



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Nov.
26.7

PCT

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-124415-00000-0000

Fecha: 2010-10-07 11:39:05

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 155

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

10-124415

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

2-ALQUINIL- β -PIRIDIN-2-IL-PIRIDAZINONAS, 2-ALQUINIL-6-PIRIDIN-2-IL-DIHIDROPIRIDAZINONAS, 2-ALQUINIL-6-PIRIMIDIN-2-IL-

PIRIDAZINONAS Y 2-ALQUINIL-6-PIRIMIDIN-2-IL-DIHIDROPIRIDAZINONAS Y

SU USO COMO FUNGICIDAS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

DOW AGROSCIENCES LLC

DOMICILIO

INDIANAPOLIS, INDIANA, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C.,

(FORMA P-10)

8A
08-11-2010

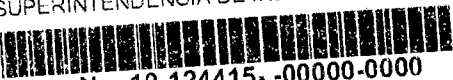


Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-124415- 00000-0000

Fecha: 2010-10-07 11:39:05 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 155

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **DOW AGROSCIENCES LLC**
Sociedad constituida y existente bajo las
leyes del Estado de Delaware, Estados
Unidos de América.

Dirección: 9330 Zionsville Road,
Indianapolis,
Indiana 46268,
Estados Unidos de América

Domicilio: Indianapolis,
Indiana,
Estados Unidos de América

IDENTIFICACIÓN

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

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número 35.456.344 T.P 23.555

4

INVENTOR (ES)
(72)

1. **Martha KELLY**
1475 Little Creek Lane,
Collegeville,
Pennsylvania 19426,
Estados Unidos de América

3. **David YOUNG**
5263 Navajo Way,
Carmel,
Indiana 46033,
Estados Unidos de América

2. **Ronald ROSS**
445 West Hawthorne Street,
Zionsville,
Indiana 46077,
Estados Unidos de América

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2009/039840

Fecha: 08 de abril de 2009

Publicación Internacional No. WO 2009/126672 A3

Fecha: 15 de octubre de 2009

6

Título (54)

2-ALQUINIL-6-PIRIDIN-2-IL-PIRIDAZINONAS, 2-ALQUINIL-6-PIRIDIN-2-IL-DIHIDROPIRIDAZINONAS, 2-ALQUINIL-6-PIRIMIDIN-2-IL-PIRIDAZINONAS Y 2-ALQUINIL-6-PIRIMIDIN-2-IL-DIHIDROPIRIDAZINONAS Y SU USO COMO FUNGICIDAS

7

Clasificación Internacional (51) C07D 401/004

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

08 de abril de 2008

(31) Número de Solicitud

61/123,379

9

Comprobante de pago No.: 10-83,189Fecha: 05 de octubre de 2010

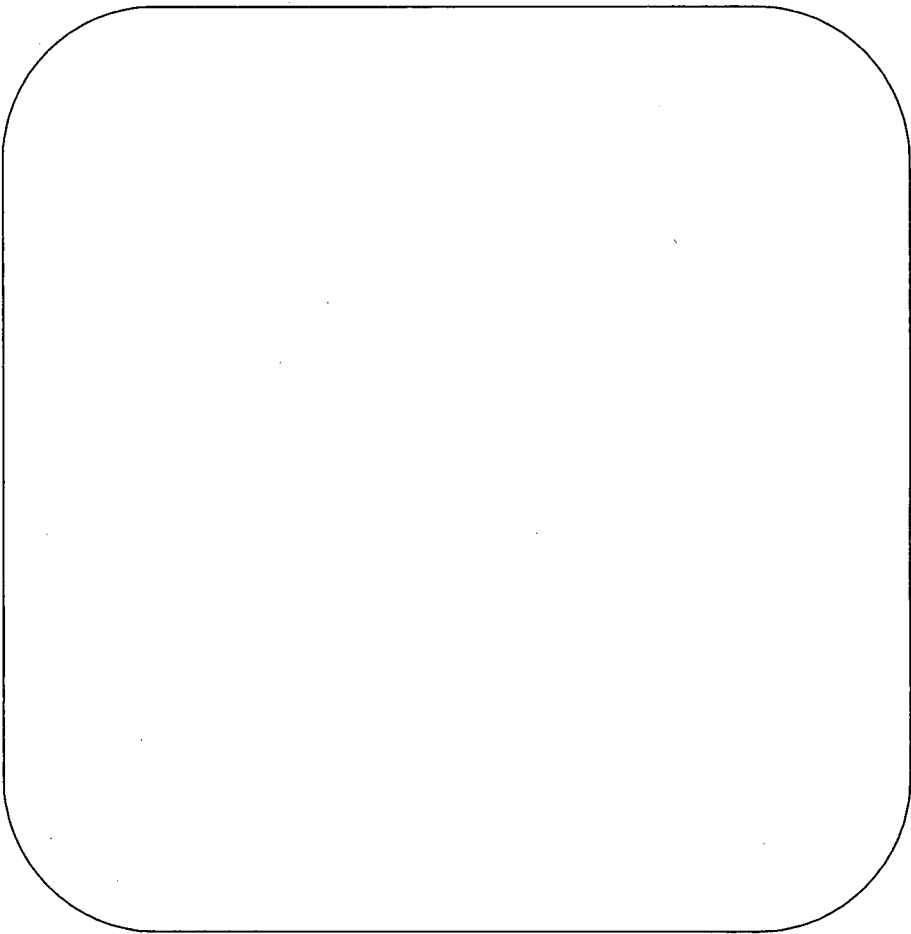
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 554.000.oo.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ 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 efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar 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.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA : Luz Clemencia De Paez
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2009/126672 A3

Descripción:

Páginas 53 en el idioma original

Páginas 73 en español

Reivindicaciones: Número (s) 7

Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE
INTERNACIONAL**

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI

CARRERA 4ª N° 72-35

BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

REPRESENTACION, RATIFICACION Y PODER

For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTATION, RATIFICATION AND POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned / Yo (nosotros), abajo firmado (s)
Dow AgroSciences LLC

of/domiciliado (s) en 9330 Zionsville Road,
Indianapolis, Indiana 46268, United
States of America,

por el presente ratificamos la _____

presentada por _____

como agente oficioso ante _____

en _____

el _____

y por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa o judicial, nulidad,

hereby ratify the _____

filed without a Power of Attorney by _____

before _____

in _____

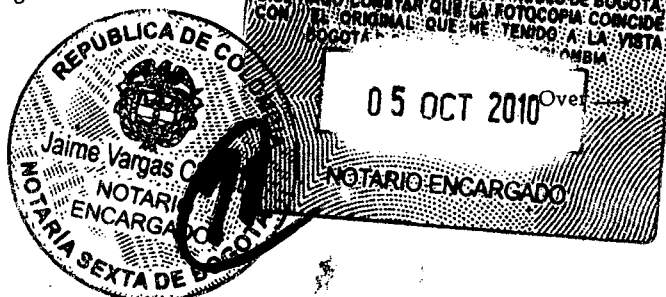
on _____
and do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, in due compliance with the terms of Paragraph 1st. of Article 543 of the Commercial Code, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtention of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of _____

A la vuelta →

© CAVELIER ABOGADOS

WPP/PODERE-21 (MINUTA N° 12.1.1.2.9.r USA)



medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Given and signed this/Dado y firmado hoy _____

February 6, 1998

in/en Indianapolis, Indiana 46268

United States of America

Kenneth L. Loertscher

Signature

Firma

Kenneth L. Loertscher
Assistant Secretary
& General Patent Counsel





Consulado General de Colombia

500 NORTH MICHIGAN AVENUE, SUITE 2040
CHICAGO, ILLINOIS 60611

TEL. (312) 923-1196 FAX (312) 923-1197

No. 254

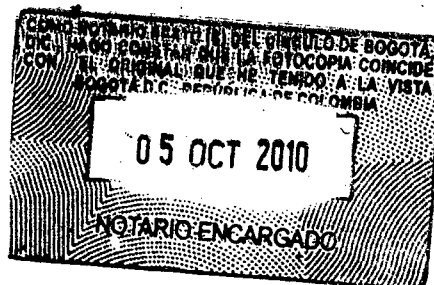
Chicago, FEB 20 1998

El suscrito Cónsul General de Colombia, CERTIFICA, que el señor (a) MARY REEVER, quien como SECRETARIA DELEGADA ESTADO, IN., autenticó la firma del signatario del poder precedente, ejercía en la fecha las funciones indicadas y su firma corresponde a la registrada en este Consulado; que la compañía DOW AGROSCIENCES LLC es una sociedad constituida de acuerdo con las leyes de DELAWARE y cumple su objeto conforme a las mismas; que el (a) señor (a) KENNETH L. LOERTSCHER, quien en su carácter de REPRESENTANTE LEGAL de la citada compañía confiere el poder precedente, es su representante legal en este país.

El Cónsul General no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE Y DERECHOS CONSULARES
US\$56.00 (Cincuenta y seis dólares)


CARLOS ALFONSO NEGRETE
Cónsul General



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

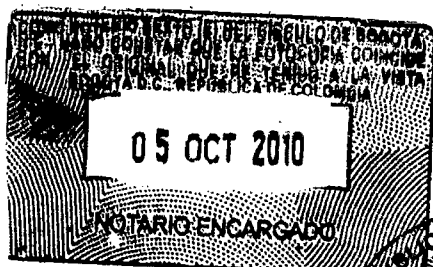
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1998 MAR 11 A 11:55

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTÁ D.C.

Bernarda R. de Martínez
Traductora e Interprete Oficial
Resolución 683 Minjusticia 1991

LA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
FUNCIONES INDICADAS



UNITED STATES OF AMERICA

CERTIFICATE OF OFFICE

STATE OF INDIANA

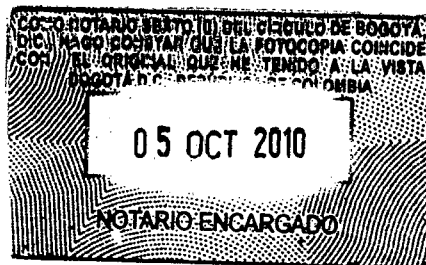
8

I, Sue Anne Gilroy, Secretary of State of Indiana, DO HEREBY CERTIFY: That,
according to records on file in my office, Lydia S. Owens was duly elected
or appointed to the office of Notary Public in and for Hendricks County
and that the term of said office included the date of February 6, 1998: that to all his/her official acts as said offi-

cial, full faith and credit ought to be given in all Courts of
Justice and elsewhere. In testimony whereof, I have here unto
set my hand and affixed the Great Seal of the State of Indiana,
at Indianapolis, this Tenth day of
February, 1998



Sue Anne Gilroy
Secretary of State
by: Harry Beaver
Deputy



CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los 6 días del mes de FEBRERO de 19 98
ante mí, Notario Público de ESTADO DE INDIANA
compareció(eron) personalmente KENNETH L. LOERTSCHER

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s)
persona(s) firmante(s) del documento que precede, y quien(es)
tiene(n) capacidad legal para otorgarlo.

Notario Público — Notary Public

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy, 6 de FEBRERO de 19 98
compareció(eron) ante mí
KENNETH L. LOERTSCHER

a quien(es) conozco personalmente y que firma(n) este documen
to en representación de la Sociedad/compañía

denominada Dow AgroSciences LLC

Certifico:

1. Que he visto los siguientes documentos:

CERTIFICADO DE CONSTITUCION, FECHADO 1 JULIO 1997
CERTIFICADO DE MODIFICACION, FECHADO 1 OCT. 1997
RESOLUCION JUNTA DIRECTIVA, FECHADO 23 OCT. 1997
CONSENTIMIENTO ESCRITO DE LA JUNTA, 1 JULIO 1997

2. Que dichos documentos prueban lo siguiente:

2.1. Que Dow AgroSciences LLC

es una Sociedad/Compañía legalmente constituida y existente

de acuerdo con las leyes de 1 Estado de Delaware,
Estados Unidos de América

2.2. Que el domicilio de dicha Sociedad/Compañía es
9330 Zionsville Road, Indianapolis, Indiana
46268, Estados Unidos de America.

2.3. Que el objeto u objeto para los cuales se otorga el presente
poder están comprendidos dentro del objeto social de la
mencionada Sociedad/Compañía.

2.4. Que el(los) Sr.(Sres.) KENNETH L. LOERTSCHER
SECRETARIO ASISTENTE y ASESOR LEGAL PATENTES

está(n) autorizado(s) para otorgar el presente Poder.

Ciudad INDIANAPOLIS

Fado INDIANA

Hoy 6 FEB. de 19 98

Notario Público — Notary Public

* Los documentos deben identificarse con fecha y origen.

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

On this 6th day of February 19 98
before me, a Notary Public of State of Indiana.
personally appeared Kenneth L. Loertscher

to me known, and known to me to be the person(s) who
executed that foregoing document, and who has(have) legal
capacity to execute it.

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On this 6th day of February 19 98
appeared before me
Kenneth L. Loertscher

who(m) I know personally and who(m) signed this document as
representative(s) of the Dow AgroSciences LLC Limited
named Dow AgroSciences LLC Liability
Company.

I Certify:

1. That I have seen the following documents:

Certificate of formation, dated July 1, 1997
Certificate of amendment, dated October 1, 1997
Board resolution, dated October 23, 1997
Board written consent, dated July 1, 1997

2. That the above documents duly prove the following:

2.1. That Dow AgroSciences LLC

is a Limited Liability
Company legally constituted and in existence

in accordance with the laws of the State of Delaware,
United States of America

2.2. That the domicile of said Limited Liability
Company is
9330 Zionsville Road, Indianapolis, Indiana
46268, United States of America.

2.3. That the purpose of purposes for which the present Power
of Attorney is granted are comprised within the corporation
purposes set forth in the foregoing documents.

2.4. That Mr.(Messrs.) Kenneth L. Loertscher
Assistant Secretary and General Counsel

is(are) authorized to grant the present Power of Attorney

City Indianapolis

State Indiana

This 6th

day of Feb.

19 98

Lydia S. Owens

Lydia S. Owens
Notary Public, State of Indiana
Hendricks County
My Commission Expires 03/05/00

* Documents must be identified with date and origin.



Don T Groening LLC

10

3. Enseguida el Señor Cónsul de Colombia
debe autenticar la firma del Notario Público.

NOTARIAL CERTIFICATION AND CONSULAR AUTHENTICATION

1. Notarial legalization is necessary. The Notary Public must certify:
 - 1.1. That the company is legally constituted and presently existent.
 - 1.2. Its place of business.
 - 1.3. That the purpose of the Power-of-Authority is included in the activities of the company.
 - 1.4. That the grantor is empowered to give the Power of Authority in the name of the company he represents.
2. The documents which the Notary Public had before him to prove the above points must be listed by him in the Notarial Certificate with dated and origin:
 - 2.1. In connection with points 1.1., 1.2. and 1.3 we suggest referring to the articles of incorporation with date and place of execution.
 - 2.2. For point 1.4 we suggest to mention the resolution of the Board of Directors and/or the by-laws whereby the person who grants the Power of Authority has been authorized to give it.
3. Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public.

NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL COLOMBIANO: Según el artículo 259 del C. de P.C. el Señor Cónsul debe autenticar la última precedente autenticación.



71

TRADUCCION OFICIAL No.03.075.98 de un documento escrito en inglés el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor al mismo tiempo que la presente. Esta traducción ha sido preparada por Bernarda R. de Martínez, Traductora Oficial debidamente reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores y aprobada por el Ministerio de Justicia de Colombia mediante Resolución No. 683 de 1991.

(Se traducen sellos y legalizaciones que aparecen a continuación de un documento escrito en inglés y español por medio del cual Dow AgroSciences LLC, otorga Poder a favor de GERMAN CAVELIER, GONZALO PERDOMO, EMILIO FERRERO y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ.)

Dado y firmado hoy 6 de febrero de 1998, en Indianápolis, Indiana, E.E.U.U., por Kenneth L. Loertscher, Subsecretario y Asesor General de Patentes.

(Sellos parciales en tinta del Consulado General de Colombia en Chicago.)

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO), en inglés y español referente a la capacidad legal que tenía KENNETH L. LOERTSCHER para otorgar el documento antes mencionado, expedido en la Ciudad de Indianápolis, Indiana, E.E.U.U., el 6 de febrero de 1998 en el Estado de Indiana.



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD), en inglés y español referente a la existencia legal de la sociedad Dow AgroSciences LLC, expedido en la Ciudad de Indianápolis, Indiana, E.E.U.U., el 6 de febrero de 1998.



(Firmado), Lydia S. Owens, Notario Público

(Sello notarial en tinta), LYDIA S. OWENS Notario Público,
Estado de Indiana, Condado de Hendricks Mi comisión expira el
03/05/00

(Sello notarial seco), LYDIA S. OWENS NOTARIO PUBLICO INDIANA

(Sello parcial en tinta del Consulado General de Colombia en
Chicago.)

ESTADO UNIDOS DE AMERICA

CERTIFICADO DEL CARGO

ESTADO DE INDIANA

Yo, SUE ANN GILROY, Secretario de Estado de Indiana, POR EL
PRESENTE CERTIFICO: que, de acuerdo con los archivos que obran
en mi oficina, LYDIA S. OWENS fue debidamente elegido y
nombrado para el cargo de NOTARIO PUBLICO en y para el Condado
de Hendricks y que el término de dicho cargo incluía la fecha
del 6 de febrero de 1998: que a todos sus actos oficiales se
les debe dar completa fe y crédito dentro y fuera de todas las
Corte de Justicia. EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he firmado y
estampado el Gran Sello del Estado de Indiana, hoy 10 de febrero de 1998.

(Firma facsimilar), Sue Ann Gilroy

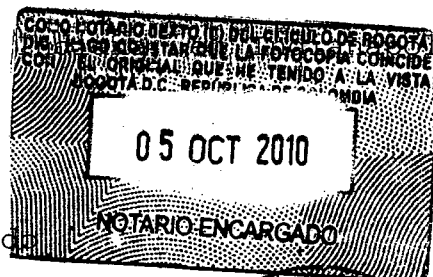
Secretario de Estado

(Firmado),

Por: Mary Reeve

Suplente

(Adherido se encuentra sello de oblea dorada en
relieve), SELLO DEL ESTADO DE INDIANA 1816



(Sello parcial en tinta del Consulado General de Colombia en Chicago.)

(En español), Certificación de la firma y cargo de MARY REEVER, de la existencia legal de la compañía DOW AGROSCIENCES LLC y de la autoridad que tenía su representante Legal, KENNETH L. LOERTSCHER, para otorgar el poder mencionado arriba. Esta certificación fue expedida por el CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN CHICAGO, ILLINOIS, bajo el N° 254, de fecha 20 de febrero de 1998 y firmada por Carlos Alfonso Negret Mosquera, Cónsul General. Pagados Impuesto de Timbre y Derechos Consulares por valor de veintiún dólares.

(Sello parcial en tinta del Consulado General de Colombia en Chicago.)

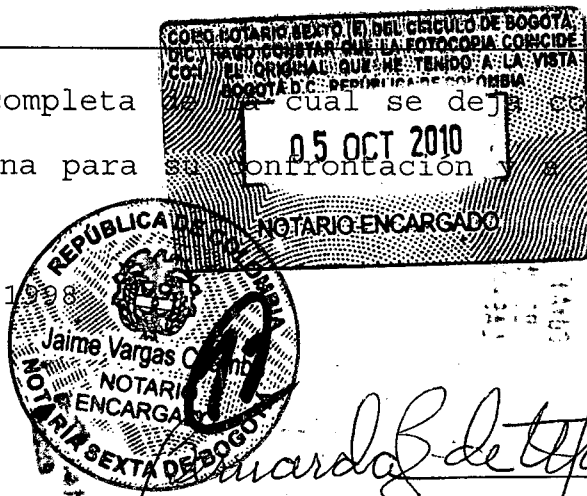
(al dorso), Legalización de la firma que antecede expedida por el MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES bajo el No. 221220, de fecha 11 de marzo de 1998 y firmada por el Jefe de Legalizaciones.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para su confrontación y a la cual me remito.

Bogotá, 17 de marzo de 1998

COLO 6641-801-001-3

BRM.137



Bernarda R. de Martínez

Traductora e Interprete Oficial

Resolución 683 Minjusticia 1991

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIOR(ES) FIRMA(S) PUESTA(S) POR

[Signature]

IDENTIFICADOS CON C.C. No.(s)

ES(SON) AUTENTICA(S)

SANTAFE DE BOGOTA, 17 MAR 1998





NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 MAR 18 AMV 156

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.A.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

222686

COPIA DE LA FOTOCOPIA COPIADA
COMUNICADA POR LA FOTOCOPIA COPIADA
REPUBLICA DE COLOMBIA

OCT 2010

NOTARIO ENCARGADO



CAVELIER

ABOGADOS

TENET®
CABLES: CAVELEYES
TELEX: 45479 CAVE-CO
TELEX: (23) 7407375 CAVE-UC

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

14
TELEFONOS: (57) (1) 347-36 11
(57) (1) 212-01 00
TELEFAX: (57) (1) 217-92 11
(57) (1) 235-88 50

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Poderdante: DOW AGROSCIENCES LLC

Poder conferido el: 06-02-98

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado, atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señor Jefe,


GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

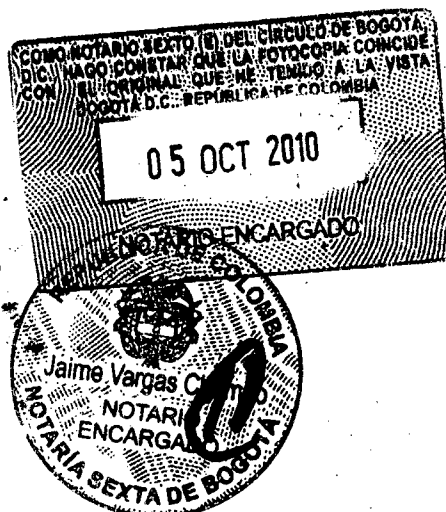
C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

Acepto:


EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

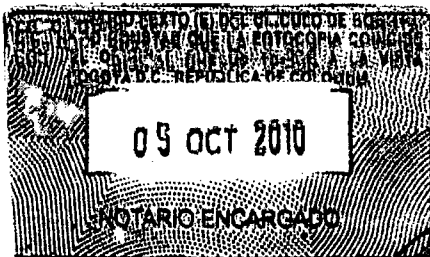
C.C. No. 438.019 de Usaquén



2e-780-2

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá, D.C.
Ante mí AMPARO QUINTERO ARTURO **22 OCT 2009**
NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE
BOGOTÁ, D.C.
Comparado(aron) *Emilio Fenero*
Williamson y Luz Clemencia
Guarez de Paez
Quiero(s) exhibir(aron) la(s) C.C.
CC 438019 TP 31929
CC 35456344 TP 23555
Y declaré(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
en el presente documento es(son) la(s) de(s) y
que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta diligencia.

Emilio Fenero
Luz Clemencia Guarez de Paez



15

CAVELIER

ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

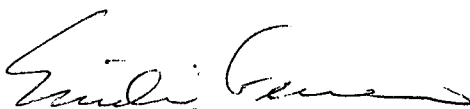
E. S. D.

Poderdante : DOW AGROSCIENCES LLC

Poder conferido el : 06/02/1998

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

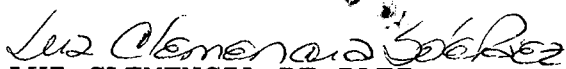


EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. N° 438.019 de Usaquén

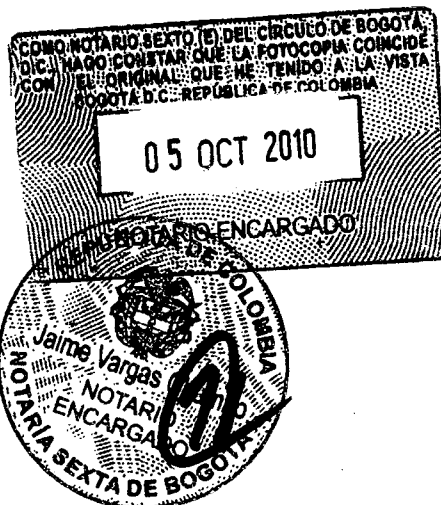
Acepto:



LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

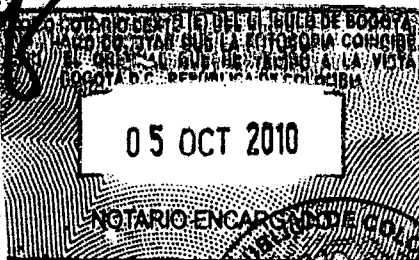
T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
 RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
 Bogotá, D.C.
 Ante mí AMPARO QUINTERO ARZUAGA **22 OCT 2009**
 NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE
 BOGOTÁ, D.C.
 Comparado(aron) *Emilio Ferrero*
Williamson y Luz Clemencia
González de Paez
 Quien(es) exhibió(aron) la(s) C.C.
 CC 438019 TP 31929
 CC 35456341 TP 23555
 Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
 en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
 que el contenido del mismo es cierto.
 En comparencia se firma esta diligencia.

Emilio Ferrero
Luz Clemencia González



VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	in relation to this international application DOW AGROSCIENCES LLC is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(i v)		an assignment from KELLY, Martha to DOW AGROSCIENCES LLC, dated 20 June 2008 (20.06.2008)
VIII-2-1(i v)		an assignment from ROSS, Ronald to DOW AGROSCIENCES LLC, dated 01 July 2008 (01.07.2008)
VIII-2-1(i v)		an assignment from YOUNG, David to DOW AGROSCIENCES LLC, dated 01 July 2008 (01.07.2008)

17

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
15 October 2009 (15.10.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/126672 A3

- (51) International Patent Classification:
C07D 401/04 (2006.01) A01N 43/58 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/US2009/039840
- (22) International Filing Date:
8 April 2009 (08.04.2009)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
61/123,379 8 April 2008 (08.04.2008) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): **DOW AGROSCIENCES LLC** [US/US]; 9330 Zionsville Road, Indianapolis, IN 46268-1054 (US).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): **KELLY, Martha** [US/US]; 1475 Little Creek Lane, Collegeville, PA 19426 (US). **ROSS, Ronald** [US/US]; 445 West Hawthorne Street, Zionsville, IN 46077 (US). **YOUNG, David** [US/US]; 5263 Navajo Way, Carmel, IN 46033 (US).
- (74) Agent: **ARNETT, Charles**; 9330 Zionsville Rd, Indianapolis, IN 46268 (US).
- (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.

- (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, MK, 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).

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))

Published:

- with international search report (Art. 21(3))
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))

- (88) Date of publication of the international search report:
3 December 2009

(54) Title: 2-ALKYNYL-6-PYRIDIN-2-YL-PYRIDAZINONES, 2-ALKYNYL-6-PYRIDIN-2-YL-DIHYDROPYRIDAZINONES, 2-ALKYNYL-6-PYRIMIDIN-2-YL-PYRIDAZINONES AND 2-ALKYNYL-6-PYRIMIDIN-2-YL-DIHYDROPYRIDAZINONES AND THEIR USE AS FUNGICIDES

(57) Abstract: This invention relates to certain novel 2-alkynyl-6-pyridin-2-yl-pyridazinones, 2-alkynyl-6-pyridin-2-yl-dihydropyridazinones, 2-alkynyl-6-pyrimidin-2-yl-pyridazinones and 2-alkynyl-6-pyrimidin-2-yl-dihydropyridazinones and to the use of these compounds for control of fungal pathogens of plants and mammals.



WO 2009/126672 A3

2-ALKYNYL-6-PYRIDIN-2-YL-PYRIDAZINONES, 2-ALKYNYL-6-PYRIDIN-2-YL-DIHYDROPYRIDAZINONES, 2-ALKYNYL-6-PYRIMIDIN-2-YL-PYRIDAZINONES AND 2-ALKYNYL-6-PYRIMIDIN-2-YL-DIHYDROPYRIDAZINONES AND THEIR USE AS FUNGICIDES

5 Cross-Reference To Related Applications

This Application claims the benefit of U.S. Provisional Application 61/123,379 filed on April 8, 2008, which is expressly incorporated by reference herein.

Background of the Invention

10 This invention relates to certain novel 2-alkynyl-6-pyridin-2-yl-pyridazinones, 2-alkynyl-6-pyridin-2-yl-dihydropyridazinones, 2-alkynyl-6-pyrimidin-2-yl-pyridazinones and 2-alkynyl-6-pyrimidin-2-yl-dihydropyridazinones and to the use of these compounds for control of fungal pathogens of plants and mammals.

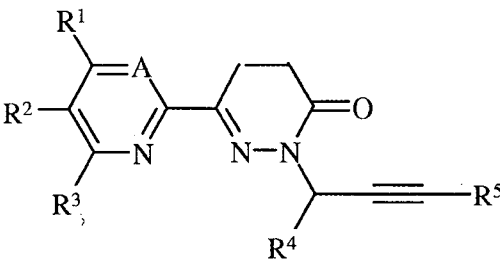
15 A number of dihydropyridazinones and pyridazinones and their pesticidal properties have been described in the art. U.S. Patents 5,728,715 and 5,741,793, the disclosures of which are explicitly incorporated by reference herein, disclose a genus of 2-alkynyl-6-aryl dihydropyridazinones and pyridazinones and their use as fungicides. The apparent fungicidal mechanism of action of these compounds
 20 involves inhibition of the enzyme Δ -9 fatty acid desaturase as disclosed in WO 03/106385 A2, the disclosure of which is explicitly incorporated by reference herein. One characteristic of these compounds is the ability of some saturated fatty acids to enhance their fungitoxicity towards certain fungi as disclosed in US 5,741,793, the disclosure of which is explicitly incorporated by reference herein.
 25 It has now been discovered that a particular subclass of the genus disclosed in '715 and '793 have greatly improved fungicidal activity.

Summary of the Invention

It has now been found that certain 2-alkynyl-6-pyridin-2-yl-pyridazinones, 2-alkynyl-6-pyridin-2-yl-dihydropyridazinones, 2-alkynyl-6-pyrimidin-2-yl-

pyridazinones and 2-alkynyl-6-pyrimidin-2-yl-dihydropyridazinones are superior fungicides with improved control of certain crop diseases and higher potency towards fungal pathogens of mammals.

The invention includes compounds of Formula:



5

wherein

A represents N or CR⁶;

----- represents a single or a double bond;

R¹, R², R³ and R⁶ independently represent H, halogen, nitro, cyano,
 10 C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ alkylthio, C₁-C₆ haloalkyl, C₁-C₆ haloalkoxy,
 C₁-C₆ haloalkylthio, unsubstituted or substituted phenyl, or unsubstituted or
 substituted phenoxy;

R⁴ represents H, halogen, cyano or C₁-C₆ alkyl; and

R⁵ represents halogen, C₁-C₈ alkyl, C₂-C₈ alkenyl, C₂-C₈ alkynyl,
 15 C₁-C₈ alkoxy, C₁-C₈ haloalkyl, C₂-C₈ haloalkenyl, C₂-C₈ haloalkynyl or C₁-C₈
 haloalkoxy;

with the proviso that when A represents CR⁶, then R¹, R², R³ and R⁶ are not all H.

The invention includes fungicidal compositions comprising a fungicidally
 effective amount of a compound of the present invention in admixture with an
 20 agriculturally acceptable or pharmaceutically acceptable adjuvant or carrier. The
 invention also includes a method of controlling a fungus comprising applying a
 fungicidally effective amount of a compound of the present invention to the

fungus, soil, plant, root, foliage, seed or locus in which the infestation is to be prevented or to the growth medium of said fungus. For pharmaceutical application, the invention also includes a method for treatment or prevention of a fungal infection in a mammal (including humans) which comprises administering
5 a therapeutically effective amount of a compound of the present invention. Dihydropyridazinones and pyridazinones described in U.S. Patents 5,728,715 and 5,741,793 also control wood decay fungi such as *Gleophyllum trabeum*, *Phialophora mutabilis*, *Poria palcenta* and *Trametes versicolor*. Accordingly, the present invention also encompasses use of the compounds of the invention as
10 wood preservatives.

Detailed Description of the Invention

The compounds of the present invention are characterized as being 2-pyridinyl or 2-pyrimidinyl derivatives of dihydropyridazinones and pyridazinones.

The terms “alkyl”, “alkenyl” and “alkynyl”, as well as derivative terms
15 such as “alkoxy” and “alkylthio”, as used herein, include within their scope straight chain, branched chain and cyclic moieties. The terms “alkenyl” and “alkynyl” are intended to include one or more unsaturated bonds.

The terms “substituted phenyl” and “substituted phenoxy”, refers to a phenyl or phenoxy group substituted with one or more substituents selected from
20 halogen, hydroxy, nitro, cyano, formyl, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ alkylthio, C₁-C₆ haloalkyl, C₁-C₆ haloalkoxy, C₁-C₆ haloalkylthio, C₁-C₆ acyl, C₁-C₆ alkylsulfinyl, C₁-C₆ alkylsulfonyl, -OC(O)C₁-C₆ alkyl, -NHC(O)C₁-C₆ alkyl, C(O)OH, -C(O)OC₁-C₆ alkyl, -C(O)NH₂, -C(O)NHC₁-C₆ alkyl, or -C(O)N(C₁-C₆ alkyl)₂, provided that the substituents are
25 sterically compatible and the rules of chemical bonding and strain energy are satisfied.

Unless specifically limited otherwise, the term “halogen” including derivative terms such as “halo” refers to fluorine, chlorine, bromine, and iodine.

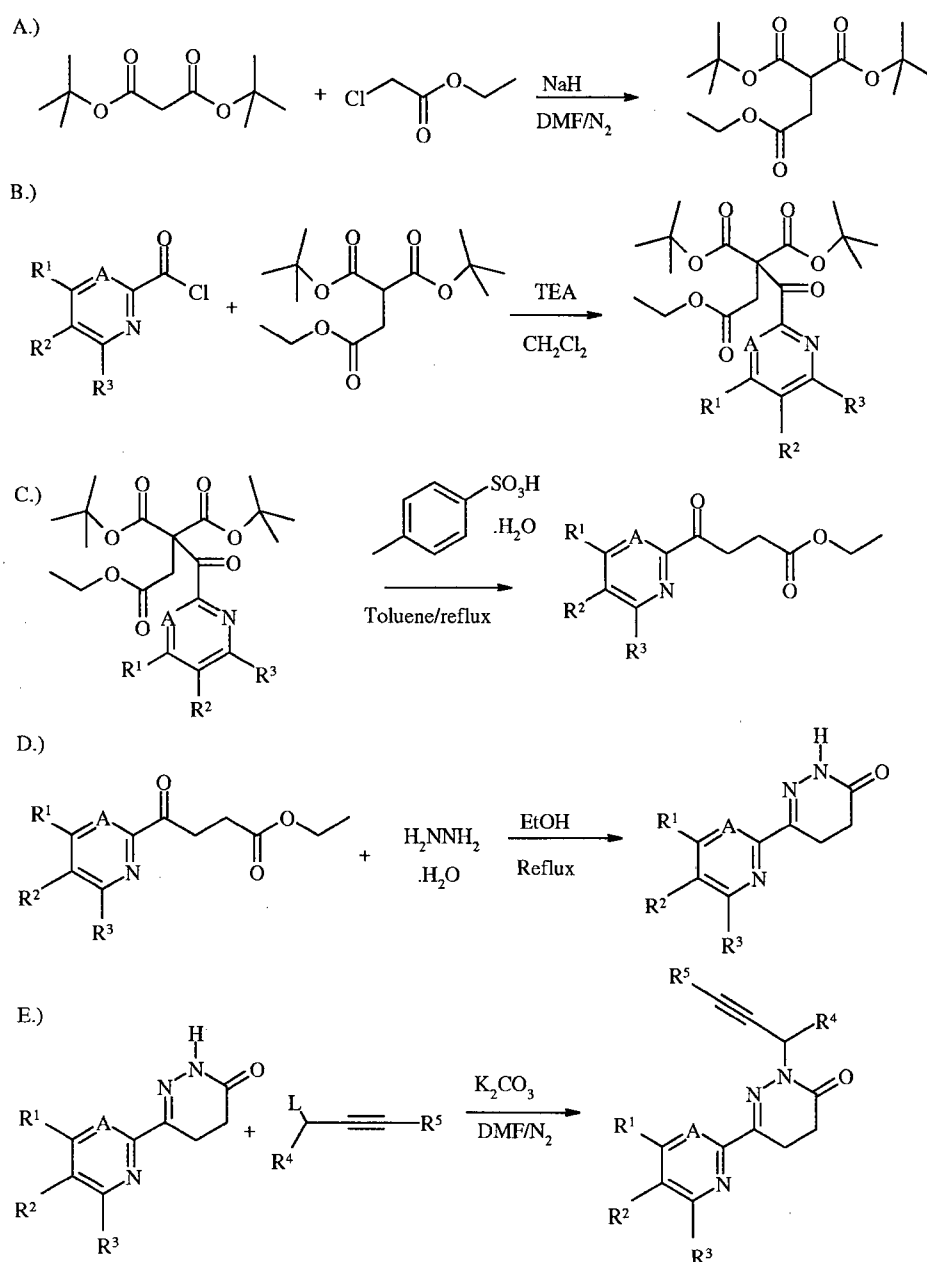
The terms "haloalkyl", "haloalkenyl", "haloalkynyl", "haloalkoxy" and "haloalkylthio" refer to alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy and alkylthio groups substituted with from 1 to the maximum possible number of halogen atoms.

The compounds of the present invention can be made using well-known chemical procedures. The required starting materials are commercially available or readily synthesized utilizing standard procedures.

The 2-alkynyl-6-pyridin-2-yl-pyridazinones, 2-alkynyl-6-pyridin-2-yl-dihydropyridazinones, 2-alkynyl-6-pyrimidin-2-yl-pyridazinones and 2-alkynyl-6-pyrimidin-2-yl-dihydropyridazinones can be prepared from a number of ways, which are well known in the art.

As shown in Scheme I, 2-alkynyl-dihydropyridazinones of the present invention can be prepared by cyclization. For example, in step A, di-*t*-butyl malonate and ethyl chloroacetate can be condensed in the presence of a strong base in a polar aprotic solvent to provide 1,1-di-*tert*-butyl 2-ethyl ethane-1,1,2-tricarboxylate. In step B, the 1,1-di-*tert*-butyl 2-ethyl ethane-1,1,2-tricarboxylate can be reacted with the appropriate pyridine or pyrimidine acid chloride in the presence of base to provide a tricarboxylate which can be decarboxylated in step C to provide the appropriate ethyl 4-(pyridin-2-yl or pyrimidin-2-yl)-4-oxobutanoate. In step D, the appropriate ethyl 4-(pyridin-2-yl or pyrimidin-2-yl)-4-oxobutanoate can be cyclized with hydrazine to provide the appropriate 6-(pyridin-2-yl or pyrimidin-2-yl)dihydropyridazinone which can be alkylated in step E with an alkyne having an appropriate leaving group (L represents halogen or alkyl or aryl sulfonate).

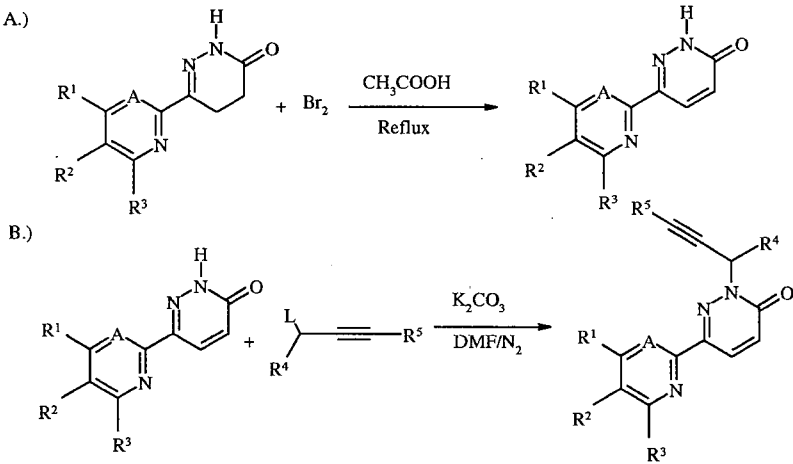
Scheme I



As shown in Scheme II, 6-(pyridin-2-yl or pyrimidin-2-yl)pyridazinones can be prepared from the corresponding 6-(pyridin-2-yl or pyrimidin-2-yl)dihydropyridazinone by bromination-elimination as in step A. The the

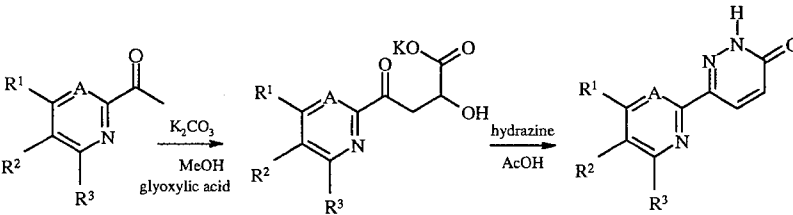
5 appropriate 6-(pyridin-2-yl or pyrimidin-2-yl)pyridazinone can then be alkylated in step B with an alkyne having an appropriate leaving group (L represents halogen or alkyl or aryl sulfonate).

Scheme II



Alternatively, 6-(pyridin-2-yl or pyrimidin-2-yl)pyridazinones can be prepared directly by cyclization with hydrazine of the glyoxylic acid adduct of the appropriate pyridin-2-yl or pyrimidin-2-yl methyl ketone as shown in Scheme III.

Scheme III



5

The compounds of the present invention have fungitoxic activity against phytopathogenic fungi, against fungal pathogens of mammals, including humans, and against wood decay causing fungi. They are active against fungi of a number of classes including *Deuteromycetes* (Fungi Imperfecti), *Basidiomycetes*, and *Ascomycetes*. More particularly, the method of this invention provides for activity against phytopathogenic organisms including, but not limited to, *Pyricularia oryzae*, *Colletotrichum lagenarium*, *Erysiphe graminis*, *Puccinia recondita*, *Helminthosporium* species, *Fusarium* species, *Alternaria solani*, *Septoria nodorum*, *Sclerotinia* species, *Sphaerotheca fuliginea*, *Cercospora* species, *Uncinula necator* and *Podosphaera leucotricha*. More particularly, rice diseases

15

are controlled by the method of the invention. Examples of such rice diseases are seedborne diseases, soilborne diseases, and seedling box and field diseases such as those caused by *Pyricularia oryzae* and *Rhizoctonia species*. Additional diseases include powdery mildew incited by *Sphaerotheca fuliginea* (e.g, cucurbit powdery
5 mildew), *Uncinula necator* (e.g, grape powdery mildew), and *Podosphaera leucotricha* (e.g, apple powdery mildew). Cereal diseases are controlled such as those caused by *Erysiphe graminis*, *Puccinia recondita*, *Septoria nodurum* and *Helminthosporium* species. Tomato and potato diseases are controlled such as those caused by *Alternaria solani*.

10 The method of the present invention also provides for activity against fungal pathogens of mammals (including humans) including, but not limited to, *Candida* species such as *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, and *C. tropicalis*, *Aspergillus* species such as *Aspergillus fumigatus*, *Fusarium* species, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma*
15 *capsulatum*, *Microsporum* species, and *Tricophyton* species. The method of the present invention also provides for activity against fungi which cause wood decay such as *Gleophyllum trabeum*, *Phialophora mutabilis*, *Poria palcenta* and *Trametes versicolor*.

The present invention contemplates all vehicles by which the composition
20 of the present invention can be formulated for delivery and use as a pesticide composition, including solutions, suspensions, emulsions, wettable powders and water dispersible granules, emulsifiable concentrates, granules, dusts, baits, and the like . Typically, formulations are applied following dilution of the concentrated formulation with water as aqueous solutions, suspensions or
25 emulsions, or combinations thereof. Such solutions, suspensions or emulsions are produced from water-soluble, water-suspended or water-suspendable, water-emulsified or water-emulsifiable formulations or combinations thereof which are solids, including and usually known as wettable powders or water dispersible granules; or liquids including and usually known as emulsifiable concentrates,
30 aqueous suspensions or suspension concentrates, and aqueous emulsions or emulsions in water, or mixtures thereof such as suspension-emulsions. As will be

readily appreciated, any material to which this composition can be added may be used, provided they yield the desired utility without significant interference with the desired activity of the pesticidally active ingredients as pesticidal agents and improved residual lifetime or decreased effective concentration is achieved.

5 Wettable powders, which may be compacted to form water dispersible granules, comprise an intimate mixture of one or more of the pesticidally active ingredients, an inert carrier and surfactants. The concentration of the pesticidally active ingredient in the wettable powder is usually from about 10 percent to about 90 percent by weight based on the total weight of the wettable powder, more
10 preferably about 25 weight percent to about 75 weight percent. In the preparation of wettable powder formulations, the pesticidally active ingredients can be compounded with any finely divided solid, such as prophyllite, talc, chalk, gypsum, Fuller's earth, bentonite, attapulgate, starch, casein, gluten, montmorillonite clays, diatomaceous earths, purified silicates or the like. In such
15 operations, the finely divided carrier and surfactants are typically blended with the compound(s) and milled.

Emulsifiable concentrates of the pesticidally active ingredient comprise a convenient concentration, such as from about 10 weight percent to about 50 weight percent of the pesticidally active ingredient, in a suitable liquid, based on
20 the total weight of the concentrate. The pesticidally active ingredients are dissolved in an inert carrier, which is either a water miscible solvent or a mixture of water-immiscible organic solvents, and emulsifiers. The concentrates may be diluted with water and oil to form spray mixtures in the form of oil-in-water emulsions. Useful organic solvents include aromatics, especially the high-boiling
25 naphthalenic and olefinic portions of petroleum such as heavy aromatic naphtha. Other organic solvents may also be used, such as, for example, terpenic solvents, including rosin derivatives, aliphatic ketones, such as cyclohexanone, and complex alcohols, such as 2-ethoxyethanol.

Emulsifiers which can be advantageously employed herein can be readily
30 determined by those skilled in the art and include various nonionic, anionic, cationic and amphoteric emulsifiers, or a blend of two or more emulsifiers. Examples of nonionic emulsifiers useful in preparing the emulsifiable

concentrates include the polyalkylene glycol ethers and condensation products of alkyl and aryl phenols, aliphatic alcohols, aliphatic amines or fatty acids with ethylene oxide, propylene oxides such as the ethoxylated alkyl phenols and carboxylic esters esterified with the polyol or polyoxyalkylene. Cationic
5 emulsifiers include quaternary ammonium compounds and fatty amine salts. Anionic emulsifiers include the oil-soluble salts (e.g., calcium) of alkylaryl sulfonic acids, oil-soluble salts of sulfated polyglycol ethers and appropriate salts of phosphated polyglycol ether.

Representative organic liquids which can be employed in preparing
10 emulsifiable concentrates are the aromatic liquids such as xylene, propyl benzene fractions; or mixed naphthalene fractions, mineral oils, substituted aromatic organic liquids such as dioctyl phthalate; kerosene; dialkyl amides of various fatty acids, particularly the dimethyl amides; and glycol ethers such as the n-butyl ether, ethyl ether or methyl ether of diethylene glycol, and the methyl ether of triethylene
15 glycol and the like. Mixtures of two or more organic liquids may also be employed in the preparation of the emulsifiable concentrate. Surface-active emulsifying agents are typically employed in liquid formulations and in an amount of from 0.1 to 20 percent by weight based on the combined weight of the emulsifying agents. The formulations can also contain other compatible additives,
20 for example, plant growth regulators and other biologically active compounds used in agriculture.

Aqueous suspensions comprise suspensions of one or more water-insoluble pesticidally active ingredients dispersed in an aqueous vehicle at a concentration in the range from about 5 to about 50 weight percent, based on the
25 total weight of the aqueous suspension. Suspensions are prepared by finely grinding one or more of the pesticidally active ingredients, and vigorously mixing the ground material into a vehicle comprised of water and surfactants chosen from the same types discussed above. Other components, such as inorganic salts and synthetic or natural gums, may also be added to increase the density and viscosity
30 of the aqueous vehicle. It is often most effective to grind and mix at the same time by preparing the aqueous mixture and homogenizing it in an implement such as a sand mill, ball mill, or piston-type homogenizer.

Aqueous emulsions comprise emulsions of one or more water-insoluble pesticidally active ingredients emulsified in an aqueous vehicle at a concentration typically in the range from about 5 to about 50 weight percent, based on the total weight of the aqueous emulsion. If the pesticidally active ingredient is a solid it
5 must be dissolved in a suitable water-immiscible solvent prior to the preparation of the aqueous emulsion. Emulsions are prepared by emulsifying the liquid pesticidally active ingredient or water-immiscible solution thereof into an aqueous medium typically with inclusion of surfactants that aid in the formation and stabilization of the emulsion as described above. This is often accomplished with
10 the aid of vigorous mixing provided by high shear mixers or homogenizers.

The compositions of the present invention can also be granular formulations, which are particularly useful for applications to the soil. Granular formulations usually contain from about 0.5 to about 10 weight percent, based on the total weight of the granular formulation of the pesticidally active ingredient(s),
15 dispersed in an inert carrier which consists entirely or in large part of coarsely divided inert material such as attapulgite, bentonite, diatomite, clay or a similar inexpensive substance. Such formulations are usually prepared by dissolving the pesticidally active ingredients in a suitable solvent and applying it to a granular carrier which has been preformed to the appropriate particle size, in the range of
20 from about 0.5 to about 3 mm. A suitable solvent is a solvent in which the compound is substantially or completely soluble. Such formulations may also be prepared by making a dough or paste of the carrier and the compound and solvent, and crushing and drying to obtain the desired granular particle.

Dusts can be prepared by intimately mixing one or more of the pesticidally
25 active ingredients in powdered form with a suitable dusty agricultural carrier, such as, for example, kaolin clay, ground volcanic rock, and the like. Dusts can suitably contain from about 1 to about 10 weight percent of the compounds, based on the total weight of the dust.

The formulations may additionally contain adjuvant surfactants to enhance
30 deposition, wetting and penetration of the pesticidally active ingredients onto the target site such as a crop or organism. These adjuvant surfactants may optionally be employed as a component of the formulation or as a tank mix. The amount of

adjuvant surfactant will typically vary from 0.01 to 1.0 percent by volume, based on a spray-volume of water, preferably 0.05 to 0.5 volume percent. Suitable adjuvant surfactants include, but are not limited to ethoxylated nonyl phenols, ethoxylated synthetic or natural alcohols, salts of the esters of sulfosuccinic acids, 5 ethoxylated organosilicones, ethoxylated fatty amines and blends of surfactants with mineral or vegetable oils.

The formulations may optionally include combinations that contain other pesticidal compounds. Such additional pesticidal compounds may be fungicides, insecticides, nematocides, miticides, arthropodicides, bactericides or combinations 10 thereof that are compatible with the compounds of the present invention in the medium selected for application, and not antagonistic to the activity of the present compounds. Accordingly, in such embodiments, the other pesticidal compound is employed as a supplemental toxicant for the same or for a different pesticidal use. The compounds of the present invention, and the pesticidal compound in the 15 combination can generally be present in a weight ratio of from 1:100 to 100:1.

For pharmaceutical use, the compounds described herein may be taken up in pharmaceutically acceptable carriers, such as, for example, solutions, suspensions, tablets, capsules, ointments, elixirs and injectable compositions. Pharmaceutical preparations may contain from 0.1% to 99% by 20 weight of active ingredient. Preparations which are in single dose form, "unit dosage form", preferably contain from 20% to 90% active ingredient, and preparations which are not in single dose form preferably contain from 5% to 20% active ingredient. As used herein, the term "active ingredient" refers to compounds described herein, salts thereof, and mixtures of compounds described 25 herein with other pharmaceutically active compounds. Dosage unit forms such as, for example, tablets or capsules, typically contain from about 0.05 to about 1.0 g of active ingredient.

Suitable means of administering the pharmaceutical preparations include oral, rectal, topical (including dermal, buccal and sublingual), 30 vaginal, parenteral (including subcutaneous, intramuscular, intravenous, intradermal, intrathecal and epidural) and by naso-gastric tube. It will be understood by those skilled in the art that the preferred route of administration will

depend upon the condition being treated and may vary with factors such as the condition of the recipient.

The compounds of the present invention can also be combined with other agricultural fungicides to form fungicidal mixtures and synergistic mixtures thereof. The fungicidal compounds of the present invention are often applied in conjunction with one or more other fungicides to control a wider variety of undesirable diseases. When used in conjunction with other fungicide(s), the presently claimed compounds can be formulated with the other fungicide(s), tank mixed with the other fungicide(s) or applied sequentially with the other fungicide(s). Such other fungicides include amisulbrom 2-(thiocyanatomethylthio)-benzothiazole, 2-phenylphenol, 8-hydroxyquinoline sulfate, antimycin, Ampelomyces, quisqualis, azaconazole, azoxystrobin, Bacillus subtilis, benalaxyl, benomyl, benthiavalicarb-isopropyl, benzylaminobenzene-sulfonate (BABS) salt, bicarbonates, biphenyl, bismethiazol, bitertanol, bixafen, blasticidin-S, borax, Bordeaux mixture, boscalid, bromuconazole, bupirimate, BYF 1047, calcium polysulfide, captafol, captan, carbendazim, carboxin, carpropamid, carvone, chloroneb, chlorothalonil, chlozolate, Coniothyrium minitans, copper hydroxide, copper octanoate, copper oxychloride, copper sulfate, copper sulfate (tribasic), cuprous oxide, cyazofamid, cyflufenamid, cymoxanil, cyproconazole, cyprodinil, coumarin, dazomet, debacarb, diammonium ethylenebis-(dithiocarbamate), dichlofluanid, dichlorophen, diclocymet, diclomezine, dichloran, diethofencarb, difenoconazole, difenzoquat ion, diflumetorim, dimethomorph, dimoxystrobin, diniconazole, diniconazole-M, dinobuton, dinocap, diphenylamine, dithianon, dodemorph, dodemorph acetate, dodine, dodine free base, edifenphos, enestrobin, epoxiconazole, ethaboxam, ethoxyquin, etridiazole, famoxadone, fenamidone, fenarimol, fenbuconazole, fenfuram, fenhexamid, fenoxanil, fenpiclonil, fenpropidin, fenpropimorph, fentin, fentin acetate, fentin hydroxide, ferbam, ferimzone, fluazinam, fludioxonil, flumorph, fluopicolide, fluopyram, fluoroimide, fluoxastrobin, fluquinconazole, flusilazole, flusulfamide, flutolanil, flutriafol, folpet, formaldehyde, fosetyl, fosetyl-aluminium, fuberidazole, furalaxyl, furametpyr, guazatine, guazatine acetates, GY-81, hexachlorobenzene, hexaconazole, hymexazol,

- imazalil, imazalil sulfate, imibenconazole, iminoctadine, iminoctadine triacetate, iminoctadine tris(albesilate), ipconazole, iprobenfos, iprodione, iprovalicarb, isoprothiolane, isotianil, kasugamycin, kasugamycin hydrochloride hydrate, kresoxim-methyl, mancopper, mancozeb, mandipropamid, maneb, mepanipyrim,
- 5 mepronil, meptyldinocap, mercuric chloride, mercuric oxide, mercurous chloride, metalaxyl, mefenoxam, metalaxyl-M, metam, metam-ammonium, metam-potassium, metam-sodium, metconazole, methasulfocarb, methyl iodide, methyl isothiocyanate, metiram, metominostrobin, metrafenone, mildiomyacin, myclobutanil, nabam, nitrothal-isopropyl, nuarimol, octhilinone, ofurace, oleic
- 10 acid (fatty acids), orysastrobin, oxadixyl, oxine-copper, oxpoconazole fumarate, oxycarboxin, pefurazoate, penconazole, pencycuron, pentachlorophenol, pentachlorophenyl laurate, penthiopyrad, phenylmercury acetate, phosphonic acid, phthalide, picoxystrobin, polyoxin B, polyoxins, polyoxorim, potassium bicarbonate, potassium hydroxyquinoline sulfate, probenazole, prochloraz,
- 15 procymidone, propamocarb, propamocarb hydrochloride, propiconazole, propineb, proquinazid, prothioconazole, pyraclostrobin, pyrazophos, pyribencarb, pyributicarb, pyrifenoxy, pyrimethanil, pyroquilon, quinoclamine, quinoxifen, quintozone, Reynoutria sachalinensis extract, silthiofam, simeconazole, sodium 2-phenylphenoxide, sodium bicarbonate, sodium pentachlorophenoxide,
- 20 spiroxamine, sulfur, SYP-Z071, SYP-048, SYP-Z048, tar oils, tebuconazole, tecnazene, tetraconazole, thiabendazole, thifluzamide, thiophanate-methyl, thiram, tiadinil, tolclofos-methyl, tolylfluanid, triadimefon, triadimenol, triazolopyrimidine, triazoxide, tricyclazole, tridemorph, trifloxystrobin, triflumizole, triforine, triticonazole, validamycin, vinclozolin, zineb,
- 25 ziram, zoxamide, *Candida oleophila*, *Fusarium oxysporum*, *Gliocladium* spp., *Phlebiopsis gigantea*, *Streptomyces griseoviridis*, *Trichoderma* spp., (RS)-N-(3,5-dichlorophenyl)-2-(methoxymethyl)-succinimide, 1,2-dichloropropane, 1,3-dichloro-1,1,3,3-tetrafluoroacetone hydrate, 1-chloro-2,4-dinitronaphthalene, 1-chloro-2-nitropropane, 2-(2-heptadecyl-2-imidazolin-1-yl)ethanol, 2,3-dihydro-5-phenyl-1,4-dithiane 1,1,4,4-tetraoxide, 2-methoxyethylmercury acetate, 2-methoxyethylmercury chloride, 2-methoxyethylmercury silicate, 3-(4-chloro-phenyl)-5-methylrhodanine, 4-(2-nitroprop-1-enyl)phenyl thiocyanateme,
- 30

3/

- ampropylfos, anilazine, azithiram, barium polysulfide, Bayer 32394, benodanil, benquinox, bentaluron, benzamacril; benzamacril-isobutyl, benzamorf, binapacryl, bis(methylmercury) sulfate, bis(tributyltin) oxide, buthiobate, cadmium calcium copper zinc chromate sulfate, carbamorph, CECA, chlobenthiazone,
- 5 chloraniformethan, chlorfenazole, chlorquinox, climbazole, copper bis(3-phenylsalicylate), copper zinc chromate, cufraneb, cupric hydrazinium sulfate, cuprobam, cyclafuramid, cypendazole, cyprofuram, decafentin, dichlone, dichlozoline, diclobutrazol, dimethirimol, dinocton, dinosulfon, dinoterbon, dipyrithione, ditalimfos, dodicin, drazoxolon, EBP, ESBP, etaconazole, etem,
- 10 ethirim, fenaminosulf, fenapanil, fenitropan, fluotrimazole, furcarbanil, furconazole, furconazole-cis, furmecyclox, furophanate, glyodine, griseofulvin, halacrinat, Hercules 3944, hexylthiofos, ICIA0858, isopamphos, isovaledione, mebenil, mecarbinzid, metazoxolon, methfuroxam, methylmercury dicyandiamide, metsulfovax, milneb, mucochloric anhydride, myclozolin, N-3,5-
- 15 dichlorophenyl-succinimide, N-3-nitrophenyl-itaconimide, natamycin, N-ethylmercurio-4-toluenesulfonanilide, nickel bis(dimethyldithiocarbamate), OCH, phenylmercury dimethyldithiocarbamate, phenylmercury nitrate, phosdiphen, prothiocarb; prothiocarb hydrochloride, pyracarbolid, pyridinitril, pyroxychlor, pyroxyfur, quinacetol; quinacetol sulfate, quinazamid, quinconazole, rabenzazole,
- 20 salicylanilide, SSF-109, sultropen, tecoram, thiadifluor, thicyofen, thiochlorfenphim, thiophanate, thioquinox, tioxymid, triamiphos, triarimol, triazbutil, trichlamide, urbacid, XRD-563, and zarilamid, IK-1140, propargyl amides and any combinations thereof.

- The compounds of the present invention can also be combined with other
- 25 antifungal compounds used to control infections in mammals to form fungicidal mixtures and synergistic mixtures thereof. The fungicidal compounds of the present invention can be applied in conjunction with one or more other antifungal compounds or their pharmaceutically acceptable salts to control a wider variety of undesirable diseases. When used in conjunction with other antifungal compounds,
- 30 the presently claimed compounds can be formulated with the other antifungal compound(s), coadministered with the other antifungal compound(s) or applied sequentially with the other antifungal compound(s). Typical antifungal compounds

include, but are not limited to compounds selected from the group consisting of an azole such as fluconazole, voriconazole, itraconazole, ketoconazole, and miconazole, a polyene such as amphotericin B, nystatin or liposomal and lipid forms thereof such as Abelcet, AmBisome and Amphocil, a purine nucleotide inhibitor such as 5-fluorocytosine, a polyoxin such as nikkomycin, and
5 pneumocandin or echinocandin derivatives such as caspofungin and micofungin.

Additionally, the compounds of the present invention can be combined with other pesticides, including insecticides, nematocides, miticides, arthropodicides, bactericides or combinations thereof that are compatible with the
10 compounds of the present invention in the medium selected for application, and not antagonistic to the activity of the present compounds to form pesticidal mixtures and synergistic mixtures thereof. The fungicidal compounds of the present invention are often applied in conjunction with one or more other pesticides to control a wider variety of undesirable pests. When used in
15 conjunction with other pesticides, the presently claimed compounds can be formulated with the other pesticide(s), tank mixed with the other pesticide(s) or applied sequentially with the other pesticide(s). Typical insecticides include, but are not limited to: antibiotic insecticides such as allosamidin and thuringiensin; macrocyclic lactone insecticides such as spinosad; avermectin insecticides such as
20 abamectin, doramectin, emamectin, eprinomectin, ivermectin and selamectin; milbemycin insecticides such as lepipmectin, milbemectin, milbemycin oxime and moxidectin; arsenical insecticides such as calcium arsenate, copper acetoarsenite, copper arsenate, lead arsenate, potassium arsenite and sodium arsenite; botanical insecticides such as anabasine, azadirachtin, d-limonene, nicotine, pyrethrins,
25 cinerins, cinerin I, cinerin II, jasmolin I, jasmolin II, pyrethrin I, pyrethrin II, quassia, rotenone, ryania and sabadilla; carbamate insecticides such as bendiocarb and carbaryl; benzofuranyl methylcarbamate insecticides such as benfuracarb, carbofuran, carbosulfan, decarbofuran and furathiocarb; dimethylcarbamate insecticides dimitan, dimetilan, hyquincarb and pirimicarb; oxime carbamate
30 insecticides such as alanycarb, aldicarb, aldoxycarb, butocarboxim, butoxy-carboxim, methomyl, nitrilacarb, oxamyl, tazimcarb, thiocarboxime, thiodicarb and thiofanox; phenyl methylcarbamate insecticides such as allyxycarb,

aminocarb, bufencarb, butacarb, carbanolate, cloethocarb, dicresyl, dioxacarb, EMPC, ethiofencarb, fenethacarb, fenobucarb, isoprocab, methiocarb, metolcarb, mexacarbate, promacyl, promecarb, propoxur, trimethacarb, XMC and xylylcarb; dinitrophenol insecticides such as dinex, dinoprop, dinosam and DNOC; fluorine

5 insecticides such as barium hexafluorosilicate, cryolite, sodium fluoride, sodium hexafluorosilicate and sulfluramid; formamidine insecticides such as amitraz, chlordimeform, formetanate and formparanate; fumigant insecticides such as acrylonitrile, carbon disulfide, carbon tetrachloride, chloroform, chloropicrin, para-dichlorobenzene, 1,2-dichloropropane, ethyl formate, ethylene dibromide,

10 ethylene dichloride, ethylene oxide, hydrogen cyanide, iodomethane, methyl bromide, methylchloroform, methylene chloride, naphthalene, phosphine, sulfuryl fluoride and tetrachloroethane; inorganic insecticides such as borax, calcium polysulfide, copper oleate, mercurous chloride, potassium thiocyanate and sodium thiocyanate; chitin synthesis inhibitors such as bistrifluron, buprofezin,

15 chlorfluazuron, cyromazine, diflubenzuron, flucycloxuron, flufenoxuron, hexaflumuron, lufenuron, novaluron, noviflumuron, penfluron, teflubenzuron and triflumuron; juvenile hormone mimics such as epofenonane, fenoxycarb, hydroprene, kinoprene, methoprene, pyriproxyfen and triprene; juvenile hormones such as juvenile hormone I, juvenile hormone II and juvenile hormone III;

20 moulting hormone agonists such as chromafenozide, halofenozide, methoxyfenozide and tebufenozide; moulting hormones such as α -ecdysone and ecdysterone; moulting inhibitors such as diofenolan; precocenes such as precocene I, precocene II and precocene III; unclassified insect growth regulators such as dicyclanil; nereistoxin analogue insecticides such as bensultap, cartap, thiocyclam

25 and thiosultap; nicotinoid insecticides such as flonicamid; nitroguanidine insecticides such as clothianidin, dinotefuran, imidacloprid and thiamethoxam; nitromethylene insecticides such as nitenpyram and nithiazine; pyridylmethylamine insecticides such as acetamiprid, imidacloprid, nitenpyram and thiacloprid; organochlorine insecticides such as bromo-DDT, camphechlor, DDT, pp'-DDT,

30 ethyl-DDD, HCH, gamma-HCH, lindane, methoxychlor, pentachlorophenol and TDE; cyclodiene insecticides such as aldrin, bromocyclen, chlordane, chlordane, chlordecone, dieldrin, dilor, endosulfan, endrin, HEOD, heptachlor,

HHDN, isobenzan, isodrin, kelevan and mirex; organophosphate insecticides such as bromfenvinfos, chlorfenvinphos, crotoxyphos, dichlorvos, dicrotophos, dimethylvinphos, fospirate, heptenophos, methocrotophos, mevinphos, monocrotophos, naled, naftalofos, phosphamidon, propaphos, TEPP and

5 tetrachlorvinphos; organothiophosphate insecticides such as dioxabenzofos, fosmethilan and phenthoate; aliphatic organothiophosphate insecticides such as acethion, amiton, cadusafos, chlorethoxyfos, chlormephos, demephion, demephion-O, demephion-S, demeton, demeton-O, demeton-S, demeton-methyl, demeton-O-methyl, demeton-S-methyl, demeton-S-methylsulphon, disulfoton,

10 ethion, ethoprophos, IPSP, isothioate, malathion, methacrifos, oxydemeton-methyl, oxydeprofos, oxydisulfoton, phorate, sulfotep, terbufos and thiometon; aliphatic amide organothiophosphate insecticides such as amidithion, cyanthoate, dimethoate, ethoate-methyl, formothion, mecarbam, omethoate, prothoate, sophamide and vamidothion; oxime organothiophosphate insecticides such as

15 chlorphoxim, phoxim and phoxim-methyl; heterocyclic organothiophosphate insecticides such as azamethiphos, coumaphos, coumithoate, dioxathion, endothion, menazon, morphothion, phosalone, pyraclofos, pyridaphenthion and quinothion; benzothiopyran organothiophosphate insecticides such as dithicrofos and thicrofos; benzotriazine organothiophosphate insecticides such as azinphos-

20 ethyl and azinphos-methyl; isoindole organothiophosphate insecticides such as dialifos and phosmet; isoxazole organothiophosphate insecticides such as isoxathion and zolaprofos; pyrazolopyrimidine organothiophosphate insecticides such as chlorprazophos and pyrazophos; pyridine organothiophosphate insecticides such as chlorpyrifos and chlorpyrifos-methyl; pyrimidine

25 organothiophosphate insecticides such as butathiofos, diazinon, etrimfos, lirimfos, pirimiphos-ethyl, pirimiphos-methyl, primidophos, pyrimitate and tebupirimfos; quinoxaline organothiophosphate insecticides such as quinalphos and quinalphos-methyl; thiadiazole organothiophosphate insecticides such as athidathion, lythidathion, methidathion and prothidathion; triazole organothiophosphate

30 insecticides such as isazofos and triazophos; phenyl organothiophosphate insecticides such as azothoate, bromophos, bromophos-ethyl, carbophenothion, chlorthiophos, cyanophos, cythioate, dicapthon, dichlofenthion, etaphos, famphur,

fenchlorphos, fenitrothion, fensulfothion, fenthion, fenthion-ethyl, heterophos, jodfenphos, mesulfenfos, parathion, parathion-methyl, phenkapton, phosnichlor, profenofos, prothiofos, sulprofos, temephos, trichlormetaphos-3 and trifenofos; phosphonate insecticides such as butonate and trichlorfon; phosphonothioate insecticides such as mecarphon; phenyl ethylphosphonothioate insecticides such as fonofos and trichloronat; phenyl phenylphosphonothioate insecticides such as cyanofenphos, EPN and leptophos; phosphoramidate insecticides such as crufomate, fenamiphos, fosthietan, mephosfolan, phosfolan and pirimetaphos; phosphoramidothioate insecticides such as acephate, isocarbophos, isofenphos, methamidophos and propetamphos; phosphorodiamide insecticides such as dimefox, mazidox, mipafox and schradan; oxadiazine insecticides such as indoxacarb; phthalimide insecticides such as dialifos, phosmet and tetramethrin; pyrazole insecticides such as acetoprole, cyenopyrafen, ethiprole, fipronil, pyrafluprole, pyriprole, tebufenpyrad, tolfenpyrad and vaniliprole; pyrethroid ester insecticides such as acrinathrin, allethrin, bioallethrin, barthrin, bifenthrin, bioethanomethrin, cyclethrin, cycloprothrin, cyfluthrin, beta-cyfluthrin, cyhalothrin, gamma-cyhalothrin, lambda-cyhalothrin, cypermethrin, alpha-cypermethrin, beta-cypermethrin, theta-cypermethrin, zeta-cypermethrin, cyphenothrin, deltamethrin, dimefluthrin, dimethrin, empenthrin, fenfluthrin, fenpirithrin, fenpropathrin, fenvalerate, esfenvalerate, flucythrinate, fluvalinate, tau-fluvalinate, furethrin, imiprothrin, metofluthrin, permethrin, biopermethrin, transpermethrin, phenothrin, prallethrin, profluthrin, pyresmethrin, resmethrin, bioresmethrin, cismethrin, tefluthrin, terallethrin, tetramethrin, tralomethrin and transfluthrin; pyrethroid ether insecticides such as etofenprox, flufenprox, halfenprox, protrifenbute and silafluofen; pyrimidinamine insecticides such as flufenerim and pyrimidifen; pyrrole insecticides such as chlorfenapyr; tetrionic acid insecticides such as spiromesifen; thiourea insecticides such as diafenthiuron; urea insecticides such as flucofuron and sulcofuron; and unclassified insecticides such as closantel, crotamiton, EXD, fenazaflor, fenoxacrim, flubendiamide, hydramethylnon, isoprothiolane, malonoben, metaflumizone, metoxadiazone, nifluridide, pyridaben, pyridalyl, rafoxanide, triarathene, triazamate, meptyldinocap, pyribencarb and any combinations thereof.

36

The compounds of the present invention can also be combined with fatty acids such as palmitic and pentadecanoic acids as well as salts or esters thereof. Such mixtures may demonstrate synergistic activity towards fungal pathogens.

The compounds have broad ranges of efficacy as fungicides. The exact
5 amount of the active material to be applied is dependent not only on the specific active material being applied, but also on the particular action desired, the fungal species to be controlled, and the stage of growth thereof, as well as the part of the plant or other product to be contacted with the compound. Thus, all the compounds, and formulations containing the same, may not be equally effective at
10 similar concentrations or against the same fungal species.

The compounds are effective in use with plants in a disease-inhibiting and phytologically acceptable amount. The term "disease inhibiting and phytologically acceptable amount" refers to an amount of a compound that kills or inhibits the plant disease for which control is desired, but is not significantly toxic to the plant.
15 This amount will generally be from about 0.1 to about 1000 ppm (parts per million), with 1 to 500 ppm being preferred. The exact concentration of compound required varies with the fungal disease to be controlled, the type of formulation employed, the method of application, the particular plant species, climate conditions, and the like. The dilution and rate of application will depend
20 upon the type of equipment employed, the method and frequency of application desired and diseases to be controlled, but the effective amount is usually from about 0.01 kilogram (kg) to about 20 kg, of active ingredient (a.i.) per hectare (ha). As a foliar fungicide, a compound of the present invention is usually applied to growing plants at a rate of about 0.1 to about 5 and preferably from about 0.125 to
25 about 0.5 kg per hectare.

As a seed protectant, the amount of toxicant coated on the seed is usually at a dosage rate of about 10 to about 250 grams (g) and preferably from about 20 to about 60 g per 50 kilograms of seed. As a soil fungicide, the chemical can be incorporated in the soil or applied to the surface usually at a rate of 0.5 to about 20
30 kg and preferably about 1 to about 5 kg per hectare.

In particular, the compounds effectively control a variety of undesirable fungi that infect useful plant crops. Activity has been demonstrated for a variety

of fungi, including those causing following the following plant diseases:

Anthracnose of Cucumber (*Collatotrichum lagenarium* - COLLA); Rice Blast
(*Pyricularia oryzae* - PYRIOR); Leaf Rust of Wheat (*Puccinia recondite tritici* -
PUCCRT); Powdery Mildew of Cucumber (*Erysiphe cichoracearum* - ERYSCI)
5 and Glume Blotch of Wheat (*Septoria nodorum* - LEPTNO).

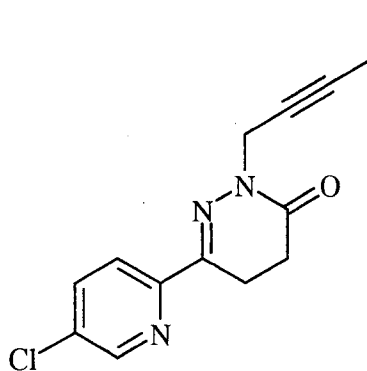
Additionally, the compounds are active against a variety of fungi that
infect mammals. Activity has been demonstrated for a variety of such pathogens,
including *Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, and *C.*
tropicalis, *Aspergillus fumigatus*, and *Cryptococcus neoformans*. Furthermore, the
10 compounds are active against azole-resistant strains.

It will be understood by those in the art that the efficacy of the compound
on the foregoing plant and mammalian pathogens establishes the general utility of
the compounds as fungicides and antifungals.

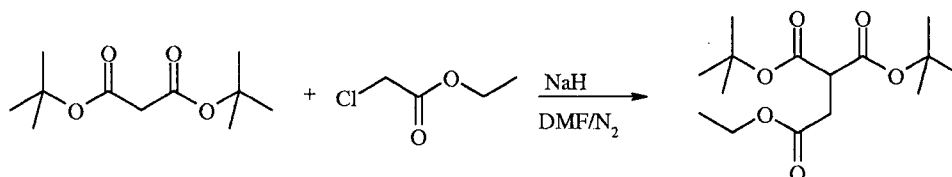
The following Examples are presented to illustrate the various aspects of
15 this invention and should not be construed as limitations to the claims.

Preparation Examples:

1. Preparation of 6-(5-chloropyridin-2-yl)-2-pent-2-ynyl-4,5-
dihydropyridazin-3(2H)-one (Compound 3)



A. 1,1-Di-tert-butyl 2-ethyl ethane-1,1,2-tricarboxylate



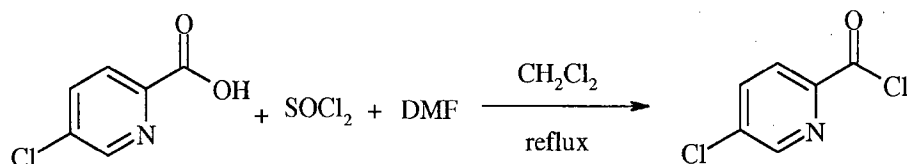
To a dry 1000 ml flask equipped with magnetic stirrer, nitrogen inlet, addition funnel, and thermometer was charged 9.3 grams (g) 60% sodium hydride (0.231 mol) and aprox. 400 milliliters (mL) of dry dimethyl formamide (DMF).

- 5 The slurry was cooled to 5°C with an ice water bath, and 50 g di-t-butyl malonate (0.231 mol) was added dropwise in about 25 mL of dry DMF at a rate that maintained the temperature below 10°C (about 30 minutes, gas evolution, and a fair amount of foaming occurs). The cooling bath was removed and the reaction was warmed to ambient temperature for about 10 minutes, then re-cooled to 5°C.
- 10 Ethyl chloroacetate (24.7 g; 0.231 mol) was then added dropwise in about 25 mL of DMF at a rate which maintained the temperature below 10°C (about 10 minutes). The reaction was allowed to slowly warm to ambient temperature, while stirring under nitrogen overnight.

- An aliquot was analyzed by GC, which indicated about 70% desired
- 15 product, with about 15% dialkylated, and 15% unalkylated. The reaction was carefully quenched with about 200 mL of water, and extracted with 3 X 100 mL of diethyl ether. The combined ether extract was washed with 100 mL of water, 100 mL of saturated aqueous sodium chloride solution, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered, and stripped. Afforded 63 g of a yellowish liquid
- 20 which was fractionally distilled at ~0.5 mm Hg. The pure fractions were combined to afford 41 g of a clear colorless liquid, which was 97% pure by GC. The NMR data is as follows: 300 MHz ¹H NMR (CDCl₃, TMS=0 ppm) 1.25 (t, 3H); 1.48 (s, 18H); 2.05(d, 2H); 3.65 (t, 1H); 4.15 (q, 2H). The sample was stored in the refrigerator and had 59% isolated yield.

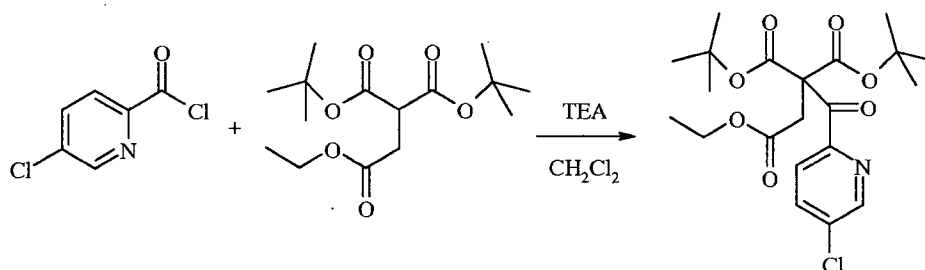
25

B. 5-Chloropyridine-2-carbonyl chloride



To a dry 250 mL round-bottom flask equipped with magnetic stirrer and reflux condenser was charged 5 g of 5-chloropyridine-2-carboxylic acid (0.0317 mol), 100 mL methylene chloride, and 5 drops of DMF as a catalyst. Some of the solid did not dissolve. Thionyl chloride (10 mL; 0.137 mol) was added in one portion, and the reaction was refluxed for a total of 7 hours. After cooling, the reaction was stripped to dryness and 5.1 g of a white solid was isolated. The NMR data is as follows: 300 MHz ^1H NMR (CDCl_3 , TMS=0 ppm) 1.25 (t, 3H); 1.48 (s, 18H); 2.05(d, 2H); 3.65 (t, 1H); 4.15 (q, 2H). The sample was stored in the refrigerator and had 59% isolated yield. The sample was used without additional purification and had 91% isolated yield.

C. 1,1-Di-tert-butyl 2-ethyl-2-(5-chloropyridin-2-yl)-ethane-1,1,2-tricarboxylate



15

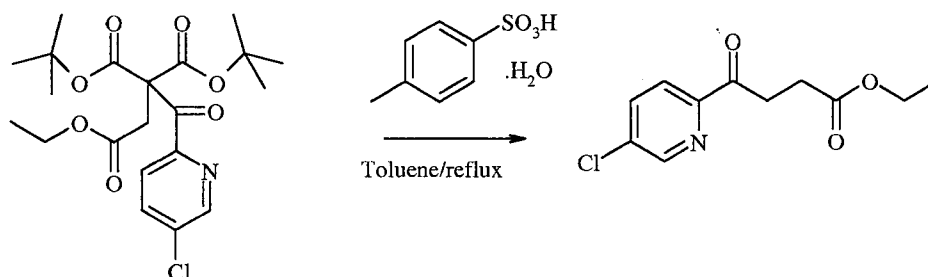
To a dry 500 mL flask equipped with magnetic stirrer, nitrogen inlet, addition funnel, and thermometer was charged 8.6 g 1,1-di-tert-butyl 2-ethyl ethane-1,1,2-tricarboxylate (0.028 mol), 200 mL of methylene chloride, and 7.9 mL of triethyl amine. The solution was stirred under nitrogen at ambient temperature as 5.0 g of 5-chloropyridine-2-carbonyl chloride (0.028 mol) dissolved in about 5 mL of methylene chloride was added dropwise at a rate which maintained the temperature below 30°C. The reaction was stirred overnight at ambient temperature under nitrogen. An aliquot was analyzed by GC, which indicated that the reaction was essentially complete. The contents of the flask

20

were transferred to a 1000 mL sep. funnel, and an additional 200 mL of methylene chloride was added. The methylene chloride solution was washed with 2 X 100 mL of water, 100 mL of saturated aqueous sodium chloride solution, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered, and stripped to afford 9.9 g of a pale yellow liquid which was predominately the desired product. The NMR data is as follows: 300 MHz ^1H NMR (CDCl_3 , TMS=0 ppm) 1.25 (t, 3H); 1.48 (s, 18H); 3.50(s, 2H); 4.15 (q, 2H); 7.85 (d, 1H); 8.10 (d, 1H); 8.6 (s, 1H). The sample was used without additional purification and had 80% isolated yield.

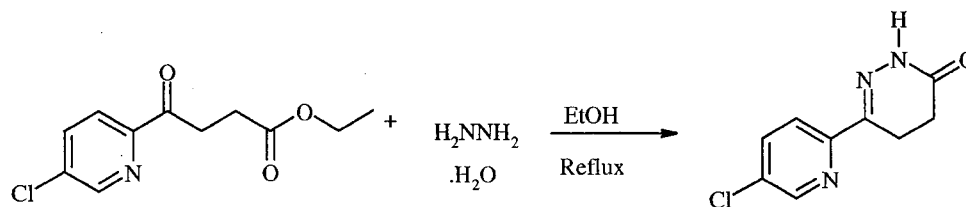
10

D. Ethyl 4-(5-chloropyridin-2-yl)-4-oxobutanoate



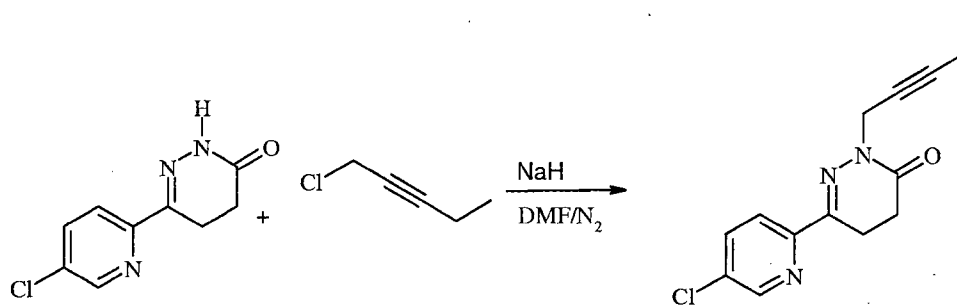
To a dry 250 mL round-bottom flask equipped with magnetic stirrer and reflux condenser was charged 9.9 g of 1,1-di-tert-butyl 2-ethyl-2-(5-chloropyridin-2-yl)-ethane-1,1,2-tricarboxylate (0.0224 mol), 150 mL of toluene, and 1.0 g of p-toluene sulfonic acid mono hydrate (0.0052 mol). The reaction was heated to reflux, and refluxing was continued until no starting material was detected by GC and TLC (a total of about 5 hours) The reaction was cooled to ambient temp, and poured in about 200 mL of water. The reaction was extracted with 3 X 100 mL of ethyl ether, and the combined organic extract was washed with 100 mL of water, 100 mL of saturated aqueous sodium chloride solution, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered, and stripped to afford 9.2 g of a dark liquid which appeared to be a mixture of the desired product and toluene (about 40% ketoester by NMR). The NMR data is as follows: 300 MHz ^1H NMR (CDCl_3 , TMS=0 ppm) 1.30 (t, 3H); 2.80 (t, 2H); 3.60 (t, 2H), 4.20 (q, 2H); 7.85 (d, 1H); 8.10 (d, 1H); 8.70 (s, 1H). The sample was used without additional purification. Estimated yield ~ 70%.

41

E. 6-(5-Chloropyridin-2-yl)-4,5-dihydropyridazin-3(2H)-one

To a dry 200 mL flask equipped with magnetic stirrer, and reflux condensor
 5 was charged 3.7 g ethyl 4-(5-chloropyridin-2-yl)-4-oxobutanoate (0.0153 mol), 75 mL ethanol, and 0.8 g of hydrazine hydrate (0.0168 mol). The reaction was heated at reflux for about 2 hours. An aliquot was analyzed by GC which indicated no remaining starting material, and one major product. The reaction was cooled and poured into about 200 mL of water to afford a tan solid which was collected by
 10 vacuum filtration, washed with water, hexane, and dried overnight *in vacuo* at 40°C. Isolated 2.6 g of a tan solid. The NMR data is as follows: 300 MHz ¹H NMR (CDCl₃, TMS=0 ppm) 2.65 (t, 2H); 3.22 (t, 2H), 7.75 (d, 1H); 8.00 (d, 1H); 8.60 (s, 1H); 8.70 (bs, 1H). The sample was stored in the refrigerator and had 81% isolated yield.

15

F. 6-(5-chloropyridin-2-yl)-2-pent-2-ynyl-4,5-dihydropyridazin-3(2H)-one

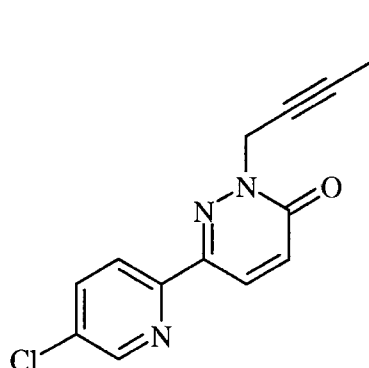
To a 100 mL 3 neck flask equipped with magnetic stirrer, addition funnel, and nitrogen inlet was charged 200 milligrams (mg) of 6-(5-chloropyridin-2-yl)-
 20 4,5-dihydropyridazin-3(2H)-one (0.95 mmol), 3.8 mg of 60% sodium hydride (oil dispersion) (0.95 mmol), and 20 mL of dry DMF. The reaction mixture was

stirred for about 30 minutes at ambient temperature followed by the dropwise addition of 0.1 ml of pentynyl chloride (0.95 mmol) in about 5 mL of dry DMF. The reaction was stirred overnight at ambient temperature, and checked by TLC and GC the next morning. No starting material remained, and one new product was formed. The reaction was poured into about 100 mL of water, and extracted with 3 X 50 mL of ethyl acetate. The combined ether extract was washed with 100 mL of water, 100 mL of saturated aqueous sodium chloride solution, dried, and stripped to afford 240 mg of a tan solid 92% isolated yield.

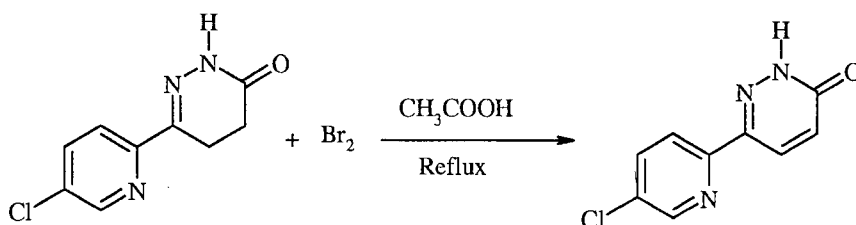
The NMR data is as follows: 300 MHz ^1H NMR (CDCl_3 , TMS=0 ppm) 1.15 (t, 3H); 2.20 (m, 2H); 2.60 (t, 2H); 3.25 (t, 2H); 4.70 (s, 2H); 7.75 (d, 1H); 8.15 (d, 1H); 8.50 (s, 1H).

Example 2

Preparation of 6-(5-chloropyridin-2-yl)-2-pent-2-ynylpyridazin-3(2H)-one (Compound 8 Method I)

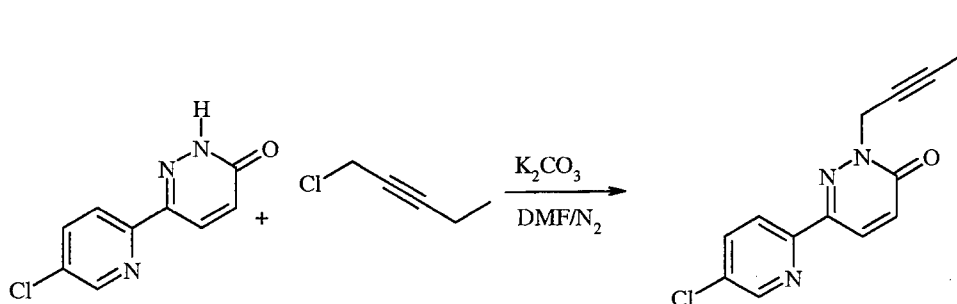


A. 6-(5-Chloropyridin-2-yl)pyridazin-3(2H)-one



To a dry 100 mL flask equipped with magnetic stirrer and reflux condenser was charged 2.0 g of 6-(5-chloropyridin-2-yl)-4,5-dihydropyridazin-3(2H)-one (0.00955 mol), and about 25 mL of glacial acetic acid (some solid did not dissolve). Bromine (0.5 mL; 0.00955 mol) was added in one portion, and the reaction was slowly heated to reflux. After about 15 minutes at reflux, the color discharged. An aliquot was analyzed by TLC which revealed no starting material remained, and one major product was formed. The reaction was cooled and stirred at ambient temperature overnight. The reaction mixture was poured into about 300 mL of water, and stirred to afford a tan solid which was collected by vacuum filtration, washed with water, hexane, and dried *in vacuo* at 40°C overnight. Isolated 1.9 g of a tan solid was isolated. The NMR data is as follows: 300 MHz ^1H NMR (DMSO d_6 , TMS=0 ppm) 7.10 (d, 1H); 7.75 (d, 1H); 8.11 (d, 1H) 8.70 (d, 1H); 13.4 (bs, 1H). The sample had 96% isolated yield.

B.



To a 100 mL 3 neck flask equipped with magnetic stirrer, addition funnel, and nitrogen inlet was charged 150 milligrams (mg) of 6-(5-chloropyridin-2-yl)pyridazin-3(2H)-one (0.72 mmol), 200 mg of potassium carbonate (1.44 mmol),

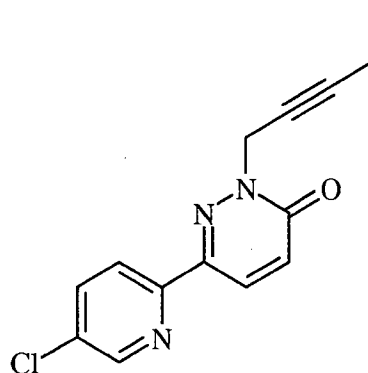
44

and 20 mL of dry DMF. The reaction mixture was stirred for about 30 minutes at ambient temperature followed by the dropwise addition of 82 mg of pentynyl chloride (0.8 mmol) in about 2 mL of dry DMF. The reaction was stirred overnight at ambient temperature, and checked by TLC and GC the next morning.

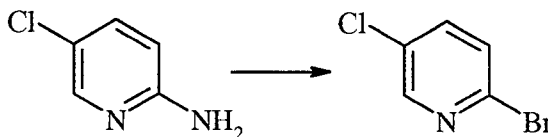
- 5 No starting material remained, and one new product was formed. The reaction was poured into about 100 mL of water, and extracted with 3 X 50 mL of ethyl ether. The combined ether extract was washed with 100 mL of water, 100 mL of saturated aqueous sodium chloride solution, dried, and stripped to afford 175 mg of a tan solid. The NMR data is as follows: 300 MHz ¹H NMR (CDCl₃, TMS=0 ppm) 1.15 (t, 3H); 2.20 (m, 2H); 4.95 (s, 2H); 7.05 (d, 1H); 7.75 (d, 1H); 8.15 (d, 1H); 8.30 (d, 1H); 8.50 (s, 1H). The sample had 89% isolated yield and was >95% pure by GC.

Example 3

- 15 6-(5-chloropyridin-2-yl)-2-pent-2-ynylpyridazin-3(2H)-one
(Compound 8, method II)



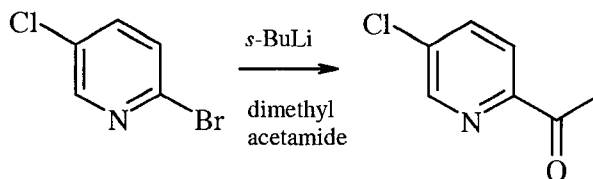
A. 2-Bromo-5-chloropyridine



20 A 1000 mL three necked round bottomed flask was fitted with an air driven stirrer, a thermometer, and an addition funnel. The addition funnel was

capped with an inlet adapter connected to a one liter suck back trap which was vented to two scrubbing traps with 7% sodium sulfite solution. The flask was charged with 280 mL of concentrated HBr (48%). 2-Amino-5-chloropyridine (42.4 grams, 329 mmol) was added in small portions at such a rate that the temperature did not exceed 28°C. An ice/salt bath was used to cool the reaction to 5°C and bromine (45 ml, d=3.1, g/ml, 875 mmol) was added in portions such that the temperature did not exceed 10°C. After five minutes of stirring the temperature was cooled to 5°C and a solution of sodium nitrite (56.8 grams, 820 mmol) in approximately 130 mL of water was added dropwise over 90 minutes at such a rate that the reaction temperature did not exceed 10°C. Out-gassing of bromine and nitrogen was noted during the addition. The reaction was allowed to stir for one hour at 5-10°C. Then 50% aqueous NaOH (d= 1.52 g/ml, about 160 ml) was added drop wise over 90 minutes at such a rate that the reaction temperature did not exceed 10°C. The basic reaction slurry was extracted with 600 mL of ether (some non crystalline solid did not dissolve and was removed with the drying agent by filtration). The ether extract was cooled in an ice water bath and was washed with 200 mL of saturated sodium bisulfite solution until neutral to starch iodide paper. The organic extract was washed with 100 mL of saturated sodium chloride solution, dried with MgSO₄, and concentrated under reduced pressure to yield a volatile solid. The water bath was kept below 30°C during the strip. The product can disappear if dried in a vacuum oven. The yield was 57.2 grams, and the purity was 95% by GC. The NMR data is as follows: 300 MHz ¹H NMR (CDCl₃, TMS=0 ppm) 7.20 (d, 1H); 7.80 (d, 1H); 8.45 (s, 1H).

25

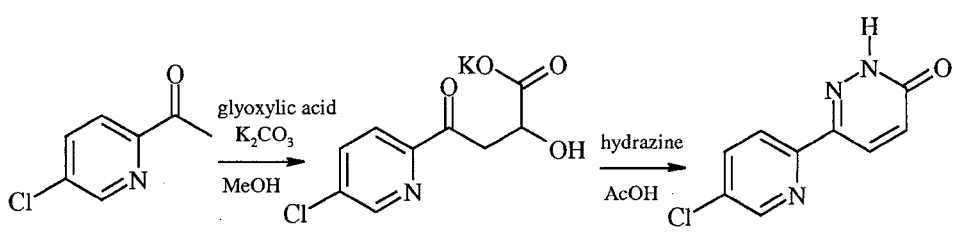
B. 2-Acetyl-5-chloropyridine

A two liter 4 neck flask was equipped with an overhead air-driven stirrer, a low temperature thermometer and a 250 mL addition funnel. The reaction setup

46

was flushed with nitrogen overnight. A 1.3 M cyclohexane solution of *s*-butyllithium (222 ml, 0.289 mol) was charged to the addition funnel with a cannula. 2-Bromo-4-chloropyridine (57.72 g; 0.30 mol) and 600 mL of anhydrous ether were charged to the flask and then cooled in an acetone/dry ice bath. The temperature of the resultant slurry was -76°C. The *s*-butyllithium was added dropwise at a rate to maintain the temperature at -74°C or lower. The addition took 1.5 hours. When the addition was complete the addition funnel was rinsed with 20 mL of anhydrous ether, then charged with 30.7mL of dimethylacetamide (0.330 mol) and 30 mL of anhydrous ether. Ten minutes after the completion of the *s*-butyllithium addition, the dimethylacetamide solution was added dropwise to the reaction mixture, again maintaining the temperature at -74°C or less. This addition took about 40 minutes. The reaction mixture was held at -76°C for one hour after the dimethylacetamide addition was complete, then the bath was removed and the temperature allowed to warm to -30°C. At this temperature the cold bath was replaced and the reaction was quenched with 200 mL of 3 N HCl. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature. The ether layer was separated, washed with water and saturated brine, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in methylene chloride, slurried with one weight equivalent of silica gel, filtered through celite and concentrated under reduced pressure. The resultant solid was an orange color. The product was recrystallized from hexane to give 29.35 g of product as an orange/tan solid. The NMR data is as follows: 300 MHz ¹H NMR (CDCl₃, TMS=0 ppm) 2.70 (s, 3H); 7.85 (d, 1H); 7.95 (d, 1H); 8.63 (s, 1H).

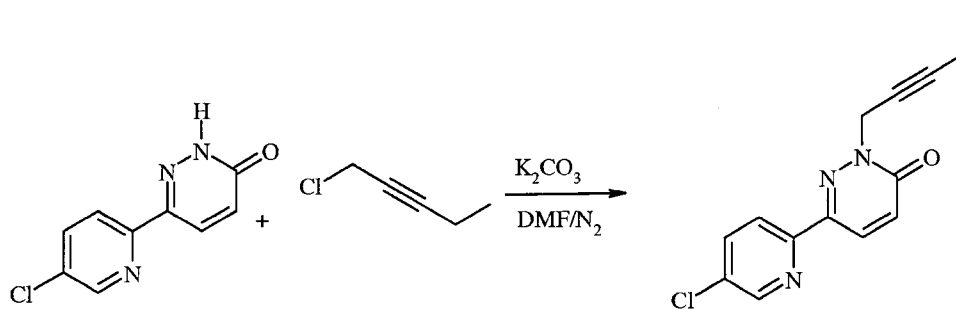
25 C. 6-(5-chloro-2-pyridyl)-pyridazin-3-one



47

To a slurry of 5.05 g of 2-acetyl-5-chloropyridine (32.4 mmol) in 36 mL of methanol at room temperature was added 60 mL of water and 4.8 g of 50% glyoxylic acid (32.4 mmol). Potassium carbonate (8.96 g, 2 equivalents) was added carefully (foaming), and the reaction mixture was stirred overnight at room temperature under nitrogen. The next day, the slurry was partially stripped on the rotovap to remove methanol (maximum bath temperature 30°C). The slurry was transferred to a separatory funnel and extracted twice with methylene chloride. The aqueous phase was transferred back to a round bottom flask and treated carefully with 13.7 mL of acetic acid (foaming) followed by 1.9 g of hydrazine hydrate (38 mmol). The reaction mixture was refluxed for 2 hours. It became very dark. While cooling, potassium carbonate was carefully added until the pH was 7. The reaction mixture was cooled to room temperature, then filtered and washed with water. The solids were dried in a vacuum oven at 50°C. The product was 4.13 g of a fine black solid. The NMR data is as follows: 300 MHz ¹H NMR (DMSO d-6, TMS=0 ppm) 7.10 (d, 1H); 7.75 (d, 1H); 8.11 (d, 1H) 8.70 (d, 1H); 13.4 (bs, 1H). The yield of pyridazinone was 61%.

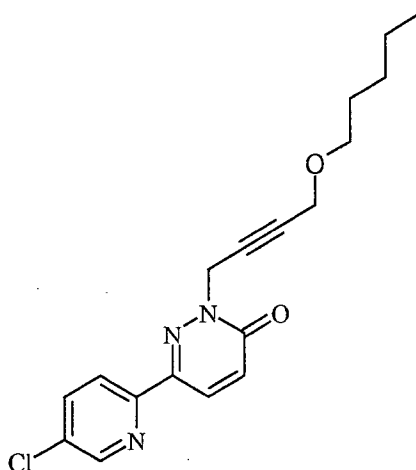
D. 6-(5-chloropyridin-2-yl)-2-pent-2-ynylpyridazin-3(2H)-one



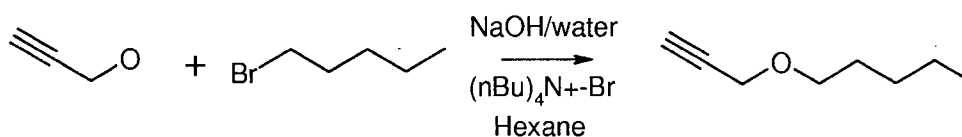
20 As in Example 2 B.

Example 4

6-(5-chloropyridin-2-yl)-2-[4-(pentyloxy)but-2-ynyl]pyridazin-3(2H)-one
(Compound 9)

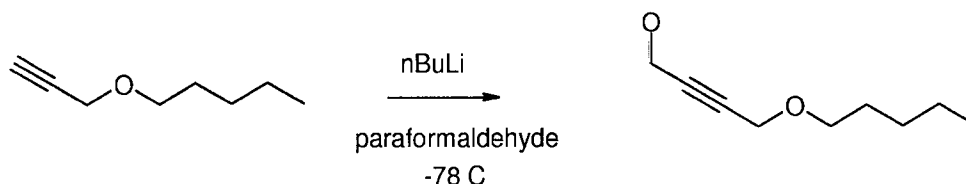


A. 3-(pentyloxy)prop-1-yne



- 5 To a 500 mL 3 neck flask equipped with magnetic stirrer, addition funnel, and thermometer was charged 140 grams (g) of 50% sodium hydroxide in water (1.75 mol), 1.88 g of tetrabutyl ammonium bromide (5.83 mmol), and 120 mL of dry hexane. The reaction mixture was stirred rapidly at ambient temperature followed by the dropwise addition of 13 g (0.232 moles) of propargyl alcohol and
- 10 43,16 ml (0.35 moles) of n-pentyl bromide. The reaction was refluxed for 3 hours, afterwhich two phases formed when agitation was stopped. The upper (organic) phase was collected via a separatory funnel, and this material was distilled at atmospheric pressure. The purest fractions were combined to afford 28,2 g of a clear pale yellow liquid which was consistent with the target molecule upon
- 15 analysis by ^1H NMR. The NMR data is as follows: 300 MHz ^1H NMR (CDCl_3 , TMS=0 ppm) 0.95 (m, 3H); 1.33 (m, 4H); 1.55 (m, 2H); 2.40 (s, 1H); 3.50 (m, 2H); 4.15 (s, 2H).

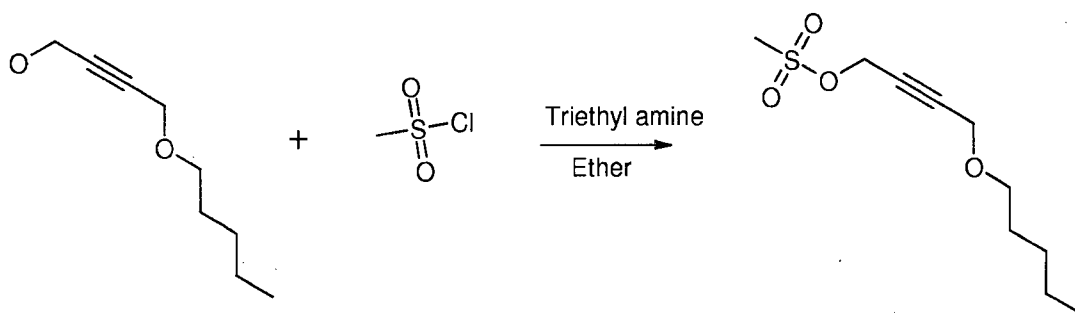
20 B. 4-(pentyloxy)but-2-yn-1-ol



To a 500 mL 3 neck flask equipped with magnetic stirrer, addition funnel, and nitrogen inlet was charged 10 grams (g) of 3-(pentyloxy)prop-1-yne (0.72 mmol), and 140 mL of dry ethyl ether. The reaction mixture was cooled to -78 °C with stirring followed by the dropwise addition of 37.5 mls (60 mmole) of 1.6M n-Butyl lithium solution in hexane. The temperature was adjusted to 0 °C and 5.4 g (180 mmole) of solid paraformaldehyde was added. The mixture was then stirred at ambient temperature overnight. Ether and water was added to the mixture and the ether layer was separated, washed with water and brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under vacuum on a rotary evaporator. Isolated 9.44 g of a colorless liquid which was consistent with the desired structure upon analysis by 300 MHz ¹H NMR.

The NMR Data is as follows: 300 MHz ¹H NMR (CDCl₃, TMS=0 ppm) 0.95 (m, 3H); 1.35 (m, 4H); 1.60 (m, 2H); 2.6 (bs, 1H); 3.50 (m, 4H); 4.15 (s, 2H).

C. 4-(pentyloxy)but-2-ynyl methanesulfonate

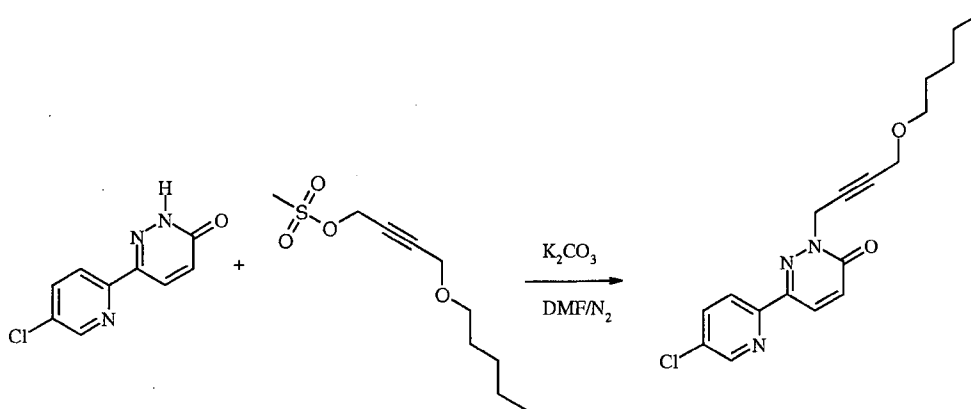


To a 300 mL 3 neck flask equipped with magnetic stirrer, addition funnel, and nitrogen inlet was charged 7.42 grams (g) of 4-(pentyloxy)but-2-yn-1-ol (0.45 mmol), 70 mL of dry ethyl ether, and 6.8 g (68 mmoles) of anhydrous triethylamine. The reaction mixture was cooled to 5°C with stirring followed by the dropwise addition of 4.95 g (43 mmole) of methane sulfonyl chloride in 7 mls of

ethyl ether. The temperature was adjusted to 0 °C and 5.4 g (180 mmole) of solid paraformaldehyde was added. The mixture was then stirred at 10-15 °C for 6 hours, then diluted with another 40 mls of ether and 70 mls of water. The organic phase was separated, and washed with water and brine, then dried over anhydrous magnesium sulfate. Filtered and concentrated under vacuum on a rotary evaporator. Isolated 9.5 g of a clear colorless liquid which was consistent with the desired structure upon analysis by 300 MHz ¹H NMR.

The NMR data is as follows: 300 MHz ¹H NMR (CDCl₃, TMS=0 ppm) 0.90 (m, 3H); 1.35 (m, 4H); 1.55 (m, 2H); 3.15 (s, 3H); 3.50 (m, 2H); 4.20 (s, 2H); 4.90 (s, 2H).

D. 6-(5-chloropyridin-2-yl)-2-[4-(pentyloxy)but-2-ynyl]pyridazin-3(2H)-one



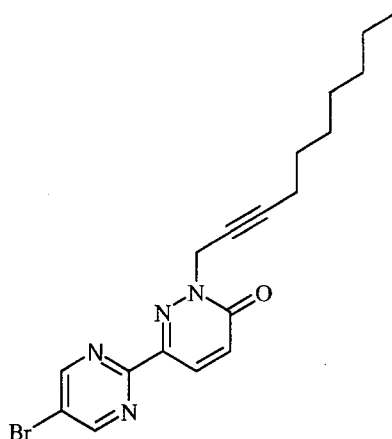
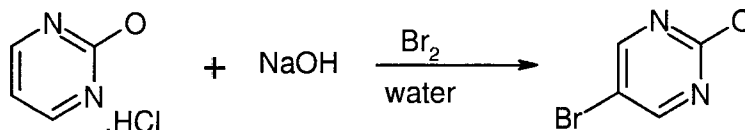
To a 100 mL 3 neck flask equipped with magnetic stirrer, addition funnel, and nitrogen inlet was charged 2.13 grams (g) of 6-(5-chloropyridin-2-yl)pyridazin-3(2H)-one (10.3 mmol), 2.20 g of potassium carbonate (16 mmol), and 50 mL of dry DMF. The reaction mixture was stirred for about 30 minutes at ambient temperature followed by the dropwise addition of 2.54 g of 4-(pentyloxy)but-2-ynyl methanesulfonate (10.8 mmol) in about 5 mL of dry DMF. The reaction was stirred overnight at ambient temperature, and checked by TLC and GC the next morning. No starting material remained, and one new product was formed. The reaction was poured into about 100 mL of water, and extracted with 3 X 50 mL of ethyl ether. The combined ether extract was washed with 100

51

mL of water, 100 mL of saturated aqueous sodium chloride solution, dried, and stripped to the crude product which was purified by silica gel column chromatography. The pure fractions were combined and concentrated under vacuum on a rotary evaporator to afford 1.3 g of a white solid. The NMR data is as follows: 300 MHz ^1H NMR (CDCl_3 , TMS=0 ppm) 0.90 (m, 3H); 1.30 (m, 4H); 1.55 (m, 2H); 3.45 (t, 2H); 4.15 (s, 2H); 5.05 (s, 2H); 7.05 (d, 1H); 7.75 (d, 1H); 8.15 (d, 1H); 8.30 (d, 1H); 8.55 (s, 1H).

Example 5

10 6-(5-bromopyrimidin-2-yl)-2-dec-2-ynylpyridazin-3(2H)-one (Compound 34)

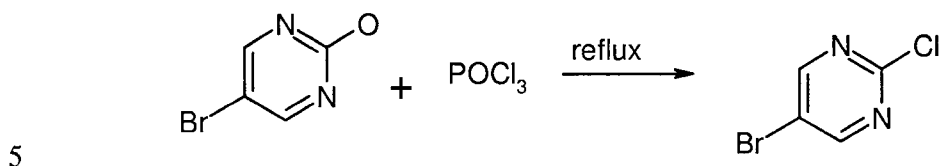
A. 5-bromopyrimidin-2-ol

15 To a 500 mL 3 neck flask equipped with magnetic stirrer, addition funnel, and thermometer was charged 6.63 grams (g) of pyrimidin-2-ol hydrochloride (50 mmol), and 250 mL of water. Then 8.33 ml (50 mmol) of 6M aqueous NaOH was added, followed by the dropwise addition of 9.0 g (56 mmol) of bromine over 15 minutes. The reaction was stirred for about 30 minutes at ambient temperature.

20 Added a few drops of sodium bisulfite solution to discharge the residual bromine, then stripped to dryness. Dissolved the residue in hot ethanol, filtered, and stripped to afford 5.75 g of a solid which was consistent with the title compound

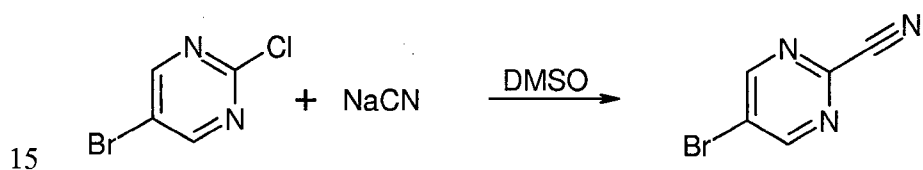
upon analysis by NMR. The NMR data is as follows: 300 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6 , TMS=0 ppm) 8.45 (s 2H);

B. 5-bromo-2-chloropyrimidine

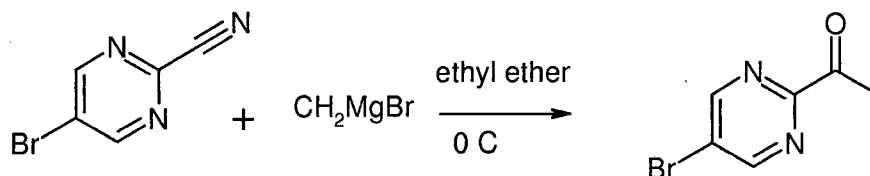


To a 100 mL 1 neck flask equipped with magnetic stirrer, reflux condenser and thermometer was charged 5.75 grams (g) of 5-bromopyrimidin-2-ol (32.8mmol), and 50 mL of phosphorus oxychloride. The solution was heated at reflux for 2 hours, cooled, and concentrated under vacuum on a rotary evaporator. Isolated 6.3 g of a white solid which was consistent with the title compound upon analysis by NMR. The NMR data is as follows: 300 MHz ^1H NMR (CDCl_3 , TMS=0 ppm) 8.70 (s 2H);

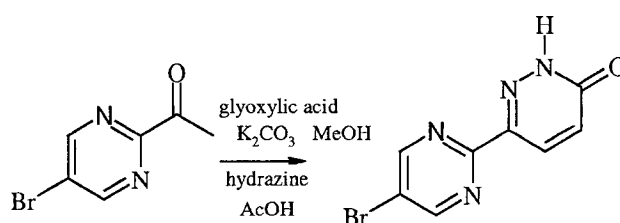
C. 5-bromo-2-chloropyrimidine



To a 50 mL 1 neck flask equipped with magnetic stirrer, nitrogen inlet and thermometer was charged 3.16 grams (g) of 5-bromo-2-chloropyrimidine (16.3 mmol), and 20 mL of anhydrous dimethylsulfoxide. The solution was cooled to $\sim 5^\circ\text{C}$ (began to freeze), and the sodium cyanide (0.8 g 16.3 mmol) was added in one portion. Allowed to slowly warm to room temperature, and stirred for another 3 hours. Then the solution was poured into ~ 100 mL of water and extracted with ethyl acetate. The organic extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered, and concentrated under vacuum on a rotary evaporator. Silica gel column chromatography (ethyl acetate/hexane) afforded 0.85 g of a white solid which was consistent with the title compound upon analysis by NMR. The NMR data is as follows: 300 MHz ^1H NMR (CDCl_3 , TMS=0 ppm) 8.95 (s 2H);

D. 1-(5-bromopyrimidin-2-yl)ethanone

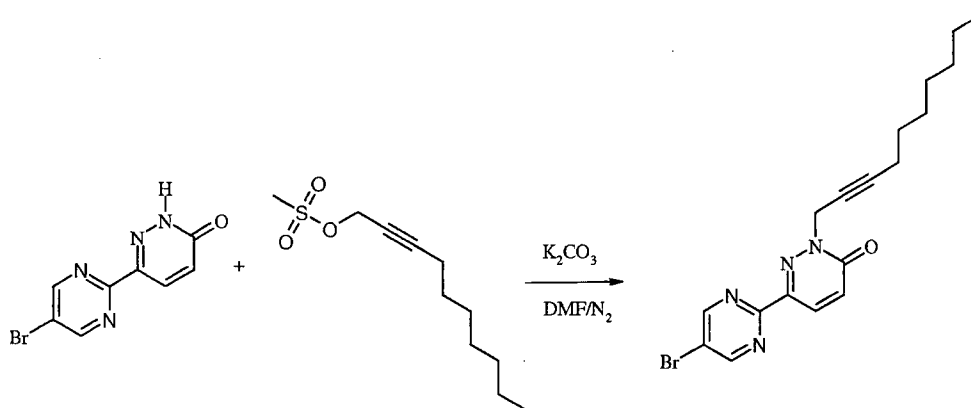
To a 50 mL 1 neck flask equipped with magnetic stirrer, nitrogen inlet and
5 thermometer was charged 0.68 grams (g) of 5-Bromo-pyrimidine-2-carbonitrile
(3.7 mmol), and 20 mL of anhydrous ether. The solution was cooled to $\sim 0\text{ }^\circ\text{C}$,
and the methyl magnesium bromide solution 3.0M in ether; 1.1 mL, 3.3 mmol)
was added dropwise. Allowed to slowly warm to room temperature, and
quenched with aqueous ammonium chloride solution. Extracted with 3 X 50 mL
10 of ether and washed with brine. Dried over anhydrous magnesium sulfate, and
concentrated under vacuum on a rotary evaporator. The crude product thus
obtained was chromatographed on silica gel with ethyl acetate and hexane.
afforded 0.22 g of a white solid which was consistent with the title compound
upon analysis by NMR. The NMR data is as follows: 300 MHz ^1H NMR
15 (CDCl₃, TMS=0 ppm) 2.75 (s, 3H); 9.00 (s 2H).

E. 6-(5-bromopyrimidin-2-yl)pyridazin-3(2H)-one

20 To a 50 mL 1 neck flask equipped with magnetic stirrer, nitrogen inlet and
thermometer was charged 0.22 grams (g) of 1-(5-bromopyrimidin-2-yl)ethanone
(1.09 mmol), 0.17 g (1.1 mmol) glyoxylic acid, and 2.5 mL of methanol and 2.5
mL of water. To this solution was added 0.3 g (2.2 mmol) of potassium
carbonate. The reaction was stirred overnight at room temperature. Methanol was
25 then concentrated under vacuum on a rotary evaporator, and the resulting aqueous

solution was washed twice with 5 mls of methylene chloride. To the aqueous solution was then added 0.6 mls of acetic acid and 0.07 g (1.4 mmol) of hydrazine monohydrate. This solution was refluxed for 2 hours, then cooled at 5 °C. The resulting solid was collected by vacuum filtration to afford 30 mg of a brown solid which was consistent with the target compound upon analysis by NMR. The NMR data is as follows: 300 MHz ¹H NMR (CDCl₃, TMS=0 ppm) 2.75 (s, 3H); 9.00 (s, 2H).

F. 6-(5-bromopyrimidin-2-yl)-2-dec-2-ynylpyridazin-3(2H)-one



10

To a 20 mL 1 neck flask equipped with magnetic stirrer, and nitrogen inlet was charged 30 milligrams (mg) of 6-(5-bromopyrimidin-2-yl)pyridazin-3(2H)-one (0.12 mmol), 33 mg of potassium carbonate (0.24 mmol), and 5 mL of dry DMF. The reaction mixture was stirred for about 30 minutes at ambient temperature followed by the addition of 100 mg of dec-2-ynyl methanesulfonate (0.43 mmol) in one portion. The reaction was stirred overnight at ambient temperature. The reaction was poured into about 10 mL of water, and extracted with 3 X 10 mL of ethyl acetate. The combined organic extract was washed with 10 mL of water, 10 mL of saturated aqueous sodium chloride solution, dried, and stripped to the crude product which was purified by silica gel column chromatography (20% ethyl acetate/80% hexanes). The pure fractions were combined and concentrated under vacuum on a rotary evaporator to afford 6 g of a white solid consistent with the title compound upon analysis by NMR. The NMR data is as follows: 300 MHz ¹H NMR (CDCl₃, TMS=0 ppm) 0.85 (m 3H); 1.25

20

55

WO 2009/126672

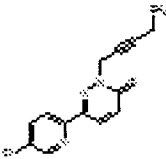
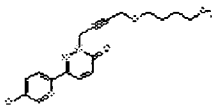
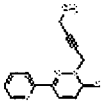
PCT/US2009/039840

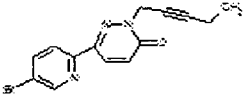
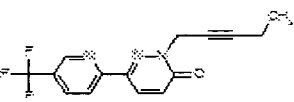
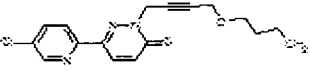
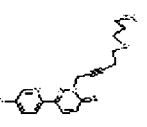
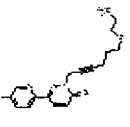
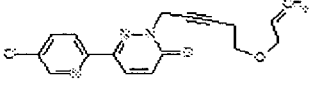
(m, 6H); 1.60-1.65 (m, 4H); 2.15 (m, 2H); 5.05 (s, 2H); 7.05 (d, 1H); 8.35 (d, 1H);
9.00 (s, 2H).

56

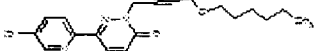
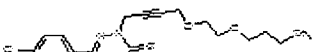
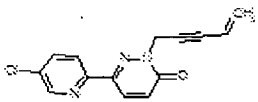
Compound	STRUCTURE	Method of preparation	Proton NMR
1		As in example 1	300 MHz ¹ H NMR (CDCl ₃ , TMS=0 ppm) 1.20 (t, 3H); 2.20 (m, 2H); 2.65 (t, 2H); 3.30 (t, 2H); 4.70 (s, 2H); 7.30 (m, 1H); 8.20 (s, 1H); 8.50 (s, 1H)
2		As in example 1	300 MHz ¹ H NMR (CDCl ₃ , TMS=0 ppm) 1.15 (t, 3H); 2.25 (m, 2H); 2.60 (t, 2H); 3.25 (t, 2H); 4.70 (s, 2H); 7.30 (d, 1H); 7.75 (t, 1H); 8.15 (d, 1H);
3		Example 1	300 MHz ¹ H NMR (CDCl ₃ , TMS=0 ppm) 1.15 (t, 3H); 2.20 (m, 2H); 2.60 (t, 2H); 3.25 (t, 2H); 4.70 (s, 2H); 7.75 (d, 1H); 8.15 (d, 1H); 8.50 (s, 1H).
4		As in example 1	300 MHz ¹ H NMR (CDCl ₃ , TMS=0 ppm) 1.10 (t, 3H); 2.20 (m, 2H); 2.60 (t, 2H); 3.20 (t, 2H); 4.65 (s, 2H); 7.80 (d, 1H); 8.10 (d, 1H)
5		As in example 1	300 MHz ¹ H NMR (CDCl ₃ , TMS=0 ppm) 1.10 (t, 3H); 2.15 (m, 2H); 2.60 (t, 2H); 3.15 (t, 2H); 4.60 (s, 2H); 7.25 (m, 1H); 7.85 (d, 1H); 8.55 (m, 1H)
6		As in example 1	300 MHz ¹ H NMR (CDCl ₃ , TMS=0 ppm) 1.10 (t, 3H); 2.15 (m, 2H); 2.60 (t, 2H); 3.15 (t, 2H); 4.60 (s, 2H); 7.85 (s, 1H); 8.50 (s, 1H)
7		As in example 1	300 MHz ¹ H NMR (CDCl ₃ , TMS=0 ppm) 1.10 (t, 3H); 2.15 (m, 2H); 2.60 (t, 2H); 3.15 (t, 2H); 4.60 (s, 2H); 7.90 (s, 1H)

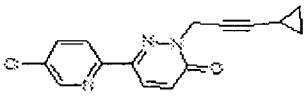
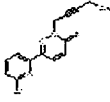
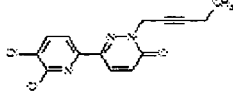
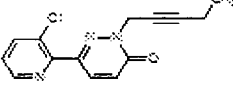
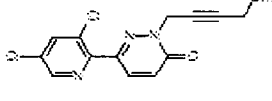
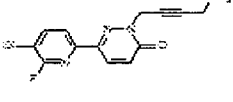
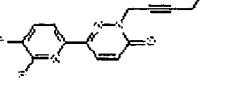
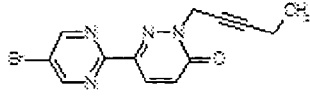
57

8		Example 3	300 MHz ¹ H NMR (CDCl ₃ , TMS=0 ppm) 1.15 (t, 3H); 2.20 (m, 2H); 4.95 (s, 2H); 7.05 (d, 1H); 7.75 (d, 1H); 8.15 (d, 1H); 8.30 (d, 1H); 8.50 (s, 1H).
9		Example 4	300 MHz ¹ H NMR (CDCl ₃ , TMS=0 ppm) 0.90 (m 3H); 1.30 (m, 4H); 1.55 (m, 2H); 3.45 (t, 2H); 4.15 (s, 2H); 5.05 (s, 2H); 7.05 (d, 1H); 7.75 (d, 1H); 8.15 (d, 1H); 8.30 (d, 1H); 8.55 (s, 1H).
10		As in example 3	300 MHz ¹ H NMR (CDCl ₃ , TMS=0 ppm) 0.85 (m 3H); 1.20-1.60 (m, 8H); 2.25 (m, 2H); 5.05 (s, 2H); 7.05 (d, 1H); 7.30 (m, 1H); 7.75 (t, 1H); 8.20 (d, 1H); 8.40 (d, 1H); 8.70 (d, 1H).
11		As in example 3	300 MHz ¹ H NMR (CDCl ₃ , TMS=0 ppm) 1.10 (t, 3H); 2.20 (m, 2H); 4.95 (s, 2H); 7.05 (d, 1H); 7.30 (m, 1H); 7.75 (t, 1H); 8.20 (d, 1H); 8.40 (d, 1H); 8.70 (d, 1H).
12		As in example 3	300 MHz ¹ H NMR (CDCl ₃ , TMS=0 ppm) 0.85 (m 3H); 1.15-1.60 (m, 10H); 2.25 (m, 2H); 5.05 (s, 2H); 7.05 (d, 1H); 7.30 (m, 1H); 7.80 (t, 1H); 8.20 (d, 1H); 8.40 (d, 1H); 8.65 (d, 1H).
13		As in example 3	300 MHz ¹ H NMR (CDCl ₃ , TMS=0 ppm) 0.90 (m 3H); 1.15-1.70 (m, 10H); 2.20 (m, 2H); 5.05 (s, 2H); 7.05 (d, 1H); 7.80 (t, 1H); 8.20 (d, 1H); 8.40 (d, 1H); 8.60 (s, 1H).

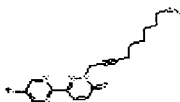
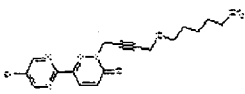
14		As in example 3	300 MHz ¹ H NMR (CDCl ₃ , TMS=0 ppm) 1.15 (t, 3H); 2.20 (m, 2H); 4.95 (s, 2H); 7.05 (d, 1H); 7.80 (d, 1H); 8.15 (d, 1H); 8.35 (d, 1H); 8.60 (s, 1H).
15		As in example 3	300 MHz ¹ H NMR (CDCl ₃ , TMS=0 ppm) 1.15 (t, 3H); 2.20 (m, 2H); 5.00 (s, 2H); 7.10 (d, 1H); 8.10 (d, 1H); 8.35 (m, 2H); 8.90 (s, 1H).
16		As in example 4	300 MHz ¹ H NMR (CDCl ₃ , TMS=0 ppm) 0.90 (t, 3H); 1.35 (m, 2H); 1.55 (m, 2H); 3.45 (t, 2H); 4.15 (s, 2H); 5.05 (s, 2H); 7.05 (d, 1H); 7.75 (d, 1H); 8.15 (d, 1H); 8.30 (d, 1H); 8.55 (s, 1H).
17		As in example 4	300 MHz ¹ H NMR (CDCl ₃ , TMS=0 ppm) 0.90 (t, 3H); 1.35 (m, 2H); 1.55 (m, 2H); 2.50 (m, 2H); 3.45 (t, 2H); 3.55 (t, 2H); 5.00 (s, 2H); 7.05 (d, 1H); 7.75 (d, 1H); 8.15 (d, 1H); 8.30 (d, 1H); 8.55 (s, 1H).
18		As in example 4	300 MHz ¹ H NMR (CDCl ₃ , TMS=0 ppm) 0.90 (t, 3H); 1.55 (m, 2H); 1.75 (m, 2H); 2.30 (m, 2H); 3.35 (t, 2H); 3.50 (t, 2H); 5.00 (s, 2H); 7.05 (d, 1H); 7.75 (d, 1H); 8.15 (d, 1H); 8.30 (d, 1H); 8.55 (s, 1H).
19		As in example 4	300 MHz ¹ H NMR (CDCl ₃ , TMS=0 ppm) 2.50 (m, 2H); 3.55 (t, 2H); 4.00 (d, 2H); 5.10 (s, 2H); 5.15 (dd, 2H); 5.90 (m, 1H); 7.05 (d, 1H); 7.75 (d, 1H); 8.15 (d, 1H); 8.30 (d, 1H); 8.55 (s, 1H).

59

20		As in example 4	300 MHz ¹ H NMR (CDCl ₃ , TMS=0 ppm) 0.85 (t 3H); 1.30 (m, 6H); 1.56 (m, 4H); 3.45 (t, 2H); 4.15 (s, 2H); 5.05 (s, 2H); 7.05 (d, 1H); 7.70 (d, 1H); 8.15 (d, 1H); 8.30 (d, 1H); 8.55 (s, 1H).
21		As in example 4	300 MHz ¹ H NMR (CDCl ₃ , TMS=0 ppm) 0.90 (t 3H); 1.35 (m, 2H); 1.56 (m, 2H); 3.45 (t, 2H); 3.60 (m, 2H); 3.65 (m, 2H); 4.25 (s, 2H); 5.05 (s, 2H); 7.00 (d, 1H); 7.75 (d, 1H); 8.10 (d, 1H); 8.30 (d, 1H); 8.55 (s, 1H).
22		As in example 4	300 MHz ¹ H NMR (CDCl ₃ , TMS=0 ppm) 0.90 (t 3H); 1.60 (m, 2H); 3.45 (t, 2H); 3.60 (m, 2H); 3.65 (m, 2H); 4.25 (s, 2H); 5.05 (s, 2H); 7.05 (d, 1H); 7.75 (d, 1H); 8.15 (d, 1H); 8.30 (d, 1H); 8.55 (s, 1H).
23		As in example 4	300 MHz ¹ H NMR (CDCl ₃ , TMS=0 ppm) 0.85 (m 6H); 1.10 (m, 1H); 1.40 (m, 3H); 1.70 (m, 1H); 3.55 (m, 2H); 4.15 (s, 2H); 5.05 (s, 2H); 7.05 (d, 1H); 7.75 (d, 1H); 8.15 (d, 1H); 8.30 (d, 1H); 8.55 (s, 1H).
24		As in example 4	300 MHz ¹ H NMR (CDCl ₃ , TMS=0 ppm) 0.85 (t 3H); 1.25 (m, 8H); 1.55 (m, 2H); 3.50 (t, 2H); 4.15 (s, 2H); 5.00 (s, 2H); 7.05 (d, 1H); 7.75 (d, 1H); 8.15 (d, 1H); 8.30 (d, 1H); 8.55 (s, 1H).
25		As in example 3	300 MHz ¹ H NMR (CDCl ₃ , TMS=0 ppm) 5.10 (s, 2H); 5.50 (d, 1H); 5.70 (m, 2H); 7.05 (d, 1H); 7.75 (d, 1H); 8.15 (d, 1H); 8.35 (d, 1H); 8.60 (s, 1H).

26		As in example 3	300 MHz ¹ H NMR (CDCl ₃ , TMS=0 ppm) 0.70-0.76 (m, 4H); 1.30 (m, 1H); 4.95 (s, 2H); 7.05 (d, 1H); 7.80 (d, 1H); 8.15 (d, 1H); 8.30 (d, 1H); 8.60 (s, 1H).
27		As in example 1	300 MHz ¹ H NMR (CDCl ₃ , TMS=0 ppm) 1.10 (t, 3H); 2.20 (m, 2H); 4.95 (s, 2H); 7.05 (d, 1H); 7.30 (d, 1H); 7.75 (m, 1H); 8.15 (d, 1H); 8.35 (d, 1H)
28		As in example 2	300 MHz ¹ H NMR (CDCl ₃ , TMS=0 ppm) 1.10 (t, 3H); 2.20 (m, 2H); 4.95 (s, 2H); 7.05 (d, 1H); 7.85 (d, 1H); 8.15 (d, 1H); 8.30 (d, 1H)
29		As in example 2	300 MHz ¹ H NMR (CDCl ₃ , TMS=0 ppm) 1.10 (t, 3H); 2.20 (m, 2H); 4.95 (s, 2H); 7.00 (d, 1H); 7.35 (m, 1H); 7.85 (m, 2H); 8.60 (d, 1H)
30		As in example 2	300 MHz ¹ H NMR (CDCl ₃ , TMS=0 ppm) 1.10 (t, 3H); 2.20 (m, 2H); 4.95 (s, 2H); 7.00 (d, 1H); 7.85 (m, 2H); 8.55 (s, 1H)
31		As in example 2	300 MHz ¹ H NMR (CDCl ₃ , TMS=0 ppm) 1.15 (t, 3H); 2.20 (m, 2H); 4.95 (s, 2H); 7.00 (d, 1H); 7.90 (t, 1H); 8.10 (d, 1H); 8.20 (d, 1H)
32		As in example 2	300 MHz ¹ H NMR (CDCl ₃ , TMS=0 ppm) 1.15 (t, 3H); 2.20 (m, 2H); 4.95 (s, 2H); 7.00 (d, 1H); 7.90 (t, 1H); 8.10 (dd, 1H); 8.20 (d, 1H)
33		As in example 5	300 MHz ¹ H NMR (CDCl ₃ , TMS=0 ppm) 1.10 (t, 3H); 2.20 (m, 2H); 5.05 (s, 2H); 7.10 (d, 1H); 8.35 (d, 1H); 8.95 (s, 2H).

61

34		Example 5	300 MHz ¹ H NMR (CDCl ₃ , TMS=0 ppm) 0.85 (m, 3H); 1.25 (m, 6H); 1.60-1.65 (m, 4H); 2.15 (m, 2H); 5.05 (s, 2H); 7.05 (d, 1H); 8.35 (d, 1H); 9.00 (s, 2H).
35		As in example 5	300 MHz ¹ H NMR (CDCl ₃ , TMS=0 ppm) 0.85 (m, 3H); 1.30 (m, 4H); 1.60-1.65 (m, 4H); 3.45 (t, 2H); 4.15 (s, 4H); 5.15 (s, 2H); 7.05 (d, 1H); 8.35 (d, 1H); 8.95 (s, 2H).

The following Practical Examples illustrate various aspects of the invention and should not be construed as limitations to the claims.

Practical Examples

Example 1. Inhibition of Δ -9 fatty acid desaturase.

5 The following method was used to prepare microsomal Δ -9 fatty acid desaturase enzyme. Two 250 ml flasks containing 100 ml each of glucose-yeast extract medium (0.4% yeast extract and 2% glucose) were inoculated with *Saccharomyces cerevisiae* strain 12341 obtained from the American Type Culture Collection, and grown for 48 h at 30°C with shaking at 250 rpm. The cells
10 were used to inoculate a 4 liter flask containing 3.6 liters of medium. The cells were grown at 30°C with gentle shaking at 90 rpm for 24 h. The cells were centrifuged at 2,500 x G for 5 min. at 4°C, the cell pellet washed twice by suspension in ice-cold water and re-centrifugation, then re-suspended in an equal volume of cold 0.1 M potassium phosphate buffer, pH 7.2. The cells were
15 lysed by homogenizing in a French press at an output pressure of 18,000 psi, and the homogenate was centrifuged at 8,000 x G for 20 min. at 4°C. The supernatant was filtered through a plug of glass wool to remove the floating lipid layer and then centrifuged at 100,000 x G for 90 min. at 4°C and the resulting microsomal pellet suspended in 10 ml of ice-cold 0.1 M potassium phosphate buffer, pH 7.2,
20 using a Dounce homogenizer to give a protein concentration of approximately 10 mg/ml. The preparation was frozen as aliquots in dry-ice/methanol and stored at -80°C.

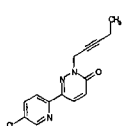
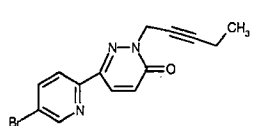
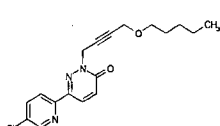
Δ -9 Fatty acid desaturase assays were performed by measuring the desaturation of ^{14}C -palmitoyl-CoA to ^{14}C -palmitoleic acid using 0.5 ml
25 reaction mixtures containing 0.1 M potassium phosphate buffer, pH 7.2, 1 mM NADH and 26 μM ^{14}C -palmitoyl-CoA (0.028 μCi per assay) in 13 X 100 mm glass culture tubes. Compounds were added as 5 μl of solution in dimethylsulfoxide (DMSO), and tested at a series of two-fold dilutions. The reagents were added to the culture tubes on ice, and the microsomal enzyme
30 preparation (0.2 mg protein) added last. The tubes were incubated with vigorous shaking at 200 rpm at 30°C for 5 min., then the reaction was stopped

63

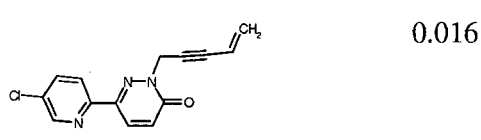
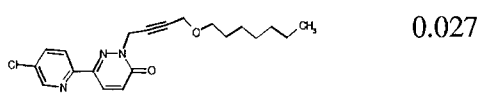
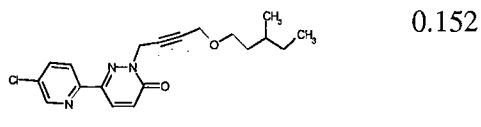
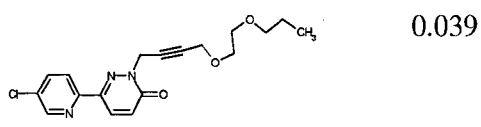
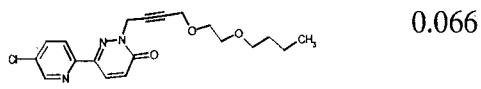
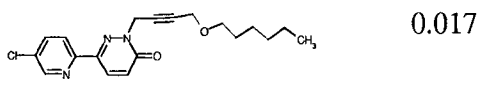
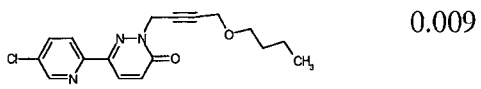
by adding 0.5 ml of 10% potassium hydroxide in methanol/water (90:10, v/v).
The tubes were capped and saponified by heating at 80°C for 30 min. 6 M HCl
(0.5 ml) was added to each tube, followed by 0.5 ml of cyclohexane. The tubes
were mixed vigorously and centrifuged briefly at 2,000 rpm to facilitate phase
5 separation. The upper cyclohexane layer was removed and 100 µl analyzed by
HPLC on a Supelcosil LC-18 column (25 x 4.6 mm) with methanol-water-
phosphoric acid (90:9.9:0.1, by volume) as the mobile phase at a flow rate of 1
ml/min. A Packard A120 RAM detector was used to determine the amounts of
radioactivity in the palmitic and palmitoleic acid fractions. The percent
10 inhibition of desaturation was determined by comparing the production of
palmitoleic acid in assays containing test compound with production in assays
containing DMSO alone. The concentration of test compound which inhibited
production of palmitoleic acid by 50% (I50) was determined from dose-response
curves. I50 values for compounds are presented in Table 1.

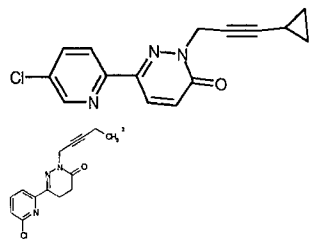
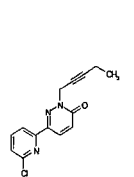
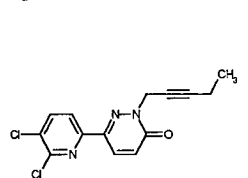
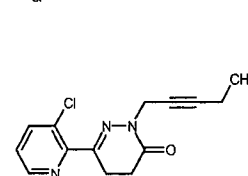
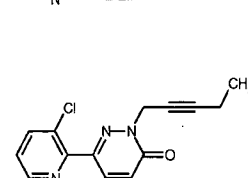
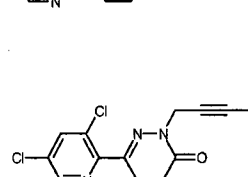
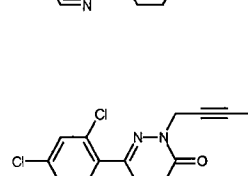
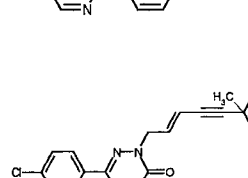
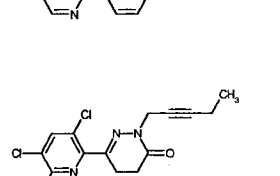
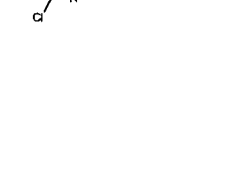
15

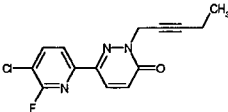
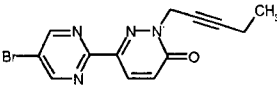
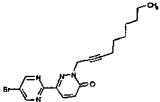
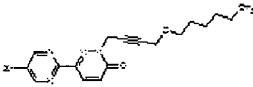
Table 1. Inhibition of Δ-9 fatty acid desaturase.

Structure	I50 (µg/ml)
	0.027
	0.033
	<0.039
	0.008

64



	0.135
	>40
	16.82
	0.081
	>40
	>40
	>40
	>40
	>40
	>40

	0.029
	1.21
	0.034
	0.016

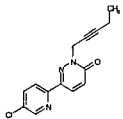
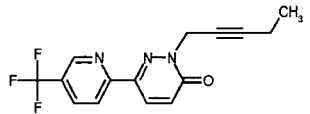
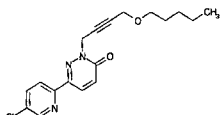
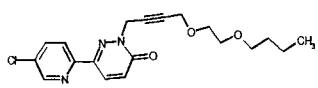
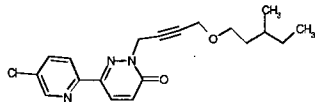
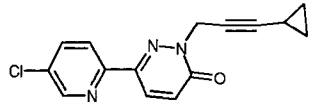
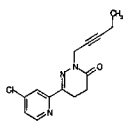
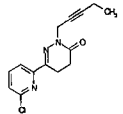
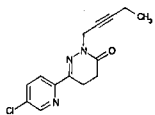
Example 2. Activity towards plant pathogens.

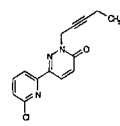
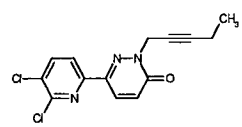
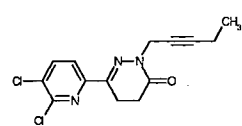
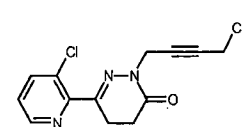
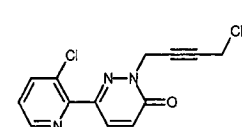
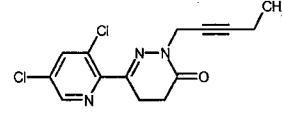
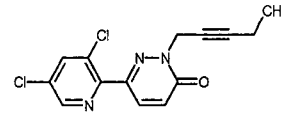
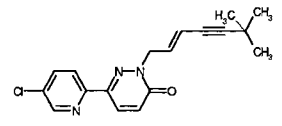
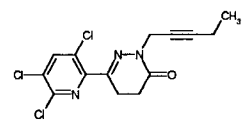
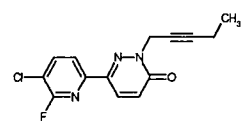
5 A glucose-yeast nitrogen base growth medium was used consisting of 20 g glucose, 3 g K₂HPO₄, 3 g KH₂PO₄ and 6.7 g yeast nitrogen base (without amino acids) per liter of water. Dilution series of test compound were prepared in 100 µl aliquots of YMP medium in 96-well microtiter plates. Wells were inoculated with 100 µl spore suspension of *Colletotrichum lagenarium* (COLLLA) or *Pyricularia*

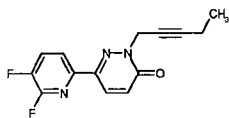
10 *oryzae* (PYRIOR) prepared in YMP medium at 2 X 10⁵ spores per ml, and incubated at 25°C for 72 h before assessing growth by reading plates in a NepheloStar plate reader. EC₅₀ values (concentrations required for 50% inhibition of growth) were calculated from dose-response curves. EC₅₀ values for fungitoxicity of compounds towards COLLLA and PYRIOR are shown in Table 2.

15 Table 2. Activity towards plant pathogenic fungi.

EC ₅₀	EC ₅₀
------------------	------------------

Structure	COLLA (ug/ml)	PYRIOR (ug/ml)
	0.113	0.0474
	0.758	0.674
	0.007	0.192
	0.033	0.05
	1.16	0.284
	0.092	0.062
	5.75	5.52
	3.4	1.01
	0.194	0.021

	1	1.4
	0.0537	0.0371
	0.036	0.031
	>40	33
	>40	>40
	8	3.47
	13.6	4.42
	>40	8.11
	8.71	5.75
	0.048	0.0236



0.181 0.163

Example 3. Activity towards *Candida albicans*

5 Two-fold dilution series of compound were prepared in 100 µl aliquots of
RPMI medium in 96-well microtiter plates. Wells were inoculated with 100 µl *C.*
albicans cell suspension at 10⁴ cells/ml, and incubated at 35°C for 48 h. Growth
was quantified by reading the plates in a spectrophotometer at 490 nm and EC50
values were calculated from dose-response curves. EC50 values for fungitoxicity
10 of compounds towards COLLA and PYRIOR are shown in Table 3.

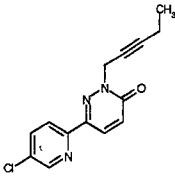
Table 3. Activity towards *Candida albicans*

Structure	EC50 (µg/ml)
The chemical structure shows a pyridine ring substituted at the 2-position with a pyrimidin-2(1H)-one ring. The pyrimidine ring has a propargyl group (-CH2-C≡CH) attached at its 4-position. The pyridine ring has a chlorine atom at the 3-position.	0.091
The chemical structure shows a pyridine ring substituted at the 2-position with a pyrimidin-2(1H)-one ring. The pyrimidine ring has a propargyl group (-CH2-C≡CH) attached at its 4-position. The pyridine ring has a methoxy group (-OCH3) at the 3-position.	0.176

70

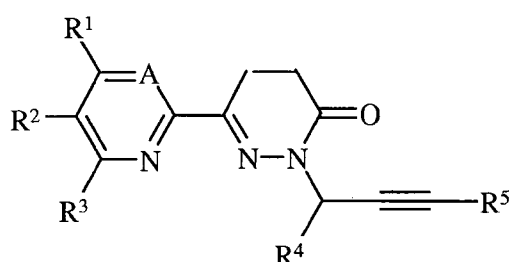
WO 2009/126672

PCT/US2009/039840

 <chem>CC#CCN1C(=O)C=CC2=C(N1)C=CC=C2Cl</chem>	0.210
--	-------

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound of the formula



5 wherein

A represents N or CR⁶;

----- represents one of a single and a double bond;

R¹, R², R³ and R⁶ independently represent H, halogen, nitro, cyano, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ alkylthio, C₁-C₆ haloalkyl, C₁-C₆ haloalkoxy, C₁-C₆ haloalkylthio, unsubstituted or substituted phenyl, or unsubstituted or substituted phenoxy;

R⁴ represents H, halogen, cyano or C₁-C₆ alkyl; and

R⁵ represents halogen, C₁-C₈ alkyl, C₂-C₈ alkenyl, C₂-C₈ alkynyl, C₁-C₈ alkoxy, C₁-C₈ haloalkyl, C₂-C₈ haloalkenyl, C₂-C₈ haloalkynyl or C₁-C₈ haloalkoxy;

with the proviso that when A represents CR⁶, then R¹, R², R³ and R⁶ are not all H.

2. A fungicidal composition comprising a fungicidally effective amount of a compound of Claim 1, in a mixture with an agriculturally acceptable adjuvant or carrier.

3. A method of controlling a fungus comprising applying a fungicidally effective amount of a compound of Claim 1 to the fungus, soil, plant, root, foliage, seed or locus in which the infestation is to be prevented or to the growth medium of said fungus.
- 5 4. A method of controlling wood decay fungi comprising applying a fungicidally effective amount of a compound of Claim 1 to the fungus, soil, plant, root, tree, foliage, seed or locus in which the infestation is to be prevented or to the growth medium of said fungus.
- 10 5. A method of controlling a fungal pathogen that may infect mammals comprising applying a fungicidally effective amount of a compound of Claim 1 to the mammal, the fungal pathogen selected from the group consisting of *Candida* species, *Aspergillus* species, *Fusarium* species, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Microsporium* species, and *Tricophyton* species.
- 15 6. A method of preserving wood comprising applying a fungicidally effective amount of a compound of Claim 1 to the wood.
- 20 7. A method of controlling phytopathogenic organisms comprising applying a fungicidally effective amount of a compound of Claim 1 to one of the fungus, soil, plant, root, tree, foliage, seed, the locus in which infestation is to be prevented, and the growth medium of the phytopathogenic organism, the phytopathogenic organism selected from the group consisting of *Pyricularia oryzae*, *Colletotrichum lagenarium*, *Erysiphe graminis*, *Puccinia recondita*, *Helminthosporium* species, *Fusarium* species, *Alternaria solani*, *Septoria nodorum*, *Sclerotinia* species, *Sphaerotheca fuliginea*, *Cercospora* species, *Uncinula necator* and *Podosphaera leucotricha*.
- 25

2-ALQUINIL-6-PIRIDIN-2-IL-PIRIDAZINONAS, 2-ALQUINIL-6-PIRIDIN-2-IL-DIHIDROPIRIDAZINONAS, 2-ALQUINIL-6-PIRIMIDIN-2-IL-PIRIDAZINONAS Y 2-ALQUINIL-6-PIRIMIDIN-2-IL-DIHIDROPIRIDAZINONAS Y SU USO COMO FUNGICIDAS

5

Referencia Cruzada con Solicitudes Relacionadas

La presente solicitud reclama el beneficio de la Solicitud Provisional Norteamericana 61/123,379 presentada el 8 de abril de 2008, la cual está incorporada en forma expresa a la presente invención como referencia.

10

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a ciertas 2-alquinil-6-piridin-2-il-piridazinonas, 2-alquinil-6-piridin-2-il-dihidropiridazinonas, 2-alquinil-6-pirimidin-2-il-piridazinonas y 2-alquinil-6-pirimidin-2-il-dihidropiridazinonas novedosas y al uso de estos compuestos para controlar patógenos fúngicos de plantas y mamíferos.

15

Antecedentes de la Invención

En la técnica se ha descrito una cantidad de dihidropiridazinonas y piridazinonas y sus propiedades pesticidas. Las Patentes Norteamericanas Nos. 5,728,715 y 5,741,793, cuyas descripciones se incorporan en forma explícita en la presente invención, describen un género de dihidropiridazinonas y piridazinonas de 2-alquinil-6-arilo y su uso como fungicidas. El mecanismo de acción fungicida

20

25

aparente de estos compuestos implica la inhibición de la enzima de desaturasa de ácido graso Δ -9 tal como se describe en la solicitud internacional WO 03/106385 A2, cuya descripción está incorporada en forma explícita a la presente invención como

5 referencia. Una característica de estos compuestos, es la capacidad de tener algunos ácidos grasos saturados de aumentar su fungitoxicidad hacia ciertos hongos tal como se describe en la Publicación de Patente US 5,741,793, cuya descripción se encuentra incorporada en forma explícita a la

10 presente invención como referencia. Ahora se ha descubierto que una subclase particular del género descrito en las Patentes '715 y '793, tiene actividad fungicida altamente mejorada.

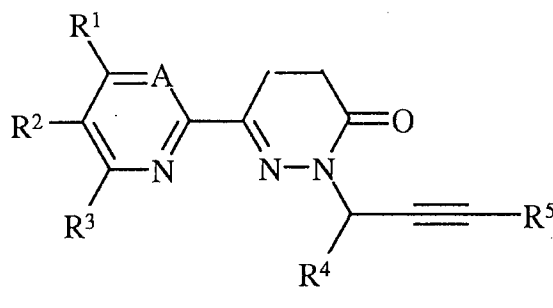
Breve Descripción de la Invención

Actualmente se ha descubierto que ciertas 2-alquinil-6-

15 piridin-2-il-piridazinonas, 2-alquinil-6-piridin-2-il-dihidropiridazinonas, 2-alquinil-6-pirimidin-2-il-piridazinonas y 2-alquinil-6-pirimidin-2-il-dihidropiridazinonas son fungicidas superiores con control mejorado de ciertas enfermedades de cosechas y mayor potencia hacia patógenos fúngicos de

20 mamíferos.

La presente invención incluye los compuestos de la fórmula:



5

en donde

A representa N o CR⁶;

----- representa un enlace simple o doble;

R¹, R², R³ y R⁶ representan independientemente H,
 10 halógeno, nitro, ciano, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆
 alquiltio, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ haloalcoxi, C₁-C₆
 haloalquiltio, fenilo no sustituido o sustituido o fenoxi no
 sustituido o sustituido;

R⁴ representa H, halógeno, ciano o C₁-C₆ alquilo; y

15 R⁵ representa halógeno, C₁-C₈ alquilo, C₂-C₈ alquenilo, C₂-
 C₈ alquinilo, C₁-C₈ alcoxi, C₁-C₈ haloalquilo, C₂-C₈
 haloalquenilo, C₂-C₈ haloalquinilo o C₁-C₈ haloalcoxi;

siempre y cuando A represente CR⁶, entonces R¹, R², R³ y
 R⁶ no todos son H.

20 La presente invención incluye composiciones fungicidas
 que comprenden una cantidad fungicidamente efectiva de un
 compuesto de la presente invención en mezcla en adiciones con
 un adyuvante o transportador agrícolamente aceptable o
 farmacéuticamente aceptable. La presente invención también
 25 incluye un método para controlar un hongo, en donde el método

comprende aplicar una cantidad fungicidamente efectiva de un compuesto de la presente invención al hongo, tierra, planta, raíz, follaje, semilla o locus en el cual se evitará la infestación o el medio de crecimiento de dicho hongo. Para aplicación farmacéutica, la presente invención también incluye un método de tratamiento o prevención de una infección fúngica en un mamífero (incluyendo humanos) que comprenda administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención. La dihidropiridazinonas y piridazinonas descritas en las Patentes Norteamericanas Nos. 5,728,715 y 5,741,793 también controlan el hongo putrefacto de madera tal como *Gleophillum trabeum*, *Phialophora mutabilis*, *Poria palcenta* y *Trametes versicolor*. Por consiguiente la presente invención también comprende el uso de compuestos de la misma como conservadores de madera.

Descripción Detallada de la Invención

Los compuestos de la presente invención están caracterizados por ser 2-piridinilo o derivados de 2-pirimidinilo de dihidropiridazinonas y piridazinonas.

Los términos "alquilo", "alquenilo" y "alquinilo", así como los términos derivados tales como "alcoxi" y "alquiltio", tal como se utiliza en la presente invención, incluyen dentro de su alcance porciones de cadena recta, cadenas ramificada y cíclicas. Los términos "alquenilo" y "alquinilo" pretender incluir uno o más enlaces insaturados.

Los términos "fenilo sustituido" y "fenoxi sustituido" se refiere a un grupo fenilo o fenoxi sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, formilo, C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alquenilo, C₂-C₆ alquinilo, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ alquiltio, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ haloalcoxi, C₁-C₆ haloalquiltio, C₁-C₆ acilo, C₁-C₆ alquilsulfinilo, C₁-C₆ alquilsulfonilo, -OC(O)C₁-C₆ alquilo, -NHC(O)C₁-C₆ alquilo, C(O)OH, -C(O)OC₁-C₆ alquilo, -C(O)NH₂, -C(O)NHC₁-C₆ alquilo o -C(O)N(C₁-C₆ alquil)₂, siempre y cuando los sustituyentes sean estéricamente compatibles y las reglas de enlace químico y energía de cepa se satisfagan.

A menos que se limite específicamente lo contrario, el término "halógeno", incluyendo términos derivados tales como "halo", se refiere a fluoro, cloro, bromo y yodo.

Los términos "haloalquilo", "haloalquenilo", "haloalquinilo", "haloalcoxi" y "haloalquiltio" se refieren a grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi y alquiltio sustituidos de 1 hasta el número máximo posible de átomos de halógeno.

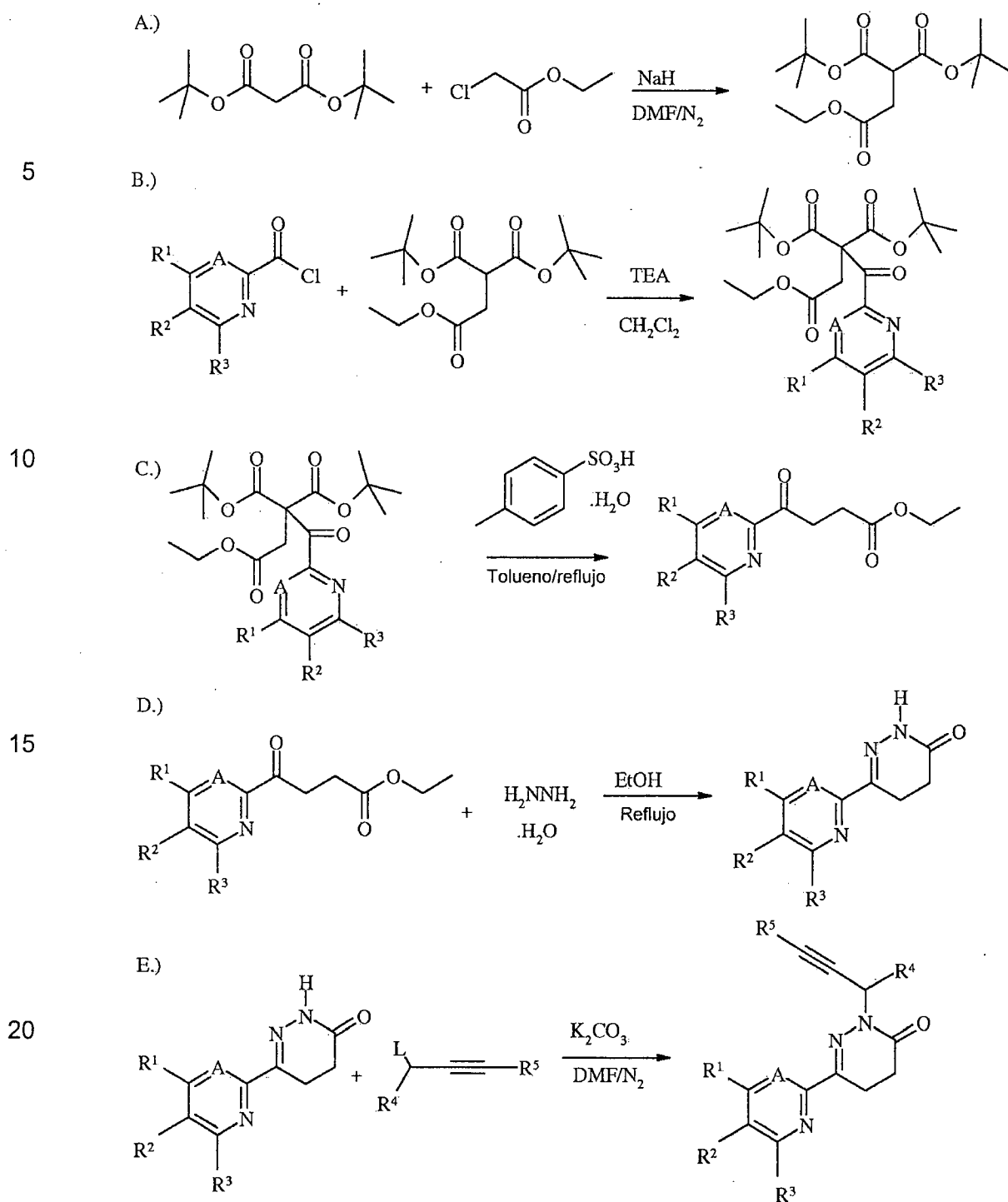
Los compuestos de la presente invención se pueden elaborar utilizando procedimientos químicos bien conocidos. Los materiales de partida requeridos están comercialmente disponibles o se sintetizan fácilmente utilizando procedimientos estándar.

Las 2-alquinil-6-piridin-2-il-piridazinonas, 2-alquinil-6-piridin-2-il-dihidropiridazinonas, 2-alquinil-6-pirimidin-2-il-

piridazinonas y 2-alquinil-6-pirimidin-2-il-dihidropiridazinonas se pueden preparar a partir de un número de formas, las cuales son bien conocidas en la técnica.

Tal como se muestra en el esquema 1, las 2-alquinil-
5 dihidropiridazinonas de la presente invención se pueden preparar mediante reciclado. Por ejemplo en el paso A, se puede condensar el malonato de di-*t*-butilo y el cloroacetato de etilo en la presencia de una base fuerte en un solvente aprótico polar para proporcionar 2-etil etano-1,1,2-tricarboxilato de 1,1-
10 di-*ter*-butilo. En el paso B, el 2-etil etano-1,1,2-tricarboxilato de 1,1-di-*ter*-butilo puede hacer reaccionar el cloruro de ácido de piridina o pirimidina adecuado en la presencia de una base para proporcionar tricarboxilato el cual se puede descarboxilar en el
15 paso C para proporcionar el 4-(piridin-2-il o pirimidin-2-il)-4-oxobutanoato de etilo adecuado. En el paso D, el 4-(piridin-2-il o pirimidin-2-il)-4-oxobutanoato de etilo adecuado se puede reciclar con hidrazina para proporcionar la 6-(piridin-2-il o pirimidin-2-il)dihidropiridazinona adecuada que se puede
20 alquilar en el paso E con una alquina que tiene un grupo de partida adecuado (L representa halógeno o sulfonato de alquilo o arilo).

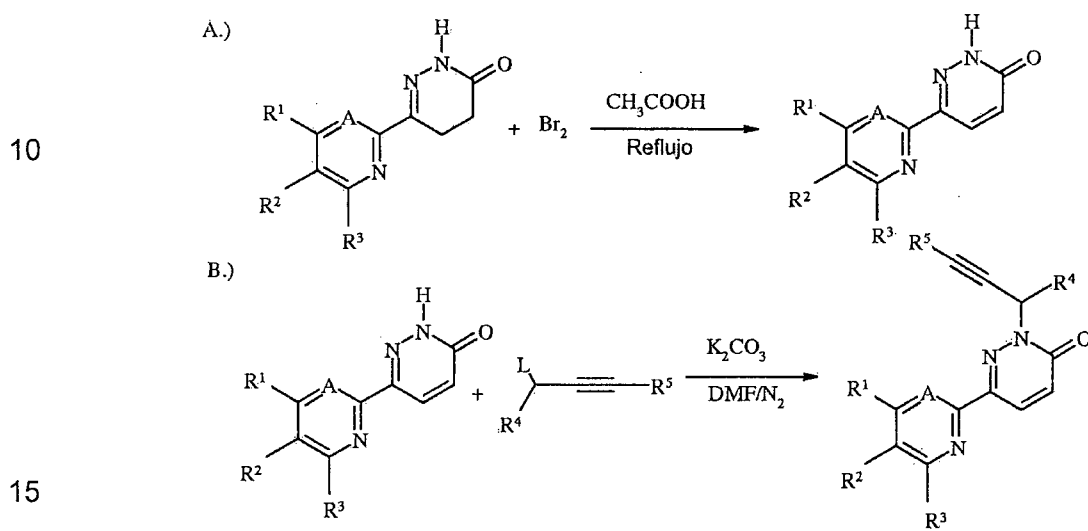
Esquema I



Tal como se muestra en el esquema II, las 6-(piridin-2-il o
 25 pirimidin-2-il)piridazinonas se pueden preparar a partir de la 6-

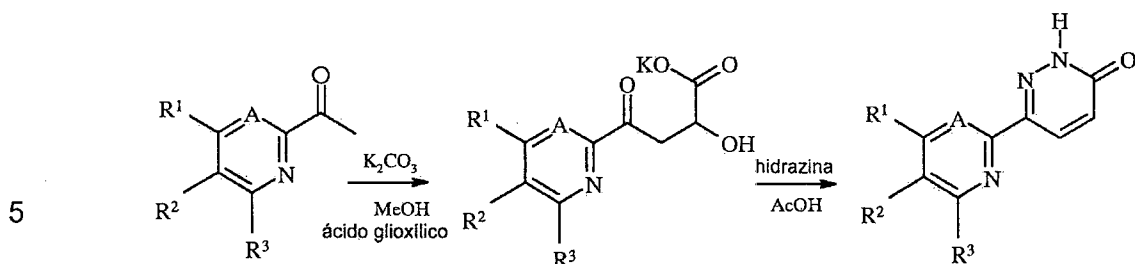
(piridin-2-il o pirimidin-2-il)dihidropiridazinona correspondiente mediante brominación-eliminación como en el paso A. La 6-(piridin-2-il o pirimidin-2-il)piridazinona adecuada posteriormente se puede alquilar en el paso B con una alquina que tiene un grupo de partida adecuado (L representa halógeno o sulfonato de alquilo o arilo).

Esquema II



Como alternativa, las 6-(piridin-2-il o pirimidin-2-il)piridazinonas se pueden preparar directamente mediante reciclado con hidrazina del aducto de ácido glioxílico de la cetona de metil piridin-2-ilo o pirimidin-2-ilo adecuada tal como se muestra en el Esquema III.

Esquema III



Los compuestos de la presente invención tienen actividad fungitóxica contra hongos fitopatógenos, contra patógenos fúngicos de mamíferos incluyendo humanos y contra hongos que originan la putrefacción de la madera. Son activos contra hongos de una cantidad de clases incluyendo *Deuteromycetes* (Fungi Imperfecti), *Basidiomycetes* y *Ascomycetes*. Más particularmente, el método de la presente invención proporciona actividad contra organismos fitopatógenos incluyendo pero sin limitarse a especies *Pyricularia oryzae*, *Colletotrichum lagenarium*, *Erysiphe graminis*, *Puccinia recondita*, *Helminthosporium*, especies *Fusarium*, *Alternaria solani*, *Septoria nodorum*, especies *Sclerotinia*, *Sphaerotheca fuliginea*, especies *Cercospora*, *Uncinula necator* y *Podosphaera leucotricha*. Más particularmente, las enfermedades del arroz se controlan a través del método de la presente invención. Los ejemplos de dichas enfermedades de arroz son enfermedades que se originan en la semilla, enfermedades que se originan en la tierra y enfermedades del campo o de la caja de siembra, tal como las originadas por especies *Pyricularia oryzae* y

Rhizoctonia. Las enfermedades adicionales incluyen moho pulverizado incitado por *Sphaerotheca fuliginea* (por ejemplo, moho pulverizado de cucurbita), *Uncinula necator* (por ejemplo, moho pulverizado de uva) y *Podosphaera leucotricha* (por ejemplo, moho pulverizado de manzana). Se controlan enfermedades de los cereales tales como las originadas por las especies *Erysiphe graminis*, *Puccinia recondita*, *Septoria nodurum* y *Helminthosporium*. Se controlan las enfermedades de tomate y papa, tal como las originadas por *Alternaria solani*.

10 El método de la presente invención también proporciona actividad contra patógenos fúngicos de mamíferos (incluyendo humanos) incluyendo pero sin limitarse a especies *Candida* tales como *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* y *C. tropicalis*, especies *Aspergillus* tales como *Aspergillus*
15 *fumigatus*, especies *Fusarium*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, especies *Microsporium*, y especies *Tricophyton*. El método de la presente invención también proporciona actividad contra hongos que origina la putrefacción de la madera tal como *Gleophillum*
20 *trabeum*, *Phialophora mutabilis*, *Poria palcenta* y *Trametes versicolor*.

La presente invención contempla todos los vehículos a través de los cuales la composición de la presente invención puede ser formulada para suministro y utilizarse como una
25 composición pesticida, incluyendo soluciones, suspensiones,

emulsiones, polvos humedecibles y gránulos dispersibles en agua, concentrados emulsificables, gránulos, polvos, carnada y similares. Normalmente las formulaciones se aplican después de la dilución de la formulación concentrada con agua en la forma de soluciones, suspensiones o emulsiones acuosas o combinaciones de las mismas. Dichas soluciones, suspensiones o emulsiones se producen a partir de formulaciones solubles en agua suspendidas en agua o suspendibles en agua, emulsificadas en agua o emulsificables en agua o combinaciones de las mismas, las cuales son sólidas, incluyendo y normalmente conocidas como polvos humedecibles o gránulos dispersibles en agua; o líquidas incluyendo y normalmente conocidas como concentrados emulsificables, suspensiones acuosas o concentrados de suspensión y emulsiones acuosas o emulsiones en agua o mezclas de los mismos tales como suspensiones-emulsiones. Tal como se podrá apreciar fácilmente, cualquier material al cual se puede agregar esta composición puede ser utilizado siempre y cuando se logre el rendimiento de utilidad deseado sin interferencia significativa con la actividad deseada de los ingredientes pesticidamente activos como agentes pesticidas y el tiempo de vida residual mejorado o la concentración efectiva disminuida.

Los polvos humedecibles, los cuales pueden ser compactados para formar gránulos dispersibles en agua, comprenden una mezcla profunda de uno o más ingredientes

pesticidamente activos, un transportador inerte y tensoactivos. La concentración del ingrediente pesticidamente activo en el polvo humedecible normalmente de aproximadamente 10 por ciento hasta aproximadamente 90 por ciento en peso con base

5 en el peso total del polvo humedecible, más preferentemente de aproximadamente 25 por ciento en peso hasta aproximadamente 75 por ciento en peso. En la preparación de formulaciones en polvo humedecibles, los ingredientes pesticidamente activos se pueden elaborar en compuesto con cualquier sólido finamente

10 dividido tal como profilita, talco, yeso, gis, tierra de Fuller, bentonita, atapulgita, almidón, caseína, gluten, arcillas de montmorilonita, tierras diatomáceas, silicatos purificados o similares. En dichas operaciones, el transportador y tensoactivos finamente divididos se combinan normalmente con

15 el compuesto(s) y se muelen.

Los concentrados emulsificables del ingrediente pesticidamente activo comprenden una concentración conveniente, tal como de aproximadamente 10 por ciento en peso hasta aproximadamente 50 por ciento en peso del

20 ingrediente pesticidamente activo, en un líquido adecuado, con base en el peso total del concentrado. Los ingredientes pesticidamente activos se disuelven en un transportador inerte, el cual es ya sea un solvente mezclable en agua o una mezcla de solventes orgánicos no mezclables en agua y emulsificantes.

25 Los concentrados se pueden diluir con agua y aceite para

formar mezclas de rocío en la forma de emulsiones de aceite en agua. Los solventes orgánicos útiles incluyen aromáticos, especialmente porciones naftalénicas y olefínicas de alta ebullición de petróleo, tal como nafta aromática pesada.

5 También se pueden utilizar otros solventes orgánicos, tales como por ejemplo, solventes terpénicos, incluyendo derivados de rosina, cetonas alifáticas, tales como ciclohexanona y alcoholes complejos tales como 2-etoxietanol.

Los emulsificantes que se pueden emplear en forma
10 conveniente en la presente invención pueden ser determinados fácilmente por los expertos en la técnica e incluyen diversos emulsificantes no iónicos, aniónicos, catiónicos y anfotéricos o combinaciones de dos o más emulsificantes. Los ejemplos de emulsificantes no iónicos útiles para preparar los concentrados
15 emulsificables incluyen los éteres de polialquilenglicol y productos de condensación de fenoles de alquilo y arilo, alcoholes alifáticos, aminas alifáticas o ácidos grasos con óxido de etileno, óxido de propileno tales como fenoles alquilos etoxilados y ésteres carboxílicos esterificados con poliol o
20 polioxialquilenos. Los emulsificantes catiónicos incluyen compuestos de amonio cuaternario y sales de amina grasa. Los emulsificantes aniónicos incluyen sales solubles en aceite (por ejemplo, calcio) de ácidos sulfónicos de alquilarilo, sales solubles en aceite de éteres de poliglicol sulfatado y sales
25 adecuadas de éter de poliglicol sulfatado.

Se pueden emplear líquidos orgánicos representativos en la preparación de concentrados emulsificables y son los líquidos aromáticos tales como xileno, fracciones de propil benceno; o fracciones de naftaleno mezcladas, aceites
5 minerales, líquidos orgánicos aromáticos sustituidos tales como ftalato de dioctilo; keroseno; dialquil amidas de diversos ácidos grasos, particularmente dimetilamidas y éteres de glicol tales como éter n-butílico, éter etílico o éter metílico de dietilenglicol y éter metílico de trietilenglicol y similares. También se pueden
10 emplear mezclas de dos o más líquidos orgánicos en la preparación de concentrado emulsificable. Los agentes de emulsificación de superficie activa normalmente se emplean en formulaciones líquidas y en una cantidad de 0.1 a 20 por ciento en peso con base en el peso combinado de los agentes de
15 emulsificación. Las formulaciones también pueden contener otros aditivos compatibles, por ejemplo, reguladores de crecimiento de plantas y otros compuestos biológicamente activos utilizados en la agricultura.

Las suspensiones acuosas comprenden suspensiones de
20 uno o más ingredientes pesticidamente activos no solubles en agua dispersos en un vehículo acuoso en una concentración del rango de aproximadamente 5 hasta aproximadamente 50 por ciento en peso, con base en el peso total de la suspensión acuosa. Las suspensiones se preparan moliendo finamente uno
25 o más de los ingredientes pesticidamente activos, y mezclando

en forma vigorosa el material molido en un vehículo comprendido de agua y tensoactivos elegidos de los mismos tipos descritos anteriormente. También se pueden agregar otros componentes tales como sales inorgánicas y gomas sintéticas o naturales para incrementar la densidad y viscosidad del vehículo acuoso. Con frecuencia es más efectivo moler y mezclar al mismo tiempo que se prepara la mezcla acuosa y homogeneizarla en un implemento tal como un molino de arena, molino de bola o homogeneizador tipo pistón.

10 Las emulsiones acuosas comprenden emulsiones de uno o más ingredientes pesticidamente activos insolubles en agua, emulsificados en un vehículo acuoso en una concentración que fluctúa normalmente de aproximadamente 5 hasta aproximadamente 50 por ciento en peso, con base en el peso total de la emulsión acuosa. Si el ingrediente pesticidamente activo es un sólido debe disolverse en un solvente no mezclable en agua adecuado antes de la preparación de la emulsión acuosa. Las emulsiones se preparan emulsificando el ingrediente pesticidamente activo líquido o una solución no mezclable en agua del mismo en un medio acuoso, normalmente con la inclusión de tensoactivos que ayudan a la formación y estabilización de la emulsión tal como se describió anteriormente. Con frecuencia esto se logra con la ayuda de mezclado vigoroso proporcionado por mezclas u

20

25 homogeneizadores de alto corte.

Las composiciones de la presente invención también pueden ser formulaciones granulares, las cuales son particularmente útiles para aplicaciones a la tierra. Las formulaciones granulares normalmente contienen de

5 aproximadamente 0.5 hasta aproximadamente 10 por ciento en peso, con base en el peso total de la formulación granular del ingrediente(s) pesticidamente activo, disperso en un transportador inerte el cual consiste completamente o en gran parte de material inerte dividido en forma gruesa tal como

10 atapulgita, bentonita, diatomita, arcilla o una sustancia no costosa similar. Dichas formulaciones se preparan normalmente disolviendo los ingredientes pesticidamente activos en un solvente adecuado y aplicándolas a un transportador granular el cual se ha formado previamente en el tamaño de partícula

15 adecuado, dentro del rango de aproximadamente 0.5 hasta aproximadamente 3 mm. Un solvente adecuado es un solvente en el cual los compuestos son sustancial o completamente solubles. Dichas formulaciones también se pueden preparar elaborando una pasta o masa del transportador y el compuesto

20 y el solvente, y triturando y secando para obtener la partícula granular deseada.

Los polvos se pueden preparar mediante mezclado profundo de uno o más de los ingredientes pesticidamente activos en forma pulverizada con un transportador agrícola en

25 polvo adecuado, tal como por ejemplo, arcilla de caolina, roca

volcánica de tierra y similares. Los polvos pueden contener en forma adecuada de aproximadamente 1 hasta aproximadamente 10 por ciento en peso de los compuestos, con base en el peso total del polvo.

5 Las formulaciones pueden contener adicionalmente tensoactivos adyuvantes para aumentar la deposición, humectación y penetración de los ingredientes pesticidamente activos en el sitio objetivo tal como una cosecha u organismo. Estos tensoactivos adyuvantes pueden ser empleados
10 opcionalmente como un componente de la formulación o como una mezcla en tanque. La cantidad de tensoactivo adyuvante normalmente variará de 0.01 a 1.0 por ciento en volumen con base en el volumen de rocío del agua, preferentemente 0.05 a 0.5 por ciento en volumen. Los tensoactivos adyuvantes
15 adecuados incluyen pero no se limitan a fenoles de nonilo etoxilados, alcoholes sintéticos o naturales etoxilados, sales de ésteres de ácidos sulfosuccínicos, organosiliconas etoxiladas, aminas grasas etoxiladas y combinaciones de tensoactivos con aceites minerales o vegetales.

20 Las formulaciones pueden incluir opcionalmente combinaciones que contienen otros compuestos pesticidas. Dichos compuestos pesticidas adicionales pueden ser fungicidas, insecticidas, nematocidas, miticidas, antropocidas, bactericidas o combinaciones de los mismos, que sean
25 compatibles con los compuestos de la presente invención en el

medio seleccionado para aplicación, y no antagonicen la actividad de los compuestos de la presente invención. Por consiguiente, en dichas modalidades, el otro compuesto pesticida se emplea como un tóxico suplementario para el mismo uso o para un uso pesticida diferente. Los compuestos de la presente invención, y el compuesto pesticida en la combinación generalmente pueden estar presentes en una proporción en peso de 1:100 a 100:1.

Para uso farmacéutico, los compuestos aquí descritos se pueden tomar en transportadores farmacéuticamente aceptables tales como por ejemplo, soluciones, suspensiones, tabletas, cápsulas, ungüentos, elixires y composiciones inyectables. Las preparaciones farmacéuticas pueden contener de 0.1% a 99% en peso del ingrediente activo. Las preparaciones que están en forma de dosificación simple, "forma de dosificación unitaria" contienen preferentemente 20% a 90% de ingrediente activo y las preparaciones que no están en forma de dosificación simple contienen preferentemente de 5% a 20% de ingrediente activo. Tal como se utiliza en la presente invención, el término "ingrediente activo" se refiere a compuestos aquí descritos, sales de los mismos y mezclas de compuestos aquí descritos, con otros compuestos farmacéuticamente activos. Las formas unitarias de dosificación, tales como, por ejemplo, tabletas o cápsulas, normalmente contienen de aproximadamente 0.05 hasta aproximadamente 1.0 g de ingrediente activo.

Los medios de administración adecuados de las preparaciones farmacéuticas incluyen oral, rectal, tópica (incluyendo dérmica, bucal y sublingual), vaginal, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, 5 intradérmica, intratecal y epidural) y mediante tubo nasogástrico. Quedará entendido para los expertos en la técnica, que la ruta de administración preferida dependerá de la condición que esté siendo tratada, y puede variar con factores tales como la condición del receptor.

10 Los compuestos de la presente invención también se pueden combinar con otros fungicidas agrícolas para formar mezclas fungicidas y mezclas sinérgicas de las mismas. Los compuestos fungicidas de la presente invención con frecuencia se aplican junto con uno o más de otros fungicidas para 15 controlar una mayor variedad de enfermedades no deseables.

Cuando se utilizan junto con otro fungicida(s), los compuestos reivindicados en este documento pueden formularse con otro fungicida(s), mezclarse en tanque con otro fungicida(s) o aplicarse en secuencias con el otro fungicida(s). Dichos otros 20 fungicidas incluyen 2-(tiocianatometil)-benzotiazol de amisulbrom, 2-fenilfenol, sulfato de 8-hidroxiquinolina, antimicin, Ampelomices, quisqualis, azaconazol, azoxistrobin, Bacillus subtilis, benalaxil, benomil, bentiavalicarb-isopropilo, sal de bencilaminobenceno-sulfonato (BABS), bicarbonatos, 25 bifenilo, bismertiazol, biteranol, bixafen, blastacidin-S, borax,

mezcla de Bordeaux, boscalid, bromuconazol, bupirimato, BYF
1047, polisulfuro de calcio, captafol, captan, carbendazim,
carboxin, carpropamid, carvona, cloroneb, clorotalonil,
clozolinato, Coniothyrium minitans, hidróxido de cobre,
5 octanoato de cobre, oxiclورو de cobre, sulfato de cobre,
sulfato de cobre (tribásico), óxido cuproso, ciazofamid,
ciflufenamid, cimoxanil, ciproconazol, ciprodinil, coumarin,
dazomet, debacarb, diammonio etilenbis-(ditiocarbamato),
diclofluanid, diclorofen, diclocimet, diclomezina, dicloran,
10 dietofencarb, difenoconazol, ion de difenzoquat, diflumetorim,
dimetomorf, dimoxistrobin, diniconazol, diniconazol-
M, dinobuton, dinocap, difenilamina, ditianon, dodemorf, acetato
de dodemorf, dodina, base libre de dodina, edifenfos,
enestrobin, epoxiconazol, etaboxam, etoxiquin, etridiazol,
15 famoxadona, fenamidona, fenarimol, fenbuconazol, fenfuram,
fenhexamid, fenoxanil, fempiclonil, fenpropidin, fenpropimorf,
fentin, acetato de fentin, hidróxido de fentin, ferbam, ferimzona,
fluazinam, fludioxonil, flumorf, fluopicolida, fluopiram,
fluoroimida, fluoxastrobin, fluquinconazol, flusilazol,
20 flusulfamida, flutolanil, flutriafol, folpet, formaldehído, fosetil,
fosetil-aluminio, fuberidazol, furalaxil, furametpir, guazatina,
acetatos de guazatina, GY-81, hexaclorobenceno, hexaconazol,
himexazol, imazalil, sulfato de imazalil, imibenconazol,
iminocadina, triacetato de iminocadina, tris(albesilato) de
25 iminocadina), ipconazol, iprobenfos, iprodiona, iprovalicarb,

isoprotiolano, isotianil, kasugamicin, hidrato de clorhidrato de kasugamicin, kresoxim-metilo, mancozeb, mancozeb, mandipropamid, maneb, mepanipirim, mepronil, meptildinocap, cloruro mercúrico, óxido mercúrico, cloruro mercurioso, 5 metalaxil, mefenoxam, metalaxil-M, metam, metam-amonio, metam-potasio, metam-sodio, metconazol, metasulfocarb, yoduro de metilo, isotiocianato de metilo, metiram, metominostrobin, metrafenona, mildiomicin, miclobutanil, nabam, nitrotal-isopropilo, nuarimol, octilinona, ofurace, ácido 10 oleico (ácidos grasos), orisastrobin, oxadixil, oxina-cobre, fumarato de oxpoconazol, oxicarboxin, pefurazoato, penconazol, pencicuron, pentaclorofenol, laurato de pentaclorofenilo, pentiopirad, acetato de fenilmercurio, ácido fosfónico, ftalida, picoxistrobin, polioxin B, polioxinas, polioxorim, bicarbonato de 15 potasio, sulfato de hidroxiquinolina de potasio, probenazol, procloraz, procimidona, propamocarb, clorhidrato de propamocarb, propiconazol, propineb, proquinazid, protioconazol, piraclostrobin, pirazofos, piribencarb, piributicarb, pirifenox, pirimetanil, piroquilon, quinoclamina, 20 quinoxifen, quintozeno, extracto de sacalinensis de Reynoutria, siltiofam, simeconazol, 2-fenilfenóxido de sodio, bicarbonato de sodio, pentaclorofenóxido de sodio, espiroxamina, azufre, SYP-Z071, SYP-048, SYP-Z048, aceites de alquitrán, tebuconazol, tecnazeno, tetraconazol, tiabendazol, tifluzamida, tiofanato- 25 metilo, tiram, tiadinil, tolclofos-metilo, tolilfluanid, triadimefon,

triadimenol, triazolopirimidina, triazóxido, triciclazol, tridemorf, trifloxistrobin, triflumizol, triforina, triticonazol, validamicin, vinclozolin, zineb, ziram, zoxamida, oleofila de Candida, oxisporum de Fusarium, especie Gliocladium, Phlebiopsis
5 gigantean, Streptomyces griseoviridis, especie Trichoderma, (RS)-N-(3,5-diclorofenil)-2-(metoximetil)-succinimida, 1,2-dicloropropano, hidrato de 1,3-dicloro-1,1,3,3-tetrafluoroacetona, 1-cloro-2,4-dinitronaftaleno, 1-cloro-2-nitropropano, 2-(2-heptadecil-2-imidazolin-1-il)etanol, 1,1,4,4-
10 tetraóxido de 2,3-dihidro-5-fenil-1,4-diti-ina, acetato de 2-metoxietilmercurio, cloruro de 2-metoxietilmercurio, silicato de 2-metoxietilmercurio, 3-(4-cloro-fenil)-5-metilrodamina, tiocianatemo de 4-(2-nitroprop-1-enil)fenilo, ampropilfos, anilazina, azitiram, polisulfuro de bario, Bayer 32394,
15 benodanil, benquinox, bentaluron, benzamacril; benzamacril-isobutilo, benzamorf, binapacril, sulfato de bis(metilmercurio), óxido de bis(tributilestaño), butiobato, calcio de cadmio, sulfato de cromato de zinc de cobre, carbamorf, CECA, clobentiazona, cloraniformetano, clorfenazol, clorquinox, climbazol, bis(3-
20 fenilsalicilato) de cobre, cromato de zinc de cobre, cufraneb, sulfato de hidrazinio cúprico, cuprobam, ciclafuramid, cependazol, ciprofuram, decafentin, diclona, diclozolina, diclobutrazol, dimetirimol, dinocton, dinosulfon, dinoterbon, dipiritiona, ditalimfos, dodicin, drazoxolon, EBP, ESBP,
25 etaconazol, etem, etirim, fenaminosulf, fenapanil, fenitropan,

95

fluotrimazol, furcarbanil, furconazol, furconazol-cis, furmeciclo, furofanato, gliodina, griseofulvin, halacrinato, Hercules 3944, hexiltiofos, ICIA0858, isopamfos, isovalediona, mebenil, mecarbinzid, metazoxolon, metfuroxam, diciandiamida
5 de metilmercurio, metsulfovax, milneb, anhídrido mucoclórico, miclozolin, N-3,5-diclorofenil-succinimida, N-3-nitrofenil-itaconimida, natamicin, N-etilmercurio-4-toluensulfonanilida, bis(dimetilditiocarbamato) de níquel, OCH, dimetilditiocarbamato de fenilmercurio, nitrato de fenilmercurio,
10 fosdifen, protiocarb; clorhidrato de protiocarb, piracarbolid, piridinitril, piroxiclor, piroxifur, quinacetol; sulfato de quinacetol, quinazamid, quinconazol, rabenzazol, salicilanilida, SSF-109, sultropen, tecoram, tiadifluor, ticiofen, tioclorfenfim, tiofanato, tioquinox, tioximid, triamifos, triarimol, triazbutilo,
15 triclámida, urbacid, XRD-563, y zarilamid, IK-1140, amidas de propargilo y cualesquiera combinaciones de los mismos.

Los compuestos de la presente invención también se pueden combinar con otros compuestos antifúngicos utilizados para controlar infecciones en mamíferos para formar mezclas
20 fungicidas y mezclas sinérgicas de los mismos. Los compuestos fungicidas de la presente invención se pueden aplicar junto con uno o más de otros compuestos antifúngicos o sus sales farmacéuticamente aceptables para controlar una mayor variedad de enfermedades indeseables. Cuando se utiliza junto
25 con otros compuestos antifúngicos, los compuestos

96

reivindicados en el presente documento se pueden formular con el otro compuesto (antifúngico, administrarse junto con el otro compuesto(s) antifúngico o aplicarse en secuencias con el otro compuesto(s) antifúngico. Los compuestos antifúngicos típicos incluyen, pero no se limitan a compuestos seleccionados del grupo que consiste en un azol tal como fluconazol, voriconazol, itraconazol, cetoconazol y miconazol, un polieno tal como anfotericina B, nistatina o formas liposomales y lípidas de los mismos tales como Abelcet, AmBisome y Amfocil, un inhibidor de nucleótido de purina tal como 5-fluorocitosina, una polioxina tal como nikkomicin, y derivados de neumocandin o equinocandin tal como caspofungin y micofungin.

Además los compuestos de la presente invención se pueden combinar con otros pesticidas incluyendo insecticidas, nematocidas, miticidas, antropodidas, bacteriocidas o combinaciones de los mismos que son compatibles con los compuestos de la presente invención en el medio seleccionado para aplicación y no antagónicos con la actividad de los compuestos de la presente invención para formar mezclas pesticidas y mezclas sinérgicas de los mismos. Los compuestos fungicidas de la presente invención con frecuencia se aplican junto con uno o más de otros pesticidas para controlar una mayor variedad de plagas indeseables. Cuando se utilizan junto con otros pesticidas, los compuestos reivindicados en el presente documento se pueden formular con el otro

97

pesticida(s), mezclarse en tanque con el otro pesticida(s) o aplicarse en secuencias con el otro pesticida(s). Los insecticidas típicos incluyen pero no se limitan a: insecticidas de antibióticos tales como alosamidin y turingiensin; insecticidas de lactona macrocíclica tales como espinosad; insecticidas de avermectin tales como abamectin, doramectin, emamectin, eprinomectin, ivermectin y selamectin; insecticidas de milbemycin tales como lepimectin, milbemectin, oxima de milbemycin y moxidectin; insecticidas de arsénico tales como arsenato de calcio, acetoarsenita de cobre, arsenato de cobre, arsenato de plomo, arsenita de potasio y arsenita de sodio; insecticidas botánicos tales como anabasina, azadiractin, d-limoneno, nicotina, piretrinas, cinerinas, cinerina I, cinerina II, jasmolina I, jasmolina II, piretrina I, piretrina II, cuasia, rotenona, riania y sabadilla; insecticidas de carbamato tales como bendiocarb y carbaril; insecticidas de metilcarbamato de benzofuranilo tales como benfuracarb, carbofuran, carbosulfan, decarbofuran y furatiocarb; insecticidas de dimetilcarbamato tales como dimitan, dimetilan, hiquincarb y pirimicarb; insecticidas de carbamato de oxima tales como alanicarb, aldicarb, aldoxicarb, butocarboxim, butoxi-carboxim, metomil, nitrilacarb, oxamil, tazimcarb, tiocarboxima, tiodicarb y tiofanox; insecticidas de metilcarbamato de fenilo tales como alixicarb, aminocarb, bufencarb, butacarb, carbanolato, cloetocarb, dicresil, dioxacarb, EMPC, etiofencarb, fenetacarb, fenobucarb,

98

isoprocab, metiocarb, metolcarb, mexacarbato, promacil, promecarb, propoxur, trimetacarb, XMC y xililcarb; insecticidas de dinitrofenol tales como dinex, dinoprop, dinosam y DNOC; insecticidas de fluoro tales como hexafluorosilicato de bario, 5 criolita, fluoruro de sodio, hexafluorosilicato de sodio y sulfluramid; insecticidas de formamidina tales como amitraz, clordimeform, formetanato y formparanato; insecticidas fumigantes tales como acrilonitrilo, disulfuro de carbono, tetracloruro de carbono, cloroformo, cloropicrin, para- 10 diclorobenceno, 1,2-dicloropropano, formato de etilo, dibromuro de etileno, dicloruro de etileno, óxido de etileno, cianida de hidrógeno, yodometano, bromuro de metilo, metilcloroformo, cloruro de metileno, naftaleno, fosfina, fluoruro de sulfurilo y tetracloroetano; insecticidas inorgánicos tales como borax, 15 polisulfuro de calcio, oleato de cobre, cloruro mercurioso, tiocianato de potasio y tiocianato de sodio; inhibidores de síntesis de quitina tales como bistrifluron, buprofezin, clorfluazuron, ciromazina, diflubenzuron, flucicloxuron, flufenoxuron, hexaflumuron, lufenuron, novaluron, noviflumuron, 20 penfluron, teflubenzuron y triflumuron; miméticos de hormona juvenil tales como epofenonano, fenoxicarb, hidropreno, quinopreno, metopreno, piriproxifen y tripreno; hormonas juveniles tales como hormona juvenil I, hormona juvenil II y hormona juvenil III; agonistas de hormona de descamado tales 25 como cromafenozida, halofenozida, metoxifenozida y

99

tebufenozida; hormonas de descamado tales como α -ecdisona y ecdisterona; inhibidores de descamado tales como diofenolan; precocenos tales como precoceno I, precoceno II y precoceno III; reguladores de crecimiento de insecto no clasificados tales
5 como diciclanil; insecticidas análogos de nereistoxin tales como bensultap, cartap, tiociclam y tiosultap; insecticidas nicotinoides tales como flonicamid; insecticidas de nitroguanidina tales como clotianidin, dinotefuran, imidacloprid y tiametoxam; insecticidas de nitrometileno tales como
10 nitenpiram y nitiazina; insecticidas de piridilmetil-amina tales como acetamiprid, imidacloprid, nitenpiram y tiacloprid; insecticidas de organocloro tales como bromo-DDT, camfeclor, DDT, pp'-DDT, etil-DDD, HCH, gamma-HCH, lindano, metoxiclor, pentaclorofenol y TDE; insecticidas de ciclodieno tales como
15 aldrin, bromociclen, clorbiciclen, clordano, clordecona, dieldrin, dilor, endosulfan, endrin, HEOD, heptaclor, HHDN, isobenzan, isodrin, kelevan y mirex; insecticidas de organofosfato tales como bromfenvinfos, clorfenvinfos, crotoxifos, diclorvos, dicrotofos, dimetilvinfos, fospirato, heptenofos, metocrotofos,
20 mevinfos, monocrotofos, naled, naftalofos, fosfamidon, propafos, TEPP y tetraclorvinfos; insecticidas de organotiofosfato tales como dioxabenzofos, fosmetilan y fentoato; insecticidas de organotiofosfato alifático tales como acetion, amiton, cadusafos, cloretoxifos, clormefos, demefion,
25 demefion-O, demefion-S, demeton, demeton-O, demeton-S,

demeton-metilo, demeton-O-metilo, demeton-S-metilo, demeton-S-metilsulfon, disulfoton, etion, etoprofos, IPSP, isotioato, malation, metacrifos, oxidemeton-metilo, oxideprofos, oxidisulfoton, forato, sulfotep, terbufos y tiometon; insecticidas
5 de organotiofosfato de amida alifática tales como amidition, ciantoato, dimetoato, etoato-metilo, formotion, mecarbam, ometoato, protoato, sofamida y vamidotion; insecticidas de organotiofosfato de oxima tales como clorfoxim, foxim y foxim-metilo; insecticidas de organotiofosfato heterocíclico tales como
10 azametifos, coumafos, coumitoato, dioxation, endotion, menazon, morfotion, fosalona, piraclofos, piridafention y quinion; insecticidas de organotiofosfato de benzotiopiran tales como diticrofos y ticrofos; insecticidas de organotiofosfato de benzotriazina tales como azinfos-etilo y azinfos-metilo;
15 insecticidas de organotiofosfato de isoindol tales como dialifos y fosmet; insecticidas de organotiofosfato de isoxazol tales como isoxation y zolaprofos; insecticidas de organotiofosfato de pirazolopirimidina tales como clorprazofos y pirazofos; insecticidas de organotiofosfato de piridina tales como
20 clorpirifos y clorpirifos-metilo; insecticidas de organotiofosfato de pirimidina tales como butatiofos, diazinon, etrimfos, lirimfos, pirimifos-etilo, pirimifos-metilo, primidofos, pirimitato y tebupirimfos; insecticidas de organotiofosfato de quinoxalina tales como quinalfos y quinalfos-metilo; insecticidas de
25 organotiofosfato de tiadiazol tales como atidation, litidation,

101

metidation y protidation; insecticidas de organotiofosfato de triazol tales como isazofos y triazofos; insecticidas de organotiofosfato de fenilo tales como azotoato, bromofos, bromofos-etilo, carbofenotion, clortiofos, cianofos, citioato, 5 dicapton, diclofention, etafos, famfur, fenclorfos, fenitrothion fensulfotion, fention, fention-etilo, heterofos, jodfenfos, mesulfenfos, paration, paration-metilo, fenkapton, fosniclor, profenofos, protiofos, sulprofos, temefos, triclormetafos-3 y trifenofos; insecticidas de fosfonato tales como butonato y 10 triclorfon; insecticidas de fosfonotioato tales como mecarfon; insecticidas de etilfosfonotioato de fenilo tales como fonofos y tricloronat; insecticidas de fenilfosfonotioato de fenilo tales como cianofenfos, EPN y leptofos; insecticidas de fosforamidato tales como crufomato, fenamifos, fostietan, mefosfolan, fosfolan 15 y pirimetafos; insecticidas de fosforamidotioato tales como acefato, isocarbofos, isofenfos, metamidofos y propetamfos; insecticidas de fosforodiamida tales como dimefox, mazidox, mipafox y schradan; insecticidas de oxadiazina tales como indoxacarb; insecticidas de ftalimida tales como dialifos, fosmet 20 y tetrametrin; insecticidas de pirazol tales como acetoprol, cienopirafen, etiprol, fipronil, pirafluprol, piriprol, tebufenpirad, tolfenpirad y vaniliprol; insecticidas de éster piretroide tales como acrinatrin, aletrin, bioaletrin, bartrin, bifentrin, bioetanometrin, ciclettrin, cicloprotrin, ciflutrin, beta-ciflutrin, 25 cihalotrin, gamma-cihalotrin, lambda-cihalotrin, cipermetrin,

alfa-cipermetrin, beta-cipermetrin, teta-cipermetrin, zeta-cipermetrin, cifenotrin, deltametrin, dimeflutrin, dimetrin, empentrin, fenflutrin, fenpiritrin, fenpropatrin, fenvalerato, esfenvalerato, flucitrinato, fluvalinato, tau-fluvalinato, furetrin, 5 imiprotrin, metoflutrín, permetrin, biopermetrin, transpermetrin, fenotrin, praletrin, proflutrin, piresmetrin, resmetrin, bioresmetrin, cismetrin, teflutrín, teraletrin, tetrametrin, tralometrin y transflutrin; insecticidas de éter piretroide tales como etofenprox, flufenprox, halfenprox, protrifenbuto y 10 silafluofen; insecticidas de pirimidinamina tales como flufenerim y pirimidifen; insecticidas de pirrol tales como clorfenapir; insecticidas de ácido tetrónico tales como espiromesifen; insecticidas de tiourea tales como diafentiuron; insecticidas de urea tales como flucofuron y sulcofuron; e insecticidas no 15 clasificados tales como closantel, crotamiton, EXD, fenazaflor, fenoxacrim, flubendiamida, hidrametilnon, isoprotilolano, malonoben, metaflumizona, metoxadiazona, nifluridida, piridaben, piridalil, rafoxanida, triarateno, triazamato, meptildinocap, piribencarb y cualquier combinación de los 20 mismos.

Los compuestos de la presente invención también se pueden combinar con ácidos grasos tales como ácidos palmíticos y pentadecanoicos así como sales o ésteres de los mismos. Dichas mezclas pueden demostrar actividad sinérgica 25 hacia patógenos fúngicos. Los compuestos tienen amplios

rangos de eficiencia como fungicidas. La cantidad exacta de material activo que se aplicará depende no únicamente del material activo específico que esté siendo aplicado, sino también de la acción deseada en particular, la especie fúngica que será controlada y la etapa de crecimiento de la misma, así como la parte de la planta u otro producto que estará en contacto con el compuesto. Por lo tanto todos los compuestos y formulaciones que contienen los mismos pueden ser igualmente efectivos en concentraciones similares o contra la misma especie fúngica.

Los compuestos son efectivos para utilizarse con plantas en una cantidad que inhibe la enfermedad y fitológicamente aceptable. El término "cantidad que inhibe la enfermedad y fitológicamente aceptable" se refiere a una cantidad de un compuesto que extermina o inhibe la enfermedad de la planta para la cual se desea el control, aunque es no significativamente tóxica para la planta. Esta cantidad generalmente será de aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 1000 ppm (partes por millón), siendo preferido el rango de 1 a 500 ppm. La concentración exacta del compuesto requerido varía con la enfermedad fúngica que será controlada, el tipo de formulación empleada, el método de aplicación, la especie de planta en particular, condiciones climatológicas y similares. La dilución y rango de aplicación dependerá del tipo de equipo empleado, el método y frecuencia

de aplicación deseada y las enfermedades que serán controladas, aunque la cantidad efectiva normalmente es de aproximadamente 0.01 kilogramo (kg) hasta aproximadamente 20 kg, de ingrediente activo (a.i.) por hectárea (ha). Como un
5 fungicida foliar, un compuesto de la presente invención se aplica normalmente para crecer plantas en un rango de aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 5 y preferentemente de aproximadamente 0.125 hasta aproximadamente 0.5 kg por hectárea.

10 Como un segundo protector, la cantidad de tóxico recubierta en la semilla normalmente es un rango de dosis de aproximadamente 10 hasta aproximadamente 250 gramos (g) y preferentemente de aproximadamente 20 hasta aproximadamente 60 g por 50 kilogramos de semilla. Como un
15 fungicida de tierra, el químico puede incorporarse en la tierra o aplicarse a la superficie normalmente en un rango de 0.5 a aproximadamente 20 kg y preferentemente aproximadamente 1 hasta aproximadamente 5 kg por hectárea.

En particular, los compuestos controlan en forma efectiva
20 una variedad de hongos indeseables que infectan cosechas de plantas útiles. La actividad ha sido demostrada para una variedad de hongos, incluyendo los que originan las siguientes enfermedades en las plantas:

Antracnosa de pepino (*Collatotrichum lagenarium* -
25 COLLLA); Estallido de arroz (*Pyricularia oryzae* - PYRIOR);

Errumbre en hoja de trigo (*Puccinia recondite tritici* - PUCCRT);
Moho pulverizado de pepino (*Erysiphe cichoracearum* - ERYSCI)
y Manchado obscuro de trigo (*Septoria nodorum* - LEPTNO).

Además, los compuestos son activos contra una variedad
5 de hongos que infectan mamíferos. Se ha demostrado actividad
para una variedad de dichos patógenos, incluyendo *Candida*
albicans, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* y *C. tropicalis*,
Aspergillus fumigatus, y *Cryptococcus neoformans*. Además, los
compuestos son activos contra cepas resistentes a azol.

10 Quedará entendido para los expertos en la técnica que la
eficacia del compuesto en los patógenos de plantas y
mamíferos anteriores, establece la utilidad general de los
compuestos como fungicida y antifúngicos.

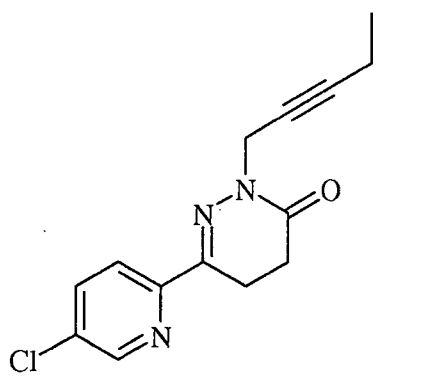
Se presentan los siguientes ejemplos para ilustrar los
15 diversos aspectos de la presente invención y no deberán
construirse como limitaciones a las reivindicaciones.

Ejemplos de preparación:

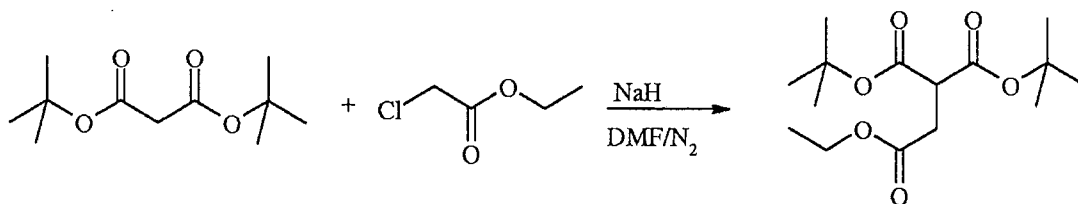
1. Preparación de 6-(5-cloropiridin-2-il)-2-pent-2-ynil-4,5-
dihidropiridazin-3(2H)-ona (Compuesto 3)

20

25



A. 2-Etil etano-1,1,2-tricarboxilato de 1,1-di-ter-butilo



5

A un frasco seco de 1000 ml con agitador magnético, entrada de nitrógeno, embudo adicional y termómetro se le cargaron 9.3 gramos (g) de hidruro de sodio al 60% (0.231 moles) y aproximadamente 400 mililitros (mL) de dimetil formamida (DMF) seca. La pasta se enfrió a una temperatura de 5°C con un baño de agua de hielo, y se agregaron en forma de gotas 50 g de malonato de di-t-butilo (0.231 mol) en aproximadamente 25 mL de DMF seco en un rango que mantuvo la temperatura debajo de 10°C (ocurre aproximadamente a los 30 minutos, evolución de gas y una cantidad equitativa de generación de espuma). Se eliminó el baño de enfriamiento y la reacción se templó a temperatura ambiente durante aproximadamente 10 minutos, posteriormente se volvió a enfriar a una temperatura de 5°C. Se agregó posteriormente en forma de gotas cloroacetato de etilo (24.7 g; 0.231 moles) en aproximadamente 25 mL de DMF en un rango que mantuvo la temperatura debajo de 10°C (aproximadamente 10 minutos). La reacción se dejó templar lentamente a temperatura ambiente, mientras se agitó bajo nitrógeno durante la noche.

25

Se analizó una alícuota mediante GC, lo cual indicó

107

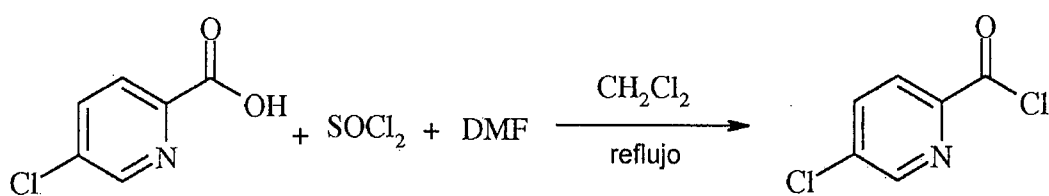
aproximadamente el 70% de producto deseado, con aproximadamente el 15% dialquilado y 15% no alquilado. La reacción se extinguió cuidadosamente con aproximadamente 200 mL de agua y se extrajo con 3 X 100 mL de éter dietílico.

5 El extracto de éter combinado se lavó con 100 mL de agua, 100 mL de una solución de cloruro de sodio acuosa saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y desprendió. Se produjeron 63 g de un líquido amarillento el cual se destiló en fracciones en -0.5 mm Hg. Las fracciones puras se

10 combinaron para producir 41 g de un líquido incoloro claro el cual fue el 97% puro mediante GC. Los datos RMN son como se indica a continuación: 300 MHz ^1H RMN (CDCl_3 , TMS=0 ppm) 1.25 (t, 3H); 1.48 (s, 18H); 2.05 (d, 2H); 3.65 (t, 1H); 4.15 (q, 2H). La muestra se almacenó en el refrigerador y tuvo el 59%

15 de rendimiento aislado.

B. Cloruro de 5-Cloropiridin-carbonilo



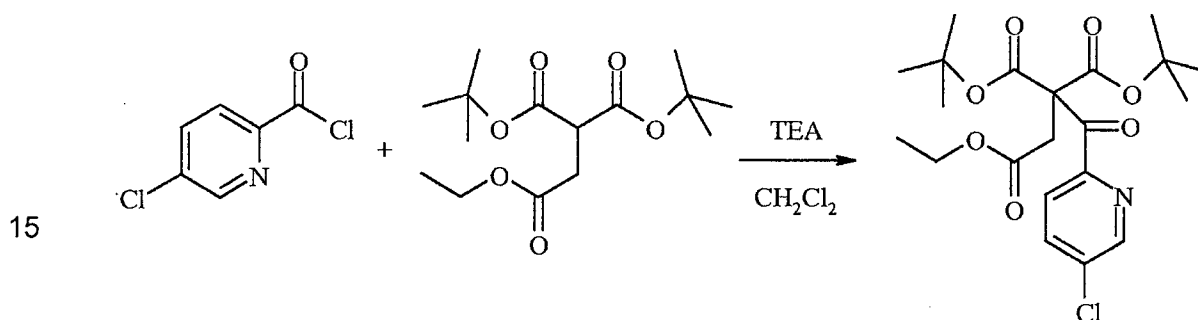
20

A un frasco seco de fondo redondo seco de 250 mL equipado con agitador magnético y condensador de reflujo, se le cargaron 5 g de ácido 5-cloropiridin-2-carboxílico (0.0317 moles), 100 mL de de cloruro de metileno y 5 gotas de DMF

25 como un catalizador. Parte del sólido no se disolvió. Se agregó

cloruro de tionilo (10 mL; 0.137 moles) en una porción, y la reacción se sometió a reflujo durante un total de 7 horas. Después de enfriarse, la reacción se desprendió hasta secarse y se aislaron 5.1 g de un sólido color blanco. Los datos RMN son como se indica a continuación: 300 MHz ^1H RMN (CDC13, TMS=0 ppm) 1.25 (t, 3H); 1.48 (s, 18H); 2.05 (d, 2H); 3.65 (t, 1H); 4.15 (q, 2H). La muestra se almacenó en el refrigerador y tuvo un rendimiento aislado del 59%. La muestra se utilizó sin purificación adicional y tuvo un rendimiento aislado del 91%.

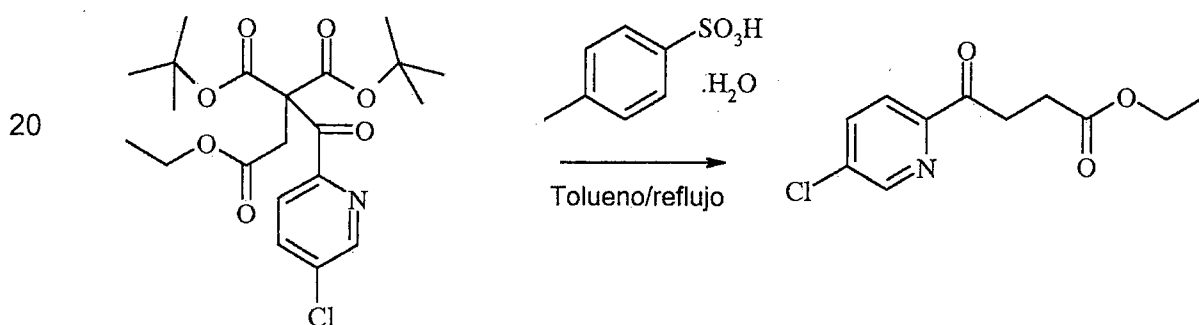
10 C. 2-Etil-2-(5-cloropiridin-2-il)-etano-1,1,2-tricarboxilato de 1,1-di-ter-butilo



A un frasco seco de 500 mL equipado con agitador magnético, entrada de nitrógeno, embudo adicional y termómetro se le cargaron 8.6 g de 2-etil etano-1,1,2-tricarboxilato de 1,1-di-ter-butilo (0.028 mol), 200 mL de de cloruro de metileno y 7.9 mL de trietil amina. La solución se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente como 5.0 g de cloruro de 5-cloropiridin-2-carbonilo (0.028 moles) disuelto en aproximadamente 5 mL de de cloruro de metileno que se agregó en forma de gotas en un rango que mantuvo la temperatura

debajo de 30°C. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Se analizó una alícuota mediante GC, lo cual indicó que la reacción estaba esencialmente completa. Los contenidos del frasco se transfirieron a un embudo de separación de 1000 mL, y se agregaron 200 mL adicionales de cloruro de metileno. La solución de cloruro de metileno se lavó con 2 X 100 mL de agua, 100 mL de una solución de cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y desprendió para producir 9.9 g de un líquido amarillo pálido el cual fue predominantemente el producto deseado. Los datos RMN son como se indica a continuación: 300 MHz ^1H RMN (CDC13, TMS=0 ppm) 1.25 (t, 3H); 1.48 (s, 18H); 3.50 (s, 2H); 4.15 (q, 2H); 7.85 (d, 1H); 8.10 (d, 1H); 8.6 (s, 1H). La muestra se utilizó sin purificación adicional y tuvo el 80% de rendimiento aislado.

D. 4-(5-Cloropiridin-2-il)-4-oxobutanoato de etilo



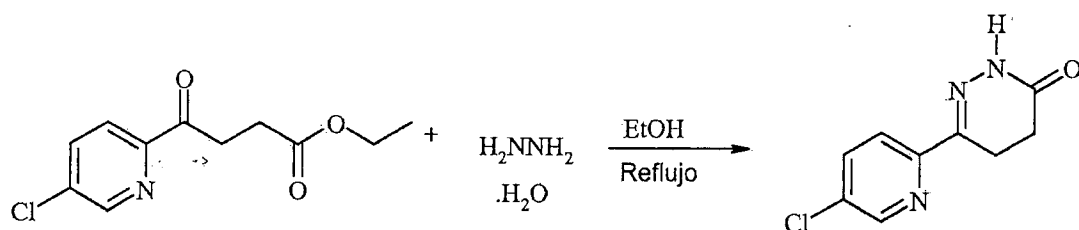
A un frasco de fondo redondo seco de 250 mL equipado con agitador magnético y condensador de reflujo se le cargaron

25

9.9 g de 2-etil-2-(5-cloropiridin-2-il)-etano-1,1,2-tricarboxilato de 1,1-di-ter-butilo (0.0224 moles), 150 mL de tolueno y 1.0 g de monohidrato de ácido p-tolueno sulfónico (0.0052 mol). La reacción se calentó a reflujo, y se continuó con el reflujo hasta
5 que no se detectó material de partida mediante GC y TLC (total de aproximadamente 5 horas). La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en aproximadamente 200 mL de agua. La reacción se extractó con 3 X 100 mL de éter etílico, y el extracto orgánico combinado se lavó con 100 mL de agua,
10 100 mL de una solución de cloruro de sodio acuoso saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y desprendió para producir 9.2 g de un líquido oscuro el cual pareció ser una mezcla del producto deseado y tolueno (aproximadamente 40% de cetoéster mediante RMN). Los datos RMN son como se
15 indica a continuación: 300 MHz ^1H RMN (CDC13, TMS=0 ppm) 1.30 (t, 3H); 2.80 (t, 2H); 3.60 (t, 2H), 4.20 (q, 2H); 7.85 (d, 1H); 8.10 (d, 1H); 8.70 (s, 1H). La muestra se utilizó sin purificación adicional. Rendimiento estimado ~ 70%.

E. 6-(5-Cloropiridin-2-il)-4,5-dihidropiridazin-3(2H)-ona

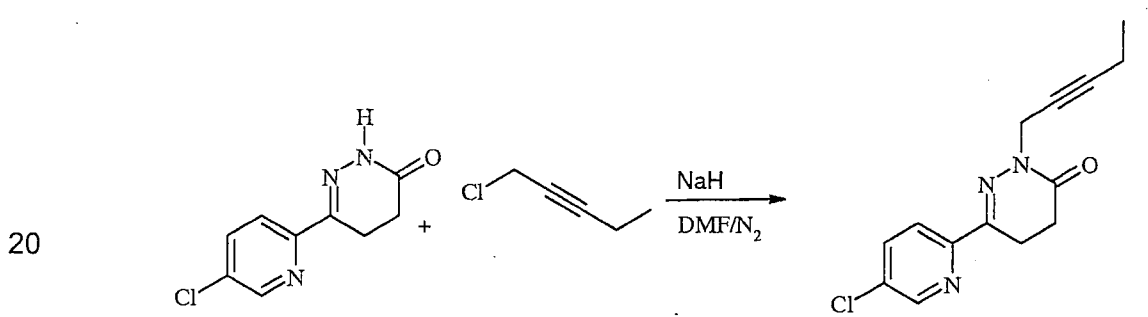
20



A un frasco seco de 200 mL equipado con agitador
25 magnético, y condensador de reflujo se le cargaron 3.7 g de 4-

(5-cloropiridin-2-il)-4-oxobutanoato de etilo (0.0153 mol), 75 mL etanol, y 0.8 g de hidrato de hidrazina (0.0168 moles). La reacción se calentó a reflujo durante aproximadamente 2 horas. Se analizó una alícuota mediante GC lo cual indicó que no
 5 había material de partida restante, y un producto mayor. La reacción se enfrió y se vertió en aproximadamente 200 mL de agua para producir un sólido color marrón el cual se recolectó mediante filtración al vacío, se lavó con agua, hexano y se secó durante la noche *in vacuo* a una temperatura de 40°C. Se
 10 aislaron 2.6 g de un sólido color marrón. Los datos RMN son como se indica a continuación: 300 MHz ^1H RMN (CDC13, TMS=0 ppm) 2.65 (t, 2H); 3.22 (t, 2H), 7.75 (d, 1H); 8.00 (d, 1H); 8.60 (s, 1H); 8.70 (bs, 1H). La muestra se almacenó en el refrigerador y tuvo un rendimiento aislado del 81%.

15 F. 6-(5-cloropiridin-2-il)-2-pent-2-inil-4,5-dihidropiridazin-3(2H)-ona



A un frasco de 3 cuellos de 100 mL equipado con agitador magnético, embudo adicional, y entrada de nitrógeno se le cargaron 200 miligramos (mg) de 6-(5-cloropiridin-2-il)-4,5-
 25 dihidropiridazin-3(2H)-ona (0.95 mmoles), 3.8 mg de hidruro de

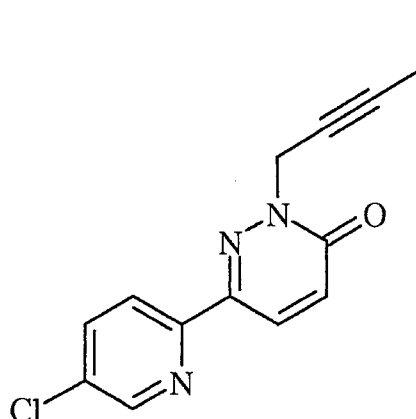
sodio al 60% (dispersión en aceite) (0.95 mmoles), y 20 mL de DMF seco. La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 30 minutos a temperatura ambiente seguido de la adición en forma de gotas de 0.1 ml de cloruro de pentilo
5 (0.95 mmoles) en aproximadamente 5 mL de DMF seco. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, y se revisó mediante TLC y GC la mañana siguiente. No permaneció material de partida, y se formó un nuevo producto. La reacción se vertió en aproximadamente 100 mL de agua, y se extrajo
10 con 3 X 50 mL de acetato de etilo. El extracto de éter combinado se lavó con 100 mL de agua, 100 mL de una solución de cloruro de sodio acuosa saturada, se secó y se desprendió para producir 240 mg de un rendimiento aislado del 92% de un sólido color marrón.

15 Los datos RMN son como se indica a continuación: 300 MHz ¹H RMN (CDC13, TMS=0 ppm) 1.15 (t, 3H); 2.20 (m, 2H); 2.60 (t, 2H); 3.25 (t, 2H); 4.70 (s, 2H); 7.75 (d, 1H); 8.15 (d, 1H); 8.50 (s, 1H).

Ejemplo 2

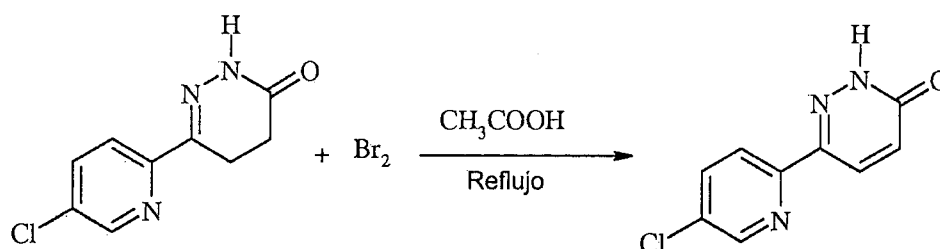
20 Preparación de 6-(5-cloropiridin-2-il)-2-pent-2-il)-2-pent-2-ilpiridazin-3(2H)-ona (Compuesto 8 Método I)

5



A. 6-(5-Cloropiridin-2-il)piridazin-3(2H)-ona

10

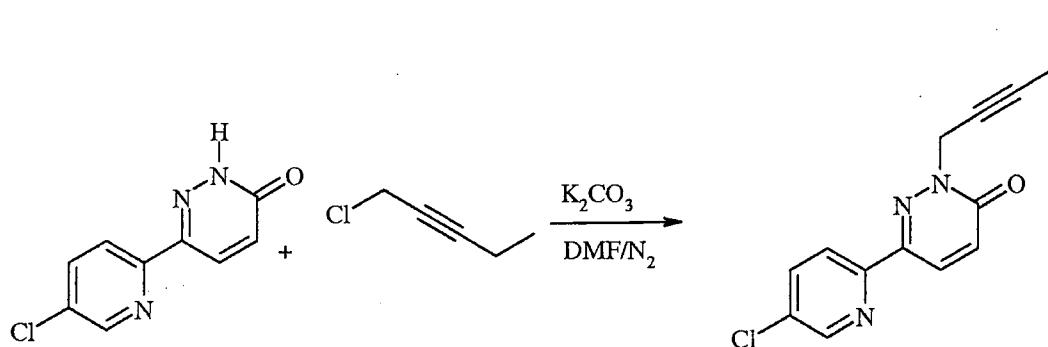


A un frasco seco de 100 mL equipado con agitador magnético y condensador de reflujo se le cargaron 2.0 g de 6-(5-cloropiridin-2-il)-4,5-dihidropiridazin-3(2H)-ona (0.00955 moles) y aproximadamente 25 mL de ácido acético glacial (no se disolvió parte del sólido). Se agregó bromo (0.5 mL; 0.00955 moles) en una porción, y la reacción se calentó lentamente a reflujo. Después de aproximadamente 15 minutos en reflujo, se descargó el color. Se analizó una alícuota mediante TLC lo cual reveló que no permanecía material de partida, y se formó un producto mayor. La reacción se enfrió y agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en aproximadamente 300 mL de agua, y se agitó para producir un sólido color marrón el cual se recolectó mediante filtración al

vacío, se lavó con agua, hexano y se secó *in vacuo* a una temperatura de 40°C durante la noche. Se aislaron 1.9 g de un sólido color marrón. Los datos RMN son como se indica a continuación: 300 MHz ^1H RMN (DMSO d-6, TMS=0 ppm) 7.10 (d, 1H); 7.75 (d, 1H); 8.11 (d, 1H) 8.70 (d, 1H); 13.4 (bs, 1H). La muestra tuvo un rendimiento aislado del 96%.

B.

10



A un frasco de 3 cuellos de 100 mL equipado con agitador magnético, embudo adicional y entrada de nitrógeno se le cargaron 150 miligramos (mg) de 6-(5-cloropiridin-2-il)piridazin-3(2H)-ona (0.72 mmoles), 200 mg de carbonato de potasio (1.44 mmoles), y 20 mL de DMF seco. La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 30 minutos a temperatura ambiente seguido de la adición en forma de gotas de 82 mg de cloruro de pentinilo (0.8 mmoles) en aproximadamente 2 mL de DMF seco. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, y se revisó mediante TLC y GC la mañana siguiente. No permaneció material de partida, y se formó un nuevo producto. La reacción se vertió en aproximadamente 100 mL de agua, y se

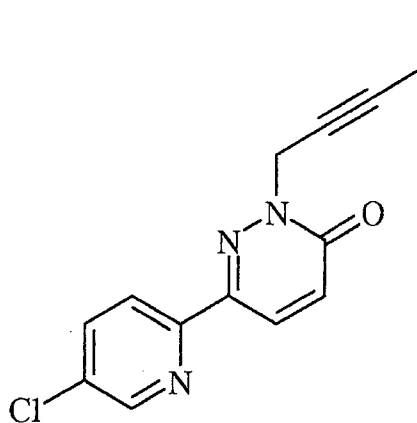
extractó con 3 X 50 mL de éter etílico. El extracto de éter combinado se lavó con 100 mL de agua, 100 mL de una solución de cloruro de sodio acuoso saturada, se secó y desprendió para producir 175 mg de un sólido color marrón. Los datos RMN son como se indica a continuación: 300 MHz ^1H RMN (CDC13, TMS=0 ppm) 1.15 (t, 3H); 2.20 (m, 2H); 4.95 (s, 2H); 7.05 (d, 1H); 7.75 (d, 1H); 8.15 (d, 1H); 8.30 (d, 1H); 8.50 (s, 1H). La muestra tuvo un rendimiento aislado de 89% y fue el >95% puro mediante GC.

10 Ejemplo 3

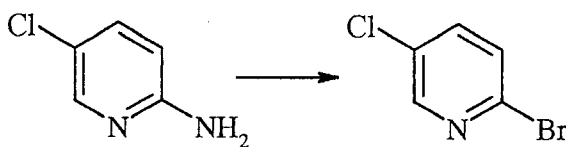
6-(5-cloropiridin-2-il)-2-pent-2-inilpiridazin-3(2H)-ona

(Compuesto 8, método II)

15



20 A. 2-Bromo-5-cloropiridina

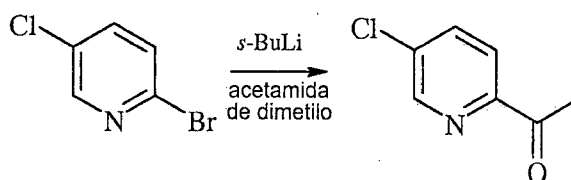


25 Se adaptó un frasco de fondo redondo de tres cuellos de

1000 mL, con un agitador de transmisión de aire, un termómetro y un embudo adicional. El embudo de adición se tapó con sello con un adaptador de entrada conectado a una trampa de retrosucción de un litro la cual se ventiló a dos trampas de frotado con una solución de sulfito de sodio al 7%. El frasco se cargó con 280 mL de HBr concentrado (48%). Se agregó 2-amino-5-cloropiridina (42.4 gramos, 329 mmol) en pequeñas porciones en un rango tal que la temperatura no excediera a 28°C. Se utilizó un baño de hielo/sal para enfriar la reacción a una temperatura de 5°C y se agregó bromo (45 ml, d = 3.1, g/ml, 87.5 mmol) en porciones, de modo que la temperatura no excediera 10°C. Después de cinco minutos de agitación, la temperatura se disminuyó a 5°C y se agregó en forma de gotas en 90 minutos una solución de nitrito de sodio (56.8 gramos, 820 mmol) en aproximadamente 130 mL de agua, en un rango tal que la temperatura de reacción no excediera 10°C. Se observó la eliminación de gases del bromo de nitrógeno durante la adición. La reacción se dejó en agitación durante una hora a una temperatura de 5 a 10°C. Posteriormente, se agregó en forma de gotas NaOH acuoso al 50% (d= 1.52 g/ml, aproximadamente 160 ml) en 90 minutos en un rango tal que la temperatura de reacción no excediera a 10°C. Se extrajo la pasta de reacción básica con 600 mL de éter (no se disolvió parte del sólido no cristalino y se eliminó con un agente de secado mediante filtración). Se enfrió el extracto de éter en un

baño de agua de hielo y se lavó con 200 mL de una solución de bisulfito de sodio saturada hasta que se hizo neutral para el papel de yoduro de almidón. El extracto orgánico se lavó con 100 mL de una solución de cloruro de sodio saturada, se dejó
5 con MgSO_4 , y concentró bajo presión reducida para producir un sólido volátil. El baño de agua se mantuvo a una temperatura debajo de 30°C durante el desprendimiento. El producto puede desaparecer si se seca en un horno de vacío. El rendimiento fue de 57.2 gramos, y la pureza fue de 95% mediante GC. Los datos
10 RMN son como se indica a continuación: 300 MHz ^1H RMN (CDC13, TMS= 0 ppm) 7.20 (d, 1H); 7.80 (d, 1H); 8.45 (s, 1H).

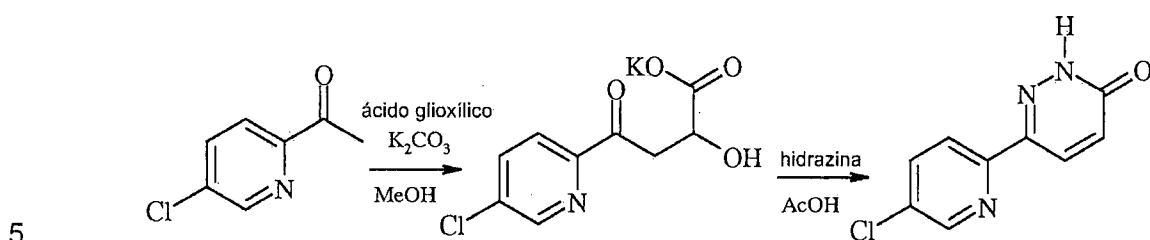
B. 2-Acetil-5-cloropiridina



15

Se equipó un frasco de 4 cuellos de dos litros con un agitador operado con aire superior, un termómetro de baja temperatura y un embudo de adición de 250 mL. Se enjuagó el envase de reacción durante la noche con nitrógeno. Se cargó
20 una solución de ciclohexano 1.3 M de s-butilitio (222 ml, 0.289 mol) al embudo de adición con una cánula. Se cargaron 2-bromo-4-cloropiridina (57.72 g; 0.30 mol) y 600 mL de éter anhidro al frasco y posteriormente se enfriaron en un baño de acetona/hielo seco. La temperatura de la pasta resultante fue
25 de -76°C . Se agregó en forma de gotas s-butillitio en un rango

para mantener la temperatura en -74°C o menor. La adición tomó 1.5 horas. Cuando la adición se completó, el embudo de adición se enjuagó con 20 mL de éter anhidro, posteriormente se cargó con 30.7 mL de dimetilacetamida (0.330 mol) y 30 mL de éter anhidro. Diez minutos después de la adición de 5-butillitio, se agregó en forma de gotas la solución de dimetilacetamida a la mezcla de reacción, manteniendo nuevamente la temperatura en 74°C o menos. Esta adición tomó aproximadamente 40 minutos. La mezcla de reacción se mantuvo a una temperatura de -76°C durante una hora después de que se completó la adición de dimetilacetamida, entonces el baño se eliminó y la temperatura se dejó templar a -30°C . A esta temperatura, el baño frío se reemplazó y la reacción se extinguió con 200 mL de 3 N HCl. La mezcla de reacción se dejó templar a temperatura ambiente. Se separó la capa de éter, se lavó con agua y salmuera saturada; se secó sobre MgSO_4 y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en cloruro de metileno, se hizo pasta con un peso equivalente de gel de sílice, se filtró a través de celita y se concentró bajo presión reducida. El sólido resultante fue un color naranja. El producto se recrystalizó a partir de hexano para proporcionar 29.35 g del producto como un sólido color naranja/marrón. Los datos RMN son como se indica a continuación: 300 MHz ^1H RMN (CDCl_3 , TMS=0 ppm) 2.70 (s, 3H); 7.85 (d, 1H); 7.95 (d, 1H); 8.63 (s, 1H).

C. 6-(5-cloro-2-piridil)-piridazin-3-ona

A una pasta de 5.05 g de 2-acetil-5-cloropiridina (32.4 mmol) en 36 mL de metanol a temperatura ambiente se le agregaron 60 mL de agua y 4.8 g de ácido glioxílico al 50% (32.4 mmol). Se agregó cuidadosamente (generación de

10 espuma) carbonato de potasio 8.96 g, 2 equivalentes), y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Al siguiente día, la pasta se desprendió parcialmente en el vaporizador rotatorio, para eliminar el metanol (temperatura de baño máxima de 30°C). la

15 pasta se transfirió a un embudo de separación y se extrajo dos veces con cloruro de metileno. La fase acuosa se transfirió nuevamente a un frasco de fondo redondo y se trató cuidadosamente con 13.7 mL de ácido acético (generación de espuma) seguido de 1.9 g de hidrato de hidrazina (38 mmol). La

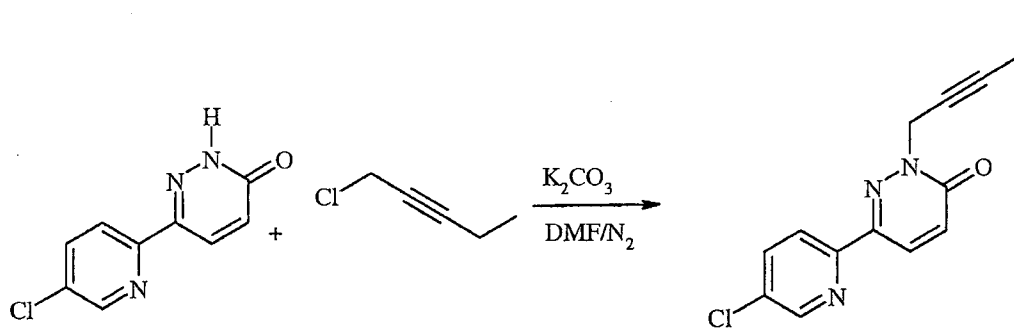
20 mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 2 horas. Se volvió muy oscura. Cuando se enfrió, se agregó cuidadosamente carbonato de potasio hasta que el pH fue de 7. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, posteriormente se filtró y se lavó con agua. Los sólidos se secaron en un horno de

25 vacío a una temperatura de 50°C. El producto fue 4.13 g de un

sólido negro fino. Los datos RMN son como se indica a continuación: 300 MHz ^1H RMN (DMSO d-6, TMS=0 ppm) 7.10 (d, 1H); 7.75 (d, 1H); 8.11 (d, 1H) 8.70 (d, 1H); 13.4 (bs, 1H). El rendimiento de la piridazinona fue del 61%.

5 D. 6-(5-cloropiridin-2-il)-2-pent-2-inilpiridazin-3(2H)-ona

10



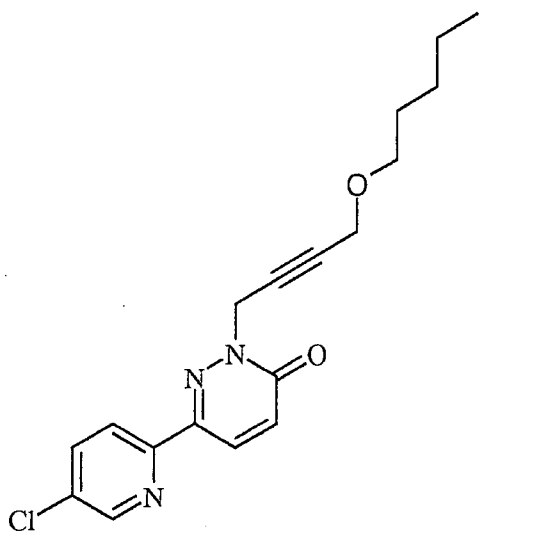
Como en el Ejemplo 2 B.

Ejemplo 4

6-(5-cloropiridin-2-il)-2-[4-(pentiloxi)but-2-inil]piridazin-3(2H)-

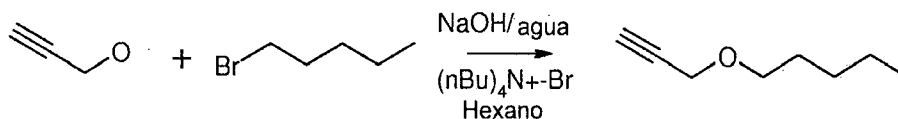
15 ona (Compuesto 9)

20



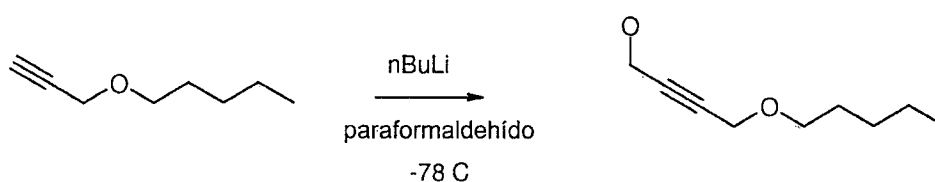
A. 3-(pentiloxi)prop-1-ino

25



A un frasco de 3 cuellos de 500 mL equipado con un
 5 agitador magnético, embudo de adición y termómetro se le
 cargaron 140 gramos (g) de hidróxido de sodio al 50% en agua
 (1.75 mol), 1.88 g de bromuro de tetrametilamonio (5.83 mmol),
 y 120 mL de hexano seco. La mezcla de reacción se agitó
 rápidamente a temperatura ambiente seguido de la adición en
 10 forma de gotas de 13 g (0.232 moles) de alcohol propargílico y
 43,16 ml (0.35 moles) de bromuro de n-pentilo. La reacción se
 sometió a reflujo durante 3 horas, después de lo cual se
 formaron fases cuando se detuvo la agitación. Se recolectó la
 parte superior (orgánica) mediante un embudo de separación, y
 15 este material se destiló a presión atmosférica. Se combinaron
 las fracciones más puras para producir 28.2 g de un líquido
 color amarillo pálido claro el cual fue consistente con la
 molécula objetivo al momento del análisis mediante ^1H RMN.
 Los datos RMN son como se indica a continuación: 300 MHz ^1H
 20 RMN (CDCl₃, TMS=0 ppm) 0.95 (m, 3H); 1.33 (m, 4H); 1.55 (m,
 2H); 2.40 (s, 1H); 3.50 (m, 2H); 4.15 (s, 2H).

B. 4-(pentiloxi)but-2-in-1-ol

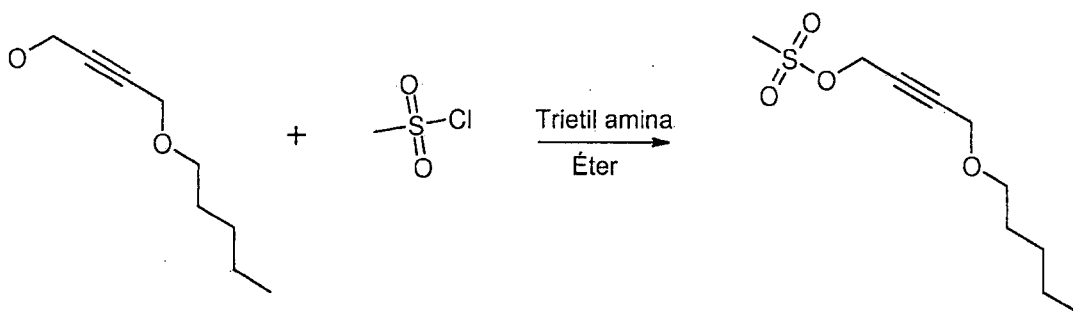


A un frasco de 3 cuellos de 500 mL equipado con agitador magnético, embudo de adición y entrada de nitrógeno se le cargaron 10 gramos (g) de 3-(pentiloxi)prop-1-ina (0.72 mmol), y 140 mL de éter dietílico seco. La mezcla de reacción se enfrió a una temperatura de -78°C con agitación seguido de adición en forma de gotas de 37.5 mls (60 mmol) de una solución de n-Butil litio 1.6M en hexano. La temperatura se ajustó a 0°C y se agregaron 5.4 g (180 mmol) de paraformaldehído sólido. Posteriormente la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregaron éter y agua a la mezcla y la capa de éter se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo vacío en un evaporador giratorio. Se aislaron 9.44 g de un líquido incoloro, lo cual fue consistente con la estructura deseada al momento del análisis mediante 300 MHz ^1H RMN.

Los datos RMN son como se indica a continuación: 300 MHz ^1H RMN (CDC13, TMS=0 ppm) 0.95 (m, 3H); 1.35 (m, 4H); 1.60 (m, 2H); 2.6 (bs, 1H); 3.50 (m, 4H); 4.15 (s, 2H).

C. 4-(pentiloxi)but-2-ynil metanosulfonato

20



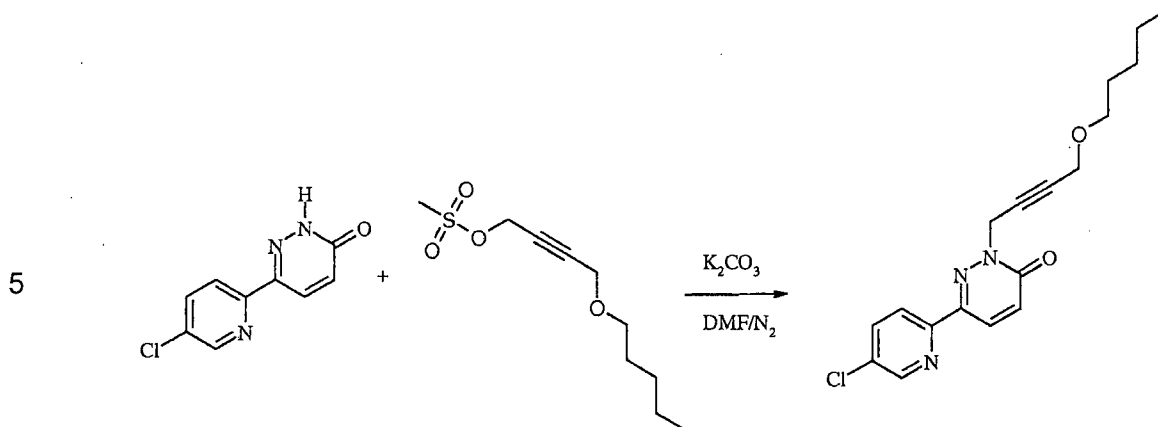
25

A un frasco de 3 cuellos de 300 mL equipado con agitador

magnético, embudo de adición y entrada de nitrógeno se le cargaron 7.42 gramos (g) de 4-(pentiloxi)but-2-in-1-ol (0.45 mmol), 70 mL de éter etílico seco, y 6.8 g (68 mmoles) de trietilamina anhidro . La mezcla de reacción se enfrió a una temperatura de 5°C con agitación seguido de la adición en forma de gotas de 4.95 g (43 mmol) de cloruro de metano sulfonilo en 7 mls de éter etílico. La temperatura se ajustó a 0°C y se agregaron 5.4 g (180 mmol) de paraformaldehído sólido. Posteriormente la mezcla se agitó a una temperatura de 10°C a 15°C durante 6 horas, posteriormente se diluyó con otros 40 mls de éter y 70 mls de agua. Se separó la fase orgánica y se lavó con agua y salmuera, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se filtró y concentró bajo vacío en un evaporador giratorio. Se aislaron 9.5 g de un líquido incoloro claro el cual fue consistente con la estructura deseada al momento del análisis mediante 300 MHz ¹H RMN.

Los datos RMN son como se indica a continuación: 300 MHz ¹H RMN (CDC13, TMS=0 ppm) 0.90 (m, 3H); 1.35 (m, 4H); 1.55 (m, 2H); 3.15 (s, 3H); 3.50 (m, 2H); 4.20 (s, 2H); 4.90 (s, 2H).

D. 6-(5-cloropiridin-2-il)-2-[4-(pentiloxi)but-2-inil]piridazin-3(2H)-ona



A un frasco de 3 cuellos de 100 mL equipado con un agitador magnético, embudo de adición y entrada de nitrógeno se le cargaron 2.13 gramos (g) de 6-(5-cloropiridin-2-il)piridazin-3(2H)-ona (10.3 mmol), 2.20 g de carbonato de potasio (16 mmol), y 50 mL de DMF seco. La mezcla de reacción se agitó durante otros 30 minutos aproximadamente a temperatura ambiente seguido de la adición en forma de gotas de 2.54 g de metanosulfonato de 4-(pentiloxi)but-2-inil (10.8 mmol) en aproximadamente 5 mL de DMF seco. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se revisó mediante TLC y GC la mañana siguiente. No permaneció material de partida, y se formó un nuevo producto. La reacción se vertió en aproximadamente 100 mL de agua, y se extrajo con 3 X 50 mL de éter etílico. El extracto de éter combinado se lavó con 100 mL de agua, 100 mL de una solución de cloruro de sodio acuosa saturada, se secó, y se desprendió al producto crudo el cual se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice. Las fracciones puras se combinaron y

concentraron bajo vacío en un evaporador giratorio para producir 1.3 g de un sólido color blanco. Los datos RMN son como se indica a continuación: 300 MHz ^1H RMN (CDC13, TMS=0 ppm) 0.90 (m 3H); 1.30 (m, 4H); 1.55 (m, 2H); 3.45 (t, 2H); 4.15 (s, 2H); 5.05 (s, 2H); 7.05 (d, 1H); 7.75 (d, 1H); 8.15 (d, 1H); 8.30 (d, 1H); 8.55 (s, 1H).

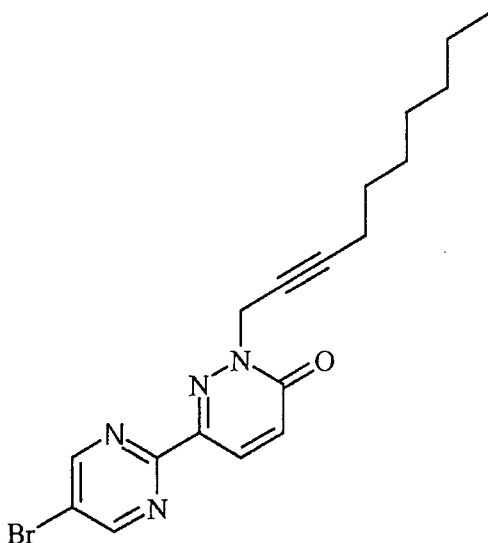
Ejemplo 5

6-(5-bromopirimidin-2-il)-2-dec-2-inilpiridazin-3(2H)-ona

(Compuesto 34)

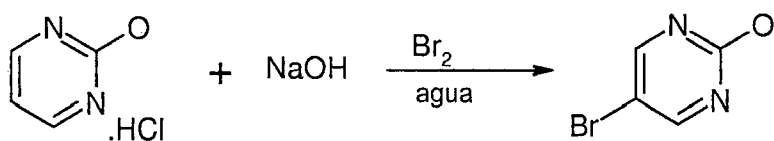
10

15



A. 5-bromopirimidin-2-ol

20

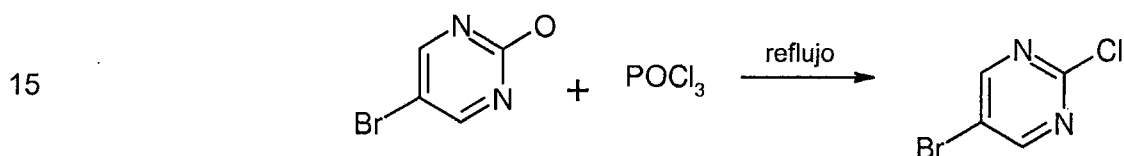


25

A un frasco de 3 cuellos de 500 mL equipado con un agitador magnético, embudo de adición y termómetro se le cargaron 6.63 gramos (g) de clorhidrato de pirimidin-2-ol (50

mmol), y 250 mL de agua. Posteriormente se agregaron 8.33 ml (50 mmol) de NaOH acuoso 6M, seguido de la adición en forma de gotas de 9.0 g (56 mmol) de bromo durante 15 minutos. La reacción se agitó durante aproximadamente 30 minutos a temperatura ambiente. Se agregaron unas cuantas gotas de solución de bisulfito de sodio para descargar el bromo residual, posteriormente se desprendió hasta secarse. Se disolvió un residuo en etanol caliente, se filtró y suspendió para producir 5.75 g de un sólido el cual fue consistente con el compuesto del título al momento del análisis mediante RMN. Los datos RMN son como se indica a continuación: 300 MHz ^1H RMN (DMSO- d_6 , TMS=0 ppm) 8.45 (s 2H);

B. 5-bromo-2-cloropirimidina

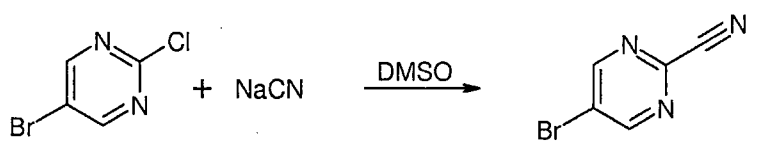


A un frasco de 1 cuello de 100 mL 1 equipado con agitador magnético, condensador de reflujo y termómetro se le cargaron 5.75 gramos (g) de 5-bromopirimidin-2-ol (32.8mmol), y 50 mL de oxiclورو fosforoso. La solución se calentó a reflujo durante 2 horas, se enfrió y concentró bajo vacío en un evaporador giratorio. Se aislaron 6.3 g de un sólido color blanco el cual fue consistente con el compuesto del título al momento del análisis mediante RMN. Los datos RMN son como se indica a continuación: 300 MHz ^1H RMN (CDC13, TMS=0 ppm) 8.70 (s

2H);

C. 5-bromo-2-cloropirimidina

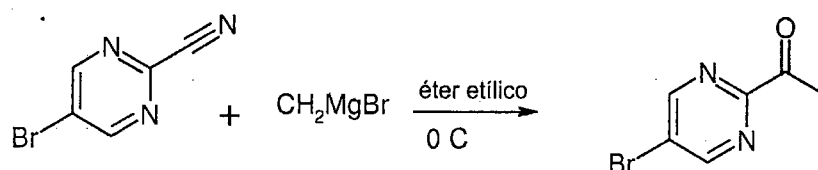
5



A un frasco de 1 cuello de 50 mL equipado con agitador magnético, entrada de nitrógeno y termómetro se le cargaron 3.16 gramos (g) de 5-bromo-2-cloropirimidina (16.3 mmol), y 20 mL de dimetilsulfóxido anhidro. La solución se enfrió a una temperatura de ~5°C (comenzó a congelarse), y se agregó en una porción el cianuro de sodio (0.8 g, 16.3 mmol). Se dejó templar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante otras 3 horas. Posteriormente la solución se vertió en -100 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y concentró bajo vacío en un evaporador giratorio. La cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) produjo 0.85 g de un sólido color blanco el cual fue consistente con el compuesto del título al momento de análisis mediante RMN. Los datos RMN son como se indica a continuación: 300 MHz ¹H RMN (CDC13, TMS=0 ppm) 8.95 (s 2H);

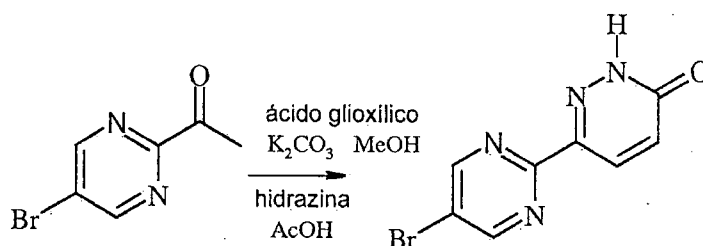
D. 1-(5-bromopirimidin-2-il)etanona

25



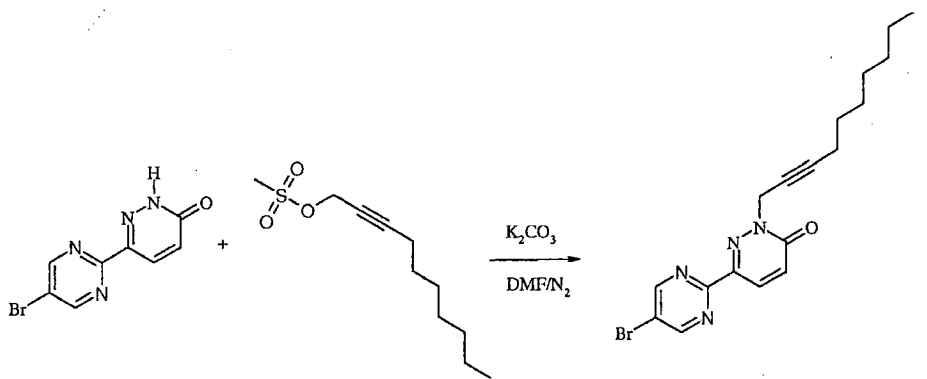
A un frasco de 1 cuello de 50 mL equipado con agitador magnético, entrada de nitrógeno y un termómetro se le cargaron 0.68 gramos (g) de 5-bromo-pirimidina-2-carbonitrilo (3.7 mmol), y 20 mL de éter anhidro. La solución se enfrió a una temperatura de $\sim 0^{\circ}\text{C}$, y se agregó en forma de gotas una solución de bromuro de magnesio de metilo 3,0 M en éter; 1.1 ml, 3.3 mmol). Se dejó templar lentamente a temperatura ambiente y se extinguió con una solución de cloruro de amonio acuoso. Se extrajo con 3 X 50 mls de éter y se lavó con salmuera. Se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo vacío sobre un evaporador giratorio. El producto crudo obtenido de esta forma se cromatografió sobre gel de sílice con acetato de etilo y hexano, produjo 0.22 g de un sólido blanco lo cual fue consistente con el compuesto del título al momento de análisis mediante RMN. Los datos RMN son como se indica a continuación: 300 MHz ^1H RMN (CDCl₃, TMS=0 ppm) 2.75 (s, 3H); 9.00 (s 2H).

E. 6-(5-bromopirimidin-2-il)piridazin-3(2H)-ona



A un frasco de 1 cuello de 50 mL equipado con agitador magnético, entrada de nitrógeno y termómetro se le cargaron 0.22 gramos (g) de 1-(5-bromopirimidin-2-il)etanona (1.09 mmol), 0.17 g (1.1 mmol) ácido glioxílico, y 2.5 mL de metanol y 2.5 mls de agua. A esta solución se le agregaron 0.3 g (2.2 mmol) de carbonato de potasio. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Posteriormente el metanol se concentró bajo vacío en un evaporador giratorio, y la solución acuosa se lavó dos veces con 5 mls de cloruro de metileno. A la solución acuosa posteriormente se le agregaron 0.6 mls de ácido acético y 0.07 g (1.4 mmol) de monohidrato de hidrazina. Esta solución se sometió a reflujo durante 2 horas, posteriormente se enfrió a una temperatura de 5 °C. El sólido resultante se recolectó mediante filtración al vacío para producir 30 mg de un sólido color café el cual fue consistente con el compuesto efectivo al momento del análisis mediante RMN. Los datos RMN son como se indica a continuación: 300 MHz ^1H RMN (CDC13, TMS=0 ppm) 2.75 (s, 3H); 9.00 (s 2H).

F. 6-(5-bromopirimidin-2-il)-2-dec-2-inilpiridazin-3(2H)-ona



A un frasco de 1 cuellos de 20 mL equipado con agitador magnético, y entrada de nitrógeno se le cargaron 30 miligramos (mg) de 6-(5-bromopirimidin-2-il)piridazin-3(2H)-ona (0.12 mmol), 33 mg de carbonato de potasio (0.24 mmol), y 5 mL de DMF seco. La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 30 minutos a temperatura ambiente seguido de la adición de 100 mg de metanosulfonato de dec-2-inil (0.43 mmol) en una porción. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se vertió en aproximadamente 10 mL de agua, y se extractó con 3 X 10 mL de acetato de etilo. El extracto orgánico combinado se lavó con 10 mL de agua, 10 mL de una solución de cloruro de sodio acuosa saturada, se secó y desprendió al producto crudo el cual se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (20% acetato de etilo/80% hexanos). Las fracciones puras se combinaron y concentraron bajo vacío en un evaporador giratorio para producir 6 g de un sólido blanco consistente con el compuesto del título al momento del análisis mediante RMN. Los datos RMN son como se indica a continuación: 300 MHz ¹H RMN (CDC13, TMS=0 ppm) 0.85 (m 3H); 1.25 (m, 6H); 1.60-1.65 (m, 4H); 2.15 (m, 2H); 5.05 (s, 2H); 7.05 (d, 1H); 8.35 (d, 1H); 9.00 (s, 2H).

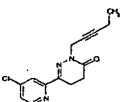
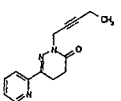
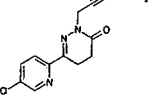
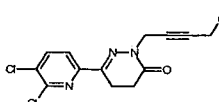
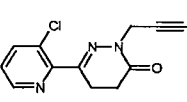
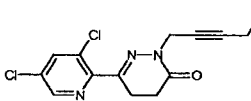
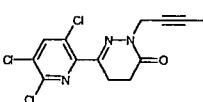
5

10

15

20

25

Compuesto	ESTRUCTURA	Método de preparación	Protón RMN
1		Como en el ejemplo 1	300 MHz ¹ H RMN (CDCl ₃ , TMS=0 ppm) 1.20 (t, 3H); 2.20 (m, 2H); 2.65 (t, 2H); 3.30 (t, 2H); 4.70 (s, 2H); 7.30 (m, 1H); 8.20 (s, 1H); 8.50 (s, 1H)
2		Como en el ejemplo 1	300 MHz ¹ H RMN (CDCl ₃ , TMS=0 ppm) 1.15 (t, 3H); 2.25 (m, 2H); 2.60 (t, 2H); 3.25 (t, 2H); 4.70 (s, 2H); 7.30 (d, 1H); 7.75 (t, 1H); 8.15 (d, 1H);
3		Ejemplo 1	300 MHz ¹ H RMN (CDCl ₃ , TMS=0 ppm) 1.15 (t, 3H); 2.20 (m, 2H); 2.60 (t, 2H); 3.25 (t, 2H); 4.70 (s, 2H); 7.75 (d, 1H); 8.15 (d, 1H); 8.50 (s, 1H).
4		Como en el ejemplo 1	300 MHz ¹ H RMN (CDCl ₃ , TMS=0 ppm) 1.10 (t, 3H); 2.20 (m, 2H); 2.60 (t, 2H); 3.20 (t, 2H); 4.65 (s, 2H); 7.80 (d, 1H); 8.10 (d, 1H)
5		Como en el ejemplo 1	300 MHz ¹ H RMN (CDCl ₃ , TMS=0 ppm) 1.10 (t, 3H); 2.15 (m, 2H); 2.60 (t, 2H); 3.15 (t, 2H); 4.60 (s, 2H); 7.25 (m, 1H); 7.85 (d, 1H); 8.55 (m, 1H)
6		Como en el ejemplo 1	300 MHz ¹ H RMN (CDCl ₃ , TMS=0 ppm) 1.10 (t, 3H); 2.15 (m, 2H); 2.60 (t, 2H); 3.15 (t, 2H); 4.60 (s, 2H); 7.85 (s, 1H); 8.50 (s, 1H)
7		Como en el ejemplo 1	300 MHz ¹ H RMN (CDCl ₃ , TMS=0 ppm) 1.10 (t, 3H); 2.15 (m, 2H); 2.60 (t, 2H); 3.15 (t, 2H); 4.60 (s, 2H); 7.90 (s, 1H)

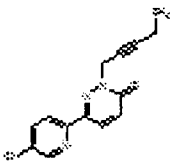
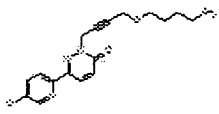
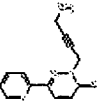
5

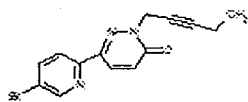
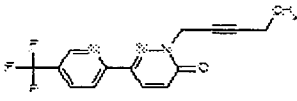
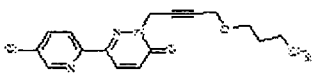
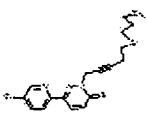
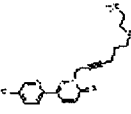
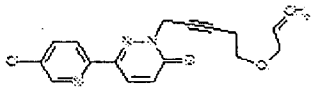
10

15

20

25

8		Ejemplo 3	300 MHz ¹ H RMN (CDCl ₃ , TMS=0 ppm) 1.15 (t, 3H); 2.20 (m, 2H); 4.95 (s, 2H); 7.05 (d, 1H); 7.75 (d, 1H); 8.15 (d, 1H); 8.30 (d, 1H); 8.50 (s, 1H).
9		Ejemplo 4	300 MHz ¹ H RMN (CDCl ₃ , TMS=0 ppm) 0.90 (m 3H); 1.30 (m, 4H); 1.55 (m, 2H); 3.45 (t, 2H); 4.15 (s, 2H); 5.05 (s, 2H); 7.05 (d, 1H); 7.75 (d, 1H); 8.15 (d, 1H); 8.30 (d, 1H); 8.55 (s, 1H).
10		Como en el ejemplo 3	300 MHz ¹ H RMN (CDCl ₃ , TMS=0 ppm) 0.85 (m 3H); 1.20-1.60 (m, 8H); 2.25 (m, 2H); 5.05 (s, 2H); 7.05 (d, 1H); 7.30 (m, 1H); 7.75 (t, 1H); 8.20 (d, 1H); 8.40 (d, 1H); 8.70 (d, 1H).
11		Como en el ejemplo 3	300 MHz ¹ H RMN (CDCl ₃ , TMS=0 ppm) 1.10 (t, 3H); 2.20 (m, 2H); 4.95 (s, 2H); 7.05 (d, 1H); 7.30 (m, 1H); 7.75 (t, 1H); 8.20 (d, 1H); 8.40 (d, 1H); 8.70 (d, 1H).
12		Como en el ejemplo 3	300 MHz ¹ H RMN (CDCl ₃ , TMS=0 ppm) 0.85 (m 3H); 1.15-1.60 (m, 10H); 2.25 (m, 2H); 5.05 (s, 2H); 7.05 (d, 1H); 7.30 (m, 1H); 7.80 (t, 1H); 8.20 (d, 1H); 8.40 (d, 1H); 8.65 (d, 1H).
13		Como en el ejemplo 3	300 MHz ¹ H RMN (CDCl ₃ , TMS=0 ppm) 0.90 (m 3H); 1.15-1.70 (m, 10H); 2.20 (m, 2H); 5.05 (s, 2H); 7.05 (d, 1H); 7.80 (t, 1H); 8.20 (d, 1H); 8.40 (d, 1H); 8.60 (s, 1H).

14		Como en el ejemplo 3	300 MHz ¹ H RMN (CDCl ₃ , TMS=0 ppm) 1.15 (t, 3H); 2.20 (m, 2H); 4.95 (s, 2H); 7.05 (d, 1H); 7.80 (d, 1H); 8.15 (d, 1H); 8.35 (d, 1H); 8.60 (s, 1H).
15		Como en el ejemplo 3	300 MHz ¹ H RMN (CDCl ₃ , TMS=0 ppm) 1.15 (t, 3H); 2.20 (m, 2H); 5.00 (s, 2H); 7.10 (d, 1H); 8.10 (d, 1H); 8.35 (m2H); 8.90 (s, 1H)
16		Como en el ejemplo 4	300 MHz ¹ H RMN (CDCl ₃ , TMS=0 ppm) 0.90 (t 3H); 1.35 (m, 2H); 1.55 (m, 2H); 3.45 (t, 2H); 4.15 (s, 2H); 5.05 (s, 2H); 7.05 (d, 1H); 7.75 (d, 1H); 8.15 (d, 1H); 8.30 (d, 1H); 8.55 (s, 1H).
17		Como en el ejemplo 4	300 MHz ¹ H RMN (CDCl ₃ , TMS=0 ppm) 0.90 (t 3H); 1.35 (m, 2H); 1.55 (m, 2H); 2.50 (m, 2H); 3.45 (t, 2H); 3.55 (t, 2H); 5.00 (s, 2H); 7.05 (d, 1H); 7.75 (d, 1H); 8.15 (d, 1H); 8.30 (d, 1H); 8.55 (s, 1H).
18		Como en el ejemplo 4	300 MHz ¹ H RMN (CDCl ₃ , TMS=0 ppm) 0.90 (t 3H); 1.55 (m, 2H); 1.75 (m, 2H); 2.30 (m, 2H); 3.35 (t, 2H); 3.50 (t, 2H); 5.00 (s, 2H); 7.05 (d, 1H); 7.75 (d, 1H); 8.15 (d, 1H); 8.30 (d, 1H); 8.55 (s, 1H).
19		Como en el ejemplo 4	300 MHz ¹ H RMN (CDCl ₃ , TMS=0 ppm) 2.50 (m 2H); 3.55 (t, 2H); 4.00 (d, 2H); 5.10 (s, 2H); 5.15 (dd, 2H); 5.90 (m, 1H); 7.05 (d, 1H); 7.75 (d, 1H); 8.15 (d, 1H); 8.30 (d, 1H); 8.55 (s, 1H).

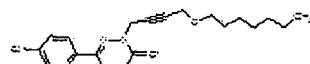
5

10

15

20

25

20		Como en el ejemplo 4	300 MHz ¹ H RMN (CDCl ₃ , TMS=0 ppm) 0.85 (t 3H); 1.30 (m, 6H); 1.56 (m, 4H); 3.45 (t, 2H); 4.15 (s, 2H); 5.05 (s, 2H); 7.05 (d, 1H); 7.70 (d, 1H); 8.15 (d, 1H); 8.30 (d, 1H); 8.55 (s, 1H).
21		Como en el ejemplo 4	300 MHz ¹ H RMN (CDCl ₃ , TMS=0 ppm) 0.90 (t 3H); 1.35 (m, 2H); 1.56 (m, 2H); 3.45 (t, 2H); 3.60 (m, 2H); 3.65 (m, 2H); 4.25 (s, 2H); 5.05 (s, 2H); 7.00 (d, 1H); 7.75 (d, 1H); 8.10 (d, 1H); 8.30 (d, 1H); 8.55 (s, 1H).
22		Como en el ejemplo 4	300 MHz ¹ H RMN (CDCl ₃ , TMS=0 ppm) 0.90 (t 3H); 1.60 (m, 2H); 3.45 (t, 2H); 3.60 (m, 2H); 4.25 (s, 2H); 5.05 (s, 2H); 7.05 (d, 1H); 7.75 (d, 1H); 8.15 (d, 1H); 8.30 (d, 1H); 8.55 (s, 1H).
23		Como en el ejemplo 4	300 MHz ¹ H RMN (CDCl ₃ , TMS=0 ppm) 0.85 (m 6H); 1.10 (m, 1H); 1.40 (m, 3H); 1.70 (m, 1H); 3.55 (m, 2H); 4.15 (s, 2H); 5.05 (s, 2H); 7.05 (d, 1H); 7.75 (d, 1H); 8.15 (d, 1H); 8.30 (d, 1H); 8.55 (s, 1H).
24		Como en el ejemplo 4	300 MHz ¹ H RMN (CDCl ₃ , TMS=0 ppm) 0.85 (t 3H); 1.25 (m, 8H); 1.55 (m, 2H); 3.50 (t, 2H); 4.15 (s, 2H); 5.00 (s, 2H); 7.05 (d, 1H); 7.75 (d, 1H); 8.15 (d, 1H); 8.30 (d, 1H); 8.55 (s, 1H).
25		Como en el ejemplo 3	300 MHz ¹ H RMN (CDCl ₃ , TMS=0 ppm) 5.10 (s, 2H); 5.50 (d, 1H); 5.70 (m, 2H); 7.05 (d, 1H); 7.75 (d, 1H); 8.15 (d, 1H); 8.35 (d, 1H); 8.60 (s, 1H).

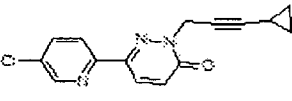
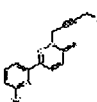
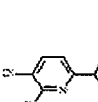
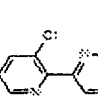
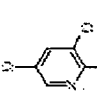
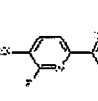
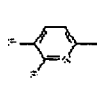
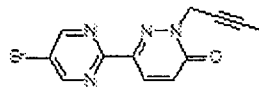
5

10

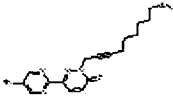
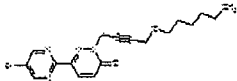
15

20

25

26		Como en el ejemplo 3	300 MHz ¹ H RMN (CDCl ₃ , TMS=0 ppm) 0.70-0.76 (m, 4H); 1.30 (m, 1H); 4.95 (s, 2H); 7.05 (d, 1H); 7.80 (d, 1H); 8.15 (d, 1H); 8.30 (d, 1H); 8.60 (s, 1H).
27		Como en el ejemplo 1	300 MHz ¹ H RMN (CDCl ₃ , TMS=0 ppm) 1.10 (t, 3H); 2.20 (m, 2H); 4.95 (s, 2H); 7.05 (d, 1H); 7.30 (d, 1H); 7.75 (m, 1H); 8.15 (d, 1H); 8.35 (d, 1H)
28		Como en el ejemplo 2	300 MHz ¹ H RMN (CDCl ₃ , TMS=0 ppm) 1.10 (t, 3H); 2.20 (m, 2H); 4.95 (s, 2H); 7.05 (d, 1H); 7.85 (d, 1H); 8.15 (d, 1H); 8.30 (d, 1H)
29		Como en el ejemplo 2	300 MHz ¹ H RMN (CDCl ₃ , TMS=0 ppm) 1.10 (t, 3H); 2.20 (m, 2H); 4.95 (s, 2H); 7.00 (d, 1H); 7.35 (m, 1H); 7.85 (m, 2H); 8.60 (d, 1H)
30		Como en el ejemplo 2	300 MHz ¹ H RMN (CDCl ₃ , TMS=0 ppm) 1.10 (t, 3H); 2.20 (m, 2H); 4.95 (s, 2H); 7.00 (d, 1H); 7.85 (m, 2H); 8.55 (s, 1H)
31		Como en el ejemplo 2	300 MHz ¹ H RMN (CDCl ₃ , TMS=0 ppm) 1.15 (t, 3H); 2.20 (m, 2H); 4.95 (s, 2H); 7.00 (d, 1H); 7.90 (t, 1H); 8.10 (d, 1H); 8.20 (d, 1H)
32		Como en el ejemplo 2	300 MHz ¹ H RMN (CDCl ₃ , TMS=0 ppm) 1.15 (t, 3H); 2.20 (m, 2H); 4.95 (s, 2H); 7.00 (d, 1H); 7.90 (t, 1H); 8.10 (dd, 1H); 8.20 (d, 1H)
33		Como en el ejemplo 5	300 MHz ¹ H RMN (CDCl ₃ , TMS=0 ppm) 1.10 (t, 3H); 2.20 (m, 2H); 5.05 (s, 2H); 7.10 (d, 1H); 8.35 (d, 1H); 8.95 (s, 2H).

5

34		Ejemplo 5	300 MHz ¹ H RMN (CDCl ₃ , TMS=0 ppm) 0.85 (m 3H); 1.25 (m, 6H); 1.60-1.65 (m, 4H); 2.15 (m, 2H); 5.05 (s, 2H); 7.05 (d, 1H); 8.35 (d, 1H); 9.00 (s, 2H).
35		Como en el ejemplo 5	300 MHz ¹ H RMN (CDCl ₃ , TMS=0 ppm) 0.85 (m 3H); 1.30 (m, 4H); 1.60-1.65 (m, 4H); 3.45 (t, 2H); 4.15 (s, 2H); 5.15 (s, 2H); 7.05 (d, 1H); 8.35 (d, 1H); 8.95 (s, 2H).

Los siguientes ejemplos prácticos ilustran diversos aspectos de la presente invención y no deberán ser construidos como limitaciones a las reivindicaciones.

Ejemplos Prácticos

Ejemplo 1. Inhibición de desaturasa de ácido graso Δ-9

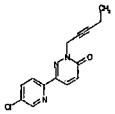
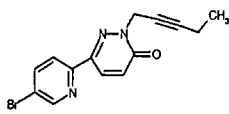
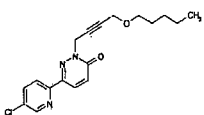
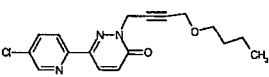
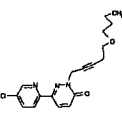
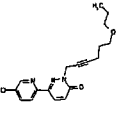
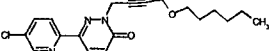
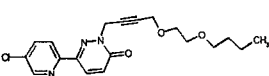
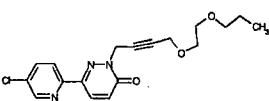
Se utilizó el siguiente método para preparar una enzima de desaturasa de ácido Δ-9 microsomal. Se inocularon dos frascos de 250 ml que contienen 100 ml cada uno de medio de extracto de glucosa-levadura (extracto de levadura 0.4% y glucosa 2%) con la cepa *Saccharomyces cerevisiae* 12341 obtenida de la Recolección de Cultivo tipo Americano, y se crecieron durante 48 horas a una temperatura de 30°C con agitación en 250 rpm. Las células se utilizaron para inocular un frasco de 4 litros que contiene 3.6 litros del medio. Las células se crecieron a una temperatura de 30°C con agitación suave en 90 rpm durante 24 horas. Las células se centrifugaron en 2,500 x G durante 5 minutos a una temperatura de 4°C, el pelet celular se lavó dos

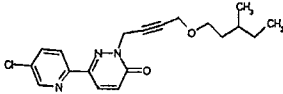
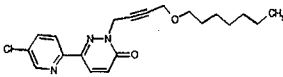
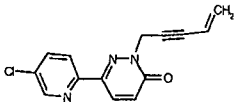
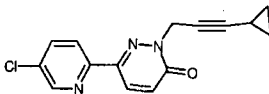
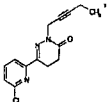
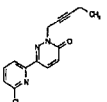
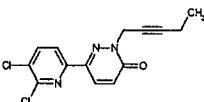
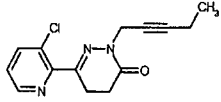
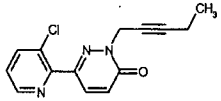
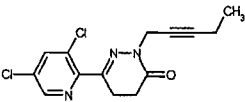
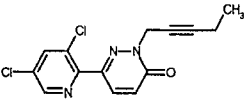
veces mediante suspensión en agua enfriada con hielo y re-centrifugación, posteriormente se volvieron a suspender en un volumen igual de amortiguador de fosfato de potasio 0.1 M frío, pH 7.2. Las células se lisaron mediante homogeinización en una
5 prensa French en una presión de salida de 18,000 psi, y el homogenado se centrifugó en 8,000 x G durante 20 minutos a una temperatura de 4°C. El sobrenadante se filtró a través de un tapón de lana de vidrio para eliminar la capa de lípido flotante y posteriormente se centrifugó en 100,000 x G durante
10 90 minutos a una temperatura de 4°C y el pelet microsomal resultante se suspendió en 10 ml de amortiguador de fosfato de potasio 0.1 M enfriado con hielo, pH 7.2, utilizando un homogeinizador Dounce para proporcionar una concentración de proteína de aproximadamente 10 mg/ml. La preparación se
15 congeló como alícuotas en hielo seco/metanol y se almacenó en una temperatura de -80°C.

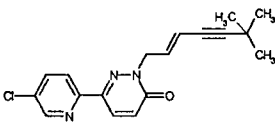
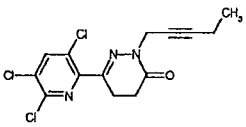
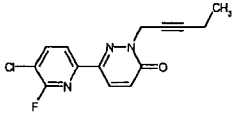
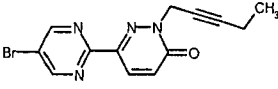
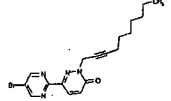
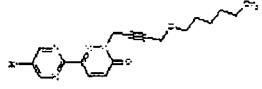
Se llevaron a cabo ensayos de desaturasa de ácido graso Δ -9 midiendo la desaturación de ^{14}C -palmitoil-CoA a ácido ^{14}C -palmitoleico utilizando 0.5 ml de mezclas de reacción que
20 contienen amortiguador de fosfato de potasio 0.1 M, pH 7.2, 1 mM NADH y 26 μM de ^{14}C -palmitoil-CoA (0.028 μCi por ensayo) en tubos de cultivo de vidrio de 13 X 100 mm. Los compuestos se agregaron a 5 μl de una solución en dimetilsulfóxido (DMSO), y se probaron en una serie de diluciones al doble. Los
25 reactivos se agregaron a los tubos de cultivo en hielo, y se

agregó al final la preparación de enzimas microsomales (0.2 mg de proteína). Los tubos se incubaron con agitación vigorosa en 200 rpm a una temperatura de 30°C durante 5 minutos, posteriormente la reacción se detuvo agregando 0.5 ml del dióxido de potasio al 10% en metanol/agua (90: 10, v/v). Los tubos se taparon con sello y se saponificaron calentando a una temperatura de 80°C durante 30 minutos. Se agregaron a cada tubo 6 M HCl (0.5 ml), seguido de 0.5 ml de ciclohexano. Los tubos se mezclaron vigorosamente y se centrifugaron brevemente en 2,000 rpm para facilitar la separación de fases. Se eliminó la capa de ciclohexano superior y se analizaron 100 µl mediante HPLC en una columna Supelcosil LC-18 (25 x 4.6 mm) con metanol-agua-ácido fosfórico (90:9.9:0.1, en volumen) como la fase móvil en un rango de flujo de 1 ml/minutos. Se utilizó un detector Packard A120 RAM para determinar las cantidades de radioactividad en las fracciones de ácido palmítico y palmitoleico. El porcentaje de inhibición de desaturación se determinó comparando la producción del ácido palmitoleico en ensayos que contienen el compuesto de prueba con la producción en ensayos que contienen DMSO solo. La concentración de compuesto de prueba que inhibió la producción de ácidopalmitoleico en un 50% (150) se determinó a partir de las curvas de respuesta-dosis. En la tabla 1 se presentan los valores 150 de los compuestos.

Tabla 1. Inhibición de desaturasa de ácido graso Δ-9

Estructura		I50 (µg/ml)
5		0.027
		0.033
		<0.039
10		0.008
		0.009
		0.018
15		0.01
		0.017
		0.066
		0.039
		
20		
25		

		0.152
		0.027
5		0.016
		0.135
10		>40
		16.82
15		0.081
		>40
20		>40
		>40
25		

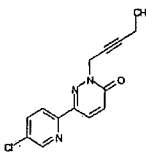
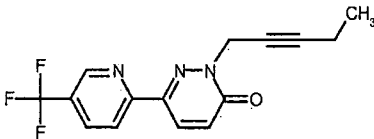
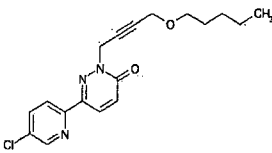
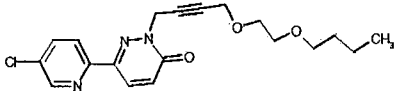
		>40
		
		>40
5		>40
		
		0.029
10		1.21
		0.034
		0.016
15		

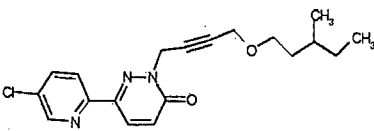
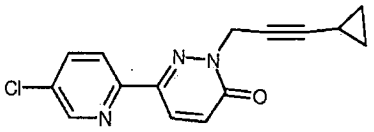
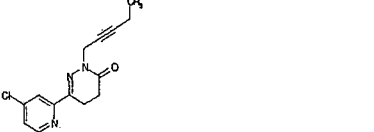
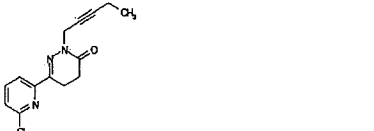
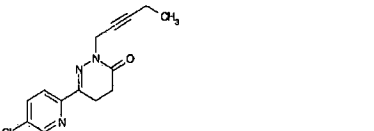
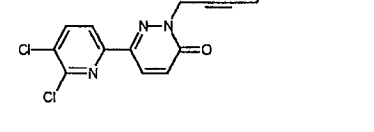
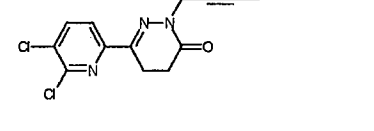
Ejemplo 2. Actividad hacia patógenos

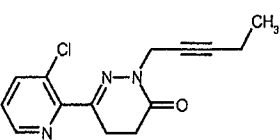
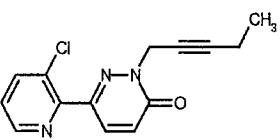
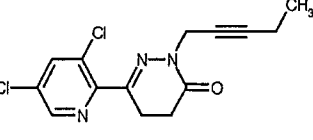
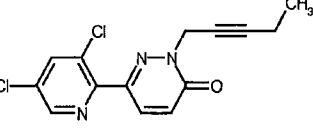
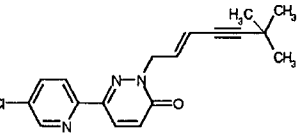
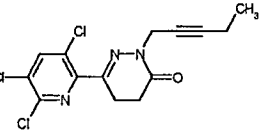
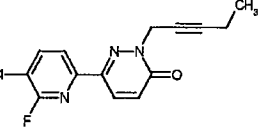
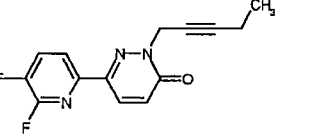
Se utilizó un medio de crecimiento con base de nitrógeno de glucosa-levadura que consiste en 20 g glucosa, 3 g de K_2HPO_4 , 3 g de KH_2PO_4 y 6.7 g de base de nitrógeno de levadura (sin aminoácidos) por litro de agua. Se prepararon series de dilución del compuesto de prueba en 100 μ l de alícuotas de medio YMP en placas de microtitulación en 96 depósitos. Los depósitos de inocularon con 100 μ l de suspensión de esporas de *Colletotrichum lagenarium* (COLLLA) o *Pyricularia oryzae* (PYRIOR) preparado en un medio YMP en 2

X 10⁵ esporas por ml, y se incubaron en una temperatura de 25°C durante 72 horas antes de evaluar el crecimiento a través de la lectura de las placas en un lector de placa NepheloStar. Los valores EC50 (concentraciones requeridas para la inhibición de crecimiento del 50%) fueron calculados a partir de las curvas de dosis-respuesta. Los valores EC50 para hongo toxicidad de los compuestos hacia COLLA y PYRIOR se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Actividad hacia hongos patógenos de plantas

10		EC50	EC50
		COLLA	PYRIOR
	Estructura	(ug/ml)	(ug/ml)
15		0.113	0.0474
		0.758	0.674
20		0.007	0.192
25		0.033	0.05

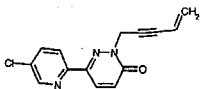
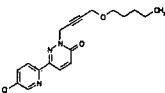
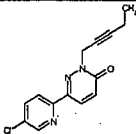
		1.16	0.284
5		0.092	0.062
10		5.75	5.52
		3.4	1.01
15		0.194	0.021
		1	1.4
20		0.0537	0.0371
25		0.036	0.031

		>40	33
5		>40	>40
		8	3.47
10		13.6	4.42
		>40	8.11
15		8.71	5.75
20		0.048	0.0236
		0.181	0.163
25			

Ejemplo 3. Actividad hacia *Candida albicans*

Se prepararon serie de dilución al doble del compuesto en 100 µl de alícuotas de medio RPMI en placas de microtitulación de 96 depósitos. Los depósitos de inocularon con 100 µl de suspensión de célula *C. albicans* en 10⁴ células/ml, y se incubaron a una temperatura de 35°C durante 48 horas. Se cuantificó el crecimiento leyendo las placas en un espectrofotómetro en 490 nm, y los valores EC50 se calcularon a partir de las curvas de respuesta-dosis. Los valores EC50 para fungitoxicidad de los compuestos hacia COLLLA y PYRIOR se muestran en la tabla 3.

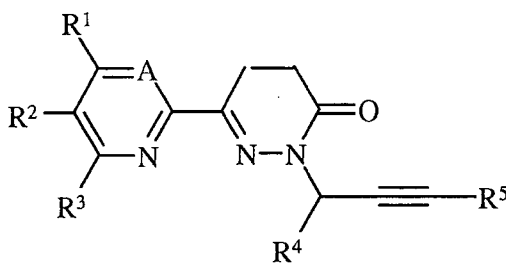
Tabla 3. Actividad hacia *Candida albicans*

	Estructura	EC50 (µg/ml)
15		0.091
		0.176
20		0.210

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula

5



en donde

A representa N o CR⁶;

10

----- representa un enlace simple o uno doble;

15

R¹, R², R³ y R⁶ representan independientemente H, halógeno, nitro, ciano, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ alquiltio, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ haloalcoxi, C₁-C₆ haloalquiltio, fenilo no sustituido o sustituido, fenoxi no sustituido o sustituido;

R⁴ representa H, halógeno, ciano o C₁-C₆ alquilo; y

R⁵ representa halógeno, C₁-C₈ alquilo, C₂-C₈ alquenilo, C₂-C₈ alquinilo, C₁-C₈ alcoxi, C₁-C₈ haloalquilo, C₂-C₈ haloalquenilo, C₂-C₈ haloalquinilo o C₁-C₈ haloalcoxi;

20

siempre y cuando A represente CR⁶, entonces R¹, R², R³ y R⁶ no todos son H.

25

2. Una composición fungicida caracterizada porque comprende una cantidad fungicidamente efectiva de un compuesto tal como se describe en la reivindicación 1, en una mezcla con un adyuvante o transportador agrícola

aceptable.

3. Un método para controlar un hongo, en donde el método comprende aplicar una cantidad fungicidamente efectiva de un compuesto tal como se describe en la reivindicación 1 al hongo, tierra, planta, raíz, follaje, semilla, o locus, en donde se evitará la infestación o al medio de crecimiento de dicho hongo.

4. Un método para controlar el hongo de putrefacción de madera, en donde el método comprende aplicar una cantidad fungicidamente efectiva de un compuesto tal como se describe en la reivindicación 1 al hongo, tierra, planta, raíz, árbol, follaje, semilla, o locus en donde se evitará la infestación o al medio de crecimiento del hongo.

5. Un método para controlar un patógeno fúngico que puede infectar mamíferos, en donde el método comprende aplicar una cantidad fungicidamente efectiva de un compuesto tal como se describe en la reivindicación 1 al mamífero, en donde el patógeno fúngico se selecciona del grupo que consiste en especie *Candida*, especie *Aspergillus*, especie *Fusarium*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, especie *Microsporum*, y especie *Tricophyton*.

6. Un método para conservar madera, en donde el método comprende aplicar una cantidad fungicidamente efectiva de un compuesto tal como se describe en la reivindicación 1 a la madera.

7. Un método para controlar organismos fitopatógenos,

en donde el método comprende aplicar una cantidad fungicidamente efectiva de un compuesto tal como se describe en la reivindicación 1 ya sea al hongo, tierra, planta, raíz, árbol, follaje, semilla, locus en el cual se evitará la infestación,
5 y al medio de crecimiento del organismo fitopatógeno, en donde el organismo fitopatógeno es seleccionado del grupo que consiste en *Pyricularia oryzae*, *Colletotrichum lagenarium*, *Erysiphe graminis*, *Puccinia recondita*, especies *Helminthosporium*, especies *Fusarium*, *Alternaria solani*,
10 *Septoria nodorum*, especies *Sclerotinia*, *Sphaerotheca fuliginea*, especies *Cercospora*, *Uncinula necator* y *Podosphaera leucotricha*.

RESUMEN

La presente invención se refiere a ciertas 2-alquinil-6-piridin-2-il-piridazinonas, 2-alquinil-6-piridin-2-il-dihidropiridazinonas, 2-alquinil-6-pirimidin-2-il-piridazinonas y 5 2-alquinil-6-pirimidin-2-il-dihidropiridazinonas y al uso de estos compuestos para controlar patógenos fúngicos de plantas y mamíferos.

150

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/039840

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D401/04 C07D403/04 A01N43/58

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, BEILSTEIN 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.
X	US 5 741 793 A (YOUNG DAVID HAMILTON [US] ET AL) 21 April 1998 (1998-04-21) cited in the application claim 1; table 2; compound PD5	1-7
X	US 5 728 715 A (MICHELOTTI ENRIQUE LUIS [US] ET AL) 17 March 1998 (1998-03-17) column 4, line 47 - column 6, line 9	1-7

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

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

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

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

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 July 2009

Date of mailing of the international search report

20/10/2009

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Seelmann, Ingo

151

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2009/039840

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1-7 (part)

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-7(part)

subject-matter relating to compounds with A=N

2. claims: 1-7(part)

subject-matter relating to compounds with A=CR6

153

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2009/039840

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5741793	A	21-04-1998	NONE	
US 5728715	A	17-03-1998	US 5726176 A	10-03-1998
			US 5728698 A	17-03-1998
			US 5728694 A	17-03-1998
			US 5726162 A	10-03-1998

155

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 83,189
FECHA : OCTUBRE 5 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-124415-00000-0000

Fecha: 2010-10-07 11:39:05 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 155

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	132666995	04/10/2010	49,088,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	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. _____

COLO: 10975-841-047-5



No. 10-124415- 00000-0000

Fecha: 2010-10-07 11:39:05 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 155

PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ Art 33 Decisión 486/00

☐
☐
☐
☐
☐

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

Completa ☐ Incompleta ☐

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

☒
☒
☒
☒

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

Completa ☒ Incompleta ☐

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

☐
☐
☐
☐

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

Completa ☐ Incompleta ☐

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

☐
☐
☐
☐

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

Completa ☐ Incompleta ☐



2020

Bogotá D.C.,

Doctor(a)

SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA

Apoderado(a) y/o Representante de

DOW AGROSCIENCES LLC

REFERENCIA	Radicación No.	10 124415
	Solicitud internacional	PCT/US2009/039840
	Fecha inicio fase nacional	08/11/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	11735
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase

Dado en Bogotá DC,

24 NOV. 2010

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

adpall