



PCT

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD DE

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

10-1339

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO: DERIVADOS DE ISOTIAZOL Y PIRAZOL COMO FUNGICIDAS

52. CLASIFICACION INTERNACIONAL: C07D 401/06, A01N 43/40

71. SOLICITANTE: SYNGENTA PARTICIPATIONS AG

DOMICILIO: Schwarzwaldallee 215, CH-4058 Basilea - SUIZA

74. APODERADO: Dra. MARGARITA CASTELLANOS A.

22. BOGOTA, D.C.,

07 FNE. 2010

fn. 11-02-2010



No. 10-001339- -00000-0000

Fecha: 2010-01-07 13:54:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 151

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTES
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

①

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capítulo I

☐ Capítulo II

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: SYNGENTA PARTICIPATIONS AG

Dirección: Schwarzwaldallee 215,
CH-4058 Basilea - SUIZA

Nacionalidad o Domicilio: Basilea - SUIZA

Lugar de Constitución: SUIZA

Teléfono: Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número Cual

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: MARGARITA CASTELLANOS A.

Dirección: CALLE 94A No. 7A-09

Teléfono: 756 0770 Fax: 755 0158

E-mail: info@castellanosyco.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número 39'779.654 TPA 70.819

④

INVENTOR (ES) (72)

VER ANEXO # 1

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2008/005589

Fecha 09/07/2008

Publicación Internacional No. WO 2009/007098 A1

Fecha 15/01/2009

⑥

Título (54)

DERIVADOS DE ISOTIAZOL Y PIRAZOL COMO FUNGICIDAS

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 401/06, A01N 43/40

⑧

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒ NO ☐

GB

11/07/2007

0713479,4

⑨

Comprobante de pago No. 10-1,068 y 10-1,069

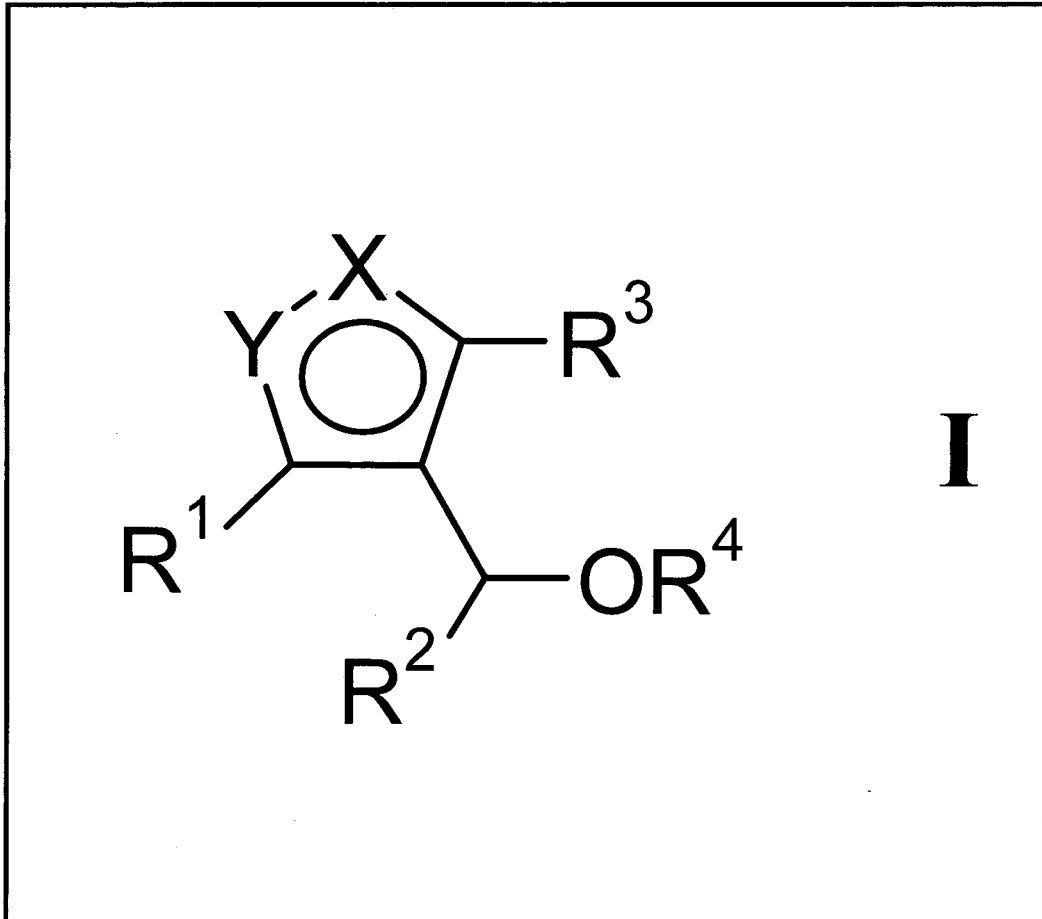
Fecha Enero 6de 2010

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

10 Anexos

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

11 FIGURA CARACTERISTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

FIRMA: *Margarita Castellanos*
C.C. No. 39779.654 Usaquéen - TPA 70.819 C.S.J.

07 ENE. 2010

CASTELLANOS & CO LTDA

A B O G A D O S
Calle 94 A No. 7 A-09
Bogotá, D.C. – COLOMBIA

ANEXO # 1
INVENTORES

1. **PETER ACKERMANN**
Burgweg 25
4148 Pfeffingen
SUIZA
2. **CARLA BOBBIO**
Syngenta Crop Protection Münchwilen AG
Schaffhauserstrasse, 4332 STEIN
SUIZA
3. **CAMILLA CORSI**
Syngenta Crop Protection Münchwilen AG
Schaffhauserstrasse, 4332 STEIN
SUIZA
4. **JOSEF EHRENFREUND**
Mühlebachweg 29
4123 Allschwill
SUIZA
5. **ANN MONICA MCGINLEY**
Auf der Bischoffhöhe 50
4125 Riehen
SUIZA
6. **ANDREAS VERRAS**
444 West 35th Street 17C
New York 10001
EUA
7. **RUUD TITULAER**
Mercachem B.V., Kerkenbos 1013
NL-6546 BB Nijmegen
PAISES BAJOS

4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 -- 1,068
FECHA : ENERO 6 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-001339- -00000-0000

Fecha: 2010-01-07 13:54:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 151

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vlr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754367	175511652	06/01/2010	5,239.600.00

***** C O N V O I P T O *****

CANT.	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	
1	TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
	TOTAL :	\$ 554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE .

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 000174089-2

RECIBO OFICIAL DE CASH : 10 - 1,069
FECHA : ENERO 6 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-001339-00000-0000

Fecha: 2010-01-07 13:54:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 151

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CLAVATA	Nº. PAGO	FECHA PGO	V. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	175511652	06/01/2010	5,239,600.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
15	50005-01-01 SOLICITUDES	*** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL	338,000.00
		TOTAL :	338,000.00

SON: TRESCIENTOS TREINTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CASH APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLOMBIA

PODER

El (los) Gregory W. Warren
SYNGENTA PARTICIPATIONS AG

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

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

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

Dado y firmado hoy 24 de Marzo de 2004

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

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

(Se requiere legalización consular)

POWER OF ATTORNEY

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

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

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

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

Given and signed this 24th March 2004

in Research Triangle Park, North Carolina 27709

by Gregory W. Warren

(Notary shall execute on the other side)

(Consular legalization required)

Como Notario Veintiseis del Circulo de
Bogotá, hago constar que este copia
coincide con original que se ha presentado
Bogotá D.C. - Colombia.

-6 ENE 2010

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

ALVARO CASTELLANOS M. & CIA.

ABOGADOS COLOMBIA

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

XC/cm

CERTIFICADO NOTARIAL (Sociedad)

Hoy 24 de Marzo del año 2004

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

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

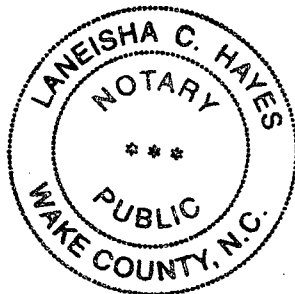
(Ciudad) REsearch Triangle Park

(Estado) Carolina del Norte 27709

Hoy del 24 de Marzo de 2004

(Notario Público) LANEISHA C. HAYES

*Los documentos debe identificarse con fecha y origen.



ALVARO CASTELLANOS M. & CIA.

ABOGADOS COLOMBIA

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

NOTARIAL (Corporation)

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

I certify:

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

(City) Research Triangle Park

(State) North Carolina, 27709

this 24th day of March of the year 2004

(Notary Public)

Laneisha C. Hayes

*Documents must be identified with date and origin

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

Como Notario Verificado del Circuito de Bogotá, hago constar que esta copia coincide con original que se ha presentado Bogotá D.C. - Colombia.

-6 ENE 2010

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO DE FIDEJUS

XC/cm



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

Laura M. Riddick
Register Of Deeds

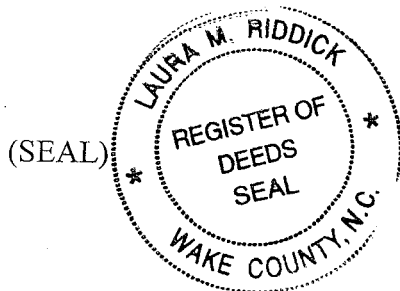
STATE OF NORTH CAROLINA

WAKE COUNTY

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

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

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



Laura M. Riddick

REGISTER OF DEEDS

Calvin...

DEPUTY / ASSISTANT

Como Notario Veintiseis del Circulo de
Bogotá, hago constar que esta copia
coincide con original que se ha presentado
Bogotá D.C., Colombia.

-6 ENE 2010

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

APOSTILLE

(Convention de La Haye 5 octobre 1961)

1. COUNTRY: **UNITED STATES OF AMERICA**
2. This Public Document
has been signed by CARLA N. BROWN
3. acting in the capacity of DEPUTY REGISTER OF DEEDS
LAURA M. RIDDICK, REGISTER OF DEEDS
4. bears the seal/stamp of COUNTY OF WAKE, NORTH CAROLINA

CERTIFIED

5. at Raleigh, North Carolina
6. the 1ST DAY OF APRIL, 2004
7. by Deputy Secretary of State, State of North Carolina
8. No. 8117
9. Seal/Stamp:
10. Signature



Rodriguez

Como Notario Veintiseis del Circulo de
Bogotá, hago constar que este copia
coincide con original que se ha presentado
Bogotá D.C. Colombia.

-6 ENE 2010

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

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

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

------(Anexos a un poder otorgado por Syngenta
Participations AG)

(fdo) ilegible

3/24/04 Research Triangle Park, NC 27709

ESTADO DE CAROLINA DEL NORTE

CONDADO DE WAKE

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

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

Laura M. Riddick, Registrador de Escrituras

Por (fdo) ilegible

Como Notario Veintiseis del Circuito de
Bogotá, hago constar que esta copia
coincide con original que se ha presentado
Bogotá D.C. Colombia.

- 6 ENE 2010

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

DORA DUQUE DE BERNAL
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RES. 2755/68 Y 01144/97 - MINJUSTICIA
REP. DE COLOMBIA

Delegado

APOSTILLA

(Convención de La Haya de octubre 5, 1961)

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

CERTIFICADO

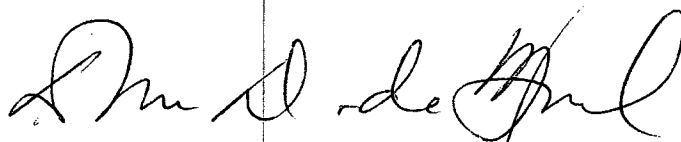
5. En Raleigh. Carolina del Norte
6. el día 1 de Abril de 2004
7. por el Secretario de Estado Delegado, Estado de Carolina del Norte
8. No. 8117
9. Sello: (sello en oblea ocre)

10. Firma

(fdo) Rodney S. Maddox

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

Bogotá, Abril 15, 2004



DORA DUQUE DE BERNAL
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RES. 02755/68 Y 01144/97 - MINJUSTICIA
REP. DE COLOMBIA

Como Notario Veintiseis del Circulo de
Bogotá, hago constar que esta copia
coincide con original que se ha presentado
Bogotá D.C. - Colombia.

-6 ENE 2010

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

719992

Dora Duque
CUBA FIRMA APROBADA DEL
DOCUMENTO DE LA PENSA
LAS FUNCIONES INDICADAS

Como Notario Venitista del Circulo de
Bogota, hago constar que esta copia
coincide con original que se ha presentado
Bogotá D.C. Colombia.

-6 ENE 2010

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VENTISTAS

NO SE SUJETA
AL TEXTO

2:42

DIJES

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
15 January 2009 (15.01.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/007098 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 401/06 (2006.01) A01N 43/40 (2006.01)
C07D 417/06 (2006.01) A01N 43/54 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)

Bischoffhöhe 50, CH- 4125 Riehen (CH). **VERRAS, Andreas** [US/CH]; 444 West 35th Street 17C, New York, NY 10001 (US). **TITULAER, Ruud** [NL/CH]; Mercachem B.V., kerkenbos 1013, NL-6546 BB Nijmegen (NL).

(21) International Application Number:

PCT/EP2008/005589

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

(22) International Filing Date: 9 July 2008 (09.07.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0713479.4 11 July 2007 (11.07.2007) GB

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

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

(72) Inventors; and

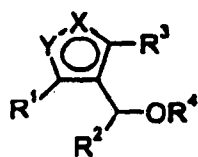
(75) Inventors/Applicants (for US only): **ACKERMANN, peter** [CH/CH]; Syngenta Crop Protection Münchwilen AG, Schaffhauserstrasse, CH-4332 Stein (CH). **BOBBIO, Carla** [IT/CH]; Syngenta Crop Protection Münchwilen AG, Schaffhauserstrasse, CH-4332 Stein (CH). **CORSI, Camilla** [IT/CH]; Syngenta Crop Protection Münchwilen AG, Schaffhauserstrasse, CH-4332 Stein (CH). **EHRENFREUND, Josef** [AT/CH]; Syngenta Crop Protection Münchwilen AG, Schaffhauserstrasse, CH-4332 Stein (CH). **MCGINLEY, Ann Monica** [IE/CH]; Auf des

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

Published:

— with international search report

(54) Title: ISOTHIAZOLE AND PYRAZOLE DERIVATIVES AS FUNGICIDES



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to compounds of Formula (I) wherein R^1 , R^2 , R^3 or R^4 are as defined in claim 1 or a salt or N-oxide thereof and their use in methods for the control and/or prevention of fungal infection, particularly in plants. The compounds claimed are isothiazole and pyrazole derivatives.

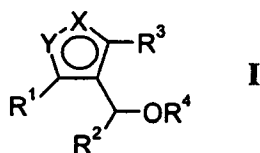
ISOTHIAZOLE AND PYRAZOLE DERIVATIVES AS FUNGICIDES

5 The present invention relates to novel substituted isothiazoles and pyrazole-containing compounds, and their use in methods for the control and/or prevention of fungal infection, particularly in plants.

10 The incidence of serious fungal infections, either systemic or topical, continues to increase for plants, animals, and humans. Many fungi are common in the environment and not harmful to plants or mammals. However, some fungi can produce disease in plants, humans and/or animals.

15 Fungicides are compounds, of natural or synthetic origin, which act to protect plants against damage caused by fungi, including oomycetes. Current methods of agriculture rely heavily on the use of fungicides. In fact, some crops cannot be grown usefully without the use of fungicides. Using fungicides allows a grower to increase the yield of the crop and consequently, increase the value of the crop. Numerous fungicidal agents have been developed. However, the treatment of fungal infestations and infections continues to be a major problem. Furthermore, fungicide and antifungal drug resistance has become a serious problem, rendering these agents ineffective for some agricultural and therapeutic uses. As such, a need exists for the development of new fungicidal and antifungal compounds.

25 Accordingly, the present invention provides a compound of formula I:



wherein:

30 X is S, N or NR⁵ and Y is N or NR⁵ with the proviso that one, but not both, of X or Y is N;

- 2 -

R¹ and R³ are, independently, hydrogen, or optionally substituted alkyl, alkenyl, alkynyl, heterocyclyl, trialkylsilyl, arylalkyl, aryloxyalkyl, arylthioalkyl, aryl or heteroaryl, with the proviso that they are not both hydrogen;

5

R² is optionally substituted alkyl, alkenyl, alkynyl, heterocyclyl, arylalkyl, aryl or heteroaryl;

10

R⁴ is hydrogen or a group which under biological conditions can be cleaved to form an alcohol at this position (i.e. -OR⁴ is -OH). Examples of such groups are acyl, haloacyl, alkoxycarbonyl, aryloxy carbonyl, alkylaminocarbonyl or dialkylaminocarbonyl groups;

15

R⁵ is hydrogen or optionally substituted alkyl, alkenyl, alkynyl, heterocyclyl, trialkylsilyl, arylalkyl, aryloxyalkyl, arylthioalkyl, aryl or heteroaryl;

or a salt or N-oxide thereof.

20

Unless otherwise stated, the following terms used in the specification and claims have the meanings given below:

25

“Alkyl” means a linear saturated monovalent hydrocarbon radical of one to eight carbon atoms or a branched saturated monovalent hydrocarbon radical of three to eight carbon atoms, e.g. methyl, ethyl, *n*-propyl, *iso*-propyl, *n*-butyl, *sec*-butyl, *iso*-butyl, *tert*-butyl, *n*-pentyl, *iso*-amyl, *n*-hexyl and the like. It is noted that this definition applies both when the term is used alone and when it is used as part of a compound term, such as “haloalkyl” and similar terms. Preferably, linear alkyl groups contain one to six carbon atoms, more preferably one to four carbon atoms and most preferably are selected from methyl, ethyl or *n*-propyl. Preferably, branched alkyl groups contain three to six carbon atoms and more preferably are selected from *iso*-propyl (1-methylethyl), *sec*-butyl (1-methylpropyl), *iso*-butyl (2-methylpropyl), *tert*-butyl (1,1-dimethylethyl) or *iso*-amyl (3-methylbutyl).

30

"Alkenyl" means a linear monovalent saturated hydrocarbon radical of two to eight carbon atoms, or a branched monovalent hydrocarbon radical of three to eight carbon atoms containing at least one double bond, e.g. ethenyl, propenyl and the like. Where appropriate, an alkenyl group can be of either the (*E*)- or (*Z*)-configuration.

5 Preferably, linear alkenyl groups contain two to six carbon atoms and more preferably are selected from ethenyl, prop-1-enyl, prop-2-enyl, prop-1,2-dienyl, but-1-enyl, but-2-enyl, but-3-enyl, but-1,2-dienyl and but-1,3-dienyl. Preferably, branched alkenyl groups contain three to six carbon atoms and more preferably are selected from 1-methylethenyl, 1-methylprop-1-enyl, 1-methylprop-2-enyl, 2-methylprop-1-enyl and
10 2-methylprop-2-enyl.

"Alkyl" and "alkenyl" groups also encompass cycloalkyl and cycloalkenyl groups, respectively. These are monovalent cyclic hydrocarbon radicals of three to eight ring carbons and, more preferably, three to six ring carbons. Cycloalkyl groups
15 are fully saturated, while cycloalkenyl groups may be mono- or di-unsaturated. Preferably, cycloalkyl groups are selected from cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl. Preferably, mono-unsaturated cycloalkenyl groups are selected from cyclobutenyl, cyclopentenyl and cyclohexenyl.

20 "Heterocyclyl" means a cyclic hydrocarbon radical as defined above containing one, two or three ring heteroatoms selected from N, O or S(O)_n (where n is an integer from 0 to 2), the remaining ring atoms being carbon where one or two carbon atoms may optionally be replaced by a carbonyl group. Examples of such rings include, but are not limited to, oxirane, oxetane, tetrahydrofuran, tetrahydropyran,
25 1,3-dioxolane, 1,4-dioxane, aziridine, azetidine, pyrrolidine, piperidine, oxazinane, morpholine, thiomorpholine, imidazolidine, pyrazolidine and piperazine. More preferably, the heterocyclyl group contains three to six ring atoms including one O and/or one N ring atom.

30 "Alkynyl" means a linear monovalent saturated hydrocarbon radical of two to eight carbon atoms, or a branched monovalent hydrocarbon radical of five to eight carbon atoms, containing at least one triple bond, e.g. ethynyl, propynyl and the like. Preferably, linear alkynyl groups contain two to six carbon atoms and more preferably

- 4 -

are selected from ethynyl, prop-1-ynyl, prop-2-ynyl, but-1-ynyl, but-2-ynyl and but-3-ynyl. Preferably, branched alkynyl groups contain four to six carbon atoms and more preferably are selected from 1-methylprop-2-ynyl, 3-methylbut-1-ynyl, 1-methylbut-2-ynyl, 1-methylbut-3-ynyl and 1-methylbut-3-ynyl.

5

"Alkoxy" means a radical -OR, where R is alkyl, alkenyl or alkynyl. Alkoxy groups include, but are not limited to, methoxy, ethoxy, 1-methylethoxy, propoxy, 1-methylpropoxy and 2-methylpropoxy. Preferably alkoxy means methoxy or ethoxy.

10

"Alkylthio" means a radical -SR, where R is alkyl, alkenyl or alkynyl. Alkylthio groups include, but are not limited to, methylthio, ethylthio, *tert*-butylthio, hexylthio, and the like.

15

"Aryl" or "aromatic ring moiety" refers to an aromatic substituent which may be a single ring or multiple rings which are fused together, linked covalently or linked to a common group such as an ethylene or methylene moiety. The aromatic rings may each contain one or more heteroatoms and hence "aryl" encompasses "heteroaryl". Representative examples of aryl include, for example, azulenyl, indanyl, indenyl, naphthyl, phenyl, tetrahydronaphthyl, biphenyl, diphenylmethyl, 2,2-diphenyl-1-ethyl, thienyl, pyridyl, pyrimidinyl and quinoxalyl. "Aryl" means substituted or unsubstituted aryl unless otherwise indicated and hence the aryl moieties may be optionally substituted with one or more of the same or different halogen atoms and/or one or more other groups such as nitro, carboxyl, alkoxy, phenoxy and the like. Additionally, the aryl radicals may be attached to other moieties at any position on the aryl radical which would otherwise be occupied by a hydrogen atom (such as, for example, 2-pyridyl, 3-pyridyl and 4-pyridyl).

20

25

In particular, "heteroaryl" means a cyclic, aromatic ring in which one or more carbon atoms have been replaced with heteroatoms. If the heteroaryl group contains more than one heteroatom, the heteroatoms may be the same or different. Examples of heteroaryl groups include pyridyl, pyrimidinyl, imidazolyl, thienyl, furyl, pyrazinyl, pyrrolyl, pyranlyl, isobenzofuranyl, chromenyl, xanthenyl, indolyl, isoindolyl, indoliziny, triazolyl, pyridazinyl, indazolyl, purinyl, quinoliziny, isoquinolyl,

30

- 5 -

quinolyl, phthalazinyl, naphthyridinyl, quinoxalinyl, isothiazolyl, and benzo[b]thienyl. Preferred heteroaryl groups are five and six membered rings and contain from one to three heteroatoms independently selected from O, N, and S. The heteroaryl group, including the ring carbons and each heteroatom, can be
5 unsubstituted or substituted with from 1 to 4 substituents, as chemically feasible. For example, the heteroatom S may be substituted with one or two oxo groups, which may be shown as =O.

“Halo” or “halogen” means fluoro, chloro, bromo or iodo, preferably chloro or
10 fluoro.

“Haloalkyl” means alkyl as defined above substituted with one or more of the same or different halo atoms. Examples of haloalkyl groups include, but are not limited to chloromethyl, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, 2-fluoroethyl,
15 2-trifluoroethyl, 2-chloro-ethyl, 2-iodoethyl, 3-fluoropropyl, 3-chloropropyl, 2-trifluoro-1-chloroethyl and 1-difluoro-2-difluoro-3-trifluoropropyl.

“Haloalkenyl” means alkenyl as defined above substituted with one or more of the same or different halo atoms. Examples of haloalkenyl groups include, but are not
20 limited to 2-dibromoethenyl, 2-fluoro-2-bromoethenyl, 5-bromopent-3-enyl and 3-dichloroprop-2-enyl.

“Haloalkynyl” means alkynyl as defined above substituted with one or more of the same or different halo atoms.

25

“Haloalkoxy” means a radical -OR, wherein R is haloalkyl or haloalkenyl.

“Haloalkylthio” means a radical -SR, wherein R is haloalkyl.

30 “Trialkylsilyl” means the group -Si(R)₃, wherein each R is, independently, an alkyl group as defined above.

- 6 -

“Arylalkyl” means a radical $-R^aR^b$ where R^a is an alkylene or alkenylene group as defined below and R^b is an aryl group as defined above. In particular, arylalkyl includes among others benzyl groups.

5 “Alkylene” means a linear saturated divalent hydrocarbon radical of one to six carbon atoms or a branched saturated divalent hydrocarbon radical of three to six carbon atoms, e.g. methylene, ethylene, propylene, 2-methylpropylene and the like. Preferred alkylene groups are the divalent radicals of the alkyl groups defined above.

10 “Alkenylene” means a linear divalent hydrocarbon radical of two to six carbon atoms or a branched divalent hydrocarbon radical of three to six carbon atoms, containing at least one double bond, e.g. ethenylene, propenylene and the like. Preferred alkenylene groups are the divalent radicals of the alkenyl groups defined above.

15 “Aryloxyalkyl” means a radical $-R^aOR^b$, wherein R^a is an alkylene or alkenylene group and R^b is an aryl group as defined above.

20 “Arylthioalkyl” means a radical $-R^aSR^b$, wherein R^a is an alkylene or alkenylene group and R^b is an aryl group as defined above.

25 “Acyl” means $-C(O)R$, wherein R is hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, heterocyclyl, aryl or heteroaryl. Examples of acyl groups include formyl, alkylcarbonyl, alkenylcarbonyl and arylcarbonyl groups.

“Haloacyl” means $-C(O)R$, wherein R is haloalkyl or haloalkenyl.

“Alkoxycarbonyl” means $-C(O)OR$, wherein R is hydrogen, alkyl, alkenyl, or alkynyl.

30 “Aryloxycarbonyl” means $-C(O)OR$, wherein R is aryl.

“Alkylaminocarbonyl” means $-C(O)NHR$, wherein R is alkyl.

- 7 -

"Dialkylaminocarbonyl" means $-C(O)N(R)_2$, wherein each R is independently alkyl.

5 "Cyano" means a $-CN$ group.

"Hydroxy" or "hydroxyl" means an $-OH$ group.

10 "Nitro" means an $-NO_2$ group.

"Oxy" means an $-O-$ moiety.

"Thio" as used herein, refers to a $-S-$ moiety.

15 "Optionally substituted" means substituted by one or more substituents, in particular, one, two, three or four substituents, independently selected from halogen, hydroxyl, cyano, nitro, alkyl, haloalkyl, alkenyl, haloalkenyl, alkynyl, haloalkynyl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, acyl, alkoxycarbonyl and trialkylsilyl. Preferred optional substituents include halogen (in
20 particular, fluoro, chloro or bromo), cyano, nitro, alkyl (in particular, methyl and ethyl), haloalkyl, alkenyl, haloalkenyl, alkynyl, alkoxy (in particular, methoxy or ethoxy), haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio.

The compounds of formula I may exist in different geometric or optical
25 isomeric forms or in different tautomeric forms. One or more centres of chirality may be present, in which case compounds of the formula I may be present as pure enantiomers, mixtures of enantiomers, pure diastereomers or mixtures of diastereomers. There may be double bonds present in the molecule, such as $C=C$ or $C=N$ bonds, in which case compounds of formula I may exist as single isomers of
30 mixtures of isomers. Centres of tautomerisation may be present. This invention covers all such isomers and tautomers and mixtures thereof in all proportions as well as isotopic forms such as deuterated compounds.

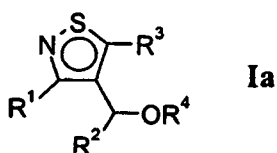
- 8 -

Suitable salts of the compounds of formula I include acid addition salts such as those with an inorganic acid such as hydrochloric, hydrobromic, sulphuric, nitric or phosphoric acid, or an organic carboxylic acid such as oxalic, tartaric, lactic, butyric, toluic, hexanoic or phthalic acid, or a sulphonic acid such as methane, benzene or
 5 toluene sulphonic acid. Other examples of organic carboxylic acids include haloacids such as trifluoroacetic acid.

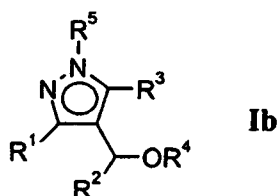
N-oxides are oxidised forms of tertiary amines or oxidised forms of nitrogen containing heteroaromatic compounds. They are described in many books for
 10 example in "Heterocyclic N-oxides" by Angelo Albini and Silvio Pietra, CRC Press, Boca Raton, Florida, 1991.

In particularly preferred embodiments of the invention, the preferred groups for X, Y and R¹ to R⁵, in any combination thereof, are as set out below.
 15

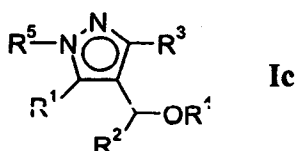
In one embodiment, X is S and Y is N (compounds of formula Ia):



20 In another embodiment, X is NR⁵ and Y is N (compounds of formula Ib):



In another embodiment, X is N and Y is NR⁵ (compounds of formula Ic):



25

In one embodiment, R¹ and R³ are, independently, hydrogen or optionally substituted alkyl, alkenyl, alkynyl, heterocyclyl or trialkylsilyl.

5 Alkyl, alkenyl, alkynyl and trialkylsilyl groups are as defined above. In particular, alkyl groups include methyl, ethyl, *iso*-propyl, butyl, *iso*-butyl, *iso*-amyl and cyclohexyl groups.

10 In another embodiment, R¹ and R³ are, independently, hydrogen or optionally substituted alkyl, aryloxyalkyl, arylthioalkyl, aryl or heteroaryl.

Aryl groups are as defined above. In particular, aryl groups include benzyl or phenyl groups optionally substituted with one or more (in particular, one or two) of the same or different halogen atoms (for example chloro and fluoro), haloalkyl or
15 haloalkoxy groups. For example, aryl groups include benzyl, phenyl, 2-chlorophenyl, 3-chlorophenyl, 4-chlorophenyl, 2,4-dichlorophenyl, 2-fluorophenyl, 3-fluorophenyl, 4-fluorophenyl, 2-fluoro-4-chlorophenyl, 2,4-dichlorophenyl, 2,4-difluorophenyl, 3,5-difluorophenyl, 3-trifluoromethylphenyl, , 4-trifluoromethylphenyl and 4-trifluoromethoxyphenyl.

20 Heteroaryl groups are as defined above. In particular, heteroaryl groups include 5- or 6- membered heteroaryl rings such as furyl and thienyl rings. These heteroaryl groups may be optionally substituted by one or more (in particular, one or two) of the same of different halogen atoms and include, for example, 2-furyl, 3-furyl,
25 2-thienyl, 3-thienyl, 5-chloro-2-thienyl, or 5-chloro-2-furyl.

In another embodiment, R¹ and R³ are, independently, hydrogen or optionally substituted alkyl, phenyl or 5- or 6-membered heteroaryl.

30 In one embodiment, R² is optionally substituted heteroaryl. Heteroaryl is as defined above and, in particular, is pyridyl, pyrimidinyl or thiazolyl optionally substituted with one or more (in particular, one or two) of the same or different halogen, alkyl or alkoxy groups. Examples include 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 3-

- 10 -

pyrimidinyl, 5-pyrimidinyl, 4-fluoro-3-pyridyl, 4-methyl-3-pyridyl, 5-methoxy-3-pyridyl, 4-methyl-5-pyrimidinyl, 4-methoxy-5-pyrimidinyl, 2-thiazolyl or 5-thiazolyl.

In one embodiment, R^4 is hydrogen or acyl.

5

Acyl groups are as defined above. In particular, acyl groups include methylcarbonyl, ethylcarbonyl or cyclopropylcarbonyl.

In another embodiment R^4 is hydrogen.

10

In one embodiment, R^5 is hydrogen or optionally substituted alkyl, alkenyl or alkynyl.

Alkyl, alkenyl and alkynyl groups are as defined above. In particular, these groups contain from 1 to 4 carbon atoms and include methyl, ethyl, *iso*-propyl, butyl, *iso*-butyl and cyclopropyl.

15

In another embodiment, R^5 is hydrogen or optionally substituted trialkylsilyl or arylalkyl. Trialkylsilyl and arylalkyl groups are as defined above.

20

In another embodiment, R^5 is hydrogen or optionally substituted aryl or heteroaryl.

Aryl groups are as defined above. In particular, aryl groups include phenyl and optionally substituted phenyl groups. Heteroaryl groups are as defined above.

25

In one embodiment, at least one of R^1 , R^3 and R^5 is not hydrogen, the other groups, X, Y and R^2 and R^4 being as defined above.

30

In one embodiment, R^1 is optionally substituted alkyl, alkenyl, alkynyl, heterocyclyl, trialkylsilyl, arylalkyl, aryloxyalkyl, arylthioalkyl, aryl or heteroaryl; R^3 is hydrogen; and X, Y, R^2 , R^4 and R^5 (where R^5 exists) are as described in any embodiment above.

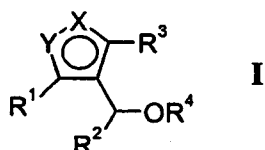
- 11 -

In one embodiment, R¹ is hydrogen; R³ is optionally substituted alkyl, alkenyl, alkynyl, heterocyclyl, trialkylsilyl arylalkyl, aryloxyalkyl, arylthioalkyl, aryl or heteroaryl; and X, Y, R², R⁴ and R⁵ (where R⁵ exists) are as described in any
5 embodiment above.

In one embodiment, R¹ is optionally substituted aryloxyalkyl, arylthioalkyl, aryl or heteroaryl; R³ is hydrogen, optionally substituted alkyl, alkenyl, alkynyl, heterocyclyl or trialkylsilyl; and X, Y, R², R⁴ and R⁵ (where R⁵ exists) are as
10 described in any embodiment above.

In one embodiment, R¹ is hydrogen, optionally substituted alkyl, alkenyl, alkynyl, heterocyclyl or trialkylsilyl; R³ is optionally substituted aryloxyalkyl, arylthioalkyl, aryl or heteroaryl; and X, Y, R², R⁴ and R⁵ (where R⁵ exists) are as
15 described in any embodiment above.

In one embodiment, the present invention provides a compound of formula I:



20 wherein

X is S and Y is N;

R¹ and R³ are, independently, optionally substituted aryl or heteroaryl;

R² is optionally substituted aryl or heteroaryl; and

R⁴ is hydrogen or acyl.

25

Preferred subgroups of compounds of formula I according to the invention are those wherein:

X is S and Y is N;

R¹ is optionally substituted phenyl or thienyl;

30 R² is optionally substituted pyridyl or pyrimidinyl;

- 12 -

R³ is optionally substituted phenyl; and
R⁴ is hydrogen.

Most referred subgroups of compounds of formula I according to the invention
5 are those wherein:

X is S and Y is N;

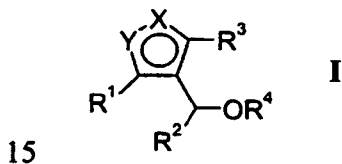
R¹ is 3-chloro-phenyl, 4-chloro-phenyl, 2-fluoro-phenyl, 2,4-difluoro-phenyl or 2-thienyl;

R² is 3-pyridyl or 3-pyrimidinyl;

10 R³ is phenyl, 4-chloro-phenyl, 2,4-dichloro-phenyl, 4-bromo-phenyl, 2-fluoro-4-chloro-phenyl; and

R⁴ is hydrogen.

In one embodiment, the present invention provides a compound of formula I:



wherein

X is NR⁵ and Y is N;

R¹ and R³ are, independently, optionally substituted aryl or heteroaryl;

R² is optionally substituted aryl or heteroaryl;

20 R⁴ is hydrogen or acyl; and

R⁵ is hydrogen or optionally substituted alkyl, arylalkyl, aryloxyalkyl or aryl.

Preferred subgroups of compounds of formula I according to the invention are those wherein:

25 X is NR⁵ and Y is N;

R¹ and R³ are optionally substituted aryl;

R² is optionally substituted heteroaryl;

R⁴ is hydrogen; and

R⁵ is hydrogen or optionally substituted alkyl, arylalkyl or phenyl.

30

Most preferred subgroups of compounds of formula I according to the invention are those wherein:

X is NR⁵ and Y is N;

R¹ is 4-chloro-phenyl, 4-bromo-phenyl, 2-fluoro-phenyl, 3-fluoro-phenyl,

5 4-fluoro-phenyl or 2,4-difluoro-phenyl;

R² is 3-pyridyl;

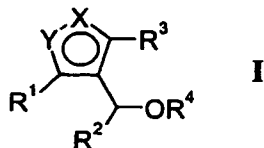
R³ is 4-methoxy-phenyl, 4-chloro-phenyl or 2,4-difluoro-phenyl;

R⁴ is hydrogen; and

R⁵ is methyl or benzyl.

10

In one embodiment, the present invention provides a compound of formula I:



wherein

X is N and Y is NR⁵;

15 R¹ and R³ are, independently, optionally substituted aryl or heteroaryl;

R² is optionally substituted aryl or heteroaryl;

R⁴ is hydrogen or acyl; and

R⁵ is hydrogen, optionally substituted alkyl or aryl.

20 Preferred subgroups of compounds of formula I according to the invention are those wherein:

X is N and Y is NR⁵;

R¹ and R³ are optionally substituted aryl;

R² is optionally substituted heteroaryl;

25 R⁴ is hydrogen; and

R⁵ is hydrogen or optionally substituted alkyl.

Most preferred subgroups of compounds of formula I according to the invention are those wherein:

30 X is N and Y is NR⁵;

- 14 -

R¹ is 4-chloro-phenyl, 2-fluoro-phenyl, 3-fluoro-phenyl or 2,4-difluoro-phenyl;

R² is 3-pyridyl;

R³ is 4-chloro-phenyl or 4-fluoro-phenyl;

R⁴ is hydrogen; and

5 R⁵ is methyl.

In one embodiment, R¹ is optionally substituted aryl or heteroaryl; R³ is hydrogen or optionally substituted alkyl; and X, Y, R², R⁴ and R⁵ (where R⁵ exists) are as described in any embodiment above.

10

In one embodiment, R¹ is hydrogen or optionally substituted alkyl; R³ is optionally substituted aryl or heteroaryl; and X, Y, R², R⁴ and R⁵ (where R⁵ exists) are as described in any embodiment above.

15

In one embodiment, R¹ is optionally substituted phenyl or 5- or 6-membered heteroaryl; R³ is hydrogen, optionally substituted alkyl, alkenyl, alkynyl or heterocyclyl; and X, Y, R², R⁴ and R⁵ (where R⁵ exists) are as described in any embodiment above.

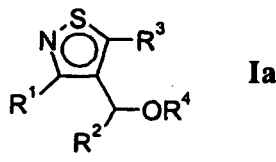
20

In one embodiment, R¹ is hydrogen, optionally substituted alkyl, alkenyl, alkynyl or heterocyclyl; R³ is optionally substituted phenyl or 5- or 6-membered heteroaryl; and X, Y, R², R⁴ and R⁵ (where R⁵ exists) are as described in any embodiment above.

25

More particularly, compounds for use in the present invention are shown in Table I (compounds of formula Ia), Table II (compounds of formula Ib) and Table III (compounds of formula Ic) below:

TABLE I



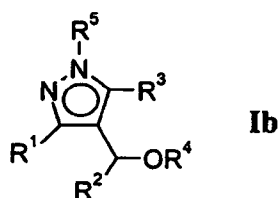
No	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Melting point or Mass peak(s) of MS
A1	4-Cl-Ph	3-Py	Ph	H	379/381
A2	4-Cl-Ph	3-Py	4-Cl-Ph	H	413/415
A3	4-Cl-Ph	3-Py	4-Cl-Ph	C(O)Me	
A4	3-Cl-Ph	3-Py	Ph	H	379/381
A5	4-Cl-Ph	3-Py	2-Cl-Ph	H	
A6	4-Cl-Ph	3-Py	5-Cl, 2-Thioph	H	
A7	4-Cl-Ph	3-Py	3-Cl-Ph	H	
A8	4-Cl-Ph	3-Py	5-Br, 2-Thioph	H	
A9	2,4-Cl ₂ -Ph	3-Py	3-Cl-Ph	C(O)Et	
A10	2,4-Cl ₂ -Ph	3-Py	4-Cl-Ph	H	
A11	2,4-Cl ₂ -Ph	3-Py	Ph	H	
A12	2,4-Cl ₂ -Ph	3-Py	2-Cl-Ph	H	
A13	2,4-Cl ₂ -Ph	3-Py	3-Cl-Ph	H	
A14	4-Cl-Ph	3-Py	2,4-Cl ₂ -Ph	H	447/449
A15	2-Cl-Ph	3-Py	2,4-Cl ₂ -Ph	H	
A16	3-Cl-Ph	3-Py	2,4-Cl ₂ -Ph	H	447/449
A17	4-Cl-Ph	5-Pyrimi	4-Cl-Ph	H	
A18	4-Cl-Ph	5-Pyrimi	2-Cl-Ph	H	
A19	4-Cl-Ph	5-Pyrimi	3-Cl-Ph	H	
A20	2,4-Cl ₂ -Ph	5-Pyrimi	4-Cl-Ph	H	
A21	2,4-Cl ₂ -Ph	5-Pyrimi	2-Cl-Ph	H	
A22	2,4-Cl ₂ -Ph	5-Pyrimi	3-Cl-Ph	H	
A23	4-Cl-Ph	5-Pyrimi	2,4-Cl ₂ -Ph	H	
A24	2-Cl-Ph	5-Pyrimi	2,4-Cl ₂ -Ph	H	
A25	3-Cl-Ph	5-Pyrimi	2,4-Cl ₂ -Ph	H	
A26	2-F,4-Cl-Ph	5-Pyrimi	4-Cl-Ph	H	
A27	2-F,4-Cl-Ph	5-Pyrimi	2-Cl-Ph	H	
A28	2-F,4-Cl-Ph	5-Pyrimi	3-Cl-Ph	H	
A29	2-F,4-Cl-Ph	3-Py	4-Cl-Ph	H	
A30	2-F,4-Cl-Ph	3-Py	2-Cl-Ph	H	
A31	2-F,4-Cl-Ph	3-Py	3-Cl-Ph	H	
A32	2,4-F ₂ -Ph	5-Pyrimi	4-Cl-Ph	H	
A33	2,4-F ₂ -Ph	5-Pyrimi	2-Cl-Ph	H	
A34	2,4-F ₂ -Ph	5-Pyrimi	3-Cl-Ph	H	

No	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Melting point or Mass peak(s) of MS
A35	4-Cl-Ph	4-F,3-Py	2,4-Cl ₂ -Ph	H	
A36	2-Cl-Ph	4-Me,3-Py	2,4-Cl ₂ -Ph	H	
A37	3-Cl-Ph	5-MeO,3-Py	2,4-Cl ₂ -Ph	H	
A38	4-Cl-Ph	3-Py	2,4-Cl ₂ -Ph	C(O)-c-Prop	
A39	2-Cl-Ph	3-Py	2,4-Cl ₂ -Ph	H	
A40	3-Cl-Ph	3-Py	5-Cl, 2-Thioph	H	
A41	4-Cl-Ph	4-Me,5-Pyrimi	4-Cl-Ph	H	
A42	4-Cl-Ph	4-MeO,5-Pyrimi	2-Cl-Ph	H	
A43	4-Cl-Ph	5-Pyrimi	3-CF ₃ -Ph	H	
A44	2-Thioph	3-Py	4-Cl-Ph	H	172-173°C
A45	4-Cl-Ph	3-Py	2-Thioph	H	
A46	2-Fur	3-Py	2,4-Cl ₂ -Ph	H	
A47	2,4-Cl ₂ -Ph	3-Py	2-Fur	H	
A48	3-Fur	3-Py	2,4-Cl ₂ -Ph	H	
A49	2,4-Cl ₂ -Ph	3-Py	3-Fur	H	
A50	c-Hx	3-Py	4-Cl-Ph	H	
A51	c-Hx	3-Py	2,4-F ₂ -Ph	H	
A52	2-Cl-Ph	3-Py	c-Hx	H	
A53	2,4-Cl ₂ -Ph	3-Py	c-Hx	H	
A54	i-Prop	3-Py	4-Cl-Ph	H	
A55	2,4-Cl ₂ -Ph	3-Py	i-Prop	H	
A56	2,4-Cl ₂ -Ph	3-Py	i-Amyl	H	
A57	4-Cl-Ph	3-Py	Et	H	
A58	4-Br-Ph	3-Py	4-Cl-Ph	H	
A59	2,4-Cl ₂ -Ph	3-Py	4-Cl-Ph	C(O)Me	
A60	Bn	3-Py	4-Cl-Ph	H	
A61	2,4-Cl ₂ -Ph	3-Py	4-Br-Ph	H	
A62	2-Thioph	3-Py	Ph	H	351
A63	2-Thioph	3-Py	2,4-Cl ₂ -Ph	H	419/421
A64	2-Thioph	3-Py	4-Br-Ph	H	187-188°C
A65	2-F-Ph	3-Py	4-Cl-Ph	H	186-187°C
A66	2-F-Ph	3-Py	Ph	H	363
A67	2-F-Ph	3-Py	2,4-Cl ₂ -Ph	H	182-183°C
A68	2-F-Ph	3-Py	4-Br-Ph	H	414/443
A69	4-Cl-Ph	3-Py	4-Br-Ph	H	457/459
A70	4-Cl-Ph	3-Py	2-F,4-Cl-Ph	H	431/433
A71	2-Thioph	3-Py	2-F,4-Cl-Ph	H	403/405
A72	2-F-Ph	3-Py	2-F,4-Cl-Ph	H	415/417
A73	3-Cl-Ph	3-Py	4-Cl-Ph	H	413/415
A74	3-Cl-Ph	3-Py	4-Br-Ph	H	457/459
A75	3-Cl-Ph	3-Py	2-F,4-Cl-Ph	H	431/433

- 17 -

No	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Melting point or Mass peak(s) of MS
A76	2,4-F ₂ -Ph	3-Py	Ph	H	381/382
A77	2,4-F ₂ -Ph	3-Py	4-Cl-Ph	H	415/417
A78	2,4-F ₂ -Ph	3-Py	4-Br-Ph	H	459/461
A79	2,4-F ₂ -Ph	3-Py	2,4-Cl ₂ -Ph	H	449/451
A80	2,4-F ₂ -Ph	3-Py	2-F,4-Cl-Ph	H	433/435
A81	2,4-F ₂ -Ph	3-Pyrimi	2-F,4-Cl-Ph	H	184-185°C

TABLE II



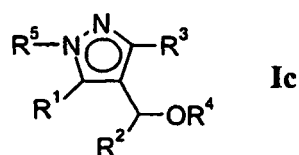
No	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Melting point or Mass peak(s) of MS
B1	4-Cl-Ph	3-Py	Ph	H	H	
B2	4-Cl-Ph	3-Py	4-Cl-Ph	H	H	
B3	4-Cl-Ph	3-Py	4-Cl-Ph	C(O)Me	Me	
B4	3-Cl-Ph	3-Py	Ph	H	Me	
B5	4-Cl-Ph	3-Py	2-Cl-Ph	H	Me	
B6	4-Cl-Ph	3-Py	5-Cl, 2-Thioph	H	Me	
B7	4-Cl-Ph	3-Py	3-Cl-Ph	H	Me	
B8	4-Cl-Ph	3-Py	5-Br, 2-Thioph	H	Me	
B9	2,4-Cl ₂ -Ph	3-Py	3-Cl-Ph	C(O)Et	Me	
B10	2,4-Cl ₂ -Ph	3-Py	4-Cl-Ph	H	Me	
B11	2,4-Cl ₂ -Ph	3-Py	Ph	H	Me	
B12	2,4-Cl ₂ -Ph	3-Py	2-Cl-Ph	H	Me	
B13	2,4-Cl ₂ -Ph	3-Py	3-Cl-Ph	H	Me	
B14	4-Cl-Ph	3-Py	2,4-Cl ₂ -Ph	H	Me	
B15	2-Cl-Ph	3-Py	2,4-Cl ₂ -Ph	H	Me	
B16	3-Cl-Ph	3-Py	2,4-Cl ₂ -Ph	H	Me	
B17	4-Cl-Ph	5-Pyrimi	4-Cl-Ph	H	Me	
B18	4-Cl-Ph	5-Pyrimi	2-Cl-Ph	H	Me	
B19	4-Cl-Ph	5-Pyrimi	3-Cl-Ph	H	Me	
B20	2,4-Cl ₂ -Ph	5-Pyrimi	4-Cl-Ph	H	Me	
B21	2,4-Cl ₂ -Ph	5-Pyrimi	2-Cl-Ph	H	Me	

No	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Melting point or Mass peak(s) of MS
B22	2,4-Cl ₂ -Ph	5-Pyrimi	3-Cl-Ph	H	Me	
B23	4-Cl-Ph	5-Pyrimi	2,4-Cl ₂ -Ph	H	Me	
B24	2-Cl-Ph	5-Pyrimi	2,4-Cl ₂ -Ph	H	Me	
B25	3-Cl-Ph	5-Pyrimi	2,4-Cl ₂ -Ph	H	Me	
B26	2-F,4-Cl-Ph	5-Pyrimi	4-Cl-Ph	H	Me	
B27	2-F,4-Cl-Ph	5-Pyrimi	2-Cl-Ph	H	Me	
B28	2-F,4-Cl-Ph	5-Pyrimi	3-Cl-Ph	H	Me	
B29	2-F,4-Cl-Ph	3-Py	4-Cl-Ph	H	Me	
B30	2-F,4-Cl-Ph	3-Py	2-Cl-Ph	H	Me	
B31	2-F,4-Cl-Ph	3-Py	3-Cl-Ph	H	Me	
B32	2,4-F ₂ -Ph	5-Pyrimi	4-Cl-Ph	H	Me	
B33	2,4-F ₂ -Ph	5-Pyrimi	2-Cl-Ph	H	Me	
B34	2,4-F ₂ -Ph	5-Pyrimi	3-Cl-Ph	H	Me	
B35	4-Cl-Ph	4-F,3-Py	2,4-Cl ₂ -Ph	H	Me	
B36	2-Cl-Ph	4-Me,3-Py	2,4-Cl ₂ -Ph	H	Me	
B37	3-Cl-Ph	5-MeO,3-Py	2,4-Cl ₂ -Ph	H	Me	
B38	4-Cl-Ph	3-Py	2,4-Cl ₂ -Ph	C(O)-c-Prop	Me	
B39	2-Cl-Ph	3-Py	2,4-Cl ₂ -Ph	H	Me	
B40	3-Cl-Ph	3-Py	5-Cl, 2-Thioph	H	Me	
B41	4-Cl-Ph	4-Me,5-Pyrimi	4-Cl-Ph	H	Me	
B42	4-Cl-Ph	4-MeO,5-Pyrimi	2-Cl-Ph	H	Me	
B43	4-Cl-Ph	5-Pyrimi	3-CF ₃ -Ph	H	Me	
B44	2-Thioph	3-Py	4-Cl-Ph	H	Me	
B45	4-Cl-Ph	3-Py	2-Thioph	H	Me	
B46	2-Fur	3-Py	2,4-Cl ₂ -Ph	H	Me	
B47	2,4-Cl ₂ -Ph	3-Py	2-Fur	H	Me	
B48	3-Fur	3-Py	2,4-Cl ₂ -Ph	H	Me	
B49	2,4-Cl ₂ -Ph	3-Py	3-Fur	H	Me	
B50	c-Hx	3-Py	4-Cl-Ph	H	Me	
B51	c-Hx	3-Py	2,4-F ₂ -Ph	H	Me	
B52	2-Cl-Ph	3-Py	c-Hx	H	Me	
B53	2,4-Cl ₂ -Ph	3-Py	c-Hx	H	Me	
B54	i-Prop	3-Py	4-Cl-Ph	H	Me	
B55	2,4-Cl ₂ -Ph	3-Py	i-Prop	H	Me	
B56	2,4-Cl ₂ -Ph	3-Py	i-Amyl	H	Me	
B57	4-Cl-Ph	3-Py	Et	H	Me	
B58	4-Br-Ph	3-Py	4-Cl-Ph	H	Me	

No	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Melting point or Mass peak(s) of MS
B59	2,4-Cl ₂ -Ph	3-Py	4-Cl-Ph	C(O)Me	Me	
B60	Bn	3-Py	4-Cl-Ph	H	Me	
B61	2,4-Cl ₂ -Ph	3-Py	4-Br-Ph	H	Me	
B62	4-Cl-Ph	3-Py	Ph	H	Me	
B63	4-Cl-Ph	3-Py	Ph	H	Ph	
B64	4-Cl-Ph	3-Py	4-Cl-Ph	C(O)Me	Et	
B65	4-Cl-Ph	3-Py	3-Cl-Ph	H	H	
B66	4-Cl-Ph	3-Py	3-Cl-Ph	H	Et	
B67	4-Cl-Ph	3-Py	3-Cl-Ph	H	c-Prop	
B68	3-Cl-Ph	3-Py	4-Cl-Ph	H	H	
B69	4-Cl-Ph	3-Py	3-Cl-Ph	H	i-Prop	
B70	3-Cl-Ph	3-Py	4-Cl-Ph	H	Me	
B71	3-Cl-Ph	3-Py	4-Cl-Ph	H	Ph	
B72	2,4-Cl ₂ -Ph	3-Py	4-Cl-Ph	H	H	
B73	2,4-Cl ₂ -Ph	3-Py	Ph	H	H	
B74	2,4-Cl ₂ -Ph	3-Py	2-Cl-Ph	H	H	
B75	2,4-Cl ₂ -Ph	3-Py	3-Cl-Ph	H	H	
B76	2-F,4-Cl-Ph	5-Pyrimi	4-Cl-Ph	H	H	
B77	2-F,4-Cl-Ph	5-Pyrimi	2-Cl-Ph	H	H	
B78	2-F,4-Cl-Ph	5-Pyrimi	3-Cl-Ph	H	H	
B79	2-F,4-Cl-Ph	3-Py	4-Cl-Ph	H	H	
B80	4-Cl-Ph	5-Pyrimi	2-F,4-Cl-Ph	H	H	
B81	2-Cl-Ph	5-Pyrimi	2-F,4-Cl-Ph	H	H	
B82	3-Cl-Ph	5-Pyrimi	2-F,4-Cl-Ph	H	H	
B83	4-Cl-Ph	3-Py	2-F,4-Cl-Ph	H	H	
B84	4-Br-Ph	3-Py	4-OMe-Ph	H	Me	450/452
B85	4-Cl-Ph	3-Py	4-Cl-Ph	H	Me	410/412
B86	2,4-F ₂ -Ph	3-Py	2,4-F ₂ -Ph	H	Me	199-200°C
B87	4-Cl-Ph	3-Py	2,4-F ₂ -Ph	H	Me	117-119°C
B88	4-F-Ph	3-Py	4-Cl-Ph	H	Me	394/396
B89	3-F-Ph	3-Py	4-Cl-Ph	H	Me	394/396
B90	2-F-Ph	3-Py	4-Cl-Ph	H	Me	394/396
B91	4-Cl-Ph	3-Py	4-Cl-Ph	H	Bn	486/488

- 20 -

TABLE III

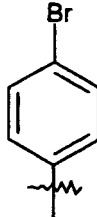
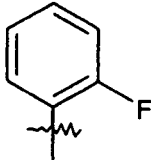


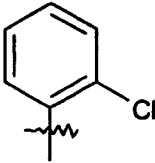
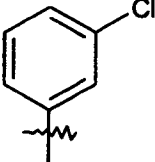
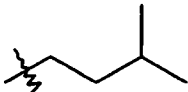
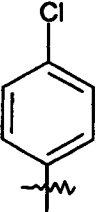
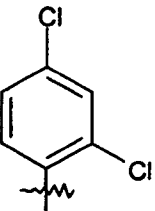
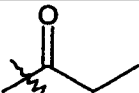
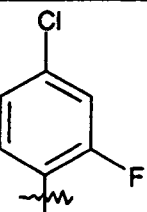
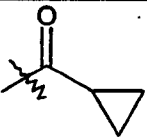
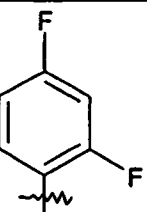
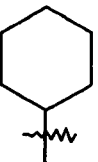
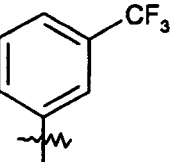
No	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Melting point or Mass peak(s) of MS
C1	4-Cl-Ph	3-Py	Ph	H	H	
C2	4-Cl-Ph	3-Py	4-Cl-Ph	H	H	
C3	4-Cl-Ph	3-Py	4-Cl-Ph	C(O)Me	Me	
C4	3-Cl-Ph	3-Py	Ph	H	Me	
C5	4-Cl-Ph	3-Py	2-Cl-Ph	H	Me	
C6	4-Cl-Ph	3-Py	5-Cl, 2-Thioph	H	Me	
C7	4-Cl-Ph	3-Py	3-Cl-Ph	H	Me	
C8	4-Cl-Ph	3-Py	5-Br, 2-Thioph	H	Me	
C9	2,4-Cl ₂ -Ph	3-Py	3-Cl-Ph	C(O)Et	Me	
C10	2,4-Cl ₂ -Ph	3-Py	4-Cl-Ph	H	Me	
C11	2,4-Cl ₂ -Ph	3-Py	Ph	H	Me	
C12	2,4-Cl ₂ -Ph	3-Py	2-Cl-Ph	H	Me	
C13	2,4-Cl ₂ -Ph	3-Py	3-Cl-Ph	H	Me	
C14	4-Cl-Ph	3-Py	2,4-Cl ₂ -Ph	H	Me	
C15	2-Cl-Ph	3-Py	2,4-Cl ₂ -Ph	H	Me	
C16	3-Cl-Ph	3-Py	2,4-Cl ₂ -Ph	H	Me	
C17	4-Cl-Ph	5-Pyrimi	4-Cl-Ph	H	Me	
C18	4-Cl-Ph	5-Pyrimi	2-Cl-Ph	H	Me	
C19	4-Cl-Ph	5-Pyrimi	3-Cl-Ph	H	Me	
C20	2,4-Cl ₂ -Ph	5-Pyrimi	4-Cl-Ph	H	Me	
C21	2,4-Cl ₂ -Ph	5-Pyrimi	2-Cl-Ph	H	Me	
C22	2,4-Cl ₂ -Ph	5-Pyrimi	3-Cl-Ph	H	Me	
C23	4-Cl-Ph	5-Pyrimi	2,4-Cl ₂ -Ph	H	Me	
C24	2-Cl-Ph	5-Pyrimi	2,4-Cl ₂ -Ph	H	Me	
C25	3-Cl-Ph	5-Pyrimi	2,4-Cl ₂ -Ph	H	Me	
C26	2-F,4-Cl-Ph	5-Pyrimi	4-Cl-Ph	H	Me	
C27	2-F,4-Cl-Ph	5-Pyrimi	2-Cl-Ph	H	Me	
C28	2-F,4-Cl-Ph	5-Pyrimi	3-Cl-Ph	H	Me	
C29	2-F,4-Cl-Ph	3-Py	4-Cl-Ph	H	Me	
C30	2-F,4-Cl-Ph	3-Py	2-Cl-Ph	H	Me	
C31	2-F,4-Cl-Ph	3-Py	3-Cl-Ph	H	Me	

No	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Melting point or Mass peak(s) of MS
C32	2,4-F ₂ -Ph	5-Pyrimi	4-Cl-Ph	H	Me	
C33	2,4-F ₂ -Ph	5-Pyrimi	2-Cl-Ph	H	Me	
C34	2,4-F ₂ -Ph	5-Pyrimi	3-Cl-Ph	H	Me	
C35	4-Cl-Ph	4-F,3-Py	2,4-Cl ₂ -Ph	H	Me	
C36	2-Cl-Ph	4-Me,3-Py	2,4-Cl ₂ -Ph	H	Me	
C37	3-Cl-Ph	5-MeO,3-Py	2,4-Cl ₂ -Ph	H	Me	
C38	4-Cl-Ph	3-Py	2,4-Cl ₂ -Ph	C(O)-c-Prop	Me	
C39	2-Cl-Ph	3-Py	2,4-Cl ₂ -Ph	H	Me	
C40	3-Cl-Ph	3-Py	5-Cl, 2-Thioph	H	Me	
C41	4-Cl-Ph	4-Me,5-Pyrimi	4-Cl-Ph	H	Me	
C42	4-Cl-Ph	4-MeO,5-Pyrimi	2-Cl-Ph	H	Me	
C43	4-Cl-Ph	5-Pyrimi	3-CF ₃ -Ph	H	Me	
C44	2-Thioph	3-Py	4-Cl-Ph	H	Me	
C45	4-Cl-Ph	3-Py	2-Thioph	H	Me	
C46	2-Fur	3-Py	2,4-Cl ₂ -Ph	H	Me	
C47	2,4-Cl ₂ -Ph	3-Py	2-Fur	H	Me	
C48	3-Fur	3-Py	2,4-Cl ₂ -Ph	H	Me	
C49	2,4-Cl ₂ -Ph	3-Py	3-Fur	H	Me	
C50	c-Hx	3-Py	4-Cl-Ph	H	Me	
C51	c-Hx	3-Py	2,4-F ₂ -Ph	H	Me	
C52	2-Cl-Ph	3-Py	c-Hx	H	Me	
C53	2,4-Cl ₂ -Ph	3-Py	c-Hx	H	Me	
C54	i-Prop	3-Py	4-Cl-Ph	H	Me	
C55	2,4-Cl ₂ -Ph	3-Py	i-Prop	H	Me	
C56	2,4-Cl ₂ -Ph	3-Py	i-Amyl	H	Me	
C57	4-Cl-Ph	3-Py	Et	H	Me	
C58	4-Br-Ph	3-Py	4-Cl-Ph	H	Me	
C59	2,4-Cl ₂ -Ph	3-Py	4-Cl-Ph	C(O)Me	Me	
C60	Bn	3-Py	4-Cl-Ph	H	Me	
C61	2,4-Cl ₂ -Ph	3-Py	4-Br-Ph	H	Me	
C62	4-Cl-Ph	3-Py	Ph	H	Me	
C63	4-Cl-Ph	3-Py	Ph	H	Ph	
C64	4-Cl-Ph	3-Py	4-Cl-Ph	C(O)Me	Et	
C65	4-Cl-Ph	3-Py	3-Cl-Ph	H	H	
C66	4-Cl-Ph	3-Py	3 Cl Ph	H	Et	
C67	4-Cl-Ph	3-Py	3-Cl-Ph	H	c-Prop	
C68	3-Cl-Ph	3-Py	4-Cl-Ph	H	H	

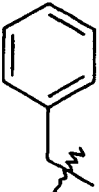
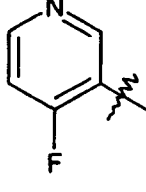
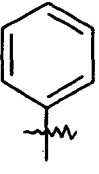
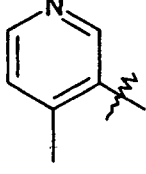
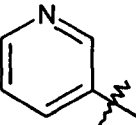
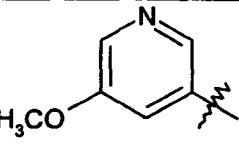
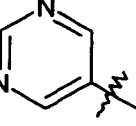
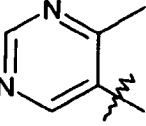
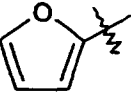
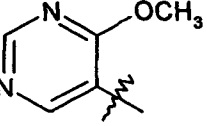
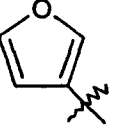
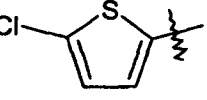
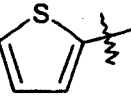
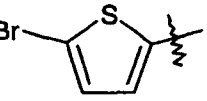
No	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Melting point or Mass peak(s) of MS
C69	4-Cl-Ph	3-Py	3-Cl-Ph	H	i-Prop	
C70	3-Cl-Ph	3-Py	4-Cl-Ph	H	Me	
C71	3-Cl-Ph	3-Py	4-Cl-Ph	H	Ph	
C72	2,4-Cl ₂ -Ph	3-Py	4-Cl-Ph	H	H	
C73	2,4-Cl ₂ -Ph	3-Py	Ph	H	H	
C74	2,4-Cl ₂ -Ph	3-Py	2-Cl-Ph	H	H	
C75	2,4-Cl ₂ -Ph	3-Py	3-Cl-Ph	H	H	
C76	2-F,4-Cl-Ph	5-Pyrimi	4-Cl-Ph	H	H	
C77	2-F,4-Cl-Ph	5-Pyrimi	2-Cl-Ph	H	H	
C78	2-F,4-Cl-Ph	5-Pyrimi	3-Cl-Ph	H	H	
C79	2-F,4-Cl-Ph	3-Py	4-Cl-Ph	H	H	
C80	4-Cl-Ph	5-Pyrimi	2-F,4-Cl-Ph	H	H	
C81	2-Cl-Ph	5-Pyrimi	2-F,4-Cl-Ph	H	H	
C82	3-Cl-Ph	5-Pyrimi	2-F,4-Cl-Ph	H	H	
C83	4-Cl-Ph	3-Py	2-F,4-Cl-Ph	H	H	
C84	2,4-F ₂ -Ph	3-Py	4-Cl-Ph	H	Me	190-194°C
C85	4-Cl-Ph	3-Py	4-F-Ph	H	Me	394/396
C86	3-F-Ph	3-Py	4-Cl-Ph	H	Me	394/396
C87	2-F-Ph	3-Py	4-Cl-Ph	H	Me	394/396

In the above table, the following is meant by each abbreviation given for R¹ to R⁵:

H	Hydrogen	4-Br-Ph	
Me		2-F-Ph	

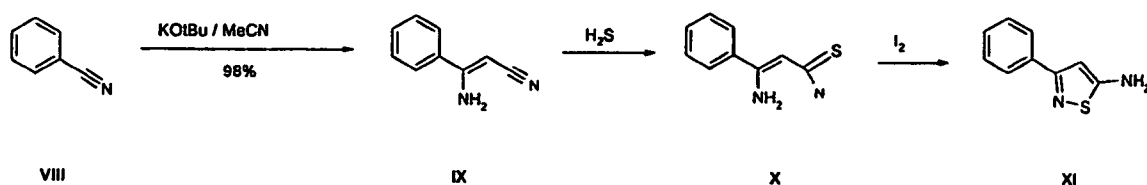
Et		2-Cl-Ph	
i-Prop		3-Cl-Ph	
i-Amyl		4-Cl-Ph	
C(O)Me		2,4-Cl ₂ -Ph	
C(O)Et		2-F,4-Cl-Ph	
C(O)-c-Prop		2,4-F ₂ -Ph	
c-Hx		3-CF ₃ -Ph	

- 24 -

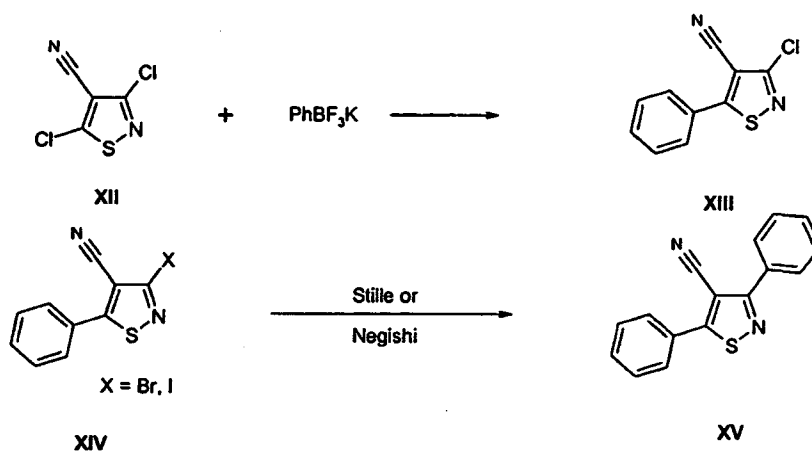
Bn		4-F,3-Py	
Ph		4-Me,3-Py	
3-Py		5-MeO,3-Py	
5-Pyrimi		4-Me,5-Pyrimi	
2-Fur		4-MeO,5-Pyrimi	
3-Fur		5-Cl, 2-Thioph	
2-Thioph		5-Br, 2-Thioph	

Compounds of the invention and for use in the methods of the invention can be made, for example, by following the reaction schemes and the methods detailed below. The starting materials used for the preparation of the compounds of the invention may be purchased from usual commercial suppliers or may be prepared by known methods. The starting materials as well as the intermediates may be purified before use in the next step by state of the art methodologies such as chromatography, crystallization, distillation and filtration.

Journal of Heterocyclic Chemistry; 1989, 1575:

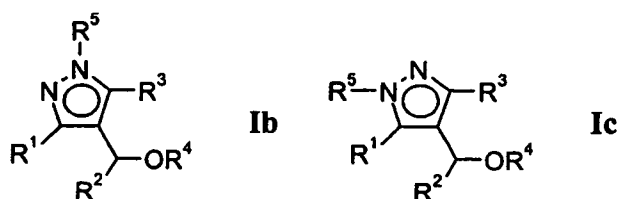


- 5 Pd-catalyzed cross coupling reactions can be used to convert 3,5-dihalo-isothiazole-4-carbonitriles XII into final compounds of formula Ia. Experimental details for such transformations can be found in Perk I, 2006, 3681:



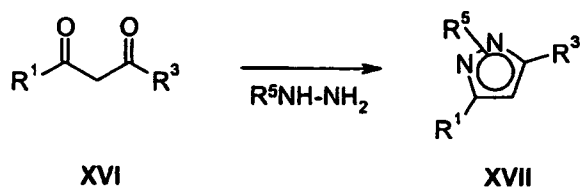
10

Preparation of compounds of formula Ib and Ic

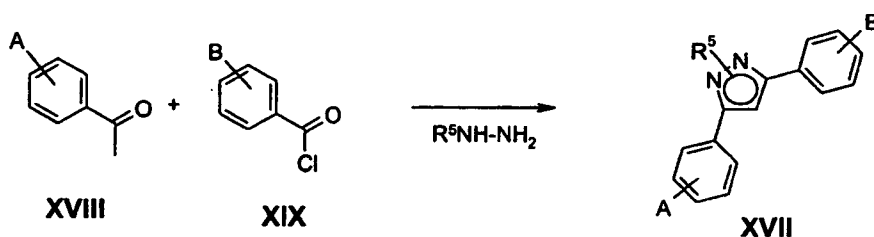


- 15 N-Substituted pyrazoles XVII can easily be prepared usually as a mixture of two isomers by the reaction of 1,3-diketones (XVI) with hydrazine or hydrazine derivatives. (Advances in Heterocyclic Chemistry; 1966, 6, 347):

- 27 -

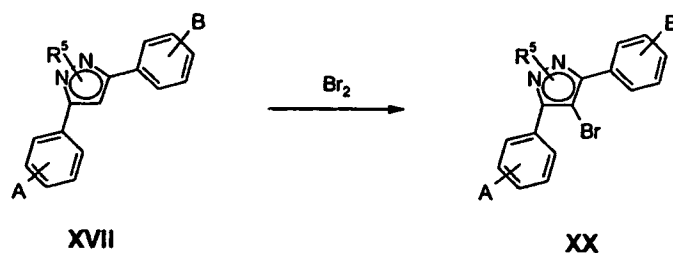


Alternatively 1,3-diketones could be prepared directly from ketones (XVIII) and acid chlorides (XIX) and then convert them *in situ* into pyrazoles by addition of hydrazine or hydrazine derivatives (Organic Letters 2006, 8, 13, 2675):

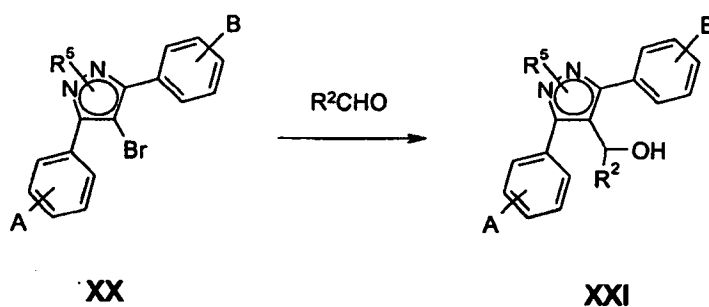


wherein A and B are any substituent in any position of the aryl ring.

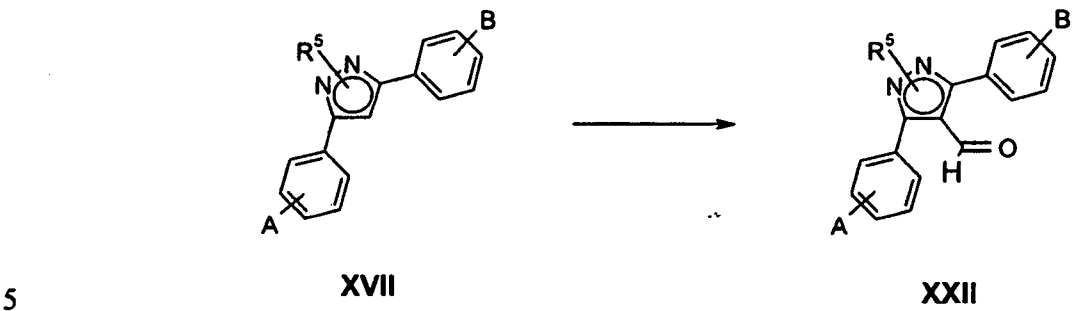
Bromination of the intermediate XVII at C4 can be performed using conditions as described in Journal of Heterocyclic Chemistry 2006, 43, 1669:



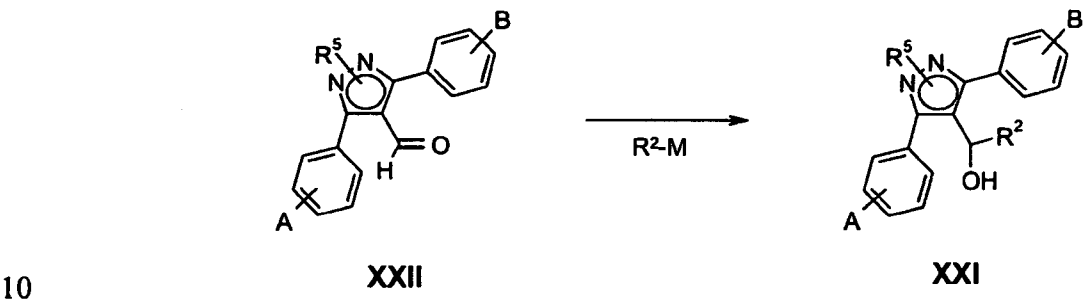
Metallation of the intermediate XX in position 4 followed by trapping with an aldehyde will lead to compounds of type XXI (Archiv der Pharmazie 1987, 320, 12, 1267):



Alternatively Vilsmeier-Haack formylation on XVII will afford directly 4-formyl derivatives XXII (Journal of Medicinal Chemistry; 2003, 46, 1144):

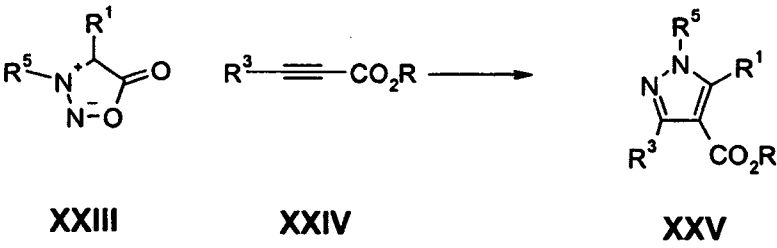


Intermediate XXII can further react with a Grignard or lithiated species to afford final compounds XXI:



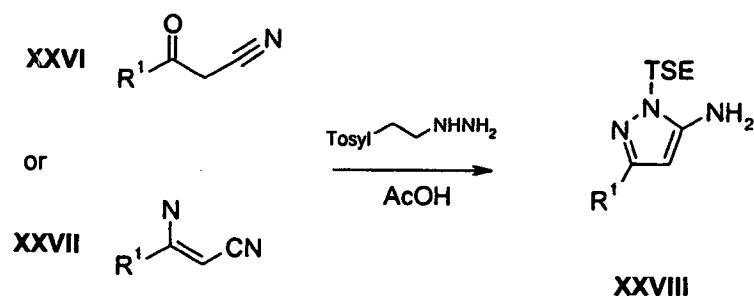
Other useful intermediates for the preparation of compounds of type Ib or Ic are found in the following journals and patent applications:

15 Chemische Berichte, 1968, 101, 536:

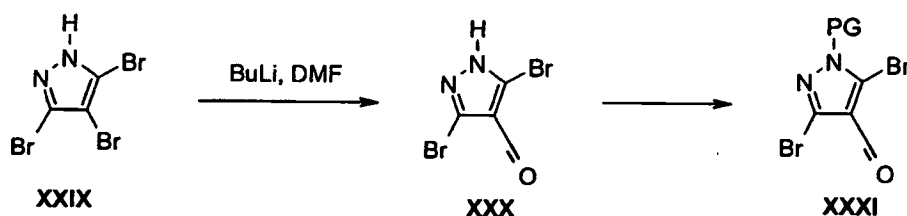


wherein R is an optionally substituted alkyl group.

Tetrahedron 2004, 60, 901:



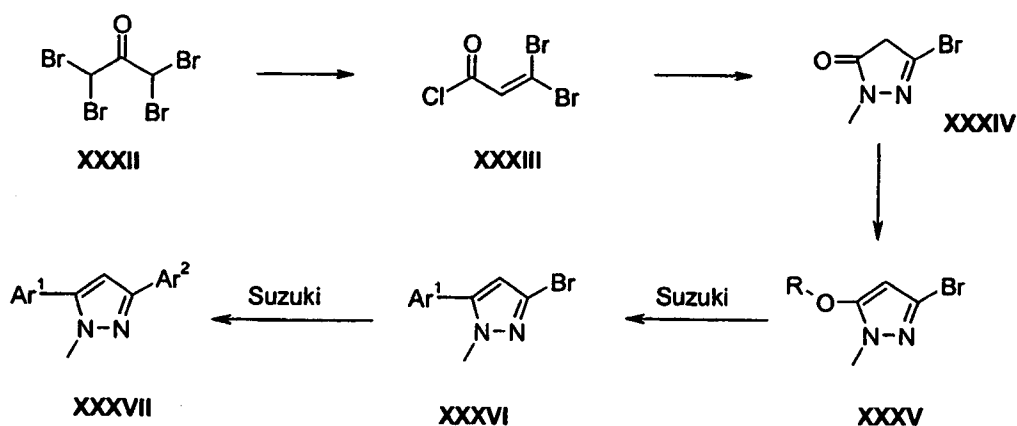
5 PCT Publication number WO 2006/092510:



wherein PG is a protecting group.

10

Synlett 2004, 5, 795 and reference cited therein:



15 wherein R is CF_3SO_2 or $C_4F_4SO_2$ and Ar^1 and Ar^2 are optionally substituted aryl groups.

A review about the synthesis of pyrazoles can be found in *Advances in Heterocyclic Chemistry* 1990, 48, 223-99.

The compounds of the present invention are useful in controlling plant pathogenic fungi when they are applied to a plant or plant propagation material or the locus thereof in a fungicidally effective amount. Accordingly, therefore, the present invention also provides a method of preventing and/or controlling fungal infection in plants and/or plant propagation material comprising applying to the plant or plant propagation material or the locus thereof a fungicidally effective amount of a compound of formula I.

By 'plant propagation material' is meant generative parts of a plant including seeds of all kinds (fruit, tubers, bulbs, grains etc), roots, rhizomes, cuttings, cut shoots and the like. Plant propagation material may also include plants and young plants which are to be transplanted after germination or after emergence from the soil.

By "locus" is meant the fields on which the plants to be treated are growing, or where the seeds of cultivated plants are sown, or the place where the seed will be placed into the soil.

The compounds of the present invention may be used against phytopathogenic fungi of the following classes: Fungi imperfecti (e.g. *Botrytis*, *Pyricularia*, *Helminthosporium*, *Fusarium*, *Septoria*, *Cercospora* and *Alternaria*), Basidiomycetes (e.g. *Rhizoctonia*, *Hemileia*, *Puccinia*), Ascomycetes (e.g. *Venturia* and *Erysiphe*, *Podosphaera*, *Monilinia*, *Uncinula* and *Pyrenophora*) and Oomycetes (e.g. *Phytophthora*, *Pythium*, *Plasmopara*). In particular, the compounds of the present invention may be used against *Helminthosporium* spp., *Fusarium* spp., *Septoria* spp., *Cercospora* spp., *Alternaria* spp., *Rhizoctonia* spp., *Puccinia* spp., *Venturia* spp., *Erysiphe* spp., *Podosphaera* spp., *Monilinia* spp., *Uncinula* spp. and *Pyrenophora* spp.

The compounds of the present invention are suitable for controlling fungal disease on a number of plants and their propagation material including, but not limited

to the following target crops: cereals (wheat, barley, rye, oats, maize (including field corn, pop corn and sweet corn), rice, sorghum and related crops); beet (sugar beet and fodder beet); leguminous plants (beans, lentils, peas, soybeans); oil plants (rape, mustard, sunflowers); cucumber plants (marrows, cucumbers, melons); fibre plants

5 (cotton, flax, hemp, jute); vegetables (spinach, lettuce, asparagus, cabbages, carrots, eggplants, onions, pepper, tomatoes, potatoes, paprika, okra); plantation crops (bananas, fruit trees, rubber trees, tree nurseries), ornamentals (flowers, shrubs, broad-leaved trees and evergreens, such as conifers); as well as other plants such as vines, bushberries (such as blueberries), caneberries, cranberries, peppermint, rhubarb,

10 spearmint, sugar cane and turf grasses including, but not limited to, cool-season turf grasses (for example, bluegrasses (*Poa* L.), such as Kentucky bluegrass (*Poa pratensis* L.), rough bluegrass (*Poa trivialis* L.), Canada bluegrass (*Poa compressa* L.) and annual bluegrass (*Poa annua* L.); bentgrasses (*Agrostis* L.), such as creeping bentgrass (*Agrostis palustris* Huds.), colonial bentgrass (*Agrostis tenius* Sibth.), velvet

15 bentgrass (*Agrostis canina* L.) and redtop (*Agrostis alba* L.); fescues (*Festuca* L.), such as tall fescue (*Festuca arundinacea* Schreb.), meadow fescue (*Festuca elatior* L.) and fine fescues such as creeping red fescue (*Festuca rubra* L.), chewings fescue (*Festuca rubra* var. *commutata* Gaud.), sheep fescue (*Festuca ovina* L.) and hard fescue (*Festuca longifolia*); and ryegrasses (*Lolium* L.), such as perennial ryegrass

20 (*Lolium perenne* L.) and annual (Italian) ryegrass (*Lolium multiflorum* Lam.) and warm-season turf grasses (for example, Bermudagrasses (*Cynodon* L. C. Rich), including hybrid and common Bermudagrass; Zoysiagrasses (*Zoysia* Willd.), St. Augustinegrass (*Stenotaphrum secundatum* (Walt.) Kuntze); and centipedegrass (*Eremochloa ophiuroides* (Munro.) Hack.)).

25

In addition 'crops' are to be understood to include those crops that have been made tolerant to pests and pesticides, including herbicides or classes of herbicides, as a result of conventional methods of breeding or genetic engineering. Tolerance to e.g. herbicides means a reduced susceptibility to damage caused by a particular

30 herbicide compared to conventional crop breeds. Crops can be modified or bred so as to be tolerant, for example, to HPPD inhibitors such as mesotrione or EPSPS inhibitors such as glyphosate.

The compounds of formula I may be in unmodified form or, preferably, may be incorporated into fungicidal compositions. Typically the compounds of formula I are therefore formulated together with carriers and adjuvants conventionally employed in the art of formulation, using methods well known to the person skilled in the field of formulation.

The invention therefore also relates to a composition for the control of fungal infection comprising a compound of formula I and an agriculturally acceptable carrier or diluent.

The invention also relates to a composition for the control of fungal infection comprising a compound of formula I and an agriculturally acceptable carrier or diluent that further comprises at least one additional fungicide.

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

Suitably, the agrochemical compositions of the present invention are applied prior to disease development. Rates and frequency of use of the formulations are those conventionally used in the art and will depend on the risk of infestation by the fungal pathogen, the developmental stage of the plant and on the location, timing and application method. Advantageous rates of application are normally from 5g to 2kg of active ingredient (a.i.) per hectare (ha), preferably from 10g to 1kg a.i./ha, most preferably from 20g to 600g a.i./ha. When used as seed drenching agent, convenient rates of application are from 10mg to 1g of active substance per kg of seeds.

In practice, as indicated above, the agrochemical compositions comprising compound of formula I are applied as a formulation containing the various adjuvants and carriers known to or used in the industry. They may thus be formulated as granules, as wettable or soluble powders, as emulsifiable concentrates, as coatable pastes, as dusts, as flowables, as solutions, as suspensions or emulsions, or as

controlled release forms such as microcapsules. These formulations are described in more detail below and may contain as little as about 0.5% to as much as about 95% or more by weight of the active ingredient. The optimum amount will depend on formulation, application equipment and nature of the plant pathogenic fungi to be controlled.

Suspension concentrates are aqueous formulations in which finely divided solid particles of the active compound are suspended. Such formulations include anti-settling agents and dispersing agents and may further include a wetting agent to enhance activity as well an anti-foam and a crystal growth inhibitor. In use, these concentrates are diluted in water and normally applied as a spray to the area to be treated. The amount of active ingredient may range from about 0.5% to about 95% of the concentrate.

Wettable powders are in the form of finely divided particles which disperse readily in water or other liquid carriers. The particles contain the active ingredient retained in a solid matrix. Typical solid matrices include fuller's earth, kaolin clays, silicas and other readily wet organic or inorganic solids. Wettable powders normally contain about 5% to about 95% of the active ingredient plus a small amount of wetting, dispersing or emulsifying agent.

Emulsifiable concentrates are homogeneous liquid compositions dispersible in water or other liquid and may consist entirely of the active compound with a liquid or solid emulsifying agent, or may also contain a liquid carrier, such as xylene, heavy aromatic naphthas, isophorone and other non-volatile organic solvents. In use, these concentrates are dispersed in water or other liquid and normally applied as a spray to the area to be treated. The amount of active ingredient may range from about 0.5% to about 95% of the concentrate.

Granular formulations include both extrudates and relatively coarse particles and are usually applied without dilution to the area in which control of plant pathogenic fungi is required. Typical carriers for granular formulations include sand, fuller's earth, attapulgitic clay, bentonite clays, montmorillonite clay, vermiculite,

- 34 -

perlite, calcium carbonate, brick, pumice, pyrophyllite, kaolin, dolomite, plaster, wood flour, ground corn cobs, ground peanut hulls, sugars, sodium chloride, sodium sulphate, sodium silicate, sodium borate, magnesia, mica, iron oxide, zinc oxide, titanium oxide, antimony oxide, cryolite, gypsum, diatomaceous earth, calcium sulphate and other organic or inorganic materials which absorb or which can be coated with the active compound. Granular formulations normally contain about 5% to about 25% active ingredients which may include surface-active agents such as heavy aromatic naphthas, kerosene and other petroleum fractions, or vegetable oils; and/or stickers such as dextrans, glue or synthetic resins.

10

Dusts are free-flowing admixtures of the active ingredient with finely divided solids such as talc, clays, flours and other organic and inorganic solids which act as dispersants and carriers.

15

Microcapsules are typically droplets or granules of the active ingredient enclosed in an inert porous shell which allows escape of the enclosed material to the surroundings at controlled rates. Encapsulated droplets are typically about 1 to 50 microns in diameter. The enclosed liquid typically constitutes about 50 to 95% of the weight of the capsule and may include solvent in addition to the active compound.

20

Encapsulated granules are generally porous granules with porous membranes sealing the granule pore openings, retaining the active species in liquid form inside the granule pores. Granules typically range from 1 millimetre to 1 centimetre and preferably 1 to 2 millimetres in diameter. Granules are formed by extrusion, agglomeration or prilling, or are naturally occurring. Examples of such materials are vermiculite, sintered clay, kaolin, attapulgite clay, sawdust and granular carbon. Shell or membrane materials include natural and synthetic rubbers, cellulosic materials, styrene-butadiene copolymers, polyacrylonitriles, polyacrylates, polyesters, polyamides, polyureas, polyurethanes and starch xanthates.

25

30

Other useful formulations for agrochemical applications include simple solutions of the active ingredient in a solvent in which it is completely soluble at the desired concentration, such as acetone, alkylated naphthalenes, xylene and other organic solvents. Pressurised sprayers, wherein the active ingredient is dispersed in

- 35 -

finely-divided form as a result of vaporisation of a low boiling dispersant solvent carrier, may also be used.

Suitable agricultural adjuvants and carriers that are useful in formulating the compositions of the invention in the formulation types described above are well known to those skilled in the art. Suitable examples of the different classes are found in the non-limiting list below.

Liquid carriers that can be employed include water, toluene, xylene, petroleum naphtha, crop oil, acetone, methyl ethyl ketone, cyclohexanone, acetic anhydride, acetonitrile, acetophenone, amyl acetate, 2-butanone, chlorobenzene, cyclohexane, cyclohexanol, alkyl acetates, diacetonol, 1,2-dichloropropane, diethanolamine, p-diethylbenzene, diethylene glycol, diethylene glycol abietate, diethylene glycol butyl ether, diethylene glycol ethyl ether, diethylene glycol methyl ether, N,N-dimethyl formamide, dimethyl sulfoxide, 1,4-dioxane, dipropylene glycol, dipropylene glycol methyl ether, dipropylene glycol dibenzoate, diproxitol, alkyl pyrrolidinone, ethyl acetate, 2-ethyl hexanol, ethylene carbonate, 1,1,1-trichloroethane, 2-heptanone, alpha pinene, d-limonene, ethylene glycol, ethylene glycol butyl ether, ethylene glycol methyl ether, gamma-butyrolactone, glycerol, glycerol diacetate, glycerol monoacetate, glycerol triacetate, hexadecane, hexylene glycol, isoamyl acetate, isobornyl acetate, isooctane, isophorone, isopropyl benzene, isopropyl myristate, lactic acid, laurylamine, mesityl oxide, methoxy-propanol, methyl isoamyl ketone, methyl isobutyl ketone, methyl laurate, methyl octanoate, methyl oleate, methylene chloride, m-xylene, n-hexane, n-octylamine, octadecanoic acid, octyl amine acetate, oleic acid, oleylamine, o-xylene, phenol, polyethylene glycol (PEG400), propionic acid, propylene glycol, propylene glycol monomethyl ether, p-xylene, toluene, triethyl phosphate, triethylene glycol, xylene sulfonic acid, paraffin, mineral oil, trichloroethylene, perchloroethylene, ethyl acetate, amyl acetate, butyl acetate, methanol, ethanol, isopropanol, and higher molecular weight alcohols such as amyl alcohol, tetrahydrofurfuryl alcohol, hexanol, octanol, etc. ethylene glycol, propylene glycol, glycerine, N-methyl-2-pyrrolidinone, and the like. Water is generally the carrier of choice for the dilution of concentrates.

Suitable solid carriers include talc, titanium dioxide, pyrophyllite clay, silica, attapulgite clay, kieselguhr, chalk, diatomaceous earth, lime, calcium carbonate, bentonite clay, fuller's earth, cotton seed hulls, wheat flour, soybean flour, pumice, wood flour, walnut shell flour, lignin and the like.

5

A broad range of surface-active agents are advantageously employed in both said liquid and solid compositions, especially those designed to be diluted with carrier before application. These agents, when used, normally comprise from 0.1% to 15% by weight of the formulation. They can be anionic, cationic, non-ionic or polymeric in character and can be employed as emulsifying agents, wetting agents, suspending agents or for other purposes. Typical surface active agents include salts of alkyl sulfates, such as diethanolammonium lauryl sulphate; alkylarylsulfonate salts, such as calcium dodecylbenzenesulfonate; alkylphenol-alkylene oxide addition products, such as nonylphenol-C.sub. 18 ethoxylate; alcohol-alkylene oxide addition products, such as tridecyl alcohol-C.sub. 16 ethoxylate; soaps, such as sodium stearate; alkyl naphthalenesulfonate salts, such as sodium dibutyl naphthalenesulfonate; dialkyl esters of sulfosuccinate salts, such as sodium di(2-ethylhexyl) sulfosuccinate; sorbitol esters, such as sorbitol oleate; quaternary amines, such as lauryl trimethylammonium chloride; polyethylene glycol esters of fatty acids, such as polyethylene glycol stearate; block copolymers of ethylene oxide and propylene oxide; and salts of mono and dialkyl phosphate esters.

Other adjuvants commonly utilized in agricultural compositions include crystallisation inhibitors, viscosity modifiers, suspending agents, spray droplet modifiers, pigments, antioxidants, foaming agents, anti-foaming agents, light-blocking agents, compatibilizing agents, antifoam agents, sequestering agents, neutralising agents and buffers, corrosion inhibitors, dyes, odorants, spreading agents, penetration aids, micronutrients, emollients, lubricants, sticking agents, and the like.

In addition, further, other biocidally active ingredients or compositions may be combined with the compound of formula I and used in the methods of the invention and applied simultaneously or sequentially with the compound of formula I. When applied simultaneously, these further active ingredients may be formulated together

with the compound of formula I or mixed in, for example, the spray tank. These further biocidally active ingredients may be fungicides, herbicides, insecticides, bactericides, acaricides, nematocides and/or plant growth regulators. Accordingly, the present invention provides a composition comprising (i) a compound of formula I and
5 a further fungicide, (ii) a compound of formula I and a herbicide, (iii) a compound of formula I and an insecticide, (iv) a compound of formula I and a bactericide; (v) a compound of formula I and an acaricide, (vi) a compound of formula I and a nematocide and/or (vii) a compound of formula I and a plant growth regulator. In addition, the compounds of the invention may also be applied with one or more
10 systemically acquired resistance inducers ("SAR" inducer). SAR inducers are known and described in, for example, US Patent No. 6,919,298 and include, for example, salicylates and the commercial SAR inducer acibenzolar-S-methyl.

In particular, composition encompassed by the present invention include, but
15 are not limited to, compositions comprising a compound of formula I and acibenzolar (CGA245704), a compound of formula I and ancymidol, a compound of formula I and alanycarb, a compound of formula I and aldimorph, a compound of formula I and amisulbrom, a compound of formula I and anilazine, a compound of formula I and azaconazole, a compound of formula I and azoxystrobin, a compound of formula I
20 and benalaxyl, a compound of formula I and benthiavalicarb, a compound of formula I and benomyl, a compound of formula I and biloxazol, a compound of formula I and bitertanol, a compound of formula I and bixafen, a compound of formula I and blasticidin S, a compound of formula I and boscalid, a compound of formula I and bromuconazole, a compound of formula I and bupirimate, a compound of formula I
25 and captafol, a compound of formula I and captan, a compound of formula I and carbendazim, a compound of formula I and carbendazim, a compound of formula I and chlorhydrate, a compound of formula I and carboxin, a compound of formula I and carpropamid, a compound of formula I and carvone, a compound of formula I and CGA41396, a compound of formula I and CGA41397, a compound of formula I and
30 chinomethionate, a compound of formula I and chloroneb, a compound of formula I and chlorothalonil, a compound of formula I and chlorozolate, a compound of formula I and clozylacon, a compound of formula I and copper containing compounds such as copper oxychloride, copper oxyquinolate, copper sulphate, copper tallate and

Bordeaux mixture, a compound of formula I and cyflufenamid, a compound of formula I and cymoxanil, a compound of formula I and cyproconazole, a compound of formula I and cyprodinil, a compound of formula I and debacarb, a compound of formula I and di-2-pyridyl disulphide 1,1'-dioxide, a compound of formula I and
5 dichlofluanid, a compound of formula I and diclomezine, a compound of formula I and dichlozoline, a compound of formula I and dichlone, a compound of formula I and dicloran, a compound of formula I and diclocymet, a compound of formula I and diethofencarb, a compound of formula I and difenoconazole, a compound of formula I and difenzoquat, a compound of formula I and diflumetorim, a compound of formula
10 I and *O,O*-di-*iso*-propyl-*S*-benzyl thiophosphate, a compound of formula I and dimefluazole, a compound of formula I and dimetconazole, a compound of formula I and dimethomorph, a compound of formula I and dimethirimol, a compound of formula I and dimoxystrobin, a compound of formula I and diniconazole, a compound of formula I and dinocap, a compound of formula I and dithianon, a compound of
15 formula I and dodecyl dimethyl ammonium chloride, a compound of formula I and dodemorph, a compound of formula I and dodine, a compound of formula I and doguadine, a compound of formula I and edifenphos, a compound of formula I and enestrobin, a compound of formula I and epoxiconazole, a compound of formula I and ethaboxam, a compound of formula I and ethirimol, a compound of formula I and
20 etridiazole, a compound of formula I and famoxadone, a compound of formula I and fenamidone (RPA407213), a compound of formula I and fenarimol, a compound of formula I and fenbuconazole, a compound of formula I and fenfuram, a compound of formula I and fenhexamid (KBR2738), a compound of formula I and fenoxanil, a compound of formula I and fencpiclonil, a compound of formula I and fenpropidin, a
25 compound of formula I and fenpropimorph, a compound of formula I and fentin acetate, a compound of formula I and fentin hydroxide, a compound of formula I and ferbam, a compound of formula I and ferimzone, a compound of formula I and fluazinam, a compound of formula I and fluopicolide, a compound of formula I and fludioxonil, a compound of formula I and fluoxastrobin, a compound of formula I and
30 flumetover, a compound of formula I and SYP-LI90 (flumorph), a compound of formula I and fluopyram, a compound of formula I and fluoroimide, a compound of formula I and fluquinconazole, a compound of formula I and flusilazole, a compound of formula I and flusulfamide, a compound of formula I and flutolanil, a compound of

formula I and flutriafol, a compound of formula I and folpet, a compound of formula I and fosetyl-aluminium, a compound of formula I and fuberidazole, a compound of formula I and furalaxyl, a compound of formula I and furametpyr, a compound of formula I and guazatine, a compound of formula I and hexaconazole, a compound of formula I and hydroxyisoxazole, a compound of formula I and hymexazole, a compound of formula I and IKF-916 (cyazofamid), a compound of formula I and imazalil, a compound of formula I and imibenconazole, a compound of formula I and iminoctadine, a compound of formula I and iminoctadine triacetate, a compound of formula I and ipconazole, a compound of formula I and iprobenfos, a compound of formula I and iprodione, a compound of formula I and iprovalicarb (SZX0722), a compound of formula I and isopropanyl butyl carbamate, a compound of formula I and isoprothiolane, a compound of formula I and kasugamycin, a compound of formula I and kresoxim-methyl, a compound of formula I and LY186054, a compound of formula I and LY211795, a compound of formula I and LY248908, a compound of formula I and maneb, a compound of formula I and mancopper, a compound of formula I and mancozeb, a compound of formula I and mandipropamid, a compound of formula I and mefenoxam, a compound of formula I and mepanipyrim, a compound of formula I and mepronil, a compound of formula I and metalaxyl, a compound of formula I and metconazole, a compound of formula I and methasulfocarb, a compound of formula I and metiram, a compound of formula I and metiram-zinc, a compound of formula I and metominostrobin, a compound of formula I and metrafenone, a compound of formula I and myclobutanil, a compound of formula I and myclozoline, a compound of formula I and neoasozin, a compound of formula I and nickel dimethyldithiocarbamate, a compound of formula I and nitrothal-isopropyl, a compound of formula I and nuarimol, a compound of formula I and ofurace, a compound of formula I and organomercury compounds, a compound of formula I and orysastrobin, a compound of formula I and oxadixyl, a compound of formula I and oxasulfuron, a compound of formula I and oxine-copper, a compound of formula I and oxolinic acid, a compound of formula I and oxpoconazole, a compound of formula I and oxycarboxin, a compound of formula I and pefurazoate, a compound of formula I and penconazole, a compound of formula I and pencycuron, a compound of formula I and pen thiopyrad, a compound of formula I and phenazin oxide, a compound of formula I and phosdiphen, a compound of formula I and

- 40 -

phosphorus acids, a compound of formula I and phthalide, a compound of formula I and picoxystrobin (ZA1963), a compound of formula I and polyoxin D, a compound of formula I and polyram, a compound of formula I and probenazole, a compound of formula I and prochloraz, a compound of formula I and procymidone, a compound of formula I and propamocarb, a compound of formula I and propiconazole, a compound of formula I and propineb, a compound of formula I and propionic acid, a compound of formula I and proquinazid, a compound of formula I and prothioconazole, a compound of formula I and pyraclostrobin, a compound of formula I and pyrazophos, a compound of formula I and pyribencarb, a compound of formula I and pyrifenox, a compound of formula I and pyrimethanil, a compound of formula I and pyroquilon, a compound of formula I and pyroxyfur, a compound of formula I and pyrrolnitrin, a compound of formula I and quaternary ammonium compounds, a compound of formula I and quinomethionate, a compound of formula I and quinoxifen, a compound of formula I and quintozone, a compound of formula I and silthiofam, a compound of formula I and simeconazole, a compound of formula I and sipconazole (F-155), a compound of formula I and sodium pentachlorophenate, a compound of formula I and spiroxamine, a compound of formula I and streptomycin, a compound of formula I and sulphur, a compound of formula I and tebuconazole, a compound of formula I and tecloftalam, a compound of formula I and tecnazene, a compound of formula I and tetraconazole, a compound of formula I and thiabendazole, a compound of formula I and thifluzamid, a compound of formula I and 2-(thiocyanomethylthio)benzothiazole, a compound of formula I and thiophanate-methyl, a compound of formula I and thiram, a compound of formula I and tiadinil, a compound of formula I and timibenconazole, a compound of formula I and tolclafos-methyl, a compound of formula I and tolylfluanid, a compound of formula I and triadimefon, a compound of formula I and triadimenol, a compound of formula I and triazbutil, a compound of formula I and triazoxide, a compound of formula I and tricyclazole, a compound of formula I and tridemorph, a compound of formula I and trifloxystrobin (CGA279202), a compound of formula I and triforine, a compound of formula I and triflumizole, a compound of formula I and triticonazole, a compound of formula I and validamycin A, a compound of formula I and vapam, a compound of formula I and valiphenal, a compound of formula I and vinclozolin, a compound of formula I and zineb, a compound of formula I and ziram, a compound of formula I

and zoxamide, a compound of formula I and 3-[5-(4-chlorophenyl)-2,3-dimethylisoxazolidin-3-yl]pyridine, a compound of formula I and 5-chloro-7-(4-methylpiperidine-1-yl)-6-(2,4,6-trifluorophenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine and a compound of formula I and N-(4-chloro-2-nitrophenyl)-N-ethyl-4-methyl-
5 benzsulfonamide.

The formulations of the invention and for use in the methods of the invention can be applied to the areas where control is desired by conventional methods such as spraying, atomising, dusting, scattering, coating or pouring. Dust and liquid
10 compositions, for example, can be applied by the use of power-dusters, broom and hand sprayers and spray dusters. The formulations can also be applied from airplanes as a dust or a spray or by rope wick applications. A preferred method of applying the formulation of the invention is foliar application. In addition, both solid and liquid formulations may also be applied to the soil in the locus of the plant to be
15 treated allowing the active ingredient to penetrate the plant through the roots. The formulations of the invention may also be used for dressing applications on plant propagation material to provide protection against fungus infections on the plant propagation material as well as against phytopathogenic fungi occurring in the soil. Suitably, the active ingredient may be applied to plant propagation material to be
20 protected by impregnating the plant propagation material, in particular, seeds, either with a liquid formulation of the fungicide or coating it with a solid formulation. In special cases, other types of application are also possible, for example, the specific treatment of plant cuttings or twigs serving propagation. It is noted that, whereas it is preferred to formulate commercial products as concentrates, the end user will
25 normally use dilute formulations.

Furthermore, the compounds of formula I find general use as fungicides and may therefore also be used in methods to control pathogenic fungi in related areas, for example in the protection of technical materials, in food storage or in hygiene
30 management. As such, the present invention further provides the use of a compound of formula I for preventing and/or controlling fungal infection on technical materials, in food storage or in hygiene management. In addition, the present invention also provides a method for controlling and/or preventing infestation of technical materials

by fungi comprising applying the compound of formula I to the technical material or the locus thereof in a fungicidally effective amount.

“Technical materials” include but are not limited to organic and inorganic materials such as wood, paper, leather, natural and synthetic fibers, composites thereof such as particle board, plywood, wall-board and the like, woven and non-woven fabrics, construction surfaces and materials (e.g. building material), cooling and heating system surfaces and materials, ventilation and air conditioning system surfaces and materials, and the like. The compounds and combinations according to the present invention can be applied to such materials or surfaces in an amount effective to inhibit or prevent disadvantageous effects such as decay, discoloration or mold in like manner as described above. Structures and dwellings constructed using or incorporating technical materials in which such compounds or combinations have been applied are likewise protected against attack by fungi.

The technical material can be treated with a compound of formula I in a number of ways, including, but not limited to, by including the compound in the technical material itself, absorbing, impregnating, treating (in closed pressure or vacuum systems) said material with said compound, dipping or soaking the building material, or coating the material for example by curtain coating, roller, brush, spray, atomisation, dusting, scattering or pouring application. The compound of the invention can be formulated for use in treatment of technical materials by using techniques well known to the person skilled in the art. Such formulations may utilise, for example, the formulation materials listed above in relation to agrochemical formulations.

In addition to the foregoing, active compounds of the present invention can be used in the treatment of fungal infections of human and animal subjects (including but not limited to horses, cattle, sheep, dogs, cats, etc.) for medical and veterinary purposes. When the compounds of the present invention are administered as pharmaceuticals, to humans and animals, they can be given *per se* or, more typically as a pharmaceutical composition.

Accordingly, the present invention therefore provides a composition comprising a compound of formula I and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent. In addition, the present invention also provides a method of treating fungal infection in a subject in need thereof, comprising administering a compound of
5 formula I to said subject in an amount effective to treat said fungal infection. Furthermore, the present invention provides the use of a compound of formula I as a pharmaceutical and in a method for the manufacture of a medicament for the treatment of fungal infection.

10 Examples of such infections include but are not limited to ailments such as Onychomycosis, sporotichosis, hoof rot, jungle rot, *Pseudallescheria boydii*, scapulariopsis or athletes foot, sometimes generally referred to as "white-line" disease, as well as fungal infections in immunocompromised patients such as AIDS patients and transplant patients. Thus, fungal infections may be of skin or of
15 keratinaceous material such as hair, hooves, or nails, as well as systemic infections such as those caused by *Candida* spp., *Cryptococcus neoformans*, and *Aspergillus* spp., such as in pulmonary aspergillosis and *Pneumocystis carinii* pneumonia.

"Pharmaceutically acceptable" means compounds, materials, compositions,
20 and/or dosage forms which are, within the scope of sound medical judgment, suitable for use in contact with the tissues of human beings and animals without excessive toxicity, irritation, allergic response, or other problem or complication, commensurate with a reasonable benefit/risk ratio.

25 "Pharmaceutically-acceptable carrier" as used herein means a pharmaceutically-acceptable material, composition or vehicle, such as a liquid or solid filler, diluent, excipient, solvent or encapsulating material, involved in carrying or transporting the subject agent from one organ, or portion of the body, to another organ, or portion of the body. Each carrier must be "acceptable" in the sense of being
30 compatible with the other ingredients of the formulation and not injurious to the patient. Some examples of materials which can serve as pharmaceutically-acceptable carriers include: (1) sugars, such as lactose, glucose and sucrose; (2) starches, such as corn starch and potato starch; (3) cellulose, and its derivatives, such as sodium

- 44 -

carboxymethyl cellulose, ethyl cellulose and cellulose acetate; (4) powdered tragacanth; (5) malt; (6) gelatin; (7) talc; (8) excipients, such as cocoa butter and suppository waxes; (9) oils, such as peanut oil, cottonseed oil, safflower oil, sesame oil, olive oil, corn oil and soybean oil; (10) glycols, such as propylene glycol; (11) polyols, such as glycerin, sorbitol, mannitol and polyethylene glycol; (12) esters, such as ethyl oleate and ethyl laurate; (13) agar; (14) buffering agents, such as magnesium hydroxide and aluminum hydroxide; (15) alginic acid; (16) pyrogen-free water; (17) isotonic saline; (18) Ringer's solution; (19) ethyl alcohol; (20) phosphate buffer solutions; and (21) other non-toxic compatible substances employed in pharmaceutical formulations.

Compositions of the present invention for pharmaceutical use include those suitable for oral, nasal, topical (including buccal and sublingual), rectal, vaginal and/or parenteral administration. The compositions may conveniently be presented in unit dosage form and may be prepared by any methods well known in the art of pharmacy. The amount of active ingredient which can be combined with a carrier material to produce a single dosage form will vary depending upon the host being treated, the particular mode of administration but will generally be that amount of the active ingredient which produces a therapeutic effect. Generally, this amount will range from about 1% to about 99% of active ingredient, preferably from about 5% to about 70%, most preferably from about 10% to about 30%.

Pharmaceutical compositions of the invention for topical, nasal, rectal and vaginal use are generally in the form of ointments, pastes, creams, gels, powders and sprays. Ointments, pastes, creams and gels may contain, in addition to the compound of formula I, excipients, such as animal and vegetable fats, oils, waxes, paraffins, starch, tragacanth, cellulose derivatives, polyethylene glycols, silicones, bentonites, silicic acid, talc and zinc oxide, or mixtures thereof. Powders and sprays can contain, in addition to a compound of formula I, excipients such as lactose, talc, silicic acid, aluminum hydroxide, calcium silicates and polyamide powder, or mixtures of these substances. Sprays can additionally contain customary propellants, such as chlorofluorohydrocarbons and volatile unsubstituted hydrocarbons, such as butane and propane.

- 45 -

In the addition, the pharmaceutical compositions of the invention may also be suitable for oral administration. As such, they may be presented in discrete units, such as capsules, cachets, lozenges, or tablets, each containing a predetermined
5 amount of the compound of formula I; as a powder or granules; as a solution or a suspension in an aqueous or non-aqueous liquid; or as an oil-in-water or water-in-oil emulsion.

Pharmaceutical compositions of this invention suitable for parenteral
10 administration comprise a compound of formula I in combination with one or more pharmaceutically-acceptable sterile isotonic aqueous or nonaqueous solutions, dispersions, suspensions or emulsions, or sterile powders which may be reconstituted into sterile injectable solutions or dispersions just prior to use, which may contain antioxidants, buffers, bacteriostats, solutes which render the formulation isotonic with
15 the blood of the intended recipient or suspending or thickening agents.

Examples of suitable aqueous and nonaqueous carriers which may be employed in the pharmaceutical compositions of the invention include water, ethanol, polyols (such as glycerol, propylene glycol, polyethylene glycol, and the like), and
20 suitable mixtures thereof, vegetable oils, such as olive oil, and injectable organic esters, such as ethyl oleate. Proper fluidity can be maintained, for example, by the use of coating materials, such as lecithin, by the maintenance of the required particle size in the case of dispersions, and by the use of surfactants. These compositions may also contain adjuvants such as preservatives, wetting agents, emulsifying agents and
25 dispersing agents. Prevention of the action of microorganisms may be ensured by the inclusion of various antibacterial and other antifungal agents, for example, paraben, chlorobutanol, phenol sorbic acid, and the like. It may also be desirable to include isotonic agents, such as sugars, sodium chloride, and the like into the compositions. In addition, prolonged absorption of the injectable pharmaceutical form may be brought
30 about by the inclusion of agents which delay absorption such as aluminum monostearate and gelatin.

- 46 -

The pharmaceutical compositions of the present invention may be given by any suitable means of administration including orally, parenterally, topically, transdermally, rectally, etc. They are of course given by forms suitable for each administration route. For example, they are administered in tablets or capsule form, 5 by injection, inhalation, eye lotion, ointment, suppository, etc. administration by injection, infusion or inhalation; topical by lotion or ointment; and rectal by suppositories. Topical or parenteral administration is preferred.

“Parenteral administration” and “administered parenterally” as used herein 10 means modes of administration other than enteral and topical administration, usually by injection, and includes, without limitation, intravenous, intramuscular, intraarterial, intrathecal, intracapsular, intraorbital, intracardiac, intradermal, intraperitoneal, transtracheal, subcutaneous, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subarachnoid, intraspinal and intrasternal injection and infusion.

15 Actual dosage levels of the active ingredients in the pharmaceutical compositions of this invention may be varied so as to obtain an amount of the active ingredient which is effective to achieve the desired therapeutic response, e.g., antimycotic activity, for a particular patient, composition, and mode of administration, 20 without being toxic to the patient. The selected dosage level will depend upon a variety of factors including the activity of the particular active compound employed, the route of administration, the time of administration, the rate of excretion of the particular active compound being employed, the duration of the treatment, other drugs, compounds and/or materials used in combination with the particular inhibitor 25 employed, the age, sex, weight, condition, general health and prior medical history of the patient being treated, and like factors well known in the medical arts. A physician or veterinarian having ordinary skill in the art can readily determine and prescribe the effective amount of the pharmaceutical composition required. For example, the physician or veterinarian could start doses of the compounds of the invention 30 employed in the pharmaceutical composition at levels lower than that required in order to achieve the desired therapeutic effect and gradually increase the dosage until the desired effect is achieved. As a general proposition, a dosage from about 0.01 or 0.1 to about 50, 100 or 200 mg/kg will have therapeutic efficacy, with all weights

- 47 -

being calculated based upon the weight of the active compound, including the cases where a salt is employed.

The present invention will now be described by way of the following non-limiting examples. Those skilled in the art will promptly recognize appropriate variations from the procedures both as to reactants and as to reaction conditions and techniques.

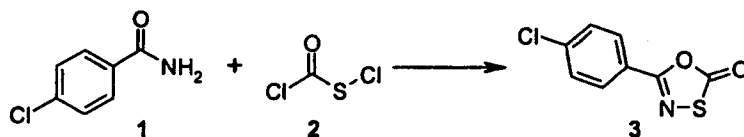
EXAMPLES

10

Example 1: Preparation of [3-(4-Chloro-phenyl)-5-phenyl-isothiazol-4-yl]-pyridin-3-yl-methanol (compound A1; see Table I):

15

Step a: 5-(4-Chloro-phenyl)-[1,3,4]oxathiazol-2-one (3)

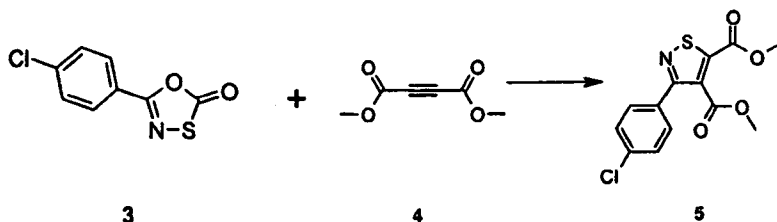


20

To a suspension of 1 (778 mg) in 10 ml of toluene is added 0.85 ml of chlorocarbonylsulfenyl chloride and the mixture is heated at 100 °C for 2 h. Gas evolution is observed and a clear solution is obtained. TLC shows complete conversion. The reaction mixture is concentrated and the solid residue is triturated with pentane, filtered and dried. Yield: 886 mg (82%) of 3 as a white crystalline solid.

25

Step b: 3-(4-Chloro-phenyl)-isothiazole-4,5-dicarboxylic acid dimethyl ester (5)

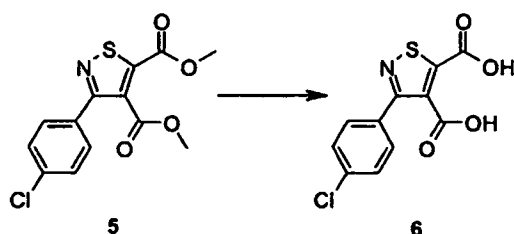


- 48 -

To a solution of 3 (1.068 g) in 10 ml of α,α,α -trifluorotoluene is added 2.0 ml of dimethyl acetylenedicarboxylate and the mixture is heated in the microwave at 170 °C for 1 h. GCMS shows complete conversion into product 5.

5 The reaction mixture is concentrated and the oily residue (containing excess 4) is purified by flash column chromatography (20% EtOAc in heptane). The fractions containing product are combined and concentrated. Reactant 4 is still present. It is successfully removed by addition of pentane and taking of the solvent with a pipette. This process is repeated four times. Compound 5 is obtained as a white solid with a
10 melting point: 106.5 - 107.5 °C.

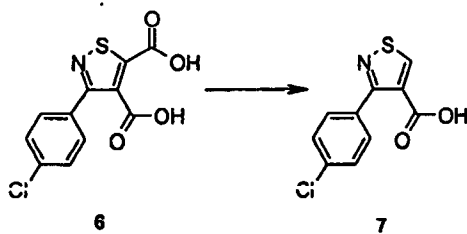
Step c: 3-(4-Chloro-phenyl)-isothiazole-4,5-dicarboxylic acid (6)



15

A solution of 4.4 g of 5 and 2.8 g of NaOH in 20ml of water is kept at reflux for 2.5 h. The reaction mixture is cooled, diluted with water (150 ml) and acidified with conc. HCl (aq). A precipitate forms. The water layer is extracted with EtOAc (2x 200 ml; the precipitate slowly dissolves). The combined organic layers are washed
20 with brine and dried (Na_2SO_4). Concentration afforded 3.9 grams of 6 as a white solid.

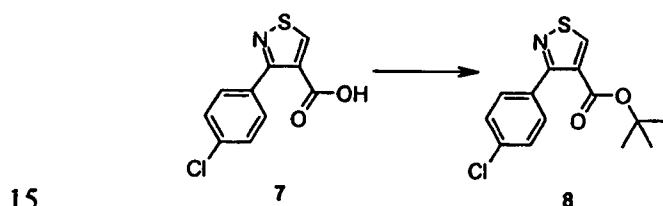
Step d: 3-(4-Chloro-phenyl)-isothiazole-4-carboxylic acid (7)



25

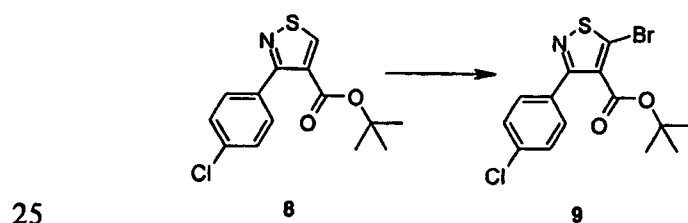
A suspension of 6 (3.9) g in 40 ml of 1,2-dichlorobenzene is held at reflux for 20 min (gas formation is observed). The reaction mixture is cooled (precipitation of product), diluted with pentane (50 ml) and filtered. The cream colored solid is washed with pentane (5x) and dried. This product is still contaminated with 1,2-dichlorobenzene. The crude product is suspended in water (80 ml) and 20 ml 1N NaOH is added, a clear solution results. The water layer is extracted with ether (2x100 ml). The clear water layer is acidified with conc. HCl until pH 2 to 3 (precipitation of product). The product is extracted with EtOAc (2x100 ml). The combined organic layers are washed with brine, dried (Na_2SO_4) and concentrated. Yield: 3.1 g of 7 as an off white solid (melting point: 179.5-180.5 °C).

Step e: 3-(4-Chloro-phenyl)-isothiazole-4-carboxylic acid tert-butyl ester (8)



To a mixture of 7 (3.35 g), DMAP (1.7 g) and tBuOH (5.2 g) in CH_2Cl_2 (50 ml) is added 3.2 g of EDCI and the clear solution is stirred over the weekend. Additional CH_2Cl_2 (100 ml) is added and the mixture is washed with 1N HCl (2x150 ml), sat. NaHCO_3 (150 ml), brine (150 ml), dried and concentrated. This afforded 3.75 g of 8 as a pale yellow oil.

Step f: 5-Bromo-3-(4-chloro-phenyl)-isothiazole-4-carboxylic acid tert-butyl ester (9)



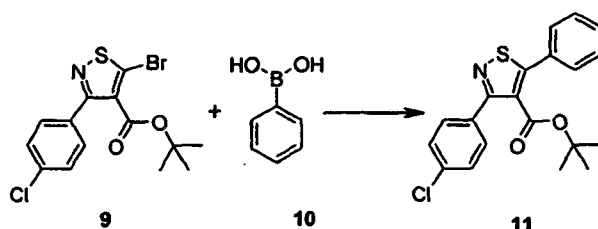
- 50 -

A solution of 8 (3.50 g) in THF (60 ml) is cooled to -78°C under N₂ followed by drop wise addition of BuLi (8.0 ml, 1.6M in hexane). After complete addition stirring is continued at -78°C for 15 min. Bromine (1.2 ml) is now added drop wise and stirring is continued at -78°C for 15 min, after which the cooling bath is removed.

- 5 The mixture is allowed to warm to room temp. TLC shows a good conversion into a slightly faster moving spot (Hep/EA, 9/1). 1N HCl (50 ml) is added and the THF is removed in vacuo. Water (100 ml), containing some sodium thiosulfate, is added and the product is extracted with EtOAc (150 ml). The organic layer is washed with sat. NaHCO₃, brine, dried and concentrated. The orange/red oily residue is purified by
- 10 flash column chromatography (~50 g silica, 5% diisopropyl ether in heptane) yielding 3.1 g of 9 as a pale yellow oil.

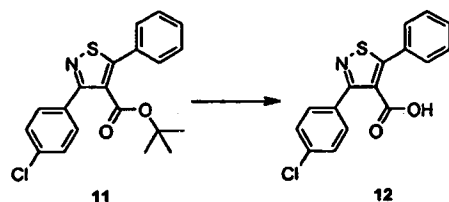
Step g: 3-(4-Chloro-phenyl)-5-phenyl-isothiazole-4-carboxylic acid tert-butylester (11)

15



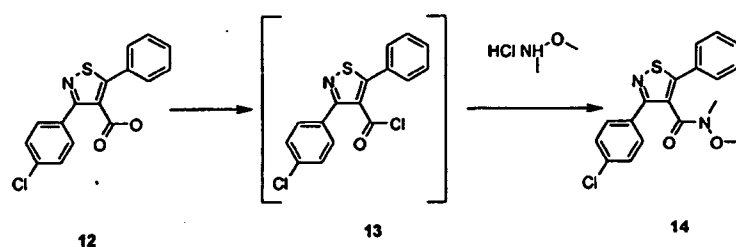
- Starting material 9 (1.12 g) is dissolved in DME (12 ml) and to this are added 439 mg of 10, water (5 ml) and 954 mg of Na₂CO₃. The mixture is degassed with
- 20 argon for 5 min. Pd(dppf)Cl₂ (121 mg) is added, the tube is sealed and the reaction mixture is heated at 100°C in the microwave for 15 min. TLC (Hep/EtOAc, 80/20) shows a good conversion into a slower moving spot. The reaction mixture is diluted with EtOAc and washed with water and brine. The organic layer is dried and concentrated. The residue is purified by flash column chromatography using 5%
- 25 diisopropyl ether in heptane as eluent. Isothiazole 11 is obtained in good yield as a white crystalline solid.

Step h: 3-(4-Chloro-phenyl)-5-phenyl-isothiazole-4-carboxylic acid (12)



To a solution of 11 (2.35 g) in CH_2Cl_2 (25 ml) is added 25 ml of TFA and the mixture is stirred at room temperature for 24 h. The mixture is then concentrated and the residue is dissolved in ether (250 ml). Water (225 ml) is added followed by 1N NaOH (25 ml). After washing and separation, the basic water layer is extracted once more with ether. The water layer is acidified with conc. HCl and the precipitated product is extracted with ether (2x 150 ml). The combined organic layers are washed with brine, dried and concentrated. 1.85 g of 12 is obtained as a cream colored solid.

Step i: 3-(4-Chloro-phenyl)-5-phenyl-isothiazole-4-carboxylic acid methoxy-methylamide (14)



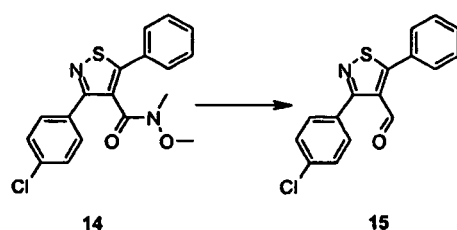
To a suspension of 12 (700 mg) in CH_2Cl_2 (10 ml) is added oxalyl chloride (0.76 ml) followed by one drop of DMF. A vigorous reaction took place. After stirring for several minutes a clear solution is obtained, which is stirred overnight. The reaction mixture is concentrated and stripped with toluene (2x). The yellow solid is dissolved in CH_2Cl_2 (10 ml), O,N-Dimethyl-hydroxylamine hydrochloride (432 mg) is added followed by the addition of 1.5 ml of Et_3N . After stirring for 1 h the mixture is concentrated. The solid residue is partitioned between EtOAc and 1N HCl. After washing, the layers are separated and the organic layer is washed once more with 1 N HCl, sat. NaHCO_3 , brine, dried and concentrated. The residue is purified by flash

- 52 -

column chromatography (20% EtOAc in heptane). 667 mg of 14 is obtained as a white crystalline solid with a melting point of 119 - 120°C.

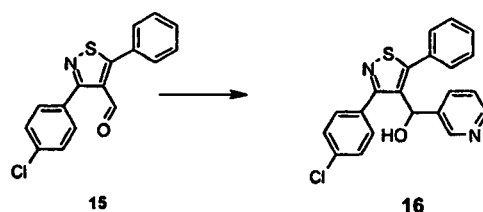
Step k: 3-(4-Chloro-phenyl)-5-phenyl-isothiazole-4-carbaldehyde (15)

5



A solution of 14 (359 mg) in 4 ml of THF is cooled to -78°C under N₂ and to this is added 1.5 ml of DIBALH (1M in hexane). After stirring for 30 min at -78°C, only starting material is observed. The *i*PrOH/CO₂ bath is replaced for an ice bath and stirring is continued at 0°C for 2 h. TLC shows complete conversion. The mixture is re-cooled to -78°C and the reaction mixture is quenched with 1N HCl (5 ml). The cooling bath is removed and the reaction mixture is diluted with 1N HCl (50 ml) and EtOAc (50 ml). The layers are separated and the organic layer is washed once more with 1N HCl (50 ml). The organic layer is washed with brine, dried and concentrated. 286 mg of 15 are obtained as a white solid with melting point: 148-149°C.

Step l: [3-(4-Chloro-phenyl)-5-phenyl-isothiazol-4-yl]-pyridin-3-yl-methanol (16)



20

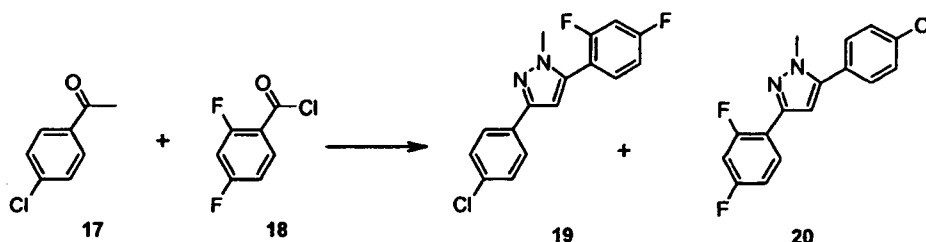
A solution of 3-bromopyridine (103 mg) in 2.5 ml of ether is cooled to -78°C under N₂ and to this is added drop-wise a BuLi solution (0.375 ml, 1.6 M in hex). After stirring for 15 min, a solution of 15 (150 mg) in THF is added drop-wise. Stirring is continued for 20 min at -78°C, the red colored reaction mixture is quenched with water (5 ml) and the cooling bath is removed. Water (25 ml) and EtOAc (30 ml)

25

are added. After washing, the layers are separated, the organic layer is washed with brine, dried and concentrated to afford an orange foam (200 mg). The material is purified by flash column chromatography (2% MeOH in CH₂Cl₂). Desired compound 16 is obtained as white foam showing the expected mass in LCMS (M⁺:379 and its isotopes at 380; 381 and 382).

Example 2: Preparation of [3-(4-Chloro-phenyl)-5-(2,4-difluoro-phenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-pyridin-3-yl-methanol (compound B87; see Table II):

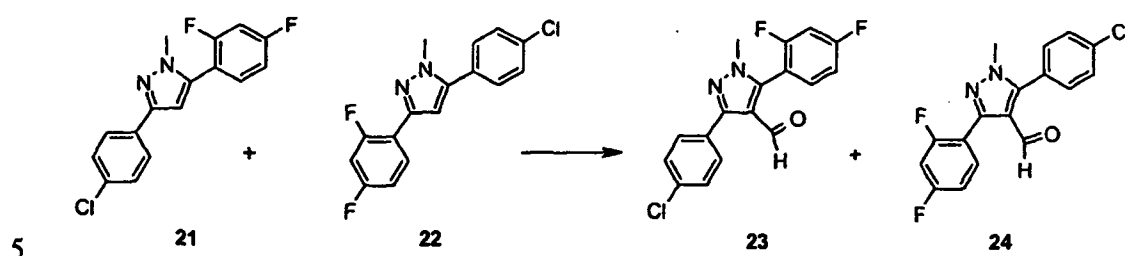
Step a: Mixture of 3-(4-Chloro-phenyl)-5-(2,4-difluoro-phenyl)-1-methyl-1H-pyrazole (19) and 5-(4-Chloro-phenyl)-3-(2,4-difluoro-phenyl)-1-methyl-1H-pyrazole (20)



4-Chloroacetophenone (4 g) is dissolved in toluene (50 ml) and the solution is cooled to 0°C under nitrogen. Lithium-bis(trimethylsilyl)amide solution (27.2 ml, 1M in THF) is added quickly via syringe with stirring, and the formed anion is allowed to stir for approximately 10 minutes before the addition of 2,4-difluorobenzoyl chloride (2.28 g) in one portion. The reaction mixture is removed from ice-bath and allowed to stand for 5 minutes. Acetic acid (20 ml) is added followed by EtOH (100 ml) and THF (50 ml) and finally methyl hydrazine (20.4 g). The resulting solution is added to NaOH 1M solution and extracted twice with EtOAc. The combined organic layers are washed with brine, dried and concentrated to afford a crude material that is purified by flash column chromatography (30% EtOAc in cyclohexane). This afforded an inseparable mixture of (19) and (20), in a ratio 1:1, as a pale yellow oil (3.3g).

- 54 -

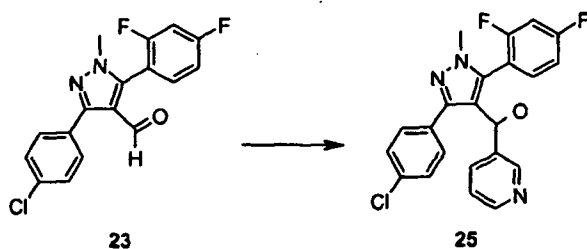
Step b: Preparation of 3-(4-Chloro-phenyl)-5-(2,4-difluoro-phenyl)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carbaldehyde (23) and 5-(4-Chloro-phenyl)-3-(2,4-difluoro-phenyl)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carbaldehyde (24)



The mixture above (2 g) is dissolved in DMF (3.1 ml) and phosphorus pentachloride (2 g) is added. The reaction is stirred overnight at 70°C. The reaction is cooled to room temperature, diluted with water and neutralized with a saturated solution of Na₂CO₃. The aqueous layer is extracted with DCM (3x 50 ml), dried and concentrated *in vacuo*. The residue is purified by flash column chromatography (20% EtOAc in cyclohexane). The desired compounds, (23) and (24) are isolated as a foam (0.41 g) and as a white crystalline solid (0.43 g) respectively.

10

15 Step c: [3-(4-Chloro-phenyl)-5-(2,4-difluoro-phenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-pyridin-3-yl-methanol (25) (compound B87 see Table II)



A solution of 3-bromopyridine (0.24 g) in 5 ml of THF (5 ml) is cooled to 0°C under N₂ and to this is added drop-wise an isopropylmagnesium chloride lithium chloride complex solution (2.26 ml, 1 M in THF). After stirring for 2.5 hours at room temperature, a solution of 23 (0.41g) in THF (5 ml) is added drop-wise. The reaction is allowed to reach room temperature and the stirring is continued for 3 hours. The reaction mixture is quenched with water and extracted twice with EtOAc (50 ml). The combined organic layers are washed with brine, dried and concentrated to afford a

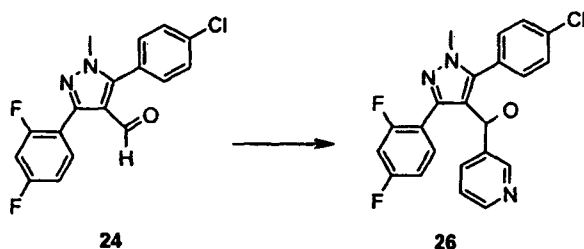
20

25

- 55 -

crude material that is purified by flash column chromatography (30% EtOAc in heptane). The desired compound 25 (0.23 g) is obtained as a white solid with melting point: 117-119°C.

- 5 Example 3: Preparation of [5-(4-Chloro-phenyl)-3-(2,4-difluoro-phenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-pyridin-3-yl-methanol (26) (compound C84 see Table III):



- 10 The same conditions reported for Step c (Example 2) are applied to 24 (0.43 g). The desired compound is isolated as white solid (0.40 g) with a melting point: 190-194°C.

Although the invention is described with reference to preferred embodiments and examples thereof, the scope of the present invention is not limited only to those described embodiments. As will be apparent to persons skilled in the art, modifications and adaptations to the above-described invention can be made without departing from the spirit and scope of the invention, which is defined and circumscribed by the appended claims. All publications cited herein are hereby incorporated by reference in their entirety for all purposes to the same extent as if each individual publication are specifically and individually indicated to be so incorporated by reference.

Biological examples

- 25 This example illustrates the fungicidal properties of compounds of formula (Ia-c). The tests are performed as follows:

Botrytis cinerea (Gray mould): Conidia of the fungus from cryogenic storage are directly mixed into nutrient broth (PDB potato dextrose broth). After placing a

(DMSO) solution of the test compounds into a microtiter plate (96-well format) the nutrient broth containing the fungal spores is added. The test plates are incubated at 24°C and the inhibition of growth is determined photometrically after 72 hours.

The following compounds give at least 80% control of *Botrytis cinerea* at 20 ppm:

- 5 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 (Wheat powdery mildew): Barley leaf segments are placed on agar in multiwell plates (24-well format) and sprayed with test
10 solutions. After drying, the leaf disks are inoculated with spores of the fungus. After appropriate incubation the activity of a compound is assessed 7 dpi (days after inoculation) as preventive fungicidal activity.

The following compounds give at least 80% control of *Erysiphe graminis* at 200 ppm:

- 15 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.

Pyrenophora teres (Net blotch): Barley leaf segments are placed on agar in multiwell plates (24-well format) and sprayed with test solutions. After drying, the leaf disks are inoculated with a spore suspension of the fungus. After appropriate incubation the
20 activity of a compound is assessed 4 dpi (days after inoculation) as preventive fungicidal activity.

The following compounds give at least 80% control of *Pyrenophora teres* at 200 ppm:

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

Puccinia recondita (Brown rust): Wheat leaf segments are placed on agar in multiwell plates (24-well format) and sprayed with test solutions. After drying, the leaf disks are inoculated with a spore suspension of the fungus. After appropriate incubation the activity of a compound is assessed 8 dpi (days after inoculation) as
30 preventive fungicidal activity.

The following compounds give at least 80% control of *Puccinia recondita* at 200 ppm:

- 57 -

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.

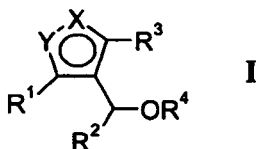
Septoria tritici (Leaf Blotch): Conidia of the fungus from cryogenic storage
5 are directly mixed into nutrient broth (PDB potato dextrose broth). After placing a (DMSO) solution of the test compounds into a microtiter plate (96-well format) the nutrient broth containing the fungal spores is added. The test plates are incubated at 24°C and the inhibition of growth is determined photometrically after 72 hours.

The following compounds give at least 80% control of *Septoria tritici* at 20 ppm:

10 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.

Claims.

1. A compound of formula I:



wherein:

X is S, N or NR⁵ and Y is N or NR⁵, with the proviso that one, but not both, of X or Y is N;

R¹ and R³ are, independently, hydrogen, or optionally substituted alkyl, alkenyl, alkynyl, heterocyclyl, trialkylsilyl, arylalkyl, aryloxyalkyl, arylthioalkyl, aryl or heteroaryl, with the proviso that they are not both hydrogen;

R² is optionally substituted alkyl, alkenyl, alkynyl, heterocyclyl, arylalkyl, aryl or heteroaryl;

R⁴ is hydrogen or a group which under biological conditions can be cleaved to form an alcohol at this position;

R⁵ is hydrogen or optionally substituted alkyl, alkenyl, alkynyl, heterocyclyl, trialkylsilyl, arylalkyl, aryloxyalkyl, arylthioalkyl, aryl or heteroaryl; or a salt or N-oxide thereof.

2. The compound of claim 1, wherein X is S and Y is N.
3. The compound of claim 1, wherein X is NR⁵ and Y is N.
4. The compound of claim 1, wherein X is N and Y is NR⁵.
5. The compound of any one of claims 1 to 4, wherein R¹ and R³ are, independently, hydrogen or optionally substituted alkyl, aryloxyalkyl, arylthioalkyl, aryl or heteroaryl.

6. The compound of any one of claims 1 to 4, wherein R^1 and R^3 are, independently, hydrogen or optionally substituted alkyl, phenyl or 5- or 6-membered heteroaryl.
7. The compound of any one of the preceding claims, wherein R^2 is optionally substituted heteroaryl.
8. The compound of any one of the preceding claims, wherein R^4 is hydrogen or acyl.
9. The compound of any one of the preceding claims, wherein R^4 is hydrogen.
10. The compound of any one of claims 1 and 3 to 9, wherein R^5 is hydrogen or optionally substituted alkyl, alkenyl or alkynyl.
11. The compound of any one of claims 1 and 3 to 9, wherein R^5 is hydrogen or optionally substituted trialkylsilyl or arylalkyl.
12. The compound of any one of claims 1 to 11, wherein at least one of R^1 , R^3 and R^5 is not hydrogen.
13. The compound of claim 1, wherein
X is S and Y is N;
 R^1 and R^3 are, independently, optionally substituted aryl or heteroaryl;
 R^2 is optionally substituted aryl or heteroaryl; and
 R^4 is hydrogen or acyl.
14. The compound of claim 13, wherein
X is S and Y is N;
 R^1 is 3-chloro-phenyl, 4-chloro-phenyl, 2-fluoro-phenyl, 2,4-difluoro-phenyl or 2-thienyl;
 R^2 is 3-pyridyl or 3-pyrimidinyl;

- 60 -

R³ is phenyl, 4-chloro-phenyl, 2,4-dichloro-phenyl, 4-bromo-phenyl or 2-fluoro-4-chloro-phenyl; and
R⁴ is hydrogen.

15. The compound of claim 1, wherein
X is NR⁵ and Y is N;
R¹ and R³ are, independently, optionally substituted aryl or heteroaryl;
R² is optionally substituted aryl or heteroaryl;
R⁴ is hydrogen or acyl; and
R⁵ is hydrogen or optionally substituted alkyl, arylalkyl, aryloxyalkyl or aryl.
16. The compound of claim 15, wherein
X is NR⁵ and Y is N;
R¹ is 4-chloro-phenyl, 4-bromo-phenyl, 2-fluoro-phenyl, 3-fluoro-phenyl, 4-fluoro-phenyl or 2,4-difluoro-phenyl;
R² is 3-pyridyl;
R³ is 4-methoxy-phenyl, 4-chloro-phenyl or 2,4-difluoro-phenyl;
R⁴ is hydrogen; and
R⁵ is methyl or benzyl.
17. The compound of claim 1, wherein
X is N and Y is NR⁵;
R¹ and R³ are, independently, optionally substituted aryl or heteroaryl;
R² is optionally substituted aryl or heteroaryl;
R⁴ is hydrogen or acyl; and
R⁵ is hydrogen, optionally substituted alkyl or aryl.
18. The compound of claim 17, wherein
X is N and Y is NR⁵;
R¹ is 4-chloro-phenyl, 2-fluoro-phenyl, 3-fluoro-phenyl or 2,4-difluoro-phenyl;
R² is 3-pyridyl;
R³ is 4-chloro-phenyl or 4-fluoro-phenyl;
R⁴ is hydrogen; and

- 61 -

R⁵ is methyl.

19. A composition for the control of fungal infection comprising a compound of formula I as defined in any one of claims 1 to 18 and an agriculturally acceptable carrier or diluent.
20. The composition of claim 19, further comprising at least one additional fungicide.
21. A method of preventing and/or controlling fungal infection in plants and/or plant propagation material comprising applying to the plant or plant propagation material or the locus thereof a fungicidally effective amount of a compound of formula I as defined in any one of claims 1 to 18.
22. A composition comprising a compound of formula I as defined in claims 1 to 18 and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.
23. A method of treating fungal infection in a subject in need thereof, comprising administering a compound of formula I as defined in any one of claims 1 to 18 to said subject in an amount effective to treat said fungal infection.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/005589

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D401/06 C07D417/06 C07D417/14 A01N43/40 A01N43/54

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A01N

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

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

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2006/031631 A (CROPSOLUTION INC [US]; LEE SHY-FUH [US]; GLIEDT MICAH [US]) 23 March 2006 (2006-03-23) the whole document	1-23
A	DE 100 34 129 A1 (BAYER AG [DE]) 28 June 2001 (2001-06-28) the whole document	1-23
A	WO 01/55142 A (SYNGENTA LTD [GB]; PILKINGTON JOAN HF [GB]; ARMSTRONG SARAH [GB]; BARN) 2 August 2001 (2001-08-02) the whole document	1-23

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 September 2008

Date of mailing of the international search report

10/09/2008

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Fritz, Martin

75

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2008/005589

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006031631	A	23-03-2006	AU 2005285130 A1	23-03-2006
			BR PI0515108 A	01-07-2008
			CA 2579199 A1	23-03-2006
			EP 1794167 A1	13-06-2007
			JP 2008512482 T	24-04-2008
			KR 20070058599 A	08-06-2007
			US 2008096843 A1	24-04-2008
DE 10034129	A1	28-06-2001	NONE	
WO 0155142	A	02-08-2001	AU 3034801 A	07-08-2001

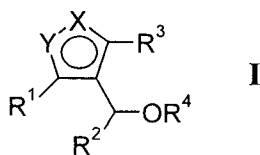
DERIVADOS DE ISOTIAZOL Y PIRAZOL COMO FUNGICIDAS

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.

Los fungicidas son compuestos, de origen natural o sintético, que actúan protegiendo a las plantas contra el daño que causan los hongos, incluyendo los 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
15 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 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
20 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 Fórmula I:



221214 25

donde:

X es S, N o NR⁵ e Y es N o NR⁵ con la condición de que uno de X o Y, pero 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;

R² es alquilo, alquenilo, alquinilo, heterociclilo, arilalquilo, arilo o heteroarilo, sustituido en forma opcional;

R⁴ es hidrógeno o un grupo que en condiciones biológicas puede disociarse para formar un alcohol en esta posición (es decir -OR⁴ es -OH). Ejemplos de estos grupos son grupos acilo, haloacilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, alquilaminocarbonilo o dialquilaminocarbonilo;

R⁵ 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 isopropilo (1-metiletilo), sec-butilo (1-metilpropilo), iso-butilo (2-metilpropilo), terc-butilo (1,1-dimetiletilo) o iso-amilo (3-metilbutilo).

- 5 “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
- 10 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.
- 15 etenilo, 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

20 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.

- 25 “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, tetrahydrofurano, tetrahidropirano, 1,3-dioxolano, 1,4-dioxano, aziridina, azetidina, 5 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 10 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 15 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 20 se refiere a metoxi o etoxi.

“Alquiltio” se refiere a un radical -SR, donde R es alquilo, alquenilo o alquinilo. 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 25 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, azulenilo, indanilo, 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.

“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.

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

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

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

“Arilalquilo” se refiere a un radical -R^aR^b donde R^a es un grupo alquilenos 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.

“Alquilenos” 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 alquilenos preferidos son los radicales divalentes de los grupos alquilo definidos más arriba.

“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 alquileno o alquenileno y R^b es un grupo arilo como se definió más arriba.

“Ariltioalquilo” se refiere a un radical $-R^aSR^b$, donde R^a es un grupo alquileno 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.

“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.

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

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

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

“Ciano” se refiere a un grupo $-CN$.

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

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

“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.

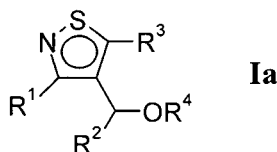
5 Los compuestos de Fórmula I pueden existir en formas isoméricas geométricas u ópticas diferentes o en formas tautoméricas diferentes. Pueden estar presentes uno o más centros de quiralidad, en cuyo caso los compuestos de la Fórmula I pueden estar presentes como enantiómeros puros, mezclas de enantiómeros, diastereómeros puros o mezclas de diastereómeros. Puede haber
10 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
15 deuterados.

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,
20 hexanoico o ftálico, o un ácido sulfónico tal como ácido metan, bencen o toluen sulfónico. Otros ejemplos de ácidos carboxílicos orgánicos son los haloácidos tales como ácido trifluoracético.

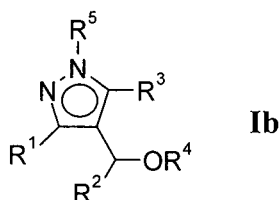
Los N-óxidos son formas oxidadas de aminas terciarias o formas oxidadas de compuestos heteroaromáticos que contienen nitrógeno. Estos aparecen
25 descriptos en muchas obras, por ejemplo en "Heterocyclic N-oxides" de Angelo Albini y Silvio Pietra, CRC Press, Boca Raton, Florida, 1991.

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.

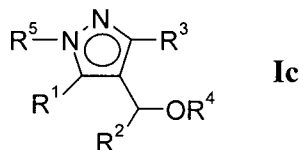
En una realización, X es S e Y es N (compuestos de Fórmula Ia):



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):



10 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, iso-propilo, butilo, iso-butilo, iso-amilo y ciclohexilo.

15 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 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-diclorofenilo, 2,4-

20

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
5 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,
10 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
15 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
20 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.
25 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
5 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
10 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.

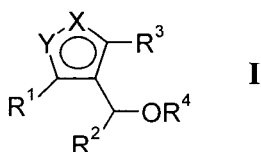
En una realización, R^1 es hidrógeno; R^3 es alquilo, alquenilo, alquinilo, heterociclilo, trialquilsililo, arilalquilo, ariloxialquilo, ariltioalquilo, arilo o heteroarilo, sustituido en forma opcional; y X, Y, R^2 , R^4 y R^5 (cuando R^5 está presente) son como se los describió en cualquiera de las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

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.

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.

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



5

donde

X es S e Y es N;

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

10

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:

X es S e Y es N;

15

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;

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

R^2 es 3-piridilo o 3-pirimidinilo;

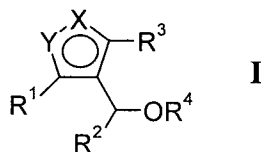
R^3 es fenilo, 4-cloro-fenilo, 2,4-dicloro-fenilo, 4-bromo-fenilo, 2-fluor-4-cloro-

25

fenilo; y

R^4 es hidrógeno.

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



donde

5 X es NR⁵ e Y es N;

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

R² es arilo o heteroarilo, sustituido en forma opcional;

R⁴ es hidrógeno o acilo; y

10 R⁵ es hidrógeno o alquilo, arilalquilo, ariloxialquilo 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 NR⁵ e Y es N;

15 R¹ y R³ son arilo sustituido en forma opcional;

R² es heteroarilo sustituido en forma opcional;

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
20 la presente invención son aquellos en los que:

X es NR⁵ e Y es N;

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;

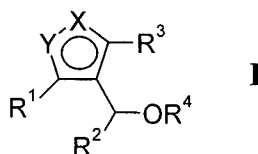
25 R³ es 4-metoxi-fenilo, 4-cloro-fenilo o 2,4-difluor-fenilo;

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.

Los subgrupos más preferidos de compuestos de Fórmula I de acuerdo con
20 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.

En una realización, R¹ es arilo o heteroarilo, sustituido en forma opcional; R³ es hidrógeno o alquilo 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.

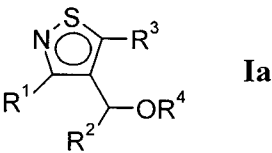
5 En una realización, R¹ es hidrógeno o alquilo sustituido en forma opcional; R³ es arilo o heteroarilo, sustituido en forma opcional; y X, Y, R², R⁴ y R⁵ (cuando R⁵ está presente) son como se los describió en cualquiera de las realizaciones anteriores.

10 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.

15 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.

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):

20 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

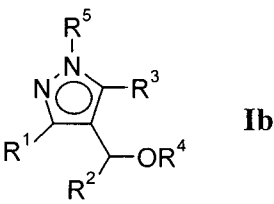
No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Punto de fusión o Pico/s de masa de MS
A2	4-Cl-Ph	3-Pi	4-Cl-Ph	H	413/415
A3	4-Cl-Ph	3-Pi	4-Cl-Ph	C(O)Me	
A4	3-Cl-Ph	3-Pi	Ph	H	379/381
A5	4-Cl-Ph	3-Pi	2-Cl-Ph	H	
A6	4-Cl-Ph	3-Pi	5-Cl, 2-Tiofenilo	H	
A7	4-Cl-Ph	3-Pi	3-Cl-Ph	H	
A8	4-Cl-Ph	3-Pi	5-Br, 2-Tiofenilo	H	
A9	2,4-Cl ₂ -Ph	3-Pi	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
A15	2-Cl-Ph	3-Pi	2,4-Cl ₂ -Ph	H	
A16	3-Cl-Ph	3-Pi	2,4-Cl ₂ -Ph	H	447/449
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	

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Punto de fusión o Pico/s de masa de MS
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-Tiofenilo	H	
A41	4-Cl-Ph	4-Me,5-Pirimi	4-Cl-Ph	H	
A42	4-Cl-Ph	4-MeO,5-Pirimi	2-Cl-Ph	H	

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Punto de fusión o Pico/s de masa de MS
A43	4-Cl-Ph	5-Pirimi	3-CF ₃ -Ph	H	172-173°C
A44	2-Tiofenilo	3-Pi	4-Cl-Ph	H	
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	351
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	419/421
A63	2-Tiofenilo	3-Pi	2,4-Cl ₂ -Ph	H	
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

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Punto de fusión o Pico/s de masa de MS
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
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	

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Punto de fusión o Pico/s de masa de MS
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	
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-	5-Pirimi	4-Cl-Ph	H	Me	

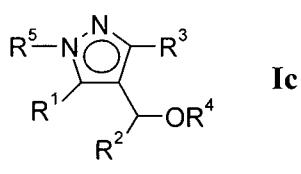
No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Punto de fusión o Pico/s de masa de MS
	Ph					
B27	2-F,4-Cl-	5-Pirimi	2-Cl-Ph	H	Me	
	Ph					
B28	2-F,4-Cl-	5-Pirimi	3-Cl-Ph	H	Me	
	Ph					
B29	2-F,4-Cl-	3-Pi	4-Cl-Ph	H	Me	
	Ph					
B30	2-F,4-Cl-	3-Pi	2-Cl-Ph	H	Me	
	Ph					
B31	2-F,4-Cl-	3-Pi	3-Cl-Ph	H	Me	
	Ph					
B32	2,4-F ₂ -Ph	5-Pirimi	4-Cl-Ph	H	Me	
B33	2,4-F ₂ -Ph	5-Pirimi	2-Cl-Ph	H	Me	
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	

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Punto de fusión o Pico/s de masa de MS
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	
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	

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Punto de fusión o Pico/s de masa de MS
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	

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Punto de fusión o Pico/s de masa de MS
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	
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	

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Punto de fusión o Pico/s de masa de MS
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	
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	

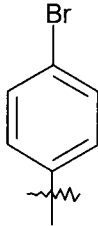
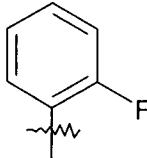
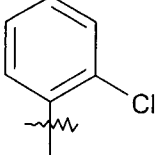
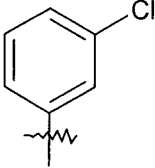
No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Punto de fusión o Pico/s de masa de MS
C25	3-Cl-Ph	5-Pirimi	2,4-Cl ₂ -Ph	H	Me	
C26	2-F,4-Cl-Ph	5-Pirimi	4-Cl-Ph	H	Me	
C27	2-F,4-Cl-Ph	5-Pirimi	2-Cl-Ph	H	Me	
C28	2-F,4-Cl-Ph	5-Pirimi	3-Cl-Ph	H	Me	
C29	2-F,4-Cl-Ph	3-Pi	4-Cl-Ph	H	Me	
C30	2-F,4-Cl-Ph	3-Pi	2-Cl-Ph	H	Me	
C31	2-F,4-Cl-Ph	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	

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Punto de fusión o Pico/s de masa de MS
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	
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	

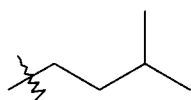
No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Punto de fusión o Pico/s de masa de MS
C60	Bn	3-Pi	4-Cl-Ph	H	Me	
C61	2,4-Cl ₂ -Ph	3-Pi	4-Br-Ph	H	Me	
C62	4-Cl-Ph	3-Pi	Ph	H	Me	
C63	4-Cl-Ph	3-Pi	Ph	H	Ph	
C64	4-Cl-Ph	3-Pi	4-Cl-Ph	C(O)Me	Et	
C65	4-Cl-Ph	3-Pi	3-Cl-Ph	H	H	
C66	4-Cl-Ph	3-Pi	3-Cl-Ph	H	Et	
C67	4-Cl-Ph	3-Pi	3-Cl-Ph	H	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	
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	

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Punto de fusión o Pico/s de masa de MS
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

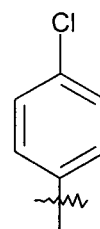
En la tabla anterior, cada abreviatura dada para R¹ hasta R⁵ significa lo siguiente:

H	Hidrógeno	4-Br-Ph	
Me		2-FI-Ph	
Et		2-Cl-Ph	
i-Prop		3-Cl-Ph	

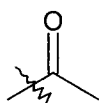
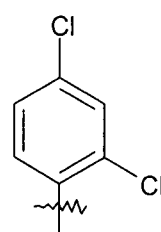
i-Amilo



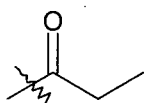
4-Cl-Ph



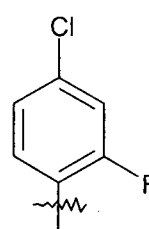
C(O)Me

2,4-Cl₂-Ph

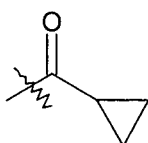
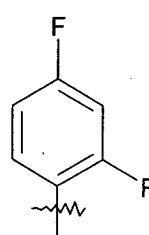
C(O)Et



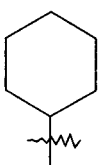
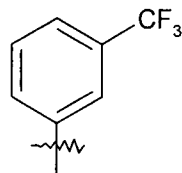
2-F,4-Cl-Ph



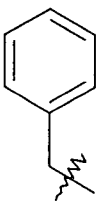
C(O)-c-Prop

2,4-F₂-Ph

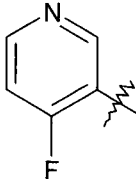
c-Hx

3-CF₃-Ph

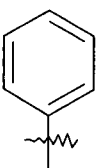
Bn



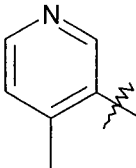
4-F,3-Pi

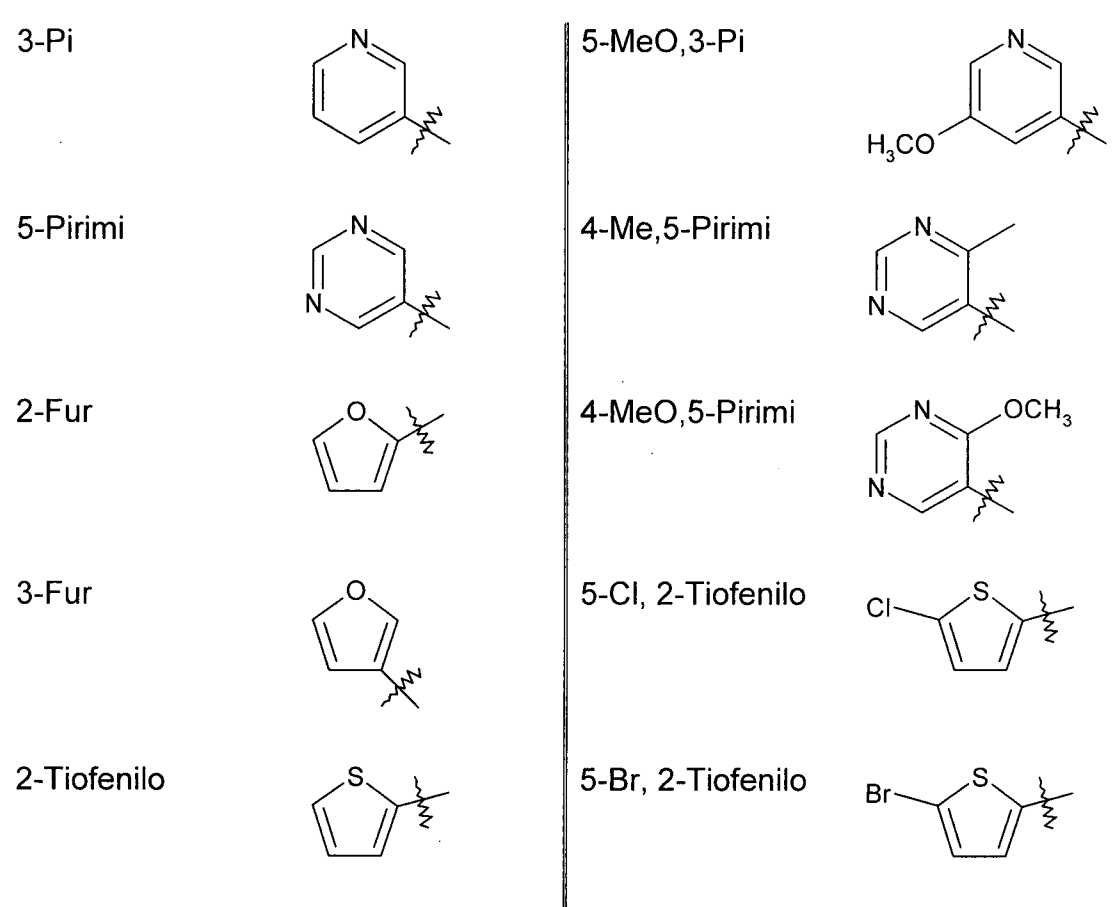


Ph



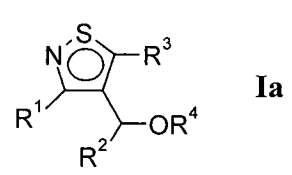
4-Me,3-Pi





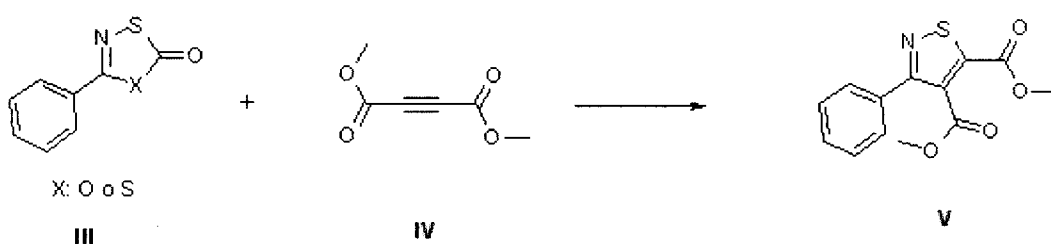
Los compuestos de la presente invención y que se utilizan en los métodos de la presente invención se pueden preparar, por ejemplo, siguiendo los esquemas de reacción y los métodos que se detallan a continuación. Los materiales iniciales que se emplean en la preparación de los compuestos de la presente 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.

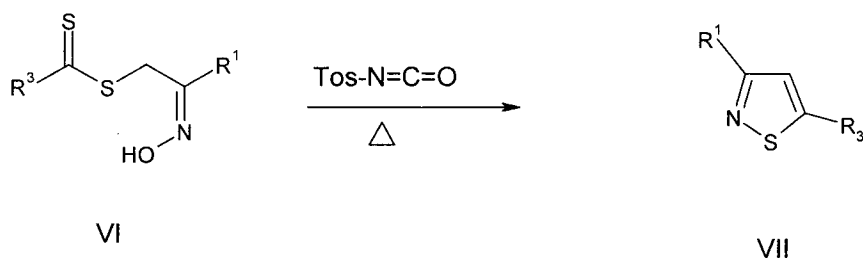
Los isotiazoles 3-sustituidos pueden prepararse por cicloadición 1,3-dipolar, como se describe en Synthetic Communications, 35(6), 807, 2005 o ARKIVOC (3), 121, 2002.



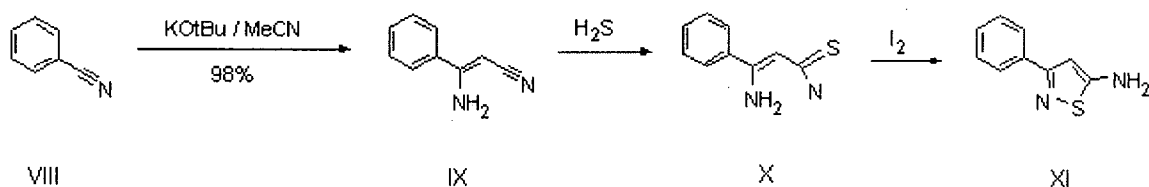
Los compuestos de la clase V se convierten a productos finales tal como se describe en los Ejemplos.

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

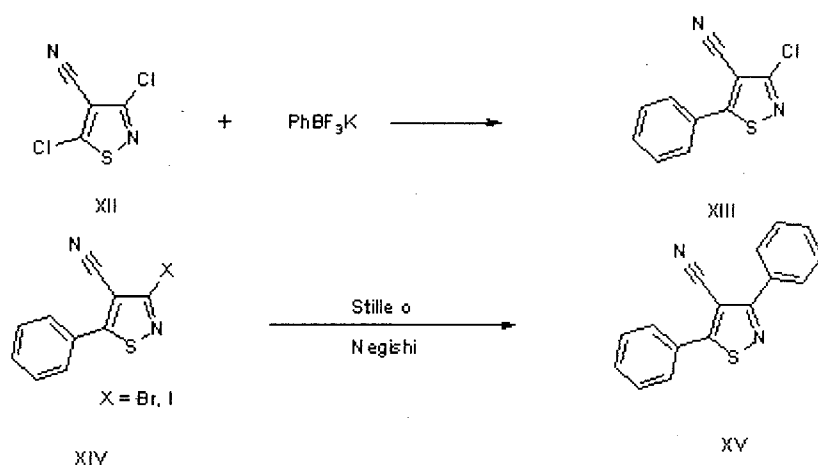
Chemistry Letters; 1984, 1691-92:



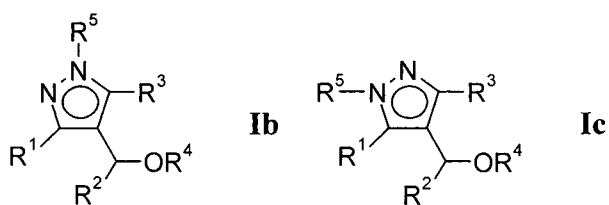
Journal of Heterocyclic Chemistry; 1989, 1575:



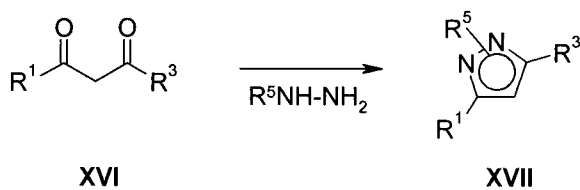
Se pueden llevar a cabo reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas con Pd para convertir los 3,5-dihalo-isotiazol-4-carbonitrilos XII en compuestos finales de Fórmula Ia. Los detalles experimentales de tales transformaciones pueden consultarse en Perk I, 2006, 3681:



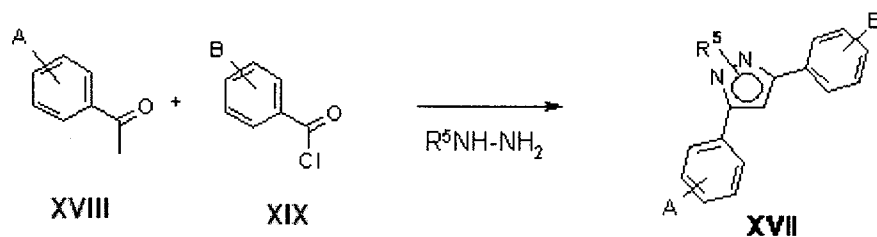
Preparación de compuestos de Fórmula Ib y Ic



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):

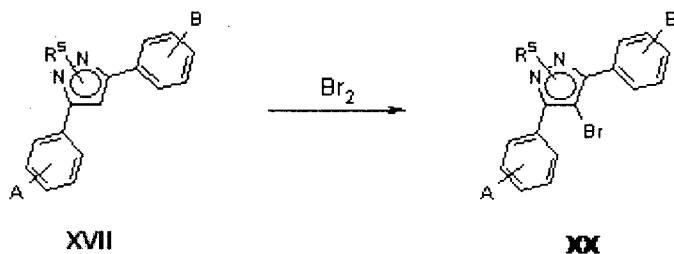


Por otra parte, las 1,3-dicetonas podrían prepararse directamente a partir de cetonas (XVIII) y cloruros ácidos (XIX) y luego convertirlas in situ en pirazoles agregando hidrazina o derivados de hidrazina (Organic Letters 2006, 8, 13, 2675):

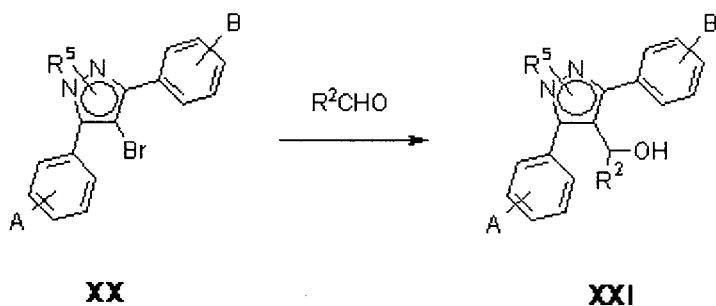


donde A y B son cualquier sustituyente en cualquier posición del anillo arilo.

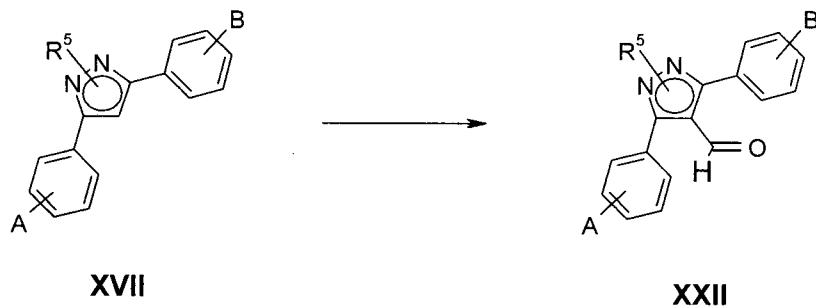
La bromación del intermediario XVII en C4 puede efectuarse en base a las condiciones que se describen en Journal of Heterocyclic Chemistry 2006, 43, 1669:



- 5 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):

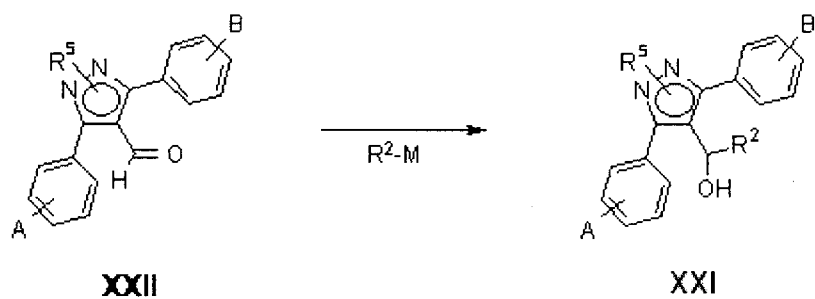


- 10 Por otra parte, la formilación de Vilsmeier-Haack en XVII producirá en forma directa derivados de 4-formilo XXII (Journal of Medicinal Chemistry; 2003, 46, 1144):



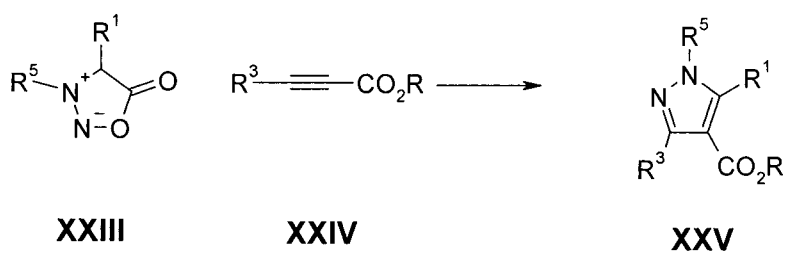
El Intermediario XXII puede reaccionar adicionalmente con una especie de Grignard o litiada para obtener los compuestos finales XXI:

35



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

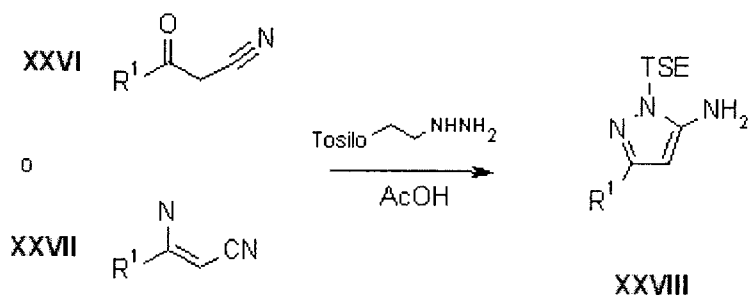
Chemische Berichte, 1968, 101, 536:



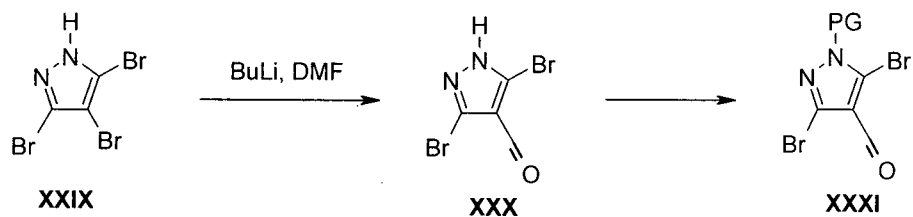
5

donde R es un grupo alquilo sustituido en forma opcional.

Tetrahedron 2004, 60, 901:



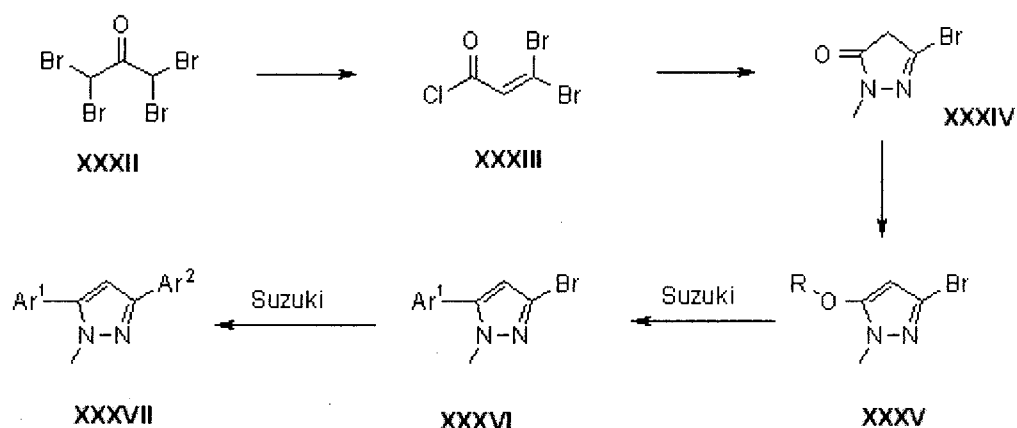
Publicación PCT Número WO 2006/092510:



10

donde PG es un grupo protector.

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 tenius* 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 Zoisia (*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
5 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.

10 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
15 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
20 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.

25 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,
5 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
10 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,
15 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
20 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
25 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,
5 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
10 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
15 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
20 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
25 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 bupirinato, 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

5 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

10 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

15 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

20 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

25 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 nitrotal-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
5 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
10 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
15 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
20 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
25 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
5 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
10 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 vinclozolína, 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,
15 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
20 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
25 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
5 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
10 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.

15 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
20 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
25 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, 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 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.

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, 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.

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 animales, se los puede suministrar tal cual o, más habitualmente, como una composición farmacéutica.

Consecuentemente, la presente invención proporciona entonces una
5 composición que comprende un compuesto de Fórmula I y un portador o diluyente aceptable para uso farmacéutico. Además, la presente invención también 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
10 invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I como producto farmacéutico y un método para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de infecciones fúngicas.

Entre los ejemplos de tales infecciones se incluyen, pero sin constituir limitación alguna, afecciones tales como onicomycosis, esporotricosis,
15 podredumbre de la pezuña (hoof rot), pie de atleta vesicular agudo (jungle rot), *Pseudallescheria boydii*, escopulariopsis o pie de atleta, a veces denominado en 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
20 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 neumonía *Pneumocystis carinii*.

"Aceptable para uso farmacéutico" se refiere a compuestos, materiales,
25 composiciones, y/o formas de dosificación que resultan adecuados, según criterios médicos serios, para utilizar en contacto con los tejidos de seres humanos y

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
5 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
10 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)
15 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;
20 (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
25 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
5 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%.

10 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
15 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
20 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,
25 o comprimidos, cada uno con una cantidad determinada 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
5 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
10 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
15 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,
20 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.
25 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
5 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
10 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
15 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,
20 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
25 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

5 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 sugerencia general, una dosificación desde aproximadamente 0,01 o 0,1 a aproximadamente 50, 100 o 200 mg/kg tendrá eficacia terapéutica, calculando

10 todos los pesos en base al peso del compuesto activo, incluyendo los casos en que se emplea una sal.

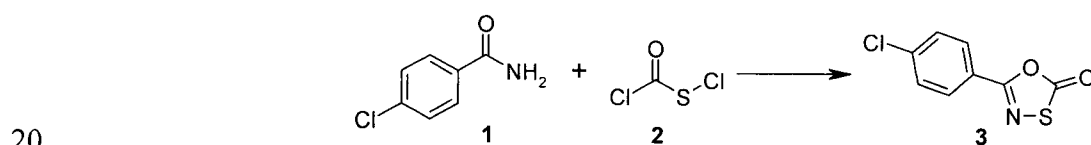
A continuación se describirá la presente invención por medio de los siguientes ejemplos no limitativos. Los expertos en la materia deducirán rápidamente variantes apropiadas a los procedimientos tanto en lo relativo a los

15 reactivos como a las condiciones y técnicas de reacción.

EJEMPLOS

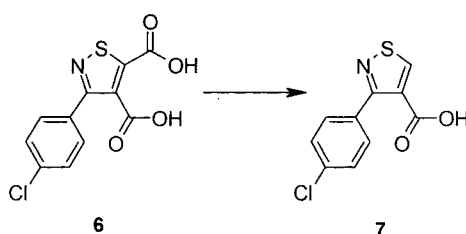
Ejemplo 1: Preparación de [3-(4-cloro-fenil)-5-fenil-isotiazol-4-il]-piridin-3-il-metanol (compuesto A1; ver Tabla I):

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



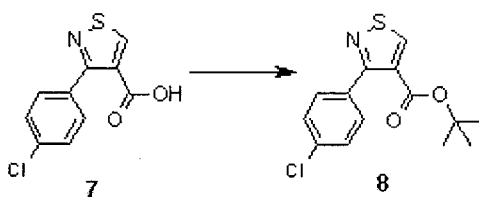
A una suspensión de 1 (778 mg) en 10 ml de tolueno se añadieron 0,85 ml de cloruro de clorocarbonilsulfenilo y la mezcla se calentó a 100°C durante 2 h. Se observó evolución gaseosa y se obtuvo una solución transparente. La TLC mostró conversión total. La mezcla de reacción se concentró y el residuo sólido se trituró

25 con pentano, se filtró y se secó. Rendimiento: 886 mg (82%) de 3 en forma de un sólido blanco cristalino.



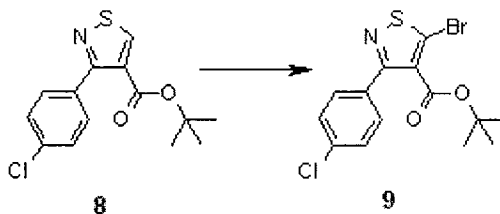
Se mantuvo a reflujo una suspensión de 6 (3,9) g en 40 ml de 1,2-diclorobenceno durante 20 min (se observó formación gaseosa). La mezcla de reacción se enfrió (precipitación de producto), se diluyó con pentano (50 ml) y se
5 filtró. El sólido de color crema se lavó con pentano (5x) y se secó. Este producto 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
10 producto). El producto se extrajo con EtOAc (2x100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) 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
15 (8)



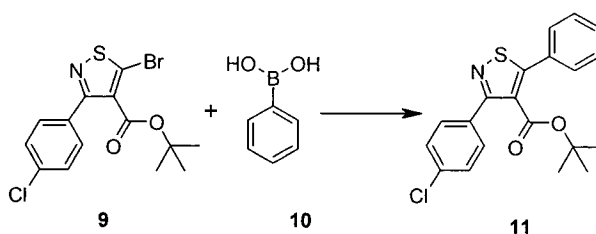
A una mezcla de 7 (3,35 g), DMAP (1,7 g) y tBuOH (5,2 g) en CH_2Cl_2 (50 ml) se añadieron 3,2 g de EDCI y la solución transparente se agitó durante un fin de semana. Se añadió más CH_2Cl_2 (100 ml) y la mezcla se lavó con HCl 1N
20 (2x150 ml), NaHCO_3 sat. (150 ml), salmuera (150 ml), se secó y concentró. 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 N_2 y a
 5 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
 10 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
 NaHCO_3 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
 15 diisopropílico en heptano) y se obtuvieron 3,1 g de 9 en forma de un aceite
 amarillo pálido.

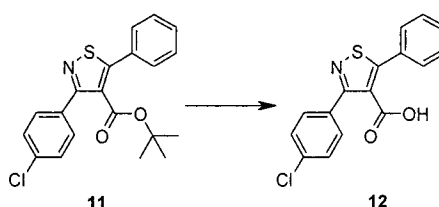
Paso g: Éster terc-butílico de ácido 3-(4-cloro-fenil)-5-fenil-isotiazol-4-carboxílico (11)



20 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

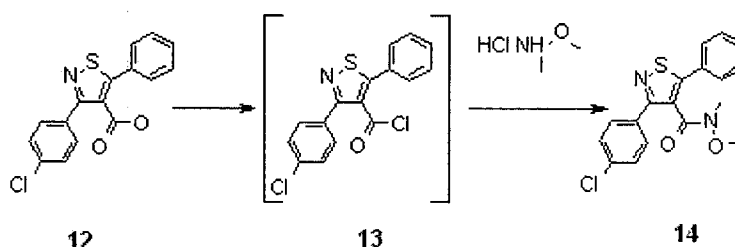
de reacción se calentó a 100°C en el microondas durante 15 min. La TLC (Hep/EtOAc, 80/20) mostró una buena conversión en una mancha de movimiento más lento. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó y concentró. El residuo se purificó por
5 cromatografía 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)



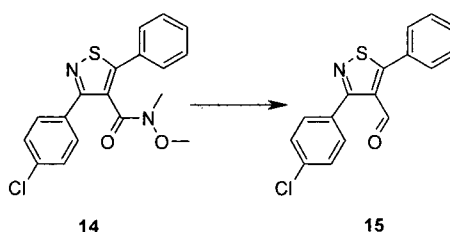
10 A una solución de 11 (2,35 g) en CH₂Cl₂ (25 ml) se añadieron 25 ml de TFA y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla entonces se concentró y el residuo se disolvió en éter (250 ml). Se añadió agua (225 ml) y a continuación NaOH 1N (25 ml). Después del lavado y la separación, se extrajo la
15 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)



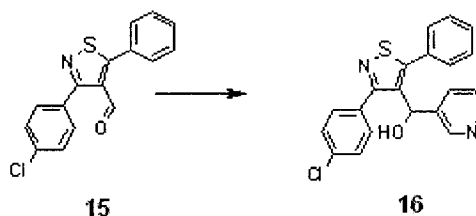
A una suspensión de 12 (700 mg) en CH_2Cl_2 (10 ml) se añadió cloruro de oxalilo (0,76 ml) y luego una gota de DMF. Se produjo una fuerte reacción. Después de agitar durante varios minutos se obtuvo una solución transparente, que se agitó hasta el día siguiente. La mezcla de reacción se concentró y se 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.

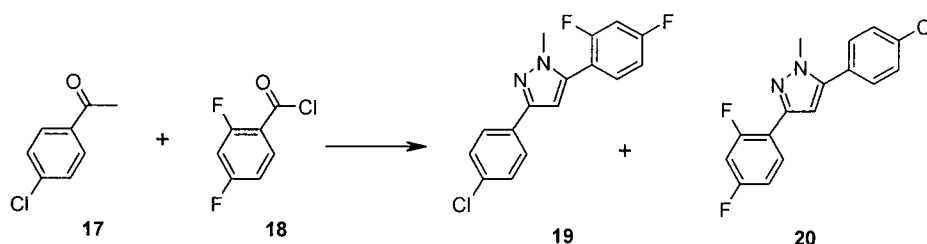
Paso l: [3-(4-cloro-fenil)-5-fenil-isotiazol-4-il]-piridin-3-il-metanol (16)



Se enfrió una solución de 3-bromopiridina (103 mg) en 2,5 ml de éter hasta -78°C bajo N₂ 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 CH₂Cl₂). 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):

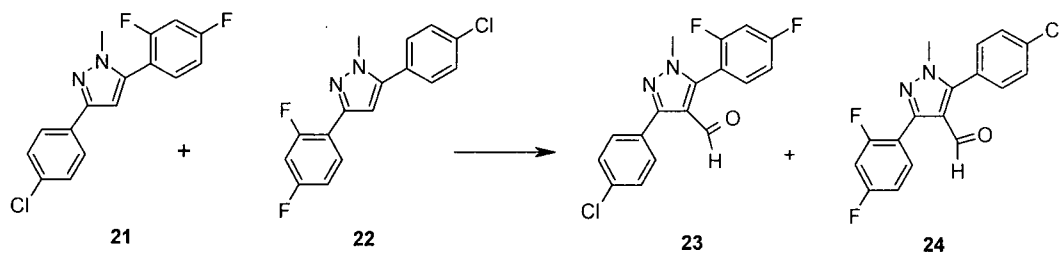
15 Paso a: Mezcla de 3-(4-cloro-fenil)-5-(2,4-difluor-fenil)-1-metil-1H-pirazol (19) y 5-(4-cloro-fenil)-3-(2,4-difluor-fenil)-1-metil-1H-pirazol (20)



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

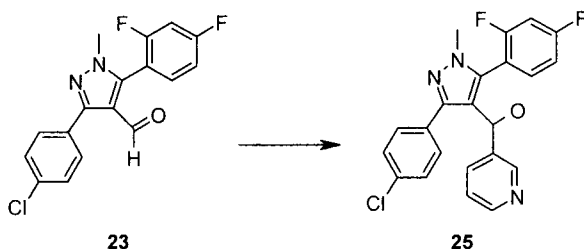
aproximadamente 10 minutos antes de agregar cloruro de 2,4-difluorbenzoilo (2,28 g) en una porción. La mezcla de reacción se retiró del baño helado y se dejó reposar durante 5 minutos. Se añadió ácido acético (20 ml) y a continuación EtOH (100 ml) y THF (50 ml) y finalmente hidrazina de metilo (20,4 g). La solución
5 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
10 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)



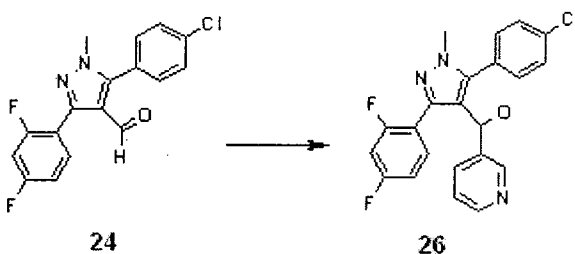
15 La mezcla anterior (2 g) se disolvió en DMF (3,1 ml) y se agregó pentacloruro de fósforo (2 g). La reacción se agitó hasta el día siguiente a 70°C. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se neutralizó con una solución saturada de Na₂CO₃. La capa acuosa se extrajo con DCM (3x 50 ml), se secó y se concentró in vacuo. El residuo se purificó por
20 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
 5 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
 10 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):



15

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.

Aunque la presente invención se ha descrito con referencia a las
 20 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 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.

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 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.

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 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:

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.

- 5 *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
- 10 inoculación) como actividad fungicida preventiva.

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

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

- 15 *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
- 20 inoculación) como actividad fungicida preventiva.

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

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.

- 25 *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

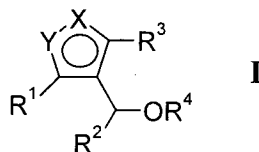
ensayo en una placa para microtitulación (formato de 96 pocillos), se añadió el caldo nutriente que contenía las esporas del hongo. Las placas de ensayo se incubaron a 24°C y se determinó la inhibición del crecimiento por fotometría luego de 72 horas.

- 5 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.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



donde

- 5 X es S, N o NR⁵ e Y es N o NR⁵, con la condición de que uno de X o Y, pero 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;

- 10 R² es alquilo, alquenilo, alquinilo, heterociclilo, arilalquilo, arilo o heteroarilo, sustituido en forma opcional;

R⁴ es hidrógeno o un grupo que en condiciones biológicas puede disociarse para formar un alcohol en esta posición;

- 15 R⁵ 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.

2. El compuesto de la reivindicación 1, donde X es S e Y es N.
3. El compuesto de la reivindicación 1, donde X es NR⁵ e Y es N.
- 20 4. El compuesto de la reivindicación 1, donde X es N e Y es NR⁵.
5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde R¹ y R³ son, independientemente, hidrógeno o alquilo, ariloxialquilo, ariltioalquilo, arilo o heteroarilo, sustituido en forma opcional.
6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde R¹ y
- 25 R³ son, independientemente, hidrógeno o alquilo, fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido en forma opcional.

7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde R^2 es heteroarilo sustituido en forma opcional.
8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde R^4 es hidrógeno o acilo.
- 5 9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde R^4 es hidrógeno.
- 10 10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 9, donde R^5 es hidrógeno o alquilo, alquenilo o alquinilo, sustituido en forma opcional.
- 10 11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 9, donde R^5 es hidrógeno o trialkilsililo o arilalquilo, sustituido en forma opcional.
12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde por lo menos uno de R^1 , R^3 y R^5 no es hidrógeno.
13. El compuesto de la reivindicación 1, donde
X es S e Y es N;
15 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.
14. El compuesto de la reivindicación 13, donde
20 X es S e Y es N;
 R^1 es 3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 2-fluor-fenilo, 2,4-difluor-fenilo o 2-tienilo;
 R^2 es 3-piridilo o 3-pirimidinilo;
 R^3 es fenilo, 4-cloro-fenilo, 2,4-dicloro-fenilo, 4-bromo-fenilo o 2-fluor-4-cloro-fenilo; y
25 R^4 es hidrógeno.
15. El compuesto de la reivindicación 1, donde
X es NR^5 e Y es N;

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

R² es arilo o heteroarilo, sustituido en forma opcional;

R⁴ es hidrógeno o acilo; y

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

16. El compuesto de la reivindicación 15, donde

X es NR⁵ e Y es N;

10 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

R⁵ es metilo o bencilo.

15 17. El compuesto de la reivindicación 1, donde

X es N e Y es NR⁵;

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

R² es arilo o heteroarilo, sustituido en forma opcional;

20 R⁴ es hidrógeno o acilo; y

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

18. El compuesto de la reivindicación 17, donde

X es N e Y es NR⁵;

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

R² es 3-piridilo;

R³ es 4-cloro-fenilo o 4-fluor-fenilo;

R⁴ es hidrógeno; y

R⁵ es metilo.

19. 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 18 y un portador o diluyente aceptable para uso en agricultura.

20. La composición de la reivindicación 19, que además comprende por lo menos un fungicida adicional.

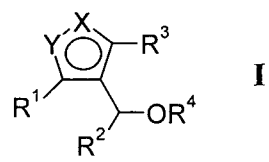
21. Un método para prevenir y/o controlar infecciones fúngicas en plantas y/o en material de propagación vegetal que comprende aplicar a la planta o al material de propagación vegetal o al locus en que se encuentran los mismos, una cantidad eficaz como fungicida de un compuesto de Fórmula I de acuerdo con lo definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18.

22. Una composición que comprende un compuesto de Fórmula I de acuerdo con lo definido en las reivindicaciones 1 a 18 y un portador o diluyente aceptable para uso farmacéutico.

23. Un método para tratar infecciones fúngicas en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar un compuesto de Fórmula I de acuerdo con lo definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 a dicho sujeto en una cantidad eficaz para tratar dichas infecciones fúngicas.

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.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional :

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

(72) Inventor(es) **PETER ACKERMANN, CARLA BOBBIO, CAMILLA CORSI, JOSEF EHRENFREUND, ANN MONICA MCGINLEY, ANDREAS VERRAS, RUUD TITULAER**

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

(30) Prioridad

(31) No. Prioridad
0713479.4

(32) Fecha
11/07/2007

(33) Pais
GB

(85) Fecha inicio fase nacional:

(87) Publicación internacional

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

Fecha: **15/01/2009**

Fecha de presentación de la solicitud: **09/07/2008**

N° publicación: **WO 2009/007098 A1**

No. de solicitud **PCT/EP2008/005589**

(54) Título: **DERIVADOS DE ISOTIAZOL Y PIRAZOL COMO FUNGICIDAS**

152

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-001339- -00000-0000

Fecha: 2010-01-07 13:54:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 151



LISTA DE CHEQUEO
ADMISION A TRAMITE - NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ Art. 33 Decisión 486/00

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

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art. 33 Decisión 486/00
Circular Única

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
- ☒ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

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

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

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

Completa ☐ Incompleta ☐



Bogotá,
2020

Doctor(a)
MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO
Apoderado(a) y/o Representante de
SYNGENTA PARTICIPATIONS AG

REFERENCIA	Radicación No.	10-1339
	Solicitud internacional	PCT/EP2008/005589
	Fecha inicio fase nacional	11/02/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	3996

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 05 MAR. 2010
adpall

Al contestar favor indique el número
de radicación consignado en el rótulo

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 2, 5, 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26 - 55 int.2. Tel 5880070
Call Center 6513240. Línea 01800-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia