



No. 10-001339- -00007-0000

Fecha: 2013-01-28 14:34:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 72

Señor Director

División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

E. S. D.

Re.: Expediente No. 10 001339

Solicitud de Patente de invención para: **“DERIVADOS DE ISOTIAZOL Y PIRAZOL COMO FUNGICIDAS”**.

Solicitante: **SYNGENTA PARTICIPATIONS AG**

RESPUESTA AL EXAMEN DE FONDO

Yo, **Margarita Castellanos Abondano**, identificada como aparece al pie de mi firma, atentamente me permito presentar respuesta al oficio **No.16547** notificado por fijación en lista del 18 de septiembre de 2012, estando dentro del término de la prórroga solicitada el 11 de diciembre de 2012, en los siguientes términos:

De la solicitud de patente

Su Despacho concluye que el pliego reivindicatorio de la presente solicitud de patente no cumple con las disposiciones de los artículos 28 y 30 de la Decisión 486. El Examinador señala lo siguiente:

- “La descripción resulta ser insuficiente para el amplio alcance que tiene el capítulo reivindicatorio”.
- “Se llama la atención del solicitante frente a las pruebas de actividad presentadas para el compuesto de interés, en donde sólo se estudiaron

patrones de sustitución específicos que se alejan bastante de la generalidad reclamada”.

- “Se le recuerda al solicitante que la descripción debe hacer referencia la tecnología anterior conocida por el solicitante que fuese útil para la comprensión y el examen de la invención, y las referencias a los documentos y publicaciones anteriores relativas a dicha tecnología”.
- “El capítulo reivindicatorio es demasiado amplio y no cumple con el requisito de concisión; asimismo se considera una generalización que no se encuentra enteramente soportada en la descripción”.
- “Sírvasse suprimir la reivindicación 17”.
- Adicionalmente, el Examinador señala que las reivindicaciones 21 y 23 no son patentables por cuanto se refieren a la etapa de “aplicar” el derivado de interés y/o prevenir infecciones fúngicas.

Con el fin de atender las observaciones formuladas a este respecto, y de acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486, se presenta un nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 9 reivindicaciones como sustituto del anteriormente presentado. De tal manera que, las objeciones formuladas a este respecto se deben tener por superadas de la siguiente manera:

La reivindicación 1 ha sido redactada nuevamente con el fin de hacer claridad sobre la materia que se solicita proteger y el alcance de la misma. En particular, la expresión “grupo el cual bajo condiciones biológicas puede ser disociado para formar un alcohol en esta posición (es decir, -OR⁴ es -OH)” ha sido remplazada con los ejemplos proporcionados en la solicitud: grupos acilo, haloacilo, alcóxicarbonilo, arilóxicarbonilo, alquilaminocarbonilo o dialquilaminocarbonilo.

Igualmente, la definición de los sustituyentes para los grupos alquilo, arilo y heteroarilo, alquenilo y alquinilo ha sido especificada en la reivindicación 1 modificada, de conformidad con las enseñanzas de la descripción.

Adicionalmente, las reivindicaciones 2, 3, 7, 8, 9, 23 no han sido incluidas en el nuevo pliego reivindicatorio.

Asimismo, la descripción ha sido modificada incluyendo en la página 1 al final del segundo párrafo una referencia a D1 de la siguiente manera: "Algunos isotiazoles sustituidos para el control y/o prevención de la infección fúngica, particularmente en plantas son conocidos a partir de, por ej., WO2006031631".

Así entonces, teniendo en cuenta las modificaciones efectuadas al capítulo reivindicatorio, consideramos que las objeciones que por claridad hizo su Despacho quedan superadas ya que el nuevo capítulo reivindicatorio se encuentra redactado en los términos sugeridos por su Despacho y el mismo es ahora claro, conciso y la materia reivindicada se encuentra debidamente soportada en la descripción.

Nivel inventivo

Su Despacho concluye que los documentos WO2006031631 (D1), DE10034129 (D2) y WO0155142 (D3) afectan el nivel inventivo de la presente solicitud de patente. En cuanto a las objeciones del examinador deseamos poner de presente lo siguiente:

De acuerdo con el artículo 18 de la Decisión 486:

"Artículo 18.- Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica".

De conformidad con los anteriores artículos, se exponen a continuación las razones por las cuales la presente invención es inventiva frente a las

enseñanzas de los documentos D1, D2 y D3:

Con respecto al documento D1 (WO 2006/031631), se presenta junto con el presente memorial datos comparativos que muestran el rendimiento mejorado de los compuestos reivindicados respecto del arte previo, en particular de D1.

En los datos comparativos presentados, se puede apreciar que los compuestos 1 y 3 de la tabla presentada corresponden a D1, mientras que los compuestos 2 y 4 corresponden a la presente invención. Queda claramente demostrado en dichos ensayos que los compuestos de la presente solicitud presentan resultados superiores a los del arte previo. Esto demuestra la existencia de altura inventiva respecto del arte previo.

De modo que, es claro el salto tecnológico de los compuestos reivindicados frente a los conocidos en D1 y por consiguiente, se debe tener por superada la objeción formulada por nivel inventivo frente a dicho documento toda vez que tal como lo señala el Manual para el examen de solicitudes de patentes de invención en las oficinas de propiedad industrial de los países de la comunidad andina, en su inciso 10.8.1.a:

“un compuesto químico o composición química tiene nivel inventivo cuando:

- *El compuesto tiene una estructura inesperada (caso poco frecuente); o,*
- ***Presenta un efecto inesperado, (es el caso más frecuente sobre todo se el compuesto es similar a otros del estado de la técnica). El efecto inesperado puede ser completamente diferente de los descritos para los compuestos similares conocidos, o bien ser igual pero con una mejora en los resultados”***

De igual forma en el inciso 10.8.1.b.2.2 se enuncia lo siguiente:

“¿Qué es necesario considera para que un compuesto nuevo tenga nivel inventivo?

Respuesta:

- a. Que el compuesto posea una estructura inesperada; o
- b. Que el compuesto exhiba un uso o un efecto sorprendente.

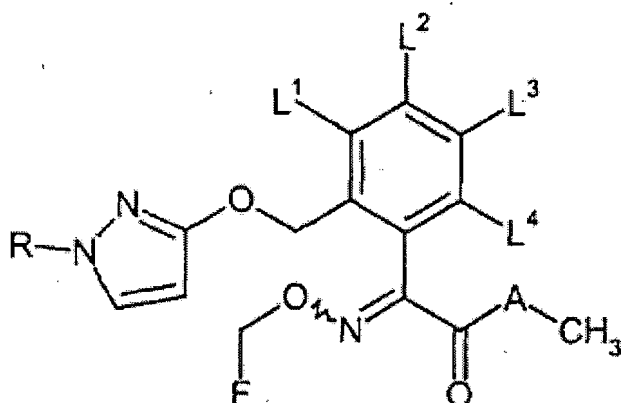
b.1. Estructura inesperada...

b.2. Efecto o uso no esperado

b.2.1. La existencia de un efecto o uso sorprendente es la manera más común de establecer altura inventiva para compuestos nuevos, particularmente cuando tienen estructuras muy próximas a las del estado de la técnica.

b.2.2. Tipos de efecto sorprendente: i) completamente diferente de los usos o efectos conocidos de compuestos descritos en el estado de la técnica; y ii) **una mejora sustancial de un efecto de la misma índole que exhiba un compuesto conocido del estado de la técnica más próximo**

Por otra parte, D2 (DE 10034129) se refiere a derivados de pirazolilbencileter que contienen un grupo fluormetoxiimino y su uso como pesticidas:



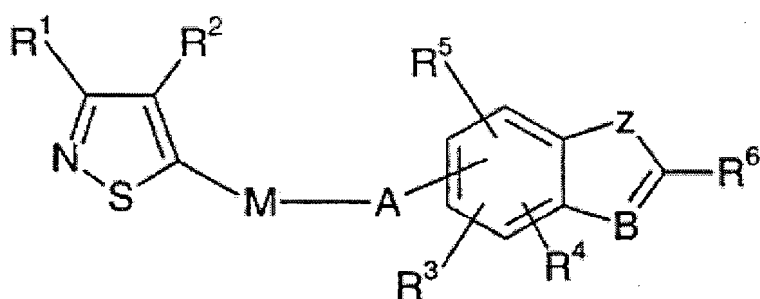
Donde R representa en cada caso alquilo, cicloalquilo o arilo opcionalmente sustituidos, el sustituyente que corresponde a R³ es un bencil eter opcionalmente sustituido, y el sustituyente correspondiente a R¹ es únicamente H.

En las reivindicaciones presentes, R³ no puede ser un bencil eter opcionalmente sustituido y además R¹ no tiene el valor H.

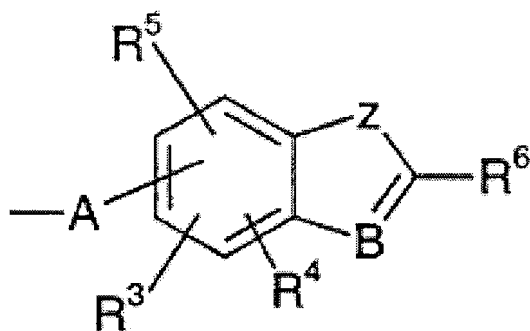
Adicionalmente, los compuestos de acuerdo con D2 presentan un H en la posición en la que la presente solicitud es un anillo pirazolilo sustituido por el grupo $-\text{CH}(\text{OR}^4)\text{R}^2$.

De tal manera que, es claro que a partir de las enseñanzas de D2, una persona versada en la materia no habría llegado a los compuestos ventajosos de la presente solicitud de patente.

De otro lado, D3 (WO 01/155142) se refiere a derivados isotiazol y su uso como pesticidas



En el cual M significa $\text{OC} (=Y)$, $\text{N}=\text{C} (\text{OR}^8)$, $\text{N}=\text{C} (\text{SR}^9)$, $\text{N}=\text{C} (\text{NR}^{10}\text{R}^{11})$ o $\text{N} (\text{R}^{12})$ $\text{C} (= \text{NR}^{13})$ donde O o N es el átomo de unión del grupo isotiazol y este grupo está sustituido con un grupo de acuerdo con la siguiente estructura:



En la presente solicitud, esta posición correspondiente a R sólo puede ser R^3 que son arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos; por lo tanto en ningún caso es un grupo M sustituido con la estructura antes mencionada.

Este documento tampoco enseña que R2 en D3 pueda ser un grupo de acuerdo con $-\text{CH}(\text{OR}^4)\text{R}^2$ aún si eventualmente pudiera estar comprendido en el significado de R2 de D3.

En efecto, el R^1 de D3 es hidrógeno, halógeno, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-6} alquenilo opcionalmente sustituido, C_{2-6} alquinilo opcionalmente sustituido, C_{1-6} alcoxi opcionalmente sustituido, C_{1-6} alquiltio opcionalmente sustituido, C_{3-7} cicloalquilo opcionalmente sustituido, ciano, nitro o SF_5 ; - mientras que en la presente solicitud el sustituyente correspondiente debe ser aromático, es decir arilo o heteroarilo.

De lo anterior, es claro que a partir de las enseñanzas de D3, una persona versada en la materia no habría llegado a los compuestos ventajosos de la presente invención.

Además, la combinación de cualquiera de D1, D2 o D3 no llevaría a los compuestos reivindicados ya que en D2 y/o D3 no existe enseñanza o sugerencia alguna sobre cómo modificar D1 para llegar a la presente invención; especialmente, a la luz del rendimiento sorprendentemente mejorado de los compuestos que se reivindican respecto de los compuestos de D1.

Así entonces, teniendo en cuenta que las enseñanzas de las anterioridades D1, D2, D3 citadas por su Despacho por si solas o combinadas no llevan a un técnico versado en la materia a obtener los compuestos acá reivindicados toda vez que no enseñan ni sugieren como un todo las características técnicas esenciales de los mismos y que los compuestos reivindicados presentan un efecto mejorado e inesperado en comparación con compuestos estructuralmente similares del estado de la técnica (i.e. D1), es claro que a partir de dichos documentos no era posible para un técnico medio obtener de manera obvia y/o evidente la presente invención.

Dado que la presente solicitud cumple con las disposiciones de los artículos 28, 30 y 18 de la Decisión 486, respetuosamente solicito a ese Despacho que se

proceda con la concesión de la presente solicitud.

Anexos

Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 9 reivindicaciones.

Pruebas comparativas.

Nuevo pliego descriptivo.

Señor Director,


Margarita Castellanos Abondano

C.C. No. 39.779.654 de Usaquén

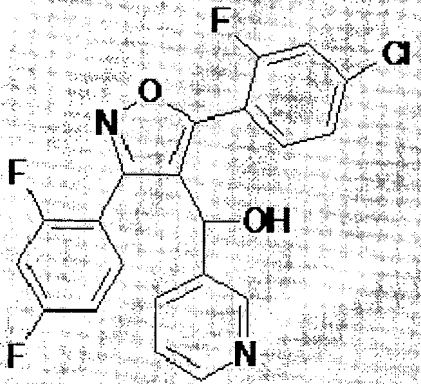
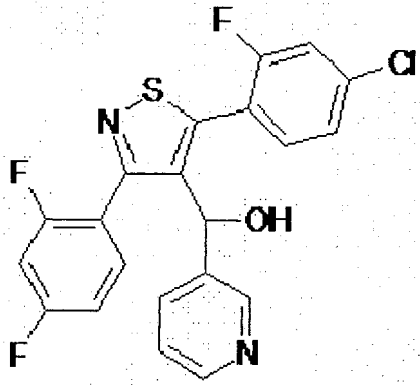
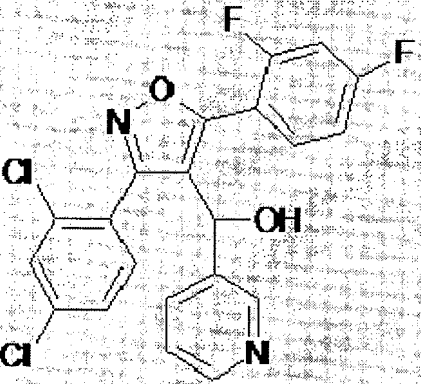
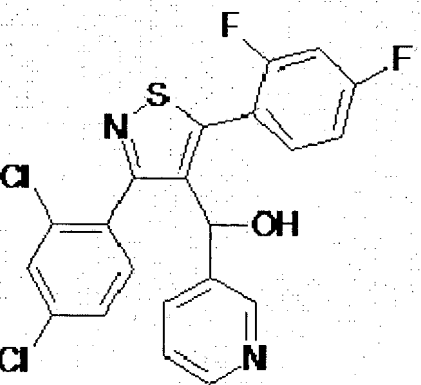
T.P.A. No. 70.819 de C.S.J.

Calle 94 A No. 7 A-09 – Bogotá, D.C.

Tel.: 7560770

Bogotá D.C. **28 ENE. 2013**

Datos comparativos de los compuestos de la presente invención vs WO 2006/031631

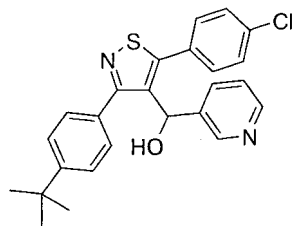
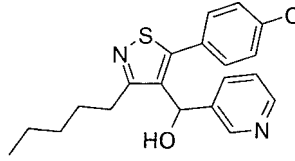
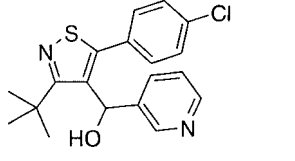
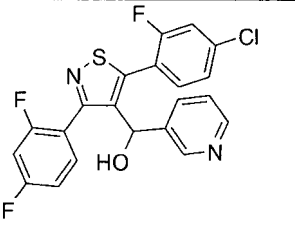
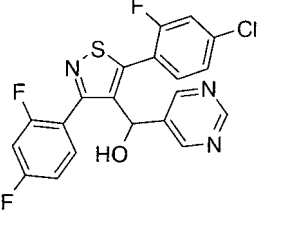
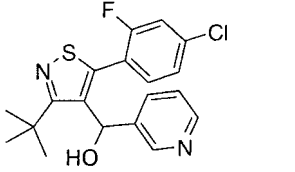
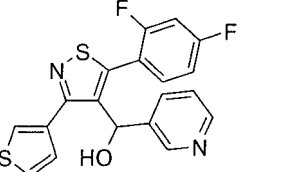
Com- puesto		<i>Monographella nivalls</i>	<i>Fusarium culmorum</i>	<i>Rhizoctonia solani</i>
1		50% (20 ppm)	20% (20 ppm)	0% (6ppm)
2		100% (20 ppm)	100% (20 ppm)	50% (6 ppm)
3		20% (6 ppm)	50% (60 ppm)	inactivo
4		100% (6 ppm)	100% (60 ppm)	100% (60 ppm)

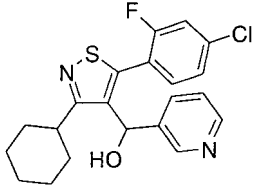
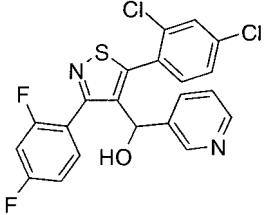
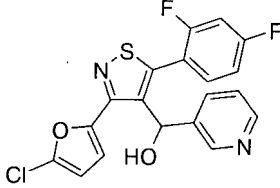
Procedimiento:

- ***Fusarium culmorum* (podredumbre de la raíz):** Conidios del hongo del almacenamiento criogénico se mezclaron directamente en caldo nutriente (caldo de dextrosa de papa PDB). Después de colocar una solución (DMSO) de los compuestos de ensayo en una placa de microtítulo (formato de 96 pocillos) se agregó el caldo nutriente que contenía las esporas fúngicas. Las placas de ensayo se incubaron a 24°C y se determinó la inhibición del crecimiento fotométricamente luego de 48 horas.
- ***Rhizoctonia solani* (gomosis (foot rot), mal de los almácigos (damping-off)):** Fragmentos miceliales del hongo, preparados a partir de un cultivo líquido fresco, se mezclaron directamente en caldo nutriente (caldo de dextrosa de papa (PDB, por sus siglas en inglés)). Luego de colocar una solución (DMSO) de los compuestos de ensayo en una placa de microtítulo (formato de 96 pocillos) se agregó el caldo nutriente que contenía el micelio fúngico. Las placas de ensayo se incubaron a 24°C y se determinó la inhibición del crecimiento fotométricamente luego de 48 horas
- ***Monographella nivalis* (sin. *Microdochium nivale*, *Fusarium nivale*), moho de la nieve, gomosis de los cereales:** Los conidios del hongo del almacenamiento criogénico se mezclaron directamente en caldo nutriente (caldo de dextrosa de papa (PDB, por sus siglas en inglés)). Luego de colocar una solución (DMSO) de los compuestos de ensayo en una placa de microtítulo (formato de 96 pocillos) se agregó el caldo nutriente que contenía las esporas fúngicas. Las placas de ensayo se incubaron a 24 C y se determinó la inhibición del crecimiento fotométricamente después de 72 horas a 620nm

Los solicitantes creen que el alcance de la presente solicitud está totalmente respaldado por los ejemplos adicionales presentados junto con la presente. Los ejemplos adicionales están dentro del alcance de la presente solicitud (ver la tabla 1).

Tabla 1 (% de actividad a 200 ppm)

<i>Ej.</i>	[MH+] (tiempo de retención)	<i>Estructura</i>	<i>B. Cinerea (Ic)</i>	<i>P. Recondia (Id)</i>	<i>S. Tritici (Ic)</i>
1	[435/437] (1.92)		0	70	100
2	[373/375] (1.75)		100	90	100
3	[359/361] (1.42)		100	100	100
4	[433/435] (1.64)		100	100	100
5	[434/436] (1.78)		100	100	100
6	[377/379] (1.44)		100	100	100
7	[387] (1.41)		100	100	100

8	[403/405] (1.73)		100	100	100
9	[449/451] (1.68)		100	100	100
10	[405/407] (1.51)		100	90	100

(lc = cultivo líquido; ld=disco de hoja); NC= No calculado

Descripción de los métodos:

Botrytis cinerea (Moho gris): Los conidios del hongo del almacenamiento criogénico se mezclaron directamente en caldo nutriente (caldo de dextrosa de papa (PDB, por sus siglas en inglés)). Luego de colocar una solución (DMSO) de lo compuestos de ensayo en una placa de microtítulo (formato de 96 pocillos) se agregó el caldo nutriente que contenía las esporas fúngicas. Las placas de ensayo se incubaron a 24 C y se determinó la inhibición del crecimiento fotométricamente después de 72 horas.

Septoria tritici (septoriosis): Los conidios del hongo del almacenamiento criogénico se mezclaron directamente en caldo nutriente (caldo de dextrosa de papa (PDB, por sus siglas en inglés)). Luego de colocar una solución (DMSO) de lo compuestos de ensayo en una placa de microtítulo (formato de 96 pocillos) se agregó el caldo nutriente que contenía las esporas fúngicas. Las placas de ensayo se incubaron a 24 C y se determinó la inhibición del crecimiento fotométricamente después de 72 horas.

Puccinia recondita (Roya marrón): Se colocan segmentos de hoja de trigo sobre agar en placas de múltiples pocillos (formato de 24 pocillos) y se pulveriza con soluciones de ensayo. Después del secado, los discos de hojas se inoculan con una suspensión de esporas del hongo. Después de la incubación apropiada, se evalúa la actividad de un compuesto 8 dpi (siglas en inglés correspondientes a días después de inoculación) como actividad fungicida preventiva.

Por lo tanto, el alcance completo de la presente solicitud es inventivo.

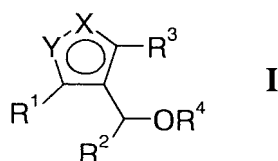
DERIVADOS DE ISOTIAZOL Y PIRAZOL COMO FUNGICIDAS

La presente invención se refiere a nuevos isotiazoles y compuestos que contienen pirazol sustituidos, y a su uso en métodos para el control y/o la
5 prevención de infecciones fúngicas, especialmente en plantas.

La incidencia de infecciones fúngicas serias, sean sistémicas o tópicas, continúa incrementándose tanto para plantas como animales y humanos. Existen muchos hongos que son habituales en el ambiente circundante y que no resultan dañinos para plantas o mamíferos. Sin embargo, algunos hongos pueden
10 ocasionar enfermedades en vegetales, humanos y/o animales. Algunos isotiazoles sustituidos para el control y/o prevención de la infección fúngica, particularmente en plantas son conocidos a partir de, por ej., WO2006031631

Los fungicidas son compuestos, de origen natural o sintético, que actúan protegiendo a las plantas contra el daño que causan los hongos, incluyendo los
15 oomicetos. Los métodos actuales en agricultura se apoyan fuertemente en el uso de fungicidas. De hecho algunos cultivos no pueden desarrollarse con éxito sin la aplicación de fungicidas. El uso de fungicidas permite al agricultor aumentar el rendimiento de la cosecha y, en consecuencia, aumentar el valor del cultivo. Se han desarrollado numerosos agentes fungicidas. Sin embargo, el tratamiento de
20 las infestaciones e infecciones fúngicas sigue siendo un grave problema. Por otra parte, la resistencia a las drogas antifúngicas y a los fungicidas se ha convertido en un problema serio, por cuanto estos agentes se han vuelto ineficaces en algunas de sus aplicaciones terapéuticas y agrícolas. Por tal, existe la necesidad de desarrollar nuevos compuestos fungicidas y antifúngicos.

En consecuencia, la presente invención proporciona un compuesto de
25 Fórmula I:



donde:

X es S, N o NR⁵ e Y es N o NR⁵ con la condición de que uno de X o Y, pero
30 no ambos, sea N;

R¹ y R³ son, independientemente, hidrógeno, o alquilo, alquenilo, alquinilo, heterociclilo, trialquilsililo, arilalquilo, ariloxialquilo, ariltioalquilo, arilo o heteroarilo, sustituido en forma opcional, con la condición de que no sean ambos hidrógeno;

R^2 es alquilo, alquenilo, alquinilo, heterociclilo, arilalquilo, arilo o heteroarilo, sustituido en forma opcional;

R^4 es hidrógeno o un grupo que en condiciones biológicas puede disociarse para formar un alcohol en esta posición (es decir $-OR^4$ es $-OH$). Ejemplos de estos grupos son grupos acilo, haloacilo, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, alquilaminocarbonilo o dialquilaminocarbonilo;

R^5 es hidrógeno o alquilo, alquenilo, alquinilo, heterociclilo, trialquilsililo, arilalquilo, ariloxialquilo, ariltioalquilo, arilo o heteroarilo, sustituido en forma opcional;

o una sal o N-óxido del mismo.

A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos que se emplean en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones tienen los significados que se especifican a continuación:

“Alquilo” se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente lineal saturado de uno a ocho átomos de carbono o a un radical hidrocarbonado monovalente ramificado saturado de tres a ocho átomos de carbono, p. ej. metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, n-pentilo, iso-amilo, n-hexilo y otros. Se señala que esta definición se aplica no solamente cuando el término se utiliza solo sino cuando forma parte de la denominación de un compuesto, tal como “haloalquilo” y términos similares. De preferencia, los grupos de alquilo lineal contienen uno a seis átomos de carbono, más preferiblemente uno a cuatro átomos de carbono y mucho más preferiblemente se seleccionan entre metilo, etilo o n-propilo. De preferencia, los grupos de alquilo ramificado contienen tres a seis átomos de carbono y más preferiblemente se seleccionan entre iso-propilo (1-metiletilo), sec-butilo (1-metilpropilo), iso-butilo (2-metilpropilo), terc-butilo (1,1-dimetiletilo) o iso-amilo (3-metilbutilo).

“Alquenilo” se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente lineal saturado de dos a ocho átomos de carbono, o un radical hidrocarbonado monovalente ramificado de tres a ocho átomos de carbono que contiene por lo menos un doble enlace, p. ej. etenilo, propenilo y otros. Donde corresponda, un grupo alquenilo puede tener la configuración (E) o bien (Z). De preferencia, los grupos de alquenilo lineal contienen dos a seis átomos de carbono y más preferiblemente se seleccionan entre etenilo, prop-1-enilo, prop-2-enilo, prop-1,2-dienilo, but-1-enilo, but-2-enilo, but-3-enilo, but-1,2-dienilo y but-1,3-dienilo. De preferencia, los grupos de alquenilo ramificado contienen tres a seis átomos de

carbono y más preferiblemente se seleccionan entre 1-metiletenilo, 1-metilprop-1-enilo, 1-metilprop-2-enilo, 2-metilprop-1-enilo y 2-metilprop-2-enilo.

Los grupos "alquilo" y "alquenilo" también comprenden grupos cicloalquilo y cicloalquenilo, respectivamente. Estos son radicales hidrocarbonados monovalentes cíclicos de tres a ocho carbonos anulares y, más preferentemente, tres a seis carbonos anulares. Los grupos cicloalquilo son completamente saturados, mientras que los grupos cicloalquenilo pueden ser mono- o di-insaturados. De preferencia, los grupos cicloalquilo se seleccionan entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. De preferencia, los grupos cicloalquenilo mono-insaturados se seleccionan entre ciclobutenilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo.

"Heterociclilo" se refiere a un radical hidrocarbonado cíclico como se definió más arriba que contiene uno, dos o tres heteroátomos anulares seleccionados entre N, O o S(O)_n (donde n es un número entero de 0 a 2), el resto de los átomos anulares son carbono donde uno o dos átomos de carbono pueden estar, de manera opcional, reemplazados por un grupo carbonilo. Entre los ejemplos de tales anillos se incluyen, pero sin constituir limitación alguna, oxirano, oxetano, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, 1,3-dioxolano, 1,4-dioxano, aziridina, azetidina, pirrolidina, piperidina, oxazinano, morfolina, tiomorfolina, imidazolidina, pirazolidina y piperazina. Más preferentemente, el grupo heterociclilo contiene tres a seis átomos anulares incluyendo un átomo anular de O y/o de N.

"Alquinilo" se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente lineal saturado de dos a ocho átomos de carbono, o un radical hidrocarbonado monovalente ramificado de cinco a ocho átomos de carbono, que contiene por lo menos un triple enlace, p. ej. etinilo, propinilo y otros. De preferencia, los grupos de alquinilo lineal contienen dos a seis átomos de carbono y más preferiblemente se seleccionan entre etinilo, prop-1-inilo, prop-2-inilo, but-1-inilo, but-2-inilo y but-3-inilo. De preferencia, los grupos de alquinilo ramificado contienen cuatro a seis átomos de carbono y más preferiblemente se seleccionan entre 1-metilprop-2-inilo, 3-metilbut-1-inilo, 1-metilbut-2-inilo, 1-metilbut-3-inilo y 1-metilbut-3-inilo.

"Alcoxi" se refiere a un radical -OR, donde R es alquilo, alquenilo o alquinilo. Entre los grupos alcoxi se incluyen, pero sin constituir limitación alguna, metoxi, etoxi, 1-metiletoxi, propoxi, 1-metilpropoxi y 2-metilpropoxi. Preferiblemente alcoxi se refiere a metoxi o etoxi.

“Alquiltio” se refiere a un radical -SR, donde R es alquilo, alqueno o alquino. Entre los grupos alquiltio se incluyen, pero sin constituir limitación alguna, metiltio, etiltio, terc-butiltio, hexiltio, y otros.

“Arilo” o “porción anular aromática” se refiere a un sustituyente aromático que puede ser un anillo simple o múltiples anillos fusionados entre sí, ligados covalentemente o ligados a un grupo común tal como una porción etileno o metileno. Los anillos aromáticos pueden contener, cada uno, uno o más heteroátomos y por esto “arilo” comprende a “heteroarilo”. Entre los ejemplos representativos de arilo se incluyen, por ejemplo, azuleno, indano, indenilo, naftilo, fenilo, tetrahidronaftilo, bifenilo, difenilmetilo, 2,2-difenil-1-etilo, tienilo, piridilo, pirimidinilo y quinoxalilo. “Arilo” se refiere a arilo sustituido o no sustituido a menos que se indique lo contrario y por esto las porciones arilo pueden estar sustituidas en forma opcional con uno o más átomos de halógeno iguales o diferentes y/o uno o más de otros grupos tales como nitro, carboxilo, alcoxi, fenoxi y otros. Asimismo, los radicales arilo pueden estar unidos a otras porciones en cualquier posición del radical arilo que en otro caso estaría ocupada por un átomo de hidrógeno (tal como, por ejemplo, 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo).

En particular, “heteroarilo” se refiere a un anillo aromático, cíclico en el que uno o más átomos de carbono han sido reemplazados con heteroátomos. Si el grupo heteroarilo contiene más de un heteroátomo, los heteroátomos pueden ser iguales o diferentes. Entre los ejemplos de grupos heteroarilo se incluyen: piridilo, pirimidinilo, imidazolilo, tienilo, furilo, pirazinilo, pirrolilo, piranilo, isobenzofuranilo, cromenilo, xantenilo, indolilo, isoindolilo, indolizinilo, triazolilo, piridazinilo, indazolilo, purinilo, quinolizinilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, isotiazolilo, y benzo[b]tienilo. Los grupos heteroarilo preferidos son anillos de cinco y seis miembros y contienen de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N, y S. El grupo heteroarilo, incluyendo los carbonos anulares y cada heteroátomo, puede estar no sustituido o sustituido con desde 1 a 4 sustituyentes, según lo que sea factible desde el punto de vista químico. Por ejemplo, el heteroátomo S puede estar sustituido con uno o dos grupos oxo, que pueden aparecer como =O.

“Halo” o “halógeno” se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo, preferiblemente cloro o flúor.

“Haloalquilo” se refiere a alquilo como se definió más arriba sustituido con uno o más átomos de halo iguales o diferentes. Entre los ejemplos de grupos haloalquilo se incluyen, pero sin constituir limitación alguna, clorometilo,

fluormetilo, difluormetilo, trifluormetilo, 2-fluoretilo, 2-trifluoretilo, 2-cloro-etilo, 2-iodoetilo, 3-fluorpropilo, 3-cloropropilo, 2-trifluor-1-cloroetilo y 1-difluor-2-difluor-3-trifluorpropilo.

5 “Haloalquenilo” se refiere a alquenilo como se definió más arriba sustituido con uno o más átomos de halo iguales o diferentes. Entre los ejemplos de grupos haloalquenilo se incluyen, pero sin constituir limitación alguna, 2-dibromoetenilo, 2-fluor-2-bromoetenilo, 5-bromopent-3-enilo y 3 dicloroprop-2-enilo.

“Haloalquinilo” se refiere a alquinilo como se definió más arriba sustituido con uno o más átomos de halo iguales o diferentes.

10 “Haloalcoxi” se refiere a un radical -OR, donde R es haloalquilo o haloalquenilo.

“Haloalquiltio” se refiere a un radical -SR, donde R es haloalquilo.

“Trialquilsililo” se refiere al grupo -Si(R)₃, donde cada R es, independientemente, un grupo alquilo como se definió más arriba.

15 “Arilalquilo” se refiere a un radical -R^aR^b donde R^a es un grupo alquilenilo o alquenileno como se define más adelante y R^b es un grupo arilo como se definió más arriba. En particular, arilalquilo incluye entre otros a los grupos bencilo.

20 “Alquilenilo” se refiere a un radical hidrocarbonado divalente lineal saturado de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado divalente ramificado saturado de tres a seis átomos de carbono, p. ej. metileno, etileno, propileno, 2-metilpropileno y otros. Los grupos alquilenilo preferidos son los radicales divalentes de los grupos alquilo definidos más arriba.

25 “Alquenileno” se refiere a un radical hidrocarbonado divalente lineal de dos a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado divalente ramificado de tres a seis átomos de carbono, que contiene por lo menos un doble enlace, p. ej. etenileno, propenileno y otros. Los grupos alquenileno preferidos son los radicales divalentes de los grupos alquenilo definidos más arriba.

“Ariloxialquilo” se refiere a un radical -R^aOR^b, donde R^a es un grupo alquilenilo o alquenileno y R^b es un grupo arilo como se definió más arriba.

30 “Ariltioalquilo” se refiere a un radical -R^aSR^b, donde R^a es un grupo alquilenilo o alquenileno y R^b es un grupo arilo como se definió más arriba.

“Acilo” se refiere a -C(O)R, donde R es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo. Entre los ejemplos de grupos acilo se incluyen grupos formilo, alquilcarbonilo, alquenilcarbonilo y arilcarbonilo.

35 “Haloacilo” se refiere a -C(O)R, donde R es haloalquilo o haloalquenilo.

“Alcoxicarbonilo” se refiere a $-C(O)OR$, donde R es hidrógeno, alquilo, alquenilo, o alquinilo.

“Ariloxycarbonilo” se refiere a $-C(O)OR$, donde R es arilo.

“Alquilaminocarbonilo” se refiere a $-C(O)NHR$, donde R es alquilo.

5 “Dialquilaminocarbonilo” se refiere a $-C(O)N(R)_2$, donde cada R es independientemente alquilo.

“Ciano” se refiere a un grupo $-CN$.

“Hidroxilo” o “hidroxilo” se refiere a un grupo $-OH$.

“Nitro” se refiere a un grupo $-NO_2$.

10 “Oxi” se refiere a una porción $-O-$.

“Tio” en este contexto, se refiere a una porción $-S-$.

“Sustituido en forma opcional” significa sustituido con uno o más sustituyentes, en particular, uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, acilo, alcoxicarbonilo y trialquilsililo. Entre los sustituyentes opcionales preferidos se incluyen halógeno (en particular, flúor, cloro o bromo), ciano, nitro, alquilo (en particular, metilo y etilo), haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, alcoxi (en particular, metoxi o etoxi), haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio.

15

20

Los compuestos de Fórmula I pueden existir en formas isoméricas geométricas u ópticas diferentes o en formas tautoméricas diferentes. Pueden estar presentes uno o más centros de quiralidad, en cuyo caso los compuestos de la Fórmula I pueden estar presentes como enantiómeros puros, mezclas de enantiómeros, diastereómeros puros o mezclas de diastereómeros. Puede haber enlaces dobles presentes en la molécula, tales como enlaces $C=C$ o $C=N$, en cuyo caso los compuestos de Fórmula I pueden existir como isómeros simples de mezclas de isómeros. Puede haber centros de tautomerización. Esta invención comprende a todos esos isómeros y tautómeros y mezclas de los mismos en cualquier proporción así como a las formas isotópicas tales como los compuestos deuterados.

25

30

Entre las sales adecuadas de los compuestos de Fórmula I se incluyen las sales de adición de ácidos tales como las que se forman con un ácido inorgánico como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico o fosfórico, o un ácido carboxílico orgánico tal como ácido oxálico, tartárico, láctico, butírico, tóluico, hexanoico o ftálico, o un ácido sulfónico tal como ácido metan, bencen o toluen

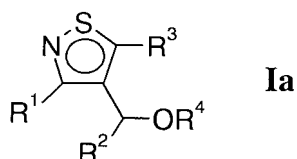
35

sulfónico. Otros ejemplos de ácidos carboxílicos orgánicos son los haloácidos tales como ácido trifluoracético.

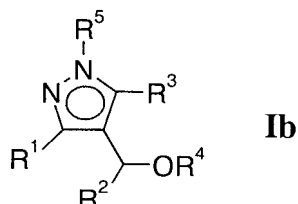
Los N-óxidos son formas oxidadas de aminas terciarias o formas oxidadas de compuestos heteroaromáticos que contienen nitrógeno. Estos aparecen
5 descriptos en muchas obras, por ejemplo en "Heterocyclic N-oxides" de Angelo Albini y Silvio Pietra, CRC Press, Boca Raton, Florida, 1991.

En realizaciones especialmente preferidas de la presente invención, los grupos preferidos para X, Y y R¹ a R⁵, en cualquier combinación de los mismos, es la que se indica a continuación.

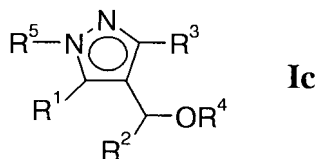
10 En una realización, X es S e Y es N (compuestos de Fórmula Ia):



En otra realización, X es NR⁵ e Y es N (compuestos de Fórmula Ib):



En otra realización, X es N e Y es NR⁵ (compuestos de Fórmula Ic):



15

En una realización, R¹ y R³ son, independientemente, hidrógeno o alquilo, alquenilo, alquinilo, heterociclilo o trialquilsililo, sustituido en forma opcional.

Los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo y trialquilsililo son tal como se los definió más arriba. En particular, los grupos alquilo incluyen grupos metilo, etilo,
20 iso-propilo, butilo, iso-butilo, iso-amilo y ciclohexilo.

En otra realización, R¹ y R³ son, independientemente, hidrógeno o alquilo, ariloxialquilo, ariltioalquilo, arilo o heteroarilo, sustituido en forma opcional.

Los grupos arilo son tal como se los definió más arriba. En particular, los grupos arilo incluyen grupos bencilo o fenilo sustituidos en forma opcional con uno
25 o más (en particular, uno o dos) átomos de halógeno iguales o diferentes (por ejemplo cloro y flúor), grupos haloalquilo o haloalcoxi. Por ejemplo, los grupos arilo incluyen bencilo, fenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2-fluorfenilo, 3-fluorfenilo, 4-fluorfenilo, 2-fluor-4-clorofenilo, 2,4-

difluorfenilo, 3,5-difluorfenilo, 3-trifluormetilfenilo, 4-trifluormetilfenilo y 4-trifluormetoxifenilo.

Los grupos heteroarilo son tal como se los definió más arriba. En particular, los grupos heteroarilo incluyen anillos heteroarilo de 5 o 6 miembros tales como anillos furilo y tienilo. Estos grupos heteroarilo pueden estar sustituidos en forma opcional con uno o más (en particular, uno o dos) átomos de halógeno iguales o diferentes e incluyen, por ejemplo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 5-cloro-2-tienilo, o 5-cloro-2-furilo.

En otra realización, R^1 y R^3 son, independientemente, hidrógeno o alquilo, fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituidos en forma opcional.

En una realización, R^2 es heteroarilo sustituido en forma opcional. Heteroarilo es como se definió más arriba y, en particular, es piridilo, pirimidinilo o tiazolilo sustituido en forma opcional con uno o más (en particular, uno o dos) grupos halógeno, alquilo o alcoxi iguales o diferentes. Entre los ejemplos se incluye 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 3-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 4-fluor-3-piridilo, 4-metil-3-piridilo, 5-metoxi-3-piridilo, 4-metil-5-pirimidinilo, 4-metoxi-5-pirimidinilo, 2-tiazolilo o 5-tiazolilo.

En una realización, R^4 es hidrógeno o acilo.

Los grupos acilo son como se los definió más arriba. En particular, los grupos acilo incluyen metilcarbonilo, etilcarbonilo o ciclopropilcarbonilo.

En otra realización R^4 es hidrógeno.

En una realización, R^5 es hidrógeno o alquilo, alquenilo o alquinilo, sustituido en forma opcional.

Los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo son como se los definió más arriba. En particular, estos grupos contienen de 1 a 4 átomos de carbono e incluyen metilo, etilo, iso-propilo, butilo, iso-butilo y ciclopropilo.

En otra realización, R^5 es hidrógeno o trialquilsililo o arilalquilo, sustituido en forma opcional. Los grupos trialquilsililo y arilalquilo son como se los definió más arriba.

En otra realización, R^5 es hidrógeno o arilo o heteroarilo, sustituido en forma opcional.

Los grupos arilo son como se los definió más arriba. En particular, los grupos arilo incluyen grupos fenilo y fenilo sustituido en forma opcional. Los grupos heteroarilo son como se los definió más arriba.

En una realización, por lo menos uno de R^1 , R^3 y R^5 no es hidrógeno, los otros grupos, X, Y y R^2 y R^4 son como se los definió más arriba.

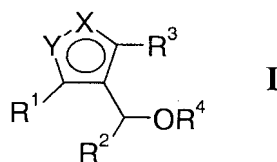
En una realización, R^1 es alquilo, alquenilo, alquinilo, heterociclilo, trialquilsililo, arilalquilo, ariloxialquilo, ariltioalquilo, arilo o heteroarilo, sustituido en forma opcional; R^3 es hidrógeno; y X, Y, R^2 , R^4 y R^5 (cuando R^5 está presente) son como se los describió en cualquiera de las realizaciones anteriores.

5 En una realización, R^1 es hidrógeno; R^3 es alquilo, alquenilo, alquinilo, heterociclilo, trialquilsililo, arilalquilo, ariloxialquilo, ariltioalquilo, arilo o heteroarilo, sustituido en forma opcional; y X, Y, R^2 , R^4 y R^5 (cuando R^5 está presente) son como se los describió en cualquiera de las realizaciones anteriores.

10 En una realización, R^1 es ariloxialquilo, ariltioalquilo, arilo o heteroarilo, sustituido en forma opcional; R^3 es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, heterociclilo o trialquilsililo, sustituido en forma opcional; y X, Y, R^2 , R^4 y R^5 (cuando R^5 está presente) son como se los describió en cualquiera de las realizaciones anteriores.

15 En una realización, R^1 es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, heterociclilo o trialquilsililo, sustituido en forma opcional; R^3 es ariloxialquilo, ariltioalquilo, arilo o heteroarilo, sustituido en forma opcional; y X, Y, R^2 , R^4 y R^5 (cuando R^5 está presente) son como se los describió en cualquiera de las realizaciones anteriores.

20 En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I:



donde

X es S e Y es N;

25 R^1 y R^3 son, independientemente, arilo o heteroarilo, sustituido en forma opcional;

R^2 es arilo o heteroarilo, sustituido en forma opcional; y

R^4 es hidrógeno o acilo.

Los subgrupos preferidos de compuestos de Fórmula I de acuerdo con la presente invención son aquellos en los que:

30 X es S e Y es N;

R^1 es fenilo o tienilo, sustituido en forma opcional;

R^2 es piridilo o pirimidinilo, sustituido en forma opcional;

R^3 es fenilo sustituido en forma opcional; y

R^4 es hidrógeno.

Los subgrupos más preferidos de compuestos de Fórmula I de acuerdo con la presente invención son aquellos en los que:

X es S e Y es N;

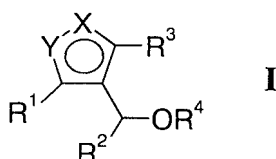
R¹ es 3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 2-fluor-fenilo, 2,4-difluor-fenilo o 2-tienilo;

5 R² es 3-piridilo o 3-pirimidinilo;

R³ es fenilo, 4-cloro-fenilo, 2,4-dicloro-fenilo, 4-bromo-fenilo, 2-fluor-4-cloro-fenilo; y

R⁴ es hidrógeno.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de
10 Fórmula I:



donde

X es NR⁵ e Y es N;

R¹ y R³ son, independientemente, arilo o heteroarilo, sustituido en forma
15 opcional;

R² es arilo o heteroarilo, sustituido en forma opcional;

R⁴ es hidrógeno o acilo; y

R⁵ es hidrógeno o alquilo, arilalquilo, ariloxialquilo o arilo, sustituido en
forma opcional.

20 Los subgrupos preferidos de compuestos de Fórmula I de acuerdo con la presente invención son aquellos en los que:

X es NR⁵ e Y es N;

R¹ y R³ son arilo sustituido en forma opcional;

R² es heteroarilo sustituido en forma opcional;

25 R⁴ es hidrógeno; y

R⁵ es hidrógeno o alquilo, arilalquilo o fenilo, sustituido en forma opcional.

Los subgrupos más preferidos de compuestos de Fórmula I de acuerdo con la presente invención son aquellos en los que:

X es NR⁵ e Y es N;

30 R¹ es 4-cloro-fenilo, 4-bromo-fenilo, 2-fluor-fenilo, 3-fluor-fenilo, 4-fluor-fenilo o 2,4-difluor-fenilo;

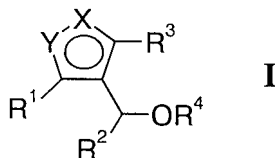
R² es 3-piridilo;

R³ es 4-metoxi-fenilo, 4-cloro-fenilo o 2,4-difluor-fenilo;

R⁴ es hidrógeno; y

R^5 es metilo o bencilo.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I:



5 donde

X es N e Y es NR^5 ;

R^1 y R^3 son, independientemente, arilo o heteroarilo, sustituido en forma opcional;

R^2 es arilo o heteroarilo, sustituido en forma opcional;

10 R^4 es hidrógeno o acilo; y

R^5 es hidrógeno, alquilo o arilo, sustituido en forma opcional.

Los subgrupos preferidos de compuestos de Fórmula I de acuerdo con la presente invención son aquellos en los que:

X es N e Y es NR^5 ;

15 R^1 y R^3 son arilo sustituido en forma opcional;

R^2 es heteroarilo sustituido en forma opcional;

R^4 es hidrógeno; y

R^5 es hidrógeno o alquilo sustituido en forma opcional.

20 Los subgrupos más preferidos de compuestos de Fórmula I de acuerdo con la presente invención son aquellos en los que:

X es N e Y es NR^5 ;

R^1 es 4-cloro-fenilo, 2-fluor-fenilo, 3-fluor-fenilo o 2,4-difluor-fenilo;

R^2 es 3-piridilo;

R^3 es 4-cloro-fenilo o 4-fluor-fenilo;

25 R^4 es hidrógeno; y

R^5 es metilo.

30 En una realización, R^1 es arilo o heteroarilo, sustituido en forma opcional; R^3 es hidrógeno o alquilo sustituido en forma opcional; y X, Y, R^2 , R^4 y R^5 (cuando R^5 está presente) son como se los describió en cualquiera de las realizaciones anteriores.

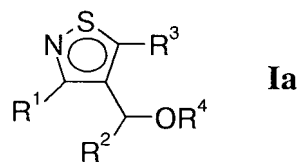
En una realización, R^1 es hidrógeno o alquilo sustituido en forma opcional; R^3 es arilo o heteroarilo, sustituido en forma opcional; y X, Y, R^2 , R^4 y R^5 (cuando R^5 está presente) son como se los describió en cualquiera de las realizaciones anteriores.

En una realización, R¹ es fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, sustituido en forma opcional; R³ es hidrógeno, o alquilo, alquenilo, alquinilo o heterociclilo, sustituido en forma opcional; y X, Y, R², R⁴ y R⁵ (cuando R⁵ está presente) son como se los describió en cualquiera de las realizaciones anteriores.

5 En una realización, R¹ es hidrógeno, o alquilo, alquenilo, alquinilo o heterociclilo, sustituido en forma opcional; R³ es fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, sustituido en forma opcional; y X, Y, R², R⁴ y R⁵ (cuando R⁵ está presente) son como se los describió en cualquiera de las realizaciones anteriores.

10 Más especialmente, los compuestos de utilidad para la presente invención se muestran en las siguientes Tabla I (compuestos de Fórmula Ia), Tabla II (compuestos de Fórmula Ib) y Tabla III (compuestos de Fórmula Ic):

TABLA I



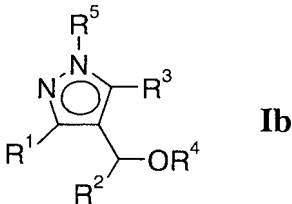
No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Punto de fusión o Pico/s de masa de MS
A1	4-Cl-Ph *	3-Pi	Ph	H	379/381
A2	4-Cl-Ph	3-Pi	4-Cl-Ph	H	413/415
A3	4-Cl-Ph	3-Pi	4-Cl-Ph	C(O)Me	
A4	3-Cl-Ph	3-Pi	Ph	H	379/381
A5	4-Cl-Ph	3-Pi	2-Cl-Ph	H	
A6	4-Cl-Ph	3-Pi	5-Cl, 2-Tiofenilo	H	
A7	4-Cl-Ph	3-Pi	3-Cl-Ph	H	
A8	4-Cl-Ph	3-Pi	5-Br, 2-Tiofenilo	H	
A9	2,4-Cl ₂ -Ph	3-Pi	3-Cl-Ph	C(O)Et	
A10	2,4-Cl ₂ -Ph	3-Pi	4-Cl-Ph	H	
A11	2,4-Cl ₂ -Ph	3-Pi	Ph	H	
A12	2,4-Cl ₂ -Ph	3-Pi	2-Cl-Ph	H	
A13	2,4-Cl ₂ -Ph	3-Pi	3-Cl-Ph	H	
A14	4-Cl-Ph	3-Pi	2,4-Cl ₂ -Ph	H	447/449

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Punto de fusión o Pico/s de masa de MS
A15	2-Cl-Ph	3-Pi	2,4-Cl ₂ -Ph	H	447/449
A16	3-Cl-Ph	3-Pi	2,4-Cl ₂ -Ph	H	
A17	4-Cl-Ph	5-Pirimi	4-Cl-Ph	H	
A18	4-Cl-Ph	5-Pirimi	2-Cl-Ph	H	
A19	4-Cl-Ph	5-Pirimi	3-Cl-Ph	H	
A20	2,4-Cl ₂ -Ph	5-Pirimi	4-Cl-Ph	H	
A21	2,4-Cl ₂ -Ph	5-Pirimi	2-Cl-Ph	H	
A22	2,4-Cl ₂ -Ph	5-Pirimi	3-Cl-Ph	H	
A23	4-Cl-Ph	5-Pirimi	2,4-Cl ₂ -Ph	H	
A24	2-Cl-Ph	5-Pirimi	2,4-Cl ₂ -Ph	H	
A25	3-Cl-Ph	5-Pirimi	2,4-Cl ₂ -Ph	H	
A26	2-F,4-Cl- Ph	5-Pirimi	4-Cl-Ph	H	
A27	2-F,4-Cl- Ph	5-Pirimi	2-Cl-Ph	H	
A28	2-F,4-Cl- Ph	5-Pirimi	3-Cl-Ph	H	
A29	2-F,4-Cl- Ph	3-Pi	4-Cl-Ph	H	
A30	2-F,4-Cl- Ph	3-Pi	2-Cl-Ph	H	
A31	2-F,4-Cl- Ph	3-Pi	3-Cl-Ph	H	
A32	2,4-F ₂ -Ph	5-Pirimi	4-Cl-Ph	H	
A33	2,4-F ₂ -Ph	5-Pirimi	2-Cl-Ph	H	
A34	2,4-F ₂ -Ph	5-Pirimi	3-Cl-Ph	H	
A35	4-Cl-Ph	4-F,3-Pi	2,4-Cl ₂ -Ph	H	
A36	2-Cl-Ph	4-Me,3-Pi	2,4-Cl ₂ -Ph	H	
A37	3-Cl-Ph	5-MeO,3-Pi	2,4-Cl ₂ -Ph	H	
A38	4-Cl-Ph	3-Pi	2,4-Cl ₂ -Ph	C(O)-c-Prop	
A39	2-Cl-Ph	3-Pi	2,4-Cl ₂ -Ph	H	
A40	3-Cl-Ph	3-Pi	5-Cl, 2-	H	

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Punto de fusión o Pico/s de masa de MS
			Tiofenilo		
A41	4-Cl-Ph	4-Me,5-Pirimi	4-Cl-Ph	H	
A42	4-Cl-Ph	4-MeO,5-Pirimi	2-Cl-Ph	H	
A43	4-Cl-Ph	5-Pirimi	3-CF ₃ -Ph	H	
A44	2-Tiofenilo	3-Pi	4-Cl-Ph	H	172-173°C
A45	4-Cl-Ph	3-Pi	2-Tiofenilo	H	
A46	2-Fur	3-Pi	2,4-Cl ₂ -Ph	H	
A47	2,4-Cl ₂ -Ph	3-Pi	2-Fur	H	
A48	3-Fur	3-Pi	2,4-Cl ₂ -Ph	H	
A49	2,4-Cl ₂ -Ph	3-Pi	3-Fur	H	
A50	c-Hx	3-Pi	4-Cl-Ph	H	
A51	c-Hx	3-Pi	2,4-F ₂ -Ph	H	
A52	2-Cl-Ph	3-Pi	c-Hx	H	
A53	2,4-Cl ₂ -Ph	3-Pi	c-Hx	H	
A54	i-Prop	3-Pi	4-Cl-Ph	H	
A55	2,4-Cl ₂ -Ph	3-Pi	i-Prop	H	
A56	2,4-Cl ₂ -Ph	3-Pi	i-Amilo	H	
A57	4-Cl-Ph	3-Pi	Et	H	
A58	4-Br-Ph	3-Pi	4-Cl-Ph	H	
A59	2,4-Cl ₂ -Ph	3-Pi	4-Cl-Ph	C(O)Me	
A60	Bn	3-Pi	4-Cl-Ph	H	
A61	2,4-Cl ₂ -Ph	3-Pi	4-Br-Ph	H	
A62	2-Tiofenilo	3-Pi	Ph	H	351
A63	2-Tiofenilo	3-Pi	2,4-Cl ₂ -Ph	H	419/421
A64	2-Tiofenilo	3-Pi	4-Br-Ph	H	187-188°C
A65	2-F-Ph	3-Pi	4-Cl-Ph	H	186-187°C
A66	2-F-Ph	3-Pi	Ph	H	363
A67	2-F-Ph	3-Pi	2,4-Cl ₂ -Ph	H	182-183°C
A68	2-F-Ph	3-Pi	4-Br-Ph	H	414/443
A69	4-Cl-Ph	3-Pi	4-Br-Ph	H	457/459
A70	4-Cl-Ph	3-Pi	2-F,4-Cl-Ph	H	431/433
A71	2-Tiofenilo	3-Pi	2-F,4-Cl-Ph	H	403/405

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Punto de fusión o Pico/s de masa de MS
A72	2-F-Ph	3-Pi	2-F,4-Cl-Ph	H	415/417
A73	3-Cl-Ph	3-Pi	4-Cl-Ph	H	413/415
A74	3-Cl-Ph	3-Pi	4-Br-Ph	H	457/459
A75	3-Cl-Ph	3-Pi	2-F,4-Cl-Ph	H	431/433
A76	2,4-F ₂ -Ph	3-Pi	Ph	H	381/382
A77	2,4-F ₂ -Ph	3-Pi	4-Cl-Ph	H	415/417
A78	2,4-F ₂ -Ph	3-Pi	4-Br-Ph	H	459/461
A79	2,4-F ₂ -Ph	3-Pi	2,4-Cl ₂ -Ph	H	449/451
A80	2,4-F ₂ -Ph	3-Pi	2-F,4-Cl-Ph	H	433/435
A81	2,4-F ₂ -Ph	3-Pirimi	2-F,4-Cl-Ph	H	184-185°C

TABLA II



No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Punto de fusión o Pico/s de masa de MS
B1	4-Cl-Ph	3-Pi	Ph	H	H	
B2	4-Cl-Ph	3-Pi	4-Cl-Ph	H	H	
B3	4-Cl-Ph	3-Pi	4-Cl-Ph	C(O)Me	Me	
B4	3-Cl-Ph	3-Pi	Ph	H	Me	
B5	4-Cl-Ph	3-Pi	2-Cl-Ph	H	Me	
B6	4-Cl-Ph	3-Pi	5-Cl, 2-Tiofenilo	H	Me	
B7	4-Cl-Ph	3-Pi	3-Cl-Ph	H	Me	
B8	4-Cl-Ph	3-Pi	5-Br, 2-Tiofenilo	H	Me	
B9	2,4-Cl ₂ -Ph	3-Pi	3-Cl-Ph	C(O)Et	Me	
B10	2,4-Cl ₂ -Ph	3-Pi	4-Cl-Ph	H	Me	

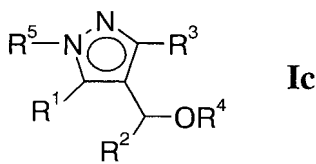
No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Punto de fusión o Pico/s de masa de MS
B11	2,4-Cl ₂ -Ph	3-Pi	Ph	H	Me	
B12	2,4-Cl ₂ -Ph	3-Pi	2-Cl-Ph	H	Me	
B13	2,4-Cl ₂ -Ph	3-Pi	3-Cl-Ph	H	Me	
B14	4-Cl-Ph	3-Pi	2,4-Cl ₂ -Ph	H	Me	
B15	2-Cl-Ph	3-Pi	2,4-Cl ₂ -Ph	H	Me	
B16	3-Cl-Ph	3-Pi	2,4-Cl ₂ -Ph	H	Me	
B17	4-Cl-Ph	5-Pirimi	4-Cl-Ph	H	Me	
B18	4-Cl-Ph	5-Pirimi	2-Cl-Ph	H	Me	
B19	4-Cl-Ph	5-Pirimi	3-Cl-Ph	H	Me	
B20	2,4-Cl ₂ -Ph	5-Pirimi	4-Cl-Ph	H	Me	
B21	2,4-Cl ₂ -Ph	5-Pirimi	2-Cl-Ph	H	Me	
B22	2,4-Cl ₂ -Ph	5-Pirimi	3-Cl-Ph	H	Me	
B23	4-Cl-Ph	5-Pirimi	2,4-Cl ₂ -Ph	H	Me	
B24	2-Cl-Ph	5-Pirimi	2,4-Cl ₂ -Ph	H	Me	
B25	3-Cl-Ph	5-Pirimi	2,4-Cl ₂ -Ph	H	Me	
B26	2-F,4-Cl- Ph	5-Pirimi	4-Cl-Ph	H	Me	
B27	2-F,4-Cl- Ph	5-Pirimi	2-Cl-Ph	H	Me	
B28	2-F,4-Cl- Ph	5-Pirimi	3-Cl-Ph	H	Me	
B29	2-F,4-Cl- Ph	3-Pi	4-Cl-Ph	H	Me	
B30	2-F,4-Cl- Ph	3-Pi	2-Cl-Ph	H	Me	
B31	2-F,4-Cl- Ph	3-Pi	3-Cl-Ph	H	Me	
B32	2,4-F ₂ -Ph	5-Pirimi	4-Cl-Ph	H	Me	
B33	2,4-F ₂ -Ph	5-Pirimi	2-Cl-Ph	H	Me	

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Punto de fusión o Pico/s de masa de MS
B34	2,4-F ₂ -Ph	5-Pirimi	3-Cl-Ph	H	Me	
B35	4-Cl-Ph	4-F,3-Pi	2,4-Cl ₂ -Ph	H	Me	
B36	2-Cl-Ph	4-Me,3-Pi	2,4-Cl ₂ -Ph	H	Me	
B37	3-Cl-Ph	5-MeO,3-Pi	2,4-Cl ₂ -Ph	H	Me	
B38	4-Cl-Ph	3-Pi	2,4-Cl ₂ -Ph	C(O)-c- Prop	Me	
B39	2-Cl-Ph	3-Pi	2,4-Cl ₂ -Ph	H	Me	
B40	3-Cl-Ph	3-Pi	5-Cl, 2-Tiofenilo	H	Me	
B41	4-Cl-Ph	4-Me,5- Pirimi	4-Cl-Ph	H	Me	
B42	4-Cl-Ph	4-MeO,5- Pirimi	2-Cl-Ph	H	Me	
B43	4-Cl-Ph	5-Pirimi	3-CF ₃ -Ph	H	Me	
B44	2-Tiofenilo	3-Pi	4-Cl-Ph	H	Me	
B45	4-Cl-Ph	3-Pi	2-Tiofenilo	H	Me	
B46	2-Fur	3-Pi	2,4-Cl ₂ -Ph	H	Me	
B47	2,4-Cl ₂ -Ph	3-Pi	2-Fur	H	Me	
B48	3-Fur	3-Pi	2,4-Cl ₂ -Ph	H	Me	
B49	2,4-Cl ₂ -Ph	3-Pi	3-Fur	H	Me	
B50	c-Hx	3-Pi	4-Cl-Ph	H	Me	
B51	c-Hx	3-Pi	2,4-F ₂ -Ph	H	Me	
B52	2-Cl-Ph	3-Pi	c-Hx	H	Me	
B53	2,4-Cl ₂ -Ph	3-Pi	c-Hx	H	Me	
B54	i-Prop	3-Pi	4-Cl-Ph	H	Me	
B55	2,4-Cl ₂ -Ph	3-Pi	i-Prop	H	Me	
B56	2,4-Cl ₂ -Ph	3-Pi	i-Amilo	H	Me	
B57	4-Cl-Ph	3-Pi	Et	H	Me	
B58	4-Br-Ph	3-Pi	4-Cl-Ph	H	Me	
B59	2,4-Cl ₂ -Ph	3-Pi	4-Cl-Ph	C(O)Me	Me	

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Punto de fusión o Pico/s de masa de MS
B60	Bn	3-Pi	4-Cl-Ph	H	Me	
B61	2,4-Cl ₂ -Ph	3-Pi	4-Br-Ph	H	Me	
B62	4-Cl-Ph	3-Pi	Ph	H	Me	
B63	4-Cl-Ph	3-Pi	Ph	H	Ph	
B64	4-Cl-Ph	3-Pi	4-Cl-Ph	C(O)Me	Et	
B65	4-Cl-Ph	3-Pi	3-Cl-Ph	H	H	
B66	4-Cl-Ph	3-Pi	3-Cl-Ph	H	Et	
B67	4-Cl-Ph	3-Pi	3-Cl-Ph	H	c- Prop	
B68	3-Cl-Ph	3-Pi	4-Cl-Ph	H	H	
B69	4-Cl-Ph	3-Pi	3-Cl-Ph	H	i- Prop	
B70	3-Cl-Ph	3-Pi	4-Cl-Ph	H	Me	
B71	3-Cl-Ph	3-Pi	4-Cl-Ph	H	Ph	
B72	2,4-Cl ₂ -Ph	3-Pi	4-Cl-Ph	H	H	
B73	2,4-Cl ₂ -Ph	3-Pi	Ph	H	H	
B74	2,4-Cl ₂ -Ph	3-Pi	2-Cl-Ph	H	H	
B75	2,4-Cl ₂ -Ph	3-Pi	3-Cl-Ph	H	H	
B76	2-F,4-Cl- Ph	5-Pirimi	4-Cl-Ph	H	H	
B77	2-F,4-Cl- Ph	5-Pirimi	2-Cl-Ph	H	H	
B78	2-F,4-Cl- Ph	5-Pirimi	3-Cl-Ph	H	H	
B79	2-F,4-Cl- Ph	3-Pi	4-Cl-Ph	H	H	
B80	4-Cl-Ph	5-Pirimi	2-F,4-Cl-Ph	H	H	
B81	2-Cl-Ph	5-Pirimi	2-F,4-Cl-Ph	H	H	
B82	3-Cl-Ph	5-Pirimi	2-F,4-Cl-Ph	H	H	

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Punto de fusión o Pico/s de masa de MS
B83	4-Cl-Ph	3-Pi	2-F,4-Cl-Ph	H	H	
B84	4-Br-Ph	3-Pi	4-OMe-Ph	H	Me	450/452
B85	4-Cl-Ph	3-Pi	4-Cl-Ph	H	Me	410/412
B86	2,4-F ₂ -Ph	3-Pi	2,4-F ₂ -Ph	H	Me	199-200°C
B87	4-Cl-Ph	3-Pi	2,4-F ₂ -Ph	H	Me	117-119°C
B88	4-F-Ph	3-Pi	4-Cl-Ph	H	Me	394/396
B89	3-F-Ph	3-Pi	4-Cl-Ph	H	Me	394/396
B90	2-F-Ph	3-Pi	4-Cl-Ph	H	Me	394/396
B91	4-Cl-Ph	3-Pi	4-Cl-Ph	H	Bn	486/488

TABLA III



No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Punto de fusión o Pico/s de masa de MS
C1	4-Cl-Ph	3-Pi	Ph	H	H	
C2	4-Cl-Ph	3-Pi	4-Cl-Ph	H	H	
C3	4-Cl-Ph	3-Pi	4-Cl-Ph	C(O)Me	Me	
C4	3-Cl-Ph	3-Pi	Ph	H	Me	
C5	4-Cl-Ph	3-Pi	2-Cl-Ph	H	Me	
C6	4-Cl-Ph	3-Pi	5-Cl, 2-Tiofenilo	H	Me	

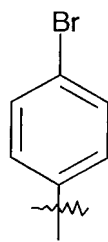
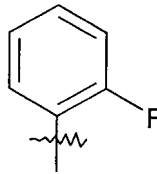
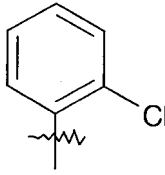
No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Punto de fusión o Pico/s de masa de MS
C7	4-Cl-Ph	3-Pi	3-Cl-Ph	H	Me	
C8	4-Cl-Ph	3-Pi	5-Br, 2- Tiofenilo	H	Me	
C9	2,4-Cl ₂ -Ph	3-Pi	3-Cl-Ph	C(O)Et	Me	
C10	2,4-Cl ₂ -Ph	3-Pi	4-Cl-Ph	H	Me	
C11	2,4-Cl ₂ -Ph	3-Pi	Ph	H	Me	
C12	2,4-Cl ₂ -Ph	3-Pi	2-Cl-Ph	H	Me	
C13	2,4-Cl ₂ -Ph	3-Pi	3-Cl-Ph	H	Me	
C14	4-Cl-Ph	3-Pi	2,4-Cl ₂ -Ph	H	Me	
C15	2-Cl-Ph	3-Pi	2,4-Cl ₂ -Ph	H	Me	
C16	3-Cl-Ph	3-Pi	2,4-Cl ₂ -Ph	H	Me	
C17	4-Cl-Ph	5-Pirimi	4-Cl-Ph	H	Me	
C18	4-Cl-Ph	5-Pirimi	2-Cl-Ph	H	Me	
C19	4-Cl-Ph	5-Pirimi	3-Cl-Ph	H	Me	
C20	2,4-Cl ₂ -Ph	5-Pirimi	4-Cl-Ph	H	Me	
C21	2,4-Cl ₂ -Ph	5-Pirimi	2-Cl-Ph	H	Me	
C22	2,4-Cl ₂ -Ph	5-Pirimi	3-Cl-Ph	H	Me	
C23	4-Cl-Ph	5-Pirimi	2,4-Cl ₂ -Ph	H	Me	
C24	2-Cl-Ph	5-Pirimi	2,4-Cl ₂ -Ph	H	Me	
C25	3-Cl-Ph	5-Pirimi	2,4-Cl ₂ -Ph	H	Me	
C26	2-F,4-Cl- Ph	5-Pirimi	4-Cl-Ph	H	Me	
C27	2-F,4-Cl- Ph	5-Pirimi	2-Cl-Ph	H	Me	
C28	2-F,4-Cl- Ph	5-Pirimi	3-Cl-Ph	H	Me	
C29	2-F,4-Cl- Ph	3-Pi	4-Cl-Ph	H	Me	
C30	2-F,4-Cl-	3-Pi	2-Cl-Ph	H	Me	

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Punto de fusión o Pico/s de masa de MS
	Ph					
C31	2-F,4-Cl- Ph	3-Pi	3-Cl-Ph	H	Me	
C32	2,4-F ₂ -Ph	5-Pirimi	4-Cl-Ph	H	Me	
C33	2,4-F ₂ -Ph	5-Pirimi	2-Cl-Ph	H	Me	
C34	2,4-F ₂ -Ph	5-Pirimi	3-Cl-Ph	H	Me	
C35	4-Cl-Ph	4-F,3-Pi	2,4-Cl ₂ -Ph	H	Me	
C36	2-Cl-Ph	4-Me,3-Pi	2,4-Cl ₂ -Ph	H	Me	
C37	3-Cl-Ph	5-MeO,3- Pi	2,4-Cl ₂ -Ph	H	Me	
C38	4-Cl-Ph	3-Pi	2,4-Cl ₂ -Ph	C(O)-c- Prop	Me	
C39	2-Cl-Ph	3-Pi	2,4-Cl ₂ -Ph	H	Me	
C40	3-Cl-Ph	3-Pi	5-Cl, 2- Tiofenilo	H	Me	
C41	4-Cl-Ph	4-Me,5- Pirimi	4-Cl-Ph	H	Me	
C42	4-Cl-Ph	4-MeO,5- Pirimi	2-Cl-Ph	H	Me	
C43	4-Cl-Ph	5-Pirimi	3-CF ₃ -Ph	H	Me	
C44	2-Tiofenilo	3-Pi	4-Cl-Ph	H	Me	
C45	4-Cl-Ph	3-Pi	2-Tiofenilo	H	Me	
C46	2-Fur	3-Pi	2,4-Cl ₂ -Ph	H	Me	
C47	2,4-Cl ₂ -Ph	3-Pi	2-Fur	H	Me	
C48	3-Fur	3-Pi	2,4-Cl ₂ -Ph	H	Me	
C49	2,4-Cl ₂ -Ph	3-Pi	3-Fur	H	Me	
C50	c-Hx	3-Pi	4-Cl-Ph	H	Me	
C51	c-Hx	3-Pi	2,4-F ₂ -Ph	H	Me	
C52	2-Cl-Ph	3-Pi	c-Hx	H	Me	

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Punto de fusión o Pico/s de masa de MS
C53	2,4-Cl ₂ -Ph	3-Pi	c-Hx	H	Me	
C54	i-Prop	3-Pi	4-Cl-Ph	H	Me	
C55	2,4-Cl ₂ -Ph	3-Pi	i-Prop	H	Me	
C56	2,4-Cl ₂ -Ph	3-Pi	i-Amilo	H	Me	
C57	4-Cl-Ph	3-Pi	Et	H	Me	
C58	4-Br-Ph	3-Pi	4-Cl-Ph	H	Me	
C59	2,4-Cl ₂ -Ph	3-Pi	4-Cl-Ph	C(O)Me	Me	
C60	Bn	3-Pi	4-Cl-Ph	H	Me	
C61	2,4-Cl ₂ -Ph	3-Pi	4-Br-Ph	H	Me	
C62	4-Cl-Ph	3-Pi	Ph	H	Me	
C63	4-Cl-Ph	3-Pi	Ph	H	Ph	
C64	4-Cl-Ph	3-Pi	4-Cl-Ph	C(O)Me	Et	
C65	4-Cl-Ph	3-Pi	3-Cl-Ph	H	H	
C66	4-Cl-Ph	3-Pi	3-Cl-Ph	H	Et	
C67	4-Cl-Ph	3-Pi	3-Cl-Ph	H	c-Prop	
C68	3-Cl-Ph	3-Pi	4-Cl-Ph	H	H	
C69	4-Cl-Ph	3-Pi	3-Cl-Ph	H	i-Prop	
C70	3-Cl-Ph	3-Pi	4-Cl-Ph	H	Me	
C71	3-Cl-Ph	3-Pi	4-Cl-Ph	H	Ph	
C72	2,4-Cl ₂ -Ph	3-Pi	4-Cl-Ph	H	H	
C73	2,4-Cl ₂ -Ph	3-Pi	Ph	H	H	
C74	2,4-Cl ₂ -Ph	3-Pi	2-Cl-Ph	H	H	
C75	2,4-Cl ₂ -Ph	3-Pi	3-Cl-Ph	H	H	
C76	2-F,4-Cl- Ph	5-Pirimi	4-Cl-Ph	H	H	
C77	2-F,4-Cl- Ph	5-Pirimi	2-Cl-Ph	H	H	
C78	2-F,4-Cl- Ph	5-Pirimi	3-Cl-Ph	H	H	

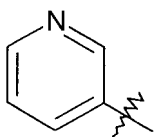
No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Punto de fusión o Pico/s de masa de MS
C79	2-F,4-Cl-Ph	3-Pi	4-Cl-Ph	H	H	
C80	4-Cl-Ph	5-Pirimi	2-F,4-Cl-Ph	H	H	
C81	2-Cl-Ph	5-Pirimi	2-F,4-Cl-Ph	H	H	
C82	3-Cl-Ph	5-Pirimi	2-F,4-Cl-Ph	H	H	
C83	4-Cl-Ph	3-Pi	2-F,4-Cl-Ph	H	H	
C84	2,4-F ₂ -Ph	3-Pi	4-Cl-Ph	H	Me	190-194°C
C85	4-Cl-Ph	3-Pi	4-F-Ph	H	Me	394/396
C86	3-F-Ph	3-Pi	4-Cl-Ph	H	Me	394/396
C87	2-F-Ph	3-Pi	4-Cl-Ph	H	Me	394/396

En la tabla anterior, cada abreviatura dada para R¹ hasta R⁵ significa lo siguiente:

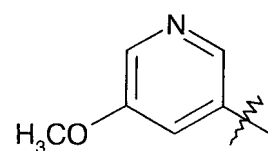
H	Hidrógeno	4-Br-Ph	
Me		2-F-Ph	
Et		2-Cl-Ph	

i-Prop		3-Cl-Ph	
i-Amilo		4-Cl-Ph	
C(O)Me		2,4-Cl2-Ph	
C(O)Et		2-F,4-Cl-Ph	
C(O)-c-Prop		2,4-F2-Ph	
c-Hx		3-CF3-Ph	
Bn		4-F,3-Pi	
Ph		4-Me,3-Pi	

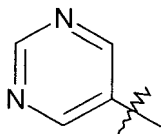
3-Pi



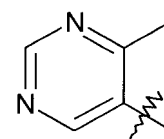
5-MeO,3-Pi



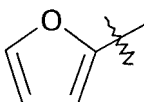
5-Pirimi



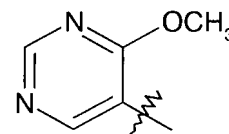
4-Me,5-Pirimi



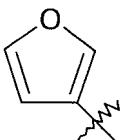
2-Fur



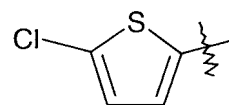
4-MeO,5-Pirimi



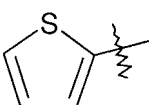
3-Fur



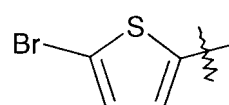
5-Cl, 2-Tiofenilo



2-Tiofenilo

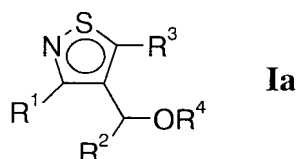


5-Br, 2-Tiofenilo



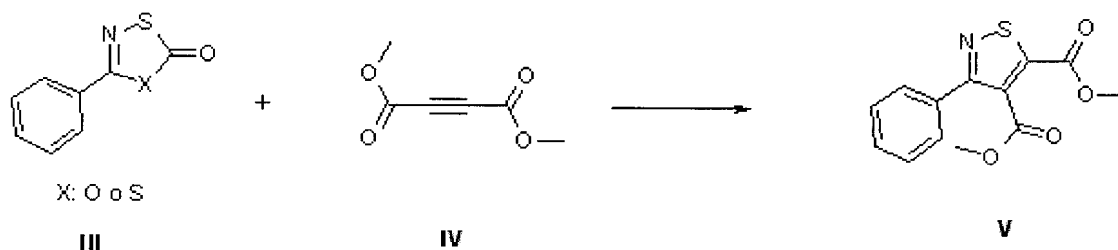
Los compuestos de la presente invención y que se utilizan en los métodos de la presente invención se pueden preparar, por ejemplo, siguiendo los esquemas de reacción y los métodos que se detallan a continuación. Los materiales iniciales que se emplean en la preparación de los compuestos de la presente invención se pueden adquirir en los proveedores comerciales habituales o se pueden preparar siguiendo métodos conocidos. Los materiales iniciales al igual que los intermediarios se pueden purificar antes de su uso en el paso posterior como lo establecen las metodologías de la técnica tales como cromatografía, cristalización, destilación y filtración.

Preparación de los compuestos de Fórmula Ia



Los métodos para la preparación de isotiazoles aparecen reseñados en Science of Synthesis (2002), 11, 507-572.

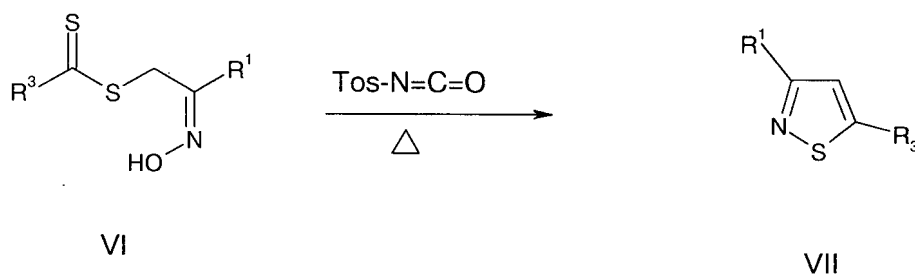
Los isotiazoles 3-sustituídos pueden prepararse por cicloadición 1,3-dipolar, como se describe en Synthetic Communications, 35(6), 807, 2005 o ARKIVOC (3), 121, 2002.



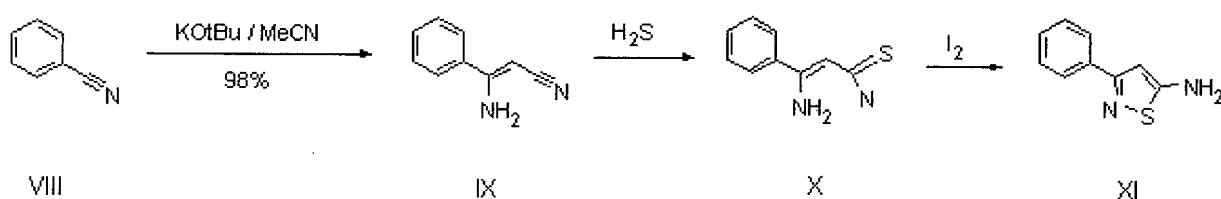
Los compuestos de la clase V se convierten a productos finales tal como se describe en los Ejemplos.

Otros intermediarios útiles para la preparación de compuestos de clase Ia se pueden consultar en las siguientes obras bibliográficas:

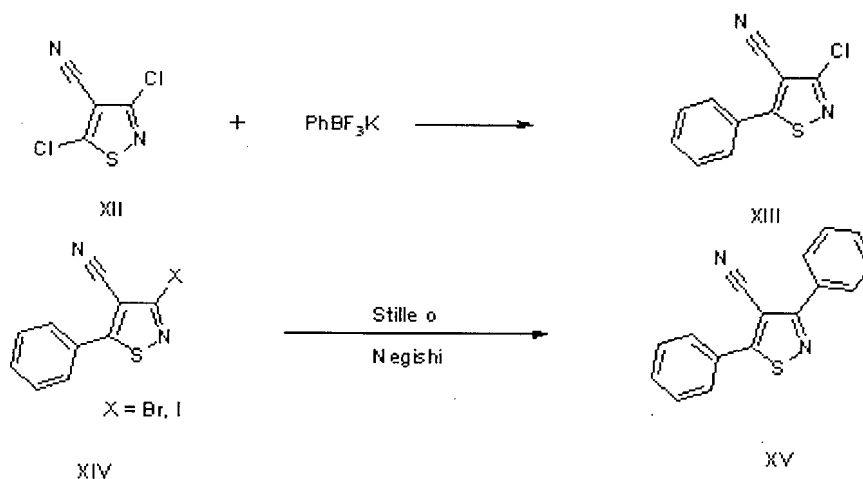
Chemistry Letters; 1984, 1691-92:



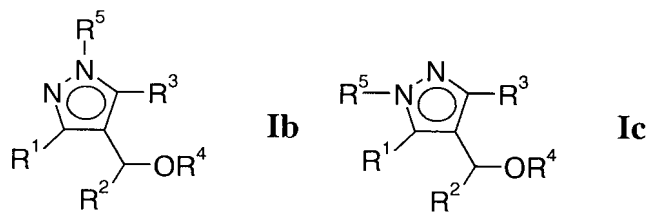
Journal of Heterocyclic Chemistry; 1989, 1575:



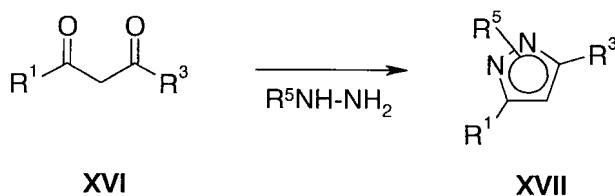
Se pueden llevar a cabo reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas con Pd para convertir los 3,5-dihalo-isotiazol-4-carbonitrilos XII en compuestos finales de Fórmula Ia. Los detalles experimentales de tales transformaciones pueden consultarse en Perk I, 2006, 3681:



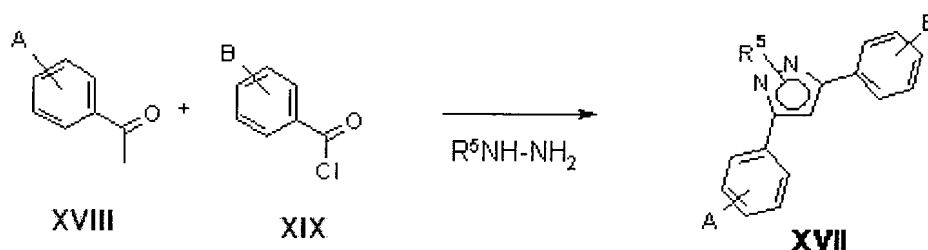
Preparación de compuestos de Fórmula Ib y Ic



Los pirazoles N-sustituídos XVII pueden prepararse sin dificultades generalmente como una mezcla de dos isómeros haciendo reaccionar 1,3-dicetonas (XVI) con hidrazina o derivados de hidrazina. (Advances in Heterocyclic Chemistry; 1966, 6, 347):

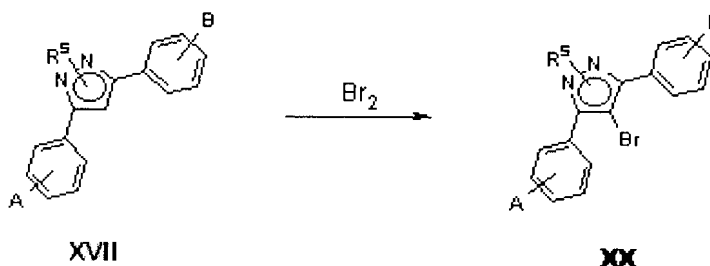


Por otra parte, las 1,3-dicetonas podrían prepararse directamente a partir de cetonas (XVIII) y cloruros ácidos (XIX) y luego convertirlas in situ en pirazoles agregando hidrazina o derivados de hidrazina (Organic Letters 2006, 8, 13, 2675):

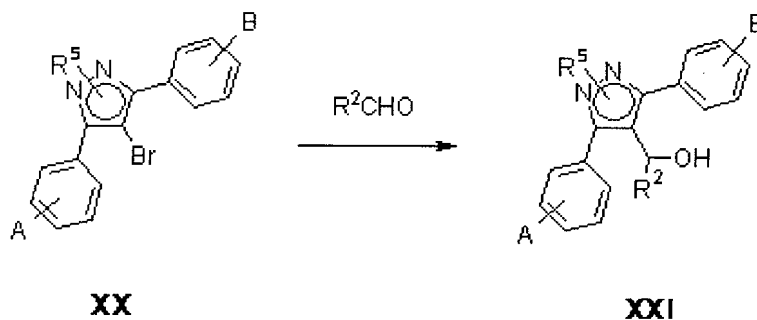


donde A y B son cualquier sustituyente en cualquier posición del anillo arilo.

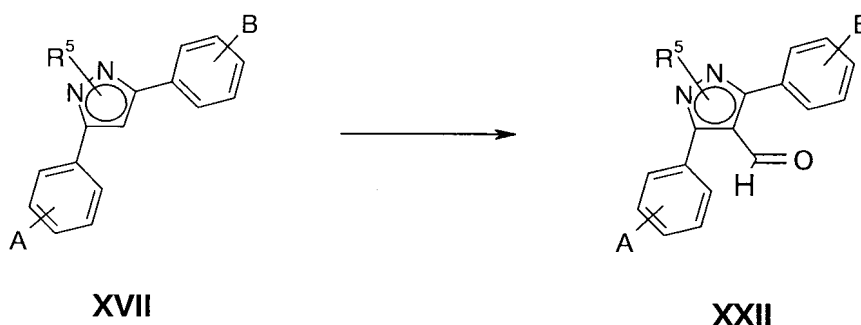
La bromación del intermediario XVII en C4 puede efectuarse en base a las condiciones que se describen en Journal of Heterocyclic Chemistry 2006, 43, 1669:



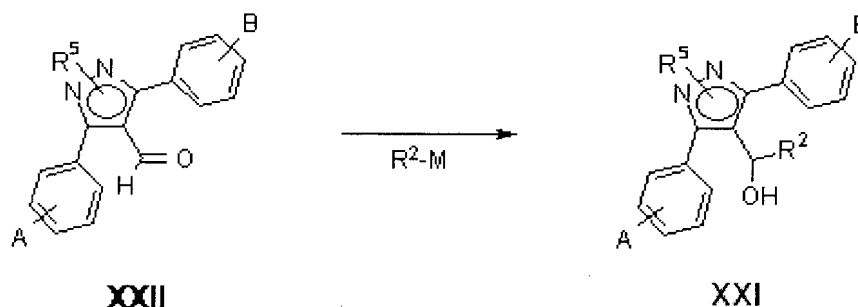
La metalación del intermediario XX en la posición 4 seguido de captura con un aldehído producirá compuestos de la clase XXI (Archiv der Pharmazie 1987, 320, 12, 1267):



Por otra parte, la formilación de Vilsmeier-Haack en XVII producirá en forma directa derivados de 4-formilo XXII (Journal of Medicinal Chemistry; 2003, 46, 1144):

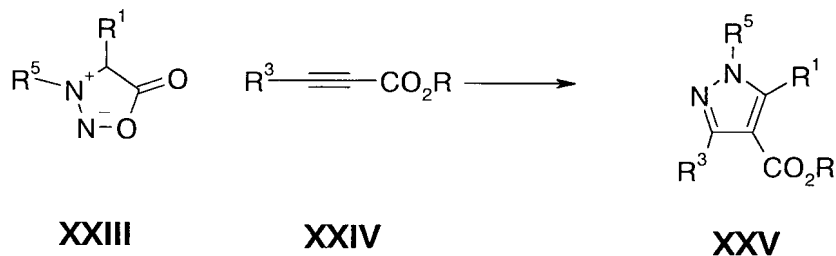


El Intermediario XXII puede reaccionar adicionalmente con una especie de Grignard o litiada para obtener los compuestos finales XXI:



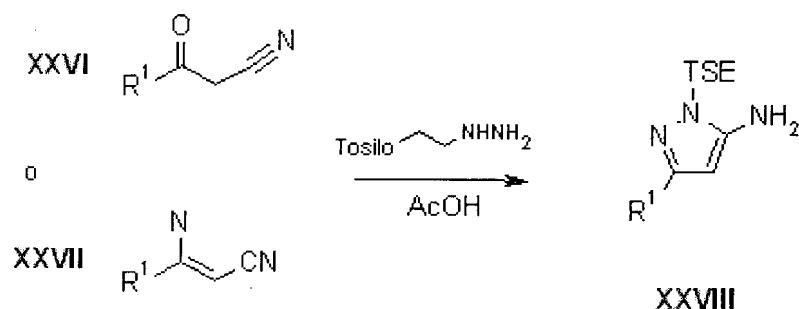
Otros intermediarios útiles para la preparación de compuestos de clase Ib o Ic aparecen en las siguientes obras y solicitudes de patente:

Chemische Berichte, 1968, 101, 536:

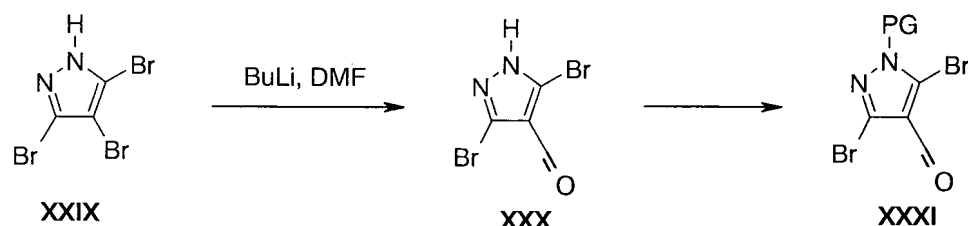


donde R es un grupo alquilo sustituido en forma opcional.

Tetrahedron 2004, 60, 901:



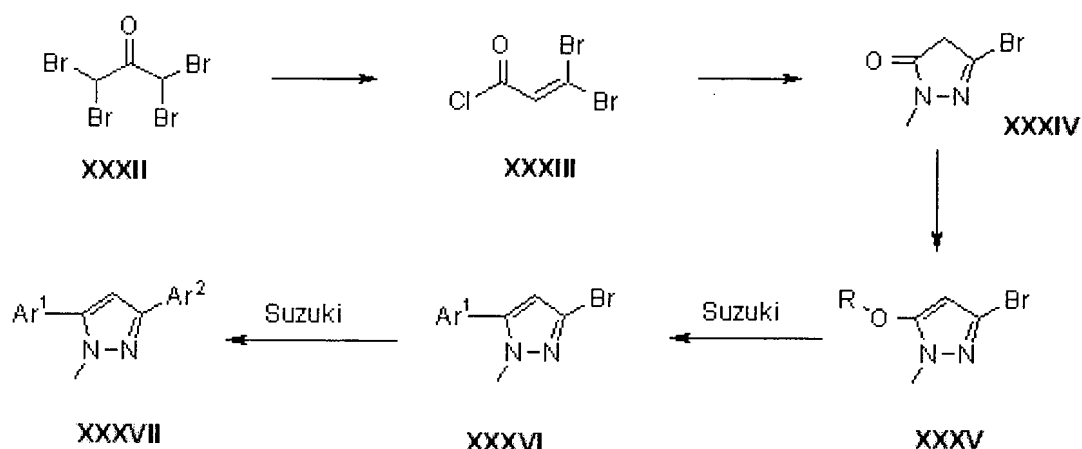
Publicación PCT Número WO 2006/092510:



donde PG es un grupo protector.

5

Synlett 2004, 5, 795 y la referencia citada en la misma:



donde R es CF_3SO_2 o $\text{C}_4\text{F}_4\text{SO}_2$ y Ar^1 y Ar^2 son grupos arilo sustituidos en forma opcional.

Se puede consultar una reseña sobre la síntesis de pirazoles en Advances in Heterocyclic Chemistry 1990, 48, 223-99.

Los compuestos de la presente invención son útiles en el control de hongos patogénicos que afectan a los vegetales cuando se los aplica a una planta o al material de propagación vegetal o al lugar (locus) en que se encuentran estos, en una cantidad eficaz como fungicida. En consecuencia, por lo tanto, la presente invención también proporciona un método para prevenir y/o controlar infecciones fúngicas en vegetales y/o material de propagación vegetal que consiste en aplicar a la planta o al material de propagación vegetal o al locus en que se encuentran los mismos, una cantidad eficaz como fungicida de un compuesto de Fórmula I.

La expresión 'material de propagación vegetal' alude a las partes generativas de una planta incluyendo semillas de toda clase (fruta, tubérculos, bulbos, granos, etc.), raíces, rizomas, esquejes, gajitos y otros. El material de propagación vegetal también puede referirse a plantas y plantas jóvenes que han de ser transplantadas luego de su germinación o después de brotar del suelo.

La expresión "locus" alude a los terrenos en que las plantas que han de ser tratadas se están desarrollando, o al lugar en que se sembrarán las semillas de plantas cultivadas o al lugar en cuyo suelo se colocará la semilla.

Los compuestos de la presente invención son de aplicación para combatir hongos fitopatogénicos de las siguientes clases: Fungi imperfecti (p. ej. Botrytis, Pyricularia, Helminthosporium, Fusarium, Septoria, Cercospora y Alternaria), Basidiomicetos (p. ej. Rhizoctonia, Hemileia, Puccinia), Ascomicetos (p. ej. Venturia y Erysiphe, Podosphaera, Monilinia, Uncinula y Pyrenophora) y Oomicetos (p. ej. Phytophthora, Pythium, Plasmopara). En particular, los compuestos de la presente invención se pueden usar para combatir Helminthosporium spp., Fusarium spp., Septoria spp., Cercospora spp., Alternaria spp., Rhizoctonia spp., Puccinia spp., Venturia spp., Erysiphe spp., Podosphaera spp., Monilinia spp., Uncinula spp. y Pyrenophora spp.

Los compuestos de la presente invención son adecuados para controlar enfermedades de origen fúngico en una variedad de plantas y en su material de propagación incluyendo, pero sin que constituya limitación, los siguientes cultivos específicos: cereales (trigo, cebada, centeno, avenas, maíz (incluso maíz forrajero, maíz pisingallo y maíz dulce), arroz, sorgo y otros cultivos relacionados); remolacha (remolacha azucarera y remolacha forrajera); plantas leguminosas (porotos, lentejas, arvejas, porotos de soja); oleaginosas (colza, mostaza, girasol); cucurbitáceas (zapallos, pepinos, melones); plantas de fibra (algodón, lino, cáñamo, yute); verduras (espinaca, lechuga, espárrago, repollos, zanahorias, berenjenas, cebollas, pimientos, tomates, papas, pimentón, okra); cultivos de plantaciones (bananas, frutales, árboles caucheros, semilleros de árboles), ornamentales (flores, arbustos, árboles de hoja ancha y siempreverdes, como las coníferas); además de otras plantas como por ejemplo vides, bayas de arbustos (como por ejemplo moras), bayas de tallo leñoso, arándanos agrios, menta, ruibarbo, menta verde, caña de azúcar y céspedes incluyendo, pero sin que constituya limitación, céspedes de estación fría (por ejemplo, pasto azul (*Poa* L.), tal como pasto azul de Kentucky (*Poa pratensis* L.), gramilla (*Poa trivialis* L.), pasto azul del Canadá (*Poa compressa* L.) y pastito de invierno (*Poa annua* L.);

céspedes Bent (*Agrostis* L.), como bent rastrero (*Agrostis palustris* Huds.), bent colonial (*Agrostis tenuis* Sibth.), bent aterciopelado (*Agrostis canina* L.) y pasto quila (*Agrostis alba* L.); festucas (*Festuca* L.), como festuca alta (*Festuca arundinacea* Schreb.), festuca de los prados (*Festuca elatior* L.) y festucas finas como festuca roja rastrera (*Festuca rubra* L.), festuca “chewings” (*Festuca rubra* var. *commutata* Gaud.), festuca de las ovejas (*Festuca ovina* L.) y festuca dura (*Festuca longifolia*); y raigrás (*Lolium* L.), como raigrás perenne (*Lolium perenne* L.) y raigrás anual (italiano) (*Lolium multiflorum* Lam.)) y céspedes de estación templada (por ejemplo, pasto de las Bermudas (*Cynodon* L. C. Rich), incluyendo pasto de las Bermudas híbrido y común; pastos *Zoysia* (*Zoysia* Willd.), gramillón (*Stenotaphrum secundatum* (Walt.) Kuntze); y ciempiés (*Eremochloa ophiuroides* (Munro.) Hack.)).

Además, cabe destacar que el término “cultivos” comprende aquellos cultivos que se han vuelto resistentes a las plagas y plaguicidas, incluyendo herbicidas o clases de herbicidas, como resultado de métodos convencionales de cultivo o de ingeniería genética. Por tolerancia p. ej. a los herbicidas se entiende una susceptibilidad disminuida al daño causado por un herbicida en particular cuando se compara con cultivos convencionales. Los cultivos pueden modificarse o cultivarse de modo que se tornen tolerantes, por ejemplo, a los inhibidores de HPPD tales como la mesotriona o inhibidores de EPSPS como por ejemplo el glifosato.

Los compuestos de Fórmula I pueden presentarse en forma no modificada o, de preferencia, se los puede incorporar en composiciones fungicidas. Generalmente, los compuestos de Fórmula I se formulan, por lo tanto, junto con portadores y adyuvantes que se emplean habitualmente en la técnica de la formulación, mediante métodos que el entendido en el arte de la formulación conoce bien.

La presente invención por consiguiente también se refiere a una composición para el control de infecciones fúngicas que contiene un compuesto de Fórmula I y un portador o diluyente aceptable para uso en agricultura.

La presente invención también se refiere a una composición para el control de infecciones fúngicas que contiene un compuesto de Fórmula I y un portador o diluyente aceptable para uso en agricultura que comprende además por lo menos un fungicida adicional.

La composición agroquímica contendrá en general de 0,1 a 99% en peso, preferiblemente de 0,1 a 95% en peso, del compuesto de Fórmula I, 99,9 a 1% en

peso, preferiblemente 99,8 a 5% en peso, de un adyuvante sólido o líquido, y de 0 a 25% en peso, preferiblemente de 0,1 a 25% en peso, de un surfactante.

Oportunamente, las composiciones agroquímicas de la presente invención se aplican con anterioridad al desarrollo de la enfermedad. Las tasas y la frecuencia de uso de las formulaciones son las que se emplean habitualmente en la técnica y dependerán del riesgo de infestación que pueda generar el hongo patógeno, la etapa de desarrollo en que se encuentra la planta y de la ubicación, regulación temporal y método de aplicación. Las proporciones convenientes de aplicación van normalmente de 5 g a 2 kg de ingrediente activo (i.a.) por hectárea (ha), preferiblemente de 10 g a 1 kg i.a./ha, mucho más preferiblemente de 20 g a 600 g i.a./ha. Cuando se utiliza en forma de agente empapador de semillas, las proporciones ideales de aplicación van de 10 mg a 1 g de sustancia activa por kg de semillas.

En la práctica, tal como se indicó más arriba, las composiciones agroquímicas que comprenden el compuesto de Fórmula I se aplican en forma de una formulación que contiene los distintos adyuvantes y portadores que se conocen o se utilizan en la industria. Por consiguiente, pueden estar formuladas como gránulos, como polvos humectables o solubles, como concentrados emulsionables, como pastas para recubrir, como polvillos, como productos de carácter fluido, como soluciones, como suspensiones o emulsiones, o como formas de liberación controlada, por ejemplo microcápsulas. Estas formulaciones se describen con mayor detalle más adelante en la presente y pueden contener una cantidad tan pequeña como 0,5% hasta tanto como aproximadamente 95% o más en peso del ingrediente activo. La cantidad óptima dependerá de la formulación, el equipo de aplicación y la naturaleza de los hongos patogénicos que atacan a la planta y que se han de controlar.

Los concentrados en suspensión son formulaciones acuosas en las que se encuentran partículas sólidas finamente divididas del compuesto activo en suspensión. Entre dichas formulaciones se incluyen agentes para evitar la sedimentación y agentes dispersantes y pueden incluir también un agente humectante para potenciar la actividad así como un antiespuma y un inhibidor del desarrollo de cristales. Para usarlos, estos concentrados se diluyen en agua y se aplican en general por pulverización en el área a tratar. La cantidad de ingrediente activo puede variar desde aproximadamente 0,5% a aproximadamente 95% de concentrado.

Los polvos hidratables se presentan en forma de partículas finamente divididas que se dispersan sin dificultades en agua o en otros portadores líquidos. Las partículas contienen el ingrediente activo retenido por una matriz sólida. Entre las matrices sólidas habituales se encuentran la tierra de fuller, las arcillas de caolín, las sílices y otros sólidos orgánicos o inorgánicos de fácil hidratación. Los polvos hidratables contienen en general aproximadamente 5% a aproximadamente 95% del ingrediente activo más una pequeña cantidad de agente hidratante, dispersante o emulsionante.

Los concentrados emulsionables son composiciones líquidas homogéneas dispersibles en agua o en otro líquido y pueden estar constituidos exclusivamente por el compuesto activo con un agente emulsionante líquido o sólido, o también pueden contener un portador líquido, tal como xileno, naftas aromáticas pesadas, isoforona y otros solventes orgánicos no volátiles. En la práctica, estos concentrados se dispersan en agua o en otro líquido y normalmente se aplican en forma pulverizada en el área a tratar. La cantidad de ingrediente activo puede oscilar desde aproximadamente 0,5% a aproximadamente 95% de concentrado.

Las formulaciones granuladas abarcan tanto extrudidos como partículas relativamente gruesas y se aplican generalmente sin dilución en el área en que se requiere el control de hongos patogénicos que atacan a los vegetales. Entre los portadores que habitualmente se usan en las formulaciones granuladas se incluyen arena, tierra de fuller, arcilla atapulgita, arcillas de bentonita, arcilla montmorillonita, vermiculita, perlita, carbonato de calcio, ladrillo, piedra pómez, pirofilita, caolín, dolomita, yeso, aserrín, marlos de maíz molidos, cáscaras de maní molidas, azúcares, cloruro de sodio, sulfato de sodio, silicato de sodio, borato de sodio, magnesia, mica, óxido de hierro, óxido de zinc, óxido de titanio, óxido de antimonio, criolita, yeso, tierra diatomácea, sulfato de calcio y otros materiales orgánicos o inorgánicos que absorben o que pueden recubrirse con el compuesto activo. Las formulaciones granuladas contienen en general aproximadamente 5% a aproximadamente 25% de ingredientes activos entre los que se pueden encontrar agentes tensioactivos tales como naftas aromáticas pesadas, querosén y otras fracciones de petróleo, o aceites vegetales; y/o aglutinantes tales como dextrinas, gomas o resinas sintéticas.

Los polvillos son mezclas de buena fluidez del ingrediente activo con sólidos finamente divididos tales como talco, arcillas, harinas y otros sólidos orgánicos e inorgánicos que actúan como dispersantes y portadores.

Las microcápsulas consisten generalmente en gotitas o gránulos del ingrediente activo metidas en una cubierta porosa inerte que permite la salida del material atrapado hacia el medio circundante en proporciones controladas. Las gotitas encapsuladas son de aproximadamente 1 a 50 micrones de diámetro en general. El líquido atrapado constituye en general aproximadamente 50 a 95% del peso de la cápsula y puede incluir solvente además del compuesto activo. Los gránulos encapsulados son habitualmente gránulos porosos con membranas porosas que actúan como sellos de las aberturas que constituyen los poros del gránulo, reteniendo la especie activa en forma líquida dentro de los poros del gránulo. Los gránulos habitualmente varían de 1 milímetro a 1 centímetro y preferiblemente 1 a 2 milímetros de diámetro. Los gránulos se forman por extrusión, aglomeración o prilling (formación de esferas por cristalización por pulverización), o se forman naturalmente. Ejemplos de estos materiales son: vermiculita, arcilla sinterizada, caolín, arcilla atapulgita, aserrín y carbón granulado. Los materiales de la cubierta o membrana son gomas naturales y sintéticas, materiales celulósicos, copolímeros de estireno-butadieno, poliacrilonitrilos, poliacrilatos, poliésteres, poliamidas, poliureas, poliuretanos y xantatos de almidón.

Otras formulaciones que también resultan útiles en aplicaciones agroquímicas son las soluciones simples del ingrediente activo en un solvente en el que resulta totalmente soluble a la concentración deseada, tal como acetona, naftalenos alquilados, xileno y otros solventes orgánicos. También se pueden usar los pulverizadores presurizados, donde el ingrediente activo se dispersa en forma finamente dividida como resultado de la vaporización de un portador solvente dispersante de bajo punto de ebullición.

Los adyuvantes y portadores adecuados para uso en agricultura y que resultan útiles para formular las composiciones de la presente invención en los tipos de formulación anteriormente descriptos son bien conocidos por los capacitados en la técnica. En la siguiente lista, sin carácter limitativo, se encuentran ejemplos adecuados de estas distintas clases.

Entre los portadores líquidos que pueden emplearse se incluyen agua, tolueno, xileno, nafta de petróleo, aceites de oleaginosas, acetona, metil etil cetona, ciclohexanona, anhídrido acético, acetonitrilo, acetofenona, acetato de amilo, 2-butanona, clorobenceno, ciclohexano, ciclohexanol, acetatos de alquilo, diacetonalcohol, 1,2-dicloropropano, dietanolamina, p-dietilbenceno, dietilen glicol, dietilen glicol abietato, dietilen glicol butil éter, dietilen glicol etil éter, dietilen glicol

metil éter, N,N-dimetil formamida, dimetil sulfóxido, 1,4-dioxano, dipropilen glicol, dipropilen glicol metil éter, dipropilen glicol dibenzoato, diproxitol, alquil pirrolidinona, acetato de etilo, 2-etil hexanol, carbonato de etileno, 1,1,1-tricloroetano, 2-heptanona, alfa pineno, d-limoneno, etilen glicol, etilen glicol butil éter, etilen glicol metil éter, gamma-butirolactona, glicerol, glicerol diacetato, glicerol monoacetato, glicerol triacetato, hexadecano, hexilen glicol, acetato de isoamilo, acetato de isobornilo, isooctano, isoforona, isopropil benceno, miristato de isopropilo, ácido láctico, laurilamina, óxido de mesitilo, metoxi-propanol, metil isoamil cetona, metil isobutil cetona, laurato de metilo, octanoato de metilo, oleato de metilo, cloruro de metileno, m-xileno, n-hexano, n-octilamina, ácido octadecanoico, octilo amina acetato, ácido oleico, oleilamina, o-xileno, fenol, polietilen glicol (PEG400), ácido propiónico, propilen glicol, propilen glicol monometil éter, p-xileno, tolueno, fosfato de trietilo, trietilen glicol, ácido xilen sulfónico, parafina, aceite mineral, tricloroetileno, percloroetileno, acetato de etilo, acetato de amilo, acetato de butilo, metanol, etanol, isopropanol, y alcoholes de peso molecular más alto tal como alcohol amílico, alcohol tetrahidrofurfurílico, hexanol, octanol, etc., etilen glicol, propilen glicol, glicerina, N-metil-2-pirrolidinona, y otros. El agua es en general el portador por excelencia para la dilución de los concentrados.

Entre los portadores sólidos adecuados se cuentan talco, dióxido de titanio, arcilla pirofilita, sílice, arcilla atapulgita, kieselguhr, tiza, tierra diatomácea, cal, carbonato de calcio, arcilla bentonita, tierra de fuller, cáscaras de semillas de algodón, harina de trigo, harina de soja, piedra pómez, aserrín, harina de cáscara de nuez, lignina y otros.

Hay una amplia variedad de agentes tensioactivos que se emplean con ventajas en dichas composiciones tanto sólidas como líquidas, especialmente aquellas destinadas a diluirse con portador antes de la aplicación. Cuando se los utiliza, estos agentes constituyen normalmente 0,1% a 15% en peso de la formulación. Pueden ser de carácter aniónico, catiónico, no iónico o polimérico y se pueden emplear como agentes emulsionantes, agentes humectantes, agentes de suspensión o para otros fines. Entre los agentes tensioactivos típicos se incluyen sales de sulfatos de alquilo, tales como lauril sulfato de dietanolamonio; sales de alquilarilsulfonato, tales como dodecilbencensulfonato de calcio; productos de la adición de alquilfenol-óxido de alquileo, tales como nonilfenol-C.sub. 18 etoxilato; productos de la adición de alcohol-óxido de alquileo, tales como alcohol tridecílico -C.sub. 16 etoxilato; jabones, tales como estearato de

sodio; sales de alquilnaftalensulfonato, tales como dibutilnaftalensulfonato de sodio; dialquil ésteres de sales de sulfosuccinato, tales como di(2-etilhexil) sulfosuccinato de sodio; ésteres de sorbitol, tales como oleato de sorbitol; aminas cuaternarias, tales como cloruro de lauril trimetilamonio; polietilen glicol ésteres de ácidos grasos, tales como estearato de polietilen glicol; copolímeros en bloque de óxido de etileno y óxido de propileno; y sales de ésteres de mono y dialquil fosfato.

Otros adyuvantes que se utilizan comúnmente en las composiciones para uso en agricultura incluyen inhibidores de la cristalización, modificadores de la viscosidad, agentes de suspensión, modificadores de las gotitas pulverizadas, pigmentos, antioxidantes, agentes espumantes, agentes antiespumantes, agentes bloqueantes de la luz, agentes de compatibilidad, agentes antiespuma, agentes secuestrantes, agentes neutralizantes y búferes, inhibidores de la corrosión, tinturas, desodorantes, agentes para esparcir, auxiliares de la penetración, micronutrientes, emolientes, lubricantes, agentes aglutinantes, y otros.

Por otra parte, además, se pueden combinar otros ingredientes o composiciones que actúan como biocidas con el compuesto de Fórmula I y usarlos en los métodos de la presente invención y aplicarlos de manera simultánea o consecutiva con el compuesto de Fórmula I. Cuando se aplican de manera simultánea, estos otros ingredientes activos pueden formularse junto con el compuesto de Fórmula I o mezclarlos por ejemplo, en el depósito pulverizador. Estos otros ingredientes activos como biocidas pueden ser fungicidas, herbicidas, insecticidas, bactericidas, acaricidas, nematocidas y/o reguladores del crecimiento vegetal. En consecuencia, la presente invención proporciona una composición que comprende (i) un compuesto de Fórmula I y otro fungicida, (ii) un compuesto de Fórmula I y un herbicida, (iii) un compuesto de Fórmula I y un insecticida, (iv) un compuesto de Fórmula I y un bactericida; (v) un compuesto de Fórmula I y un acaricida, (vi) un compuesto de Fórmula I y un nematocida y/o (vii) un compuesto de Fórmula I y un regulador del crecimiento vegetal. Además, los compuestos de la presente invención se pueden aplicar también con uno o más inductores de la resistencia adquirida de modo sistémico (inductor "SAR"). Los inductores SAR son conocidos y aparecen descritos en, por ejemplo, la Patente Estadounidense No. 6.919.298 e incluyen, por ejemplo, salicilatos y el inductor SAR de venta comercial acibenzolar-S-metilo.

En particular, la composición protegida por la presente invención incluye, pero sin constituir limitación alguna, composiciones que comprenden un compuesto de Fórmula I y acibenzolar (CGA245704), un compuesto de Fórmula I

y ancimidol, un compuesto de Fórmula I y alanicarb, un compuesto de Fórmula I y aldimorf, un compuesto de Fórmula I y amisulbrom, un compuesto de Fórmula I y anilazina, un compuesto de Fórmula I y azaconazol, un compuesto de Fórmula I y azoxistrobina, un compuesto de Fórmula I y benalaxilo, un compuesto de Fórmula I y bentiavalicarb, un compuesto de Fórmula I y benomilo, un compuesto de Fórmula I y biloxazol, un compuesto de Fórmula I y bitertanol, un compuesto de Fórmula I y bixafen, un compuesto de Fórmula I y blasticidina S, un compuesto de Fórmula I y boscalida, un compuesto de Fórmula I y bromuconazol, un compuesto de Fórmula I y bupirimato, un compuesto de Fórmula I y captafol, un compuesto de Fórmula I y captan, un compuesto de Fórmula I y carbendazim, un compuesto de Fórmula I y carbendazim, un compuesto de Fórmula I y clorhidrato, un compuesto de Fórmula I y carboxina, un compuesto de Fórmula I y carpropamid, un compuesto de Fórmula I y carvona, un compuesto de Fórmula I y CGA41396, un compuesto de Fórmula I y CGA41397, un compuesto de Fórmula I y quinometionato, un compuesto de Fórmula I y cloroneb, un compuesto de Fórmula I y clorotalonilo, un compuesto de Fórmula I y clorozolinato, un compuesto de Fórmula I y clozilación, un compuesto de Fórmula I y compuestos que contienen cobre tales como oxiclورو de cobre, oxiquinolato de cobre, sulfato de cobre, talato de cobre y mezcla Bordeaux, un compuesto de Fórmula I y ciflufenamida, un compuesto de Fórmula I y cimoxanilo, un compuesto de Fórmula I y ciproconazol, un compuesto de Fórmula I y ciprodinil, un compuesto de Fórmula I y debacarb, un compuesto de Fórmula I y 1,1'-dióxido de di-2-piridil disulfuro, un compuesto de Fórmula I y diclofluanid, un compuesto de Fórmula I y diclomezina, un compuesto de Fórmula I y diclozolina, un compuesto de Fórmula I y diclona, un compuesto de Fórmula I y diclorán, un compuesto de Fórmula I y diclocimet, un compuesto de Fórmula I y dietofencarb, un compuesto de Fórmula I y difenoconazol, un compuesto de Fórmula I y difenzocuat, un compuesto de Fórmula I y diflumetorim, un compuesto de Fórmula I y tiofosfato de O,O-di-iso-propil-S-bencilo, un compuesto de Fórmula I y dimefluazol, un compuesto de Fórmula I y dimetconazol, un compuesto de Fórmula I y dimetomorf, un compuesto de Fórmula I y dimetirimol, un compuesto de Fórmula I y dimoxistrobina, un compuesto de Fórmula I y diniconazol, un compuesto de Fórmula I y dinocap, un compuesto de Fórmula I y ditianona, un compuesto de Fórmula I y cloruro de dodecil dimetil amonio, un compuesto de Fórmula I y dodemorf, un compuesto de Fórmula I y dodina, un compuesto de Fórmula I y doguadina, un compuesto de Fórmula I y edifenfós, un compuesto de Fórmula I y enestrobin, un compuesto de

Fórmula I y epoxiconazol, un compuesto de Fórmula I y etaboxam, un compuesto de Fórmula I y etirimol, un compuesto de Fórmula I y etridiazol, un compuesto de Fórmula I y famoxadona, un compuesto de Fórmula I y fenamidona (RPA407213), un compuesto de Fórmula I y fenarimol, un compuesto de Fórmula I y fenbuconazol, un compuesto de Fórmula I y fenfuram, un compuesto de Fórmula I y fenhexamid (KBR2738), un compuesto de Fórmula I y fenoxanil, un compuesto de Fórmula I y fenciclonil, un compuesto de Fórmula I y fenpropidin, un compuesto de Fórmula I y fenpropimorf, un compuesto de Fórmula I y acetato de fentín, un compuesto de Fórmula I y hidróxido de fentín, un compuesto de Fórmula I y ferbam, un compuesto de Fórmula I y ferimzona, un compuesto de Fórmula I y fluazinam, un compuesto de Fórmula I y fluopicolida, un compuesto de Fórmula I y fludioxonil, un compuesto de Fórmula I y fluoxastrobina, un compuesto de Fórmula I y flumetover, un compuesto de Fórmula I y SYP-LI90 (flumorf), un compuesto de Fórmula I y fluopiram, un compuesto de Fórmula I y fluorimida, un compuesto de Fórmula I y fluquinconazol, un compuesto de Fórmula I y flusilazol, un compuesto de Fórmula I y flusulfamida, un compuesto de Fórmula I y flutolanil, un compuesto de Fórmula I y flutriafol, un compuesto de Fórmula I y folpet, un compuesto de Fórmula I y fosetil-aluminio, un compuesto de Fórmula I y fuberidazol, un compuesto de Fórmula I y furalaxil, un compuesto de Fórmula I y furametpir, un compuesto de Fórmula I y guazatina, un compuesto de Fórmula I y hexaconazol, un compuesto de Fórmula I y hidroxiiisoxazol, un compuesto de Fórmula I y himexazol, un compuesto de Fórmula I e IKF-916 (ciazofamid), un compuesto de Fórmula I y imazalil, un compuesto de Fórmula I e imibenconazol, un compuesto de Fórmula I e iminoctadina, un compuesto de Fórmula I y triacetato de iminoctadina, un compuesto de Fórmula I e ipconazol, un compuesto de Fórmula I e iprobenfós, un compuesto de Fórmula I e iprodiona, un compuesto de Fórmula I e iprovalicarb (SZX0722), un compuesto de Fórmula I e isopropanil butil carbamato, un compuesto de Fórmula I e isoprotiolano, un compuesto de Fórmula I y kasugamicina, un compuesto de Fórmula I y kresoxim-metilo, un compuesto de Fórmula I y LY186054, un compuesto de Fórmula I y LY211795, un compuesto de Fórmula I y LY248908, un compuesto de Fórmula I y maneb, un compuesto de Fórmula I y mancobre, un compuesto de Fórmula I y mancozeb, un compuesto de Fórmula I y mandipropamid, un compuesto de Fórmula I y mefenoxam, un compuesto de Fórmula I y mepanipirim, un compuesto de Fórmula I y mepronil, un compuesto de Fórmula I y metalaxilo, un compuesto de Fórmula I y metconazol, un compuesto de Fórmula I y metasulfocarb, un compuesto de Fórmula I y

metiram, un compuesto de Fórmula I y metiram-zinc, un compuesto de Fórmula I y metominostrobin, un compuesto de Fórmula I y metrafenona, un compuesto de Fórmula I y miclobutanil, un compuesto de Fórmula I y miclozolina, un compuesto de Fórmula I y neoasozin, un compuesto de Fórmula I y dimetilditiocarbamato de níquel, un compuesto de Fórmula I y nitrotaI-isopropilo, un compuesto de Fórmula I y nuarimol, un compuesto de Fórmula I y ofurace, un compuesto de Fórmula I y compuestos de organomercurio, un compuesto de Fórmula I y orisastrobina, un compuesto de Fórmula I y oxadixilo, un compuesto de Fórmula I y oxasulfurón, un compuesto de Fórmula I y oxina-cobre, un compuesto de Fórmula I y ácido oxolínico, un compuesto de Fórmula I y oxpoconazol, un compuesto de Fórmula I y oxicarboxina, un compuesto de Fórmula I y pefurazoato, un compuesto de Fórmula I y penconazol, un compuesto de Fórmula I y pencicurón, un compuesto de Fórmula I y pentiopirad, un compuesto de Fórmula I y óxido de fenazina, un compuesto de Fórmula I y fosdifeno, un compuesto de Fórmula I y ácidos fosforosos, un compuesto de Fórmula I y ftalida, un compuesto de Fórmula I y picoxistrobina (ZA1963), un compuesto de Fórmula I y polioxina D, un compuesto de Fórmula I y poliram, un compuesto de Fórmula I y probenazol, un compuesto de Fórmula I y procloraz, un compuesto de Fórmula I y procimidona, un compuesto de Fórmula I y propamocarb, un compuesto de Fórmula I y propiconazol, un compuesto de Fórmula I y propineb, un compuesto de Fórmula I y ácido propiónico, un compuesto de Fórmula I y proquinazid, un compuesto de Fórmula I y protioconazol, un compuesto de Fórmula I y piraclostrobina, un compuesto de Fórmula I y pirazofós, un compuesto de Fórmula I y piribencarb, un compuesto de Fórmula I y pirifenox, un compuesto de Fórmula I y pirimetanil, un compuesto de Fórmula I y piroquilona, un compuesto de Fórmula I y piroxifur, un compuesto de Fórmula I y pirrolnitrina, un compuesto de Fórmula I y compuestos de amonio cuaternario, un compuesto de Fórmula I y quinometionato, un compuesto de Fórmula I y quinoxifeno, un compuesto de Fórmula I y quintoceno, un compuesto de Fórmula I y siltiofam, un compuesto de Fórmula I y simeconazol, un compuesto de Fórmula I y sipconazol (F-155), un compuesto de Fórmula I y pentaclorofenato de sodio, un compuesto de Fórmula I y espiroxamina, un compuesto de Fórmula I y estreptomicina, un compuesto de Fórmula I y azufre, un compuesto de Fórmula I y tebuconazol, un compuesto de Fórmula I y tecloftalam, un compuesto de Fórmula I y tecnaceno, un compuesto de Fórmula I y tetraconazol, un compuesto de Fórmula I y tiabendazol, un compuesto de Fórmula I y tifluzamid, un compuesto de Fórmula I y 2-(tiocianometiltio)benzotiazol, un

compuesto de Fórmula I y tiofanato-metilo, un compuesto de Fórmula I y tiram, un compuesto de Fórmula I y tiadinilo, un compuesto de Fórmula I y timibenconazol, un compuesto de Fórmula I y tolclofos-metilo, un compuesto de Fórmula I y tolilfluanid, un compuesto de Fórmula I y triadimefón, un compuesto de Fórmula I y triadimenol, un compuesto de Fórmula I y triazbutilo, un compuesto de Fórmula I y triazóxido, un compuesto de Fórmula I y triciclazol, un compuesto de Fórmula I y tridemorf, un compuesto de Fórmula I y trifloxistrobina (CGA279202), un compuesto de Fórmula I y triforina, un compuesto de Fórmula I y triflumizol, un compuesto de Fórmula I y triticonazol, un compuesto de Fórmula I y validamicina A, un compuesto de Fórmula I y vapam, un compuesto de Fórmula I y valifenal un compuesto de Fórmula I y vinclozolina, un compuesto de Fórmula I y zineb, un compuesto de Fórmula I y ziram, un compuesto de Fórmula I y zoxamida, un compuesto de Fórmula I y 3-[5-(4-clorofenil)-2,3-dimetilisoxazolidin-3-il]piridina, un compuesto de Fórmula I y 5-cloro-7-(4-metilpiperidin-1-il)-6-(2,4,6-trifluorfenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina y un compuesto de Fórmula I y N-(4-cloro-2-nitrofenil)-N-etil-4-metil-benzulfonamida.

Las formulaciones de la presente invención y que se usan en los métodos de la presente invención pueden aplicarse en las áreas donde se desea efectuar un control con métodos convencionales tales como pulverización, atomización, espolvoreo, dispersión, revestimiento o riego. Las composiciones líquidas y en polvo, por ejemplo, pueden aplicarse mediante el uso de espolvoreadores motrices, pulverizadores de escobilla y manuales y espolvoreadores a pulverizador. Las formulaciones también pueden aplicarse desde aviones en forma de polvos o pulverización o mediante aplicaciones con mecha de soga. Un método preferido para aplicar la formulación de la presente invención es la aplicación foliar. Además, tanto las formulaciones sólidas como las líquidas también pueden aplicarse al suelo del locus de la planta que se ha de tratar permitiendo al ingrediente activo que ingrese en la planta a través de las raíces. Las formulaciones de la presente invención pueden usarse asimismo en aplicaciones de revestimiento sobre el material de propagación vegetal para brindar protección contra las infecciones provocadas por hongos en el material de propagación vegetal así como contra hongos fitopatogénicos que habitan el suelo. Oportunamente, el ingrediente activo puede aplicarse al material de propagación vegetal para protegerlo impregnando el material de propagación vegetal, en particular, semillas, ya sea con una formulación líquida del fungicida o recubriéndolo con una formulación sólida. En casos especiales, son posibles

también otros tipos de aplicación, por ejemplo, el tratamiento específico de esquejes o vástagos de plantas cuya finalidad es la propagación. Se hace notar que, a pesar de que se prefiere formular los productos comerciales en forma de concentrados, el consumidor final usa habitualmente las formulaciones diluidas.

5 Además, los compuestos de Fórmula I resultan útiles en general como fungicidas y, por lo tanto, también pueden emplearse en métodos para controlar hongos patogénicos en áreas relacionadas, por ejemplo para proteger materiales técnicos, en el almacenamiento de alimentos o en el mantenimiento de la higiene. En tal sentido, la presente invención proporciona asimismo el uso de un
10 compuesto de Fórmula I para prevenir y/o controlar infecciones fúngicas en materiales técnicos, en el almacenamiento de alimentos o en el mantenimiento de la higiene. Asimismo, la presente invención también proporciona un método para controlar y/o prevenir la infestación de materiales técnicos por parte de hongos que consiste en aplicar el compuesto de Fórmula I al material técnico o al lugar en
15 que se encuentra el mismo en una cantidad eficaz como fungicida.

 “Materiales técnicos” abarca, pero sin constituir limitación alguna, materiales orgánicos e inorgánicos tales como madera, papel, cuero, fibras naturales y sintéticas, mezclas compuestas de los mismos tales como aglomerado, madera terciada, tablas de fibra prensada para paredes, y otras, telas tejidas y no tejidas,
20 superficies y materiales de obra (p. ej. material de construcción), superficies y materiales de sistemas de refrigeración y calefacción, superficies y materiales de sistemas de ventilación y aire acondicionado, y otros. Los compuestos y combinaciones de acuerdo con la presente invención pueden aplicarse a dichos materiales o superficies en una cantidad eficaz para inhibir o prevenir efectos
25 inconvenientes tales como podredumbre, decoloración o mohos de manera similar a la descrita anteriormente aquí. Las estructuras y viviendas construidas con el uso o incorporación de materiales técnicos en los que se han aplicado tales compuestos o combinaciones también quedan protegidas contra el ataque de los hongos.

30 El material técnico puede tratarse con un compuesto de Fórmula I de diversas maneras, incluyendo, pero sin que constituya limitación, la inclusión del compuesto en el material técnico mismo, absorbiendo, impregnando, tratando (en sistemas cerrados al vacío o a presión) dicho material con dicho compuesto, sumergiendo o empapando el material de construcción, o revistiendo el material,
35 por ejemplo, por revestimiento de tipo cortina, rodillo, cepillo, pulverización, atomización, espolvoreo, dispersión o riego. Para usar en el tratamiento de

materiales técnicos, el compuesto de la presente invención puede formularse utilizando técnicas que conocen muy bien los capacitados en la técnica. Estas formulaciones pueden emplear, por ejemplo, los materiales de formulación enumerados más arriba en relación a las formulaciones agroquímicas.

5 Además de lo anterior, los compuestos activos de la presente invención se pueden usar en el tratamiento de infecciones fúngicas de sujetos humanos y animales (incluso, pero sin que constituya limitación, caballos, ganado, ovejas, perros, gatos, etc.) con fines médicos y veterinarios. Cuando los compuestos de la presente invención se administran como productos farmacéuticos, a humanos y
10 animales, se los puede suministrar tal cual o, más habitualmente, como una composición farmacéutica.

Consecuentemente, la presente invención proporciona entonces una composición que comprende un compuesto de Fórmula I y un portador o diluyente aceptable para uso farmacéutico. Además, la presente invención también
15 proporciona un método para tratar infecciones fúngicas en un sujeto que lo necesita, que consiste en administrar un compuesto de Fórmula I a dicho sujeto en una cantidad eficaz para tratar dicha infección fúngica. Por otra parte, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I como producto farmacéutico y un método para la fabricación de un medicamento para el
20 tratamiento de infecciones fúngicas.

Entre los ejemplos de tales infecciones se incluyen, pero sin constituir limitación alguna, afecciones tales como onicomycosis, esporotricosis, podredumbre de la pezuña (hoof rot), pie de atleta vesicular agudo (jungle rot), *Pseudallescheria boydii*, escopulariopsis o pie de atleta, a veces denominado en
25 términos generales enfermedad de la "línea blanca", así como a infecciones fúngicas en pacientes inmunocomprometidos tales como pacientes con SIDA y pacientes trasplantados. Por consiguiente, las infecciones fúngicas pueden ser cutáneas o de material queratinoso tal como pelo, cascos, o uñas, además de infecciones sistémicas tales como las que causan *Candida* spp., *Cryptococcus* neoformans, y *Aspergillus* spp., por ejemplo en la aspergilosis pulmonar y la
30 neumonía *Pneumocystis carinii*.

"Aceptable para uso farmacéutico" se refiere a compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación que resultan adecuados, según criterios médicos serios, para utilizar en contacto con los tejidos de seres humanos y
35 animales sin que ocurra excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, acorde a una razonable relación riesgo/beneficio.

“Portador aceptable para uso farmacéutico” en este contexto se refiere a un material, composición o vehículo, aceptable para uso farmacéutico, tal como un relleno líquido o sólido, diluyente, excipiente, solvente o material encapsulante, destinado a portar o transportar el agente en cuestión de un órgano, o parte del cuerpo, a otro órgano, o parte del cuerpo. Cada portador debe ser “aceptable” en cuanto a su compatibilidad con los otros ingredientes de la formulación y a que no lesiona al paciente. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores aceptables para uso farmacéutico son: (1) azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; (2) almidones, tales como almidón de maíz y almidón de papa; (3) celulosa, y sus derivados, tales como carboximetil celulosa de sodio, etil celulosa y celulosa acetato; (4) tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; (9) aceites, tales como aceite de maní, aceite de algodón, aceite de alazor, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; (10) glicoles, tales como propilen glicol; (11) polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilen glicol; (12) ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; (13) agar; (14) agentes reguladores, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (15) ácido algínico; (16) agua libre de pirógenos; (17) solución salina isotónica; (18) solución de Ringer; (19) alcohol etílico; (20) soluciones búfer de fosfato; y (21) otras sustancias compatibles no tóxicas que se emplean en formulaciones farmacéuticas.

Las composiciones de la presente invención para uso farmacéutico comprenden aquellas que son adecuadas para la administración oral, nasal, tópica (incluso bucal y sublingual), rectal, vaginal y/o parenteral. Las composiciones pueden presentarse de manera conveniente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse según métodos que se conocen bien en el arte farmacéutico. La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con un material portador para producir una forma de dosificación unitaria variará según el huésped a tratar, el modo particular de administración pero en general será aquella cantidad de ingrediente activo que produce un efecto terapéutico. Normalmente, esta cantidad oscilará desde aproximadamente 1% a aproximadamente 99% de ingrediente activo, preferiblemente desde aproximadamente 5% a aproximadamente 70%, mucho más preferiblemente desde aproximadamente 10% a aproximadamente 30%.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención para uso tópico, nasal, rectal y vaginal se presentan generalmente en forma de ungüentos, pastas,

cremas, geles polvos y aerosoles. Los ungüentos, pastas, cremas y geles pueden contener, además del compuesto de Fórmula I, excipientes, tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilen glicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de zinc, o mezclas de estos. Los polvos y aerosoles pueden contener, además de un compuesto de Fórmula I, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y poliamida en polvo, o mezclas de estas sustancias. Los aerosoles pueden contener asimismo impelentes habituales, tales como clorofluorhidrocarbonos e hidrocarbonos volátiles no sustituidos, tales como butano y propano.

Asimismo, las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden resultar adecuadas para la administración oral. En tal sentido, pueden presentarse en unidades discretas, tales como cápsulas, sellos, pastillas, o comprimidos, cada uno con una cantidad predeterminada del compuesto de Fórmula I; en forma de polvo o gránulos; en forma de solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o en forma de emulsión aceite en agua o agua en aceite.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención adecuadas para la administración parenteral comprenden un compuesto de Fórmula I en combinación con una o más soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones, acuosas o no acuosas isotónicas estériles aceptables para uso farmacéutico, o polvos estériles que pueden reconstituirse en soluciones o dispersiones inyectables estériles inmediatamente antes de su uso, que pueden contener antioxidantes, búferes, bacteriostatos, solutos que vuelven isotónica a la formulación con la sangre del destinatario o agentes de suspensión o espesantes.

Ejemplos de portadores acuosos y no acuosos adecuados que pueden emplearse en las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilen glicol, polietilen glicol, y otros), y mezclas adecuadas de estos, aceites vegetales, tales como aceite de oliva, y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo. Se puede mantener una fluidez apropiada usando, por ejemplo, materiales de revestimiento, tales como lecitina, manteniendo el tamaño de partícula requerido en el caso de las dispersiones, y mediante el uso de surfactantes. Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como conservantes, agentes hidratantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. Impedir la acción de los microorganismos se puede conseguir incluyendo diversos agentes

antibacterianos y otros agentes antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, ácido fenol sórbico, y otros. También puede resultar conveniente incluir agentes isotónicos, tales como azúcares, cloruro de sodio, y otros en las composiciones. Además, la absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable se puede lograr mediante la inclusión de agentes que retardan la absorción tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden suministrar por cualquier medio adecuado de administración incluyendo por vía oral, parenteral, tópica, transdérmica, rectal, etc. Se suministran, por supuesto, en formas adecuadas para cada vía de administración. Por ejemplo, se administran en comprimidos o en forma de cápsulas, por inyección, inhalación, loción ocular, ungüento, supositorio, etc., administración por inyección, infusión o inhalación; tópica con loción o ungüento; y rectal mediante supositorios. Se prefiere la administración tópica o parenteral.

“Administración parenteral” y “administrar por vía parenteral” en este contexto se refiere a otros modos de administración distintos de la administración enteral y tópica, usualmente por inyección, e incluye, sin limitación, inyección intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardiaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoide, intraespinal e intraesternal e infusión.

Los niveles de dosificación reales de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden variar con el fin de obtener una cantidad del ingrediente activo que resulte eficaz para alcanzar la respuesta terapéutica deseada, p. ej., actividad antimicótica, para un paciente, composición, y modo de administración determinados sin que resulte tóxico para el paciente. El nivel de dosificación seleccionado dependerá de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto activo empleado en particular, la vía de administración, el tiempo de administración, la velocidad de excreción del compuesto activo en particular a emplear, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales usados en combinación con el inhibidor particular empleado, la edad, el sexo, el peso, la condición, el estado de salud general y la historia médica previa del paciente que ha de ser tratado, y factores relacionados que son bien conocidos en las artes médicas. Un médico o veterinario con la capacitación normal en la técnica pueden determinar y prescribir sin dificultades la cantidad efectiva de la composición farmacéutica requerida. Por

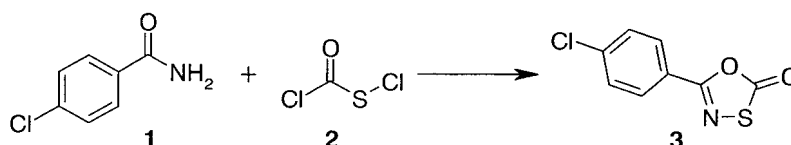
ejemplo, el médico o veterinario podría comenzar con dosis de los compuestos de la presente invención empleados en la composición farmacéutica a niveles inferiores a los que se requieren para lograr el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosificación hasta lograr el efecto deseado. Como
 5 sugerencia general, una dosificación desde aproximadamente 0,01 o 0,1 a aproximadamente 50, 100 o 200 mg/kg tendrá eficacia terapéutica, calculando todos los pesos en base al peso del compuesto activo, incluyendo los casos en que se emplea una sal.

A continuación se describirá la presente invención por medio de los
 10 siguientes ejemplos no limitativos. Los expertos en la materia deducirán rápidamente variantes apropiadas a los procedimientos tanto en lo relativo a los reactivos como a las condiciones y técnicas de reacción.

EJEMPLOS

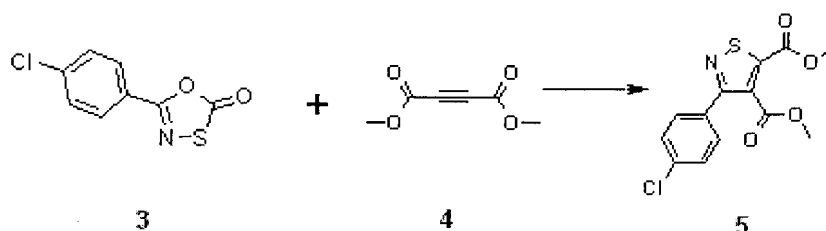
Ejemplo 1: Preparación de [3-(4-cloro-fenil)-5-fenil-isotiazol-4-il]-piridin-3-il-metanol (compuesto A1; ver Tabla I):
 15

Paso a: 5-(4-cloro-fenil)-[1,3,4]oxatiazol-2-ona (3)



A una suspensión de 1 (778 mg) en 10 ml de tolueno se añadieron 0,85 ml de cloruro de clorocarbonilsulfenilo y la mezcla se calentó a 100°C durante 2 h. Se
 20 observó evolución gaseosa y se obtuvo una solución transparente. La TLC mostró conversión total. La mezcla de reacción se concentró y el residuo sólido se trituró con pentano, se filtró y se secó. Rendimiento: 886 mg (82%) de 3 en forma de un sólido blanco cristalino.

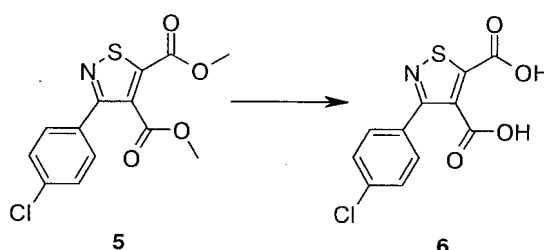
Paso b: Éster dimetílico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-isotiazol-4,5-
 25 dicarboxílico (5)



A una solución de 3 (1,068 g) en 10 ml de α,α,α -trifluortolueno se añadieron 2,0 ml de acetilendicarboxilato de dimetilo y la mezcla se calentó en el microondas a 170°C durante 1 h. La GCMS mostró conversión total en el producto 5.

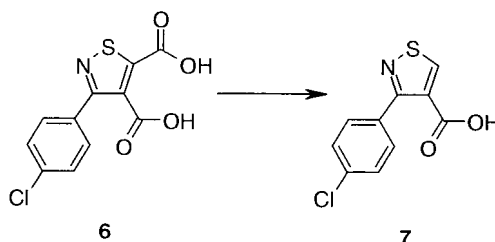
La mezcla de reacción se concentró y el residuo oleoso (con 4 en exceso) se purificó por cromatografía instantánea en columna (20% de EtOAc en heptano). Las fracciones que contenían producto se combinaron y concentraron. Todavía había presencia de reactivo 4. Se lo pudo eliminar por adición de pentano tomando el solvente con una pipeta. Este proceso se repitió cuatro veces. Se obtuvo el Compuesto 5 en forma de un sólido blanco con un punto de fusión: 106,5 - 107,5°C.

Paso c: Ácido 3-(4-cloro-fenil)-isotiazol-4,5-dicarboxílico (6)



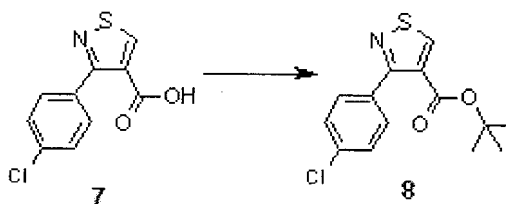
Se mantuvo a reflujo una solución de 4,4 g de 5 y 2,8 g de NaOH en 20ml de agua durante 2,5 h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua (150 ml) y se acidificó con HCl conc. (ac.). Se formó un precipitado. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x 200 ml; el precipitado se disolvió lentamente). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron (Na₂SO₄). La concentración proporcionó 3,9 gramos de 6 en forma de un sólido blanco.

Paso d: Ácido 3-(4-cloro-fenil)-isotiazol-4-carboxílico (7)



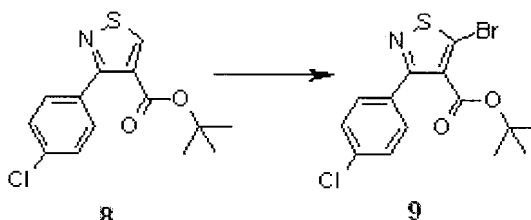
Se mantuvo a reflujo una suspensión de 6 (3,9) g en 40 ml de 1,2-diclorobenceno durante 20 min (se observó formación gaseosa). La mezcla de reacción se enfrió (precipitación de producto), se diluyó con pentano (50 ml) y se filtró. El sólido de color crema se lavó con pentano (5x) y se secó. Este producto todavía estaba contaminado con 1,2-diclorobenceno. El producto en crudo se suspendió en agua (80 ml) y se agregaron 20 ml de NaOH 1N, y se obtuvo una solución transparente. La capa acuosa se extrajo con éter (2x100 ml). La capa acuosa transparente se acidificó con HCl conc. hasta un pH 2 a 3 (precipitación de producto). El producto se extrajo con EtOAc (2x100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y concentraron. Rendimiento: 3,1 g de 7 en forma de un sólido blancuzco (punto de fusión: 179,5-180,5°C).

Paso e: Éster terc-butílico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-isotiazol-4-carboxílico (8)



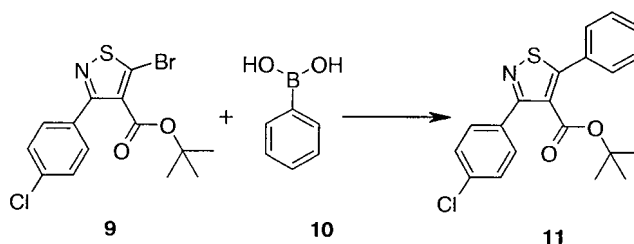
A una mezcla de 7 (3,35 g), DMAP (1,7 g) y tBuOH (5,2 g) en CH₂Cl₂ (50 ml) se añadieron 3,2 g de EDCI y la solución transparente se agitó durante un fin de semana. Se añadió más CH₂Cl₂ (100 ml) y la mezcla se lavó con HCl 1N (2x150 ml), NaHCO₃ sat. (150 ml), salmuera (150 ml), se secó y concentró. Con esto se obtuvieron 3,75 g de 8 en forma de un aceite amarillo pálido.

Paso f: Éster terc-butílico de ácido 5-bromo-3-(4-cloro-fenil)-isotiazol-4-carboxílico (9)



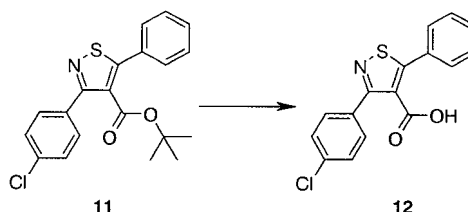
Se enfrió una solución de 8 (3,50 g) en THF (60 ml) hasta -78°C bajo N₂ y a continuación se añadió BuLi gota a gota (8,0 ml, 1,6M en hexano). Después de terminar la adición, se continuó agitando a -78°C durante 15 min. Entonces se agregó bromo (1,2 ml) gota a gota y se continuó agitando a -78°C durante 15 min, luego de lo cual se retiró el baño refrigerante. La mezcla se dejó templar hasta temp. ambiente. La TLC mostró una buena conversión en una mancha de movimiento ligeramente más rápido (Hep/EA, 9/1). Se añadió HCl 1N (50 ml) y se eliminó el THF in vacuo. Se agregó agua (100 ml), con algo de tiosulfato de sodio, y el producto se extrajo con EtOAc (150 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ sat., salmuera, se secó y concentró. El residuo oleoso rojo/anaranjado se purificó por cromatografía instantánea en columna (~50 g de sílice, 5% de éter diisopropílico en heptano) y se obtuvieron 3,1 g de 9 en forma de un aceite amarillo pálido.

Paso g: Éster terc-butílico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-5-fenil-isotiazol-4-carboxílico (11)



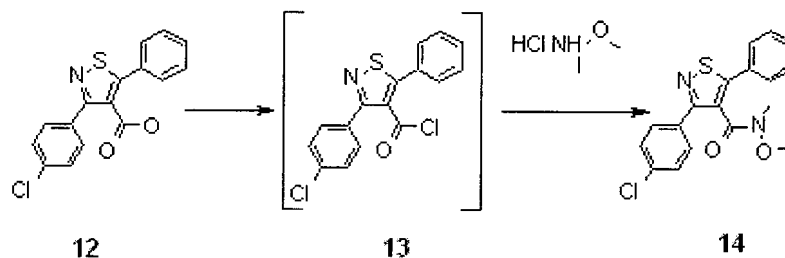
Se disolvió material inicial 9 (1,12 g) en DME (12 ml) y a esto se agregaron 439 mg de 10, agua (5 ml) y 954 mg de Na_2CO_3 . La mezcla se desgasificó con argón durante 5 min. Se añadió $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (121 mg), el tubo se selló y la mezcla de reacción se calentó a 100°C en el microondas durante 15 min. La TLC (Hep/EtOAc, 80/20) mostró una buena conversión en una mancha de movimiento más lento. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó y concentró. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en columna usando 5% de éter diisopropílico en heptano como eluyente. Se obtuvo isotiazol 11 con un buen rendimiento en forma de un sólido blanco cristalino.

Paso h: Ácido 3-(4-cloro-fenil)-5-fenil-isotiazol-4-carboxílico (12)



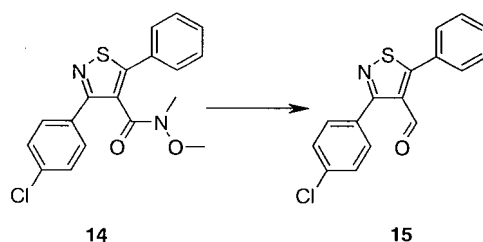
A una solución de 11 (2,35 g) en CH_2Cl_2 (25 ml) se añadieron 25 ml de TFA y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla entonces se concentró y el residuo se disolvió en éter (250 ml). Se añadió agua (225 ml) y a continuación NaOH 1N (25 ml). Después del lavado y la separación, se extrajo la capa acuosa básica una vez más con éter. La capa acuosa se acidificó con HCl conc. y el producto precipitado se extrajo con éter (2x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y concentraron. Se obtuvieron 1,85 g de 12 en forma de un sólido de color crema.

Paso i: Metoxi-metil-amida de ácido 3-(4-cloro-fenil)-5-fenil-isotiazol-4-carboxílico (14)



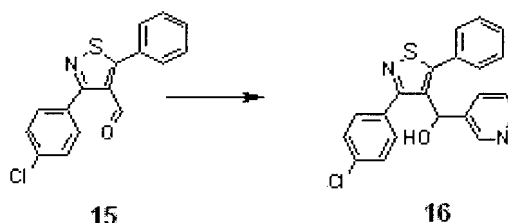
A una suspensión de 12 (700 mg) en CH_2Cl_2 (10 ml) se añadió cloruro de oxalilo (0,76 ml) y luego una gota de DMF. Se produjo una fuerte reacción. Después de agitar durante varios minutos se obtuvo una solución transparente, que se agitó hasta el día siguiente. La mezcla de reacción se concentró y se eliminó con tolueno (2x). El sólido amarillo se disolvió en CH_2Cl_2 (10 ml), se añadió O,N-dimetil-hidroxilamina clorhidrato (432 mg) y a continuación se agregaron 1,5 ml de Et_3N . Después de agitar durante 1 h, la mezcla se concentró. El residuo sólido se dividió entre EtOAc y HCl 1N. Después del lavado, las capas se separaron y la capa orgánica se lavó una vez más con HCl 1N, NaHCO_3 sat., salmuera, se secó y concentró. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en columna (20% de EtOAc en heptano). Se obtuvieron 667 mg de 14 en forma de un sólido blanco cristalino con un punto de fusión de 119 - 120°C.

Paso k: 3-(4-cloro-fenil)-5-fenil-isotiazol-4-carbaldehído (15)



Se enfrió una solución de 14 (359 mg) en 4 ml de THF hasta -78°C bajo N_2 y a esto se añadieron 1,5 ml de DIBALH (1M en hexano). Después de agitar durante 30 min a -78°C, sólo se observó el material inicial. El baño de iPrOH/ CO_2 se reemplazó por un baño helado y se continuó agitando a 0°C durante 2 h. La TLC mostró conversión total. La mezcla se volvió a enfriar hasta -78°C y la mezcla de reacción se apagó con HCl 1N (5 ml). Se retiró el baño refrigerante y la mezcla de reacción se diluyó con HCl 1N (50 ml) y EtOAc (50 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó una vez más con HCl 1N (50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y concentró. Se obtuvieron 286 mg de 15 en forma de un sólido blanco con punto de fusión: 148-149°C.

Paso l: [3-(4-cloro-fenil)-5-fenil-isotiazol-4-il]-piridin-3-il-metanol (16)

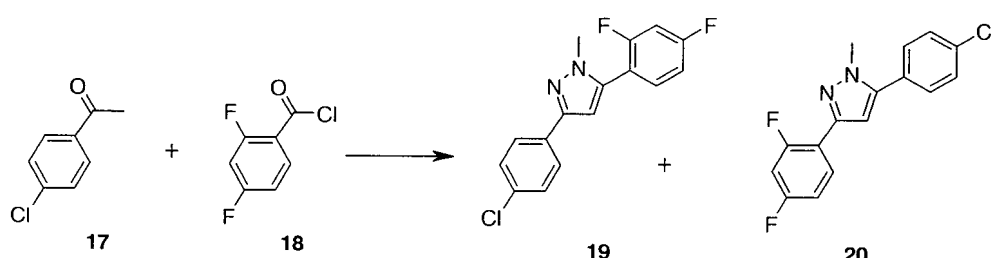


Se enfrió una solución de 3-bromopiridina (103 mg) en 2,5 ml de éter hasta -78°C bajo N_2 y a esto se añadió una solución de BuLi gota a gota (0,375 ml, 1,6 M en hex). Después de agitar durante 15 min, se añadió gota a gota una solución

de 15 (150 mg) en THF. Se continuó agitando durante 20 min a -78°C , la mezcla de reacción de color rojo se apagó con agua (5 ml) y se retiró el baño refrigerante. Se añadió agua (25 ml) y EtOAc (30 ml). Después del lavado, las capas se separaron, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y concentró para obtener una espuma anaranjada (200 mg). El material se purificó por cromatografía instantánea en columna (2% MeOH en CH_2Cl_2). El compuesto deseado 16 se obtuvo en forma de espuma blanca presentando la masa esperada en LCMS (M^+ :379 y sus isótopos a 380; 381 y 382).

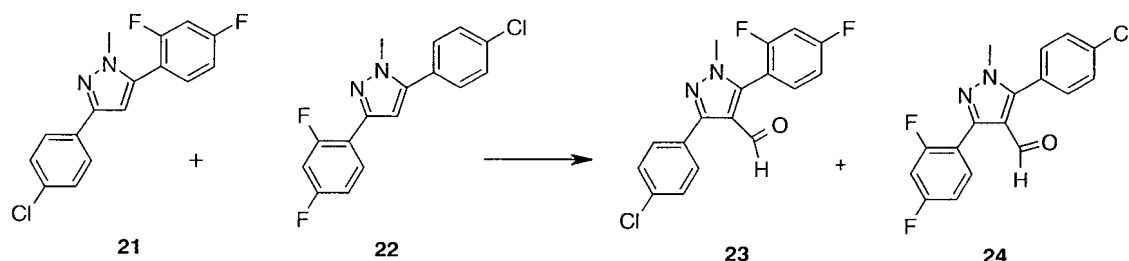
Ejemplo 2: Preparación de [3-(4-cloro-fenil)-5-(2,4-difluor-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-piridin-3-il-metanol (compuesto B87; ver Tabla II):

Paso a: Mezcla de 3-(4-cloro-fenil)-5-(2,4-difluor-fenil)-1-metil-1H-pirazol (19) y 5-(4-cloro-fenil)-3-(2,4-difluor-fenil)-1-metil-1H-pirazol (20)



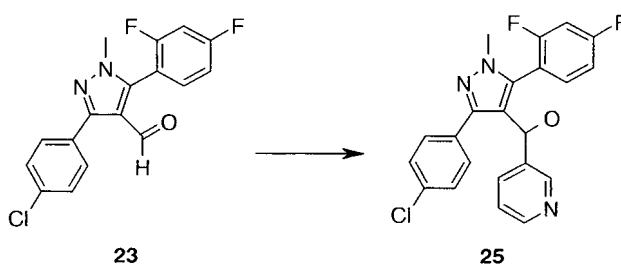
Se disolvió 4-cloroacetofenona (4 g) en tolueno (50 ml) y la solución se enfrió hasta 0°C bajo nitrógeno. Se añadió una solución de litio-bis(trimetilsilil)amida (27,2 ml, 1M en THF) rápidamente por medio de una jeringa junto con agitación, y el anión que se formó se dejó agitar durante aproximadamente 10 minutos antes de agregar cloruro de 2,4-difluorbenzoilo (2,28 g) en una porción. La mezcla de reacción se retiró del baño helado y se dejó reposar durante 5 minutos. Se añadió ácido acético (20 ml) y a continuación EtOH (100 ml) y THF (50 ml) y finalmente hidrazina de metilo (20,4 g). La solución resultante se añadió a una solución de NaOH 1M y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y concentraron para obtener un material en crudo que se purificó por cromatografía instantánea en columna (30% de EtOAc en ciclohexano). Esto proporcionó una mezcla inseparable de (19) y (20), en una proporción 1:1, en forma de un aceite amarillo pálido (3,3 g).

Paso b: Preparación de 3-(4-cloro-fenil)-5-(2,4-difluor-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (23) y 5-(4-cloro-fenil)-3-(2,4-difluor-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (24)



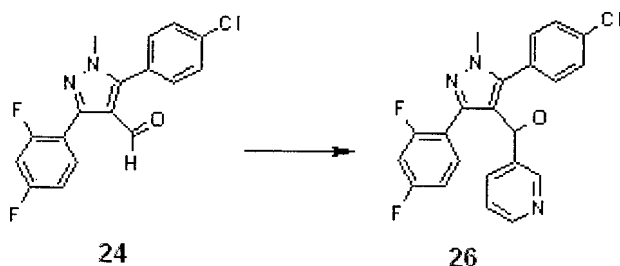
La mezcla anterior (2 g) se disolvió en DMF (3,1 ml) y se agregó pentacloruro de fósforo (2 g). La reacción se agitó hasta el día siguiente a 70°C. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se neutralizó con una solución saturada de Na₂CO₃. La capa acuosa se extrajo con DCM (3x 50 ml), se secó y se concentró in vacuo. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en columna (20% de EtOAc en ciclohexano). Los compuestos buscados, (23) y (24), se aislaron en forma de espuma (0,41 g) y de un sólido blanco cristalino (0,43 g) respectivamente.

Paso c: [3-(4-cloro-fenil)-5-(2,4-difluor-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-piridin-3-il-metanol (25) (compuesto B87; ver Tabla II)



Una solución de 3-bromopiridina (0,24 g) en 5 ml de THF (5 ml) se enfrió hasta 0°C bajo N₂ y a esto se añadió gota a gota una solución de complejo de cloruro de isopropilmagnesio cloruro de litio (2,26 ml, 1 M en THF). Después de agitar durante 2,5 horas a temperatura ambiente, se agregó una solución de 23 (0,41g) en THF (5 ml) gota a gota. Se permitió que la reacción alcanzara la temperatura ambiente y se continuó agitando durante 3 horas. La mezcla de reacción se apagó con agua y se extrajo dos veces con EtOAc (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y concentraron para obtener un material crudo que se purificó por cromatografía instantánea en columna (30% de EtOAc en heptano). El compuesto buscado 25 (0,23 g) se obtuvo en forma de un sólido blanco con punto de fusión: 117-119°C.

Ejemplo 3: Preparación de [5-(4-cloro-fenil)-3-(2,4-difluor-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-piridin-3-il-metanol (26) (compuesto C84; ver Tabla III):



Las mismas condiciones informadas en el Paso c (Ejemplo 2) se aplicaron para 24 (0,43 g). El compuesto buscado se aisló en forma de un sólido blanco (0,40 g) con punto de fusión: 190-194°C.

5 Aunque la presente invención se ha descrito con referencia a las realizaciones preferidas y ejemplos de las mismas, el alcance de la presente invención no está limitado en modo alguno a estas realizaciones descriptas. Como observará la persona capacitada en la técnica, se pueden llevar a cabo modificaciones y adaptaciones a la invención recién descrita sin apartarse del

10 espíritu y alcance de la presente invención, que queda definida y circunscripta por las reivindicaciones anexas. Todas las publicaciones citadas en la presente memoria descriptiva se incorporan de este modo como referencia en su totalidad para todo fin con el mismo alcance que si se indicara específica e individualmente la incorporación como referencia de cada publicación por si misma.

15 Ejemplos biológicos

Este ejemplo ilustra las propiedades fungicidas de los compuestos de Fórmula (Ia-c). Los ensayos se realizaron de la siguiente manera:

Botrytis cinerea (Podredumbre gris): se mezclaron conidios del hongo de almacenamiento criogénico directamente con caldo nutriente (caldo de dextrosa y papa PDB). Después de colocar una solución (DMSO) de los compuestos de

20 ensayo en una placa para microtitulación (formato de 96 pocillos), se añadió el caldo nutriente que contenía las esporas del hongo. Las placas de ensayo se incubaron a 24°C y se determinó la inhibición del crecimiento por fotometría luego de 72 horas.

25 Los siguientes compuestos dieron por lo menos 80% de control de *Botrytis cinerea* a 20 ppm:

A1, A2, A4, A14, A44, A62, A63, A64, A65, A66, A67, A68, A69, A70, A71, A72, A73, A74, A75, A76, A77, A78, A79, A80, B84, B85, B86, C84.

Erysiphe graminis f.sp. tritici (Tizón polvoriento del trigo): se colocaron

30 segmentos de hojas de cebada sobre agar en placas de múltiples pocillos (formato de 24 pocillos) y se rociaron con soluciones de ensayo. Después de secarlos, los discos foliares se inocularon con esporas del hongo. Luego de la incubación

debida, se confirmó la actividad de un compuesto 7 dpi (días posteriores a la inoculación) como actividad fungicida preventiva.

Los siguientes compuestos dieron por lo menos 80% de control de *Erysiphe graminis* a 200 ppm:

- 5 A1, A2, A14, A44, A62, A63, A64, A65, A66, A67, A69, A70, A71, A72, A76, A77, A78, A79, A80, B84, B86, B90, C84, C85, C87.

10 *Pyrenophora teres* (Mancha en red): se colocaron segmentos de hojas de cebada sobre agar en placas de múltiples pocillos (formato de 24 pocillos) y se rociaron con soluciones de ensayo. Después de secarlos, los discos foliares se inocularon con una suspensión de esporas del hongo. Luego de la incubación debida, se confirmó la actividad de un compuesto 4 dpi (días posteriores a la inoculación) como actividad fungicida preventiva.

Los siguientes compuestos dieron por lo menos 80% de control de *Pyrenophora teres* a 200 ppm:

- 15 A1, A2, A14, A62, A63, A65, A66, A67, A68, A69, A70, A71, A72, A75, A76, A77, A78, A79, A80.

20 *Puccinia recondita* (Roya anaranjada): se colocaron segmentos de hojas de trigo sobre agar en placas de múltiples pocillos (formato de 24 pocillos) y se rociaron con soluciones de ensayo. Después de secarlos, los discos foliares se inocularon con una suspensión de esporas del hongo. Luego de la incubación debida, se confirmó la actividad de un compuesto 8 dpi (días posteriores a la inoculación) como actividad fungicida preventiva.

Los siguientes compuestos dieron por lo menos 80% de control de *Puccinia recondita* a 200 ppm:

- 25 A1, A2, A14, A16, A62, A63, A66, A67, A68, A69, A70, A71, A72, A75, A76, A77, A78, A79, A80, B85, B86, B87, B90, C84, C85, C87.

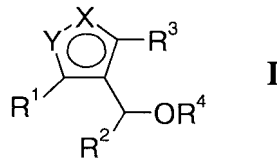
30 *Septoria tritici* (Mancha de la hoja): se mezclaron conidios del hongo de almacenamiento criogénico directamente con caldo nutriente (caldo con dextrosa de papa PDB). Después de colocar una solución (DMSO) de los compuestos de ensayo en una placa para microtitulación (formato de 96 pocillos), se añadió el caldo nutriente que contenía las esporas del hongo. Las placas de ensayo se incubaron a 24°C y se determinó la inhibición del crecimiento por fotometría luego de 72 horas.

35 Los siguientes compuestos dieron por lo menos 80% de control de *Septoria tritici* a 20 ppm:

A1, A2, A4, A14, A16, A44, A62, A63, A64, A65, A66, A67, A68, A69, A70, A71, A72, A73, A74, A75, A76, A77, A78, A79, A80, B84, B85, B86, B87, B90, B91, C84, C85, C87.

RESUMEN

La presente invención se refiere a compuestos de Fórmula I

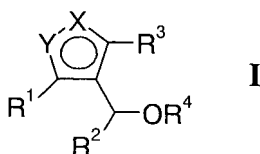


5 donde R¹, R², R³ o R⁴ son como se los definió en la reivindicación 1 o una sal o N-óxido de los mismos y a su uso en métodos para el control y/o la prevención de infecciones fúngicas, especialmente en plantas. Los compuestos reivindicados son derivados de isotiazol y pirazol.

10

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



donde

X es S o NR⁵ e Y es N;

R¹ y R³ son independientemente arilo o heteroarilo sustituidos en forma opcional;

R² es arilo o heteroarilo sustituidos en forma opcional;

R⁴ es hidrógeno o acilo;

R⁵ es hidrógeno o alquilo, arilo o heteroarilo sustituidos en forma opcional;

donde los sustituyentes opcionales se seleccionan de halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, acilo, alcoxycarbonilo ytrialquilsililo;

o donde

X es N e Y es NR⁵;

R¹ y R³ son independientemente arilo o heteroarilo sustituidos en forma opcional;

R² es arilo o heteroarilo sustituidos en forma opcional;

R⁴ es hidrógeno o acilo; y

R⁵ es hidrógeno o alquilo o arilo sustituidos en forma opcional;

donde los sustituyentes opcionales se seleccionan de halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, acilo, alcóxicarbonilo y trialquilsililo;

y donde alquilo, tanto independientemente y como parte de un término compuesto, significa un radical hidrocarbonado monovalente saturado lineal de 1 a 8 átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente saturado ramificado de 3 a 8 átomos de carbono, y también abarca radicales hidrocarbonados completamente saturados cíclicos monovalentes de 3 a 8 carbonos en el anillo;

alquenilo, tanto independientemente y como parte de un término compuesto, significa un radical hidrocarbonado monovalente saturado lineal de 2 a 8 átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente ramificado de 3 a 8 átomos de carbono que contiene al menos un doble enlace, de configuración tanto (E)-como (Z)-, y también abarca radicales hidrocarbonados cíclicos monovalentes de 3 a 8 carbonos en el anillo que están mono- o di-insaturados;

alquiniilosignifica un radical hidrocarbonado monovalente saturado lineal de 2 a 8 átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente ramificado de 5 a 8 átomos de carbono que contiene al menos un triple enlace; o una sal o N-óxido del mismo.

2. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde R² es heteroarilo sustituido en forma opcional.

3. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde R^4 es hidrógeno o acilo.

4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde R^4 es hidrógeno.

5. El compuesto de la reivindicación 1, donde
X es S e Y es N;

R^1 y R^3 son independientemente arilo o heteroarilo sustituidos en forma opcional;

R^2 es arilo o heteroarilo sustituidos en forma opcional; y
 R^4 es hidrógeno o acilo.

6. El compuesto de la reivindicación 1, donde
X es NR^5 e Y es N;

R^1 y R^3 son independientemente arilo o heteroarilo sustituidos en forma opcional;

R^2 es arilo o heteroarilo sustituidos en forma opcional;
 R^4 es hidrógeno o acilo; y
 R^5 es hidrógeno o alquilo, arilalquilo, ariloxialquilo o arilo, sustituido en forma opcional.

7. El compuesto de la reivindicación 1, donde

X es N e Y es NR⁵;

R¹ y R³ son independientemente arilo o heteroarilo sustituidos en forma opcional;

R² es arilo o heteroarilo sustituidos en forma opcional;

R⁴ es hidrógeno o acilo; y

R⁵ es hidrógeno, o alquilo o arilo sustituidos en forma opcional.

8. Una composición para el control de infecciones fúngicas que comprende un compuesto de Fórmula I de acuerdo con lo definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y un portador o diluyente aceptable para uso en agricultura.

9. La composición de la reivindicación 8, que además comprende por lo menos un fungicida adicional.