



No. 11-067937-00000-0000

Fecha: 2011-06-01 14:04:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 175**Industria y Comercio**
SUPERINTENDENCIARepública de Colombia
Ministerio de Comercio, Industria y Turismo**PROPIEDAD**
INDUSTRIALDelegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones**PCT**
SOLICITUD DESUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO**PATENTE DE INVENCION**
PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No.

11-6793754. TITULO: NUEVAS PIRAZOL-4-N-ALCOXICARBOXAMIDAS COMO
MICROBICIDAS52. CLASIFICACION INTERNACIONAL: C07C 239/10, C07C 239/20,
A01N 43/26, C07C 239/12

71. SOLICITANTE: SYNGENTA PARTICIPATIONS AG

DOMICILIO: Schwarzwaldallee 215, CH-4058 Basilea -
SUIZA

74. APODERADO: Dra. MARGARITA CASTELLANOS A.

22. BOGOTA, D.C., _____

C. R. R.
05-07-2011



PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-067937- -00000-0000

Fecha: 2011-06-01 14:04:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 175

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTES

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

①

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

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: SYNGENTA PARTICIPATIONS AG

Dirección: Schwarzwaldallee 215,
CH-4058 Basilea - SUIZA

Nacionalidad o Domicilio: Basilea - SUIZA

Lugar de Constitución: SUIZA

Teléfono: Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: MARGARITA CASTELLANOS A.

Dirección: CALLE 94A No. 7A-09

Teléfono: 756 0770 Fax: 755 0158

E-mail: info@castellanosyco.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número 39'779.654 TPA 70.819

④

INVENTOR (ES) (72)

RAMYA RAJAN

Syngenta Biosciences Private Limited
Santa Mónica Works
Corlim Ilhas Goa
Goa 403 110
INDIA

DANIEL STIERLI

Syngenta Crop Protection Münchwilen AG
Schaffhauserstrasse
CH-4332 Stein
SUIZA

HARALD WALTER

Syngenta Crop Protection Münchwilen AG
Schaffhauserstrasse
CH-4332 Stein
SUIZA

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2009/066119

Fecha 01/12/2009

Publicación Internacional No. WO 2010/063700 A4

Fecha 10/06/2010

⑥

Título (54)

NUEVAS PIRAZOL-4-N-ALCOXICARBOXAMIDAS COMO MICROBICIDAS

⑦

Clasificación Internacional (51) C07C 239/10, C07C 239/20, A01N 43/26, C07C 239/12

⑧

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒ NO ☐

IN

05/12/2008

2764/DEL/2008

⑨

Comprobante de pago No. 11-0051673 y 11-0051674

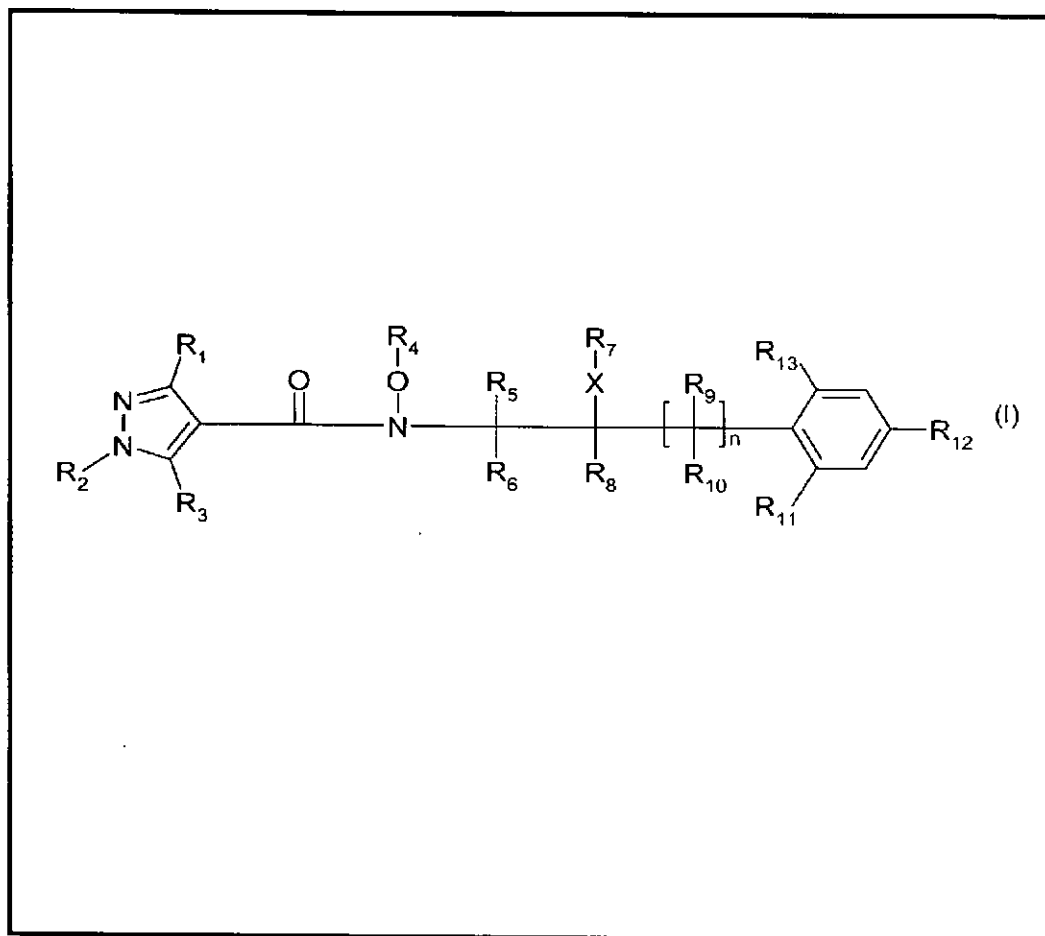
Fecha Mayo 30 de 2011

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

10 Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso, junto con la sustitución del mismo a mi favor
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Tarjeta Propietario, Extracto para la publicación, Reivindicaciones modificadas (Art. 19)

11 FIGURA CARACTERISTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

FIRMA:

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

9 - JUN. 2011

000003

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0051673

Bogotá D.C., Mayo 30 de 2011 - 14:11:17

RECIBIDO DE : CASTELLANOS Y Y CO

NI 800.174.641

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325116540	30/05/2011	3.147.800.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

=====

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-067937- -00000-0000

Fecha: 2011-06-01 14:04:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 175

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Mayo 30 de 2011 - 14:11:18

000004

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0051674

Bogotá D.C., Mayo 30 de 2011 - 14:11:17

RECIBIDO DE : CASTELLANOS Y Y CO

NI 800.174.641

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325116540	30/05/2011	3.147.800.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
4 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	27.000.00	108.000.00
			\$108.000.00

=====

SON: **CIENTO OCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-067937- -00000-0000

Fecha: 2011-06-01 14:04:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 175

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Mayo 30 de 2011 - 14:11:18

PODER

El (los) Gregory W. Warren
SYNGENTA PARTICIPATIONS AG

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

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

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

Dado y firmado hoy 24 de Marzo de 2004

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

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

(Se requiere legalización consular)

POWER OF ATTORNEY

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

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

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

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

Given and signed this 24th March 2004

in Research Triangle Park, North Carolina 27709

by Gregory W. Warren

Gregory W. Warren

(Notary shall execute on the other side)

(Consular legalization required)



ALVARO CASTELLANOS M. & CIA.

ABOGADOS COLOMBIA

Carrera 9 No. 93-09- P.O.Box 8349 - Bogotá, Colombia
Tels.: (571) 610 74 20 / 60 / 80 - Fax (571) 610 07 06 - e-mail: acastell@mpset.net.co

XC/cm

CERTIFICADO NOTARIAL (Sociedad)

Hoy 24 de Marzo del año 2004
compareció (eron) personalmente Gregory W. Warren
a quienes conozco como la(s) personas que firma(n) en
representación de la Sociedad (Compañía denominada
Certifico: Syngenta Participations AG
a) Que es una sociedad/Compañía legalmente
constituida y existente de acuerdo con las leyes de
b) Que el domicilio de dicha Sociedad/Compañía es Basel, Suiza
c) Que el objeto u objetos para los cuales se otorga el
presente poder están comprendidos dentro del objeto
social de la mencionada Sociedad /Compañía.
d) Que el Sr. Gregory W. Warren
está autorizado para otorgar el presente poder. Lo anterior
está probado por medio de los siguientes documentos, que
certifico he visto*

(Ciudad) REsearch Triangle Park

(Estado) Carolina del Norte 27709

Hoy del 24 de Marzo de 2004

(Notario Público) LANEISHA C. HAYES

*Los documentos debe identificarse con fecha y origen.

NOTARIAL (Corporation)

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

I certify:

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

(City) Research Triangle Park

(State) North Carolina, 27709

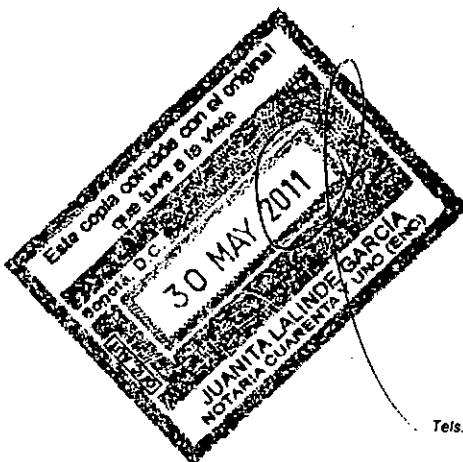
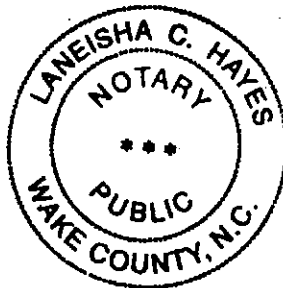
this 24th day of March of the year 2004

(Notary Public)

Laneisha C. Hayes

*Documents must be identified with date and origin

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



ALVARO CASTELLANOS M. & CIA.

ABOGADOS COLOMBIA

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



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

Laura M. Riddick
Register Of Deeds

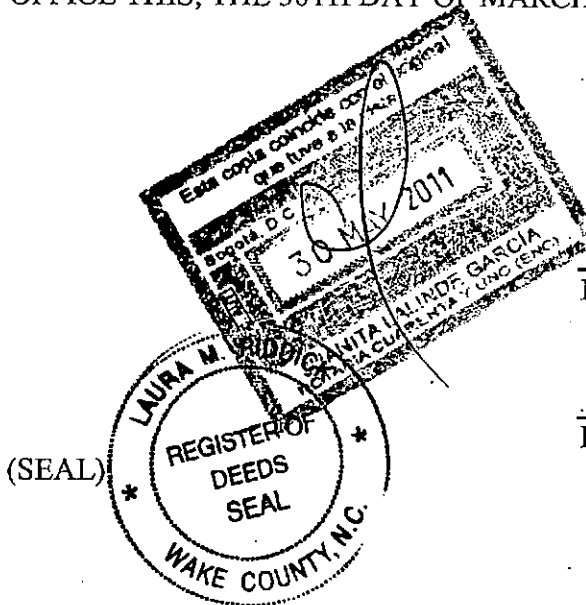
STATE OF NORTH CAROLINA

WAKE COUNTY

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

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

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



Laura M. Riddick

REGISTER OF DEEDS

Carla

DEPUTY / ASSISTANT

APOSTILLE

(Convention de La Haye 5 octobre 1961)

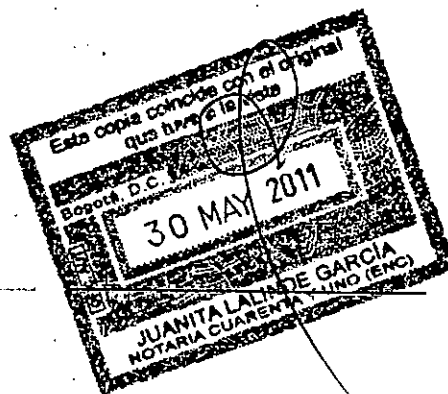
1. COUNTRY: **UNITED STATES OF AMERICA**
2. This Public Document
has been signed by CARLA N. BROWN
3. acting in the capacity of DEPUTY REGISTER OF DEEDS
LAURA M. RIDDICK, REGISTER OF DEEDS
4. bears the seal/stamp of COUNTY OF WAKE, NORTH CAROLINA

CERTIFIED

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



Robyn S. Medlock



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

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

------(Anexos a un poder otorgado por Syngenta

Participations AG)

(fdo) ilegible

3/24/04 Research Triangle Park, NC 27709

ESTADO DE CAROLINA DEL NORTE

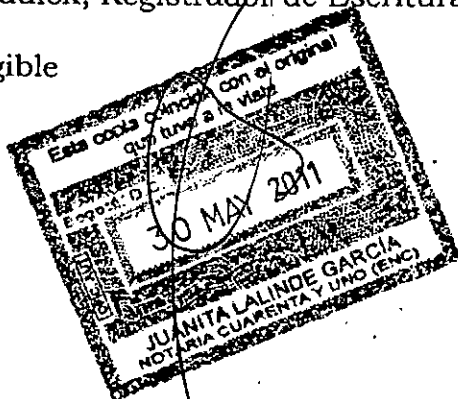
CONDADO DE WAKE

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

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

Laura M. Riddick, Registrador de Escrituras

Por (fdo) ilegible



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

Delegado

APOSTILLA

(Convención de La Haya de octubre 5, 1961)

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

CERTIFICADO

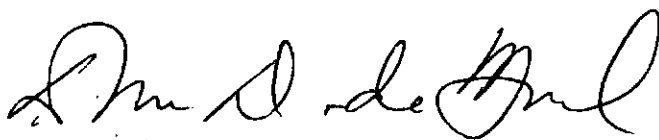
5. En Raleigh, Carolina del Norte
6. el día 1 de Abril de 2004
7. por el Secretario de Estado Delegado, Estado de Carolina del Norte
8. No. 8117
9. Sello: (sello en oblea ocre)

10. Firma

(fdo) Rodney S. Maddox

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

Bogotá, Abril 15, 2004



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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
10 June 2010 (10.06.2010)

(10) International Publication Number
WO 2010/063700 A4

(51) International Patent Classification:

C07C 239/10 (2006.01) A01N 43/26 (2006.01)
C07C 239/20 (2006.01) C07C 239/12 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2009/066119

(22) International Filing Date:

1 December 2009 (01.12.2009)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

2764/DEL/2008 5 December 2008 (05.12.2008) IN

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): RAJAN, Ramya [IN/IN]; Syngenta Biosciences Private Limited, Santa Monica Works, Corlim Ilhas Goa, Goa 403 110 (IN).
WALTER, Harald [DE/CH]; Syngenta Crop Protection Munchwilen AG, Schaffhauserstrasse, CH-4332 Stein (CH).
STIERLI, Daniel [CH/CH]; Syngenta Crop Protection Munchwilen AG, Schaffhauserstrasse, CH-4332 Stein (CH).

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

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, 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, PE, 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, SM, 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))
— with amended claims (Art. 19(1))

(88) Date of publication of the international search report:

29 July 2010

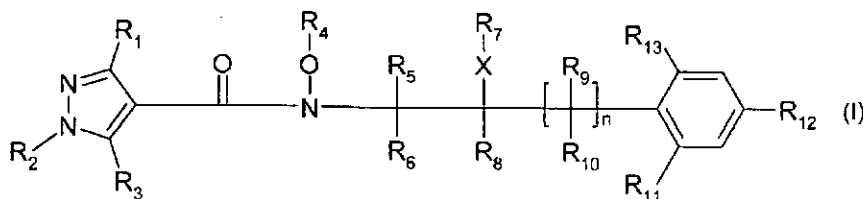
Date of publication of the amended claims: 28 October 2010

(15) Information about Correction:

Previous Correction:

see Notice of 10 September 2010

(54) Title: NOVEL PYRAZOLE-4 -N-ALKOXYCARBOXAMIDES AS MICROBIOCIDES



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

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
10 June 2010 (10.06.2010)(10) International Publication Number
WO 2010/063700 A2

PCT

(51) International Patent Classification:

C07C 239/10 (2006.01) A01N 43/26 (2006.01)
C07C 239/20 (2006.01) C07C 239/12 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2009/066119

(22) International Filing Date:

1 December 2009 (01.12.2009)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

2764/DEL/2008 5 December 2008 (05.12.2008) IN

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): RAJAN, Ramya [IN/IN]; Syngenta Biosciences Private Limited, Santa Monica Works, Corlim Ilhas Goa, Goa 403 110 (IN). WALTER, Harald [DE/CH]; Syngenta Crop Protection Munchwilen AG, Schaffhauserstrasse, CH-4332 Stein (CH). STIERLI, Daniel [CH/CH]; Syngenta Crop Protection Munchwilen AG, Schaffhauserstrasse, CH-4332 Stein (CH).

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

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, 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, PE, 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, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

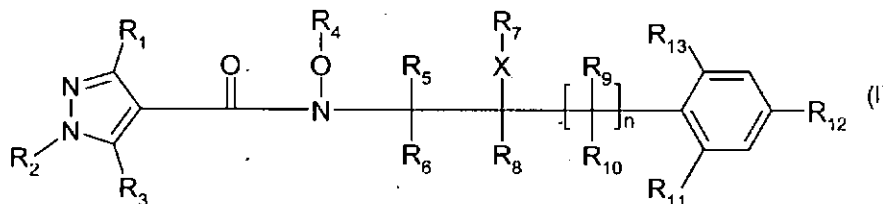
Declarations under Rule 4.17:

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

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report (Rule 48.2(g))

(54) Title: NOVEL MICROBIOCIDES



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

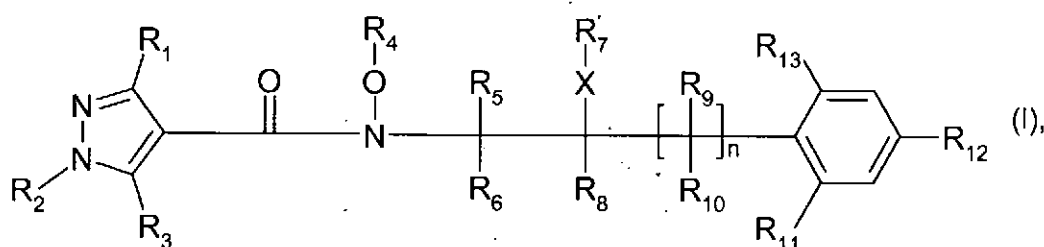
Novel Microbiocides

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

Fungicidally active carboxamides are described in EP 1787981 and EP 1792901.

It has been found that novel carboxamides with a specific substitution pattern have microbiocidal activity.

The present invention accordingly relates to N-alkoxycarboxamides of formula I



wherein

R₁ is C₁-C₄alkyl or C₁-C₄haloalkyl;

R₂ is C₁-C₄alkyl;

R₃ is hydrogen or halogen;

R₄ is hydrogen, C₁-C₄alkyl or C₁-C₄halogenalkyl;

R₅, R₆, R₈, R₉ and R₁₀ are, independently from each other, hydrogen, halogen, C₁-C₄alkyl or C₁-C₄haloalkyl;

R₇ is hydrogen, halogen, C₁-C₄alkyl, C₂-C₆alkenyl or C₃-C₆alkinyl;

R₁₁ is hydrogen, halogen or C₁-C₆alkyl;

R₁₂ is hydrogen, halogen, C₁-C₆alkyl, C₂-C₆alkenyl, C₃-C₆alkinyl, C₃-C₆cycloalkyl-C₃-C₆alkinyl, halophenoxy, halophenyl-C₃-C₆alkinyl, C(C₁-C₄alkyl)=NO-C₁-C₄alkyl, C₁-C₆haloalkyl,

C₁-C₆haloalkoxy, C₂-C₆haloalkenyl, or C₂-C₆haloalkenyloxy;

R₁₃ is hydrogen, halogen, C₁-C₆alkyl;

X is oxygen, sulfur or absent; with the proviso that R₇ is different from halogen if X is oxygen or sulfur; and

n is 0 or 1; and agronomically acceptable salts/isomers/structural

isomers/stereoisomers/diastereoisomers/enantio-mers/tautomers and N-oxides of those compounds.

The alkyl groups occurring in the definitions of the substituents can be straight-chain or branched and are, for example, methyl, ethyl, *n*-propyl, *n*-butyl, *n*-pentyl, *n*-hexyl, *iso*-propyl, *n*-butyl, *sec*-butyl, *iso*-butyl or *tert*-butyl. Alkoxy, alkenyl and alkynyl radicals are derived from the alkyl radicals mentioned. The alkenyl and alkynyl groups can be mono- or di-unsaturated. The cycloalkyl groups occurring in the definitions of the substituents are, for example, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl or cyclohexyl. Halogen is generally fluorine, chlorine, bromine or iodine, preferably fluorine, bromine or chlorine. This also applies, correspondingly, to halogen in combination with other meanings, such as halogenalkyl or halogenalkoxy. Haloalkyl groups preferably have a chain length of from 1 to 4 carbon atoms. Halonalkyl is, for example, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, chloromethyl, dichloromethyl, trichloromethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, 2-fluoroethyl, 2-chloroethyl, pentafluoroethyl, 1,1-difluoro-2,2,2-trichloroethyl, 2,2,3,3-tetrafluoroethyl and 2,2,2-trichloroethyl; preferably trichloromethyl, difluorochloromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl and dichlorofluoromethyl. Alkoxy is, for example, methoxy, ethoxy, propoxy, *i*-propoxy, *n*-butoxy, isobutoxy, *sec*-butoxy and *tert*-butoxy; preferably methoxy and ethoxy. Halogenalkoxy is, for example, fluoromethoxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, 2,2,2-trifluoroethoxy, 1,1,2,2-tetrafluoroethoxy, 2-fluoroethoxy, 2-chloroethoxy, 2,2-difluoroethoxy and 2,2,2-trichloroethoxy; preferably difluoromethoxy, 2-chloroethoxy and trifluoromethoxy.

In preferred compounds of formula I, independently from each other,

a) R₁ is difluoromethyl, trifluoromethyl or methyl,

b) R₂ is methyl;

c) R₃ is hydrogen or fluoro;

d) R₄ is hydrogen, methyl or ethyl;

e) R₄ is methyl;

f) R₅ is hydrogen or methyl;

- g) n is 0;
- h) X is oxygen;
- i) R_8 , R_9 and R_{10} are hydrogen;
- j) R_{11} , R_{12} and R_{13} is hydrogen or chloro;
- k) R_{12} is chloro or C_1 - C_4 alkyl;
- l) R_6 is hydrogen and
- m) R_7 is methyl.

Especially preferred compounds of formula I are those, wherein

R_1 is difluoromethyl or trifluoromethyl;

R_2 is methyl;

R_3 is hydrogen;

R_4 is methyl;

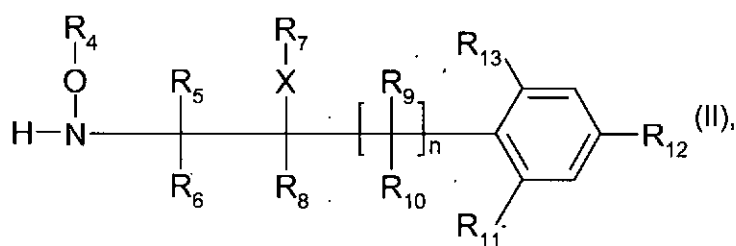
R_{11} , R_{12} and R_{13} are, independently from each other, hydrogen or halogen, preferably hydrogen or chlorine.

Further compounds of formula I are preferred, wherein

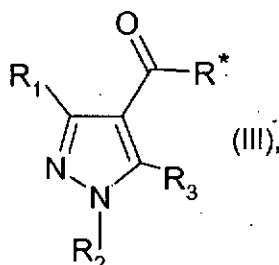
X is oxygen and simultaneously R_7 is C_1 - C_4 alkyl, preferably methyl;

or X is absent and R_7 is hydrogen.

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



wherein R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , X, R_8 , R_9 , R_{10} , n, R_{11} , R_{12} and R_{13} are as defined under formula I;
with a compound of formula III

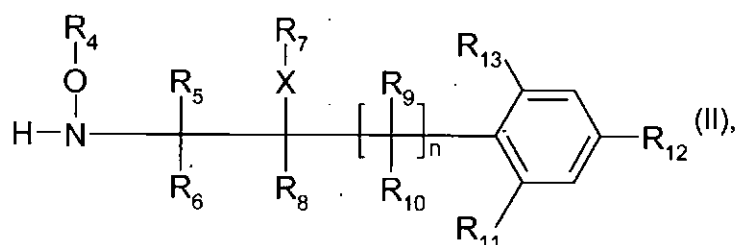


in which R_1 , R_2 and R_3 are as defined under formula I, and R^* is halogen, hydroxy or C_{1-6} alkoxy, preferably chloro.

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

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

The intermediates of the formula II

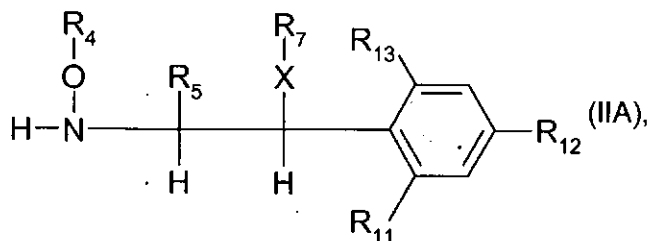


wherein R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , X , R_8 , R_9 , R_{10} , n , R_{11} , R_{12} and R_{13} are as defined under formula I, preferably wherein R_4 is C_1 - C_4 alkyl; are novel and were developed specifically for the preparation of the compounds of the formula I. Accordingly, these intermediates of the formula II also form a part of the subject-matter of the present invention.

The preferred substituent definitions for the compounds of formula I are also valid for the compound of formula II. Thus, preferred compounds of formula II are those, wherein, independently from each other,

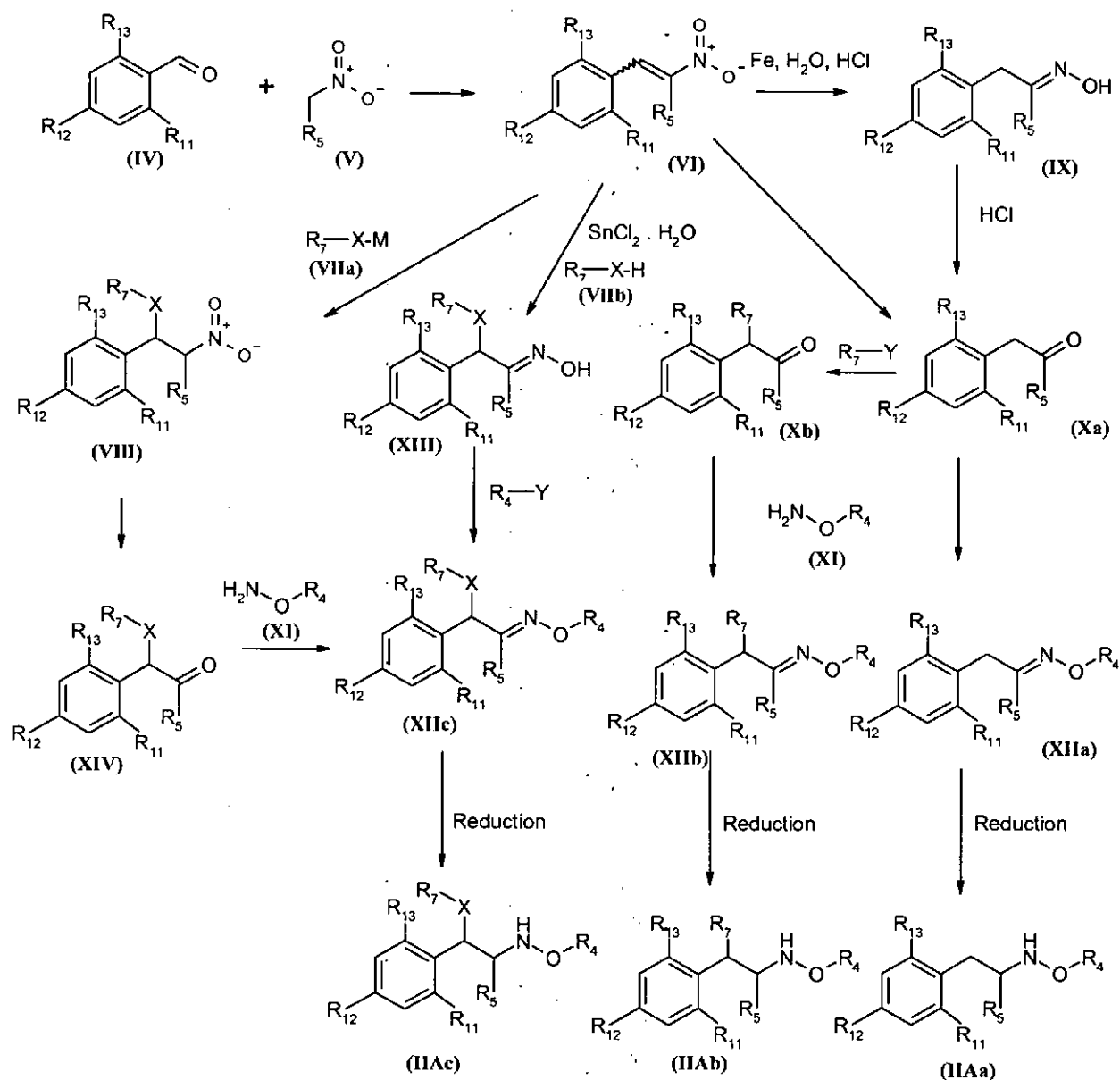
- a) R_4 is hydrogen, methyl or ethyl; especially preferred methyl;
- b) R_5 is hydrogen or methyl;
- c) n is 0;
- d) X is oxygen;
- e) R_8 , R_9 and R_{10} are hydrogen;
- f) R_{11} , R_{12} and R_{13} is hydrogen or chloro;
- g) R_{12} is chloro or C_1 - C_4 alkyl;
- h) R_6 is hydrogen and
- i) R_7 is methyl.

Intermediates of formula IIA



wherein R_4 , R_5 , X , R_7 , R_{11} , R_{12} and R_{13} are as defined under formula I may be prepared as described in reaction scheme 1.

Scheme 1:



Nitroalkenes of formula VI, in which R_5 , R_{11} , R_{12} and R_{13} are as defined under formula IIA, can be prepared by a Henry-reaction (nitroaldol-reaction) of a nitroalkane of formula V, in which R_5 is as defined under formula IIA, with a carbonyl compound of formula (IV), in which R_{11} , R_{12} and R_{13} are as defined under formula IIA, in the presence of acetic acid and ammonium acetate at temperatures between ambient temperature and reflux temperature.

Michael addition of a compound of formula VIIa, in which R_7 and X are as defined under formula I and M is Li, Na, K or hydrogen, to the nitroalkenes of formula VI may be accomplished using earth alkali alcoholates preferred sodium, potassium and lithium salts in the corresponding alcohol, thiol, toluene or an ether solvent such as diethyl ether, ethylene glycol dimethyl ether, diethylene glycol dimethyl ether, tetrahydrofuran or dioxane to form the nitroalkanes of formula VIII, in which R_5 , R_7 , R_{11} , R_{12} and R_{13} are as defined under formula IIA.

Nitroalkenes of formula VI, in which R_5 , R_{11} , R_{12} and R_{13} are as defined under formula IIA, may be reduced with iron and hydrochloric acid to give oximes of formula IX, in which R_5 , R_{11} , R_{12} and R_{13} are as defined under formula IIA. Said oximes can be hydrolyzed to ketones of formula Xa, in which R_5 , R_{11} , R_{12} and R_{13} are as defined under formula IIA, as it is described, for example, in M. Kulka and H. Hibbert *J. Am. Chem. Soc.* 65, 1180 (1943) and in Prasun K. Pradhan et al. *Synthetic Commun.*, 35, 913-922, 2005. The reaction is carried out at temperatures of between 40 – 100°C in a convenient organic solvent such as methanol, ethanol, tert-butanol, trifluoroethanol or dioxane.

Alkylation of ketones of formula Xa with a compound R_7 -Y, in which R_7 is as defined under formula IIA and Y represents a leaving group, such as halogen, mesylate or tosylate, in the presence of a base yields an α -alkylated ketone of formula Xb, wherein R_5 , R_7 , R_{11} , R_{12} and R_{13} are as defined under formula IIA. The alkylation reaction is advantageously carried out in aprotic inert organic solvents. Such solvents are hydrocarbons such as benzene, toluene, xylene or cyclohexane, ethers such as diethyl ether, ethylene glycol dimethyl ether, diethylene glycol dimethyl ether, tetrahydrofuran or dioxane, amides such as N,N-dimethylformamide, diethylformamide or N-methylpyrrolidinone. The reaction temperatures are between -20°C and +120°C. Suitable bases are inorganic bases such as hydrides, e.g. sodium hydride or calcium hydride, hydroxides, e.g. sodium hydroxide or potassium hydroxide, carbonates such as sodium carbonate and potassium carbonate, or hydrogen carbonates such as potassium hydrogen carbonate and sodium hydrogen carbonate may also be used as bases. The bases can be used as such or else with catalytic amounts of a phase-transfer catalyst, for example crown ether, in particular 18-crown-6, or a tetraalkylammonium salt.

O-alkoxy oxime derivatives of formula XIIa, XIIb may be prepared by oximation of ketones of formula Xa and Xb with O-alkyl hydroxylamine derivatives of formula XI or a salt thereof. Suitable solvents carrying out the oximation step are hydrocarbons such as benzene, toluene, xylene or cyclohexane, chlorinated hydrocarbons such as dichloromethane, trichloromethane, tetrachloromethane or chlorobenzene, ethers such as diethyl ether, ethylene glycol dimethyl ether, diethylene glycol dimethyl ether, tetrahydrofuran or dioxane, nitriles such as acetonitrile or propionitrile, amides such as N,N-dimethylformamide, diethylformamide, N-methylpyrrolidinone water or mixtures. The reaction temperatures are advantageously between -20°C and +120°C. In general, the reactions can be carried out at ambient temperature. Suitable bases are, in particular pyridine, tertiary amines such as trimethylamine, triethylamine, quinuclidine, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene or 1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene. However, inorganic bases such as hydrides, e.g. sodium hydride or calcium hydride, hydroxides, e.g. sodium hydroxide or potassium hydroxide, carbonates such as sodium carbonate and potassium carbonate, or hydrogen carbonates such as potassium hydrogen carbonate and sodium hydrogen carbonate may also be used as bases.

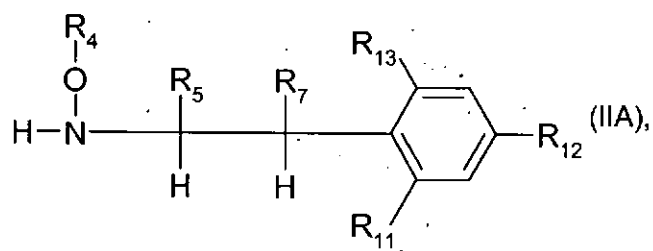
Oxime derivatives of formula XIII may be prepared by selective reduction of nitroalkenes of formula VI in an alcohol or thiol of formula VIIb using $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ according the procedure reported by R.S. Varma and G.W. Kabalka *Chem. Lett.*, 243-244 (1985).

Oxime ether derivatives of formula XIIc may be prepared by O-alkylation of oxime derivatives of formula XIII with a compound $\text{R}_4\text{-Y}$, in which R_4 is as defined under formula IIA and Y represents a leaving group, such as halogen, mesylate or tosylate, in the presence of a base. Alternatively oxime ether derivatives of formula XIIc may also be prepared by oximation of a ketone of formula XIV with O-alkyl hydroxylamine derivatives of formula XI or a salt thereof.

Ketones of formula XIV may be prepared by conversion of nitroalkanes of formula VIII, by Nef reaction according to the procedure described by J.M Aizpurua and C. Palomo *THL*, Vol. 28, No.44, pp 5361-5364 (1987).

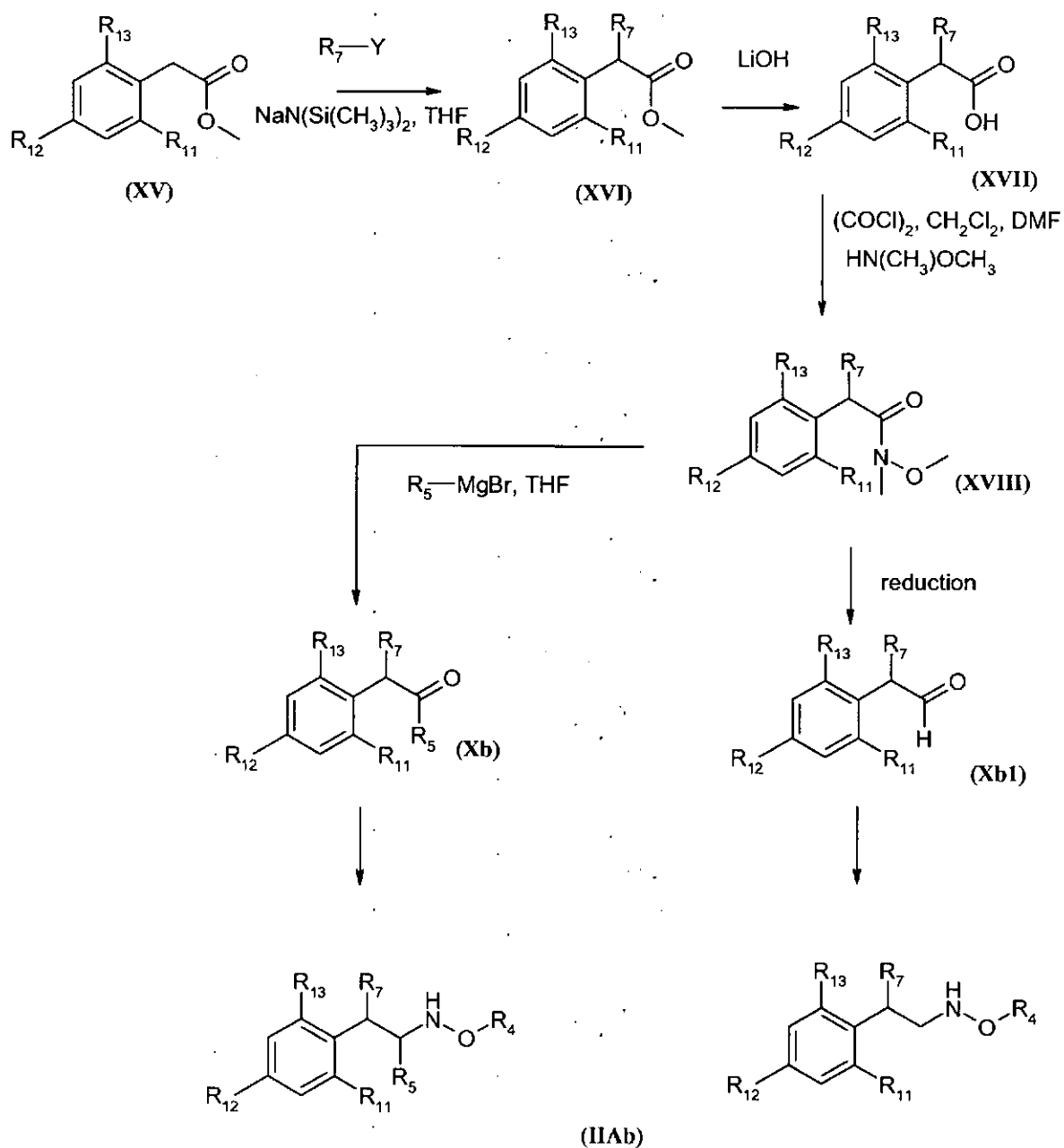
O-Alkylhydroxylamines of formula IIAa, IIAb and IIAc may be prepared by the reduction of O-alkoxy oxime derivatives of formula XIIa, XIIb and XIIc.

Intermediates of formula IIA



wherein R_4 , R_5 , R_7 , R_{11} , R_{12} and R_{13} are as defined under formula I may be prepared as described in reaction scheme 2.

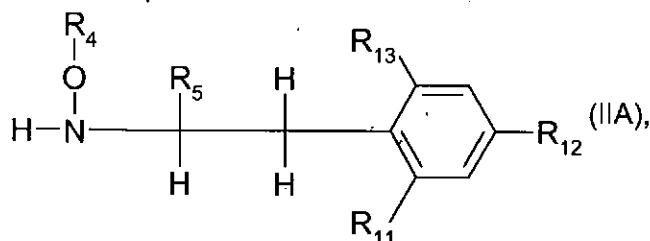
Scheme 2:



α -alkylated arylacetate derivatives of the formula XVI, can be synthesized by the alkylation of an arylacetate derivative of formula XV, with an halide, such as R_7-Y , wherein R_7 is as defined under formula IIA and Y represents a leaving group, such as halogen, mesylate or tosylate, in the presence of a base. The compound of formula XVI is hydrolyzed by a hydroxide, such as LiOH. The resultant acid of the formula XVII, can then be converted to the corresponding acylchloride and this acylchloride can then in situ be reacted with N,O-dimethylhydroxylamine to afford a Weinreb amide of formula XVIII, in which R_7 , R_{11} , R_{12} and R_{13} are as defined under formula IIA. A subsequent reaction with a Grignard reagent of the formula R_5-MgBr , wherein R_5 is as defined under formula IIA, yields the ketone of formula Xb, which can be converted to a compound of formula IIAb by reactions described in scheme 1.

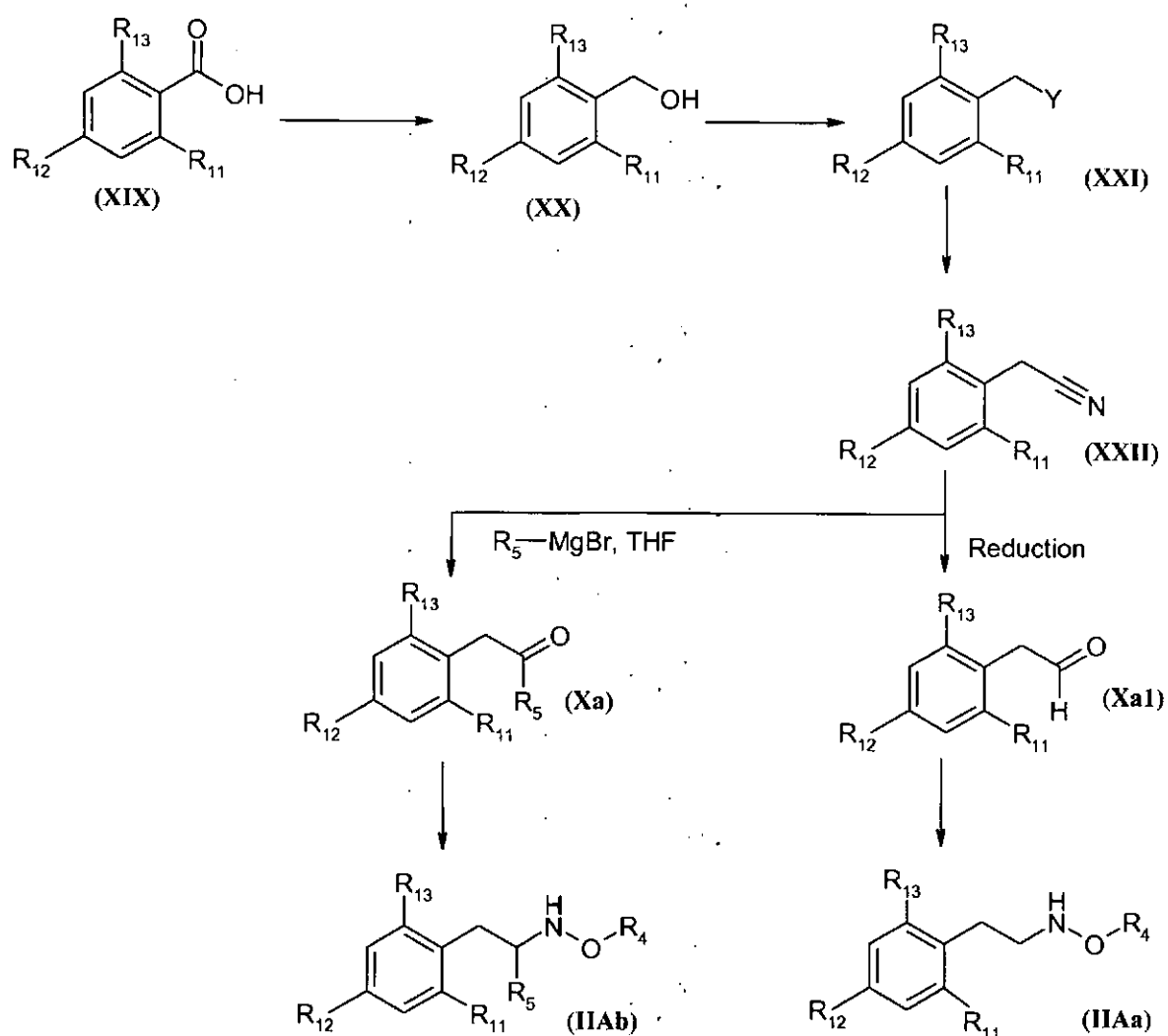
Aldehyde derivatives of formula Xb1 may be prepared by the partial reduction of a Weinreb amide of formula XVIII with $LiAlH_4$, or DIBAL-H.

Intermediates of formula IIA



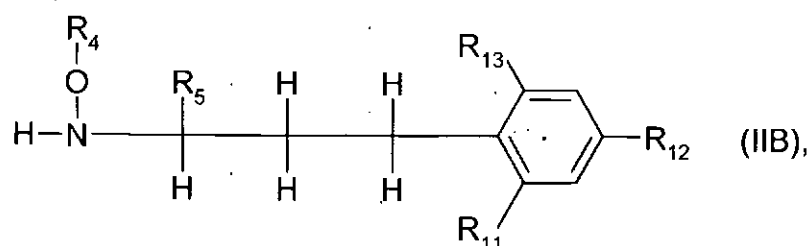
wherein R_4 , R_5 , R_{11} , R_{12} and R_{13} are as defined under formula I may be prepared as described in reaction scheme 3.

Scheme 3:



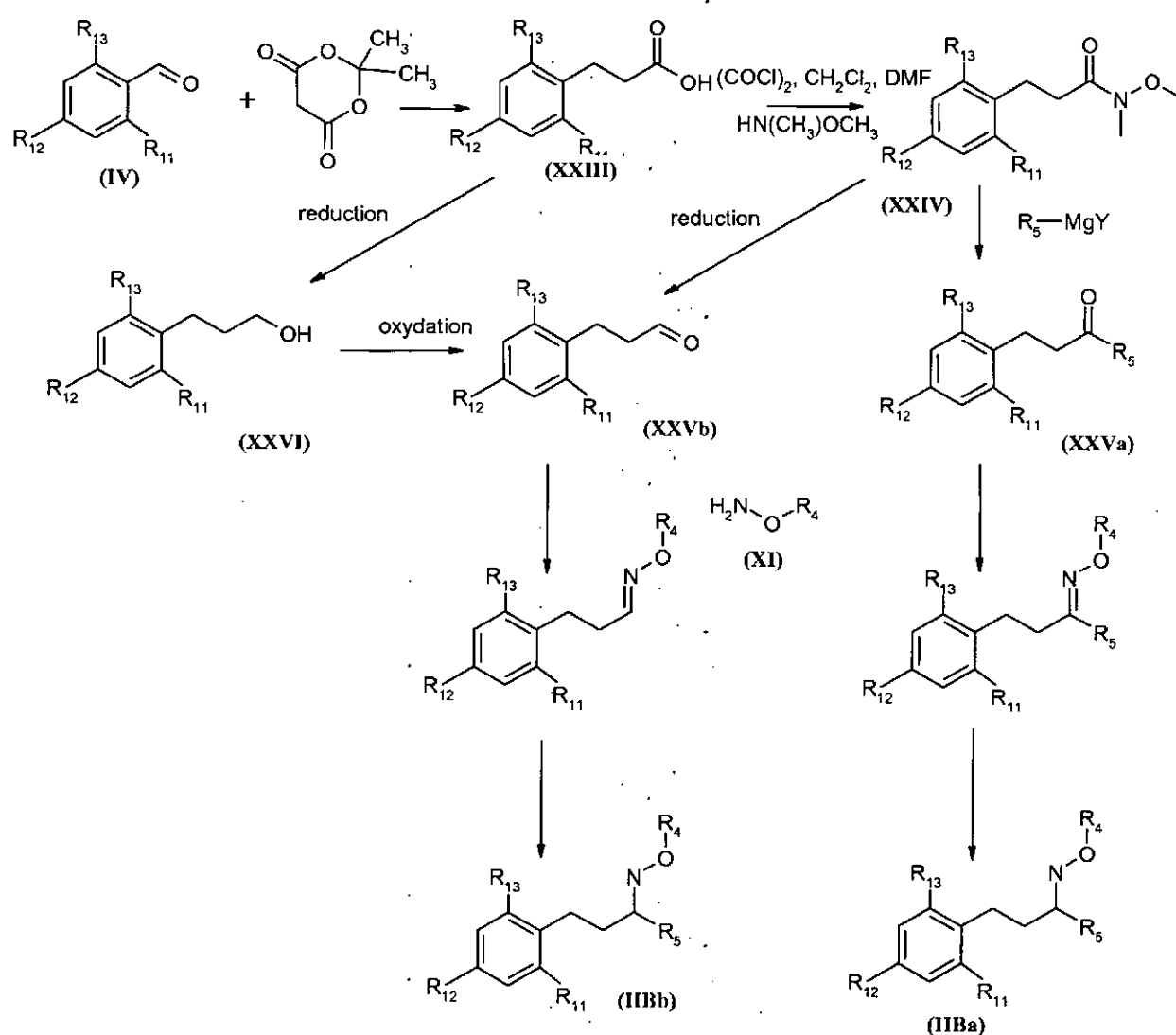
Aldehyde derivatives of formula Xa1 can be prepared according to methods known in the art by reduction of acid derivatives of formula XIX into alcohol derivative of formula XX followed by the transformation into activated benzylic derivative of formula XXI, transformation into nitrile derivative of formula XXII followed by reduction into aldehyde derivative of formula Xa1, described in the preparation section. A subsequent reaction of nitrile derivative of formula XXII with a Grignard reagent of the formula R₅-MgBr, wherein R₅ is as defined under formula IIA, yields the ketone of formula Xa, which can be converted to a compound of formula IIAb by reactions as described in scheme 1.

Intermediates of formula IIB



wherein R_4 , R_5 , R_{11} , R_{12} and R_{13} are as defined under formula I may be prepared as described in reaction scheme 4.

Scheme 4:



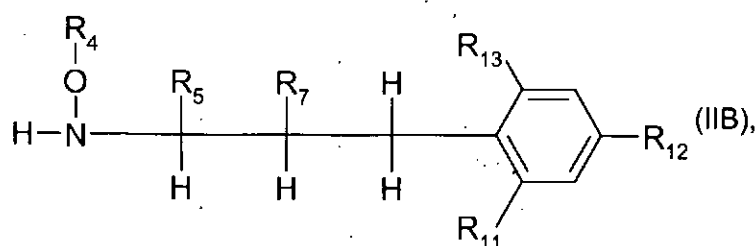
The aldehyde of formula **IV** can be converted with Meldrum's acid and triethylammonium formate to the corresponding acid of formula **XXIII**, as it is described, for example, by

G.Toth et. al. in *Synth. Commun.* 25 (19), 3067-3074 (1995). Said acid can be converted to the corresponding acylchloride and this acylchloride can then in situ be reacted with N,O-dimethylhydroxylamine to afford a Weinreb amide of formula **XXIV**. Subsequent reaction of the Weinreb amide of formula **XXIV** with a Grignard reagent of the formula R_5-MgY , wherein R_5 is as defined under formula IIA, yields the ketone of formula **XXVa**.

Aldehyde of formula **XXVb** may be prepared by the partial reduction of Weinreb amide of formula **XXIV** with $LiAlH_4$, or DIBAL-H. Alternatively said aldehyd may be prepared by oxidation of alcohol of formula **XXVI**. Suitable oxidation reagents include pyridinium chlorochromate (PCC), Swern reagent (oxalylchloride/DMSO), Dess-Martin Periodinane and MnO_2 . Suitable solvents include dichloromethane and THF. The reaction temperature typically lies in the range of $-50^\circ C$ to $20^\circ C$.

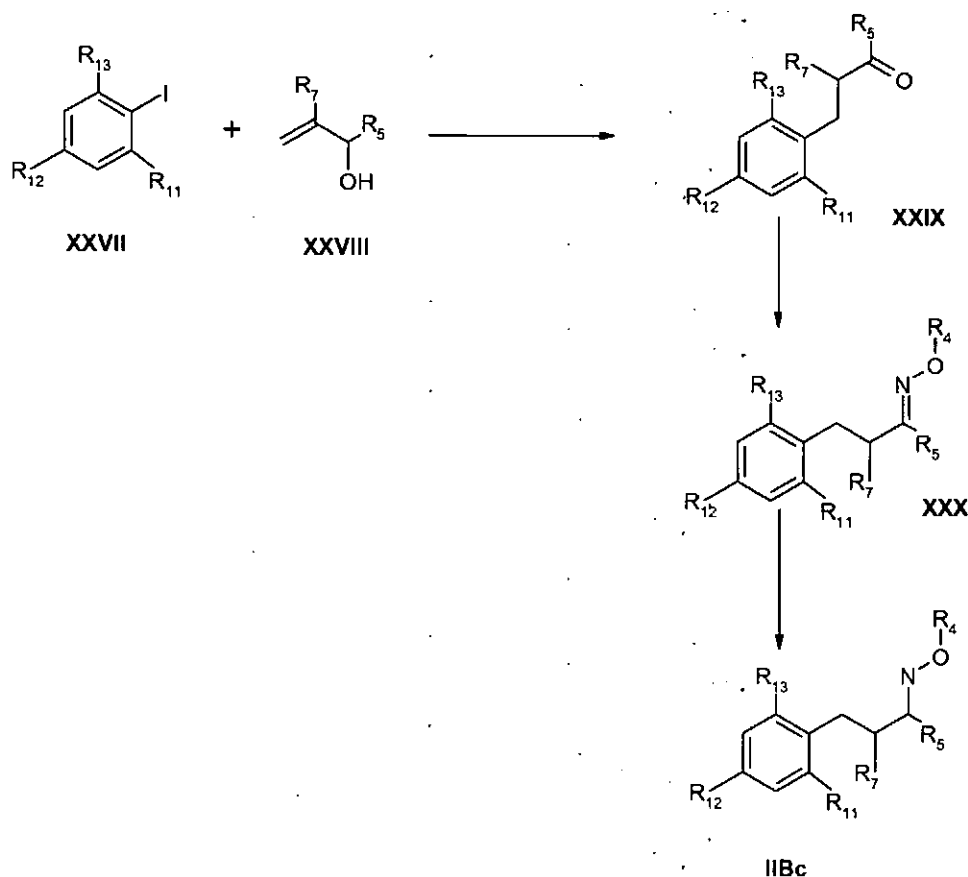
Ketone and aldehyde derivatives of formula **XXVa** and **XXVb** can be further converted to compounds of formula **IIBa** and **IIBb** by reactions as described in scheme 1.

Intermediates of formula IIB



wherein R_4 , R_5 , R_7 , R_{11} , R_{12} and R_{13} are as defined under formula I may be prepared as described in reaction scheme 5.

Scheme 5:



Ketone or aldehyde derivatives of formula XXIX may be prepared by the palladium-catalyzed arylation of allylic alcohols of formula XXVIII with aryl iodides of formula XXVII in water as described for example by Hong Zhao, Ming-Zhong Cai et. al. in *Synth. Commun.* 31 (23), 3665-3669 (2001); Alberto Scrivanti, Ugo Matteoli et. al. in *Tetrahedron* 64, 543-548 (2008). Ketone and aldehyde derivatives of formula XXIX can be further converted to compounds of formula IIBc by reactions described in scheme 1.

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

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

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

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

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

The compounds of formula I are, for example, effective against the phytopathogenic fungi of the following classes: Fungi imperfecti (e.g. *Botrytis*, *Pyricularia*, *Helminthosporium*, *Fusarium*, *Septoria*, *Cercospora* and *Alternaria*) and Basidiomycetes (e.g. *Rhizoctonia*, *Hemileia*, *Puccinia*). Additionally, they are also effective against the Ascomycetes classes (e.g. *Venturia* and *Erysiphe*, *Podosphaera*, *Monilinia*, *Uncinula*) and of the Oomycetes classes (e.g. *Phytophthora*, *Pythium*, *Plasmopara*). Outstanding activity has been observed against powdery mildew (*Erysiphe* spp.). Furthermore, the novel compounds of formula I are effective against phytopathogenic bacteria and viruses (e.g. against *Xanthomonas* spp, *Pseudomonas* spp, *Erwinia amylovora* as well as against the tobacco mosaic virus). Good activity has been observed against Asian soybean rust (*Phakopsora pachyrhizi*).

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

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

The term "useful plants" is to be understood as including also useful plants which have been so transformed by the use of recombinant DNA techniques that they are capable of synthesising one or more selectively acting toxins, such as are known, for example, from toxin-producing bacteria, especially those of the genus *Bacillus*.

Examples of such plants are: YieldGard® (maize variety that expresses a CryIA(b) toxin); YieldGard Rootworm® (maize variety that expresses a CryIIIB(b1) toxin); YieldGard Plus® (maize variety that expresses a CryIA(b) and a CryIIIB(b1) toxin); Starlink® (maize variety that expresses a Cry9(c) toxin); Herculex I® (maize variety that expresses a CryIF(a2) toxin)

and the enzyme phosphinothricine N-acetyltransferase (PAT) to achieve tolerance to the herbicide glufosinate ammonium); NuCOTN 33B® (cotton variety that expresses a CryIA(c) toxin); Bollgard I® (cotton variety that expresses a CryIA(c) toxin); Bollgard II® (cotton variety that expresses a CryIA(c) and a CryIIA(b) toxin); VIPCOT® (cotton variety that expresses a VIP toxin); NewLeaf® (potato variety that expresses a CryIIIA toxin); Nature-Gard® Agrisure® GT Advantage (GA21 glyphosate-tolerant trait), Agrisure® CB Advantage (Bt11 corn borer (CB) trait), Agrisure® RW (corn rootworm trait) and Protecta®.

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

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

The term "plant propagation material" is understood to denote generative parts of the plant, such as seeds, which can be used for the multiplication of the latter, and vegetative material, such as cuttings or tubers, for example potatoes. There may be mentioned for example seeds (in the strict sense), roots, fruits, tubers, bulbs, rhizomes and parts of plants. Germinated plants and young plants which are to be transplanted after germination or after emergence from the soil, may also be mentioned. These young plants may be protected before transplantation by a total or partial treatment by immersion. Preferably "plant propagation material" is understood to denote seeds.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Surprisingly, it has now been found that the compounds of formula I can also be used in methods of protecting crops of useful plants against attack by phytopathogenic organisms

as well as the treatment of crops of useful plants infested by phytopathogenic organisms comprising administering a combination of glyphosate and at least one compound of formula I to the plant or locus thereof, wherein the plant is resistant or sensitive to glyphosate.

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

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

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

The compounds of formula (I), or a pharmaceutical salt thereof, described above may also have an advantageous spectrum of activity for the treatment and/or prevention of microbial infection in an animal. "Animal" can be any animal, for example, insect, mammal, reptile,

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

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

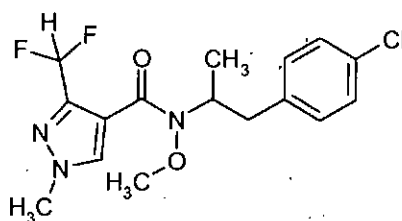
The compounds of formula (I) may be effective against various microbial species able to cause a microbial infection in an animal. Examples of such microbial species are those causing Aspergillosis such as *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans* and *A. niger*; those causing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

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

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

Preparation examples:

Example P1: Preparation of 3-difluoromethyl-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxylic acid [2-(4-chloro-phenyl)-1-methyl-ethyl]-methoxy-amide (compound 1.001):



A solution of 3-difluoromethyl-1-methyl-1H-pyrazole-4-carbonyl chloride (564 mg; 2.9 mmol) in dichloromethane (5ml) was added dropwise to a stirred solution of N-[2-(4-chloro-phenyl)-1-methyl-ethyl]-O-methyl-hydroxylamine (600 mg; 2.9 mmol), prepared as described in example P13, triethylamine (0.80 ml; 5.8 mmol) in dichloromethane (10ml) at 0°C. The reaction mixture was stirred for 6 hours at ambient temperature. The reaction mixture was washed with 1M NaOH (20ml), 1M HCl (20ml) brine (20ml) and then dried over Na₂SO₄. After removal of the solvent the residue was purified by flash chromatography over silica gel (eluant: c-hexane/ethyl acetate 1:1).

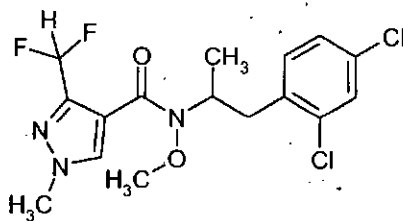
0.99 g (93.4 % of theory) of 3-difluoromethyl-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxylic acid [2-(4-chloro-phenyl)-1-methyl-ethyl]-methoxy-amide (compound 1.001) was obtained in form of a resin.

¹H NMR: (CDCl₃, 400MHz):

1.33-1.37(d,3H); 2.77-2.82(dd,1H); 3.07-3.13(dd,1H); 3.64(s,3H); 3.94(s,3H); 4.63-4.68(m,1H); 6.98-7.28(m, 5H); 7.61(s,1H).

MS [M+H]⁺ 358/360.

Example P2: Preparation of 3-difluoromethyl-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxylic acid [2-(2,4-dichlorophenyl)-1-methyl-ethyl]-methoxy-amide (compound 1.002):



A solution of 3-difluoromethyl-1-methyl-1H-pyrazole-4-carbonyl chloride (0.91 g; 4.7 mmol) in dichloromethane (5ml) was added dropwise to a stirred solution of N-[2-(2,4-dichlorophenyl)-1-methyl-ethyl]-O-methyl-hydroxylamine (1.0 g; 4.27 mmol), prepared as described in example P14, triethylamine (0.90 ml; 6.4 mmol) in dichloromethane (7ml) at 0°C. The reaction mixture was stirred for 1.5 hours at ambient temperature. The reaction mixture was washed with 1M NaOH (20ml), 1M HCl (20ml) brine (20ml) and then dried over Na₂SO₄. After removal of the solvent the residue was purified by flash chromatography over silica gel (eluant: hexane/ethyl acetate 7:3).

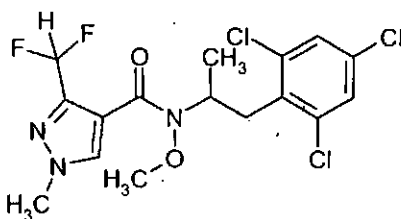
1.35 g (80.3 % of theory) of 3-difluoromethyl-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxylic acid [2-(2,4-dichlorophenyl)-1-methyl-ethyl]-methoxy-amide (compound 1.002) was obtained in form of a white solid (m.p. 98-102°C).

¹H NMR: (CDCl₃, 400MHz):

1.41-1.46(d,3H); 2.99-3.04(dd,1H); 3.17-3.23(dd,1H); 3.60(s,3H); 3.95(s,3H); 4.68-4.70(m,1H); 7.10-7.62(m, 5H).

MS [M+H]⁺ 392/394/396.

Example P3: Preparation of 3-difluoromethyl-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxylic acid methoxy-[1-methyl-2-(2,4,6-trichlorophenyl)-ethyl]-amide (compound 1.003):



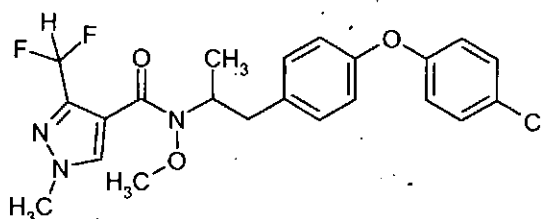
To a solution of O-Methyl-N-[1-methyl-2-(2,4,6-trichloro-phenyl)-ethyl]-hydroxylamine (0.65 g, 2.4 mmol) prepared as described in example P15d, in dichloromethane (5 ml) was added triethylamine (0.844 ml, 6.0 mmol) followed by drop wise addition of a solution 3-Difluoromethyl-1-methyl-1H-pyrazole-4-carbonyl chloride (0.519 g, 2.67 mmol) in dichloromethane at 0°C. After complete addition of acid chloride the mixture was stirred 18

hours at ambient temperature. When the TLC confirmed completion of the reaction, the reaction mass was diluted with water and extracted with dichloromethane (3 x 60 ml). The combined dichloromethane layer were washed with 2N HCl, followed by saturated NaHCO₃, then with water and finally with brine solution before drying over sodium sulfate and evaporation of the solvent. The resulting crude mass was purified by column chromatography using 60-120 μ mesh silica gel and product collected at 30% ethyl acetate in hexane as eluent to give 3-difluoromethyl-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxylic acid methoxy-[1-methyl-2-(2,4,6-trichloro-phenyl)-ethyl]-amide (0.51 g, 49%) as off white solid. m.p: 110-112°C

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.38-1.39(d,3H), 3.20-3.26(dd,1H), 3.32-3.37(dd,1H), 3.70(s,3H), 3.97(s,3H), 4.88-4.93(m,1H), 7.02-7.29(t,1H), 7.27(s,2H), 7.81(s,1H)

MS [M+H]⁺ 426/428/430

Example P4: Preparation of 3-difluoromethyl-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxylic acid{2-[4-(4-chloro-phenoxy)-phenyl]-1-methyl-ethyl}-methoxy-amide (compound 1.015):



A solution of 3-difluoromethyl-1-methyl-1H-pyrazole-4-carbonyl chloride (797 mg; 4.1 mmol) in dichloromethane (5ml) was added dropwise to a stirred solution of N-{2-[4-(4-chloro-phenoxy)-phenyl]-1-methyl-ethyl}-O-methyl-hydroxylamine (1.2 g; 4.1 mmol), prepared as described in example P16, triethylamine (1.10 ml; 8.2 mmol) in dichloromethane (10ml) at 0°C. The reaction mixture was stirred over night at ambient temperature. After removal of the solvent the residue was purified by flash chromatography over silica gel (eluant: c-hexane/ethyl acetate 1:1).

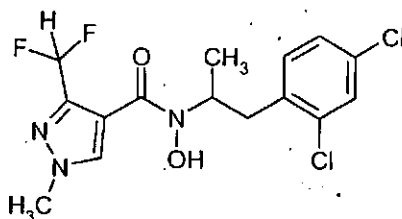
1.2 g (66 % of theory) of 3-difluoromethyl-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxylic acid{2-[4-(4-chloro-phenoxy)-phenyl]-1-methyl-ethyl}-methoxy-amide (compound 1.015) was obtained in form of a oil.

¹H NMR: (CDCl₃, 400MHz):

1.36-1.39(d,3H); 2.78-2.84(dd,1H); 3.05-3.12(dd,1H); 3.65(s,3H); 3.94(s,3H); 4.64-4.68(m,1H); 6.80-6.90(m, 4H);6.95-7.23(t,1H,CHF₂);7.17-7.26(m,4H);7.67(s,1H).

MS [M+H]⁺ 450/452.

Example P5: Preparation of 3-difluoromethyl-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxylic acid [2-(2,4-dichlorophenyl)-1-methyl-ethyl]-hydroxy-amide (compound 1.028):



A solution of 3-difluoromethyl-1-methyl-1H-pyrazole-4-carbonyl chloride (2.10 g; 11.0 mmol) in dichloromethane (5ml) was added dropwise to a stirred suspension of N-[2-(2,4-dichlorophenyl)-1-methyl-ethyl]-hydroxylamine (2.0 g; 9.10 mmol), prepared as described in example P17, triethylamine (3.10 ml; 22 mmol) in dichloromethane (15ml) at 0°C. The reaction mixture was stirred over night at ambient temperature. The reaction mixture was poured onto 1M HCl (50ml), extracted with dichloromethane (3x20ml) and then dried over Na₂SO₄. After removal of the solvent the residue (5.08g) was purified by flash chromatography over silica gel (eluant: c-hexane/ethyl acetate 7:3).

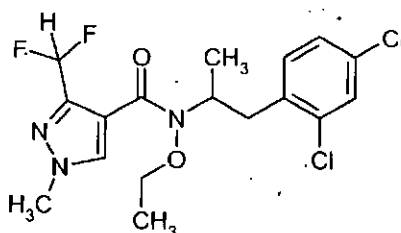
1.51 g (43.8 % of theory) of 3-difluoromethyl-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxylic acid [2-(2,4-dichlorophenyl)-1-methyl-ethyl]-hydroxy-amide (compound 1.028) was obtained in form of a white solid (m.p. 162-167°C).

¹H NMR: (CDCl₃, 400MHz):

1.40-1.41(d,3H);2.89-2.94(dd,1H);3.03-3.14(dd,1H);3.86(s,3H);4.3-4.5(m_{br},1H);6.5-7.0(m_{br},2H); 7.19-7.21(m, 2H); 7.36(m,1H); 7.8-8.6(m_{br},1H).

MS [M+H]⁺ 378/380/382.

Example P6: Preparation of 3-difluoromethyl-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxylic acid [2-(2,4-dichlorophenyl)-1-methyl-ethyl]-ethoxy-amide (compound 1.031):



A solution of 3-difluoromethyl-1-methyl-1H-pyrazole-4-carbonyl chloride (0.86 g; 4.4 mmol) in dichloromethane (5ml) was added dropwise to a stirred solution of N-[2-(2,4-dichlorophenyl)-1-methyl-ethyl]-O-ethyl-hydroxylamine (1.0 g; 4.0 mmol), prepared as described in example P18, triethylamine (0.82 ml; 6.0 mmol) in dichloromethane (7ml) at

0°C. The reaction mixture was stirred for 1.5 hours at ambient temperature. The reaction mixture was washed with 1M NaOH (20ml), 1M HCl (20ml) brine (20ml) and then dried over Na₂SO₄. After removal of the solvent the residue was purified by flash chromatography over silica gel (eluant: hexane/ethyl acetate 7:3).

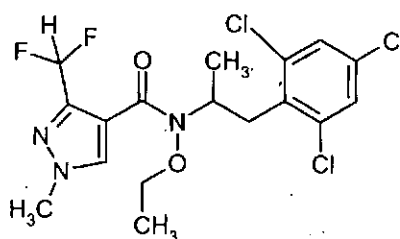
0.75 g (45.7 % of theory) of 3-difluoromethyl-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxylic acid [2-(2,4-dichlorophenyl)-1-methyl-ethyl]-ethoxy-amide (compound 1.031) was obtained in form of a white solid (m.p. 116-118°C).

¹H NMR: (CDCl₃, 400MHz):

1.14-1.20(t,3H); 1.36-1.45(2d,3H); 2.98-3.03(dd,1H); 3.19-3.25(dd,1H); 3.74-3.82(q,3H); 3.94(s,3H); 4.64-4.70(m,1H); 6.93-7.65(m, 5H).

MS [M+H]⁺ 406/408/410.

Example P7: Preparation of 3-difluoromethyl-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxylic acid ethoxy-[1-methyl-2-(2,4,6-trichlorophenyl)-ethyl]-amide (compound 1.032):

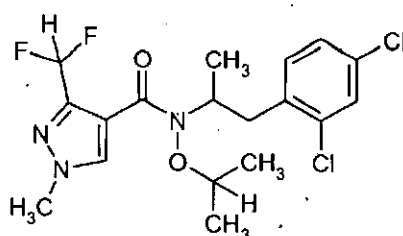


To a solution of O-ethyl-N-[1-methyl-2-(2,4,6-trichloro-phenyl)-ethyl]-hydroxylamine (0.5g, 1.63 mmoles) in dichloromethane (5 ml) was added triethylamine (0.566 ml, 4.07 mmloes) followed by drop wise addition of a solution 3-difluoromethyl-1-methyl-1H-pyrazole-4-carbonyl chloride (0.34 g, 1.79 mmol) in dichloromethane at a temperature of 0°C. After the complete addition of acid chloride the mixture was stirred for 18 hours at ambient temperature. When the TLC confirmed completion of the reaction, the reaction mass was diluted with water and extracted with dichloromethane (3 x 60 ml). The combined dichloromethane layer were washed with 2N HCl, followed by saturated NaHCO₃, then water and finally brine, dried over sodium sulfate and evaporated off solvent under reduced pressure. Resulting crude mass was purified by column chromatography using 60-120 µ mesh silica gel and product collected at 30% ethyl acetate in hexane as eluent to give 3-difluoromethyl-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxylic acid ethoxy-[1-methyl-2-(2,4,6-trichloro-phenyl)-ethyl]-amide (0.390 g, 50%) as off white solid. m.p: 111-114°C

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.20-1.24(t,3H), 1.35-1.37(d,3H), 3.23-3.28(dd,1H), 3.33-3.38(dd,1H), 3.84-3.88(q,2H), 3.96(s,3H), 4.86-4.91(m,1H), 7.01-7.25(t,1H), 7.28(s,2H), 7.83(s,1H)

MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 439.9/441.83

Example P8: Preparation of 3-difluoromethyl-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxylic acid [2-(2,4-dichlorophenyl)-1-methyl-ethyl]-isopropoxy-amide (compound 1.033):



A solution of 3-difluoromethyl-1-methyl-1H-pyrazole-4-carbonyl chloride (1.1 g; 5.7 mmol) in dichloromethane (5ml) was added dropwise to a stirred solution of N-[2-(2,4-dichlorophenyl)-1-methyl-ethyl]-O-isopropyl-hydroxylamine (1.5 g; 5.7 mmol), prepared as described in example P20, triethylamine (1.6 ml; 11.4 mmol) in dichloromethane (10ml) at 0°C . The reaction mixture was stirred over night at ambient temperature. After removal of the solvent the residue was purified by flash chromatography over silica gel (eluant: c-hexane/ethyl acetate 7:3).

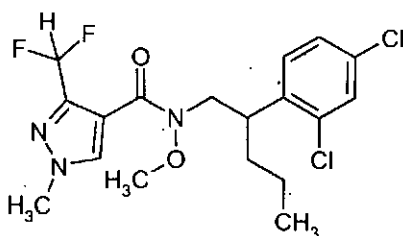
1.30 g (54.0 % of theory) of 3-difluoromethyl-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxylic acid [2-(2,4-dichlorophenyl)-1-methyl-ethyl]-isopropoxy-amide (compound 1.033) was obtained in form of a yellow oil.

^1H NMR: (CDCl_3 , 400MHz):

0.91-0.93+1.11-1.13(2d,6H);1.42-1.48(2d,3H);3.00-3.07(dd,1H);3.29-3.36(dd,1H);3.92(s,3H); 3.97-4.36(m,1H);4.36-4.45(m,1H); 6.97-7.59(m, 5H).

MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 420/422/424.

Example P9: Preparation of 3-difluoromethyl-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxylic acid [2-(2,4-dichlorophenyl)-pentyl]-methoxy-amide (compound 1.059):



A solution of 3-difluoromethyl-1-methyl-1H-pyrazole-4-carbonyl chloride (2.20 g; 11.0 mmol) in dichloromethane (10ml) was added dropwise to a stirred solution of N-[2-(2,4-dichlorophenyl)-pentyl]-O-methyl-hydroxylamine (3.0 g; 11.0 mmol), prepared as described in example P22, triethylamine (3.0 ml; 22 mmol) in dichloromethane (20ml) at 0°C. The reaction mixture was stirred for 6 hours at ambient temperature. After removal of the solvent the residue was purified by flash chromatography over silica gel (eluant: c-hexane/ethyl acetate 1:1).

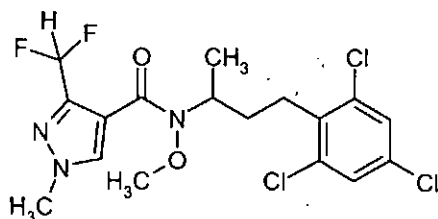
3.85 gm (83 % of theory) of 3-difluoromethyl-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxylic acid [2-(2,4-dichlorophenyl)-pentyl]-methoxy-amide (compound 1.059) was obtained in form of a yellow oil.

¹H NMR: (CDCl₃, 400MHz):

0.84-0.87(t,3H); 1.14-1.25(m,2H); 1.61-1.69(m,2H); 3.55(s,3H); 3.71-3.80(m,1H); 3.80-3.84(dd,1H); 3.96(s,3H); 3.99-4.05(dd,1H); 7.07-7.36(m, 4H); 7.79(s,1H).

MS [M+H]⁺ 420/422/424.

Example P10: Preparation of 3-difluoromethyl-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxylic acid methoxy-[1-methyl-3-(2,4,6-trichloro-phenyl)-propyl]-amide (compound 2.003):



To a solution of O-Methyl-N-[1-methyl-3-(2,4,6-trichloro-phenyl)-propyl]-hydroxylamine (0.6g, 2.1 mmol) prepared as described in example P23d, in dichloromethane (6 ml), was added triethylamine (0.73 ml, 5.2 mmol) followed by drop wise addition of a solution of 3-difluoromethyl-1-methyl-1H-pyrazole-4-carbonyl chloride (0.415 g, 2.1 mmol) in dichloromethane at 0°C. After complete addition of acid chloride, the reaction mixture was stirred for 18 hours at ambient temperature. When the TLC confirmed completion of the reaction, the reaction mass was diluted with water and extracted with dichloromethane (3 x 60 ml). The combined dichloromethane layer was washed with 2N HCl, followed by sat NaHCO₃ then water and finally brine solution, dried over sodium sulfate and solvent was evaporated off under reduced pressure. The resulting crude mass was purified by column chromatography using 60-120 μ mesh silica gel and product collected at 30% ethyl acetate in hexane as eluent to give 3-difluoromethyl-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxylic acid

methoxy-[1-methyl-3-(2,4,6-trichloro-phenyl)-propyl]-amide (0.53 g, 57%) as a gum like mass.

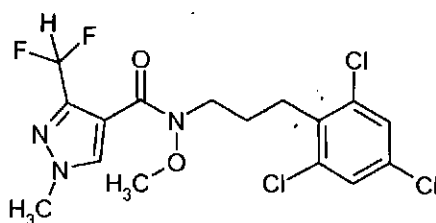
Physical data:

^1H NMR: (CDCl_3 , 400MHz):

1.41(d,3H, CH_3), 1.71-1.80(m,1H, CH_2), 1.94-2.04(m,1H, CH_2), 1.87-1.92(m,2H, CH_2), 3.78(s,3H, CH_3), 3.98(s,3H, CH_3), 4.66-4.71(m,1H,CH), 7.11(t,1H, CHF_2), 7.28(s,2H,Ar-H), 7.88(s,1H,pyrazole-H)

MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 440/442/444/446.

Example P11: Preparation of 3-difluoromethyl-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxylic acid methoxy-[3-(2,4,6-trichloro-phenyl)-propyl]-amide (compound 2.040):



To a stirred solution of O-methyl-N-[3-(2,4,6-trichloro-phenyl)-propyl]-hydroxylamine (0.35 g, 1.3 mmol) prepared as described in example P24c in dichloromethane (5 ml), triethylamine (0.55 ml, 3.9 mmol) and a solution of 3-difluoromethyl-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxylic acid in dichloromethane (2ml) was added slowly at a temperature of 0°C . After complete addition of the acid chloride the mixture was stirred at ambient temperature for the next 3 hours. When the TLC confirmed the completion of the reaction, the reaction mass was diluted with water and extracted with dichloromethane (3 x 60 ml). The combined dichloromethane layer was washed with 2N HCl followed by saturated NaHCO_3 solution, water and finally brine. The organic layer was then dried over anhydrous sodium sulphate and concentrated under reduced pressure. The resulting crude mass was purified over column chromatography (silica gel 60-120 mesh, 26% ethylacetate in hexane) to afford 3-Difluoromethyl-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxylic acid methoxy-[3-(2,4,6-trichloro-phenyl)-propyl]-amide (0.5 g, 91%) as white crystalline solid. m.p- $95-96^\circ\text{C}$

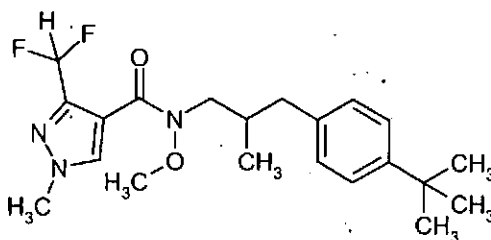
Physical data:

^1H NMR: (CDCl_3 , 400MHz):

1.89-1.96(m,2H, CH_2), 2.91-2.95(m,2H, CH_2), 3.66(s,3H, CH_3), 3.83-3.86(t,2H, CH_2), 3.97(s,3H, CH_3), 7.31 (t, 1H, CHF_2), 7.28(s,2H,Ar-H), 7.89(s,1H,pyrazole-H)

MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 426/428/430/432

Example P12: Preparation of 3-difluoromethyl-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxylic acid [3-(4-tert.-butyl-phenyl)-2-methyl-propyl]-methoxy-amide (compound 2.057):



A solution of 3-difluoromethyl-1-methyl-1H-pyrazole-4-carbonyl chloride (0.89 g; 4.6 mmol) in dichloromethane (5ml) was added dropwise to a stirred solution of N-[3-(4-tert-butyl-phenyl)-2-methyl-propyl]-O-methyl-hydroxylamine (1.0 g; 4.2 mmol), prepared as described in example P25, triethylamine (0.86 ml; 6.3 mmol) in dichloromethane (7ml) at 0°C. The reaction mixture was stirred for 1.5 hours at ambient temperature. The reaction mixture was washed with 1M NaOH (20ml), 1M HCl (20ml) brine (20ml) and then dried over Na₂SO₄. After removal of the solvent the residue was purified by flash chromatography over silica gel (eluant: hexane/ethyl acetate 7:3).

0.59 g (35.3 % of theory) of 3-difluoromethyl-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxylic acid [3-(4-tert.-butyl-phenyl)-2-methyl-propyl]-methoxy-amide (compound 2.057) was obtained in form of a resin.

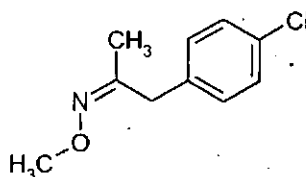
¹H NMR: (CDCl₃, 400MHz):

0.90-0.95(d,3H); 1.30(s,9H); 2.24-2.36(m,1H); 2.39-2.45(dd,1H); 2.67-2.72(dd,1H); 3.58(s,3H); 3.68-3.70(d,2H); 3.98(s,3H); 7.09-7.11(d, 2H); 7.15-7.42(m,3H); 7.90(s,1H).

MS [M+H]⁺ 394.

Example P13: Preparation of N-[2-(4-chloro-phenyl)-1-methyl-ethyl]-O-methyl-hydroxylamine:

a) Preparation of 1-(4-chloro-phenyl)-propan-2-one O-methyl-oxime:



A solution of 1-(4-chloro-phenyl)-propan-2-one (8.5 g, 50.4 mmole) in methanol (100 ml) was treated with pyridine (5.2 ml, 62 mmol) followed by O-methyl hydroxylamine hydrochloride (5.20 g, 62 mmol). The resulting mixture was stirred at 23°C over night for 16 hours. The reaction mixture was poured onto water (200ml) and extracted with dichlorometane (3x50ml). The organic layers were washed with brine and dried over anhydrous Na_2SO_4 . After removal of the solvent the residue was purified by flash chromatography over silica gel (eluent: c-hexane/ethyl acetate 9:1).

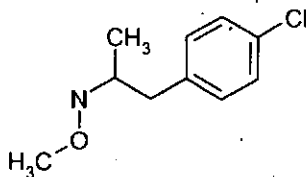
7.38 g (74 % of theory) of 1-(4-chloro-phenyl)-propan-2-one O-methyl-oxime was obtained in form of a clear liquid.

^1H NMR: (CDCl_3 , 400MHz):

1.71(s,3H); 3.48+3.52(2s,2H); 3.87-3.89(2s,3H); 7.13-7.22(m,4H).

MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 198/200.

b) Preparation of N-[2-(4-chloro-phenyl)-1-methyl-ethyl]-O-methyl-hydroxylamine:



A solution of 1-(4-chloro-phenyl)-propan-2-one O-methyl-oxime (1.0 g, 5.1 mmol) in acetic acid (7.6 ml) was treated at 10°C with sodium cyanoborohydride (641 mg, 10.2 mmol) added in small portions over 10 minutes and the resulting solution was stirred at 24 °C for 5 hours. The solvent was evaporated under reduced pressure (co-evaporation with toluene twice) and the residue was slurried with water and pH was adjusted to 9 with 1M NaOH. The aqueous phase was extracted with dichloromethane (2x20 ml), washed with brine and dried over anhydrous Na_2SO_4 . After removal of the solvent (100mbar; 45°C), the residue (910mg) was purified by flash chromatography over silica gel (eluent: c-hexane/ethyl acetate 9:1).

830 mg (82.0 % of theory) of N-[2-(4-chloro-phenyl)-1-methyl-ethyl]-O-methyl-hydroxylamine was obtained in form of a clear liquid.

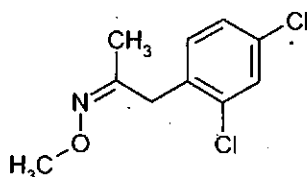
^1H NMR: (CDCl_3 , 400MHz):

1.02-1.06(d,3H); 2.54-2.59(dd,1H); 2.79-2.84(dd,1H); 3.14-3.24(m,1H); 3.52(s,3H); 5.3-5.5(s_{br},1H); 7.12-7.16(m,2H); 7.25-7.28(m,2H).

MS $[M+H]^+$ 200/202.

Example P14: Preparation of N-[2-(2,4-dichlorophenyl)-1-methyl-ethyl]-O-methyl-hydroxylamine:

a) Preparation of 1-(2,4-dichlorophenyl)-propan-2-one O-methyl-oxime:



A solution of O-methyl hydroxylamine hydrochloride (7.04 g, 0.0843 mol) in a mixture of water (130 ml) and THF (50 ml) was treated with sodium acetate (5.9 g, 0.0720 mol) followed by 1-(2,4-dichlorophenyl)-propan-2-one (10 g, 0.0496 mole) and the resulting mixture was stirred at 23°C for 4 hours. The reaction mixture was then diluted with ethylacetate, washed with brine and dried over anhydrous Na_2SO_4 . The solvent was evaporated under reduced pressure (100mbar; 45°C).

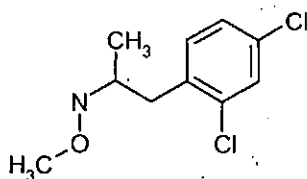
13.5 g (100 % of theory) of crude 1-(2,4-dichlorophenyl)-propan-2-one O-methyl-oxime was obtained in form of a clear liquid which was used without further purification for the next step.

1H NMR: ($CDCl_3$, 400MHz):

1.76(s,3H); 3.60+3.78(2s,2H); 3.87(s,3H); 7.12-7.19(m,2H); 7.39(d, 1H).

MS $[M+H]^+$ 232/234/236.

b) Preparation of N-[2-(2,4-dichlorophenyl)-1-methyl-ethyl]-O-methyl-hydroxylamine:



A solution of 1-(2,4-dichlorophenyl)-propan-2-one O-methyl-oxime (10.0 g, 0.0431 mol) in acetic acid (100 ml) was treated at 10°C with sodium cyanoborohydride (5.41 g, 0.0862 mol) added in small portions over 15 minutes and the resulting solution was stirred at 24 °C for 6

hours. The solvent was evaporated under reduced pressure (co-evaporation with toluene twice) and the residue was slurried with water and pH was adjusted to 9 with 2M NaOH. The aqueous phase was extracted with dichloromethane (2x100 ml), washed with brine and dried over anhydrous Na_2SO_4 . The solvent was evaporated under reduced pressure (100mbar; 45°C).

8.13 g (81.3 % of theory) of crude N-[2-(2,4-dichlorophenyl)-1-methyl-ethyl]-O-methyl-hydroxylamine was obtained in form of a clear liquid which was used without further purification for the next step.

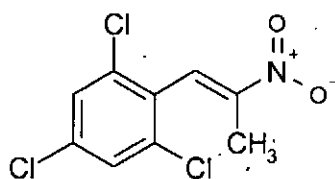
^1H NMR: (CDCl_3 , 400MHz):

1.04-1.09(d,3H); 2.66-2.71(dd,1H); 2.93-2.99(dd,1H); 3.25-3.33(m,1H); 3.52(s,3H); 5.2-5.4(s_{br} , 1H); 7.17-7.18(m,2H); 7.35(d, 1H).

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

Example P15: Preparation of O-methyl-N-[1-methyl-2-(2,4,6-trichlorophenyl)-ethyl]-hydroxylamine:

a) Preparation of 1,3,5-trichloro-2-((E)-2-nitro-propenyl)-benzene:

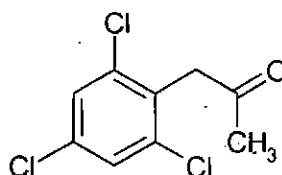


To a stirred solution of 2,4,6-trichloro-benzaldehyde (19g, 90.69mmol) and ammonium acetate (16.75 g, 217mmol) in acetic acid (76ml, 4 Vol.), nitroethane (45.1ml, 625 mmol) was added in drops at a temperature of 0°C. The reaction mass was stirred at a temperature of 100°C for 90 minutes. When the TLC confirmed the completion of the reaction, the reaction mass was allowed to attain ambient temperature and was diluted with ice cold water (700ml), further aqueous layer was then extracted with ethyl acetate (3x50 ml). Combined ethyl acetate layer was washed with saturated sodium bicarbonate solution to neutral pH, then with water, followed by brine wash and dried under anhydrous Na_2SO_4 before the complete evaporation of solvents. The resulting crude mass was purified by

column chromatography using 60-120 μ mesh silica gel and product collected at 1% ethyl acetate in hexane as elution system to give 1,3,5-trichloro-2-((E)-2-nitro-propenyl)-benzene (15 g, 61%)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 2.10(s,3H, CH_3), 7.24(s,2H,Ar-H),7.77(s,1H,CH)

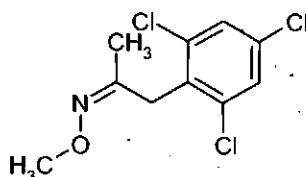
b) Preparation of 1-(2,4,6-trichloro-phenyl)-propan-2-one:



To a stirred solution of above obtained nitrostyrene (5g, 18.72 mmol) in water (20 ml) and methanol (60 ml), was added Iron powder (2.355 gms, 42.12 mmol) followed by conc. HCl (11.5 ml, 112 mmol) at ambient under nitrogen atmosphere. The reaction mixture was stirred at 70°C for 1 hour. After 1 hour, the remaining quantity of iron powder (2.355 gms, 42.12 mmol) and conc. HCl (11.5 ml, 112 mmol) was added to this reaction mass and stirring continued for 2 hours at 70°C. When TLC confirmed the completion of the reaction, reaction mass was cooled to ambient temperature and methanol was removed with a rotavapor. The resulting residue was then diluted with water and extracted with ethyl acetate (3x 80 ml). The combined ethyl acetate layer was finally washed with water, followed by brine wash and dried under anhydrous sodium sulfate before the complete evaporation of solvents. The resulting crude mass was purified by column chromatography using 60-120 μ mesh silica gel and product collected at 5% ethyl acetate in hexane as elution system to give 1-(2,4,6-trichloro-phenyl)-propan-2-one (3.7 g, 83.3%).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 2.26 (s,3H, CH_3), 4.05(s,2H, CH_2), 7.34 (s,2H, Ar-H)

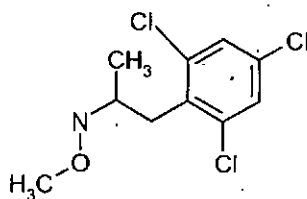
c) Preparation of 1-(2,4,6-trichlorophenyl)-propan-2-one O-methyl-oxime:



A solution of O-methyl-hydroxylamine hydrochloride (0.79 g, 9.4 mmol) in methanol (20 ml) was treated with triethylamine (1.32 ml, 9.4 mmol) followed by 1-(2,4,6-

trichlorophenyl)-propan-2-one (1.5 g, 6.31 mmole). The resulting mixture was stirred at 60°C for 3 hours. The reaction mixture was quenched with water and methanol was evaporated off. The resulting aqueous medium was extracted with ethylacetate (3 x 50 ml). The combined organic layers were washed with brine and dried over anhydrous Na₂SO₄. The solvent was evaporated under reduced pressure (100mbar; 45°C). The resulting crude mass was purified by column chromatography using 60-120 µ mesh silica gel and product collected at 2% ethyl acetate in hexane as elution system to give 1-(2,4,6-Trichloro-phenyl)-propan-2-one O-methyl-oxime (1.2 g, 76%), which was taken up for further reduction.

d) Preparation of O-methyl-N-[1-methyl-2-(2,4,6-trichlorophenyl)-ethyl]-hydroxylamine:

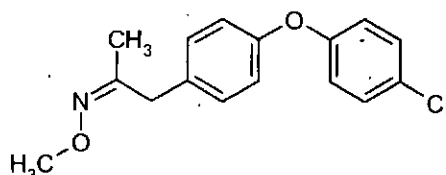


To a stirred solution of the above obtained 1-(2,4,6-trichloro-phenyl)-propan-2-one O-methyl-oxime (1.2g, 4.51 mmol) in 12 ml of acetic acid, sodiumcyanoborohydride (0.568, 9 mmol) was added. The reaction mass was stirred at ambient temperature for 6 hours. When the TLC confirmed the completion of reaction, the solvent was evaporated under reduced pressure (co-evaporation with toluene twice). The resulting residue was diluted with water and the pH was adjusted to 9 with 2 N sodium hydroxide solution, which was then extracted with ethyl acetate (3x50 ml). The combined organic layer was washed with brine followed by drying over anhydrous sodium sulfate before evaporating the solvent. The resulting crude mass was purified by column chromatography using 60-120 µ mesh silica gel and the product collected at 5% ethyl acetate in hexane as elution system to afford O-Methyl-N-[1-methyl-2-(2,4,6-trichloro-phenyl)-ethyl]-hydroxylamine (0.91 g, 75%).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 0.91-0.93 (d,3H), 2.72-2.77 (dd,1H), 2.98-3.03(dd,1H), 3.25-3.30 (m,1H), 3.93 (s,3H), 7.15(s,2H)

Example P16: Preparation of N-{2-[4-(4-chloro-phenoxy)-phenyl]-1-methyl-ethyl}-O-methyl-hydroxylamine:

a) Preparation of 1-[4-(4-chlorophenoxy)-phenyl]-propan-2-one O-methyl-oxime:



A solution of 1-[4-(4-chloro-phenoxy)-phenyl]-propan-2-one (10.0 g, 38 mmole) in methanol (65 ml) was treated with O-methyl hydroxylamine hydrochloride (3.90 g, 47 mmol) followed by pyridine (4.0 ml, 47 mmol). The resulting mixture was stirred at ambient temperature over night. The reaction mixture was poured onto water (150ml) and extracted with dichloromethane (3x50ml). The organic layers were washed with brine and dried over anhydrous Na₂SO₄.

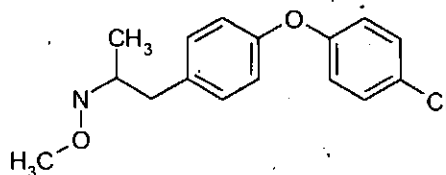
11.0g (100 % of theory) of crude 1-[4-(4-chloro-phenoxy)-phenyl]-propan-2-one O-methyl-oxime was obtained in form of a yellow liquid which was used without further purification for the next step.

¹H NMR: (CDCl₃, 400MHz):

1.73+1.81(2s,3H);3.44+3.65(2s,2H);3.88+3.89(2s,3H); 6.89-6.94(m,4H);7.15-7.28(m,4H).

MS [M+H]⁺ 290/292.

b) Preparation of N-{2-[4-(4-chloro-phenoxy)-phenyl]-1-methyl-ethyl}-O-methyl-hydroxylamine:



A solution of crude 1-[4-(4-chlorophenoxy)-phenyl]-propan-2-one O-methyl-oxime (6.0 g, 20.7 mmol) in acetic acid (50 ml) was treated at 10°C with sodium cyanoborohydride (2.6 g, 41.4 mmol) added in small portions over 10 minutes and the resulting solution was stirred at 23 °C for 3.5 hours. The solvent was evaporated under reduced pressure (co-evaporation with toluene twice) and the residue was slurried with water and pH was adjusted to 11 with

1M NaOH. The aqueous phase was extracted with dichloromethane (2x20 ml), washed with brine and dried over anhydrous Na_2SO_4 . After removal of the solvent (100mbar; 45°C), the residue (7.17g) was purified by flash chromatography over silica gel (eluent: c-hexane).

3.91 g (65.0 % of theory) of N-{2-[4-(4-chloro-phenoxy)-phenyl]-1-methyl-ethyl}-O-methyl-hydroxylamine was obtained in form of a clear liquid.

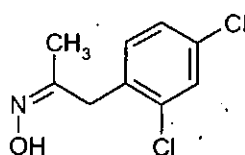
^1H NMR: (CDCl_3 , 400MHz):

1.07-1.09(d,3H); 2.53-2.62(dd,1H); 2.72-2.81(dd,1H); 3.16-3.26(m,1H); 3.54(s,3H); 5.3-5.5(s_{br} , 1H); 6.86-6.94(m,4H); 7.14-7.18(m,2H); 7.24-7.29(m,2H).

MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 292/294.

Example P17: Preparation of N-[2-(2,4-dichlorophenyl)-1-methyl-ethyl]-hydroxylamine:

a) Preparation of 1-(2,4-dichlorophenyl)-propan-2-one oxime:



A solution of 1-(2,4-dichlorophenyl)-propan-2-one (3.46 g, 16.7 mmole) in methanol (40 ml) was treated with hydroxylamine hydrochloride (1.40 g, 20.6 mmol) followed by pyridine (1.7 ml, 20.6 mmol). The resulting mixture was stirred at ambient temperature over night for 16 hours. The reaction mixture was poured onto water (200ml). The solid product was collected by filtration, washed with water and dried (40°C, 100mbar).

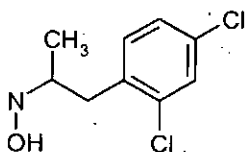
3.63 g (100 % of theory) of 1-(2,4-dichlorophenyl)-propan-2-one oxime was obtained in form of a white solid (m.p. 120-124°C).

^1H NMR: (CDCl_3 , 400MHz):

1.86(s,3H); 3.61(s,2H); 7.12-7.21(m,2H); 7.39-7.41(d,1H); 8.2(s_{br} , 1H).

MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 218/220/222.

b) Preparation of N-[2-(2,4-dichlorophenyl)-1-methyl-ethyl]-hydroxylamine:



A solution of 1-(2,4-dichlorophenyl)-propan-2-one oxime (3.3 g, 15.1 mmol) in acetic acid (30 ml) was treated at 10°C with sodium cyanoborohydride (1.90 g, 30.3 mmol) added in small portions over 10 minutes and the resulting solution was stirred at 23 °C for 5 hours. The solvent was evaporated under reduced pressure (co-evaporation with toluene twice) and the residue was slurried with water and pH was adjusted to 10 with 1M NaOH. The aqueous phase was extracted with dichloromethane (3x20 ml), washed with brine and dried over anhydrous Na₂SO₄. After removal of the solvent (100mbar; 45°C), 3.18 g (96.0 % of theory) of N-[2-(2,4-dichlorophenyl)-1-methyl-ethyl]-hydroxylamine was obtained in form of a white solid (m.p. 83-86°C).

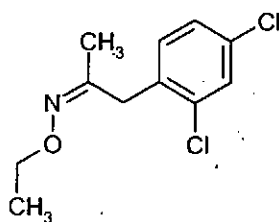
¹H NMR: (CDCl₃, 400MHz):

1.08-1.11(d,3H);2.69-2.74(dd,1H);2.98-3.03(dd,1H);3.24-3.32(m,1H); 5.3-5.6(s_{br},1H); 7.18-7.19(m,2H); 7.39(m,1H);7.5-8.2(s_{br},1H).

MS [M+H]⁺ 220/222/224.

Example P18: Preparation of N-[2-(2,4-dichlorophenyl)-1-methyl-ethyl]-O-ethyl-hydroxylamine:

a) Preparation of 1-(2,4-dichlorophenyl)-propan-2-one O-ethyl-oxime:



A solution of O-ethyl hydroxylamine hydrochloride (4.10 g, 42.1 mmol) in a mixture of water (130 ml) and THF(50 ml) was treated with sodium acetate (2.95 g, 72 mmol) followed by 1-(2,4-dichlorophenyl)-propan-2-one (5 g, 24.8 mmole) and the resulting mixture was stirred at 23°C for 4 hours. The reaction mixture was then diluted with ethylacetate, washed with brine and dried over anhydrous Na₂SO₄. The solvent was evaporated under reduced pressure (90mbar; 45°C).

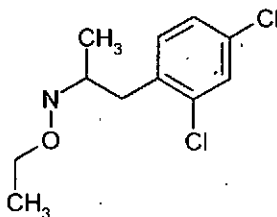
6.0 g (99 % of theory) of crude 1-(2,4-dichlorophenyl)-propan-2-one O-ethyl-oxime was obtained in form of a clear liquid as an E/Z-mixture which was used without further purification for the next step.

^1H NMR: (CDCl_3 , 400MHz):

1.23-1.28(2t,3H); 1.74+1.76(2s,3H); 3.60+3.78(2s,3H); 4.09-4.16(2q,2H); 7.12-7.19(m,2H); 7.38(d, 1H).

MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 246/248/250.

b) Preparation of N-[2-(2,4-dichlorophenyl)-1-methyl-ethyl]-O-ethyl-hydroxylamine:



A solution of 1-(2,4-dichlorophenyl)-propan-2-one O-methyl-oxime (10.0 g, 0.0406 mol) in acetic acid (100 ml) was treated at 10°C with sodium cyanoborohydride (5.41 g, 0.0862 mol) added in small portions over 10 minutes and the resulting solution was stirred at 24 °C for 6 hours. The solvent was evaporated under reduced pressure (co-evaporation with toluene twice) and the residue was slurried with water and pH was adjusted to 9 with 2M NaOH. The aqueous phase was extracted with dichloromethane (2x100 ml), washed with brine and dried over anhydrous Na_2SO_4 . The solvent was evaporated under reduced pressure (100mbar; 45°C).

5.09 g (51.0 % of theory) of crude N-[2-(2,4-dichlorophenyl)-1-methyl-ethyl]-O-ethyl-hydroxylamine was obtained in form of a clear liquid which was used without further purification for the next step.

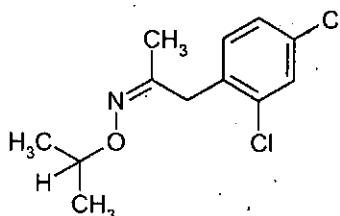
^1H NMR: (CDCl_3 , 400MHz):

0.98-1.02+1.08-1.12(2d,3H); 1.13-1.18(2t,3H); 2.63-2.68+2.70-2.78(2dd,1H); 2.94-3.10+3.15-3.21(m,1H); 3.25-3.31+3.71-3.78(2q,2H); 5.0-5.5(s_{br} , 1H); 7.16-7.19(m,2H); 7.34-7.36(m,1H).

MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 248/250/252.

Example P20: Preparation of N-[2-(2,4-dichlorophenyl)-1-methyl-ethyl]-O-isopropyl-hydroxylamine:

a) Preparation of 1-(2,4-dichlorophenyl)-propan-2-one O-isopropyl-oxime:



A solution of 1-(2,4-dichlorophenyl)-propan-2-one (5.1 g, 25.0 mmole) in methanol (45ml) was treated with O-isopropyl-hydroxylamine hydrochloride (3.50 g, 31 mmol) followed by pyridine (2.6 ml, 31 mmole) and the resulting mixture was stirred at 23°C over night. The reaction mixture was poured onto water (100ml) and extracted with dichloromethane (3x50ml). Organic layers were washed with brine and dried over anhydrous Na₂SO₄. The solvent was evaporated under reduced pressure (90mbar; 45°C).

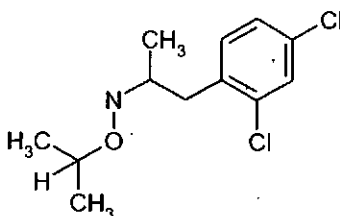
6.48 g (99 % of theory) of crude 1-(2,4-dichlorophenyl)-propan-2-one O-isopropyl-oxime was obtained in form of a clear liquid as an E/Z-mixture which was used without further purification for the next step.

¹H NMR: (CDCl₃, 400MHz):

1.23-1.26(d,6H); 1.74(s,3H); 3.60+3.78(2s,3H); 4.25-4.38(2m,1H); 7.14-7.21(m,2H); 7.39(d, 1H).

MS [M+H]⁺ 260/262/264.

b) Preparation of N-[2-(2,4-dichlorophenyl)-1-methyl-ethyl]-O-isopropyl-hydroxylamine:



A solution of 1-(2,4-dichlorophenyl)-propan-2-one O-isopropyl-oxime (6.0 g, 23 mmol) in acetic acid (40 ml) was treated at 10°C with sodium cyanoborohydride (2.90 g, 46 mmol) added in small portions over 15 minutes and the resulting solution was stirred at 24 °C for 4 hours. The solvent was evaporated under reduced pressure (co-evaporation with toluene twice) and the residue was slurried with water and pH was adjusted to 10 with 1M NaOH . The aqueous phase was extracted with dichloromethane (2x80 ml), washed with brine and

dried over anhydrous Na_2SO_4 . The solvent was evaporated under reduced pressure (100mbar; 45°C).

5.90 g (98.0 % of theory) of crude N-[2-(2,4-dichlorophenyl)-1-methyl-ethyl]-O-isopropyl-hydroxylamine was obtained in form of a clear liquid which was used without further purification for the next step.

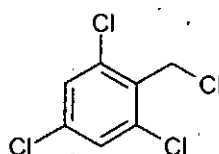
^1H NMR: (CDCl_3 , 400MHz):

1.03-1.07(d,3H); 1.13-1.19(m,6H); 2.61-2.68+2.94-3.03(2dd,2H); 3.21-3.31(m,1H); 3.78-3.84(m,1H); 5.2(s_{br},1H); 7.14-7.18(m,2H); 7.35-7.36(m,1H).

MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 262/264/266.

Example P21: Preparation of O-Methyl-N-[2-(2,4,6-trichloro-phenyl)-ethyl]-hydroxylamine:

a) Preparation of 1,3,5-trichloro-2-chloromethyl-benzene:

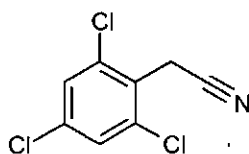


To a stirred solution of 2,4,6-trichlorobenzylalcohol (10.0g; 47.3 mmol) in chloroform (100ml) kept under nitrogen atmosphere, thionyl chloride (6.07mL, 85.1mmol) was added slowly at 0°C over a period of 15 minutes followed by catalytic amount of DMF. The reaction mix was allowed to stir at ambient temp for 3 hours. The reaction mixture was quenched with 50mL of water; the aqueous layer was extracted with DCM (3 X 100ml). The combined organic layer was washed with 5% sodium bicarbonate solution (2 x 50ml) followed by brine (50ml) and dried over anhydrous sodium sulphate. The solvent was evaporated under reduced pressure. 10.9g (100.0% of theory) of 1,3,5-trichloro-2-chloromethyl-benzene was obtained in form of a white solid.

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ = 7.37 (2H, s); 4.82 (2H, s)

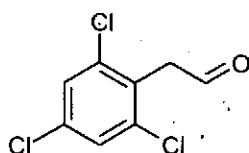
Mass: M = 229.8

b) Preparation of (2,4,6-trichloro-phenyl)-acetonitrile:



To a stirred solution of 1,3,5-trichloro-2-chloromethyl-benzene (12.85 g, 58.8mmole) in ethanol (45ml), NaCN (3.20, 67.0mmole) solution in water (15ml) was added at ambient temperature. The reaction mixture was refluxed for 4hours to complete the reaction. Ethanol was evaporated and the reaction mixture was diluted with water (50 ml). The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 100ml). The combined organic layer was washed with brine (30ml) and dried over sodium sulfate. Organic layer was concentrated under vacuum to give white solid. Crude product was purified by chromatography on silica-gel column to afford 9.0g (75.0% of theory) of (2,4,6-trichloro-phenyl)-acetonitrile
¹HNMR (CDCl₃, 400MHz): 7.41 (s, 2H); 3.97 (s, 2H).
 Mass:M = 218.9

c) Preparation of (2,4,6-trichloro-phenyl)-acetaldehyde:



To the stirred, cold solution (-70° C) of (2,4,6-trichloro-phenyl)-acetonitrile (5.7g, 26.0mmole) in toluene (120ml) kept under N₂ atmosphere, DIBAL-H (28.1ml 1M solution in THF, 28.6 mmole) was added dropwise over a period of 30 min. Reaction was stirred for 3hrs at -70°C. After completion of reaction, it was quenched by dropwise addition of HCl (60ml, 2N) at

-40°C and was kept for 30min at ambient temperature. Toluene layer was separated and aq. layer was extracted with ethyl acetate (3 x 100ml) and. The combined organic layer was washed with brine (30ml) and dried over sodium sulfate. The organic layer was concentrated under vacuum. 4.5g (78.0% of theory) of (2,4,6-trichloro-phenyl)-acetaldehyde was obtained in form of a white solid.

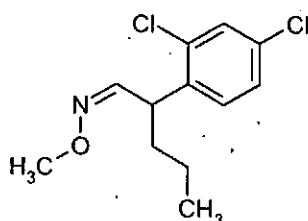
¹HNMR (CDCl₃, 400MHz): 9.70 (s, 1H); 7.38 (s, 2H); 4.08 (s, 2H)

Mass: M = 246.9

Example P22: Preparation of N-[2-(2,4-dichlorophenyl)-pentyl]-O-methyl-hydroxylamine:

a) Preparation of 2-(2,4-dichlorophenyl)-pentanal O-methyl-oxime:

- 43 -

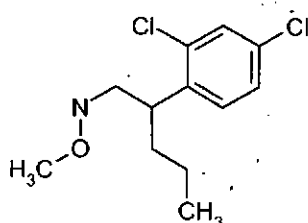


A solution of 2-(4-chloro-phenyl)-pentanal (10.0 g, 43.0 mmole) in methanol (75 ml) was treated with O-methyl hydroxylamine hydrochloride (4.40 g, 53 mmol) followed by pyridine (4.5 ml, 53 mmol). The resulting mixture was stirred at 23°C over night. The reaction mixture was poured onto water (200ml) and extracted with dichloromethane (3x50ml). The organic layers were washed with brine and dried over anhydrous Na₂SO₄. The solvent was evaporated under reduced pressure (100mbar; 45°C).

11.20 g (100.0 % of theory) of crude 2-(2,4-dichlorophenyl)-pentanal O-methyl-oxime was obtained in form of a clear liquid which was used without further purification for the next step.

MS [M+H]⁺ 260/262/264.

b) Preparation of N-[2-(2,4-dichlorophenyl)-pentyl]-O-methyl-hydroxylamine:



A solution of 2-(2,4-dichlorophenyl)-pentanal O-methyl-oxime (6.0 g, 23 mmol) in acetic acid (50 ml) was treated at 10°C with sodium cyanoborohydride (2.90 g, 46 mmol) added in small portions over 10 minutes and the resulting solution was stirred at 24 °C for 4 hours. The solvent was evaporated under reduced pressure (co-evaporation with toluene twice) and the residue was slurried with water and pH was adjusted to 11 with 1M NaOH. The aqueous phase was extracted with dichloromethane (2x50 ml), washed with brine and dried over anhydrous Na₂SO₄. After removal of the solvent (100mbar; 45°C), the residue (6.2g) was purified by flash chromatography over silica gel (250g; eluent: c-hexane).

5.15 g (79.0 % of theory) of N-[2-(2,4-dichlorophenyl)-pentyl]-O-methyl-hydroxylamine was obtained in form of a clear liquid.

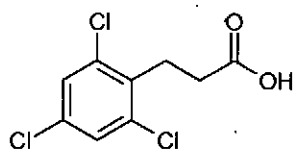
^1H NMR: (CDCl_3 , 400MHz):

0.82-0.89(t,3H); 1.12-1.27(m,2H); 1.49-1.58(m,1H); 1.63-1.72(m,1H); 3.05-3.10(dd,1H); 3.12-3.18(dd,1H); 3.47(s,3H); 3.50-3.51(m,1H); 5.0-5.50(s_{br} , 1H); 7.14-7.16(m,1H); 7.21-7.25(m,1H); 7.37-7.39(m,1H).

MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 262/264/266.

Example P23: Preparation of O-Methyl-N-[1-methyl-3-(2,4,6-trichloro-phenyl)-propyl]-hydroxylamine:

a) Preparation of 3-(2,4,6-trichloro-phenyl)-propionic acid:



Meldrum's acid (2.06 g, 14.32 mmoles) was added to TEAF (7.05 ml) at ambient temperature under stirring and the reaction mixture was kept under nitrogen atmosphere. After 10min 2,4,6-trichloro benzaldehyde (3g, 14.32mmoles) was added to the reaction mixture. It was then refluxed at 120°C for 3hrs. On completion of the reaction, the mixture was cooled at ambient and was poured into ice water (50 ml). Then aq. layer was extracted with ethyl acetate (3 x 80 ml), the combined organic layer was washed with brine (40 ml) and dried over sodium sulphate. Organic layer was concentrated under vacuum. 3.10g (86.0% of theory) of 3-(2,4,6-trichloro-phenyl)-propionic acid was obtained in form of a white solid.

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3):

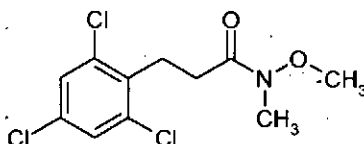
7.32(s, 2H); 3.26-3.22 (m, 2H); 2.63-2.58 (m, 2H).

MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 253/255/257

TEAF (triethyl ammonium formate) preparation: To formic acid (1.12g ~0.93 ml, 24.5mmoles) solution kept under nitrogen was added slowly triethylamine (1g ~1.37ml, 9.8mmoles) at 0°C and the mixture was stirred for one and half hour at ambient temperature.

b) Preparation of N-methoxy-N-methyl-3-(2,4,6-trichloro-phenyl)-propionamide:

- 45 -



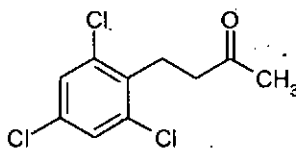
To a solution of acid chloride in chloroform [acid chloride was prepared from corresponding 3-(2,4,6-trichloro-phenyl)-propionic acid (5g ,19.7mmoles) using thionyl chloride(5.87g ,49.4mmole) under refluxing condition at 110°C for 3 hours] N,O-dimethylhydroxylamine hydrochloride (2.3g, 23.9mmoles) followed by pyridine (3.77ml,47.7mmole) was added drop wise at 0 °C . The reaction mix was stirred at ambient temperature for 3 hours. On completion, the reaction mix was diluted with 70ml DCM and 40 ml of water. Organic layer was separated and the aqueous layer was extracted two times with DCM (50ml x 2). The combined organic layer was washed with brine (40ml) and dried over sodium sulfate. After removal of the solvent the residue was purified by chromatography over silica gel. 3.0g (52.0% of theory) of N-methoxy-N-methyl-3-(2,4,6-trichloro-phenyl)-propionamide was obtained in form of a solid.

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz):

7.31(s, 2H); 3.67 (s, 3H); 3.24-3.19 (m, 2H); 3.19 (s, 3H); 2.67-2.63 (m, 2H)

MS [M+H]⁺ 296/298/300

c) Preparation of 4-(2,4,6-trichloro-phenyl)-butan-2-one:



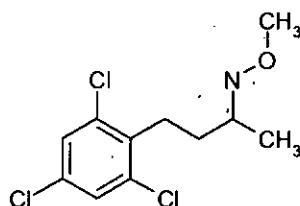
To the stirred and cold solution (0 °C) of N-methoxy-N-methyl-3-(2,4,6-trichloro-phenyl)-propionamide (1g, 3.37mmol) in THF (15ml) kept under nitrogen atmosphere, MeMgI (1.3mL of 3M ether solution, 3.9 mmole) was added and stirring was continued at 0°C for 2 hours. Reaction mixture was quenched with 5% of HCl (10 ml) at 0°C and aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 30ml). The combined organic layer was washed with 20ml of brine and dried over sodium sulfate; concentrated under vacuum to give off-white solid. The residue was purified by chromatography over silica gel. 0.50g (60.0% of theory) of 4-(2,4,6-trichloro-phenyl)-butan-2-one was obtained in form of a solid.

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz):

2.14(s,3H,CH₃), 2.72-2.76(t,2H,CH₂), 2.93-2.97(t,2H,CH₂), 7.13-7.16+7.16-7.19(2d,2H,Ar-H), 7.34-7.35(d,1H,Ar-H).

MS [M+H]⁺ 252/254/256

d) Preparation of O-Methyl-N-[1-methyl-3-(2,4,6-trichloro-phenyl)-propyl]-hydroxylamine:



To a stirred solution of 4-(2,4,6-trichloro-phenyl)-butan-2-one (0.9 g, 3.57 mmol) in methanol (5 ml), was added triethylamine (0.73 ml, 5.3 mmol) and O-methyl-hydroxylamine hydrochloride (0.447 g, 5.3mmol). The reaction mixture was heated at a temperature of 60°C for 3 hours. When the TLC confirmed the completion of the reaction, the reaction mass was allowed to attain ambient temperature. After the reaction mixture was diluted with water and methanol was evaporated off, the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3 x 30 ml). The combined ethyl acetate layers were washed with water followed by brine solution and dried over sodium sulfate before complete evaporation of the solvents to give 4-(2,4,6-trichloro-phenyl)-butan-2-one O-methyl-oxime (0.980g) crude, which was taken up for reduction without any further purification.

To a solution of 4-(2,4,6-trichloro-phenyl)-butan-2-one O-methyl-oxime (0.650 g, 2.33 mmol) in acetic acid, sodiumcyanoborohydride (0.293 g, 4.66 mmol) was added. The reaction mass was stirred at room temp for 6 hours. When the TLC confirmed the completion of the reaction, the acetic acid in the reaction mass was removed by azeotropic distillation. The residue was then basified with 10 % NaOH solution and it was extracted with ethyl acetate (3x30 ml). The combined ethyl acetate layers were washed with water followed by brine solution and dried over sodium sulfate before concentration. Resulting crude mass was purified by column chromatography using 60-120 μ mesh silica gel and product collected at 3% ethyl acetate in hexane as eluent to give O-Methyl-N-[1-methyl-3-(2,4,6-trichloro-phenyl)-propyl]-hydroxylamine (0.6 g, 90%).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.21(d,3H), 1.52-1.59(m,1H), 1.68-1.76(m,1H), 2.80-2.83(q,2H), 3.06-3.13(m,1H), 3.55 (s,3H), 5.45(s,1H), 7.29(s,2H)

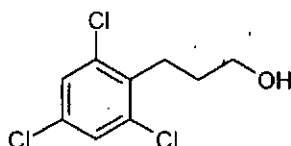
Physical data:

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz):

1.21(d,3H,CH₃), 1.52-1.59(m,1H,CH₂), 1.68-1.76(m,1H,CH₂), 2.80-2.83(m,2H,CH₂), 3.06-3.13(m,1H,CH), 1.45(s,1H,NH), 7.29(s,2H,Ar-H)

Example P24: Preparation of O-Methyl-N-[3-(2,4,6-trichloro-phenyl)-propyl]-hydroxylamine:

a) Preparation of 3-(2,4,6-trichloro-phenyl)-propan-1-ol:

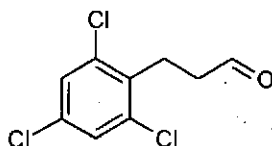


Physical data:

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz):

1.79-1.86(m,2H,CH₂), 2.95-2.99(m,2H,CH₂), 3.71-3.749(t,2H,CH₂), 7.30(s,2H,Ar-H)

b) Preparation of 3-(2,4,6-trichloro-phenyl)-propionaldehyde:



To a stirred solution N-methoxy-N-methyl-3-(2,4,6-trichloro-phenyl)-propionamide (0.9 g, 3.04mmol) in toluene (18mL), DIBAL - H (15.2mL, 15.2mmol) was added at -60°C slowly in drops over a period of 20 minutes and the reaction mass was stirred at -60°C for 3 hours. Reaction mass was then quenched with dil. HCl (20ml) in drops, followed by dilution with water(10 ml) and stirred for 15 minutes. Toluene layer was separated and resulting aqueous phase was extracted with ethyl acetate (30mL X 3). The combined organic layer was washed with water and brine. The organic layer was then dried over anhydrous sodium sulphate and concentrated under reduced pressure. The resulting crude mass was purified over column chromatography (silica gel 60-120 mesh, 2% ethyl acetate in hexane) to afford white crystalline solid of 3-(2,4,6-trichloro-phenyl)-propionaldehyde (0.45g,62.5%)

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 2.68(t,2H), 3.19-3.23(t,2H), 7.29(s,2H), 9.86(s,1H)

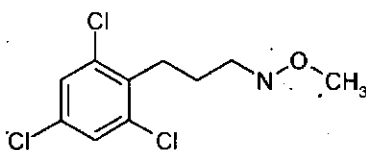
MS [M+H]⁺ : 235.9 /239.9

Physical data:

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz):

2.68-2.72(m,2H,CH₂), 3.19-3.23(m,2H,CH₂), 7.29(s,2H,Ar-H), 9.86(s,1H,CHO)

c) Preparation of O-methyl-N-[3-(2,4,6-trichloro-phenyl)-propyl]-hydroxylamine:



To a solution of 3-(2,4,6-trichloro-phenyl)-propionaldehyde (0.45 g, 1.8 mmol) in methanol (5 ml), triethylamine (0.4 ml, 2.8 mmol) followed by O-methylhydroxylamine-hydrochloride (0.24 g, 2.8mmol) was added and the mixture was heated at 60°C for 2 hours. When the TLC confirmed the completion of the reaction, the reaction mass was allowed to attain ambient temperature and quenched with water and methanol was removed with a rotavapor. The resulting aqueous solution was extracted with ethyl acetate (3 x 30 ml). The combined ethyl acetate layers were washed with water and dried over sodium sulfate before complete evaporation of the solvents to give the crude mass. The resulting crude mass was purified over column chromatography (silica gel 60-120 mesh, 1% ethyl acetate in hexane) to afford 3-(2,4,6-trichloro-phenyl)-propionaldehyde O-methyl-oxime (0.5 g, 80%)

To a stirred solution of 3-(2,4,6-trichloro-phenyl)-propionaldehyde O-methyl-oxime in acetic acid, NaCNBH_3 was added at 0°C-10°C. The reaction mass was then stirred at ambient temperature for 6 hours. When the TLC confirmed completion of the reaction, acetic acid was removed by azeotropic distillation. The residue was basified with 10 % NaOH solution and aqueous solution was extracted with ethyl acetate (3x30 ml). The combined organic layer was washed with water and brine. The organic layer was then dried over anhydrous sodium sulphate and concentrated under reduced pressure. The resulting crude mass was purified over column chromatography (silica gel 60-120 mesh, 3% ethyl acetate in hexane) to afford O-methyl-N-[3-(2,4,6-trichloro-phenyl)-propyl]-hydroxylamine (0.4 g, 88%).

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 1.74-1.82(m,2H), 2.92-3.01(m,4H), 3.55(s,3H), 5.60(s,1H), 7.29(s,2H)

MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 268.13 /272.17

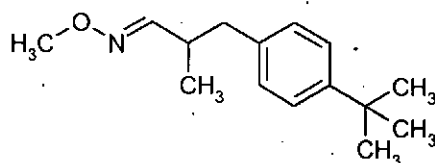
Physical data:

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz):

1.74-1.82(m,2H, CH_2), 2.92-3.01(m,4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 3.55(s,3H, CH_3), 5.60(s,1H,NH), 7.29(s,2H,Ar-H).

Example P25: Preparation of N-[3-(4-tert-butyl-phenyl)-2-methyl-propyl]-O-methyl-hydroxylamine:

a) Preparation of 3-(4-tert-butyl-phenyl)-methyl-propionaldehyde O-methyl-oxime:

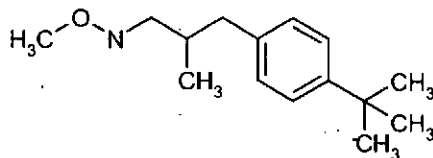


A solution of O-methyl hydroxylamine hydrochloride (3.30 g, 0.041 mol) in a mixture of water (65 ml) and THF (25 ml) was treated with sodium acetate (2.85 g, 0.0348 mol) followed by 3-(4-tert-butyl-phenyl)-methyl-propionaldehyde (5 g, 0.024 mole) and the resulting mixture was stirred at 23°C for 4 hours. The reaction mixture was then diluted with ethylacetate, washed with brine and dried over anhydrous Na₂SO₄. The solvent was evaporated under reduced pressure (100mbar; 45°C).

6.01 g (100 % of theory) of crude 3-(4-tert-butyl-phenyl)-methyl-propionaldehyde O-methyl-oxime was obtained in form of a clear liquid which was used without further purification for the next step.

MS [M+H]⁺ 234.

b) Preparation of N-[3-(4-tert-butyl-phenyl)-2-methyl-propyl]-O-methyl-hydroxylamine:



A solution of 3-(4-tert-butyl-phenyl)-methyl-propionaldehyde O-methyl-oxime (5.0 g, 0.0213 mol) in acetic acid (50 ml) was treated at 10°C with sodium cyanoborohydride (2.63 g, 0.042 mol) added in small portions over 15 minutes and the resulting solution was stirred at 24 °C for 6 hours. The solvent was evaporated under reduced pressure (co-evaporation with toluene twice) and the residue was slurried with water and pH was adjusted to 9 with 2M NaOH. The aqueous phase was extracted with dichloromethane (2x100 ml), washed with

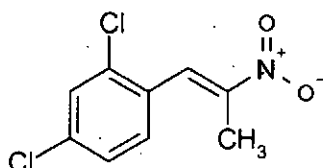
brine and dried over anhydrous Na_2SO_4 . The solvent was evaporated under reduced pressure (100mbar; 45°C).

4.52 g (89.5 % of theory) of crude N-[3-(4-tert-butyl-phenyl)-2-methyl-propyl]-O-methyl-hydroxylamine was obtained in form of a clear liquid which was used without further purification for the next step.

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

Example P26: Preparation of 2,4-dichloro-1-(1-methoxy-2-nitro-propyl)-benzene:

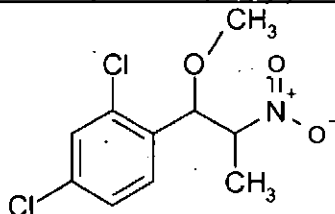
a) Preparation of 2,4-dichloro-1-((E)-2-nitro-propenyl)-benzene:



In a sulfonation flask 2,4-dichloro-benzaldehyde (77g, 0.44mol), nitroethane (216ml, 3.04mol) and ammonium acetate (81.4g, 1.06mol) were added to glacial acetic acid (600ml). The resulting solution was heated to 90°C for three hours. After removal of the solvent ice-water (400ml) was added. The solid product was collected by filtration, washed with water and recrystallized from ethanol. 55.9 g (55% of theory) of 2,4-dichloro-1-((E)-2-nitro-propenyl)-benzene was obtained in the form of a yellow solid (m.p. $79-81^\circ\text{C}$).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 8.11(s,1H), 7.51(d,1H), 7.34(dd,1H), 7.27(d,1H), 2.33(s,3H, CH_3).

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



To a stirred yellow solution of the 2,4-dichloro-1-((E)-2-nitro-propenyl)-benzene (4 mmol, 0.93 g), in dry toluene (20ml) under N_2 was added at 0°C dropwise during 2 minutes a mixture of 5.4M CH_3ONa in methanol (16.2mmol, 3ml) and methanol (2ml). After stirring for 1.5h glacial acid (3ml) was added, followed by water (20ml). The aqueous solution was

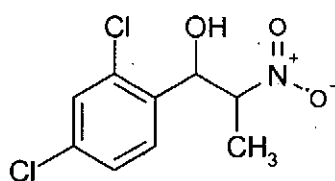
extracted with dichloromethane (2x30ml), the organic layers were combined, dried (MgSO_4), filtered, and evaporated under reduced pressure to give 0.78g crude 1-aryl-1-methoxy-2-nitropropane yellow oil. This raw material was purified by column chromatography (silicagel, hexane/ethylacetate 8:2) to afford 0.45g (43% of theory) of 2,4-dichloro-1-(1-methoxy-2-nitro-propyl)-benzene in the form of liquid, as a mixture of diastereomers.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.35-1.37+1.39-1.40(2d, 3H, CH_3), 3.18+3.21(2s, 3H, CH_3), 3.88+3.92(2s, 3H, CH_3), 4.69-4.75(m, 1H, CH), 5.16-5.18+5.39-5.40(2d, 1H, CH), 7.15-7.47(m, 3H, Ar-H).

MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 264/266/268.

Example P27: Preparation of 2,4-dichloro-1-(1-fluoro-2-nitro-propyl)-benzene:

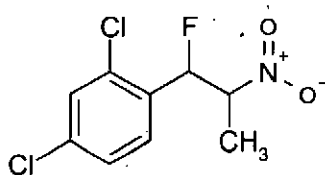
a) Preparation of 1-(2,4-dichlorophenyl)-2-nitro-propan-1-ol:



To a stirred solution of nitroethane (8.3g, 0.11mol) in acetonitrile (150 ml) was added anhydrous potassium phosphate (1.0g, 4.6mmol) followed by 2,4-dichloro-benzaldehyde (17.5g, 0.10mol). The reaction mixture was stirred for 4 hours. Water (300ml) was added and the reaction mixture was extracted with diethyl ether (200ml). The organic extract was washed with water and dried over anhydrous Na_2SO_4 , the solvent was removed and the resulting residue was purified by flash chromatography over silicagel (eluent: cyclohexane/ethylacetate 9:1). 20.7 g (82.5% of theory) of a threo/erythro-mixture of 1-(2,4-dichlorophenyl)-2-nitro-propan-1-ol was obtained. Crystallisation from cyclohexane yielded pure erythro 1-(2,4-dichlorophenyl)-2-nitro-propan-1-ol.

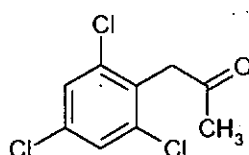
(erythro-form) ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.43(d, 3H, CH_3), 2.92(d, 1H, OH), 4.84(m, 1H, CH), 5.79(t, 1H, CH), 7.34(d, 1H, Ar-H), 7.40(d, 1H, Ar-H), 7.59(d, 1H, Ar-H).

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



To a stirred mixture of erythro 1-(2,4-dichlorophenyl)-2-nitro-propan-1-ol (2.5g, 10.0mmol) in dry dichloromethane (20ml) under nitrogen atmosphere DAST (1.3ml, 10.0mmol) in dichloromethane (5ml) was added dropwise under cooling to 5°C. The solution was stirred at ambient temperature for 1 hour. Dichloromethane (80ml) was added and the organic layer was washed sequentially with saturated NaHCO₃ (50ml), 1M HCl (30ml) and sole (30ml). The organic layer was dried over NaSO₄, filtered, and concentrated. 2.5g of 2,4-dichloro-1-(1-fluoro-2-nitro-propyl)-benzene was obtained in the form of a brown oil.

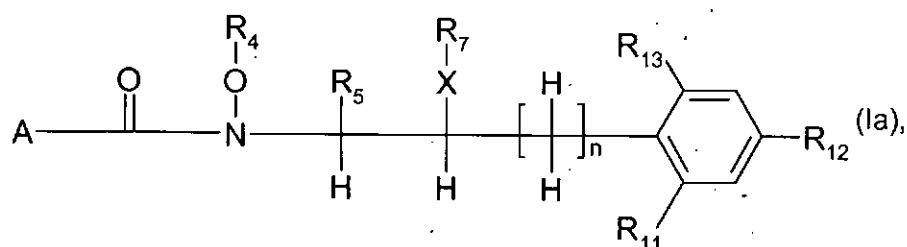
Example P28: Preparation of 1-(2,4,6-trichloro-phenyl)-propan-2-one:



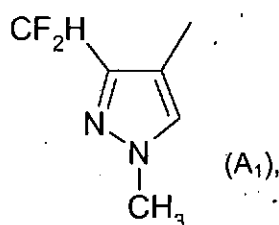
To the stirred solution of 1,3,5-trichloro-2-((E)-2-nitro-propenyl)-benzene (5g, 18.72 mmol) in H₂O (20 ml) and MeOH (60 ml), iron powder (2.355 g, 42.12 mmoles) and conc. HCl (11.5 ml, 112 mmol) was added at ambient temperature under nitrogen environment. The reaction mixture was stirred at 70°C for 1 hour. After 1 hour additional iron powder (2.355 g, 42.12 mmoles) and conc. HCl (11.5 ml, 112 mmol) was added, while stirring was continued for 2 hours at 70°C. After completion of the reaction, (confirmed by TLC) reaction mass was cooled to ambient temperature and MeOH was evaporated. The resulting residue was diluted with water and extracted with ethyl acetate (3x 80 ml). Combined ethyl acetate layer was washed with water and brine and dried over anhydrous Na₂SO₄. The organic layer was concentrated under vacuum. The crude material was purified by column chromatography (silicagel 60-120 µ mesh, hexane/ethylacetate 95:5) to afford 3.7g (83.3% of theory) of 1-(2,4,6-Trichloro-phenyl)-propan-2-one.

Tables 1 to 6: Compounds of formula Ia:

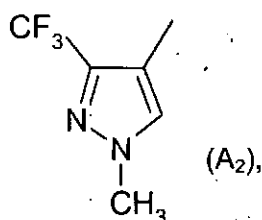
The invention was further illustrated by the preferred individual compounds of formula (Ia) listed below in Tables 1 to 6. Characterising data are given in Table 9.



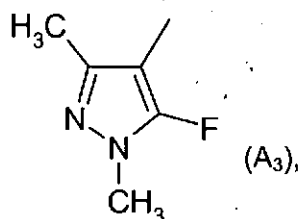
In the compounds of formula la, A is selected from the groups consisting of A₁,



A₂,



and A₃,



and n is 0 or 1.

Each of Tables 1 to 6, which follow the Table Y below, comprises 100 compounds of the formula (la) in which R₄, R₅, R₇, X, R₁₁, R₁₂ and R₁₃ have the values given in Table Y and A has the value given in the relevant Table 1 to 6 and n has the value given in the relevant Table 1 to 6. Thus Table 1 corresponds to Table Y when Y is 1 and A has the value given under the Table 1 heading, Table 2 corresponds to Table Y when Y is 2 and A has the value given under the Table 2 heading, and so on for Tables 3 to 6.

In Tables 1 to 6 below "Me" stands for methyl, "Et" stands for ethyl, "i-Pr" stands for isopropyl, "c-Pr" stands for cyclopropyl and "t-Bu" stands for tertiary butyl.

Table Y:

Cpd No.	R ₄	R ₅	R ₇	X	R ₁₁	R ₁₂	R ₁₃
Y.001	Me	Me	H	absent	H	Cl	H
Y.002	Me	Me	H	absent	Cl	Cl	H
Y.003	Me	Me	H	absent	Cl	Cl	Cl
Y.004	Me	Me	H	absent	Cl	Br	Cl
Y.005	Me	Me	H	absent	Cl	I	Cl
Y.006	Me	Me	H	absent	Cl	Me	Cl
Y.007	Me	Me	H	absent	Cl	CHF ₂	Cl
Y.008	Me	Me	H	absent	Cl	CF ₃	Cl
Y.009	Me	Me	H	absent	Cl	C≡CH	Cl
Y.010	Me	Me	H	absent	Cl	t-Bu	Cl
Y.011	Me	Me	H	absent	Cl	CH=NOCH ₃	Cl
Y.012	Me	Me	H	absent	H	4-Cl-phenyl	H
Y.013	Me	Me	H	absent	Cl	4-Cl-phenyl	H
Y.014	Me	Me	H	absent	Cl	4-Cl-phenyl	Cl
Y.015	Me	Me	H	absent	H	4-Cl-phenoxy	H
Y.016	Me	Me	H	absent	Cl	4-Cl-phenoxy	H
Y.017	Me	Me	H	absent	Cl	4-Cl-phenoxy	Cl
Y.018	Me	Me	H	absent	Me	Cl	H
Y.019	Me	Me	H	absent	Me	Cl	Cl
Y.020	Me	Me	H	absent	Me	Br	Cl
Y.021	Me	Me	H	absent	Me	I	Cl
Y.022	Me	Me	H	absent	Me	Me	Cl
Y.023	Me	Me	H	absent	Me	Me	Me
Y.024	Me	Me	H	absent	H	Br	H

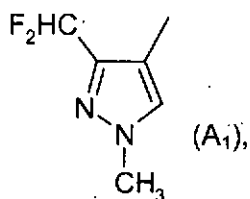
Cpd No.	R ₄	R ₅	R ₇	X	R ₁₁	R ₁₂	R ₁₃
Y.025	Me	Me	H	absent	Br	Br	H
Y.026	Me	Me	H	absent	Br	Br	Br
Y.027	H	Me	H	absent	H	Cl	H
Y.028	H	Me	H	absent	Cl	Cl	H
Y.029	H	Me	H	absent	Cl	Cl	Cl
Y.030	Et	Me	H	absent	H	Cl	H
Y.031	Et	Me	H	absent	Cl	Cl	H
Y.032	Et	Me	H	absent	Cl	Cl	Cl
Y.033	i-Pr	Me	H	absent	Cl	Cl	H
Y.034	CHF ₂	Me	H	absent	Cl	Cl	H
Y.035	CHF ₂	Me	H	absent	Cl	Cl	Cl
Y.036	CF ₃	Me	H	absent	Cl	Cl	H
Y.037	CF ₃	Me	H	absent	Cl	Cl	Cl
Y.038	Me	H	H	absent	H	Cl	H
Y.039	Me	H	H	absent	Cl	Cl	H
Y.040	Me	H	H	absent	Cl	Cl	Cl
Y.041	Me	H	H	absent	Cl	Br	Cl
Y.042	Me	H	H	absent	Cl	I	Cl
Y.043	Me	H	H	absent	Cl	Me	Cl
Y.044	Me	H	H	absent	H	4-Cl-phenoxy	H
Y.045	Me	H	H	absent	Cl	4-Cl-phenoxy	H
Y.046	Me	H	H	absent	Cl	4-Cl-phenoxy	Cl
Y.047	Me	H	H	absent	Me	Me	Cl
Y.048	Me	H	H	absent	Me	Me	Me
Y.049	Me	H	H	absent	H	Br	H
Y.050	Me	H	H	absent	Br	Br	H

Cpd No.	R ₄	R ₅	R ₇	X	R ₁₁	R ₁₂	R ₁₃
Y.051	Me	H	H	absent	Br	Br	Br
Y.052	H	H	H	absent	H	Cl	H
Y.053	H	H	H	absent	Cl	Cl	H
Y.054	H	H	H	absent	Cl	Cl	Cl
Y.055	Me	H	Me	absent	Cl	Cl	H
Y.056	Me	H	Me	absent	Cl	Cl	Cl
Y.057	Me	H	Me	absent	H	t-Bu	H
Y.058	Me	H	Et	absent	Cl	Cl	Cl
Y.059	Me	H	n-Pr	absent	Cl	Cl	H
Y.060	Me	H	n-Pr	absent	Cl	Cl	Cl
Y.061	Me	Me	Me	O	H	Cl	H
Y.062	Me	Me	Me	O	Cl	Cl	H
Y.063	Me	Me	Me	O	Cl	Cl	Cl
Y.064	Me	Me	Me	O	Cl	Br	Cl
Y.065	Me	Me	Me	O	Cl	I	Cl
Y.066	Me	Me	Me	O	Cl	Me	Cl
Y.067	Me	Me	Me	O	Cl	CHF ₂	Cl
Y.068	Me	Me	Me	O	Cl	CF ₃	Cl
Y.069	Me	Me	Me	O	Cl	C≡CH	Cl
Y.070	Me	Me	Me	O	H	4-Cl-phenoxy	H
Y.071	Me	Me	Me	O	Cl	4-Cl-phenoxy	H
Y.072	Me	Me	Me	O	Cl	4-Cl-phenoxy	Cl
Y.073	Me	Me	Me	O	Me	Me	Me
Y.074	Me	Me	Me	O	Br	Br	Br
Y.075	H	Me	Me	O	H	Cl	H
Y.076	H	Me	Me	O	Cl	Cl	H

Cpd No.	R ₄	R ₅	R ₇	X	R ₁₁	R ₁₂	R ₁₃
Y.077	H	Me	Me	O	Cl	Cl	Cl
Y.078	Me	Me	Et	O	H	Cl	H
Y.079	Me	Me	Et	O	Cl	Cl	H
Y.080	Me	Me	Et	O	Cl	Cl	Cl
Y.081	Me	Me	CH ₂ C≡CH	O	H	Cl	H
Y.082	Me	Me	CH ₂ C≡CH	O	Cl	Cl	H
Y.083	Me	Me	CH ₂ C≡CH	O	Cl	Cl	Cl
Y.084	Me	Me	Me	S	H	Cl	H
Y.085	Me	Me	Me	S	Cl	Cl	H
Y.086	Me	Me	Me	S	Cl	Cl	Cl
Y.087	Me	Me	Me	S	Cl	Br	Cl
Y.088	Me	Me	Me	S	Cl	I	Cl
Y.089	Me	Me	Me	S	Cl	Me	Cl
Y.090	Me	Me	Me	S	Cl	CHF ₂	Cl
Y.091	Me	Me	Me	S	Cl	CF ₃	Cl
Y.092	Me	Me	Me	S	Cl	C≡CH	Cl
Y.093	Me	Me	Me	S	H	4-Cl-phenoxy	H
Y.094	Me	Me	Me	S	Cl	4-Cl-phenoxy	H
Y.095	Me	Me	Me	S	Cl	4-Cl-phenoxy	Cl
Y.096	Me	Me	CH ₂ C≡CH	S	Cl	Cl	H
Y.097	Me	Me	CH ₂ C≡CH	S	Cl	Cl	Cl
Y.098	H	Me	Me	S	H	Cl	H
Y.099	H	Me	Me	S	Cl	Cl	H
Y.100	H	Me	Me	S	Cl	Cl	Cl

Table 1 provides 100 compounds of formula (Ia), wherein A is A₁

- 58 -



n is 0, and R₄, R₅, R₇, X, R₁₁, R₁₂ and R₁₃ are as defined in Table Y.

For example, compound 1.001 has the following structure:

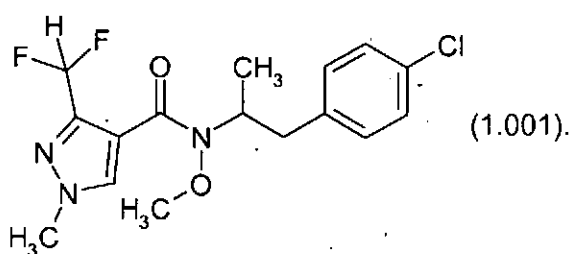
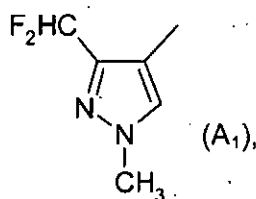


Table 2 provides 100 compounds of formula (Ia), wherein A is A₁



n is 1, and R₄, R₅, R₇, X, R₁₁, R₁₂ and R₁₃ are as defined in Table Y.

For example, compound 2.057 has the following structure:

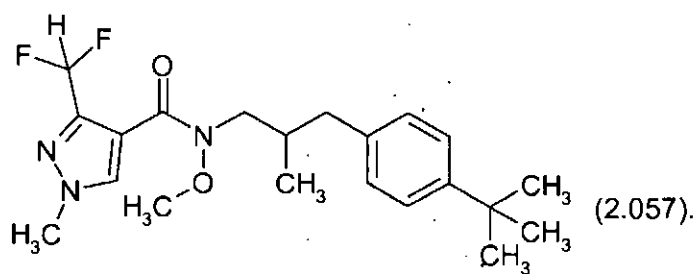
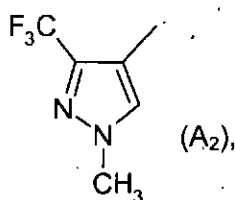


Table 3 provides 100 compounds of formula (Ia), wherein A is A₂

- 59 -



n is 0, and R₄, R₅, R₇, x, R₁₁, R₁₂ and R₁₃ are as defined in Table Y.

For example, compound 3.002 has the following structure:

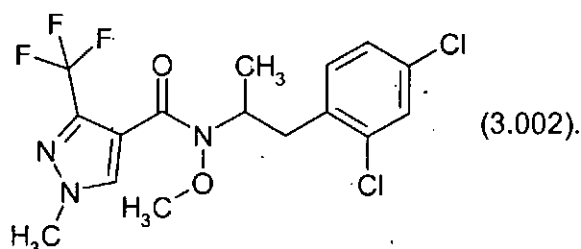
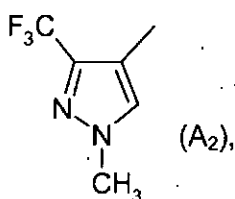


Table 4 provides 100 compounds of formula (Ia), wherein A is A₂



n is 1, and R₄, R₅, R₇, X, R₁₁, R₁₂ and R₁₃ are as defined in Table Y. For example, compound 4.003 has the following structure:

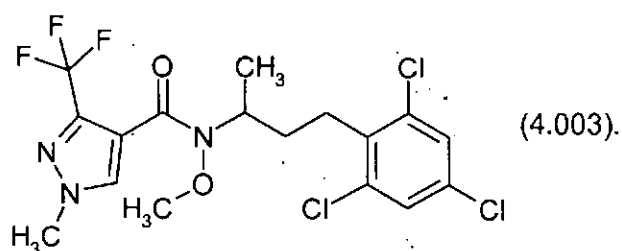
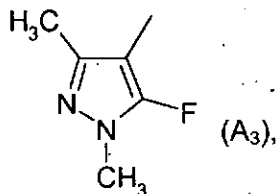


Table 5 provides 100 compounds of formula (Ia), wherein A is A₃



n is 0, and R₄, R₅, R₇, X, R₁₁, R₁₂ and R₁₃ are as defined in Table Y. For example, compound 5.002 has the following structure:

- 60 -

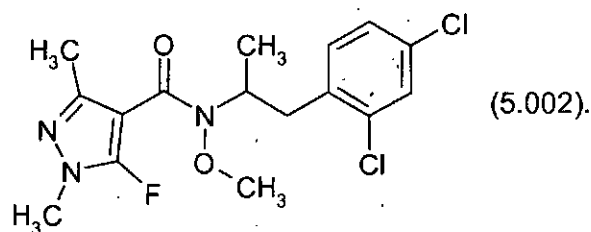
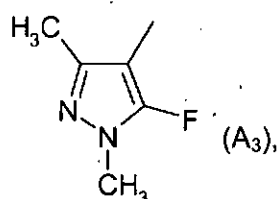
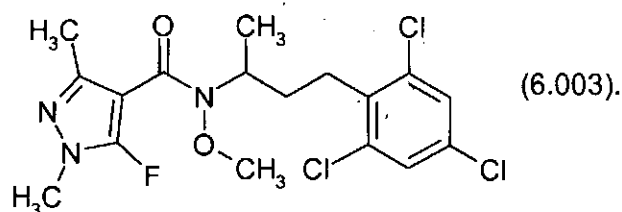


Table 6 provides 100 compounds of formula (Ia), wherein A is A₃



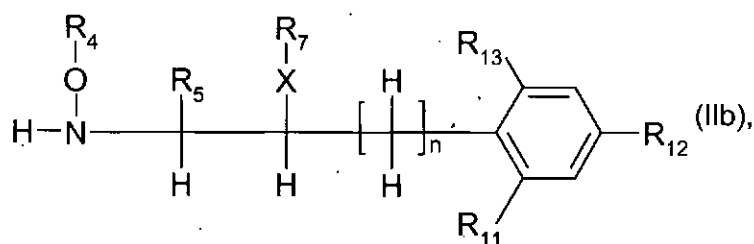
n is 1, and R₄, R₅, R₇, X, R₁₁, R₁₂ and R₁₃ are as defined in Table Y. For example, compound 6.003 has the following structure:



Tables 7 and 8:

Each of Tables 7 to 8, which follow the Table Y above, comprises 100 compounds of the formula (IIb) in which R₄, R₅, R₇, X, R₁₁, R₁₂ and R₁₃ have the values given in Table Y and n has the value given in the relevant Table 7 to 8. Thus Table 7 corresponds to Table Y when Y is 7, Table 8 corresponds to Table Y when Y is 8.

Table 7 provides 100 compounds of formula (IIb)



wherein n is 0, and R₄, R₅, R₇, X, R₁₁, R₁₂ and R₁₃ are as defined in Table Y.

For example, compound 7.001 has the following structure:

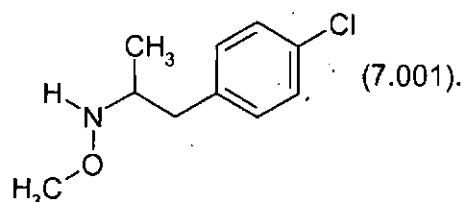
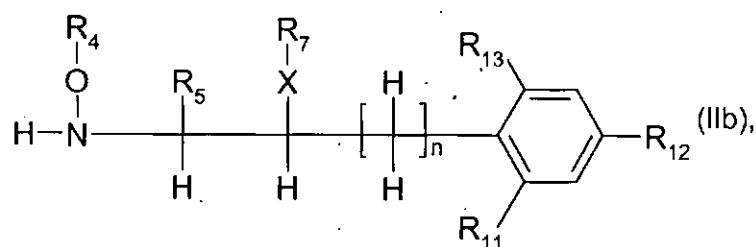


Table 8 provides 100 compounds of formula (IIb)



wherein n is 1, and R_4 , R_5 , R_7 , X , R_{11} , R_{12} and R_{13} are as defined in Table Y.

Table 9 : Characterising data:

Table 9 shows selected melting point and selected NMR data for compounds of Table 1 to 6. $CDCl_3$ is used as the solvent for NMR measurements, unless otherwise stated. If a mixture of solvents is present, this is indicated as, for example: $CDCl_3/d_6$ -DMSO). No attempt is made to list all characterising data in all cases.

In Table 9 and throughout the description that follows, temperatures are given in degrees Celsius; "NMR" means nuclear magnetic resonance spectrum; MS stands for mass spectrum; "%" is percent by weight, unless corresponding concentrations are indicated in other units. The following abbreviations are used throughout this description:

m.p. = melting point

S = singlet

d = doublet

t = triplet

m = multiplet

b.p. = boiling point.

br = broad

dd = doublet of doublets

q = quartet

ppm = parts per million

Table 9:

Cpd No.	¹ H-NMR data: ppm (multiplicity/number of Hs)	MS [M+H] ⁺	m.p. (°C)	LCMS data
1.001	1.33-1.37(d,3H); 2.77-2.82(dd,1H); 3.07-3.13(dd,1H); 3.64(s,3H); 3.94(s,3H); 4.63-4.68(m,1H); 6.98-7.28(m, 5H); 7.61(s,1H).	358/360	oil	
1.002	1.41-1.46(d,3H); 2.99-3.04(dd,1H); 3.17-3.23(dd,1H); 3.60(s,3H); 3.95(s,3H); 4.68-4.70(m,1H); 7.10-7.62(m, 5H)	392/394/396	98-102	
1.003	1.38-1.39(d,3H), 3.20-3.26(dd,1H), 3.32-3.37(dd,1H), 3.70(s,3H), 3.97(s,3H), 4.88-4.93(m,1H), 7.02-7.29(t,1H); 7.27(s,2H), 7.81(s,1H)	426/428/430	110-112	
1.015	1.36-1.39(d,3H); 2.78-2.84(dd,1H); 3.05-3.12(dd,1H); 3.65(s,3H); 3.94(s,3H); 4.64-4.68(m,1H); 6.80-6.90(m, 4H); 6.95-7.23(t,1H,CHF ₂); 7.17-7.26(m,4H); 7.67(s,1H)	450/452	oil	
1.028	1.40-1.41(d,3H); 2.89-2.94(dd,1H); 3.03-3.14(dd,1H); 3.86(s,3H); 4.3-4.5(m _{br} ,1H); 6.5-7.0(m _{br} ,2H); 7.19-7.21(m, 2H); 7.36(m,1H); 7.8-8.6(m _{br} ,1H)	378/380/382		
1.031	1.14-1.20(t,3H); 1.36-1.45(2d,3H); 2.98-3.03(dd,1H); 3.19-3.25(dd,1H); 3.74-3.82(q,3H); 3.94(s,3H); 4.64-4.70(m,1H); 6.93-7.65(m, 5H)	406/408/410	116-118	
1.032	1.20-1.24(t,3H), 1.35-1.37(d,3H), 3.23-3.28(dd,1H), 3.33-3.38(dd,1H), 3.84-3.88(q,2H), 3.96(s,3H), 4.86-4.91(m,1H), 7.01-7.25(t,1H), 7.28(s,2H), 7.83(s,1H)	440/442/444	111-114	
1.033	0.91-0.93+1.11-1.13(2d,6H); 1.42-1.48(2d,3H); 3.00-3.07(dd,1H); 3.29-3.36(dd,1H); 3.92(s,3H); 3.97-4.36(m,1H); 4.36-4.45(m,1H); 6.97-7.59(m, 5H)	420/422/424	oil	
1.059	0.84-0.87(t,3H); 1.14-1.25(m,2H); 1.61-1.69(m,2H); 3.55(s,3H); 3.71-3.80(m,1H); 3.80-3.84(dd,1H); 3.96(s,3H); 3.99-4.05(dd,1H); 7.07-7.36(m, 4H); 7.79(s,1H)	420/422/424	oil	
2.003	1.41(d,3H,CH ₃), 1.71-1.80(m,1H,CH ₂), 1.94-2.04(m,1H,CH ₂), 1.87-1.92(m,2H,CH ₂), 3.78(s,3H,CH ₃), 3.98(s,3H,CH ₃), 4.66-4.71(m,1H,CH), 7.11(t,1H,CHF ₂), 7.28(s,2H, Ar-H), 7.88(s,1H,pyrazole-H)	440/442/444/446	resin	
2.040	1.89-1.96(m,2H,CH ₂), 2.91-2.95(m,2H,CH ₂), 3.66(s,3H,CH ₃), 3.83-3.86(t,2H,CH ₂), 3.97(s,3H,CH ₃), 7.31 (t, 1H,CHF ₂), 7.28(s,2H,Ar-H), 7.89(s,1H,pyrazole-H)	426/428/430/432	95-96	

Cpd No.	¹ H-NMR data: ppm (multiplicity/number of Hs)	MS [M+H] ⁺	m.p. (°C)	LCMS data
2.057	0.90-0.95(d,3H); 1.30(s,9H); 2.24-2.36(m,1H); 2.39-2.45(dd,1H); 2.67-2.72(dd,1H); 3.58(s,3H); 3.68-3.70(d,2H); 3.98(s,3H); 7.09-7.11(d, 2H); 7.15-7.42(m,3H); 7.90(s,1H)	394	resin	
7.001	1.02-1.06(d,3H); 2.54-2.59(dd,1H); 2.79-2.84(dd,1H); 3.14-3.24(m,1H); 3.52(s,3H); 5.3-5.5(s _{br} ,1H); 7.12-7.16(m,2H); 7.25-7.28(m,2H).	200/202	liquid	
7.002	1.04-1.09(d,3H); 2.66-2.71(dd,1H); 2.93-2.99(dd,1H); 3.25-3.33(m,1H); 3.52(s,3H); 5.2-5.4(s _{br} ,1H); 7.17-7.18(m,2H); 7.35(d,1H)	234/236/238	liquid	
7.015	1.07-1.09(d,3H); 2.53-2.62(dd,1H); 2.72-2.81(dd,1H); 3.16-3.26(m,1H); 3.54(s,3H); 5.3-5.5(s _{br} ,1H); 6.86-6.94(m,4H); 7.14-7.18(m,2H); 7.24-7.29(m,2H)	292/294	liquid	
7.028	1.08-1.11(d,3H); 2.69-2.74(dd,1H); 2.98-3.03(dd,1H); 3.24-3.32(m,1H); 5.3-5.6(s _{br} ,1H); 7.18-7.19(m,2H); 7.39(m,1H); 7.5-8.2(s _{br} ,1H)	220/222/224	83-86	
7.031	0.98-1.02+1.08-1.12(2d,3H); 1.13-1.18(2t,3H); 2.63-2.68+2.70-2.78(2dd,1H); 2.94-3.10+3.15-3.21(m,1H); 3.25-3.31+3.71-3.78(2q,2H); 5.0-5.5(s _{br} ,1H); 7.16-7.19(m,2H); 7.34-7.36(m,1H)	248/250/252	liquid	
7.033	1.03-1.07(d,3H); 1.13-1.19(m,6H); 2.61-2.68+2.94-3.03(2dd,2H); 3.21-3.31(m,1H); 3.78-3.84(m,1H); 5.2(s _{br} ,1H); 7.14-7.18(m,2H); 7.35-7.36(m,1H)	262/264/266	liquid	
7.059	0.82-0.89(t,3H); 1.12-1.27(m,2H); 1.49-1.58(m,1H); 1.63-1.72(m,1H); 3.05-3.10(dd,1H); 3.12-3.18(dd,1H); 3.47(s,3H); 3.50-3.51(m,1H); 5.0-5.50(s _{br} ,1H); 7.14-7.16(m,1H); 7.21-7.25(m,1H); 7.37-7.39(m,1H)	262/264/266	liquid	
8.003	1.21(d,3H,CH ₃), 1.52-1.59(m,1H,CH ₂), 1.68-1.76(m,1H,CH ₂), 2.80-2.83(m,2H,CH ₂), 3.06-3.13(m,1H,CH), 1.45(s,1H,NH), 7.29(s,2H,Ar-H)		liquid	
8.040	1.74-1.82(m,2H,CH ₂), 2.92-3.01(m,4H,CH ₂ -CH ₂), 3.55(s,3H,CH ₃), 5.60(s,1H,NH), 7.29(s,2H,Ar-H)		liquid	

Cpd No.	¹ H-NMR data: ppm (multiplicity/number of Hs)	MS [M+H] ⁺	m.p. (°C)	LCMS data
8.057		236	liquid	

Formulation examples for compounds of formula I:

Example F-1.1 to F-1.2: Emulsifiable concentrates

Components	F-1.1 F-1.2	
compound of Tables 1-6	25%	50%
calcium dodecylbenzenesulfonate	5%	6%
castor oil polyethylene glycol ether (36 mol ethylenoxy units)	5%	-
tributylphenolpolyethylene glycol ether (30 mol ethylenoxy units)	-	4%
cyclohexanone	-	20%
xylene mixture	65%	20%

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

Example F-2: Emulsifiable concentrate

Components	F-2
compound of Tables 1-6	10%
octylphenolpolyethylene glycol ether (4 to 5 mol ethylenoxy units)	3%
calcium dodecylbenzenesulfonate	3%
castor oil polyglycol ether (36 mol ethylenoxy units)	4%
cyclohexanone	30%

xylene mixture

50%

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

Examples F-3.1 to F-3.4: Solutions

Components	F-3.1	F-3.2	F-3.3	F-3.4
compound of Tables 1-6	80%	10%	5%	95%
propylene glycol monomethyl ether	20%	-	-	-
polyethylene glycol (relative molecular mass: 400 atomic mass units)	-	70%	-	-
N-methylpyrrolid-2-one	-	20%	-	-
epoxidised coconut oil	-	-	1%	5%
benzin (boiling range: 160-190°)	-	-	94%	-

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

Examples F-4.1 to F-4.4: Granulates

Components	F-4.1	F-4.2	F-4.3	F-4.4
compound of Tables 1-6	5%	10%	8%	21%
kaolin	94%	-	79%	54%
highly dispersed silicic acid	1%	-	13%	7%
attapulgit	-	90%	-	18%

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

Examples F-5.1 and F-5.2: Dusts

- 66 -

Components	F-5.1	F-5.2
compound of Tables 1-6	2%	5%
highly dispersed silicic acid	1%	5%
talcum	97%	-
kaolin	-	90%

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

Examples F-6.1 to F-6.3: Wettable powders

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

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

Example F7: Flowable concentrate for seed treatment

compound of Tables 1-6	40 %
propylene glycol	5 %
copolymer butanol PO/EO	2 %
tristyrenephenole with 10-20 moles EO	2 %
1,2-benzisothiazolin-3-one (in the form of a 20% solution in water)	0.5 %

monoazo-pigment calcium salt	5 %
Silicone oil (in the form of a 75 % emulsion in water)	0.2 %
Water	45.3 %

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

BIOLOGICAL EXAMPLES: FUNGICIDAL ACTION:

Example B-1: Action against *Botrytis cinerea* – fungal growth assay

Conidia of the fungus from cryogenic storage was directly mixed into nutrient broth (PDB potato dextrose broth). After placing a (DMSO) solution of the test compounds (0.002% active ingredient) into a microtiter plate (96-well format) the nutrient broth containing the fungal spores was added. The test plates were incubated at 24°C and the inhibition of growth was measured photometrically after 3-4 days. The activity of a compound was expressed as fungal growth inhibition (0 = no growth inhibition, ratings of 80 % to 99 % mean good to very good inhibition, 100 % = complete inhibition).

Compounds 1.001, 1.002, 1.003, 1.015, 1.031, 1.032, 1.059 and 2.003 show very good activity in this test (≤80% inhibition).

Example B-2: Action against *Mycosphaerella arachidis* (early leaf spot of groundnut; *Cercospora arachidicola* [anamorph]) – fungal growth assay

Conidia of the fungus from cryogenic storage were directly mixed into nutrient broth (PDB potato dextrose broth). After placing a (DMSO) solution of the test compounds (0.002% active ingredient) into a microtiter plate (96-well format) the nutrient broth containing the fungal spores was added. The test plates were incubated at 24°C and the inhibition of growth was measured photometrically after 6-7 days. The activity of a compound was expressed as fungal growth inhibition (0 = no growth inhibition, ratings of 80 % to 99 % mean good to very good inhibition, 100 % = complete inhibition).

Compounds 1.001, 1.002, 1.003, 1.015, 1.031, 1.032, 1.059, 2.003 and 1.057 show very good activity in this test (≤80% inhibition).

Example B-3: Action against *Septoria tritici* – fungal growth assay

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

Compounds 1.001, 1.002, 1.003, 1.015, 1.031, 1.032, 1.059, 2.003 and 1.057 show very good activity in this test ($\leq 80\%$ inhibition).

Example B-4: Action against *Tapesia yallundae* – fungal growth assay

Conidia of the fungus from cryogenic storage were directly mixed into nutrient broth (PDB potato dextrose broth). After placing a (DMSO) solution of the test compounds (0.002% active ingredient) into a microtiter plate (96-well format) the nutrient broth containing the fungal spores was added. The test plates were incubated at 24°C and the inhibition of growth was measured photometrically after 6-7 days. The activity of a compound was expressed as fungal growth inhibition (0 = no growth inhibition, ratings of 80 % to 99 % mean good to very good inhibition, 100 % = complete inhibition).

Compound 1.001 shows very good activity in this test ($\leq 80\%$ inhibition).

Example B-5: Action against *Monographella nivalis* (anamorph: *Fusarium nivale*, *Microdochium nivale*; Snow mould) – fungal growth assay

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

Compounds 1.001, 1.002, 1.003, 1.015, 1.031, 1.032, 1.059 and 2.003 show very good activity in this test ($\leq 80\%$ inhibition).

Compound 1.057 shows good activity in this test ($\leq 50\%$ inhibition).

Example B-6: Action against *Rhizoctonia solani* – fungal growth assay

Mycelial fragments of a newly grown liquid culture of the fungus were directly mixed into nutrient broth (PDB potato dextrose broth). After placing a (DMSO) solution of the test compounds (0.002% active ingredient) into a microtiter plate (96-well format) the nutrient broth containing the fungal spores was added. The test plates were incubated at 24°C and the inhibition of growth was measured photometrically after 3-4 days. The activity of a compound was expressed as fungal growth inhibition (0 = no growth inhibition, ratings of 80 % to 99 % mean good to very good inhibition, 100 % = complete inhibition).

Compound 2.003 shows very good activity in this test ($\leq 80\%$ inhibition).

Compound 1.003 shows good activity in this test ($\leq 50\%$ inhibition).

Example B-7: Action against *Erysiphe graminis* f.sp. *tritici* (wheat powdery mildew)

Wheat leaf segments were placed on agar in multiwell plates (24-well format) and sprayed with test solutions (0.02% active ingredient). After drying, the leaf disks were inoculated with a spore suspension of the fungus. After appropriate incubation the activity of a compound was assessed 7 days after inoculation as preventive fungicidal activity.

Compounds 1.001, 1.002, 1.003, 1.015, 1.031, 1.032, 1.033, 1.059 and 2.003 show very good activity in this test ($\leq 80\%$ inhibition).

Example B-8: Protective action against *Puccinia recondita* (brown rust) on wheat

Wheat leaf segments were placed on agar in multiwell plates (24-well format) and sprayed with test solutions (0.02% active ingredient). After drying, the leaf disks were inoculated with a spore suspension of the fungus. After appropriate incubation the activity of a compound was assessed 8 days after inoculation as preventive fungicidal activity.

Compounds 1.001, 1.002, 1.003, 1.015, 1.059 and 2.003 show very good activity in this test ($\leq 80\%$ inhibition).

Compounds 1.032 and 1.057 show good activity in this test ($\leq 50\%$ inhibition).

Example B-9: Curative action against *Puccinia recondita* (brown rust) on wheat

Wheat leaf segments were placed on agar in multiwell plates (24-well format) and inoculated with a spore suspension of the fungus. One day after inoculation the leaf segments were sprayed with test solutions (0.02% active ingredient). After appropriate incubation the activity of a compound was assessed 8 days after inoculation as curative fungicidal activity.

Compounds 1.002 and 1.003 show very good activity in this test ($\leq 80\%$ inhibition).

Compound 1.015 shows good activity in this test ($\leq 50\%$ inhibition).

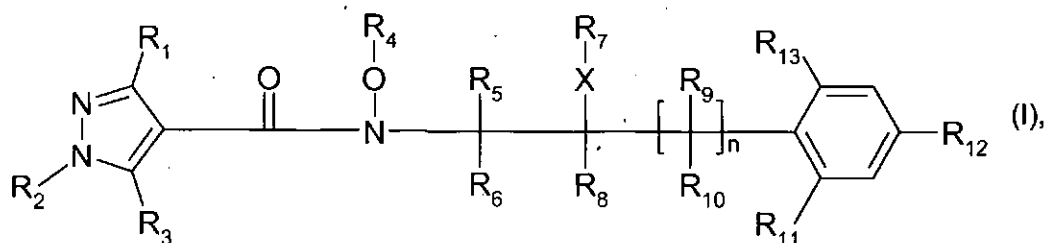
Example B-10: Action against *Pyrenophora teres* (net blotch) on barley

Barley leaf segments were placed on agar in multiwell plates (24-well format) and sprayed with test solutions (0.02% active ingredient). After drying, the leaf disks were inoculated with a spore suspension of the fungus. After appropriate incubation the activity of a compound was assessed 4 days after inoculation as preventive fungicidal activity.

Compounds 1.001, 1.002, 1.003, 1.015, 1.031, 1.032, 1.033, 1.059 and 1.057 show very good activity in this test ($\leq 80\%$ inhibition).

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound of formula I



wherein

R₁ is C₁-C₄alkyl or C₁-C₄haloalkyl;

R₂ is C₁-C₄alkyl;

R₃ is hydrogen or halogen;

R₄ is hydrogen, C₁-C₄alkyl or C₁-C₄halogenalkyl;

R₅, R₆, R₈, R₉ and R₁₀ are, independently from each other, hydrogen, halogen, C₁-C₄alkyl or C₁-C₄haloalkyl;

R₇ is hydrogen, halogen, C₁-C₄alkyl, C₂-C₆alkenyl or C₃-C₆alkinyl;

R₁₁ is hydrogen, halogen or C₁-C₆alkyl;

R₁₂ is hydrogen, halogen, C₁-C₆alkyl, C₂-C₆alkenyl, C₃-C₆alkinyl, C₃-C₆cycloalkyl-C₃-C₆alkinyl, halophenoxy, halophenyl-C₃-C₆alkinyl, C(C₁-C₄alkyl)=NO-C₁-C₄alkyl, C₁-C₆haloalkyl,

C₁-C₆haloalkoxy, C₂-C₆haloalkenyl, or C₂-C₆haloalkenyloxy;

R₁₃ is hydrogen, halogen, C₁-C₆alkyl;

X is oxygen, sulfur or absent; with the proviso that R₇ is different from halogen if X is oxygen or sulfur;

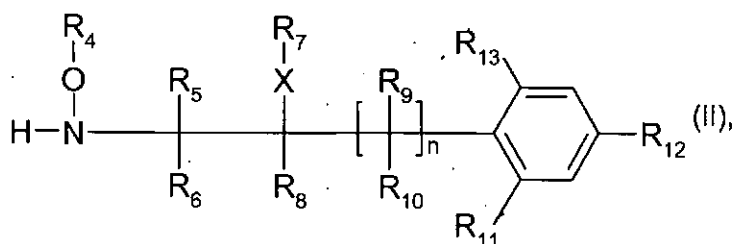
n is 0 or 1; and agronomically acceptable salts/isomers/structural

isomers/stereoisomers/diastereoisomers/enantio-mers/tautomers and N-oxides of those compounds.

2. A compound according to claim 1, wherein R₁ is difluoromethyl, trifluoromethyl or methyl.

3. A compound according to claim 1, wherein R₂ is methyl.

4. A compound according to claim 1, wherein R_3 is hydrogen or fluoro.
5. A compound according to claim 1, wherein R_4 is hydrogen, methyl or ethyl.
6. A compound according to claim 1, wherein R_4 is methyl.
7. A compound according to claim 1, wherein R_5 is hydrogen or methyl.
8. A compound according to claim 1, wherein n is 0.
9. A compound according to claim 1, wherein X is oxygen.
10. A compound according to claim 1, wherein R_8 , R_9 and R_{10} are hydrogen.
11. A compound according to claim 1, wherein R_{11} , R_{12} and R_{13} is hydrogen or chloro.
12. A compound according to claim 1, wherein R_{12} is chloro or C_1 - C_4 alkyl.
13. A compound of formula II



wherein R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , X , R_8 , R_9 , R_{10} , n , R_{11} , R_{12} and R_{13} are as defined under formula I in claim 1.

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

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

R₁₁ es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁–C₆;

R_{12} es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_3-C_6 , cicloalquil C_3-C_6 -alquinilo C_3-C_6 , halofenoxi, halofenil-alquinilo C_3-C_6 , $C(\text{alquil } C_1-C_4)=NO$ -alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , haloalquenilo C_2-C_6 o haloalqueniloxi C_2-C_6 ;

R_{13} es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 ;

- 5 X es oxígeno, azufre o está ausente; con la condición de que R_7 sea diferente de halógeno si X es oxígeno o azufre; y

n es 0 o 1; y sales/isómeros/isómeros estructurales/estereoisómeros/diastereoisómeros/enantiómeros/tautómeros y N-óxidos de aquellos compuestos agronómicamente aceptables.

- 10 Los grupos alquilo que aparecen en las definiciones de los sustituyentes pueden ser de cadena lineal o ramificada y son, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *n*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo o *ter*-butilo. Los radicales alcoxi, alquenilo y alquinilo se derivan de los radicales alquilo mencionados. Los grupos alquenilo y alquinilo pueden ser mono- o diinsaturados. Los grupos cicloalquilo que
- 15 aparecen en las definiciones de los sustituyentes son, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. El halógeno es en general flúor, cloro, bromo o yodo, con preferencia flúor, bromo o cloro. Esto también se aplica, de modo correspondiente, a halógeno en combinación con otros significados, tales como halogenalquilo o halogenalcoxi. Los grupos haloalquilo tienen con preferencia una longitud de cadena de 1
- 20 a 4 átomos de carbono. El halonalquilo es, por ejemplo, fluormetilo, difluormetilo, trifluormetilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoretilo, 2-fluoretilo, 2-cloroetilo, pentafluoretilo, 1,1-difluor-2,2,2-tricloroetilo, 2,2,3,3-tetrafluoretilo y 2,2,2-tricloroetilo; con preferencia triclorometilo, difluorclorometilo, difluormetilo, trifluormetilo y diclorofluormetilo. El alcoxi es, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, *i*-propoxi, *n*-butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi y *ter*-butoxi; con preferencia metoxi y etoxi. El halogenalcoxi es, por
- 25 ejemplo, fluormetoxi, difluormetoxi, trifluormetoxi, 2,2,2-trifluoretoxi, 1,1,2,2-tetrafluoretoxi, 2-fluoretoxi, 2-cloroetoxi, 2,2-difluoretoxi y 2,2,2-tricloroetoxi; con preferencia difluormetoxi, 2-cloroetoxi y trifluormetoxi.

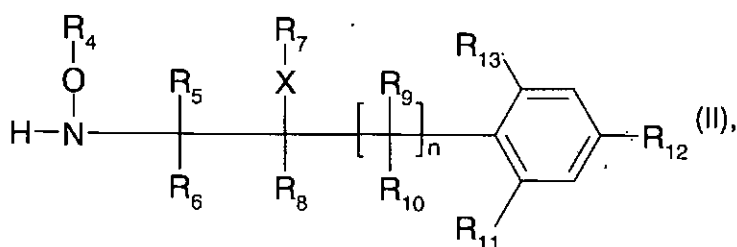
En compuestos preferidos de la fórmula I, de modo independiente entre sí,

- a) R_1 es difluormetilo, trifluormetilo o metilo,
- b) R_2 es metilo;
- c) R_3 es hidrógeno o flúor;
- 5 d) R_4 es hidrógeno, metilo o etilo;
- e) R_4 es metilo;
- f) R_5 es hidrógeno o metilo;
- g) n es 0;
- h) X es oxígeno;
- 10 i) R_8 , R_9 y R_{10} son hidrógeno;
- j) R_{11} , R_{12} y R_{13} es hidrógeno o cloro;
- k) R_{12} es cloro o alquilo C_1-C_4 ;
- l) R_6 es hidrógeno y
- m) R_7 es metilo.
- 15 Los compuestos de especial preferencia de la fórmula I son aquellos en los que
 R_1 es difluormetilo o trifluormetilo;
 R_2 es metilo;
 R_3 es hidrógeno;
 R_4 es metilo;
- 20 R_{11} , R_{12} y R_{13} son, de modo independiente entre sí, hidrógeno o halógeno, con preferencia hidrógeno o cloro.

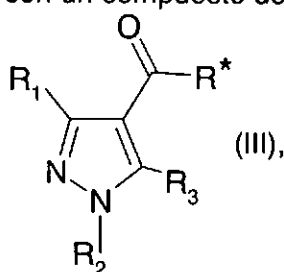
Se prefieren otros compuestos de la fórmula I, donde

X es oxígeno y simultáneamente, R_7 es alquilo C_1-C_4 , con preferencia metilo;
o X está ausente y R_7 es hidrógeno.

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



donde R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , X , R_8 , R_9 , R_{10} , n , R_{11} , R_{12} y R_{13} son como se definen en la fórmula I; con un compuesto de la fórmula III



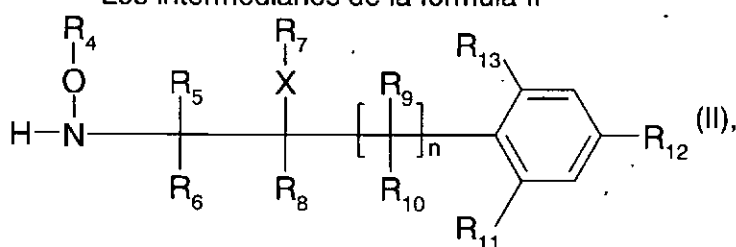
- 5 donde R_1 , R_2 y R_3 son como se definen en la fórmula I y R^* es halógeno, hidroxilo o alcoxi C_{1-6} , con preferencia cloro.

Las reacciones para dar compuestos de la fórmula I se llevan a cabo ventajosamente en solventes orgánicos inertes apróticos. Estos solventes son hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno o ciclohexano, hidrocarburos clorados
 10 tales como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano o clorobenceno, éteres tales como éter dietílico, etilenglicoldimetiléter, dietilenglicoldimetiléter, tetrahidrofurano o dioxano, nitrilos tales como acetonitrilo o propionitrilo, amidas tales como N,N-dimetilformamida, dietilformamida o N-metilpirrolidinona. Las temperaturas de reacción están ventajosamente entre -20°C y $+120^\circ\text{C}$. En general, las reacciones son ligeramente
 15 exotérmicas y, como regla, se pueden llevar a cabo a temperatura ambiente. Para acortar el tiempo de reacción o incluso iniciar la reacción, la mezcla se puede calentar brevemente hasta el punto de ebullición de la mezcla de reacción. Los tiempos de reacción también se pueden acortar añadiendo algunas gotas de la base como catalizador de la reacción. Las bases apropiadas son, en particular, aminas terciarias tales como
 20 trimetilamina, trietilamina, quinuclidina, 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano, 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-eno o 1,5-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno. Sin embargo, se pueden usar también bases inorgánicas tales como hidruros, por ejemplo, hidruro de

sodio o hidruro de calcio, hidróxidos, por ejemplo, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, carbonatos tales como carbonato de sodio y carbonato de potasio o hidrógeno-carbonatos tales como hidrógeno-carbonato de potasio e hidrógeno-carbonato de sodio como bases. Las bases se pueden usar como tales o incluso con cantidades catalíticas de un catalizador de transferencia de fases, por ejemplo, un éter corona, en particular 18-corona-6 o una sal de tetraalquilamonio.

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

Los intermediarios de la fórmula II



donde R₄, R₅, R₆, R₇, X, R₈, R₉, R₁₀, n, R₁₁, R₁₂ y R₁₃ son como se definen en la fórmula I, con preferencia donde R₄ es alquilo C₁-C₄; son nuevos y se desarrollaron específicamente para la preparación de los compuestos de la fórmula I. Conforme a ello, estos intermediarios de la fórmula II también forman una parte del objeto de la presente invención.

Las definiciones de los sustituyentes preferidos para los compuestos de la fórmula I también son válidas para el compuesto de la fórmula II. Así, los compuestos preferidos de la fórmula II son aquellos en los que, de modo independiente entre sí,

- R₄ es hidrógeno, metilo o etilo; con preferencia especial, metilo;
- R₅ es hidrógeno o metilo;
- n es 0;
- X es oxígeno;
- R₈, R₉ y R₁₀ son hidrógeno;

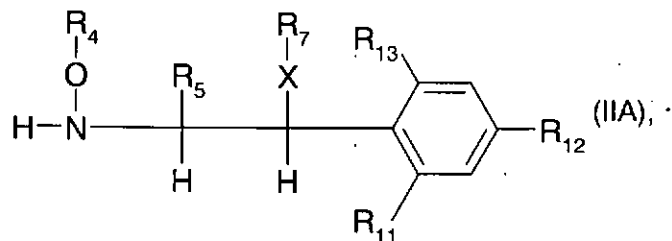
f) R_{11} , R_{12} y R_{13} es hidrógeno o cloro;

g) R_{12} es cloro o alquilo C_1-C_4 ;

h) R_6 es hidrógeno y

i) R_7 es metilo.

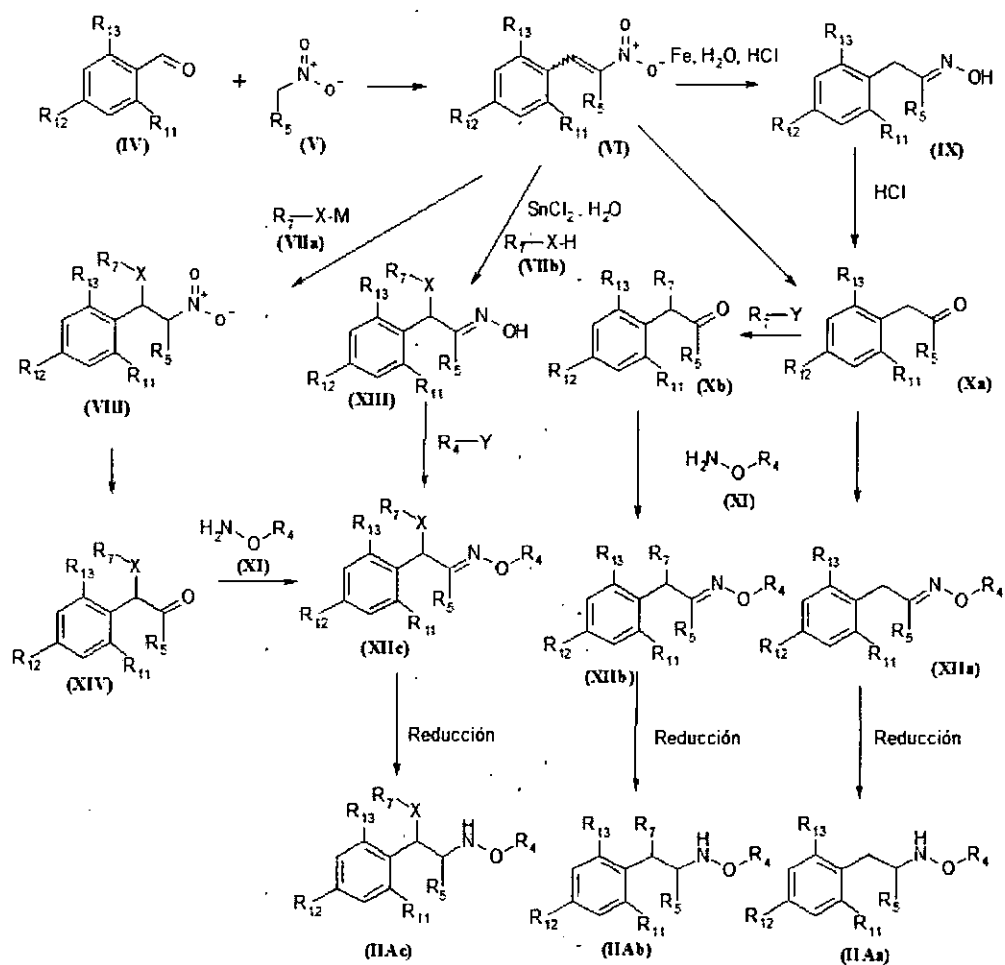
5 Los intermediarios de la fórmula IIA



donde R_4 , R_5 , X , R_7 , R_{11} , R_{12} y R_{13} son como se definen en la fórmula I, se pueden preparar tal como se describe en el Esquema de reacción 1.

Esquema 1:

10



Los nitroalquenos de la fórmula VI, en los que R_5 , R_{11} , R_{12} y R_{13} son como se definen en la fórmula IIA, se pueden preparar por medio de una reacción de Henry (reacción de nitroaldol) de un nitroalcano de la fórmula V, en la que R_5 es como se define en la fórmula IIA, con un compuesto carbonilo de la fórmula (IV), en la que R_{11} , R_{12} y R_{13} son como se definen en la fórmula IIA, en presencia de ácido acético y acetato de amonio a temperaturas de entre temperatura ambiente y temperatura de reflujo.

La adición de Michael de un compuesto de la fórmula VIIa, en la que R_7 y X son como se definen en la fórmula I y M es Li, Na, K o hidrógeno, a los nitroalquenos de la fórmula VI se puede llevar a cabo usando alcoholatos alcalinotérreos, con preferencia sales de sodio, de potasio y de litio, en el correspondiente alcohol, tiol, tolueno o un solvente de éter tales como éter dietílico, etilenglicoldimetiléter, dietilenglicoldimetiléter, tetrahidrofurano o dioxano para formar los nitroalcanos de la fórmula VIII, en la que R_5 , R_7 , R_{11} , R_{12} y R_{13} son como se definen en la fórmula IIA.

Los nitroalquenos de la fórmula VI, en los que R_5 , R_{11} , R_{12} y R_{13} son como se definen en la fórmula IIA, se pueden reducir con hierro y ácido clorhídrico para dar oximas de la fórmula IX, en la que R_5 , R_{11} , R_{12} y R_{13} son como se definen en la fórmula IIA. Dichas oximas se pueden hidrolizar en cetonas de la fórmula Xa, en la que R_5 , R_{11} , R_{12} y R_{13} son como se definen en la fórmula IIA, tal como se describió, por ejemplo, en M. Kulka y H. Hibbert *J. Am. Chem. Soc.* 65, 1180 (1943) y en Prasun K. Pradhan et al. *Synthetic Commun.*, 35, 913–922, 2005. La reacción se lleva a cabo a temperaturas de entre 40 – 100 °C en un solvente orgánico conveniente tales como metanol, etanol, ter-butanol, trifluoretanol o dioxano.

La alquilación de cetonas de la fórmula Xa con un compuesto R_7 –Y, en la que R_7 es como se define en la fórmula IIA e Y representa un grupo saliente, tales como halógeno, mesilato o tosilato, en presencia de una base da como resultado una cetona α -alquilada de la fórmula Xb, donde R_5 , R_7 , R_{11} , R_{12} y R_{13} son como se definen en la fórmula IIA. La reacción de alquilación se lleva a cabo ventajosamente en solventes orgánicos inertes apróticos. Estos solventes son hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno

o ciclohexano, éteres tales como éter dietílico, etilenglicoldimetiléter, dietilenglicoldimetiléter, tetrahidrofurano o dioxano, amidas tales como N,N-dimetilformamida, dietilformamida o N-metilpirrolidinona. Las temperaturas de reacción están entre -20°C y $+120^{\circ}\text{C}$. Las bases apropiadas son bases inorgánicas tales como

5 hidruros, por ejemplo, hidruro de sodio o hidruro de calcio, hidróxidos, por ejemplo, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, carbonatos tales como carbonato de sodio y carbonato de potasio o hidrógeno-carbonatos tales como hidrógeno-carbonato de potasio e hidrógeno-carbonato de sodio. Las bases se pueden usar como tales o incluso con cantidades catalíticas de un catalizador de transferencia de fases, por ejemplo, éter

10 corona, en particular 18-corona-6 o una sal de tetraalquilamonio.

Los derivados de O-alcoxioxima de la fórmula XIIa, XIIb se pueden preparar por oximación de cetonas de la fórmula Xa y Xb con derivados de O-alquilhidroxilamina de la fórmula XI o una de sus sales.

Los solventes apropiados para llevar a cabo la etapa de oxidación son

15 hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno o ciclohexano, hidrocarburos clorados tales como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano o clorobenceno, éteres tales como éter dietílico, etilenglicoldimetiléter, dietilenglicoldimetiléter, tetrahidrofurano o dioxano, nitrilos tales como acetonitrilo o propionitrilo, amidas tales como N,N-dimetilformamida, dietilformamida, N-metilpirrolidinona, agua o mezclas. Las

20 temperaturas de reacción están ventajosamente entre -20°C y $+120^{\circ}\text{C}$. En general, las reacciones se pueden llevar a cabo a temperatura ambiente. Las bases apropiadas son, en particular piridina, aminas terciarias tales como trimetilamina, trietilamina, quinuclidina, 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano, 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-eno o 1,5-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno. Sin embargo, bases inorgánicas tales como hidruros, por ejemplo,

25 hidruro de sodio o hidruro de calcio, hidróxidos, por ejemplo, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, carbonatos tales como carbonato de sodio y carbonato de potasio o hidrógeno-carbonatos tales como hidrógeno-carbonato de potasio e hidrógeno-carbonato de sodio también se pueden usar como bases.

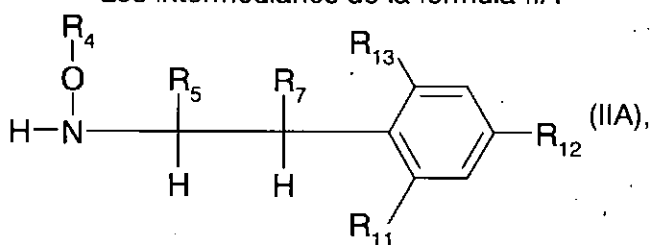
Los derivados de oxima de la fórmula XIII se pueden preparar por reducción selectiva de nitroalquenos de la fórmula VI en un alcohol o tiol de la fórmula VIIb usando $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ de acuerdo con el procedimiento informado por R. S. Varma y G. W. Kabalca *Chem. Lett.*, 243–244 (1985).

- 5 Los derivados de oxima éter de la fórmula XIIc se pueden preparar por O–alquilación de derivados de oxima de la fórmula XIII con un compuesto $\text{R}_4\text{–Y}$, en la que R_4 es como se define en la fórmula IIA e Y representa un grupo saliente, tales como halógeno, mesilato o tosílato, en presencia de una base. De modo alternativo, los derivados de oxima éter de la fórmula XIIc también se pueden preparar por oxidación de
- 10 una cetona de la fórmula XIV con derivados de O–alquilhidroxilamina de la fórmula XI o una de sus sales.

Las cetonas de la fórmula XIV se pueden preparar por conversión de nitroalcanos de la fórmula VIII, por reacción de Nef de acuerdo con el procedimiento descrito por J. M. Aizpurúa y C. Palomo *THL*, Vol. 28, No,44,pp 5361–5364 (1987).

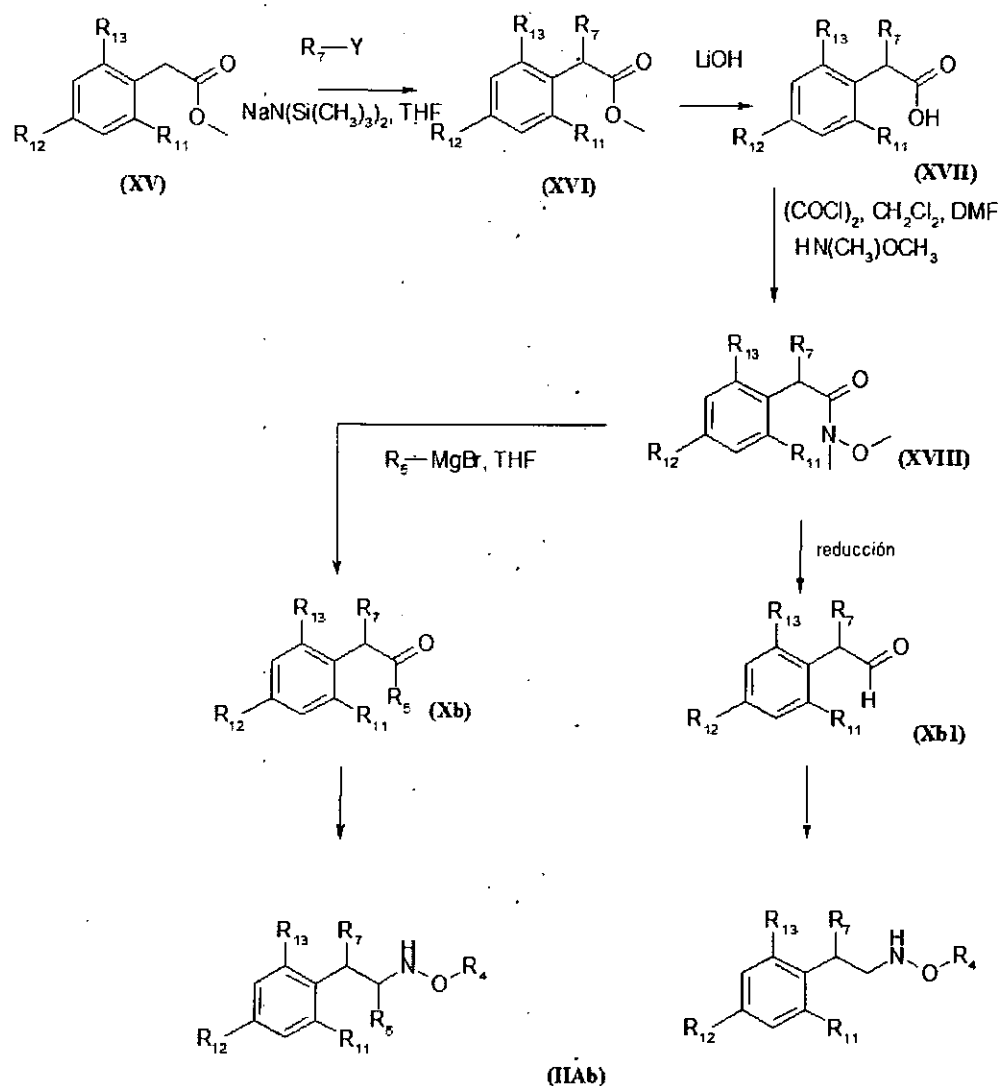
- 15 Las O–alquilhidroxilaminas de la fórmula IIAa, IIAb y IIAc se pueden preparar por reducción de los derivados de O–alcoxioxima de la fórmula XIIa, XIIb y XIIc.

Los intermediarios de la fórmula IIA



- donde R_4 , R_5 , R_7 , R_{11} , R_{12} y R_{13} son como se definen en la fórmula I se pueden preparar
- 20 tal como se describe en el Esquema de reacción 2:

Esquema 2:

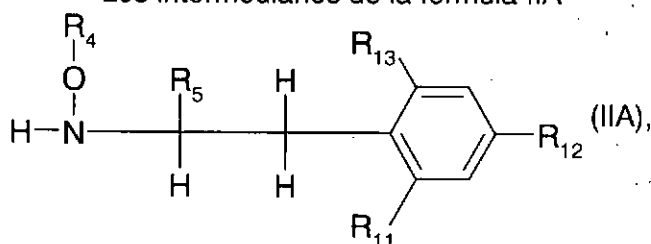


Los derivados α -alquilados de acetato de arilo de la fórmula XVI se pueden sintetizar por alquilación de un derivado de acetato de arilo de la fórmula XV, con un haluro, como R_7-Y , donde R_7 es como se define en la fórmula IIA e Y representa un grupo saliente, tales como halógeno, mesilato o tosilato, en presencia de una base. El compuesto de la fórmula XVI se hidroliza por medio de un hidróxido, como LiOH. El ácido resultante de la fórmula XVII se pueden convertir luego en el correspondiente cloruro de acilo y este cloruro de acilo se puede hacer reaccionar luego in situ con N,O -dimetilhidroxilamina para obtener una amida de Weinreb de la fórmula XVIII, en la que R_7 , R_{11} , R_{12} y R_{13} son como se definen en la fórmula IIA. Una posterior reacción con un reactivo

de Grignard de la fórmula R_5-MgBr , en la que R_5 es como se define en la fórmula IIA, da la cetona de la fórmula Xb, que se puede convertir en un compuesto de la fórmula IIAb por medio de reacciones descritas en el esquema 1.

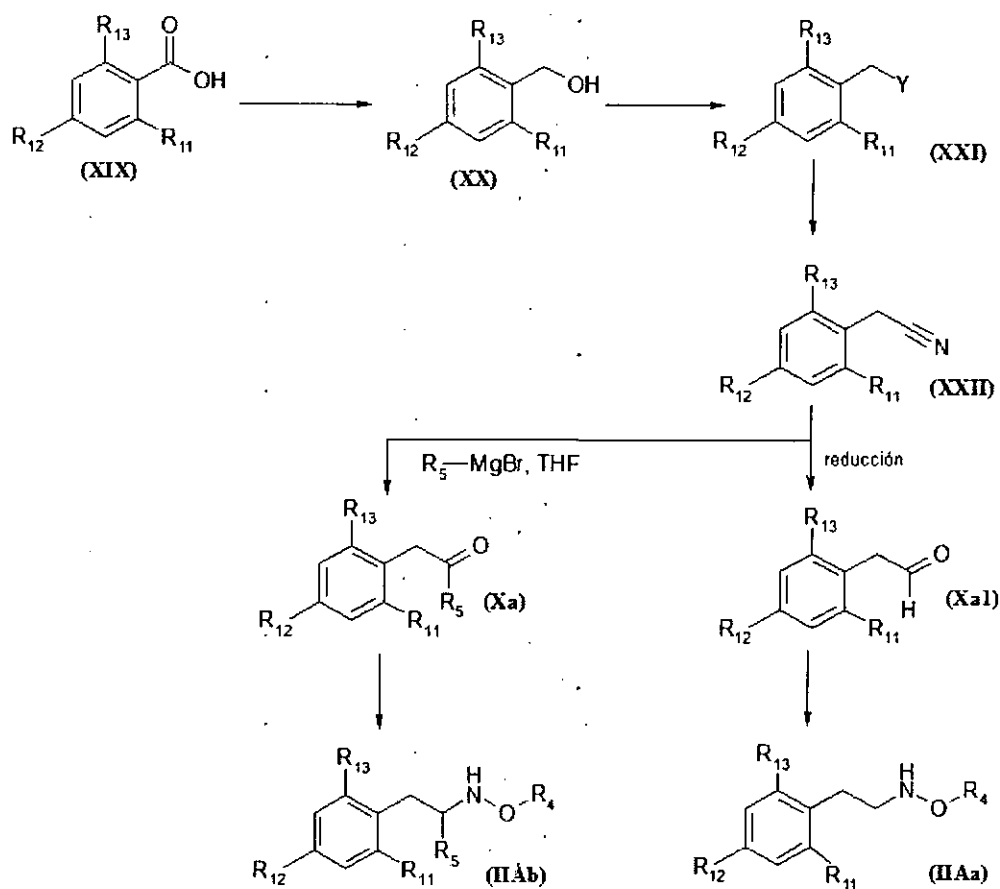
- 5 Los derivados de aldehído de la fórmula Xb1 se pueden preparar por reducción parcial de una amida de Weinreb de la fórmula XVIII con $LiAlH_4$ o DIBAL-H.

Los intermediarios de la fórmula IIA



donde R_4 , R_5 , R_{11} , R_{12} y R_{13} son como se definen en la fórmula I se pueden preparar tal como se describe en el Esquema de reacción 3.

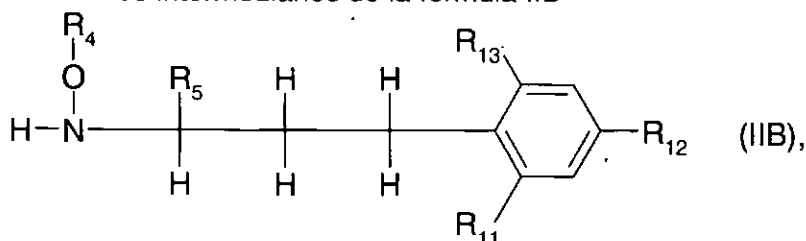
10 Esquema 3:



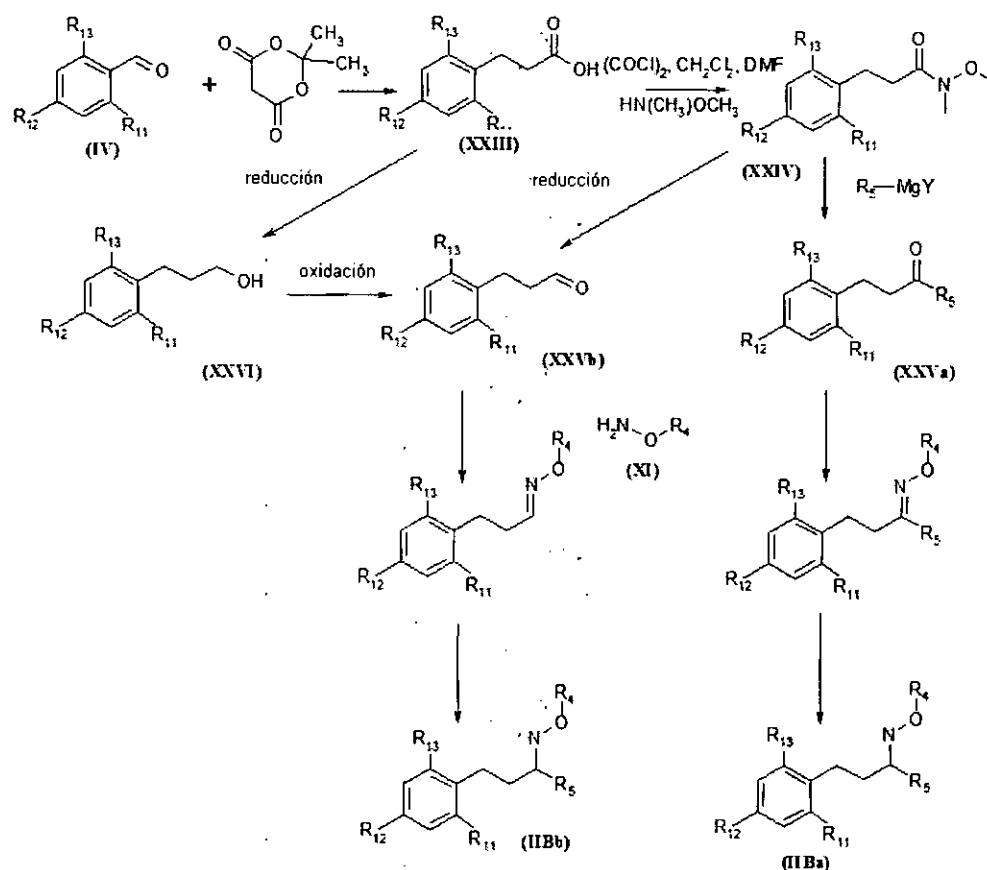
Los derivados de aldehído de la fórmula Xa1 se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos en la técnica por reducción de derivados de ácido de la fórmula XIX en un derivado de alcohol de la fórmula XX seguido de la transformación en un derivado bencílico activado de la fórmula XXI, transformación en un derivado de nitrilo de la fórmula XXII seguido de reducción en un derivado de aldehído de la fórmula Xa1, descrita en la sección de preparación. Una posterior reacción de un derivado de nitrilo de la fórmula XXII con un reactivo de Grignard de la fórmula R_5-MgBr , donde R_5 es como se define en la fórmula IIA, da la cetona de la fórmula Xa, que se puede convertir en un compuesto de la fórmula IIAb por medio de reacciones tal como se describen en el Esquema 1.

10

Los intermediarios de la fórmula IIB



donde R_4 , R_5 , R_{11} , R_{12} y R_{13} son como se definen en la fórmula I se pueden preparar tal como se describe en el Esquema de reacción 4.

Esquema 4:

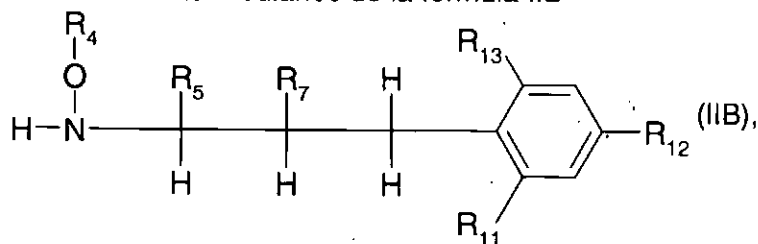
El aldehído de la fórmula IV se puede convertir con ácido de Meldrum y formiato de trietilamonio en el correspondiente ácido de la fórmula XXIII, tal como describió, por ejemplo, por G. Tot et al. en *Synth. Commun.* 25 (19), 3067–3074 (1995). Dicho ácido se puede convertir en el correspondiente cloruro de acilo y este cloruro de acilo se puede hacer reaccionar luego in situ con N,O-dimetilhidroxilamina para obtener una amida de Weinreb de la fórmula XXIV. La posterior reacción de la amida de Weinreb de la fórmula XXIV con un reactivo de Grignard de la fórmula R₅-MgY, donde R₅ es como se define en la fórmula IIA, da como resultado la cetona de la fórmula XXVa.

El aldehído de la fórmula XXVb se puede preparar por medio de la reducción parcial de la amida de Weinreb de la fórmula XXIV con LiAlH₄ o DIBAL-H. De modo alternativo, dicho aldehído se puede preparar por oxidación del alcohol de la fórmula XXVI. Los reactivos de oxidación apropiados incluyen clorocromato de piridinio (PCC),

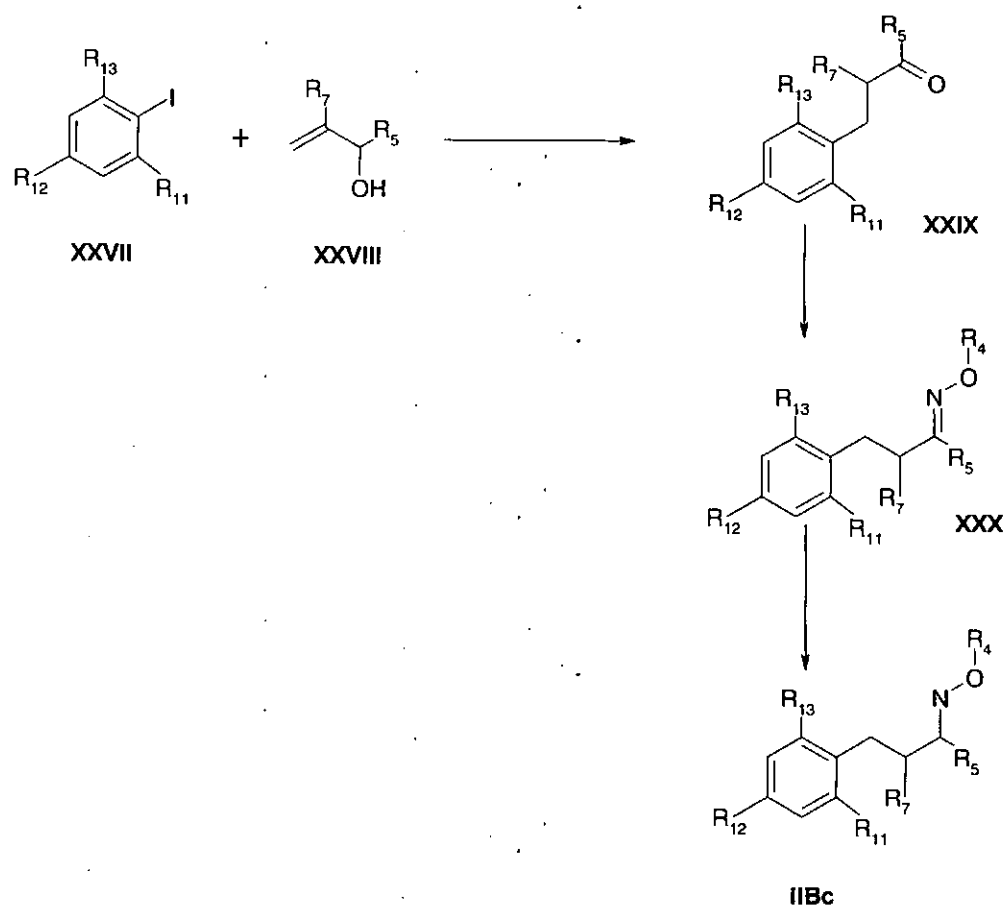
reactivo de Swern (cloruro de oxalilo/DMSO), peryodinano de Dess–Martin y MnO_2 . Los solventes apropiados incluyen diclorometano y THF. La temperatura de reacción está típicamente en el rango de $-50\text{ }^\circ\text{C}$ a $20\text{ }^\circ\text{C}$.

Los derivados de cetona y aldehído de la fórmula **XXVa** y **XXVb** luego se pueden
5 convertir en compuestos de la fórmula **IIBa** y **IIBb** por medio de reacciones tal como se describen en el Esquema 1.

Los intermediarios de la fórmula IIB



donde R_4 , R_5 , R_7 , R_{11} , R_{12} y R_{13} son como se definen en la fórmula I se pueden preparar
10 tal como se describe en el Esquema de reacción 5.

Esquema 5:

- 5 Los derivados de cetona o aldehído de la fórmula XXIX se pueden preparar por arilación catalizada con paladio de alcoholes alílicos de la fórmula XXVIII con yoduros de arilo de la fórmula XXVII en agua tal como describen, por ejemplo, Hong Zhao, Ming-Zhong Cai et. al en *Synth. Commun.* 31 (23), 3665–3669 (2001); Alberto Scrivanti, Ugo Matteoli et. al en *Tetrahedron* 64, 543–548 (2008). Los derivados de cetona y aldehído de
- 10 la fórmula XXIX se pueden convertir luego en compuestos de la fórmula IIBc por medio de reacciones descritas en el Esquema 1.

Los compuestos I y, de ser apropiado, sus tautómeros, se pueden obtener también, de ser apropiado, en forma de hidratos y/o incluyen otros solventes, por ejemplo, aquellos que se pueden haber usado para la cristalización de los compuestos que están

15 presentes en forma sólida.

Ahora se halló que los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la invención tienen, a los fines prácticos, un espectro muy ventajoso de actividades para proteger plantas útiles contra enfermedades que son causadas por microorganismos fitopatógenos, tales como hongos, bacteria o virus.

5 La invención se refiere a un método de control o prevención de la infestación de plantas útiles por microorganismos fitopatógenos, donde se aplica un compuesto de la fórmula I como ingrediente activo a las plantas, a partes de ellas o a su locus. Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la invención se distinguen por una excelente actividad en bajas cantidades de aplicación, siendo bien tolerados por las plantas y siendo
10 seguros para el medio ambiente. Tienen propiedades curativas, preventivas y sistémicas de mucha utilidad y se usan para proteger numerosas plantas útiles. Los compuestos de la fórmula I se pueden usar para inhibir o destruir las enfermedades que se producen en plantas o partes de plantas (fruta, brotes, hojas, tallos, tubérculos, raíces) de diferentes cultivos de plantas útiles, mientras que, al mismo tiempo, protegen aquellas partes de las
15 plantas que crecen más tarde, por ejemplo, de microorganismos fitopatógenos.

También es posible usar los compuestos de fórmula I como agentes de abono para el tratamiento del material de propagación de planta, en particular de semillas (fruta, tubérculos, granos) y gajos de plantas (por ejemplo, arroz), para la protección contra las infecciones fúngicas así como contra hongos fitopatógenos que se producen en el suelo.

20 Por otra parte los compuestos de fórmula I de acuerdo con la invención se pueden usar para controlar los hongos en áreas relacionadas, por ejemplo en la protección de materiales técnicos, que incluyen madera y productos técnicos relacionados con la madera, en almacenamiento de alimentos o en el tratamiento de higiene.

Los compuestos de fórmula I son, por ejemplo, eficaces contra los hongos
25 fitopatógenos de las siguientes clases: Fungi imperfecti (por ejemplo, Botrytis, Pyricularia, Helminthosporium, Fusarium, Septoria, Cercospora y Alternaria) y Basidiomycetes (por ejemplo, Rhizoctonia, Hemileia, Puccinia). En forma adicional, también son eficaces

contra las clases Ascomycetes (por ejemplo, *Venturia* y *Erysiphe*, *Podosphaera*, *Monilinia*, *Uncinula*) y de las clases Oomycetes (por ejemplo, *Phytophthora*, *Pythium*, *Plasmopara*). Se ha observado excelente actividad contra el ídido (*Erysiphe* spp.). Por otra parte, los nuevos compuestos de fórmula I son eficaces contra las bacterias y virus fitopatogénicos (por ejemplo, contra *Xanthomonas* spp, *Pseudomonas* spp, *Erwinia amylovora*, así como contra el virus del mosaico de tabaco). Se ha observado buena actividad contra la roya de la soja asiática (*Phakopsora pachyrhizi*).

Dentro del alcance de la invención, las plantas útiles normalmente protegidas comprenden las siguientes especies de plantas: cereal (trigo, cebada, centeno, avena, arroz, maíz, sorgo y especies relacionadas); remolacha (remolacha azucarera y remolacha forrajera); pomos, drupas y frutas blandas (manzanas, peras, ciruelas, duraznos, almendras, cerezas, frutillas, frambuesas y moras); plantas leguminosas (porotos, lentejas, arvejas, sojas); plantas oleaginosas (colza, mostaza, amapola, olivas, girasol, coco, plantas de aceite de ricino, granos de cacao, nueces); plantas del pepino (zapallos, pepinos, melones); plantas de fibra (algodón, lino, cáñamo, yute); cítricos (naranjas, limones, pomelo, mandarinas); verduras (espinaca, lechuga, espárrago, repollos, zanahorias, cebollas, tomates, papas, pimiento); lauráceas (palta, canela, alcanfor) o plantas tales como tabaco, nueces, café, berenjena, caña de azúcar, té, pimienta, vid, lúpulo, bananas y plantas de caucho natural, así como ornamentales

El término "plantas útiles" se debe entender como incluyente también de plantas útiles que se han hecho tolerantes a herbicidas tales como bromoxinilo o clases de herbicidas (tales como, por ejemplo, inhibidores de HPPD, inhibidores de ALS, por ejemplo, primisulfurona, prosulfurona y trifloxisulfurona, inhibidores de EPSPS (5-enol-pirovil-shikimato-3-fosfato-sintetasa), inhibidores de GS (glutaminasintetasa) o inhibidores de PPO (protoporfirinogenooxidasa)) como resultado de métodos convencionales de cultivo o ingeniería genética. Un ejemplo de cultivo que se ha hecho tolerante a imidazolinonas, por ejemplo, imazamox, por métodos convencionales de cultivo (mutagénesis) es colza de verano Clearfield® (Canola). Los ejemplos de cultivos

que se han hecho tolerantes a herbicidas o clases de herbicidas por métodos de ingeniería genética incluyen variedades de maíz resistente a glifosato y glufosinato disponibles en el comercio con los nombres comerciales RoundupReady®, Herculex I® y LibertyLink®.

5 El término "plantas útiles" se debe entender como incluyente también de plantas útiles que se han transformado por el uso de técnicas de ADN recombinante que tienen capacidad para sintetizar una o más toxinas de acción selectiva, tales como los conocidos, por ejemplo, de bacteria productoras de toxinas, especialmente los del género *Bacillus*.

10 Los ejemplos de tales plantas son: YieldGard® (variedad de maíz que expresa una toxina CryIA(b)); YieldGard Rootworm® (variedad de maíz que expresa una toxina CryIIIB(b1)); YieldGard Plus® (variedad de maíz que expresa una toxina CryIA(b) y CryIIIB(b1)); Starlink® (variedad de maíz que expresa una toxina Cry9(c)); Herculex I® (variedad de maíz que expresa una toxina CryIF(a2) y la enzima fosfotricina N-acetiltransferasa (PAT) para lograr una tolerancia al herbicida glufosinato de amonio);
15 NuCOTN 33B® (variedad de algodón que expresa una toxina CryIA(c)); Bollgard I® (variedad de algodón que expresa una toxina CryIA(c)); Bollgard II® (variedad de algodón que expresa una toxina CryIA(c) y CryIIA(b)); VIPCOT® (variedad de algodón que expresa una toxina VIP); NewLeaf® (variedad de papa que expresa una toxina CryIIIA
20 toxin); NatureGard® Agrisure® GT Advantage (rasgo tolerante a GA21 glifosato), Agrisure® CB Advantage (rasgo de perforador de maíz Bt11 (CB)), Agrisure® RW (rasgo de gusano de raíz del maíz) y Protecta®.

El término "plantas útiles" se debe entender como incluyente también de plantas útiles que se han transformado por el uso de técnicas de ADN recombinante que tienen
25 capacidad para sintetizar una o más toxinas de acción selectiva, tales como, por ejemplo, las denominadas "proteínas relacionadas con la patogenicidad" (PRP, ver por ejemplo, EP-A-0 392 225). Los ejemplos de dichas sustancias antipatógenas y plantas transgénicas capaces de sintetizar dichas sustancias antipatógenas se conocen, por ejemplo, de los

documentos EP-A-0 392 225, WO 95/33818, y EP-A-0 353 191. Los métodos para producir dichas plantas transgénicas son conocidos generalmente por las personas expertas en la técnica y se describen, por ejemplo, en las publicaciones antes mencionadas.

5 El término "sitio" de una planta útil, tal como se usa en la presente pretende abarcar el sitio en el cual crecen las plantas útiles, donde los materiales de propagación vegetales de las plantas útiles se siembran o donde los materiales de propagación vegetal de las plantas útiles se colocarán en el suelo. Un ejemplo de dicho sitio es un campo en el cual crecen las plantas de cultivo.

10 La expresión "material de propagación vegetal" se entiende con la denotación de partes generadoras de la planta, tales como semillas, las cuales se pueden usar para la multiplicación de éstas últimas, y materiales vegetativos tales como cortes o tubérculos, por ejemplo, papas. Se pueden mencionar por ejemplo, semillas (en sentido estricto), raíces, frutas, tubérculos, bulbos, rizomas y partes de plantas. También se pueden
15 mencionar las plantas germinadas y las plantas jóvenes se deben trasplantar después de la germinación o después de la emergencia desde el suelo. Estas plantas jóvenes se pueden proteger antes del trasplante mediante tratamiento total o parcial por inmersión. De preferencia, por "material de propagación vegetal" se entiende que denota las semillas.

20 Los compuestos de la fórmula I se pueden usar de una forma no modificada o, con preferencia, junto con portadores y coadyuvantes empleados convencionalmente en la técnica de la formulación.

En consecuencia, la invención también se refiere a composiciones para controlar y proteger contra microorganismos fitopatógenos, que comprenden un compuesto de la
25 fórmula I y un portador inerte y a un método de control o prevención de infestación de plantas útiles por microorganismos fitopatógenos, donde se aplica una composición que comprende un compuesto de la fórmula I como ingrediente activo y un portador inerte a las plantas, a sus partes o a su locus.

Para este fin, los compuestos de fórmula I y los portadores inertes se formulan convenientemente de una manera conocida en concentrados emulsionables, pastas de recubrimiento, soluciones para aspersión directa o dilución, emulsiones diluidas, polvos humectables, polvos solubles, polvillos, granulados y también encapsulados por ejemplo, en sustancias poliméricas. Como con el tipo de las composiciones, los métodos de aplicación, tales como aspersión, atomización, espolvoreo, dispersión, recubrimiento o vertido, se eligen de acuerdo con los objetivos deseados y las circunstancias reinantes. Las composiciones también pueden contener otros adyuvantes tales como estabilizantes, antiespumantes, reguladores de la viscosidad, aglutinantes o fijadores así como fertilizantes, dadores de micronutrientes u otras formulaciones para obtener efectos especiales.

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

Los compuestos de fórmula I o composiciones, que comprenden un compuesto de fórmula I como ingrediente activo y un portador inerte, se pueden aplicar en el locus de la planta o planta tratada, en forma simultánea o en sucesión con compuestos adicionales. Estos compuestos adicionales pueden ser por ejemplo, fertilizantes o dadores de micronutrientes u otras preparaciones que influyen en el crecimiento de las plantas. Estos pueden ser herbicidas selectivos así como insecticidas, fungicidas, bactericidas, nematocidas, molusquicidas o mezclas de varias de estas preparaciones, si se desea junto con otros portadores, tensioactivos o adyuvantes para promover la aplicación empleados habitualmente en la técnica de formulación.

Un método preferido de aplicación de un compuesto de fórmula I, o una composición, que comprende un compuesto de fórmula I como ingrediente activo y un portador inerte, es la aplicación foliar. La frecuencia de aplicación y la tasa de aplicación

dependerán del riesgo de infestación con el patógeno correspondiente. Sin embargo, los compuestos de fórmula I también pueden penetrar en la planta a través de las raíces por medio del suelo (acción sistémica) por remojado del locus de la planta con una formulación líquida, o por aplicación de los compuestos en forma sólida en el suelo, por ejemplo, en forma granular (aplicación en el suelo). En los cultivos de arrozales, dichos granulados se pueden aplicar en el campo de arroz anegado. Los compuestos de fórmula I también se pueden aplicar a las semillas (recubrimiento) por impregnación de las semillas o tubérculos tanto con la formulación líquida del fungicida como por su recubrimiento con una formulación sólida.

10 Una formulación, es decir, una composición que comprende el compuesto de fórmula I y, si se desea, un adyuvante sólido o líquido, se prepara de una manera conocida, normalmente por la mezcla en forma íntima y/o molienda del compuesto con los expansores, por ejemplo solventes, portadores sólidos y, opcionalmente, compuestos activos en superficie (tensioactivos).

15 Las formulaciones agroquímicas normalmente contendrán del 0,1 al 99% en peso, de preferencia del 0,1 al 95% en peso, del compuesto de fórmula I, del 99,9 al 1% en peso, de preferencia del 99,8 al 5% en peso, de un adyuvante sólido o líquido y del 0 al 25% en peso, de preferencia del 0,1 al 25% en peso, de un tensioactivo.

Si bien se prefiere formular productos comerciales como concentrados, el usuario final normalmente usará formulaciones diluidas.

Las tasas de aplicación ventajosas normalmente son de 5 g a 2 kg de ingrediente activo (a.i.) por hectárea (ha), de preferencia de 10 g a 1 kg a.i./ha, con máxima preferencia de 20 g a 600 g a.i./ha. Cuando se usa como agente de remojado de semilla, las tasas de aplicación convenientes son de 10 mg a 1 g de sustancia activa por kg de semillas. La tasa de aplicación para acción deseada se puede determinar por experimentos. Depende por ejemplo del tipo de acción, la etapa de desarrollo de la planta

útil, y de la aplicación (ubicación, tiempo, método de aplicación) y puede, debido a estos parámetros, variar dentro de límites amplios.

De modo sorprendente, en la actualidad se ha hallado que los compuestos de fórmula I también se pueden usar en los métodos de protección de cultivos de plantas
5 útiles contra el ataque de organismos fitopatógenos así como el tratamiento de cultivos de plantas útiles infestadas con organismos fitopatógenos que comprende administrar una combinación de glifosato y al menos un compuesto de fórmula I a la planta o su locus, en el que la planta es resistente o sensible al glifosato.

Dichos métodos pueden proporcionar en forma inesperada mejor control de las
10 enfermedades en comparación con el uso de los compuestos de fórmula I en ausencia de glifosato. Dichos métodos pueden ser eficaces para aumentar el control de enfermedades por los compuestos de fórmula I. Mientras que la mezcla de glifosato y al menos un compuesto de fórmula I pueden incrementar el espectro de enfermedades controladas, al menos en parte, por el compuesto de fórmula I, un aumento de la actividad del compuesto
15 de fórmula I sobre las clases de enfermedades que se sabe que son controladas en alguna medida por el compuesto de fórmula I también puede ser el efecto observado.

Dichos métodos son particularmente efectivos contra los organismos fitopatógenos del reino *Fungi*, filo *Basidiomycot*, clase *Uredinomycetes*, subclase *Urediniomycetidae* y el orden *Uredinales* (comúnmente denominado como royas). Las especies de royas que
20 tienen un impacto particularmente importante sobre la agricultura incluyen las de la familia *Phakopsoraceae*, en particular las del género *Phakopsora*, por ejemplo *Phakopsora pachyrhizi*, que también se denomina como roya de soja asiática, y las de la familia *Pucciniaceae*, en particular las del género *Puccinia* tales como *Puccinia graminis*, también conocida como roya del tallo o roya negra, que es una enfermedad problemática en las
25 gramíneas y *Puccinia recondita*, también conocida como roya anaranjada.

Una forma de realización de dicho método es un método de protección de cultivos de plantas útiles contra el ataque de un organismo fitopatógeno y/o el tratamiento de

cultivos de plantas útiles infestados con un organismo fitopatógeno, dicho método comprende aplicar simultáneamente glifosato, que incluye sus sales y ésteres, y al menos un compuesto de fórmula I, que tiene actividad contra el organismo fitopatógeno para al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en la planta, una parte de la
5 planta y el locus de la planta.

Los compuestos de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticas, descritas anteriormente también pueden tener un ventajoso espectro de actividad para el tratamiento y/o prevención de la infección microbiana en un animal. "Animal" puede ser cualquier animal, por ejemplo, insecto, mamífero, reptil, pescado, anfibio, de preferencia
10 mamífero, con máxima preferencia ser humano. "Tratamiento" significa el uso en un animal que tiene una infección microbiana a fin de reducir o lentificar el aumento o propagación de la infección, o reducir la infección o curar la infección. "Prevención" significa el uso en un animal que no tiene signos evidentes de infección microbiana a fin de prevenir cualquier infección futura, o reducir o lentificar el aumento o propagación de
15 cualquier infección futura.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el uso en el tratamiento y/o prevención de una infección microbiana en un animal. También se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) como agente farmacéutico. También se proporciona el uso
20 de un compuesto de fórmula (I) como un agente antimicrobiano en el tratamiento de un animal. De acuerdo con la presente invención también se proporciona una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. Esta composición se puede usar para el tratamiento y/o prevención de
25 infección antimicrobiana en un animal. Esta composición farmacéutica puede estar en forma adecuada para administración oral, tal como comprimido, pastillas, cápsulas duras, suspensiones acuosas, suspensiones oleosas, emulsiones, polvos dispersables, gránulos

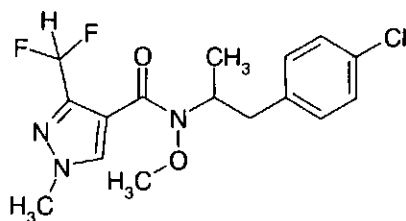
dispersables, jarabes y elixires. En forma alternativa esta composición farmacéutica puede estar en forma adecuada para aplicación tópica, tal como un spray, una crema o loción. En forma alternativa esta composición farmacéutica puede estar en forma adecuada para administración parenteral, por ejemplo inyección. En forma alternativa esta
5 composición farmacéutica puede estar en forma inhalable, tal como un spray.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden ser efectivos contra diversas especies microbianas capaces de causar una infección microbiana en un animal. Los ejemplos de tales especies microbianas son aquellas que causan Aspergillosis tales como *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans* y *A. niger*; aquellas que causan Blastomycosis
10 tales como *Blastomyces dermatitidis*; aquellas que causan candidiasis tales como *Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* y *C. lusitanae*; aquellas que causan Coccidioidomycosis como *Coccidioides immitis*; aquellas que causan criptococosis como *Cryptococcus neoformans*; aquellas que causan histoplasmosis como *Histoplasma capsulatum* y aquellas que causan cigomicosis tales como *Absidia*
15 *corymbifera*, *Rhizomucor pusillus* y *Rhizopus arrhizus*. Otros ejemplos son *Fusarium* Spp tales como *Fusarium oxysporum* y *Fusarium solani* y *Scedosporium* Spp tales como *Scedosporium apiospermum* y *Scedosporium prolificans*. Otros ejemplos más son *Microsporum* Spp, *Trichophyton* Spp, *Epidermophyton* Spp, *Mucor* Spp, *Sporothrix* Spp, *Phialophora* Spp, *Cladosporium* Spp, *Petriellidium* spp, *Paracoccidioides* Spp. e
20 *Histoplasma* Spp.

Los siguientes ejemplos no limitativos ilustran la invención antes descrita con mayor detalle sin limitarla.

Ejemplos de preparación:

Ejemplo P1: Preparación de [2-(4-cloro-fenil)-1-metil-etil]-metoxi-amida de ácido 3-
25 difluormetil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (compuesto 1.001):



Una solución de cloruro de 3-difluormetil-1-metil-1H-pirazol-4-carbonilo (564 mg; 2,9 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió gota a gota a una solución agitada de N-[2-(4-cloro-fenil)-1-metil-etil]-O-metil-hidroxilamina (600 mg; 2,9 mmol), preparada tal como se describe en el Ejemplo P13, trietilamina (0,80 ml; 5,8 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con NaOH 1 M (20 ml), HCl 1 M (20 ml), salmuera (20 ml) y luego se secó sobre Na₂SO₄. Después de eliminar el solvente, el residuo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (eluyente: c-hexano/acetato de etilo 1:1).

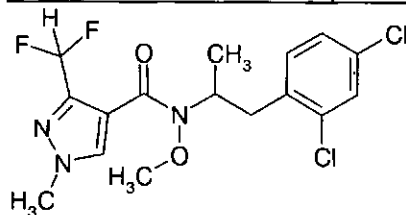
Se obtuvieron 0,99 g (93,4 % del teórico) de [2-(4-cloro-fenil)-1-metil-etil]-metoxi-amida del ácido 3-difluormetil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (compuesto 1.001) en forma de una resina.

¹H RMN: (CDCl₃, 400 MHz):

1,33–1,37 (d, 3H); 2,77–2,82 (dd, 1H); 3,07–3,13 (dd, 1H); 3,64 (s, 3H); 3,94 (s, 3H); 4,63–4,68 (m, 1H); 6,98–7,28 (m, 5H); 7,61 (s, 1H).

MS [M+H]⁺ 358/360.

Ejemplo P2: Preparación de [2-(2,4-diclorofenil)-1-metil-etil]-metoxi-amida de ácido 3-difluormetil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (compuesto 1.002):



Una solución de cloruro de 3-difluormetil-1-metil-1H-pirazol-4-carbonilo (0,91 g; 4,7 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió gota a gota a una solución agitada de N-[2-(2,4-diclorofenil)-1-metil-etil]-O-metil-hidroxilamina (1,0 g; 4,27 mmol), preparada tal como se describe en el Ejemplo P14, trietilamina (0,90 ml; 6,4 mmol) en diclorometano (7

ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con NaOH 1 M (20 ml), HCl 1 M (20 ml) salmuera (20 ml) y luego se secó sobre Na₂SO₄. Después de eliminar el solvente, el residuo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo 7:3).

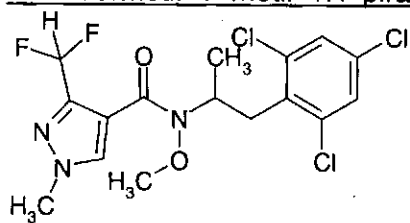
- 5 Se obtuvieron 1,35 g (80,3 % del teórico) de [2-(2,4-diclorofenil)-1-metil-etil]-metoxi-amida de ácido 3-difluormetil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (compuesto 1.002) en forma de un sólido blanco (punto de fusión 98–102 °C).

¹H RMN: (CDCl₃, 400 MHz):

- 1,41–1,46 (d, 3H); 2,99–3,04 (dd, 1H); 3,17–3,23 (dd, 1H); 3,60 (s, 3H); 3,95 (s, 3H);
10 4,68–4,70 (m, 1H); 7,10–7,62 (m, 5H).

MS [M+H]⁺ 392/394/396.

Ejemplo P3: Preparación de metoxi-[1-metil-2-(2,4,6-triclorofenil)-etil]-amida de ácido 3-difluormetil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (compuesto 1.003):

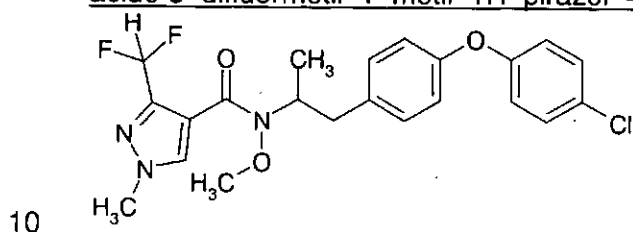


- 15 A una solución de O-Metil-N-[1-metil-2-(2,4,6-tricloro-fenil)-etil]-hidroxilamina (0,65 g, 2,4 mmol) preparada tal como se describe en el Ejemplo P15d, en diclorometano (5 ml) se añadió trietilamina (0,844 ml, 6,0 mmol) seguido de la adición gota a gota de una solución de cloruro de 3-difluormetil-1-metil-1H-pirazol-4-carbonilo (0,519 g, 2,67 mmol) en diclorometano a 0 °C. Después de completar la adición de cloruro de ácido, la
20 mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. Una vez que la TLC confirmó que la reacción estaba completa, la masa de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano (3 x 60 ml). La capa combinada de diclorometano se lavó con HCl 2 N, seguido de NaHCO₃ saturado, luego con agua y finalmente con solución en salmuera antes de secar sobre sulfato de sodio y evaporar el solvente. La masa cruda resultante se
25 purificó por cromatografía en columna usando de gel de sílice de malla 60–120 μ y el

producto se recogió al 30% de acetato de etilo en hexano como eluyente para dar metoxi-[1-metil-2-(2,4,6-tricloro-fenil)-etil]-amida de ácido 3-difluormetil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (0,51 g, 49%) en forma de un sólido blanquecino. Punto de fusión: 110-112 °C

- 5 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,38-1,39 (d, 3H), 3,20-3,26 (dd, 1H), 3,32-3,37 (dd, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 4,88-4,93 (m, 1H), 7,02-7,29 (t, 1H), 7,27 (s, 2H), 7,81 (s, 1H)
MS [M+H]⁺ 426/428/430

Ejemplo P4: Preparación de {2-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-1-metil-etil}-metoxi-amida de ácido 3-difluormetil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (compuesto 1.015):



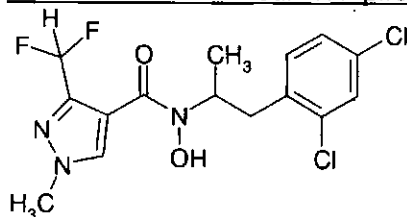
- Una solución de cloruro de 3-difluormetil-1-metil-1H-pirazol-4-carbonilo (797 mg; 4,1 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió gota a gota a una solución agitada de N-{2-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-1-metil-etil}-O-metil-hidroxilamina (1,2 g; 4,1 mmol), preparada tal como se describe en el Ejemplo P16, trietilamina (1,10 ml; 8,2 mmol) en
15 diclorometano (10 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de eliminar el solvente, el residuo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (eluyente: c-hexano/acetato de etilo 1:1).

- Se obtuvieron 1,2 g (66 % del teórico) de {2-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-1-metil-etil}-metoxi-amida de ácido 3-difluormetil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (compuesto
20 1.015) en forma de un aceite.

¹H RMN: (CDCl₃, 400 MHz): 1,36-1,39 (d, 3H); 2,78-2,84 (dd, 1H); 3,05-3,12 (dd, 1H); 3,65 (s, 3H); 3,94 (s, 3H); 4,64-4,68 (m, 1H); 6,80-6,90 (m, 4H); 6,95-7,23 (t, 1H, CHF₂); 7,17-7,26 (m, 4H); 7,67 (s, 1H).

MS [M+H]⁺ 450/452.

Ejemplo P5: Preparación de [2- (2,4-diclorofenil)-1-metil-etil]-hidroxi-amida de ácido 3-difluormetil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (compuesto 1.028):



Una solución de cloruro de 3-difluormetil-1-metil-1H-pirazol-4-carbonilo (2,10 g; 11,0 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió gota a gota a una suspensión agitada de N-[2-(2,4-diclorofenil)-1-metil-etil]-hidroxilamina (2,0 g; 9,10 mmol), preparada tal como se describe en el Ejemplo P17, trietilamina (3,10 ml; 22 mmol) en diclorometano (15 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en HCl 1 M (50 ml), se extrajo con diclorometano (3x20 ml) y luego se secó sobre Na₂SO₄. Después de eliminar el solvente, el residuo (5,08 g) se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (eluyente: c-hexano/acetato de etilo 7:3).

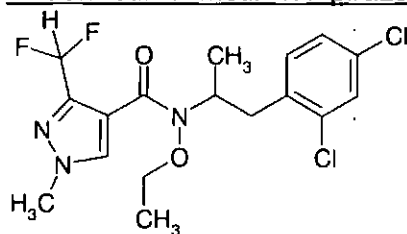
Se obtuvieron 1,51 g (43,8 % del teórico) de [2- (2,4-diclorofenil)-1-metil-etil]-hidroxi-amida de ácido 3-difluormetil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (compuesto 1.028) en forma de un sólido blanco (punto de fusión 162–167 °C).

¹H RMN: (CDCl₃, 400 MHz):

1,40–1,41 (d, 3H); 2,89–2,94 (dd, 1H); 3,03–3,14 (dd, 1H); 3,86 (s, 3H); 4,3–4,5 (m_{br}, 1H); 6,5–7,0 (m_{br}, 2H); 7,19–7,21 (m, 2H); 7,36 (m, 1H); 7,8–8,6 (m_{br}, 1H).

MS [M+H]⁺ 378/380/382.

Ejemplo P6: Preparación de [2- (2,4-diclorofenil)-1-metil-etil]-etoxi-amida de ácido 3-difluormetil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (compuesto 1.031):



Una solución de cloruro de 3-difluormetil-1-metil-1H-pirazol-4-carbonilo (0,86 g; 4,4 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió gota a gota a una solución agitada de N-[2-

(2,4-diclorofenil)-1-metil-etil]-O-etil-hidroxilamina (1,0 g; 4,0 mmol), preparada tal como se describe en el Ejemplo P18, trietilamina (0,82 ml; 6,0 mmol) en diclorometano (7 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con NaOH 1 M (20 ml), HCl 1 M (20 ml) salmuera (20 ml) y
 5 luego se secó sobre Na₂SO₄. Después de eliminar el solvente, el residuo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo 7:3).

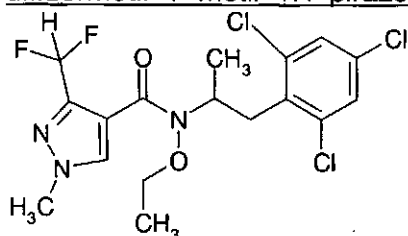
Se obtuvieron 0,75 g (45,7 % del teórico) de [2-(2,4-diclorofenil)-1-metil-etil]-etoxi-amida de ácido 3-difluormetil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (compuesto 1.031) en forma de un sólido blanco (punto de fusión 116-118 °C).

10 ¹H RMN: (CDCl₃, 400 MHz):

1,14-1,20 (t, 3H); 1,36-1,45 (2d, 3H); 2,98-3,03 (dd, 1H); 3,19-3,25 (dd, 1H); 3,74-3,82 (q, 3H); 3,94 (s, 3H); 4,64-4,70 (m, 1H); 6,93-7,65 (m, 5H).

MS [M+H]⁺ 406/408/410.

Ejemplo P7: Preparación de etoxi-[1-metil-2-(2,4,6-triclorofenil)-etil]-amida de ácido 3-difluormetil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (compuesto 1.032):



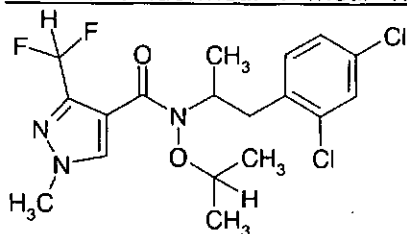
A una solución de O-etil-N-[1-metil-2-(2,4,6-tricloro-fenil)-etil]-hidroxilamina (0,5 g, 1,63 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió trietilamina (0,566 ml, 4,07 mmol) seguido de la adición gota a gota de una solución cloruro de 3-difluormetil-1-metil-1H-pirazol-4-carbonilo (0,34 g, 1,79 mmol) en diclorometano a una temperatura de 0 °C.
 20 Después de la adición completa de cloruro de ácido, la mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. Una vez que la TLC confirmó que la reacción estaba completa, la masa de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano (3 x 60 ml). La capa combinada de diclorometano se lavó con HCl 2 N, seguido de NaHCO₃ saturado, luego
 25 agua y finalmente salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó el solvente a

presión reducida. La masa cruda resultante se purificó por cromatografía en columna usando de gel de sílice de malla 60–120 μ y el producto se recogió al 30% de acetato de etilo en hexano como eluyente para dar etoxi-[1-metil-2-(2,4,6-tricloro-fenil)-etil]-amida de ácido 3-difluormetil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (0,390 g, 50%) en forma de un sólido blanquecino. Punto de fusión: 111–114 °C

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1,20–1,24 (t, 3H), 1,35–1,37 (d, 3H), 3,23–3,28 (dd, 1H), 3,33–3,38 (dd, 1H), 3,84–3,88 (q, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,86–4,91 (m, 1H), 7,01–7,25 (t, 1H), 7,28 (s, 2H), 7,83 (s, 1H)

MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 439,9/441,83

Ejemplo P8: Preparación de [2-(2,4-diclorofenil)-1-metil-etil]-isopropoxi-amida de ácido 3-difluormetil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (compuesto 1.033):



Una solución de cloruro de 3-difluormetil-1-metil-1H-pirazol-4-carbonilo (1,1 g; 5,7 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió gota a gota a una solución agitada de N-[2-(2,4-diclorofenil)-1-metil-etil]-O-isopropil-hidroxilamina (1,5 g; 5,7 mmol), preparada tal como se describe en el Ejemplo P20, trietilamina (1,6 ml; 11,4 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de eliminar el solvente, el residuo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (eluyente: c-hexano/acetato de etilo 7:3).

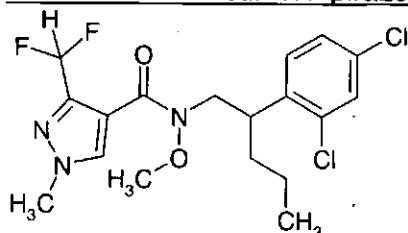
Se obtuvieron 1,30 g (54,0 % del teórico) de [2-(2,4-diclorofenil)-1-metil-etil]-isopropoxi-amida de ácido 3-difluormetil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (compuesto 1.033) en forma de un aceite amarillo.

^1H RMN: (CDCl_3 , 400 MHz):

0,91–0,93 + 1,11–1,13 (2d, 6H); 1,42–1,48 (2d, 3H); 3,00–3,07 (dd, 1H); 3,29–3,36 (dd, 1H); 3,92 (s, 3H); 3,97–4,36 (m, 1H); 4,36–4,45 (m, 1H); 6,97–7,59 (m, 5H).

MS $[M+H]^+$ 420/422/424.

Ejemplo P9: Preparación de [2- (2,4-diclorofenil)-pentil]-metoxi-amida de ácido 3-difluormetil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (compuesto 1.059):



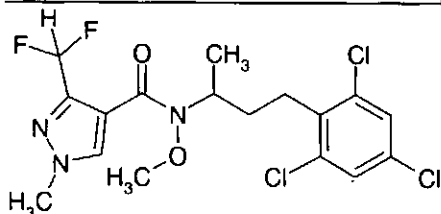
- 5 Una solución de cloruro de 3-difluormetil-1-metil-1H-pirazol-4-carbonilo (2,20 g; 11,0 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió gota a gota a una solución agitada de N-[2-(2,4-diclorofenil)-pentil]-O-metil-hidroxilamina (3,0 g; 11,0 mmol), preparada tal como se describe en el Ejemplo P22, trietilamina (3,0 ml; 22 mmol) en diclorometano (20 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente. Después de
- 10 eliminar el solvente, el residuo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (eluyente: c-hexano/acetato de etilo 1:1).

Se obtuvieron 3,85 g (83 % del teórico) de [2- (2,4-diclorofenil)-pentil]-metoxi-amida de ácido 3-difluormetil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (compuesto 1.059) en forma de un aceite amarillo.

- 15 ^1H RMN: (CDCl_3 , 400 MHz):
 0,84–0,87 (t, 3H); 1,14–1,25 (m, 2H); 1,61–1,69 (m, 2H); 3,55 (s, 3H); 3,71–3,80 (m, 1H);
 3,80–3,84 (dd, 1H); 3,96 (s, 3H); 3,99–4,05 (dd, 1H); 7,07–7,36 (m, 4H); 7,79 (s, 1H).

MS $[M+H]^+$ 420/422/424.

- Ejemplo P10:** Preparación de metoxi-[1-metil-3-(2,4,6-tricloro-fenil)-propil]-amida de
- 20 ácido 3-difluormetil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (compuesto 2.003):



A una solución de O-Metil-N-[1-metil-3-(2,4,6-tricloro-fenil)-propil]-hidroxilamina (0,6 g, 2,1 mmol) preparada tal como se describe en el Ejemplo P23d, en

diclorometano (6 ml), se añadió trietilamina (0,73 ml, 5,2 mmol) seguido de la adición gota a gota de una solución de cloruro de 3-difluormetil-1-metil-1H-pirazol-4-carbonilo (0,415 g, 2,1 mmol) en diclorometano a 0 °C. Después de completar la adición de cloruro de ácido, la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. Una vez que la TLC confirmó que la reacción estaba completa, la masa de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano (3 x 60 ml). La capa combinada de diclorometano se lavó con HCl 2 N, seguido de NaHCO₃ saturado, luego agua y finalmente solución en salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y el solvente se evaporó a presión reducida. La masa cruda resultante se purificó por cromatografía en columna usando de gel de sílice de malla 60-120 μ y el producto se recogió al 30% de acetato de etilo en hexano como eluyente para dar metoxi-[1-metil-3-(2,4,6-tricloro-fenil)-propil]-amida de ácido 3-difluormetil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (0,53 g, 57%) en forma de una goma tipo masa.

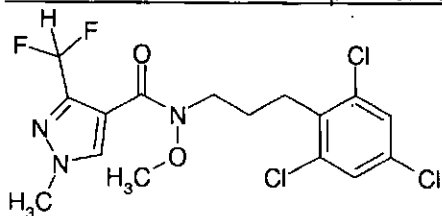
Datos físicos:

¹H RMN: (CDCl₃, 400 MHz):

1,41 (d, 3H, CH₃), 1,71-1,80 (m, 1H, CH₂), 1,94-2,04 (m, 1H, CH₂), 1,87-1,92 (m, 2H, CH₂), 3,78 (s, 3H, CH₃), 3,98 (s, 3H, CH₃), 4,66-4,71 (m, 1H, CH), 7,11 (t, 1H, CHF₂), 7,28 (s, 2H, Ar-H), 7,88 (s, 1H, pirazol-H).

MS [M+H]⁺ 440/442/444/446.

Ejemplo P11: Preparación de metoxi-[3-(2,4,6-tricloro-fenil)-propil]-amida de ácido 3-difluormetil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (compuesto 2.040):



A una solución agitada de O-metil-N-[3-(2,4,6-tricloro-fenil)-propil]-hidroxilamina (0,35 g, 1,3 mmol) preparada tal como se describe en el Ejemplo P24c en diclorometano (5 ml), trietilamina (0,55 ml, 3,9 mmol) y una solución de cloruro de ácido 3-

difluormetil-1-metil-1H-pirazol-4-carbonilo en diclorometano (2 ml) se añadió
 lentamente a una temperatura de 0 °C. Después de completar la adición de te cloruro de
 ácido la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante las próximas 3 horas. Cuando la
 TLC confirmó que la reacción estaba completa, la masa de reacción se diluyó con agua y
 5 se extrajo con diclorometano (3 x 60 ml). La capa combinada de diclorometano se lavó
 con HCl 2 N seguido de solución saturada de NaHCO₃, agua y finalmente salmuera. La
 capa orgánica luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión
 reducida. La masa cruda resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice
 malla 60-120, 26% de acetato de etilo en hexano) para obtener metoxi-[3-(2,4,6-tricloro-
 10 fenil)-propil]-amida de ácido 3-difluormetil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (0,5 g,
 91%) en forma de un sólido cristalino blanco. Punto de fusión 95-96 °C

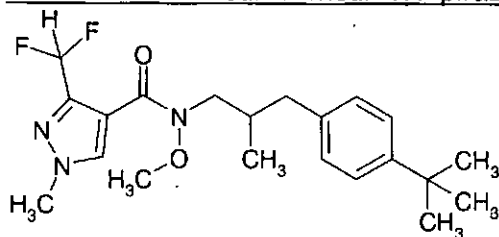
Datos físicos:

¹H RMN: (CDCl₃, 400 MHz):

1,89-1,96 (m, 2H, CH₂), 2,91-2,95 (m, 2H, CH₂), 3,66 (s, 3H, CH₃), 3,83-3,86 (t, 2H,
 15 CH₂), 3,97 (s, 3H, CH₃), 7,31 (t, 1H, CHF₂), 7,28 (s, 2H, Ar-H), 7,89 (s, 1H, pirazol-H)

MS [M+H]⁺ 426/428/430/432

Ejemplo P12: Preparación de [3-(4-tert.-butil-fenil)-2-metil-propil]-metoxi-amida de
 ácido 3-difluormetil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (compuesto 2.057):



20 Una solución de cloruro de 3-difluormetil-1-metil-1H-pirazol-4-carbonilo (0,89 g;
 4,6 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió gota a gota a una solución agitada de N-[3-
 (4-ter- butil-fenil)-2-metil-propil]-O-metil-hidroxilamina (1,0 g; 4,2 mmol), preparada tal
 como se describe en el Ejemplo P25, trietilamina (0,86 ml; 6,3 mmol) en diclorometano (7
 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente. La
 25 mezcla de reacción se lavó con NaOH 1 M (20 ml), HCl 1 M (20 ml) salmuera (20 ml) y

luego se secó sobre Na_2SO_4 . Después de eliminar el solvente, el residuo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo 7:3).

Se obtuvieron 0,59 g (35,3 % del teórico) de [3-(4-ter.-butil-fenil)-2-metil-propil]-metoxi-amida de ácido 3-difluormetil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (compuesto 2.057) en forma de una resina.

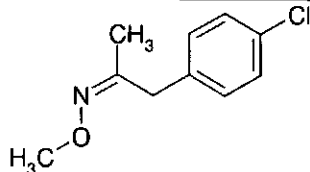
^1H RMN: (CDCl_3 , 400 MHz):

0,90–0,95 (d, 3H); 1,30 (s, 9H); 2,24–2,36 (m, 1H); 2,39–2,45 (dd, 1H); 2,67–2,72 (dd, 1H); 3,58 (s, 3H); 3,68–3,70 (d, 2H); 3,98 (s, 3H); 7,09–7,11 (d, 2H); 7,15–7,42 (m, 3H); 7,90 (s, 1H).

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

Ejemplo P13: Preparación de N-[2-(4-cloro-fenil)-1-metil-etil]-O-metil-hidroxilamina:

a) Preparación de O-metil-oxima de 1-(4-cloro-fenil)-propan-2-ona:



Una solución de 1-(4-cloro-fenil)-propan-2-ona (8,5 g, 50,4 mmol) en metanol (100 ml) se trató con piridina (5,2 ml, 62 mmol) seguido de clorhidrato de O-metilhidroxilamina (5,20 g, 62 mmol). La mezcla resultante se agitó a 23 °C durante la noche durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (200 ml) y se extrajo con diclorometano (3x50 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de eliminar el solvente, el residuo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (eluyente: c-hexano/acetato de etilo 9:1).

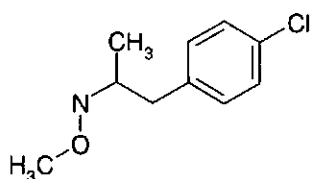
Se obtuvieron 7,38 g (74 % del teórico) de O-metil-oxima de 1-(4-cloro-fenil)-propan-2-ona en forma de un líquido claro.

^1H RMN: (CDCl_3 , 400 MHz):

1,71 (s, 3H); 3,48+3,52 (2s, 2H); 3,87–3,89 (2s, 3H); 7,13–7,22 (m, 4H).

MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 198/200.

b) Preparación de N-[2-(4-cloro-fenil)-1-metil-etil]-O-metil-hidroxilamina:



Una solución de O-metil-oxima de 1-(4-cloro-fenil)-propan-2-ona (1,0 g, 5,1 mmol) en ácido acético (7,6 ml) se trató a 10 °C con cianoborhidruro de sodio (641 mg, 10,2 mmol) añadido en pequeñas porciones durante 10 minutos y la solución resultante se agitó a 24 °C durante 5 horas. El solvente se evaporó a presión reducida (coevaporación con tolueno dos veces) y el residuo se suspendió con agua y el pH se ajustó a 9 con NaOH 1 M. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2x20 ml), se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de eliminar el solvente, (100 mbar; 45 °C), el residuo (910 mg) se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (eluyente: c-hexano/acetato de etilo 9:1).

Se obtuvieron 830 mg (82,0 % del teórico) de N-[2-(4-cloro-fenil)-1-metil-etil]-O-metil-hidroxilamina en forma de un líquido claro.

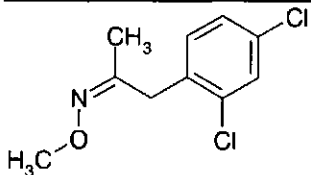
¹H RMN: (CDCl₃, 400 MHz):

1,02–1,06 (d, 3H); 2,54–2,59 (dd, 1H); 2,79–2,84 (dd, 1H); 3,14–3,24 (m, 1H), 3,52 (s, 3H); 5,3–5,5 (s_{br}, 1H); 7,12–7,16 (m, 2H); 7,25–7,28 (m, 2H).

MS [M+H]⁺ 200/202.

Ejemplo P14: Preparación de N-[2-(2,4-diclorofenil)-1-metil-etil]-O-metil-hidroxilamina:

a) Preparación de O-metil-oxima de 1-(2,4-diclorofenil)-propan-2-ona:



Una solución de clorhidrato de O-metilhidroxilamina (7,04 g, 0,0843 mol) en una mezcla de agua (130 ml) y THF (50 ml) se trató con acetato de sodio (5,9 g, 0,0720 mol) seguido de 1-(2,4-diclorofenil)-propan-2-ona (10 g, 0,0496 mol) y la mezcla resultante se agitó a 23 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción luego se diluyó con acetato de

etilo, se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida (100 mbar; 45 °C).

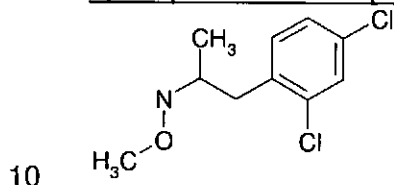
Se obtuvieron 13,5 g (100 % del teórico) de O-metil-oxima de 1-(2,4-diclorofenil)-propan-2-ona cruda en forma de un líquido claro que luego se usó sin
5 ulterior purificación para la siguiente etapa.

^1H RMN: (CDCl_3 , 400 MHz):

1,76 (s, 3H); 3,60+3,78 (2s, 2H); 3,87 (s, 3H); 7,12–7,19 (m, 2H); 7,39 (d, 1H).

MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 232/234/236.

b) Preparación de N-[2-(2,4-diclorofenil)-1-metil-etil]-O-metil-hidroxilamina:



Una solución de O-metil-oxima de 1-(2,4-diclorofenil)-propan-2-ona (10,0 g, 0,0431 mol) en ácido acético (100 ml) se trató a 10 °C con cianoborhidruro de sodio (5,41 g, 0,0862 mol) añadido en pequeñas porciones durante 15 minutos y la solución resultante se agitó a 24 °C durante 6 horas. El solvente se evaporó a presión reducida
15 (coevaporación con tolueno dos veces) y el residuo se suspendió con agua y el pH se ajustó a 9 con NaOH 2 M. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2x100 ml), se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida (100 mbar; 45 °C).

Se obtuvieron 8,13 g (81,3 % del teórico) de N-[2-(2,4-diclorofenil)-1-metil-etil]-
20 O-metil-hidroxilamina cruda en forma de un líquido claro que luego se usó sin ulterior purificación para la siguiente etapa.

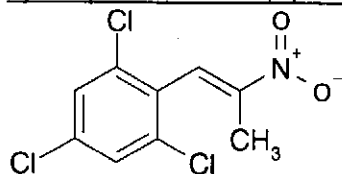
^1H RMN: (CDCl_3 , 400 MHz):

1,04–1,09 (d, 3H); 2,66–2,71 (dd, 1H); 2,93–2,99 (dd, 1H); 3,25–3,33 (m, 1H), 3,52 (s, 3H); 5,2–5,4 (s_{br} , 1H); 7,17–7,18 (m, 2H); 7,35 (d, 1H).

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

Ejemplo P15: Preparación de O-metil-N-[1-metil-2-(2,4,6-triclorofenil)-etil]-hidroxilamina:

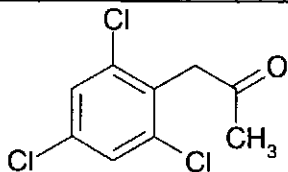
a) Preparación de 1,3,5-tricloro-2-((E)-2-nitro-propenil)-benceno:



- 5 A una solución agitada de 2,4,6-tricloro-benzaldehído (19 g, 90,69 mmol) y acetato de amonio (16,75 g, 217 mmol) en ácido acético (76 ml, 4 Vol.), nitroetano (45,1 ml, 625 mmol) se añadió en gotas a una temperatura de 0 °C. La masa de reacción se agitó a una temperatura de 100 °C durante 90 minutos. Cuando la TLC confirmó que la reacción estaba completa, la masa de reacción se dejó llegar a temperatura ambiente y se
- 10 diluyó con agua helada (700 ml), luego se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (3x50 ml). La capa combinada de acetato de etilo se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio hasta pH neutro, luego con agua, seguido de lavado de salmuera y se secó en Na₂SO₄ anhidro antes de la completa evaporación de los solventes. La masa cruda resultante se purificó por cromatografía en columna usando de gel de sílice de
- 15 malla 60–120 μ y el producto se recogió al 1% acetato de etilo en hexano como sistema de elución para dar 1,3,5-tricloro-2-((E)-2-nitro-propenil)-benceno (15 g, 61%)

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 2,10 (s, 3H, CH₃), 7,24 (s, 2H, Ar-H), 7,77 (s, 1H, CH)

b) Preparación de 1-(2,4,6-tricloro-fenil)-propan-2-ona:

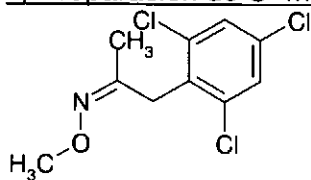


- 20 A una solución agitada del anterior nitroestireno obtenido (5 g, 18,72 mmol) en agua (20 ml) y metanol (60 ml), se añadió hierro en polvo (2,355 g, 42,12 mmol) seguido de HCl conc. (11,5 ml, 112 mmol) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 1 hora. Después de 1 hora, la cantidad restante de hierro en polvo (2,355 g, 42,12 mmol) y HCl conc. (11,5 ml, 112

mmol) se añadió a esta masa de reacción y se continuó agitando durante 2 horas a 70 °C. Cuando la TLC confirmó que la reacción estaba completa, la masa de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el metanol se eliminó con un rotavapor. El residuo resultante luego se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3x 80 ml). La capa combinada de acetato de etilo finalmente se lavó con agua, seguido de lavado de salmuera y se secó en sulfato de sodio anhidro antes de la completa evaporación de los solventes. La masa cruda resultante se purificó por cromatografía en columna usando de gel de sílice de malla 60–120 μ y el producto se recogió al 5% acetato de etilo en hexano como sistema de elución para dar 1-(2,4,6-tricloro-fenil)-propan-2-ona (3,7 g, 83,3%).

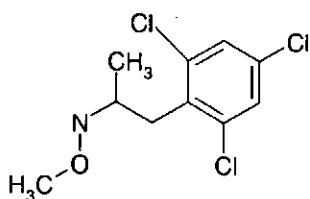
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 2,26 (s, 3H, CH₃), 4,05 (s, 2H, CH₂), 7,34 (s, 2H, Ar-H)

c) Preparación de O-metil-oxima de 1-(2,4,6-triclorofenil)-propan-2-ona:



Una solución de clorhidrato de O-metil-hidroxilamina (0,79 g, 9,4 mmol) en metanol (20 ml) se trató con trietilamina (1,32 ml, 9,4 mmol) seguido de 1-(2,4,6-triclorofenil)-propan-2-ona (1,5 g, 6,31 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con agua y el metanol se evaporó. El medio acuoso resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida (100 mbar; 45 °C). La masa cruda resultante se purificó por cromatografía en columna usando de gel de sílice de malla 60–120 μ y el producto se recogió al 2% acetato de etilo en hexano como sistema de elución para dar O-metil-oxima de 1-(2,4,6-Tricloro-fenil)-propan-2-ona (1,2 g, 76%), que se extrajo para mayor reducción.

d) Preparación de O-metil-N-[1-metil-2-(2,4,6-triclorofenil)-etil]-hidroxilamina:

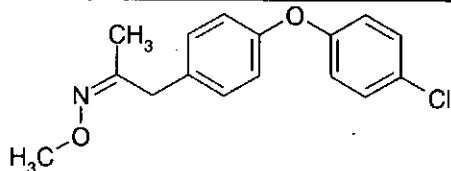


A una solución agitada de la O-metil-oxima de 1-(2,4,6-tricloro-fenil)-propan-2-ona antes obtenida (1,2 g, 4,51 mmol) en 12 ml de ácido acético, se añadió cianoborhidruro de sodio (0,568, 9 mmol). La masa de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Cuando la TLC confirmó que la reacción estaba completa, el solvente se evaporó a presión reducida (coevaporación con tolueno dos veces). El residuo resultante se diluyó con agua y el pH se ajustó a 9 con solución 2 N de hidróxido de sodio, que luego se extrajo con acetato de etilo (3x50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera seguido de secado sobre sulfato de sodio anhidro antes de evaporar el solvente. La masa cruda resultante se purificó por cromatografía en columna usando de gel de sílice de malla 60-120 μ y el producto se recogió al 5% acetato de etilo en hexano como sistema de elución para obtener O-Metil-N-[1-metil-2-(2,4,6-tricloro-fenil)-etil]-hidroxilamina (0,91 g, 75%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 0,91-0,93 (d, 3H), 2,72-2,77 (dd, 1H), 2,98-3,03 (dd, 1H), 3,25-3,30 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 7,15 (s, 2H)

Ejemplo P16: Preparación de N-[2-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-1-metil-etil]-O-metil-hidroxilamina:

a) Preparación de O-metil-oxima de 1-[4-(4-clorofenoxi)-fenil]-propan-2-ona:



Una solución de 1-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-propan-2-ona (10,0 g, 38 mmol) en metanol (65 ml) se trató con clorhidrato de O-metilhidroxilamina (3,90 g, 47 mmol) seguido de piridina (4,0 ml, 47 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua (150 ml) y se extrajo

con diclorometano (3x50 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro.

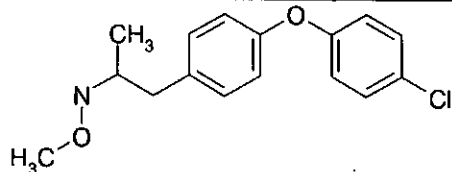
Se obtuvieron 11,0 g (100 % del teórico) de O-metil-oxima de 1-[4-(4-clorofenoxi)-fenil]-propan-2-ona cruda en forma de un líquido amarillo que luego se usó sin
5 ulterior purificación para la siguiente etapa.

^1H RMN: (CDCl_3 , 400 MHz):

1,73+1,81 (2s, 3H); 3,44+3,65 (2s, 2H); 3,88+3,89 (2s, 3H); 6,89–6,94 (m, 4H); 7,15–7,28 (m, 4H).

MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 290/292.

10 b) Preparación de N-[2-[4-(4-clorofenoxi)-fenil]-1-metil-etil]-O-metil-hidroxilamina:



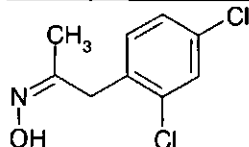
Una solución de O-metil-oxima de 1-[4-(4-clorofenoxi)-fenil]-propan-2-ona cruda (6,0 g, 20,7 mmol) en ácido acético (50 ml) se trató a 10 °C con cianoborhidruro de sodio (2,6 g, 41,4 mmol) añadido en pequeñas porciones durante 10 minutos y la solución
15 resultante se agitó a 23 °C durante 3,5 horas. El solvente se evaporó a presión reducida (coevaporación con tolueno dos veces) y el residuo se suspendió con agua y el pH se ajustó a 11 con NaOH 1 M. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2x20 ml), se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de eliminar el solvente (100 mbar; 45 °C), el residuo (7,17 g) se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice
20 (eluyente: c-hexano).

Se obtuvieron 3,91 g (65,0 % del teórico) de N-[2-[4-(4-clorofenoxi)-fenil]-1-metil-etil]-O-metil-hidroxilamina en forma de un líquido claro.

^1H RMN: (CDCl_3 , 400 MHz):

1,07–1,09 (d, 3H); 2,53–2,62 (dd, 1H); 2,72–2,81 (dd, 1H); 3,16–3,26 (m, 1H), 3,54 (s, 3H); 5,3–5,5 (s_{br} , 1H); 6,86–6,94 (m, 4H); 7,14–7,18 (m, 2H); 7,24–7,29 (m, 2H).

MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 292/294.

Ejemplo P17: Preparación de N-[2-(2,4-diclorofenil)-1-metil-etil]-hidroxilamina:**a) Preparación de oxima de 1-(2,4-diclorofenil)-propan-2-ona:**

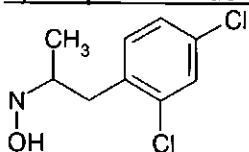
Una solución de 1-(2,4-diclorofenil)-propan-2-ona (3,46 g, 16,7 mmol) en metanol (40 ml) se trató con clorhidrato de hidroxilamina (1,40 g, 20,6 mmol) seguido de piridina (1,7 ml, 20,6 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (200 ml). El producto sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó (40 °C, 100 mbar).

Se obtuvieron 3,63 g (100 % del teórico) de oxima de 1-(2,4-diclorofenil)-propan-2-ona en forma de un sólido blanco (punto de fusión 120–124 °C).

^1H RMN: (CDCl_3 , 400 MHz):

1,86 (s, 3H); 3,61 (s, 2H); 7,12–7,21 (m, 2H); 7,39–7,41 (d, 1H); 8,2 (s_{br} , 1H).

MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 218/220/222.

b) Preparación de N-[2-(2,4-diclorofenil)-1-metil-etil]-hidroxilamina:

Una solución de oxima de 1-(2,4-diclorofenil)-propan-2-ona (3,3 g, 15,1 mmol) en ácido acético (30 ml) se trató a 10 °C con cianoborhidruro de sodio (1,90 g, 30,3 mmol) añadido en pequeñas porciones durante 10 minutos y la solución resultante se agitó a 23 °C durante 5 horas. El solvente se evaporó a presión reducida (coevaporación con tolueno dos veces) y el residuo se suspendió con agua y el pH se ajustó a 10 con NaOH 1 M. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3x20 ml), se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de eliminar el solvente (100 mbar; 45 °C), se obtuvieron 3,18 g (96,0 % del teórico) de N-[2-(2,4-diclorofenil)-1-metil-etil]-hidroxilamina en forma de un sólido blanco (punto de fusión 83–86 °C).

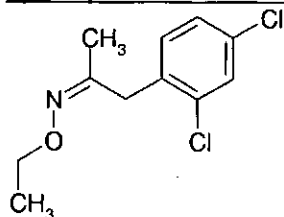
^1H RMN: (CDCl_3 , 400 MHz):

1,08–1,11 (d, 3H); 2,69–2,74 (dd, 1H); 2,98–3,03 (dd, 1H); 3,24–3,32 (m, 1H); 5,3–5,6 (s_{br}, 1H); 7,18–7,19 (m, 2H); 7,39 (m, 1H); 7,5–8,2 (s_{br}, 1H).

MS [M+H]⁺ 220/222/224.

Ejemplo P18: Preparación de N-[2-(2,4-diclorofenil)-1-metil-etil]-O-etil-hidroxilamina:

5 a) Preparación de O-etil-oxima de 1-(2,4-diclorofenil)-propan-2-ona:



Una solución de clorhidrato de O-etilhidroxilamina (4,10 g, 42,1 mmol) en una mezcla de agua (130 ml) y THF (50 ml) se trató con acetato de sodio (2,95 g, 72 mmol) seguido de 1-(2,4-diclorofenil)-propan-2-ona (5 g, 24,8 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 23 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción luego se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida (90 mbar; 45 °C).

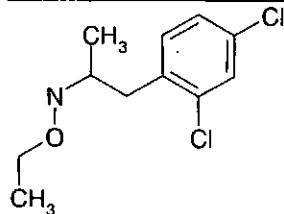
Se obtuvieron 6,0 g (99 % del teórico) de O-etil-oxima de 1-(2,4-diclorofenil)-propan-2-ona cruda en forma de un líquido claro en forma de una mezcla E/Z que luego se usó sin ulterior purificación para la siguiente etapa.

¹H RMN: (CDCl₃, 400 MHz):

1,23–1,28 (2t, 3H); 1,74+1,76 (2s, 3H); 3,60+3,78 (2s, 3H); 4,09–4,16 (2q, 2H); 7,12–7,19 (m, 2H); 7,38 (d, 1H).

MS [M+H]⁺ 246/248/250.

20 b) Preparación de N-[2-(2,4-diclorofenil)-1-metil-etil]-O-etil-hidroxilamina:



Una solución de O-metil-oxima de 1-(2,4-diclorofenil)-propan-2-ona (10,0 g, 0,0406 mol) en ácido acético (100 ml) se trató a 10 °C con cianoborhidruro de sodio (5,41

g, 0,0862 mol) añadido en pequeñas porciones durante 10 minutos y la solución resultante se agitó a 24 °C durante 6 horas. El solvente se evaporó a presión reducida (coevaporación con tolueno dos veces) y el residuo se suspendió con agua y el pH se ajustó a 9 con NaOH 2 M. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2x100 ml), se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida (100 mbar; 45 °C).

Se obtuvieron 5,09 g (51,0 % del teórico) de N-[2-(2,4-diclorofenil)-1-metil-etil]-O-etil-hidroxilamina cruda en forma de un líquido claro que luego se usó sin ulterior purificación para la siguiente etapa.

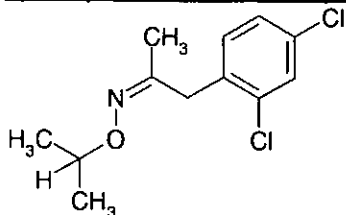
10 ¹H RMN: (CDCl₃, 400 MHz):

0,98–1,02+1,08–1,12 (2d, 3H); 1,13–1,18 (2t, 3H); 2,63–2,68+2,70–2,78 (2dd, 1H); 2,94–3,10+3,15–3,21 (m, 1H), 3,25–3,31 + 3,71–3,78 (2q, 2H); 5,0–5,5 (s_{br}, 1H); 7,16–7,19 (m, 2H); 7,34–7,36 (m, 1H).

MS [M+H]⁺ 248/250/252.

15 **Ejemplo P20:** Preparación de N-[2-(2,4-diclorofenil)-1-metil-etil]-O-isopropil-hidroxilamina:

a) Preparación de O-isopropil-oxima de 1-(2,4-diclorofenil)-propan-2-ona:



Una solución de 1-(2,4-diclorofenil)-propan-2-ona (5,1 g, 25,0 mmol) en metanol (45 ml) se trató con clorhidrato de O-isopropil-hidroxilamina (3,50 g, 31 mmol) seguido de piridina (2,6 ml, 31 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 23 °C durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con diclorometano (3x50 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida (90 mbar; 45 °C).

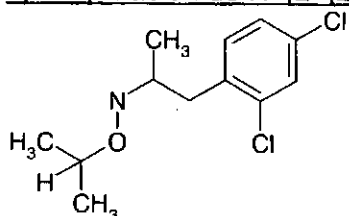
Se obtuvieron 6,48 g (99 % del teórico) de O-isopropil-oxima de 1-(2,4-diclorofenil)-propan-2-ona cruda en forma de un líquido claro en forma de una mezcla E/Z que luego se usó sin ulterior purificación para la siguiente etapa.

^1H RMN: (CDCl_3 , 400 MHz):

- 5 1,23–1,26 (d, 6H); 1,74 (s, 3H); 3,60+3,78 (2s, 3H); 4,25–4,38 (2m, 1H); 7,14–7,21 (m, 2H); 7,39 (d, 1H).

MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 260/262/264.

b) Preparación de N-[2-(2,4-diclorofenil)-1-metil-etil]-O-isopropil-hidroxilamina:



- 10 Una solución de O-isopropil-oxima de 1-(2,4-diclorofenil)-propan-2-ona (6,0 g, 23 mmol) en ácido acético (40 ml) se trató a 10 °C con cianoborhidruro de sodio (2,90 g, 46 mmol) añadido en pequeñas porciones durante 15 minutos y la solución resultante se agitó a 24 °C durante 4 horas. El solvente se evaporó a presión reducida (coevaporación con tolueno dos veces) y el residuo se suspendió con agua y el pH se ajustó a 10 con
- 15 NaOH 1 M. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2x80 ml), se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida (100 mbar; 45 °C).

- Se obtuvieron 5,90 g (98,0 % del teórico) de N-[2-(2,4-diclorofenil)-1-metil-etil]-O-isopropil-hidroxilamina cruda en forma de un líquido claro que luego se usó sin ulterior
- 20 purificación para la siguiente etapa.

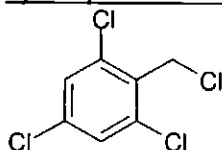
^1H RMN: (CDCl_3 , 400 MHz):

- 1,03–1,07 (d, 3H); 1,13–1,19 (m, 6H); 2,61–2,68 + 2,94–3,03 (2dd, 2H); 3,21–3,31 (m, 1H), 3,78–3,84 (m, 1H); 5,2 (s_{br} , 1H); 7,14–7,18 (m, 2H); 7,35–7,36 (m, 1H).

MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 262/264/266.

- 25 Ejemplo P21: Preparación de O-Metil-N-[2-(2,4,6-tricloro-fenil)-etil]-hidroxilamina:

a) Preparación de 1,3,5-tricloro-2-clorometil-benceno:

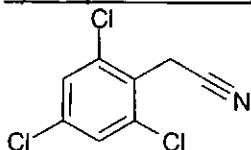


A una solución agitada de alcohol 2,4,6-triclorobencílico (10,0 g; 47,3 mmol) en cloroformo (100 ml) mantenida bajo una atmósfera de nitrógeno, cloruro de tionilo (6,07 mL, 85,1 mmol) se añadió lentamente a 0 °C durante un período de 15 minutos seguido de una cantidad catalítica de DMF. La mezcla de reacción se dejó bajo agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con 50 mL de agua; la capa acuosa se extrajo con DCM (3 X 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución al 5% de bicarbonato de sodio (2 x 50 ml) seguido de salmuera (50 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. Se obtuvieron 10,9 g (100,0% del teórico) de 1,3,5-tricloro-2-clorometil-benceno en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7,37 (2H, s); 4,82 (2H, s)

Masa: $M = 229,8$

15 b) Preparación de (2,4,6-tricloro-fenil)-acetonitrilo:

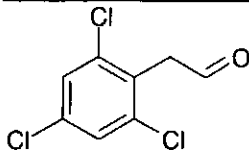


A una solución agitada de 1,3,5-tricloro-2-clorometil-benceno (12,85 g, 58,8 mmol) en etanol (45 ml), solución de NaCN (3,20, 67,0 mmol) en agua (15 ml) se añadió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 horas para completar la reacción. El etanol se evaporó y la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. La capa orgánica se concentró al vacío para dar un sólido blanco. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 9,0 g (75,0% del teórico) de (2,4,6-tricloro-fenil)-acetonitrilo

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 7,41 (s, 2H); 3,97 (s, 2H).

Masa: $M = 218,9$

c) Preparación de (2,4,6-tricloro-fenil)-acetaldehído:



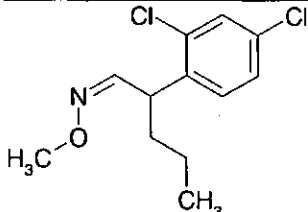
- 5 A la solución agitada fría ($-70\text{ }^\circ\text{C}$) de (2,4,6-tricloro-fenil)-acetonitrilo (5,7 g, 26,0 mmol) en tolueno (120 ml) mantenida bajo una atmósfera de N_2 , se añadió DIBAL-H (28,1 ml de solución 1 M en THF, 28,6 mmol) gota a gota durante un período de 30 min. La reacción se agitó durante 3 h a $-70\text{ }^\circ\text{C}$. Después de completar la reacción, se neutralizó con la adición gota a gota de HCl (60 ml, 2 N) a $-40\text{ }^\circ\text{C}$ y se mantuvo durante 30 min a
- 10 temperatura ambiente. La capa de tolueno se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. La capa orgánica se concentró al vacío. Se obtuvieron 4,5 g (78,0% del teórico) de (2,4,6-tricloro-fenil)-acetaldehído en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 9,70 (s, 1H); 7,38 (s, 2H); 4,08 (s, 2H)

- 15 Masa: $M = 246,9$

Ejemplo P22: Preparación de N-[2-(2,4-diclorofenil)-pentil]-O-metil-hidroxilamina:

a) Preparación de O-metil-oxima de 2-(2,4-diclorofenil)-pentanal:

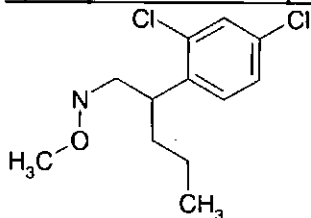


- Una solución de 2-(4-cloro-fenil)-pentanal (10,0 g, 43,0 mmol) en metanol (75 ml)
- 20 se trató con clorhidrato de O-metilhidroxilamina (4,40 g, 53 mmol) seguido de piridina (4,5 ml, 53 mmol). La mezcla resultante se agitó a $23\text{ }^\circ\text{C}$ durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua (200 ml) y se extrajo con diclorometano (3x50 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida (100 mbar; $45\text{ }^\circ\text{C}$).

Se obtuvieron 11,20 g (100,0 % del teórico) de O-metil-oxima de 2-(2,4-diclorofenil)-pentanal cruda en forma de un líquido claro que luego se usó sin ulterior purificación para la siguiente etapa.

MS $[M+H]^+$ 260/262/264.

5 b) Preparación de N-[2-(2,4-diclorofenil)-pentil]-O-metil-hidroxilamina:



Una solución de O-metil-oxima de 2-(2,4-diclorofenil)-pentanal (6,0 g, 23 mmol) en ácido acético (50 ml) se trató a 10 °C con cianoborhidruro de sodio (2,90 g, 46 mmol) añadido en pequeñas porciones durante 10 minutos y la solución resultante se agitó a 24 °C durante 4 horas. El solvente se evaporó a presión reducida (coevaporación con tolueno dos veces) y el residuo se suspendió con agua y el pH se ajustó a 11 con NaOH 1 M. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2x50, ml), se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de eliminar el solvente (100 mbar; 45°C), el residuo (6,2 g) se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (250 g; eluyente: c-hexano).

15 Se obtuvieron 5,15 g (79,0 % del teórico) de N-[2-(2,4-diclorofenil)-pentil]-O-metil-hidroxilamina en forma de un líquido claro.

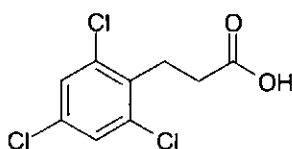
¹H RMN: (CDCl₃, 400 MHz):

0,82–0,89 (t, 3H); 1,12–1,27(m, 2H); 1,49–1,58 (m, 1H); 1,63–1,72 (m, 1H); 3,05–3,10 (dd, 1H); 3,12–3,18 (dd, 1H); 3,47 (s, 3H), 3,50–3,51 (m, 1H); 5,0–5,50 (s_{br}, 1H); 7,14–7,16 (m, 1H); 7,21–7,25 (m, 1H); 7,37–7,39 (m, 1H).

MS $[M+H]^+$ 262/264/266.

Ejemplo P23: Preparación de O-Metil-N-[1-metil-3-(2,4,6-tricloro-fenil)-propil]-hidroxilamina:

a) Preparación de ácido 3-(2,4,6-tricloro-fenil)-propiónico:



El ácido de Meldrum (2,06 g, 14,32 mmol) se añadió a TEAF (7,05 ml) a temperatura ambiente bajo agitación y la mezcla de reacción se mantuvo bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de 10 min, se añadió 2,4,6-triclorobenzaldehído (3 g, 14,32 mmol) a la mezcla de reacción. Luego se calentó a reflujo a 120 °C durante 3 h. Al completar la reacción, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua helada (50 ml). Luego se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (3 x 80 ml), la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (40 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. La capa orgánica se concentró al vacío. Se obtuvieron 3,10 g (86,0% del teórico) de ácido 3-(2,4,6-tricloro-fenil)-propiónico en forma de un sólido blanco.

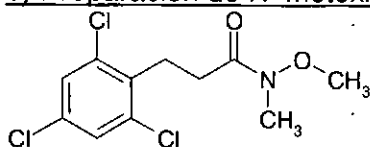
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3):

7,32 (s, 2H); 3,26–3,22 (m, 2H); 2,63–2,58 (m, 2H).

MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 253/255/257

Preparación de **TEAF** (formiato de trietilamonio): A una solución de ácido fórmico (1,12 g ~0,93 ml, 24,5 mmol) mantenida bajo nitrógeno se añadió lentamente trietilamina (1 g ~1,37 ml, 9,8 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó durante una hora y media a temperatura ambiente.

b) Preparación de N-metoxi-N-metil-3-(2,4,6-tricloro-fenil)-propionamida:



A una solución de cloruro de ácido en cloroformo [el cloruro de ácido se preparó a partir del correspondiente ácido 3-(2,4,6-tricloro-fenil)-propiónico (5 g ,19,7 mmol) usando cloruro de tionilo (5,87 g ,49,4 mmol) en condición de reflujo a 110 °C durante 3 horas] se añadió gota a gota clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (2,3 g, 23,9 mmol) seguido de piridina (3,77 ml,47,7 mmol) a 0 °C . La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Al completar, la mezcla de reacción se diluyó con

70 ml de DCM y 40 ml de agua. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo dos veces con DCM (50 ml x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (40 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. Después de eliminar el solvente, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. Se obtuvieron 3,0 g (52,0% del teórico) de

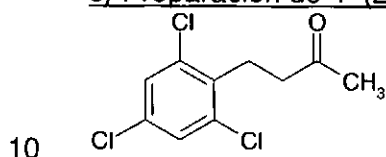
5 N-metoxi-N-metil-3-(2,4,6-tricloro-fenil)-propionamida en forma de un sólido.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz):

7,31 (s, 2H); 3,67 (s, 3H); 3,24–3,19 (m, 2H); 3,19 (s, 3H); 2,67–2,63 (m, 2H)

MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 296/298/300

c) Preparación de 4-(2,4,6-tricloro-fenil)-butan-2-ona:



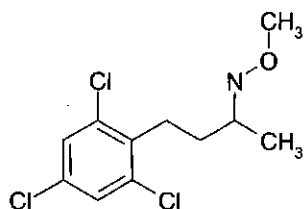
A la solución agitada y fría (0°C) de N-metoxi-N-metil-3-(2,4,6-tricloro-fenil)-propionamida (1 g, 3,37 mmol) en THF (15. ml) mantenida bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió MeMgI (1,3 mL de solución de éter 3 M, 3,9 mmol) y la agitación se continuó a 0°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con 5% de HCl (10 ml) a 0°C y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con 20 ml de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio; se concentró al vacío para dar un sólido blanquecino. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. Se obtuvieron 0,50 g (60,0% del teórico) de 4-(2,4,6-tricloro-fenil)-butan-2-ona en forma de un sólido.

20 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz):

2,14 (s, 3H, CH_3), 2,72–2,76 (t, 2H, CH_2), 2,93–2,97 (t, 2H, CH_2), 7,13–7,16 + 7,16–7,19 (2d, 2H, Ar-H), 7,34–7,35 (d, 1H, Ar-H).

MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 252/254/256

d) Preparación de O-Metil-N-[1-metil-3-(2,4,6-tricloro-fenil)-propil]-hidroxilamina:



A una solución agitada de 4-(2,4,6-tricloro-fenil)-butan-2-ona (0,9 g, 3,57 mmol) en metanol (5 ml), se añadió trietilamina (0,73 ml, 5,3 mmol) y clorhidrato de O-metil-hidroxilamina (0,447 g, 5,3 mmol). La mezcla de reacción se calentó a una temperatura
5 de 60 °C durante 3 horas. Cuando la TLC confirmó que la reacción estaba completa, la masa de reacción se dejó llegar a temperatura ambiente. Después de diluir la mezcla de reacción con agua y evaporar el metanol, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas combinadas de acetato de etilo se lavaron con agua seguido de solución en salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio antes de evaporar por completo
10 los solventes para dar O-metil-oxima de 4-(2,4,6-tricloro-fenil)-butan-2-ona (0,980 g) cruda, que se extrajo para reducción sin ulterior purificación.

A una solución de O-metil-oxima de 4-(2,4,6-tricloro-fenil)-butan-2-ona (0,650 g, 2,33 mmol) en ácido acético, se añadió cianoborhidruro de sodio (0,293 g, 4,66 mmol). La masa de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Cuando la TLC
15 confirmó que la reacción estaba completa, el ácido acético en la masa de reacción se eliminó por destilación azeotrópica. El residuo luego se alcalinizó con solución al 10 % de NaOH y se extrajo con acetato de etilo (3x30 ml). Las capas combinadas de acetato de etilo se lavaron con agua seguido de solución en salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio antes de concentrar. La masa cruda resultante se purificó por cromatografía en
20 columna usando de gel de sílice de malla 60-120 μ y el producto se recogió al 3% de acetato de etilo en hexano como eluyente para dar O-Metil-N-[1-metil-3-(2,4,6-tricloro-fenil)-propil]-hidroxilamina (0,6 g, 90%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1,21 (d, 3H), 1,52-1,59 (m, 1H), 1,68-1,76 (m, 1H), 2,80-2,83 (q, 2H), 3,06-3,13 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 5,45 (s, 1H), 7,29 (s, 2H)

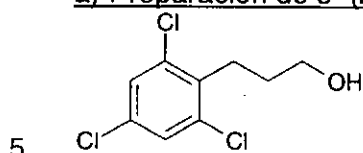
25 Datos físicos:

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz):

1,21 (d, 3H, CH₃), 1,52–1,59 (m, 1H, CH₂), 1,68–1,76 (m, 1H, CH₂), 2,80–2,83 (m, 2H, CH₂), 3,06–3,13 (m, 1H, CH), 1,45 (s, 1H, NH), 7,29 (s, 2H, Ar-H)

Ejemplo P24: Preparación de O-Metil-N-[3-(2,4,6-tricloro-fenil)-propil]-hidroxilamina:

a) Preparación de 3-(2,4,6-tricloro-fenil)-propan-1-ol:

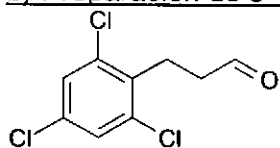


Datos físicos:

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz):

1,79–1,86 (m, 2H, CH₂), 2,95–2,99 (m, 2H, CH₂), 3,71–3,749 (t, 2H, CH₂), 7,30 (s, 2H, Ar-H)

10 **b) Preparación de 3-(2,4,6-tricloro-fenil)-propionaldehído:**



A una solución agitada N-metoxi-N-metil-3-(2,4,6-tricloro-fenil)-propionamida (0,9 g, 3,04 mmol) en tolueno (18 mL), DIBAL-H (15,2 mL, 15,2 mmol) se añadió a -60 °C lentamente en gotas durante un período de 20 minutos y la masa de reacción se agitó a -60 °C durante 3 horas. La masa de reacción luego se neutralizó con HCl diluido (20 ml) en gotas, seguido de dilución con agua (10 ml) y se agitó durante 15 minutos. La capa de tolueno se separó y la fase acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo (30 mL X 3). La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. La masa cruda resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice malla 60–120, 2% de acetato de etilo en hexano) para obtener un sólido cristalino blanco de 3-(2,4,6-tricloro-fenil)-propionaldehído (0,45 g, 62,5%)

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 2,68 (t, 2H), 3,19–3,23 (t, 2H), 7,29 (s, 2H), 9,86 (s, 1H)

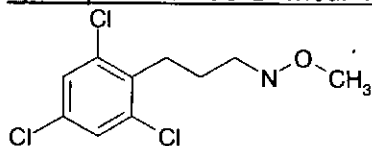
MS [M+H]⁺: 235,9 /239,9

25 Datos físicos:

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz):

2,68–2,72 (m, 2H, CH_2), 3,19–3,23 (m, 2H, CH_2), 7,29 (s, 2H, Ar-H), 9,86 (s, 1H, CHO)

c) Preparación de O-metil-N-[3-(2,4,6-tricloro-fenil)-propil]-hidroxilamina:



5 A una solución de 3-(2,4,6-tricloro-fenil)-propionaldehído (0,45 g, 1,8 mmol) en metanol (5 ml), se añadió trietilamina (0,4 ml, 2,8 mmol) seguido de clorhidrato de O-metilhidroxilamina (0,24 g, 2,8 mmol) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 2 horas. Cuando la TLC confirmó que la reacción estaba completa, la masa de reacción se dejó llegar a temperatura ambiente y se neutralizó con agua y el metanol se eliminó con un rotavapor. La solución acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas combinadas de acetato de etilo se lavaron con agua y se secaron sobre sulfato de sodio antes de evaporar por completo los solventes para dar la masa cruda. La masa cruda resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice malla 60–120, 1% de acetato de etilo en hexano) para obtener O-metil-oxima de 3-(2,4,6-tricloro-fenil)-propionaldehído (0,5 g, 80%)

15 A una solución agitada de O-metil-oxima de 3-(2,4,6-tricloro-fenil)-propionaldehído en ácido acético, se añadió NaCNBH_3 a 0 °C–10 °C. La masa de reacción luego se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Una vez que la TLC confirmó que la reacción estaba completa, se eliminó el ácido acético por destilación azeotrópica. El residuo se alcalinizó con solución al 10 % de NaOH y la solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. La masa cruda resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice malla 60–120, 3% de acetato de etilo en hexano) para obtener O-metil-N-[3-(2,4,6-tricloro-fenil)-propil]-hidroxilamina (0,4 g, 88%).

25 ^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 1,74–1,82 (m, 2H), 2,92–3,01 (m, 4H), 3,55 (s, 3H), 5,60 (s, 1H), 7,29 (s, 2H)

MS $[M+H]^+$: 268,13 / 272,17

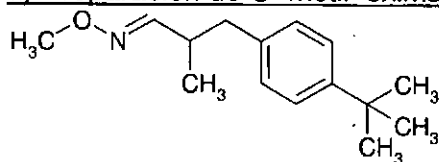
Datos físicos:

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz):

1,74–1,82 (m, 2H, CH_2), 2,92–3,01 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{--CH}_2$), 3,55 (s, 3H, CH_3), 5,60 (s, 1H, NH),
 5 7,29 (s, 2H, Ar-H).

Ejemplo P25: Preparación de N-[3-(4-ter-butil-fenil)-2-metil-propil]-O-metil-hidroxilamina:

a) Preparación de O-metil-oxima de 3-(4-ter-butil-fenil)-metil-propionaldehído:

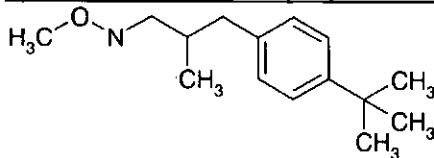


10 Una solución de clorhidrato de O-metilhidroxilamina (3,30 g, 0,041 mol) en una mezcla de agua (65 ml) y THF (25 ml) se trató con acetato de sodio (2,85 g, 0,0348 mol) seguido de 3-(4-ter-butil-fenil)-metil-propionaldehído (5 g, 0,024 mol) y la mezcla resultante se agitó a 23 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción luego se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El solvente se
 15 evaporó a presión reducida (100 mbar; 45 °C).

Se obtuvieron 6,01 g (100 % del teórico) de O-metil-oxima de 3-(4-ter-butil-fenil)-metil-propionaldehído cruda en forma de un líquido claro que luego se usó sin ulterior purificación para la siguiente etapa.

MS $[M+H]^+$ 234.

20 b) Preparación de N-[3-(4-ter-butil-fenil)-2-metil-propil]-O-metil-hidroxilamina:



Una solución de O-metil-oxima de 3-(4-ter-butil-fenil)-metil-propionaldehído (5,0 g, 0,0213 mol) en ácido acético (50 ml) se trató a 10 °C con cianoborhidruro de sodio (2,63 g, 0,042 mol) añadido en pequeñas porciones durante 15 minutos y la solución
 25 resultante se agitó a 24 °C durante 6 horas. El solvente se evaporó a presión reducida

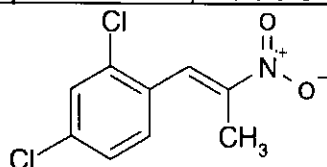
(coevaporación con tolueno dos veces) y el residuo se suspendió con agua y el pH se ajustó a 9 con NaOH 2 M. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2x100 ml), se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida (100 mbar; 45 °C).

- 5 Se obtuvieron 4,52 g (89,5 % del teórico) de N-[3-(4-ter-butil-fenil)-2-metil-propil]-O-metil-hidroxilamina cruda en forma de un líquido claro que luego se usó sin ulterior purificación para la siguiente etapa.

MS [M+H]⁺ 236.

Ejemplo P26: Preparación de 2,4-dicloro-1-(1-metoxi-2-nitro-propil)-benceno:

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



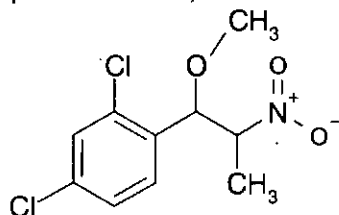
En un recipiente de sulfonación se añadieron 2,4-dicloro-benzaldehído (77 g, 0,44 mol), nitroetano (216 ml, 3,04 mol) y acetato de amonio (81,4 g, 1,06 mol) a ácido acético glacial (600 ml). La solución resultante se calentó hasta 90 °C durante tres horas.

- 15 Después de eliminar el solvente, se añadió agua helada (400 ml). El producto sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se recrystalizó en etanol. Se obtuvieron 55,9 g (55% del teórico) de 2,4-dicloro-1-((E)-2-nitro-propenil)-benceno en forma de un sólido amarillo (punto de fusión 79–81 °C).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,11 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,27 (d, 1H), 2,33

- 20 (s, 3H, CH₃).

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



A una solución amarilla agitada de 2,4-dicloro-1-((E)-2-nitro-propenil)-benceno (4 mmol, 0,93 g), en tolueno seco (20 ml) bajo N₂ se añadió a 0 °C gota a gota durante 2

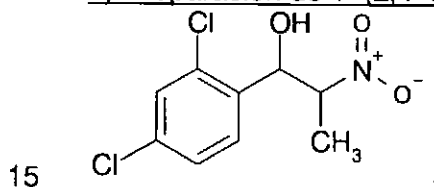
minutos una mezcla de CH_3ONa 5,4 M en metanol (16,2 mmol, 3 ml) y metanol (2 ml). Después de agitar durante 1,5 h, se añadió ácido glacial (3 ml), seguido de agua (20 ml). La solución acuosa se extrajo con diclorometano (2x30 ml), las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar
 5 0,78 g de un aceite crudo de 1-aryl-1-metoxi-2-nitropropano amarillo. Este material crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo 8:2) para obtener 0,45 g (43% del teórico) de 2,4-dicloro-1-(1-metoxi-2-nitro-propil)-benceno en forma de un líquido, como una mezcla de diastereómeros.

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

MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 264/266/268.

Ejemplo P27: Preparación de 2,4-dicloro-1-(1-flúor-2-nitro-propil)-benceno:

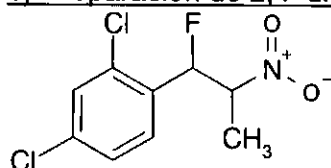
a) Preparación de 1-(2,4-diclorofenil)-2-nitro-propan-1-ol:



A una solución agitada de nitroetano (8,3 g, 0,11 mol) en acetonitrilo (150 ml) se añadió fosfato de potasio anhidro (1,0 g, 4,6 mmol) seguido de 2,4-dicloro-benzaldehído (17,5 g, 0,10 mol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas. Se añadió agua (300 ml) y la mezcla de reacción se extrajo con éter dietílico (200 ml). El extracto orgánico se
 20 lavó con agua y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, el solvente se eliminó y el residuo resultante se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (eluyente:ciclohexano/acetato de etilo 9:1). Se obtuvieron 20,7 g (82,5% del teórico) de una mezcla treo/eritro de 1-(2,4-diclorofenil)-2-nitro-propan-1-ol. La cristalización en ciclohexano dio eritro 1-(2,4-diclorofenil)-2-nitro-propan-1-ol puro.

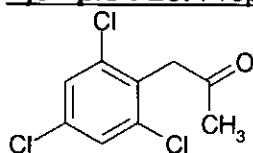
25 (forma eritro) ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1,43 (d, 3H, CH_3), 2,92 (d, 1H, OH), 4,84 (m, 1H, CH), 5,79 (t, 1H, CH), 7,34 (d, 1H, Ar-H), 7,40 (d, 1H, Ar-H), 7,59 (d, 1H, Ar-H).

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



A una mezcla agitada de eritro 1-(2,4-diclorofenil)-2-nitro-propan-1-ol (2,5 g, 10,0 mmol) en diclorometano seco (20 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno DAST (1,3 ml, 10,0 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió gota a gota bajo enfriamiento hasta 5 °C. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó diclorometano (80 ml) y la capa orgánica se lavó secuencialmente con NaHCO₃ saturado (50 ml), HCl 1 M (30 ml) y sol (30 ml). La capa orgánica se secó sobre NaSO₄, se filtró y se concentró. Se obtuvieron 2,5 g de 2,4-dicloro-1-(1-flúor-2-nitro-propil)-benceno en la forma de un aceite marrón.

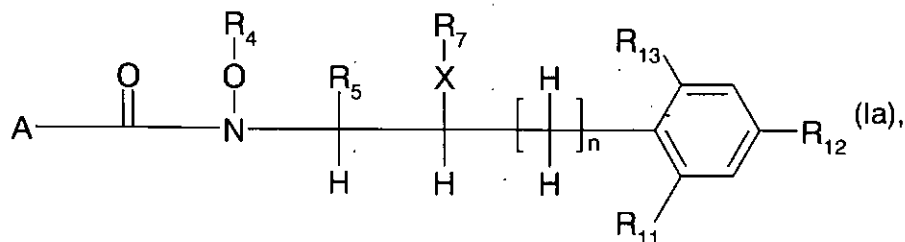
Ejemplo P28: Preparación de 1-(2,4,6-tricloro-fenil)-propan-2-ona:



A la solución agitada de 1,3,5-tricloro-2-((E)-2-nitro-propenil)-benceno (5 g, 18,72 mmol) en H₂O (20 ml) y MeOH (60 ml), hierro en polvo (2,355 g, 42,12 mmol) y HCl conc. (11,5 ml, 112 mmol) se añadió a temperatura ambiente bajo un ambiente nitrogenado. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 1 hora. Después de 1 hora, se añadió hierro en polvo adicional (2,355 g, 42,12 mmol) y HCl conc. (11,5 ml, 112 mmol), mientras se continuaba agitando durante 2 horas a 70 °C. Tras completar la reacción (confirmado por TLC) la masa de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el MeOH se evaporó. El residuo resultante se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3x 80 ml). La capa combinada de acetato de etilo se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La capa orgánica se concentró al vacío. El material crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice malla 60-120 μ, hexano/acetato de etilo 95:5) para obtener 3,7 g (83,3% del teórico) de 1-(2,4,6-Tricloro-fenil)-propan-2-ona.

Tablas 1 a 6: Compuestos de la fórmula Ia:

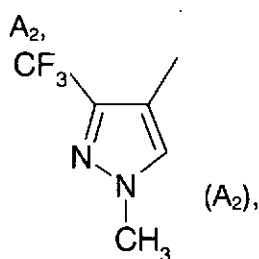
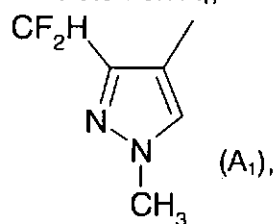
La invención se ilustró luego por medio de los compuestos individuales preferidos de la fórmula (Ia) enumerados más abajo en las Tablas 1 a 6. Los datos característicos se dan en la Tabla 9.



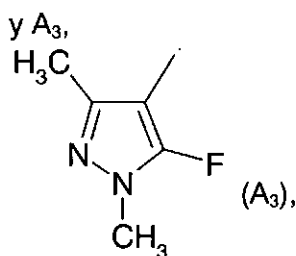
5

En los compuestos de la fórmula Ia, A está seleccionado de los grupos que

consisten en A₁,



10



y n es 0 o 1.

Cada una de las Tablas 1 a 6, que siguen a la Tabla Y que figura más abajo comprende 100 compuestos de la fórmula (Ia) en la que R₄, R₅, R₇, X, R₁₁, R₁₂ y R₁₃ tienen los valores dados en la Tabla Y y A tiene el valor dado en la Tabla 1 a 6 relevantes y n tiene el valor dado en la Tabla 1 a 6 relevantes. Así, la Tabla 1 corresponde a la Tabla Y

15

cuando Y es 1 y A tiene el valor dado en el encabezamiento de la Tabla 1, la Tabla 2 corresponde a la Tabla Y cuando Y es 2 y A tiene el valor dado en el encabezamiento de la Tabla 2, etc., para las Tablas 3 a 6.

En las Tablas 1 a 6 siguientes, "Me" representa metilo, "Et" representa etilo, "i-Pr" representa isopropilo, "c-Pr" representa ciclopropilo y "t-Bu" representa butilo terciario.

Tabla Y:

Comp. N.º	R ₄	R ₅	R ₇	X	R ₁₁	R ₁₂	R ₁₃
Y.001	Me	Me	H	ausente	H	Cl	H
Y.002	Me	Me	H	ausente	Cl	Cl	H
Y.003	Me	Me	H	ausente	Cl	Cl	Cl
Y.004	Me	Me	H	ausente	Cl	Br	Cl
Y.005	Me	Me	H	ausente	Cl	I	Cl
Y.006	Me	Me	H	ausente	Cl	Me	Cl
Y.007	Me	Me	H	ausente	Cl	CHF ₂	Cl
Y.008	Me	Me	H	ausente	Cl	CF ₃	Cl
Y.009	Me	Me	H	ausente	Cl	C≡CH	Cl
Y.010	Me	Me	H	ausente	Cl	t-Bu	Cl
Y.011	Me	Me	H	ausente	Cl	CH=NOCH ₃	Cl
Y.012	Me	Me	H	ausente	H	4-Cl-fenilo	H
Y.013	Me	Me	H	ausente	Cl	4-Cl-fenilo	H
Y.014	Me	Me	H	ausente	Cl	4-Cl-fenilo	Cl
Y.015	Me	Me	H	ausente	H	4-Cl-fenoxi	H
Y.016	Me	Me	H	ausente	Cl	4-Cl-fenoxi	H
Y.017	Me	Me	H	ausente	Cl	4-Cl-fenoxi	Cl
Y.018	Me	Me	H	ausente	Me	Cl	H
Y.019	Me	Me	H	ausente	Me	Cl	Cl

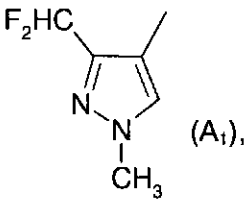
Comp. N.º	R ₄	R ₅	R ₇	X	R ₁₁	R ₁₂	R ₁₃
Y.020	Me	Me	H	ausente	Me	Br	Cl
Y.021	Me	Me	H	ausente	Me	I	Cl
Y.022	Me	Me	H	ausente	Me	Me	Cl
Y.023	Me	Me	H	ausente	Me	Me	Me
Y.024	Me	Me	H	ausente	H	Br	H
Y.025	Me	Me	H	ausente	Br	Br	H
Y.026	Me	Me	H	ausente	Br	Br	Br
Y.027	H	Me	H	ausente	H	Cl	H
Y.028	H	Me	H	ausente	Cl	Cl	H
Y.029	H	Me	H	ausente	Cl	Cl	Cl
Y.030	Et	Me	H	ausente	H	Cl	H
Y.031	Et	Me	H	ausente	Cl	Cl	H
Y.032	Et	Me	H	ausente	Cl	Cl	Cl
Y.033	i-Pr	Me	H	ausente	Cl	Cl	H
Y.034	CHF ₂	Me	H	ausente	Cl	Cl	H
Y.035	CHF ₂	Me	H	ausente	Cl	Cl	Cl
Y.036	CF ₃	Me	H	ausente	Cl	Cl	H
Y.037	CF ₃	Me	H	ausente	Cl	Cl	Cl
Y.038	Me	H	H	ausente	H	Cl	H
Y.039	Me	H	H	ausente	Cl	Cl	H
Y.040	Me	H	H	ausente	Cl	Cl	Cl
Y.041	Me	H	H	ausente	Cl	Br	Cl
Y.042	Me	H	H	ausente	Cl	I	Cl
Y.043	Me	H	H	ausente	Cl	Me	Cl
Y.044	Me	H	H	ausente	H	4-Cl-fenoxi	H
Y.045	Me	H	H	ausente	Cl	4-Cl-fenoxi	H

Comp. N.º	R ₄	R ₅	R ₇	X	R ₁₁	R ₁₂	R ₁₃
Y.046	Me	H	H	ausente	Cl	4-Cl-fenoxi	Cl
Y.047	Me	H	H	ausente	Me	Me	Cl
Y.048	Me	H	H	ausente	Me	Me	Me
Y.049	Me	H	H	ausente	H	Br	H
Y.050	Me	H	H	ausente	Br	Br	H
Y.051	Me	H	H	ausente	Br	Br	Br
Y.052	H	H	H	ausente	H	Cl	H
Y.053	H	H	H	ausente	Cl	Cl	H
Y.054	H	H	H	ausente	Cl	Cl	Cl
Y.055	Me	H	Me	ausente	Cl	Cl	H
Y.056	Me	H	Me	ausente	Cl	Cl	Cl
Y.057	Me	H	Me	ausente	H	t-Bu	H
Y.058	Me	H	Et	ausente	Cl	Cl	Cl
Y.059	Me	H	n-Pr	ausente	Cl	Cl	H
Y.060	Me	H	n-Pr	ausente	Cl	Cl	Cl
Y.061	Me	Me	Me	O	H	Cl	H
Y.062	Me	Me	Me	O	Cl	Cl	H
Y.063	Me	Me	Me	O	Cl	Cl	Cl
Y.064	Me	Me	Me	O	Cl	Br	Cl
Y.065	Me	Me	Me	O	Cl	I	Cl
Y.066	Me	Me	Me	O	Cl	Me	Cl
Y.067	Me	Me	Me	O	Cl	CHF ₂	Cl
Y.068	Me	Me	Me	O	Cl	CF ₃	Cl
Y.069	Me	Me	Me	O	Cl	C≡CH	Cl
Y.070	Me	Me	Me	O	H	4-Cl-fenoxi	H
Y.071	Me	Me	Me	O	Cl	4-Cl-fenoxi	H

Comp. N.º	R ₄	R ₅	R ₇	X	R ₁₁	R ₁₂	R ₁₃
Y.072	Me	Me	Me	O	Cl	4-Cl-fenoxi	Cl
Y.073	Me	Me	Me	O	Me	Me	Me
Y.074	Me	Me	Me	O	Br	Br	Br
Y.075	H	Me	Me	O	H	Cl	H
Y.076	H	Me	Me	O	Cl	Cl	H
Y.077	H	Me	Me	O	Cl	Cl	Cl
Y.078	Me	Me	Et	O	H	Cl	H
Y.079	Me	Me	Et	O	Cl	Cl	H
Y.080	Me	Me	Et	O	Cl	Cl	Cl
Y.081	Me	Me	CH ₂ C≡CH	O	H	Cl	H
Y.082	Me	Me	CH ₂ C≡CH	O	Cl	Cl	H
Y.083	Me	Me	CH ₂ C≡CH	O	Cl	Cl	Cl
Y.084	Me	Me	Me	S	H	Cl	H
Y.085	Me	Me	Me	S	Cl	Cl	H
Y.086	Me	Me	Me	S	Cl	Cl	Cl
Y.087	Me	Me	Me	S	Cl	Br	Cl
Y.088	Me	Me	Me	S	Cl	I	Cl
Y.089	Me	Me	Me	S	Cl	Me	Cl
Y.090	Me	Me	Me	S	Cl	CHF ₂	Cl
Y.091	Me	Me	Me	S	Cl	CF ₃	Cl
Y.092	Me	Me	Me	S	Cl	C≡CH	Cl
Y.093	Me	Me	Me	S	H	4-Cl-fenoxi	H
Y.094	Me	Me	Me	S	Cl	4-Cl-fenoxi	H
Y.095	Me	Me	Me	S	Cl	4-Cl-fenoxi	Cl
Y.096	Me	Me	CH ₂ C≡CH	S	Cl	Cl	H
Y.097	Me	Me	CH ₂ C≡CH	S	Cl	Cl	Cl

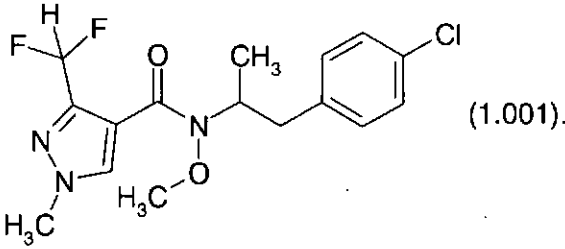
Comp. N.º	R ₄	R ₅	R ₇	X	R ₁₁	R ₁₂	R ₁₃
Y.098	H	Me	Me	S	H	Cl	H
Y.099	H	Me	Me	S	Cl	Cl	H
Y.100	H	Me	Me	S	Cl	Cl	Cl

La Tabla 1 provee 100 compuestos de la fórmula (Ia), donde A es A₁

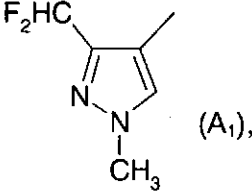


n es 0 y R₄, R₅, R₇, X, R₁₁, R₁₂ y R₁₃ son como se definen en la Tabla Y.

5 Por ejemplo, el compuesto 1.001 tiene la siguiente estructura:

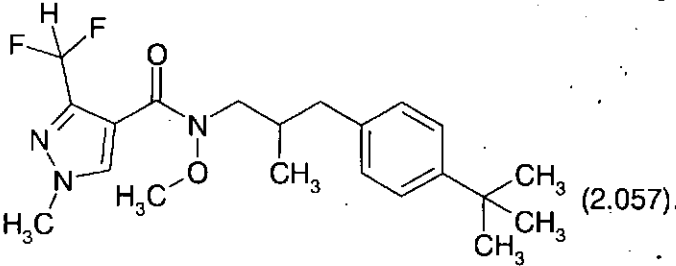


La Tabla 2 provee 100 compuestos de la fórmula (Ia), donde A es A₁

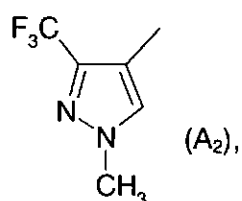


n es 1 y R₄, R₅, R₇, X, R₁₁, R₁₂ y R₁₃ son como se definen en la Tabla Y.

10 Por ejemplo, el compuesto 2.057 tiene la siguiente estructura:

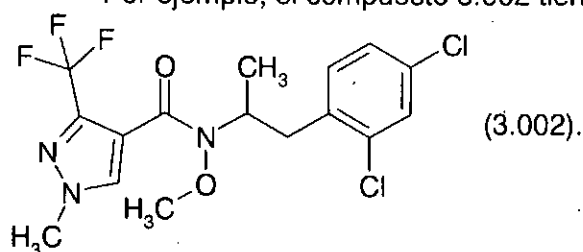


La Tabla 3 provee 100 compuestos de la fórmula (Ia), donde A es A₂

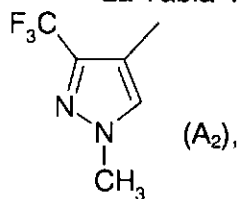


n es 0 y R₄, R₅, R₇, x, R₁₁, R₁₂ y R₁₃ son como se definen en la Tabla Y.

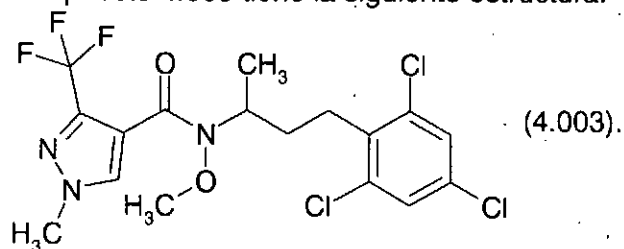
Por ejemplo, el compuesto 3.002 tiene la siguiente estructura:



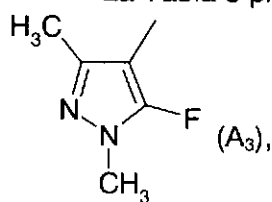
5 La Tabla 4 provee 100 compuestos de la fórmula (Ia), donde A es A₂



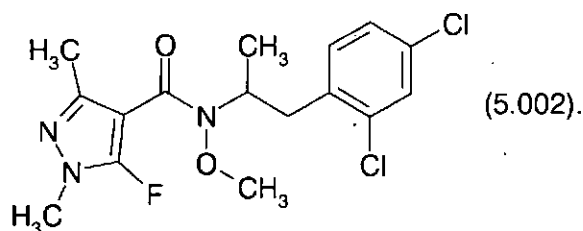
n es 1 y R₄, R₅, R₇, X, R₁₁, R₁₂ y R₁₃ son como se definen en la Tabla Y. Por ejemplo, el compuesto 4.003 tiene la siguiente estructura:



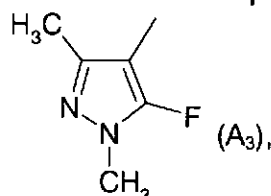
10 La Tabla 5 provee 100 compuestos de la fórmula (Ia), donde A es A₃



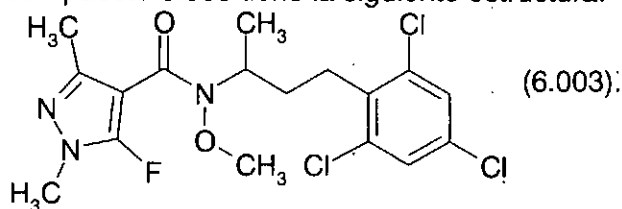
n es 0 y R₄, R₅, R₇, X, R₁₁, R₁₂ y R₁₃ son como se definen en la Tabla Y. Por ejemplo, el compuesto 5.002 tiene la siguiente estructura:



La Tabla 6 provee 100 compuestos de la fórmula (Ia), donde A es A₃



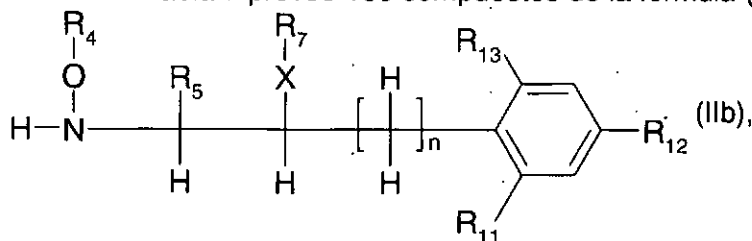
n es 1 y R₄, R₅, R₇, X, R₁₁, R₁₂ y R₁₃ son como se definen en la Tabla Y. Por ejemplo, el
5 compuesto 6.003 tiene la siguiente estructura:



Tablas 7 y 8:

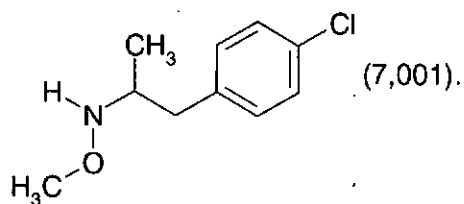
Cada una de las Tablas 7 a 8, que siguen a la Tabla Y anterior, comprende 100
compuestos de la fórmula (IIb) en los que R₄, R₅, R₇, X, R₁₁, R₁₂ y R₁₃ tienen los valores
10 dados en Tabla Y y n tiene el valor dado en la Tabla 7 a 8 relevantes. Así, la Tabla 7
corresponde a la Tabla Y cuando Y es 7, la Tabla 8 corresponde a la Tabla Y cuando Y es
8.

La Tabla 7 provee 100 compuestos de la fórmula (IIb)

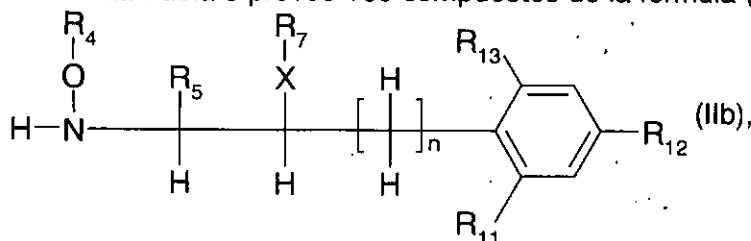


15 donde n es 0 y R₄, R₅, R₇, X, R₁₁, R₁₂ y R₁₃ son como se definen en la Tabla Y.

Por ejemplo, el compuesto 7.001 tiene la siguiente estructura:



La Tabla 8 provee 100 compuestos de la fórmula (IIb)



donde n es 1 y R_4 , R_5 , R_7 , X , R_{11} , R_{12} y R_{13} son como se definen en la Tabla Y.

5 Tabla 9: Datos característicos:

La Tabla 9 muestra los datos seleccionados de punto de fusión y RMN para los compuestos de la Tabla 1 a 6. CDCl_3 se usa como el solvente para mediciones de RMN, salvo que se establezca otra cosa. Cuando una mezcla de solventes está presente, esto se indica como, por ejemplo: $\text{CDCl}_3/\text{d}_6\text{-DMSO}$). No se hizo un intento de enumerar todos

10 los datos característicos en todos los casos.

En la Tabla 9 y a lo largo de la descripción siguiente, las temperaturas se indican en grados Celsius; "RMN" significa espectro de resonancia magnética nuclear; MS representa espectro de masa; "%" es porcentaje en peso, salvo que las concentraciones correspondientes se indiquen en otras unidades. Se usan las siguientes abreviaturas a lo

15 largo de esta descripción:

P. f. = Punto de fusión

p. e. = Punto de ebullición

S = singulete

br = amplio

d = doblete

dd = doblete de dobletes

t = triplete

q = cuarteto

m = multiplete

ppm = partes por millón

Tabla 9:

Comp. N.º	Datos de ¹ H-RMN: ppm (multiplicidad/cantidad de Hs)	MS [M+H] ⁺	Punto de fusión (°C)	Datos de LCMS
1.001	1,33–1,37 (d, 3H); 2,77–2,82 (dd, 1H); 3,07–3,13 (dd, 1H); 3,64 (s, 3H); 3,94 (s, 3H); 4,63–4,68 (m, 1H); 6,98–7,28 (m, 5H); 7,61 (s, 1H).	358/360	aceite	
1.002	1,41–1,46 (d, 3H); 2,99–3,04 (dd, 1H); 3,17–3,23 (dd, 1H); 3,60 (s, 3H); 3,95 (s, 3H); 4,68–4,70 (m, 1H); 7,10–7,62 (m, 5H)	392/394/396	98–102	
1.003	1,38–1,39 (d, 3H), 3,20–3,26 (dd, 1H), 3,32–3,37 (dd, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 4,88–4,93 (m, 1H), 7,02–7,29 (t, 1H), 7,27 (s, 2H), 7,81 (s, 1H)	426/428/430	110–112	
1.015	1,36–1,39 (d, 3H); 2,78–2,84 (dd, 1H); 3,05–3,12 (dd, 1H); 3,65 (s, 3H); 3,94 (s, 3H); 4,64–4,68 (m, 1H); 6,80–6,90 (m, 4H); 6,95–7,23(t, 1H, CHF ₂); 7,17–7,26 (m, 4H); 7,67 (s, 1H)	450/452	aceite	

Comp. N.º	Datos de ¹ H-RMN: ppm (multiplicidad/cantidad de Hs)	MS [M+H] ⁺	Punto de fusión (°C)	Datos de LCMS
1.028	1,40–1,41 (d, 3H); 2,89–2,94 (dd, 1H); 3,03–3,14 (dd, 1H); 3,86 (s, 3H); 4,3–4,5 (m _{br} , 1H); 6,5–7,0 (m _{br} , 2H); 7,19–7,21 (m, 2H); 7,36 (m, 1H); 7,8–8,6 (m _{br} , 1H)	378/380/382		
1.031	1,14–1,20 (t, 3H); 1,36–1,45 (2d, 3H); 2,98–3,03 (dd, 1H); 3,19–3,25 (dd, 1H); 3,74–3,82 (q, 3H); 3,94 (s, 3H); 4,64–4,70 (m, 1H); 6,93–7,65 (m, 5H)	406/408/410	116–118	
1.032	1,20–1,24 (t, 3H), 1,35–1,37 (d, 3H), 3,23–3,28 (dd, 1H), 3,33–3,38 (dd, 1H), 3,84–3,88 (q, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,86–4,91 (m, 1H), 7,01–7,25 (t, 1H), 7,28 (s, 2H), 7,83 (s, 1H)	440/442/444	111–114	
1.033	0,91–0,93 + 1,11–1,13 (2d, 6H); 1,42–1,48 (2d, 3H); 3,00–3,07 (dd, 1H); 3,29–3,36 (dd, 1H); 3,92 (s, 3H); 3,97–4,36 (m, 1H); 4,36–4,45 (m, 1H); 6,97–7,59 (m, 5H)	420/422/424	aceite	

Comp. N.º	Datos de ^1H -RMN: ppm (multiplicidad/cantidad de Hs)	MS $[\text{M}+\text{H}]^+$	Punto de fusión (°C)	Datos de LCMS
1.059	0,84–0,87 (t, 3H); 1,14–1,25 (m, 2H); 1,61–1,69 (m, 2H); 3,55 (s, 3H); 3,71–3,80 (m, 1H); 3,80–3,84 (dd, 1H); 3,96 (s, 3H); 3,99–4,05 (dd, 1H); 7,07–7,36 (m, 4H); 7,79 (s, 1H)	420/422/424	aceite	
2.003	1,41 (d, 3H, CH ₃), 1,71–1,80 (m, 1H, CH ₂), 1,94–2,04 (m, 1H, CH ₂), 1,87–1,92 (m, 2H, CH ₂), 3,78 (s, 3H, CH ₃), 3,98 (s, 3H, CH ₃), 4,66–4,71 (m, 1H, CH), 7,11 (t, 1H, CHF ₂), 7,28 (s, 2H, Ar–H), 7,88 (s, 1H, pirazol–H)	440/442/444/446	resina	
2.040	1,89–1,96 (m, 2H, CH ₂), 2,91–2,95 (m, 2H, CH ₂), 3,66 (s, 3H, CH ₃), 3,83–3,86 (t, 2H, CH ₂), 3,97 (s, 3H, CH ₃), 7,31 (t, 1H, CHF ₂), 7,28 (s, 2H, Ar–H), 7,89 (s, 1H, pirazol–H)	426/428/430/432	95–96	
2.057	0,90–0,95 (d, 3H); 1,30 (s, 9H); 2,24–2,36 (m, 1H); 2,39–2,45 (dd, 1H); 2,67–2,72 (dd, 1H); 3,58 (s, 3H); 3,68–3,70 (d, 2H); 3,98 (s, 3H); 7,09–7,11 (d, 2H); 7,15–7,42 (m, 3H); 7,90 (s, 1H)	394	resina	

Comp. N.º	Datos de ^1H -RMN: ppm (multiplicidad/cantidad de Hs)	MS $[\text{M}+\text{H}]^+$	Punto de fusión (°C)	Datos de LCMS
7.001	1,02–1,06 (d, 3H); 2,54–2,59 (dd, 1H); 2,79–2,84 (dd, 1H); 3,14–3,24 (m, 1H), 3,52 (s, 3H); 5,3–5,5 (s_{br} , 1H); 7,12–7,16 (m, 2H); 7,25–7,28 (m, 2H).	200/202	líquido	
7.002	1,04–1,09 (d, 3H); 2,66–2,71 (dd, 1H); 2,93–2,99 (dd, 1H); 3,25–3,33 (m, 1H), 3,52 (s, 3H); 5,2–5,4 (s_{br} , 1H); 7,17–7,18 (m, 2H); 7,35 (d, 1H)	234/236/238	líquido	
7.015	1,07–1,09 (d, 3H); 2,53–2,62 (dd, 1H); 2,72–2,81 (dd, 1H); 3,16–3,26 (m, 1H), 3,54 (s, 3H); 5,3–5,5 (s_{br} , 1H); 6,86–6,94 (m, 4H); 7,14–7,18 (m, 2H); 7,24–7,29 (m, 2H)	292/294	líquido	
7.028	1,08–1,11 (d, 3H); 2,69–2,74 (dd, 1H); 2,98–3,03 (dd, 1H); 3,24–3,32 (m, 1H); 5,3–5,6 (s_{br} , 1H); 7,18–7,19 (m, 2H); 7,39 (m, 1H); 7,5–8,2 (s_{br} , 1H)	220/222/224	83–86	

Comp. N.º	Datos de ^1H -RMN: ppm (multiplicidad/cantidad de Hs)	MS $[\text{M}+\text{H}]^+$	Punto de fusión (°C)	Datos de LCMS
7.031	0,98–1,02+1,08–1,12 (2d, 3H); 1,13–1,18 (2t, 3H); 2,63–2,68 + 2,70–2,78 (2dd, 1H); 2,94–3,10+3,15–3,21 (m, 1H), 3,25–3,31 + 3,71–3,78 (2q, 2H); 5,0–5,5 (s_{br} , 1H); 7,16–7,19 (m, 2H); 7,34–7,36 (m, 1H)	248/250/252	líquido	
7.033	1,03–1,07 (d, 3H); 1,13–1,19 (m, 6H); 2,61–2,68 + 2,94–3,03 (2dd, 2H); 3,21–3,31 (m, 1H), 3,78–3,84 (m, 1H); 5,2 (s_{br} , 1H); 7,14–7,18 (m, 2H); 7,35–7,36 (m, 1H)	262/264/266	líquido	
7.059	0,82–0,89 (t, 3H); 1,12–1,27 (m, 2H); 1,49–1,58 (m, 1H); 1,63–1,72 (m, 1H); 3,05–3,10 (dd, 1H); 3,12–3,18 (dd, 1H); 3,47 (s, 3H), 3,50–3,51 (m, 1H); 5,0–5,50 (s_{br} , 1H); 7,14–7,16 (m, 1H); 7,21–7,25 (m, 1H); 7,37–7,39 (m, 1H)	262/264/266	líquido	
8.003	1,21 (d, 3H, CH_3), 1,52–1,59 (m, 1H, CH_2), 1,68–1,76 (m, 1H, CH_2), 2,80–2,83 (m, 2H, CH_2), 3,06–3,13 (m, 1H, CH), 1,45 (s, 1H, NH), 7,29 (s, 2H, Ar-H)		líquido	

Comp. N.º	Datos de ¹ H-RMN: ppm (multiplicidad/cantidad de Hs)	MS [M+H] ⁺	Punto de fusión (°C)	Datos de LCMS
8.040	1,74–1,82 (m, 2H, CH ₂), 2,92–3,01 (m, 4H, CH ₂ –CH ₂), 3,55 (s, 3H, CH ₃), 5,60 (s, 1H, NH), 7,29 (s, 2H, Ar–H)		líquido	
8.057		236	líquido	

Ejemplos de formulación para los compuestos de la fórmula I:

Ejemplo F–1.1 a F–1.2: Concentrados emulsionables

5	Componentes	F–1.1	F–1.2
	Compuesto de las Tablas 1–6	25%	50%
	dodecilmencensulfonato de calcio	5%	6%
	polietilenglicoléter de aceite de ricino		
10	(36 mol de unidades de etilenoxi)	5%	–
	tributilfenolpolietilenglicoléter		
	(30 mol unidades de etilenoxi)	–	4%
	ciclohexanona	–	20%
	mezcla de xileno	65%	20%
15			

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

Ejemplo F-2: Concentrado emulsionable

Componentes		F-2
5	Compuesto de las Tablas 1-6	10%
	octilfenolpolietilenglicoléter	
	(4 a 5 mol unidades de etilenoxi)	3%
	dodecilbencensulfonato de calcio	3%
	poliglicoléter de aceite de ricino	
10	(36 mol unidades de etilenoxi)	4%
	ciclohexanona	30%
	mezcla de xileno	50%

Se pueden preparar emulsiones en cualquier concentración deseada diluyendo
 15 estos concentrados con agua.

Ejemplos F-3.1 a F-3.4: Soluciones

Componentes		F-3.1	F-3.2	F-3.3	F-3.4
20	Compuesto de Tablas 1-6	80%	10%	5%	
	95%				
	propilenglicolmonometiléter	20%	—	—	—
	polietilenglicol (masa molecular				
25	relativa: 400 unidades de masa atómica)	—	70%	—	—
	N-metilpirrolid-2-ona		—	20%	—
	—				
	aceite de coco epoxidado	—	—		1%
	5%				

bencina (rango de ebullición: 160–190°) — — 94% —

Las soluciones son apropiadas para usar en la forma de microgotas.

5 Ejemplos F–4.1 a F–4.4: Granulados

Componentes		F-4.1	F-4.2	F-4.3	F-4.4	
10	Compuesto de Tablas 1-6	5%		10%	8%	
	21%					
	caolín	94%	-		79%	
	54%					
	ácido silícico muy disperso	1%	-		13%	7%
15	attapulgita		-		90%	-
	18%					

El nuevo compuesto se disuelve en diclorometano, la solución se rocía en el portador y el solvente se elimina luego por destilación al vacío.

Ejemplos F–5.1 y F–5.2: Polvos

20	Componentes		F–5.1	F–5.2
25	Compuesto de Tablas 1–6	2%		5%
	ácido silícico muy disperso	1%		5%
	talco		97%	—
	caolín	—		90%

Se obtienen polvos listos para usar mezclando íntimamente todos los componentes.

Ejemplos F-6.1 a F-6.3: Polvos humectables

5				
	Componentes	F-6.1	F-6.2	F-6.3
	Compuesto de Tablas 1-6	25%	50%	75%
	ligninsulfonato de sodio	5%	5%	—
10	laurilsulfato sódico	3%	—	5%
	diisobutilnaftalensulfonato de sodio	—	6%	10%
	octilfenolpolietilenglicoléter (7 a 8 mol unidades de etilenoxi)	—	2%	—
	ácido silícico muy disperso	5%	10%	10%
15	caolín	62%	27%	—

Todos los componentes se mezclan y la mezcla se tritura cuidadosamente en un molino apropiado para dar polvos humectables que se pueden diluir con agua en suspensiones de cualquier concentración.

20 Ejemplo F7: Concentrado fluido para tratamiento de semillas

Compuesto de Tablas 1-6	40 %
propilenglicol	5 %
copolímero de butanol OP/OE	2 %
triestirenfenol con 10-20 moles de EO	2 %
1,2-benzisotiazolin-3-ona (en forma de una solución al 20% en agua)	0,5 %
sal de calcio de pigmento monoazoico	5 %

aceite siliconado (en forma de una emulsión al 75 % en agua)	0,2 %
agua	45,3 %

El ingrediente activo finamente triturado se mezcla íntimamente con los coadyuvantes, dando un concentrado en suspensión a partir del cual se pueden obtener suspensiones de cualquier dilución deseada por dilución con agua. Usando estas diluciones, se pueden tratar y proteger plantas vivas y material de propagación vegetal

5 contra la infestación por microorganismos, por rociado, vertido o inmersión.

EJEMPLOS BIOLÓGICOS: ACCIÓN FUNGICIDA:

Ejemplo B-1: Acción contra Botrytis cinerea – ensayo de crecimiento fúngico

Las conidias del hongo provenientes del almacenamiento criogénico se mezclaron directamente en el caldo de nutrientes (PDB caldo de dextrosa de papa). Después de

10 colocar una solución (DMSO) de los compuestos de ensayo (0,002% de ingrediente activo) en una placa de microtitulación (formato de 96 pocillos) se añadió el caldo de nutrientes que contiene las esporas fúngicas. Las placas de ensayo se incubaron a 24 °C y se midió la inhibición del crecimiento en forma fotométrica después 3–4 días. La actividad de un compuesto se expresó como inhibición del crecimiento fúngico (0 = no

15 inhibición del crecimiento, tasas de 80% a 99% significan buena a muy buena inhibición, 100 % = inhibición completa).

Los compuestos 1.001, 1.002, 1.003, 1.015, 1.031, 1.032, 1059 y 2.003 muestran muy buena actividad en este ensayo ($\geq 80\%$ inhibición).

Ejemplo B-2: Acción contra Mycosphaerella arachidis (mancha de la hoja temprana de la

20 nuez; Cercospora arachidicola [anamorfo]) – ensayo de crecimiento fúngico

Las conidias del hongo provenientes del almacenamiento criogénico se mezclaron directamente en el caldo de nutrientes (PDB caldo de dextrosa de papa). Después de colocar una solución (DMSO) de los compuestos de ensayo (0,002% de ingrediente activo) en una placa de microtitulación (formato de 96 pocillos) se añadió el caldo de

25 nutrientes que contiene las esporas fúngicas. Las placas de ensayo se incubaron a 24°C y

se midió la inhibición del crecimiento en forma fotométrica después 6–7 días. La actividad de un compuesto se expresó como inhibición del crecimiento fúngico (0 = no inhibición del crecimiento, tasas de 80% a 99% significan buena a muy buena inhibición, 100 % = inhibición completa).

- 5 Los Compuestos 1001, 1002, 1003, 1015, 1031, 1032, 1059, 2003 y 1057 muestran muy buena actividad en este ensayo ($\leq 80\%$ de inhibición).

Ejemplo B-3: Acción contra *Septoria tritici* – ensayo de crecimiento fúngico

- Las conidias del hongo provenientes del almacenamiento criogénico se mezclaron directamente en el caldo de nutrientes (PDB caldo de dextrosa de papa). Después de
10 colocar una solución (DMSO) de los compuestos de ensayo (0,002% ingrediente activo) en una placa de microtitulación (formato de 96 pocillos) se añadió el caldo de nutrientes que contiene las esporas fúngicas. Las placas de ensayo se incubaron a 24°C y se determinó la inhibición del crecimiento en forma fotométrica después de 72 horas. La actividad de un compuesto se expresó como inhibición del crecimiento fúngico (0 = no
15 inhibición del crecimiento, tasas de 80% a 99% significan buena a muy buena inhibición, 100 % = inhibición completa).

Compuestos 1001, 1002, 1003, 1015, 1031, 1032, 1059, 2,003 y 1057 muestran muy buena actividad en este ensayo ($\leq 80\%$ inhibición).

Ejemplo B-4: Acción contra *Tapesia yellundae* – ensayo de crecimiento fúngico

- 20 Las conidias del hongo provenientes del almacenamiento criogénico se mezclaron directamente en el caldo de nutrientes (PDB caldo de dextrosa de papa). Después de colocar una solución (DMSO) de los compuestos de ensayo (0,002% de ingrediente activo) en una placa de microtitulación (formato de 96 pocillos) se añadió el caldo de nutrientes que contiene las esporas fúngicas. Las placas de ensayo se incubaron a 24°C y
25 se midió la inhibición del crecimiento en forma fotométrica después 6–7 días. La actividad de un compuesto se expresó como inhibición del crecimiento fúngico (0 = no inhibición del

crecimiento, tasas de 80% a 99% significan buena a muy buena inhibición, 100 % = inhibición completa).

El compuesto 1001 muestra muy buena actividad en este ensayo ($\leq 80\%$ inhibición).

5 Ejemplo B-5: Acción contra *Monographella nivalis* (anamorfo: *Fusarium nivale*, *Microdochium nivale*; moho de la nieve) – ensayo de crecimiento fúngico

Las conidias del hongo provenientes del almacenamiento criogénico se mezclaron directamente en el caldo de nutrientes (PDB caldo de dextrosa de papa). Después de colocar una solución (DMSO) de los compuestos de ensayo (0,002% ingrediente activo) en una placa de microtitulación (formato de 96 pocillos) se añadió el caldo de nutrientes que contiene las esporas fúngicas. Las placas de ensayo se incubaron a 24 °C y se midió la inhibición del crecimiento en forma fotométrica después 72 horas (0 = no inhibición del crecimiento, tasas de 80% a 99% significan buena a muy buena inhibición, 100 % = inhibición completa).

15 Compuestos 1001, 1002, 1003, 1015, 1031, 1032, 1059 y 2,003 muestran muy buena actividad en este ensayo ($\leq 80\%$ inhibición).

El compuesto 1057 muestra buena actividad en este ensayo ($\leq 50\%$ de inhibición).

Ejemplo B-6: Acción contra *Rhizoctonia solani* – ensayo de crecimiento fúngico

Fragmentos de micelios de un cultivo líquido recién crecido del hongo se mezclaron directamente en el caldo de nutrientes (PDB caldo de dextrosa de papa). Después de colocar una solución (DMSO) de los compuestos de ensayo (0,002% de ingrediente activo) en una placa de microtitulación (formato de 96 pocillos) se añadió el caldo de nutrientes que contiene las esporas fúngicas. Las placas de ensayo se incubaron a 24°C y se midió la inhibición del crecimiento en forma fotométrica después 3–4 días. La actividad de un compuesto se expresó como inhibición del crecimiento fúngico (0 = no inhibición del crecimiento, tasas de 80% a 99% significan buena a muy buena inhibición, 100 % = inhibición completa).

El compuesto 2003 muestra muy buena actividad en este ensayo ($\leq 80\%$ de inhibición).

El compuesto 1003 muestra buena actividad en este ensayo ($\leq 50\%$ de inhibición).

Ejemplo B-7: Acción contra *Erysiphe graminis* f.sp. *tritici* (oídio del trigo)

5 Segmentos de hoja de trigo se colocaron en agar en placas multipocillo (formato de 24 pocillos) y se rociaron con soluciones de ensayo (0,02% de ingrediente activo). Después de secar, los discos de hojas se inocularon con una suspensión de esporas del hongo. Después de la incubación apropiada se evaluó la actividad de un compuesto 7 días después de la inoculación como actividad fungicida preventiva.

10 Los compuestos 1001, 1002, 1003, 1015, 1031, 1032, 1033, 1059 y 2003 muestran muy buena actividad en este ensayo ($\leq 80\%$ de inhibición).

Ejemplo B-8: Acción protectora contra *Puccinia recondita* (roya anaranjada) en trigo

Segmentos de hoja de trigo se colocaron en agar en placas multipocillo (formato de 24 pocillos) y se rociaron con soluciones de ensayo (0,02% de ingrediente activo).
15 Después de secar, los discos de hojas se inocularon con una suspensión de esporas del hongo. Después de la incubación apropiada se evaluó la actividad de un compuesto 8 días después de la inoculación como actividad fungicida preventiva.

Los compuestos 1001, 1002, 1003, 1015, 1059 y 2003 muestran muy buena actividad en este ensayo ($\leq 80\%$ de inhibición).

20 Los compuestos 1032 y 1057 muestran buena actividad en este ensayo ($\leq 50\%$ de inhibición).

Ejemplo B-9: Acción curativa contra *Puccinia recondita* (roya anaranjada) en trigo

Segmentos de hoja de trigo se colocaron en agar en placas multipocillo (formato de 24 pocillos) y se inocularon con una suspensión de esporas del hongo. Un día después
25 de la inoculación los segmentos de hoja se rociaron con soluciones de ensayo (0,02% de

ingrediente activo). Después de la incubación apropiada se evaluó la actividad de un compuesto 8 días después de la inoculación como actividad fungicida curativa.

Los compuestos 1002 y 1003 muestran muy buena actividad en este ensayo ($\leq 80\%$ de inhibición).

- 5 El compuesto 1015 muestra buena actividad en este ensayo ($\leq 50\%$ de inhibición).

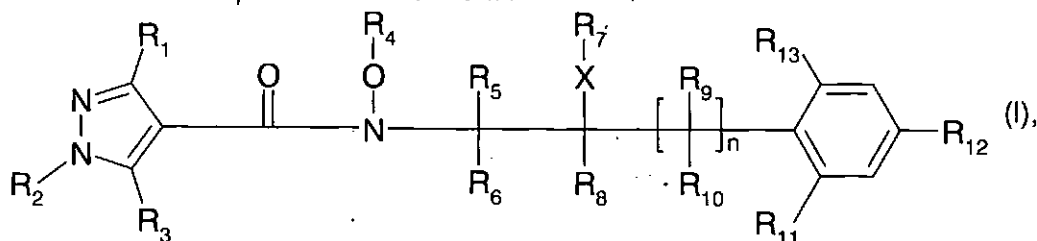
Ejemplo B-10: Acción contra *Pyrenophora teres* (mancha reticular) en cebada

- 10 Segmentos de hoja de cebada se colocaron en agar en placas multipocillo (formato de 24 pocillos) y se rociaron con soluciones de ensayo (0,02% de ingrediente activo). Después de secar, los discos de hojas se inocularon con una suspensión de esporas del hongo. Después de la incubación apropiada se evaluó la actividad de un compuesto 4 días después de la inoculación como actividad fungicida preventiva.

Los compuestos 1001, 1002, 1003, 1015, 1031, 1032, 1033, 1059 y 1057 muestran muy buena actividad en este ensayo ($\leq 80\%$ de inhibición).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I



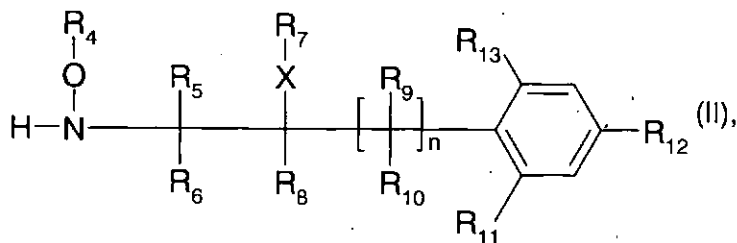
donde

- 5 R_1 es alquilo C_1-C_4 o haloalquilo C_1-C_4 ;
 R_2 es alquilo C_1-C_4 ;
 R_3 es hidrógeno o halógeno;
 R_4 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o halogenalquilo C_1-C_4 ;
 R_5 , R_6 , R_8 , R_9 y R_{10} son, de modo independiente entre sí, hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-
10 C_4 o haloalquilo C_1-C_4 ;
 R_7 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_3-C_6 ;
 R_{11} es hidrógeno, halógeno o alquilo C_1-C_6 ;
 R_{12} es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_3-C_6 , cicloalquil C_3-
 C_6 -alquinilo C_3-C_6 , halofenoxi, halofenil-alquinilo C_3-C_6 , $C(\text{alquil } C_1-C_4)=NO$ -alquilo C_1-
15 C_4 , haloalquilo C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , haloalquenilo C_2-C_6 o haloalqueniloxi C_2-C_6 ;
 R_{13} es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 ;
X es oxígeno, azufre o está ausente; con la condición de que R_7 sea diferente de
halógeno si X es oxígeno o azufre;
n es 0 o 1; y sales/isómeros/isómeros estructurales/estereoisómeros/diastereoisómeros/
20 enantiómeros/tautómeros y N-óxidos de aquellos compuestos agronómicamente
aceptables.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R_1 es difluormetilo, trifluormetilo o metilo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R_2 es metilo.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R_3 es hidrógeno o flúor.
5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R_4 es hidrógeno, metilo o etilo.
- 5 6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R_4 es metilo.
7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R_5 es hidrógeno o metilo.
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde n es 0.
9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde X es oxígeno.
- 10 10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R_8 , R_9 y R_{10} son hidrógeno.
11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R_{11} , R_{12} y R_{13} es hidrógeno o cloro.
12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R_{12} es cloro o alquilo
- 15 C_1-C_4 .
13. Un compuesto de la fórmula II



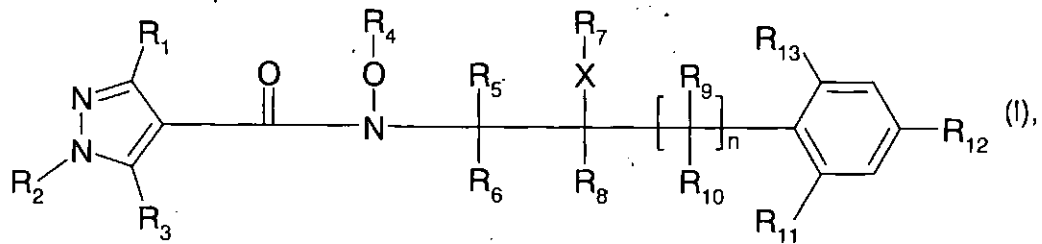
- donde R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , X , R_8 , R_9 , R_{10} , n , R_{11} , R_{12} y R_{13} son como se definen en la fórmula I
- 20 en la reivindicación 1.

14. Un método de control o prevención de una infestación de plantas útiles por microorganismos fitopatógenos, donde un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 o una composición que comprende este compuesto como ingrediente activo, se aplica a las plantas, a sus partes o a sus locus.

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

RESUMEN

Los compuestos de la fórmula I

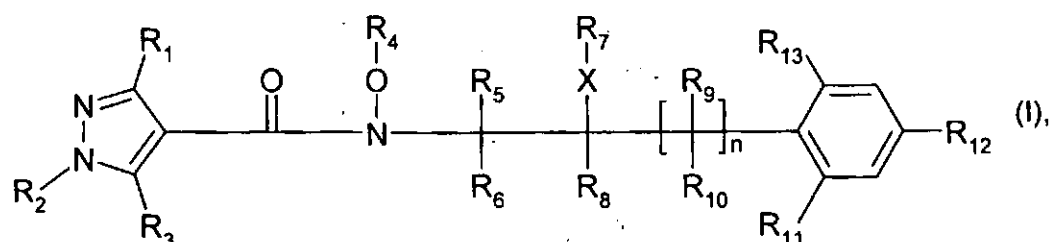


en la que los sustituyentes son como se definen en la reivindicación 1, son apropiados
5 para usar como microbiocidas.

**REIVINDICACIONES
MODIFICADAS BAJO EL
ARTÍCULO 19 DEL PCT**

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound of formula I



wherein

R₁ is C₁-C₄alkyl or C₁-C₄haloalkyl;

R₂ is C₁-C₄alkyl;

R₃ is hydrogen or halogen;

R₄ is hydrogen, C₁-C₄alkyl or C₁-C₄halogenalkyl;

R₅, R₆, R₈, R₉ and R₁₀ are, independently from each other, hydrogen, halogen, C₁-C₄alkyl or C₁-C₄haloalkyl;

R₇ is hydrogen, halogen, C₁-C₄alkyl, C₂-C₆alkenyl or C₃-C₆alkinyl;

R₁₁ is hydrogen, halogen or C₁-C₆alkyl;

R₁₂ is hydrogen, halogen, C₁-C₆alkyl, C₂-C₆alkenyl, C₃-C₆alkinyl, C₃-C₆cycloalkyl-C₃-C₆alkinyl, halophenoxy, halophenyl-C₃-C₆alkinyl, C(C₁-C₄alkyl)=NO-C₁-C₄alkyl, C₁-C₆haloalkyl, C₁-C₆haloalkoxy, C₂-C₆haloalkenyl, or C₂-C₆haloalkenyloxy;

R₁₃ is hydrogen, halogen, C₁-C₆alkyl;

X is oxygen, sulfur or absent; with the proviso that R₇ is different from halogen if X is oxygen or sulfur;

n is 0 or 1; and agronomically acceptable salts/stereoisomers/diastereoisomers/enantiomers/tautomers and N-oxides of those compounds.

2. A compound according to claim 1, wherein R₁ is difluoromethyl, trifluoromethyl or methyl.

3. A compound according to claim 1, wherein R₂ is methyl.

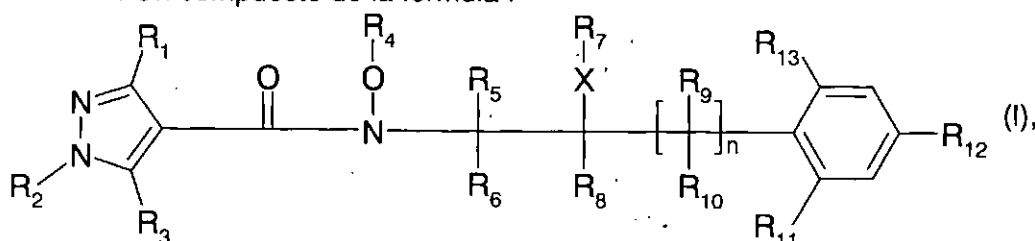
4. A compound according to claim 1, wherein R₃ is hydrogen or fluoro.

5. A compound according to claim 1, wherein R₄ is hydrogen, methyl or ethyl.

6. A compound according to claim 1, wherein R_4 is methyl.
7. A compound according to claim 1, wherein R_5 is hydrogen or methyl.
8. A compound according to claim 1, wherein n is 0.
9. A compound according to claim 1, wherein X is oxygen.
10. A compound according to claim 1, wherein R_8 , R_9 and R_{10} are hydrogen.
11. A compound according to claim 1, wherein R_{11} , R_{12} and R_{13} is hydrogen or chloro.
12. A compound according to claim 1, wherein R_{12} is chloro or C_1 - C_4 alkyl.
13. A method of controlling or preventing infestation of useful plants by phytopathogenic microorganisms, wherein a compound of formula I according to claim 1 or a composition, comprising this compound as active ingredient, is applied to the plants, to parts thereof or the locus thereof.
14. A composition for controlling and protecting against phytopathogenic microorganisms, comprising a compound of formula I according to claim 1 and an inert carrier.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I



donde

R_1 es alquilo C_1-C_4 o haloalquilo C_1-C_4 ;

R_2 es alquilo C_1-C_4 ;

R_3 es hidrógeno o halógeno;

R_4 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o halogenalquilo C_1-C_4 ;

R_5 , R_6 , R_8 , R_9 y R_{10} son, de modo independiente entre sí, hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_4 o haloalquilo C_1-C_4 ;

R_7 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_3-C_6 ;

R_{11} es hidrógeno, halógeno o alquilo C_1-C_6 ;

R_{12} es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_3-C_6 , cicloalquil C_3-C_6 -alquinilo C_3-C_6 , halofenoxi, halofenil-alquinilo C_3-C_6 , $C(\text{alquil } C_1-C_4)=NO$ -alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , haloalquenilo C_2-C_6 o haloalqueniloxi C_2-C_6 ;

R_{13} es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 ;

X es oxígeno, azufre o está ausente; con la condición de que R_7 sea diferente de halógeno si X es oxígeno o azufre;

n es 0 o 1; y sales/estereoisómeros/diastereoisómeros/enantiómeros/tautómeros y N-óxidos de aquellos compuestos agronómicamente aceptables.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R_1 es difluormetilo, trifluormetilo o metilo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R_2 es metilo.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R_3 es hidrógeno o flúor.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R_4 es hidrógeno, metilo o etilo.
6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R_4 es metilo.
7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R_5 es hidrógeno o metilo.
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde n es 0.
9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde X es oxígeno.
10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R_8 , R_9 y R_{10} son hidrógeno.
11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R_{11} , R_{12} y R_{13} es hidrógeno o cloro.
12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R_{12} es cloro o alquilo C_1-C_4 .
13. Un método de control o prevención de una infestación de plantas útiles por microorganismos fitopatógenos, donde un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 o una composición que comprende este compuesto como ingrediente activo, se aplica a las plantas, a sus partes o a sus locus.
14. Una composición para control y protección contra microorganismos fitopatógenos, que comprende un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y un portador inerte.

000171

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**DIVISION DE NUEVAS CREACIONES****TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS**PATENTE DE INVENCION ____ PCT X MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO

INDUSTRIAL ____

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional:

(71) Solicitante(s) **SYNGENTA PARTICIPATIONS AG**(72) Inventor(es) **RAMYA RAJAN, HARALD WALTER, DANIEL STIERLI**(74) Apoderado: **DRA. MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**

(30) Prioridad	31)	No. Prioridad	32)	Fecha	(33)	País
		2764/DEL/2008		05/12/2008		IN
(85) Fecha inicio fase nacional:					(87)	Publicación internacional
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT						Fecha: 10/06/2010
Fecha de presentación de la solicitud: 01/12/2009						N° publicación: WO 2010/063700 A4
No. de solicitud PCT/EP2009/066119						

(54) Título: **NUEVAS PIRAZOL-4-N-ALCOXICARBOXAMIDAS COMO MICROBICIDAS**

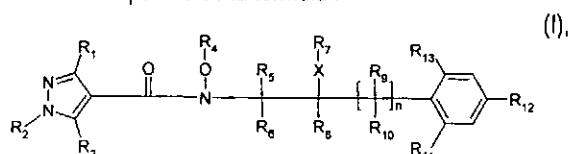


SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT

(21) N° de solicitud:	(51) Int. Cl.:
22) Fecha de solicitud:	(71) Solicitante(s) SYNGENTA PARTICIPATIONS AG
(30) Prioridad 31) N° Prioridad 32) Fecha 33) País 2764/DEL/2008 05/12/2008 IN	(72) Inventor(es) RAMYA RAJAN HARALD WALTER DANIEL STIERLI
	(74) Apoderado: MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO
(85) Fecha limite inicio fase nacional: (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 01/12/2009 N° de solicitud PCT/EP2009/066119	(87) Publicación internacional Fecha: 10/06/2010 N° publicación: WO 2010/063700 A4
(54) Título: NUEVAS PIRAZOL-4-N-ALCOXICARBOXAMIDAS COMO MICROBICIDAS	

Reivindicación(es):

1. Un compuesto de la fórmula I



donde

R₁ es alquilo C₁–C₄ o haloalquilo C₁–C₄;

R₂ es alquilo C₁–C₄;

R₃ es hidrógeno o halógeno;

R₄ es hidrógeno, alquilo C₁–C₄ o halogenoalquilo C₁–C₄;

R₅, R₆, R₈, R₉ y R₁₀ son, de modo independiente entre sí, hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄:

R₇ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₃-C₆;

R₁₁ es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁–C₆;

R₁₂ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁–C₆, alquenilo C₂–C₆,

alquínilo C₃-C₆, cicloalquil C₃-C₆-alquínilo C₃-C₆, halofenoxi, halofenil-alquínilo C₃-C₆, C(alquil C₁-C₄)=NO-alquilo C₁-C₄,

haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, haloalquenilo C₂-C₆ o haloalquenilo C₂-C₆;

R₁₃ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁–C₆;

X es oxígeno, azufre o está ausente; con la condición de que R₇ sea diferente de halógeno si X es oxígeno o azufre;

es 0 o 1; y sales/isómeros/isómeros
estructurales/estereoisómeros/diastereoisómeros/

enantiómeros/tautómeros y N-óxidos de aquellos compuestos agrónomicamente aceptables.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R₁ es difluormetilo, trifluormetilo o metilo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R_2 es metilo.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R₃ es hidrógeno o flúor.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R_4 es hidrógeno, metilo o etilo.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R_4 es metilo.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R_5 es hidrógeno o metilo.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde n es 0.

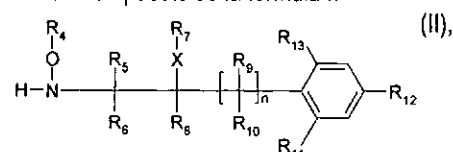
9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde X es oxígeno.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R_8 , R_9 y R_{10} son hidrógeno.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R_{11} , R_{12} y R_{13} es hidrógeno o cloro.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R_{12} es cloro o alquilo C_1-C_4 .

13. Un compuesto de la fórmula II



donde $R_4, R_5, R_6, R_7, X, R_8, R_9, R_{10}, n, R_{11}, R_{12}$ y R_{13} son como se definen en la fórmula I en la reivindicación 1.

14. Un método de control o prevención de una infestación de plantas útiles por microorganismos fitopatógenos, donde un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 o una composición que comprende este compuesto como ingrediente activo, se aplica a las plantas, a sus partes o a sus locus.

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



No. 11-067937- -00000-0000

Fecha: 2011-06-01 14:04:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 175



ADMISION A TRAMITE - NUEVAS CREACIONES

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

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

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

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

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

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

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

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

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

REFERENCIA	Radicación No.	11 067937
	Solicitud internacional	PCT/EP2009/066119
	Fecha inicio fase nacional	05/07/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

E 1 2 4 1 2

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

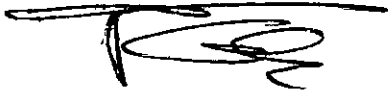
1. Con respecto al resumen y de conformidad con lo dispuesto en el artículo 31 D. 486 en el cual se establece que el resumen consiste en una síntesis de la divulgación técnica contenida en la solicitud de patente, debe adecuar el resumen a lo dispuesto en dicha norma, teniendo en cuenta que el extracto permitirá precisar el objeto de la invención, sus elementos característicos y el campo de aplicación.

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

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

Continúa en la página siguiente...

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



JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 11 AGO. 2011
adpa11