1a.80	CH ₃	-N(H)O-	CH ₃	2-Cl	4-C≡CH	6-Cl
Z1a.81	CH ₃	-N(H)O-	CH ₃	2-Cl	4-CH=NOCH ₃	6-Cl
Z1a.82	CH ₃	-N(H)O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-CH ₃
Z1a.83	H	-N(CH ₃)O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Z1a.84	H	-N(CH ₃)O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1a.85	H	-N(CH ₃)O-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Z1a.86	H	-N(CH ₃)O-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1a.87	CH ₃	-N(CH ₃)O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Z1a.88	CH ₃	-N(CH ₃)O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1a.89	CH ₃	-N(CH ₃)O-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Z1a.90	CH ₃	-N(CH ₃)O-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl

Comp. No.	R ₄	X	R ₇	R ₁₂	R ₁₃	R ₁₄
Z1a.91	CH ₃	-N(CH ₃)O-	CH ₃	2-Cl	4-CF ₃	6-Cl
Z1a.92	CH ₃	-N(CH ₃)O-	CH ₃	2-Cl	4-Br	6-Cl
Z1a.93	CH ₃	-N(CH ₃)O-	CH ₃	2-Cl	4-C≡CH	6-Cl
Z1a.94	CH ₃	-N(CH ₃)O-	CH ₃	2-Cl	4-CH=NOCH ₃	6-Cl
Z1a.95	CH ₃	-N(CH ₃)O-	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-CH ₃
Z1a.96	CH ₃	-O-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	H	H
Z1a.97	CH ₃	-O-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Z1a.98	CH ₃	-O-	CH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl

EJEMPLOS DE FORMULACIÓN PARA LOS COMPUESTOS DE LA FÓRMULA I:

Ejemplo F-1.1 a F-1.3: Concentrados emulsionables

Componentes	F-1.1	F-1.2	F-1.3
comp. de las Tablas 1, 1a, 2 y 2a	25%	40%	50%
dodecilbencensulfonato de calcio	5%	8%	6%
polietilen glicol éter de aceite de ricino (36 mol de unidades etilenoxi)	5%	-	-
tributilfenolpolietilen glicol éter (30 mol de unidades etilenoxi)	-	12%	4%
ciclohexanona	-	15%	20%
mezcla de xileno	65%	25%	20%

Las emulsiones de cualquier concentración deseada se pueden preparar diluyendo dichos concentrados con agua.

Ejemplo F-2: Concentrado emulsionable

Componentes	F-2
comp. de las Tablas 1, 1a, 2 y 2a	10%
octilfenolpolietilen glicol éter	
(4 a 5 mol de unidades etilenoxi)	3%
dodecilbencenesulfonato de calcio	3%
poliglicol éter de aceite de ricino	
(36 mol de unidades etilenoxi)	4%
ciclohexanona	30%
mezcla de xileno	50%

Las emulsiones de cualquier concentración deseada se pueden preparar diluyendo dichos concentrados con agua.

Ejemplos F-3.1 a F-3.4: Soluciones

Componentes	F-3.1	F-3.2	F-3.3	F-3.4
comp. de las Tablas 1, 1a, 2 y 2a	80%	10%	5%	95%
propilen glicol monometil éter	20%	-	-	-
polietilen glicol (masa molecular				
relativa: 400 unidades de masa atómica)	-	70%	-	-
N-metilpirrolid-2-ona	-	20%	-	-
aceite de coco epoxidado	-	-	1%	5%
bencina (rango de ebullición: 160-190°)	-	-	94%	-

Las soluciones son adecuadas para utilizar en forma de microgotas.

Ejemplos F-4.1 a F-4.4: Granulados

Componentes	F-4.1	F-4.2	F-4.3	F-4.4
comp. de las Tablas 1, 1a, 2 y 2a	5%	10%	8%	21%
caolín	94%	-	79%	54%
ácido silícico altamente disperso	1%	-	13%	7%
atapulgita	-	90%	-	18%

El nuevo compuesto se disuelve en diclorometano, la solución se rocía sobre el portador y el solvente luego se remueve mediante destilación bajo vacío.

Ejemplos F-5.1 y F-5.2: Polvos finos

Componentes	F-5.1	F-5.2
comp. de las Tablas 1, 1a, 2 y 2a	2%	5%
ácido silícico altamente disperso	1%	5%
talco	97%	-
caolón	-	90%

Los polvos finos listos para usar se obtienen mezclando íntimamente todos los componentes.

Ejemplos F-6.1 a F-6.3: Polvos humectables

Componentes	F-6.1	F-6.2	F-6.3
comp. de las Tablas 1, 1a, 2 y 2a	25%	50%	75%
lignin sulfonato de sodio	5%	5%	-
lauril sulfato de sodio	3%	-	5%

diisobutilnaftalen sulfonato de sodio	-	6%	10%
octilfenolpolietilen glicol éter			
(7 a 8 mol de unidades etilenoxi)	-	2%	-
ácido silícico altamente disperso	5%	10%	10%
caolín	62%	27%	-

Todos los componentes se mezclan y la mezcla se muele exhaustivamente en un molino adecuado para proporcionar polvos humectables los cuales se pueden diluir con agua hasta suspensiones de cualquier concentración deseada.

Ejemplo F7: Concentrado floable para el tratamiento de semillas

comp. de las Tablas 1, 1a, 2 y 2a	40%
propilen glicol	5%
copolímero butanol PO/EO	2%
triestirenfenol con 10-20 moles de EO	2%
1,2-bencisotiazolin-3-ona (en forma de una solución 20% en agua)	0,5%
sal cálcica monoazo-pigmento	5%
Aceite de silicona (en form de una emulsión 75% en agua)	0,2 %
Agua	45,3 %

El ingrediente activo finamente dividido se mezcla íntimamente con los adyuvantes, proporcionando un concentrado en suspensión a partir del cual se pueden obtener suspensiones de cualquier dilución deseada mediante la dilución con agua. Utilizando dichas diluciones, las plantas vivientes así como también el material de propagación de plantas se pueden tratar y proteger frente a la infestación por parte de microorganismos, mediante rociado, vertido o inmersión.

EJEMPLOS BIOLÓGICOS: ACCIONES FUNGICIDAS

Ejemplo B-1: Acción frente a *Botrytis cinera* (moho gris) en frijoles

Se colocan discos de hojas de frijol en agar en placas multipocillo (formato de 24 pocillos) y se rocían con soluciones de ensayo (0,02% de ingrediente activo). Luego del secado, los discos foliares se inoculan con una suspensión de esporas del hongo. Luego de la incubación apropiada se evalúa la actividad de un compuesto 3 días después de la inoculación como actividad fungicida preventiva. Los compuestos 1.01, 1.14 y 1.15 presentan una muy buena actividad en este ensayo (una infestación $\leq 20\%$). El compuesto 1.07 presenta una buena actividad en este ensayo (una infestación $\leq 50\%$).

Ejemplo B-2: Acción frente a *Erysiphe graminis* f.sp. *tritici* (moho polvoriento del trigo)

Se colocan segmentos de hojas de trigo en agar en placas multipocillo (formato de 24 pocillos) y se rocían con soluciones de ensayo (0,02% de ingrediente activo). Luego del secado, los discos foliares se inoculan con una suspensión de esporas del hongo. Luego de la incubación apropiada se evalúa la actividad de un compuesto 7 días después de la inoculación como actividad fungicida preventiva. Los compuestos 1.14 y 1.15 presentan una muy buena actividad en este ensayo (una infestación $\leq 20\%$). El compuesto 1.01 presenta una buena actividad en este ensayo (una infestación $\leq 50\%$).

Ejemplo B-3: Acción frente a *Pyrenophora teres* (mancha reticulada) en la cebada

Se colocan segmentos de hojas de cebada en agar en placas multipocillo (formato de 24 pocillos) y se rocían con soluciones de ensayo (0,02% de ingrediente activo). Luego del secado, los discos foliares se inoculan con una suspensión de esporas del hongo. Luego de la incubación apropiada se evalúa la actividad de un compuesto 4 días después de la inoculación como actividad

fungicida preventiva. Los compuestos 1.01, 1.07, 1.14, 1.15 y 1.76 presentan una muy buena actividad en este ensayo (una infestación $\leq 20\%$).

Ejemplo B-4: Acción frente a *Mycosphaerella arachidis* (mancha temprana de la hoja del maní; *Cercospora arachidicola* [anamorfo]) - ensayo de crecimiento fúngico

Se mezclan directamente conidios del hongo de almacenamiento criogénico en caldo nutriente (caldo de dextrosa de papa PDB). Luego de colocar una solución (DMSO) de los compuestos de ensayo (0,002% de ingrediente activo) dentro de una placa de microtitulación (formato de 96 pocillos) se adiciona el caldo nutriente conteniendo las esporas fúngicas. Las placas de ensayo se incuban a 24°C y la inhibición del crecimiento se mide fotométricamente luego de 6-7 días. La actividad de un compuesto se expresa como inhibición del crecimiento fúngico (0 = sin inhibición del crecimiento, las calificaciones de 80% hasta 99% significan inhibición buena a muy buena, 100% = inhibición completa). Los compuestos 1.01, 1.14 y 1.15 presentan una muy buena actividad en este ensayo (una inhibición $\leq 80\%$). Los compuestos 1.07 y 2.01 presentan una buena actividad en este ensayo (una inhibición $\leq 50\%$).

Ejemplo B-5: Acción frente a *Septoria tritici* - ensayo de crecimiento fúngico

Se mezclan directamente conidios del hongo de almacenamiento criogénico en caldo nutriente (caldo de dextrosa de papa PDB). Luego de colocar una solución (DMSO) de los compuestos de ensayo (0,002% de ingrediente activo) dentro de una placa de microtitulación (formato de 96 pocillos) se adiciona el caldo nutriente conteniendo las esporas fúngicas. Las placas de ensayo se incuban a 24°C y la inhibición del crecimiento se determina fotométricamente luego de 72 hs.

La actividad de un compuesto se expresa como inhibición del crecimiento fúngico (0 = sin inhibición del crecimiento, las calificaciones de 80% hasta 99% significan inhibición buena a muy buena, 100% = inhibición completa). Los compuestos 1.01, 1.07, 1.14, 1.15, 1.76 y 2.01 presentan una muy buena actividad en este ensayo (una inhibición $\leq 80\%$).

Ejemplo B-6: Acción frente a *Monographella nivalis* (anamorfo: *Fusarium nivale*, *Microdochium nivale*; Moho de la nieve) - ensayo de crecimiento fúngico

Se mezclan directamente conidios del hongo de almacenamiento criogénico en caldo nutriente (caldo de dextrosa de papa PDB). Luego de colocar una solución de DMSO de los compuestos de ensayo (0,002% de ingrediente activo) dentro de una placa de microtitulación (formato de 96 pocillos) se adiciona el caldo nutriente conteniendo las esporas fúngicas. Las placas de ensayo se incuban a 24°C y la inhibición del crecimiento se mide fotométricamente luego de 72 hs (0 = sin inhibición del crecimiento, las calificaciones de 80% hasta 99% significan inhibición buena a muy buena, 100% = inhibición completa). Los compuestos 1.14 y 1.15 presentan una muy buena actividad en este ensayo (una inhibición $\leq 80\%$).

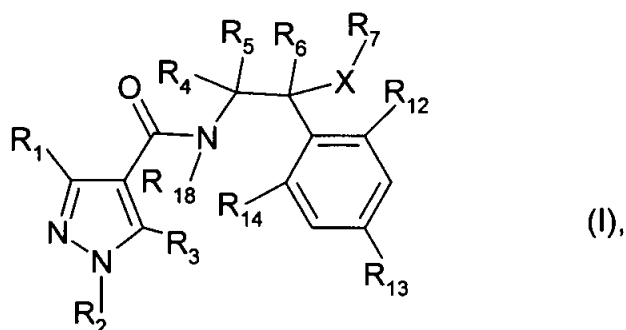
Ejemplo B-7: Acción frente a *Pseudocercospora herpotrichoides* var. *acuformis* (mancha de ojo/cereales) - ensayo de crecimiento fúngico

Se mezclan directamente conidios del hongo de almacenamiento criogénico en caldo nutriente (caldo de dextrosa de papa PDB). Luego de colocar una solución (DMSO) de los compuestos de ensayo (0,002% de ingrediente activo) dentro de una placa de microtitulación (formato de 96 pocillos) se adiciona el caldo nutriente conteniendo las esporas fúngicas. Las placas de ensayo se incuban a 24°C y la inhibición del crecimiento se determina fotométricamente luego de 72 hs. La actividad de un compuesto se expresa como inhibición del crecimiento fúngico (0 = sin inhibición del crecimiento, las calificaciones de 80% hasta 99% significan inhibición buena a muy buena, 100% = inhibición completa). Los compuestos 1.01,

1.14 y 1.15 presentan una muy buena actividad en este ensayo (una inhibición $\leq 80\%$).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I



en donde

R_1 es halogenometilo;

R_2 es alquilo C_1-C_4 , halogenoalquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 -alquilo C_1-C_4 o halogenoalcoxi C_1-C_4 -alquilo C_1-C_4 ; y

R_3 es hidrógeno, halógeno o ciano;

R_4 , R_5 y R_6 independientemente entre sí representan hidrógeno, halógeno, nitro, alquilo C_1-C_6 , el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_8 , cicloalquilo C_3-C_6 , el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_8 , alquenilo C_2-C_6 , el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_8 , alquinilo C_2-C_6 , el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_8 ;

o R_4 y R_5 conjuntamente son un grupo alquileno C_2-C_5 , el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más grupos alquilo C_1-C_6 ;

X es oxígeno, azufre, $-N(R_{10})-$ o $-N(R_{11})-O-$;

R_{10} y R_{11} independientemente entre sí representan hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

R_7 representa alquilo C_1-C_6 , el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_9 , cicloalquilo C_3-C_6 , el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_9 , alquenilo C_2-C_6 , el cual está sin sustituir o sustituido con uno

o más sustituyentes R_9 , alquino C_2-C_6 , el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_9 ;

R_{12} representa halógeno, haloalcoxi C_1-C_6 , haloalquiltio C_1-C_6 , ciano, nitro, $-C(R^a)=N(OR^b)$, alquilo C_1-C_6 , el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_{15} , cicloalquilo C_3-C_6 , el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_{15} , bicicloalquilo C_6-C_{14} , el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_{15} , alqueno C_2-C_6 , el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_{15} , alquino C_2-C_6 , el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_{15} , fenilo, el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_{15} , fenoxi, el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_{15} o piridiniloxi, el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_{15} ;

R_{13} representa hidrógeno, halógeno, haloalcoxi C_1-C_6 , haloalquiltio C_1-C_6 , ciano, nitro, $-C(R^c)=N(OR^d)$, alquilo C_1-C_6 , el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_{16} , cicloalquilo C_3-C_6 , el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_{16} , bicicloalquilo C_6-C_{14} , el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_{16} , alqueno C_2-C_6 , el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_{16} , alquino C_2-C_6 , el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_{16} , fenilo, el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_{16} , fenoxi, el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_{16} o piridiniloxi, el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_{16} ;

R_{14} representa hidrógeno, halógeno, haloalcoxi C_1-C_6 , haloalquiltio C_1-C_6 , ciano, nitro, $-C(R^e)=N(OR^f)$, alquilo C_1-C_6 , el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_{17} , cicloalquilo C_3-C_6 , el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_{17} , bicicloalquilo C_6-C_{14} , el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_{17} , alqueno C_2-C_6 , el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_{17} , alquino C_2-C_6 , el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_{17} , fenilo, el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_{17} , fenoxi, el cual está sin

sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_{17} o piridiniloxi, el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_{17} ;

cada R_8 , R_9 , R_{15} , R_{16} y R_{17} es independientemente entre sí halógeno, nitro, alcoxi C_1-C_6 , halogenoalcoxi C_1-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , halogenoalquiltio C_1-C_6 , alqueniloxi C_3-C_6 , alquiniloxi C_3-C_6 o $-C(R^g)=N(OR^h)$;

cada R^a , R^c , R^e y R^g es independientemente entre sí hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

cada R^b , R^d , R^f y R^h es independientemente entre sí alquilo C_1-C_6 ;

R_{18} es hidrógeno o cicloalquilo C_3-C_7 ;

y tautómeros/isómeros/enantiómeros de estos compuestos.

2. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_{18} es hidrógeno.

3. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_1 es CF_3 , CF_2H o CFH_2 ; R_2 es alquilo C_1-C_4 ; y R_3 es hidrógeno o halógeno.

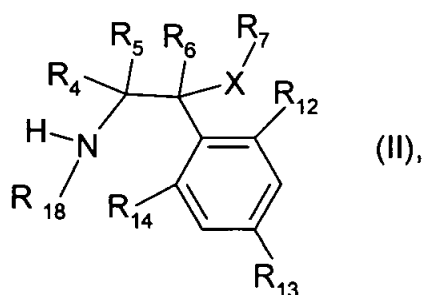
4. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_1 es CF_2H ; R_2 es metilo y R_3 es hidrógeno.

5. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_4 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 , el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_8 .

6. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_4 es hidrógeno o metilo.

7. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_4 es metilo.

8. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_5 y R_6 son ambos hidrógeno.
9. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X es oxígeno.
10. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 9, en donde R_7 representa alquilo C_1-C_6 , el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_9 , alquenilo C_2-C_6 , el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_9 o alquinilo C_2-C_6 , el cual está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R_9 .
11. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 10, en donde R_7 es metilo.
12. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X es $-N(R_{10})-$ o $-N(R_{11})-O-$.
13. Un compuesto de la fórmula II



en donde R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , X, R_{12} , R_{13} y R_{14} son cada uno según se definieron en la reivindicación 1.

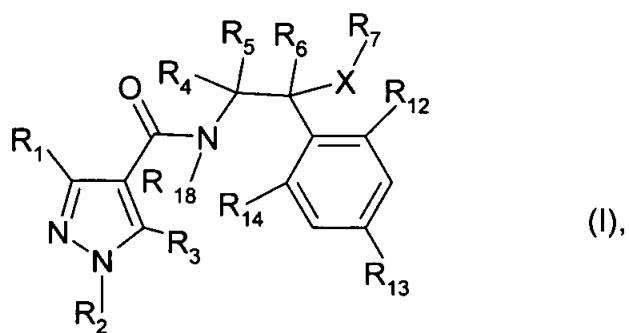
14. Un método para controlar o prevenir la infestación de plantas útiles por parte de microorganismos fitopatógenos, en donde un compuesto de la fórmula I de

acuerdo con la reivindicación 1 o una composición, que comprende este compuesto como ingrediente activo, se aplica a las plantas, a las partes de las mismas o al locus de las mismas.

15. Una composición para el control y la protección frente a microorganismos fitopatógenos, que comprende un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y un portador inerte.

RESUMEN:

Compuestos de la fórmula I



en los cuales los sustituyentes son según se definieron en la reivindicación 1 son adecuados para utilizar como microbiocidas.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCION PCT X MODELO DE UTILIDAD DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional :

(71) Solicitante(s) **SYNGENTA PARTICIPATIONS AG**

(72) Inventor(es) **HANS TOBLER, HARALD WALTER, DANIEL STIERLI**

(74) Apoderado: **DRA. MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**

(30) Prioridad

(31) No. Prioridad

32)

Fecha

(33) País

07011297.4

08/06/2007

EP

08004436.5

11/03/2008

EP

(85) Fecha inicio fase nacional:

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: 11/12/2008

Fecha de presentación de la solicitud: 06/06/2008

N° publicación: **WO 2008/148570 A1**

No. de solicitud **PCT/EP2008/004547**

(54) Título: **PIRAZOL AMIDAS DE ACIDO CARBOXILICO UTILES COMO MICROBICIDAS**



Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

**REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION
DEL TRÁMITE**

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION (X) MODELO DE UTILIDAD ()	(X)	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente	(X)	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	(X)	()
- Descripción de la invención	(X)	()
- Dibujos de ser estos pertinentes	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	(X)	()

COMPLETA (X) INCOMPLETA ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

EZQUEMA DE TRAZADO ()

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
- Representación gráfica del Esquema de Trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

Firma responsable: _____

Fecha: _____