



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

República de Colombia
Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

PROPIEDAD INDUSTRIAL

Delegatura de Prop
División de Nuev

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-075263-00000-0000

Fecha: 2011-06-16 14:16:32 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 79

PCT SOLICITUD DE

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

PATENTE DE INVENCION
PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No.

11-75263

54. TITULO: DERIVADOS DE ISOXAZOL PARA EL USO COMO FUNGICIDAS

52. CLASIFICACION INTERNACIONAL: A01N 43/80, C07D 413/04, A61K 31/4406, A61P 31/10

71. SOLICITANTE: SYNGENTA PARTICIPATIONS AG

DOMICILIO: Schwarzwaldallee 215, CH-4058 Basilea - SUIZA

74. APODERADO: Dra. MARGARITA CASTELLANOS A.

22. BOGOTA, D.C.,

17-07-2011

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)

VER ANEXO # 1

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/EP2009/066966**

Fecha **11/12/2009**

Publicación Internacional No. **WO 2010/069882 A1**

Fecha **24/06/2010**

⑥

Título (54)

DERIVADOS DE ISOXAZOL PARA EL USO COMO FUNGICIDAS

⑦

Clasificación Internacional (51)

A01N 43/80, C07D 413/04, A61K 31/4406, A61P 31/10

⑧

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒ NO ☐

GB

17/12/2008

0823002,1

⑨

Comprobante de pago No.

11-0056164 y 11-0056165

Fecha

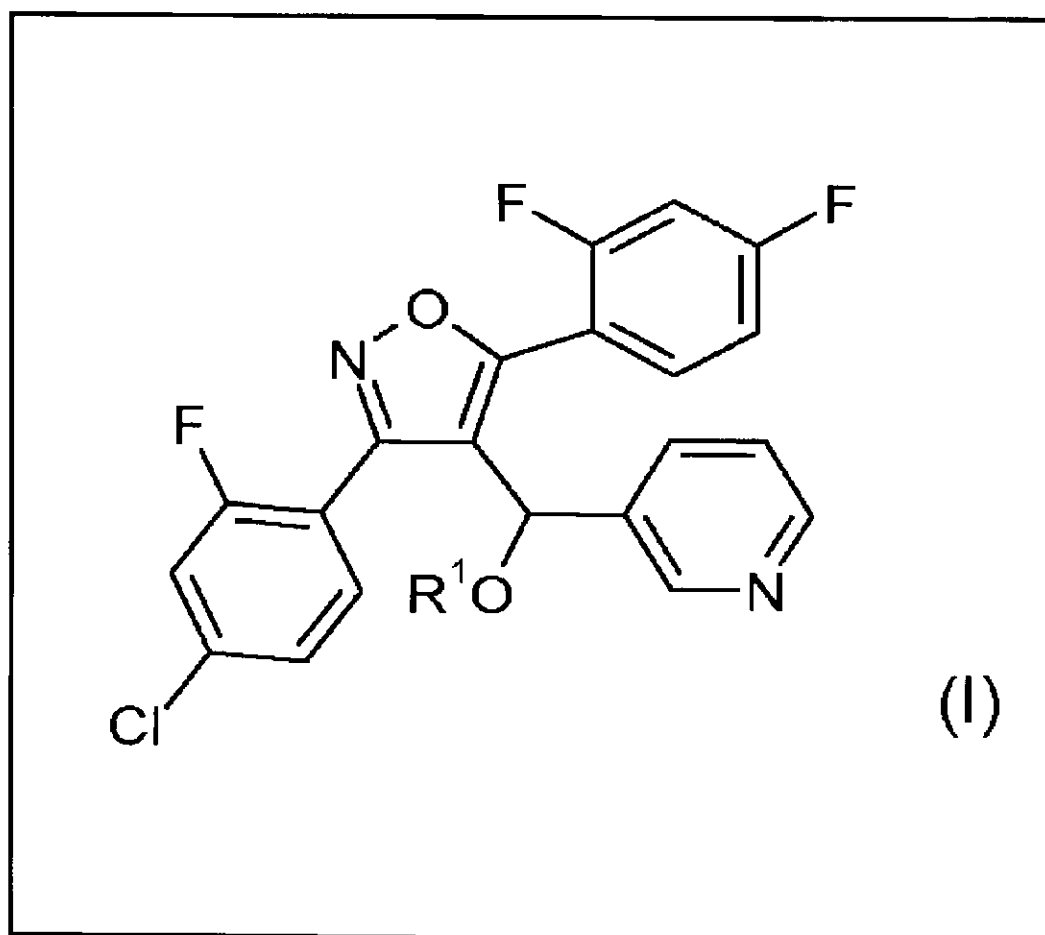
Junio 10 de 2011

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 acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso, junto con la sustitución del mismo a mi favor
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Tarjeta Propietario, Extracto para la publicación, Formas PCT/IB/306 (Notificación de un Cambio)

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.

5 JUN. 2011

CASTELLANOS & CO LTDA
ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A-09
Bogotá, D.C. – COLOMBIA

ANEXO # 1
INVENTORES

1. **CAMILLA CORSI**
Syngenta Crop Protection Münchwilen AG
Schaffhauserstrasse
CH-4332 STEIN
SUIZA
2. **SEBASTIAN VOLKER WENDEBORN**
Syngenta Crop Protection Münchwilen AG
Schaffhauserstrasse
CH-4332 STEIN
SUIZA
3. **CARLA BOBBIO**
Syngenta Crop Protection Münchwilen AG
Schaffhauserstrasse
CH-4332 STEIN
SUIZA
4. **JILALI KESSABI**
Syngenta Crop Protection Münchwilen AG
Schaffhauserstrasse
CH-4332 STEIN
SUIZA
5. **ULRICH JOHANNES HAAS**
Syngenta Crop Protection Münchwilen AG
Schaffhauserstrasse
CH-4332 STEIN
SUIZA
6. **PETER SCHNEITER**
Syngenta Crop Protection Münchwilen AG
Schaffhauserstrasse
CH-4332 STEIN
SUIZA
7. **VALERIA GRASSO**
Syngenta Crop Protection Münchwilen AG
Schaffhauserstrasse
CH-4332 STEIN
SUIZA

8. **SHY-FUH LEE**
228 Carbonera Avenue
Sunnyvale, CA 94086
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
9. **MICAH GLIEDT**
1225 Balboa Court
Sunnyvale, CA 94086
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

000000

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0056164

Bogotá D.C., Junio 10 de 2011 - 14:49:53

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	325116551	10/06/2011	34.843.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	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. 11-075263- -00000-0000

Fecha: 2011-06-16 14:16:32 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE/II Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 79

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

Junio 10 de 2011 - 14:49:59

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

000006

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0056165

Bogotá D.C., Junio 10 de 2011 - 14:49:53

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	325116551	10/06/2011	34.843.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. LUNDITARIO	Vr. CONCEPTO
3 50005-01-01	SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	27.000.00	81.000.00
				\$81.000.00

=====

SON: **OCHENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-075263- -00000-0000

Fecha: 2011-06-16 14:16:32 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 79

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

Junio 10 de 2011 - 14:49:53

COLOMBIA

PODER

El (los) Gregory W. Warren
 → SYNGENTA PARTICIPATIONS AG

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

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

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

Dado y firmado hoy 24 de Marzo de 2004

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

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

(Se requiere legalización consular)

POWER OF ATTORNEY

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

hereby grant(s) Power of Attorney to XIMENA CASTELLANOS A. and 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 ensings; 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

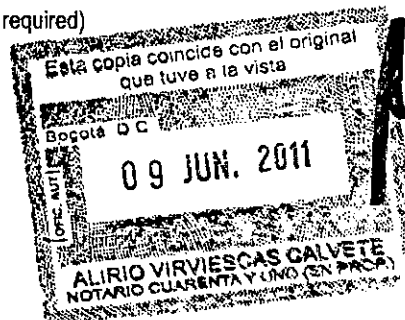
in Research Triangle Park, North Carolina 27709

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 6349 - Bogotá, Colombia
 Tels.: (571) 610 74 20 / 60 / 80 - Fax (571) 610 07 06 - e-mail: acastelli@mpst.net.co

XC/cm

COLOMBIA

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 Certificado: Syngenta Participations AG

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

(Ciudad) REsearch Triangle Park

(Estado) Carolina del Norte 27709

Hoy del 24 de Marzo de 2004

(Notario Público) LANEISHA C. HAYES

*Los documentos debe identificarse con fecha y origen.

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

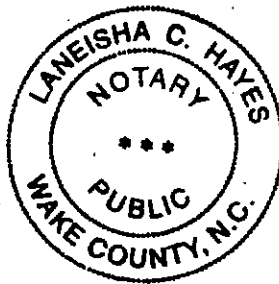
this 24th day of March of the year 2004

(Notary Public)

Laneisha C. Hayes

*Documents must be identified with date and origin

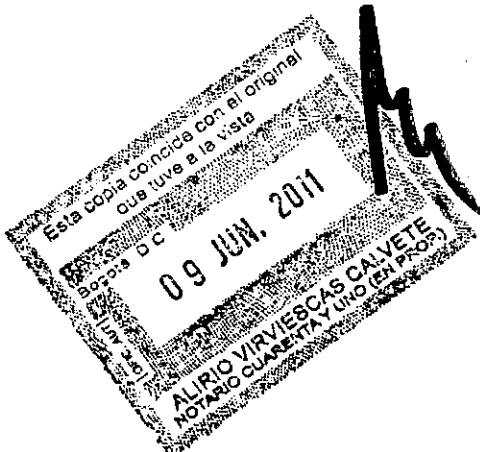
3/24/04- Research Triangle
Park, North Carolina
27709-
Syngenta Biotech, Inc.

**ALVARO CASTELLANOS M. & CIA.**

ABOGADOS COLOMBIA

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

XC/cm





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

Laura M. Riddick
Register Of Deeds

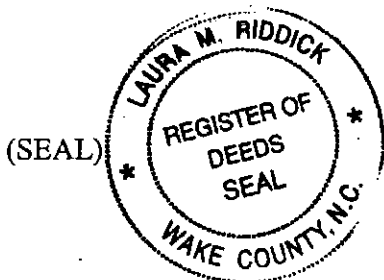
STATE OF NORTH CAROLINA

WAKE COUNTY

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

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

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

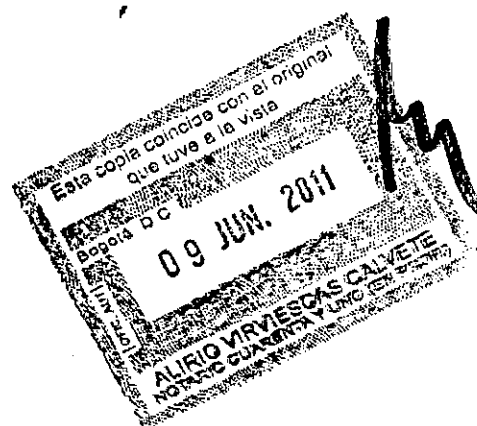


Laura M. Riddick

REGISTER OF DEEDS

Carolyn P.

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



Roberto S. Morales



-----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

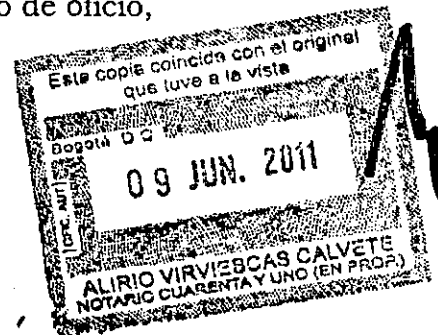
CONDADO DE WAKE

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 SUQUE 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)

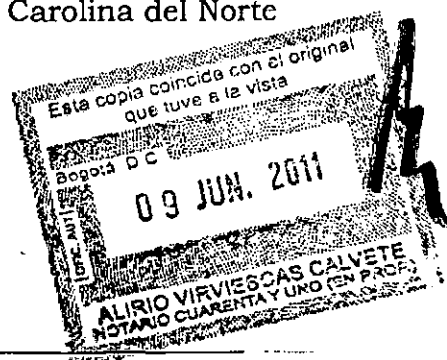
1. País: Estados Unidos de América
 2. Este documento público ha sido firmado por CARLA N. BROWN
 3. actuando en su carácter de Delegado del Registrador de Escrituras
 4. lleva el sello de Laura M. Riddick, Registrador de Escrituras
- Condado de Wake, Carolina del Norte

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

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

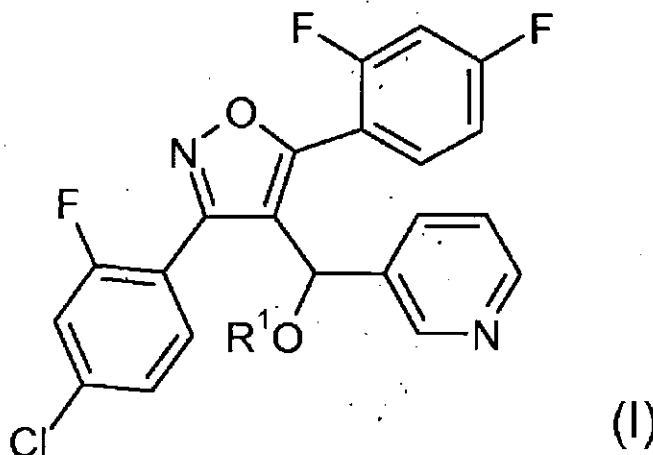
(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
24 June 2010 (24.06.2010)(10) International Publication Number
WO 2010/069882 A1

PCT

- (51) International Patent Classification:
A01N 43/80 (2006.01) *A61K 31/4406* (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01) *A61P 31/10* (2006.01)
- (21) International Application Number:
 PCT/EP2009/066966
- (22) International Filing Date:
 11 December 2009 (11.12.2009)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
 0823002.1 17 December 2008 (17.12.2008) GB
- (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): **CORSI, Camilla** [IT/CH]; Syngenta Crop Protection Mönchwil AG, Schaffhauserstrasse, CH-4332 Stein (CH). **WENDEBORN, Sebastian Volker** [DE/CH]; Syngenta Crop Protection Mönchwil AG, Schaffhauserstrasse, CH-4332 Stein (CH). **BOBBIO, Carla** [IT/CH]; Syngenta Crop Protection Mönchwil AG, Schaffhauserstrasse, CH-4332 Stein (CH). **KESSABI, Jilali** [IE/CH]; Syngenta Crop Protection Mönchwil AG, Schaffhauserstrasse, CH-4332 Stein (CH). **SCHNEITER, Peter** [CH/CH]; Syngenta Crop Protection Mönchwil AG, Schaffhauserstrasse, CH-4332 Stein (CH). **GRASSO, Valeria** [IT/CH]; Syngenta Crop Protection Mönchwil AG, Schaffhauserstrasse, CH-4332 Stein (CH). **HAAS, Ulrich**
- Johannes** [DE/CH]; Syngenta Crop Protection Mönchwil AG, Schaffhauserstrasse, CH-4332 Stein (CH).
- (74) Agent: **THWAITE, Jonathan**; Syngenta Crop Protection Mönchwil 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))

[Continued on next page]

(54) Title: ISOXAZOLE DERIVATIVES FOR USE AS FUNGICIDES



(57) Abstract: The present invention relates to isoxazole compounds of formula (I) having fungicidal activity, to agricultural compositions comprising them, and to the use of said compounds and compositions in agriculture for the control of microbial pests, particularly fungal pests, on plants.

WO 2010/069882 A1



-
- *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))*

Isoxazole Derivatives for Use as Fungicides

The present invention relates to isoxazole compounds having fungicidal activity, to agricultural compositions comprising them, and to the use of said compounds and
5 compositions in agriculture for the control of microbial pests, particularly fungal pests, on plants.

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

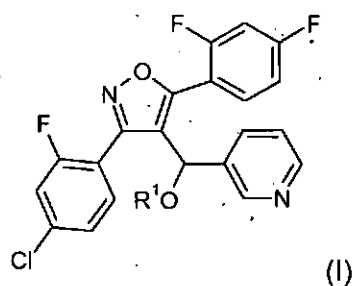
Fungicides are compounds, of natural or synthetic origin, which act to protect plants against damage caused by fungi, including oomycetes. Current methods of agriculture rely heavily
15 on the use of fungicides. In fact, some crops cannot be grown usefully without the use of fungicides. Using fungicides allows a grower to increase the yield of the crop and consequently, increase the value of the crop. Numerous fungicidal agents have been developed. However, the treatment of fungal infestations and infections continues to be a major problem. Furthermore, fungicide and antifungal drug resistance has become a
20 serious problem, rendering these agents ineffective for some agricultural and therapeutic uses. As such, a need exists for the development of new fungicidal and antifungal compounds (see, e.g., US Patent No. 6,673,827; See also US Patent No. 6,617,330 to Walter, which describes pyrimidin-4-enamine as fungicides).

International patent application WO2006/031631 refers to a series of isoxazole derivatives having fungicidal properties. There exists a need therefore for alternative methods of control of fungi. Preferably, new compounds may possess improved fungicidal properties, such as improved efficacy, improved selectivity, lower tendency to generate resistance or activity against a broader spectrum of fungi. Compounds may be more advantageously
30 formulated or provide more efficient delivery and retention at sites of action, or may be more readily biodegradable. Advantageous compounds or their degradation components may generally be less toxic.

It has surprisingly been found that the isoxazole compounds of the present invention exhibit unexpected fungicidal activity and are therefore suitable for use in agriculture as crop protection agents to combat or prevent fungal infestations, or to control other pests such as weeds, insects, or acarids that are harmful to crops.

5

Accordingly, in a first aspect, the present invention provides a compound of formula (I)



10 wherein R^1 is H or acyl, preferably H;

or an agrochemically acceptable salt thereof.

15 Acyl includes any readily hydrolysable acyl groups, and comprises, for example, $C(O)R^2$, $C(O)OR^2$, $C(O)NHR^2$ and $C(O)NR^2R^3$, wherein R^2 and R^3 are each independently selected from alkyl, alkenyl, alkynyl, heterocyclyl, aryl and heteroaryl. Acyl groups may be optionally substituted with one or more, for example 1, 2, 3 or 4, halo or OR^2 groups. Preferred acyl groups are acetyl, benzoyl and phenylacetyl.

20 Alkyl groups may be straight, branched or cyclic and contain 1 to 24 carbon atoms. Preferred alkyl groups may contain 1 to 10 carbon atoms, more preferably 1 to 6 carbons, even more preferably 1 to 4 carbon atoms. Representative alkyl groups include, for example, methyl, ethyl, isopropyl, n-propyl, n-butyl, t-butyl, t-amyl, 2,5-dimethylhexyl, cyclobutyl, cyclopropyl, cyclopentyl and cyclohexyl.

25

Heterocyclyl groups may contain from 3 to 10 ring-atoms up to 4 of which may be hetero-atoms such as nitrogen, oxygen and sulfur, and may be saturated or partially unsaturated. Examples of heterocyclyl groups are oxiranyl, azetidiny, tetrahydrofuranyl, thiolanyl,

pyrrolidinyl, pyrrolinyl, imidazolidinyl, imidazoliny, sulfolanyl, dioxolanyl, dihydropyranyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, dioxanyl, morpholinyl, dithianyl, thiomorpholinyl, piperazinyl, azepinyl, oxazepinyl, thiazepinyl, thiazolinyl and diazapanyl.

5 Aryl includes phenyl, naphthyl, anthracenyl and phenanthrenyl.

Heteroaryl groups may contain from 3 to 10 ring-atoms up to 4 of which may be hetero-atoms such as nitrogen, oxygen and sulfur. Examples of heteroaryl groups are furyl, thienyl, pyrrolyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, triazolyl, thiadiazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, tetrazolyl, triazinyl. In addition, the term heteroaryl includes fused heteroaryl groups, for example benzimidazolyl, benzoxazolyl, imidazopyridinyl, benzoxazinyl, benzothiazinyl, oxazolopyridinyl, benzofuranyl, quinolinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, benzothiazolyl, phthalimido, benzofuranyl, benzodiazepinyl, indolyl and isoindolyl.

15

Halo means fluoro, chloro, bromo or iodo.

20

The compounds of the invention include compounds of formula (I) as hereinbefore defined, polymorphs, and isomers thereof, including optical, geometric and tautomeric isomers, and isotopically-labeled compounds of formula (I).

25

Agrochemically acceptable salts possess a cation, which is known and accepted in the art for the formation of salts for agricultural or horticultural use. Preferably the salts are water-soluble.

30

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

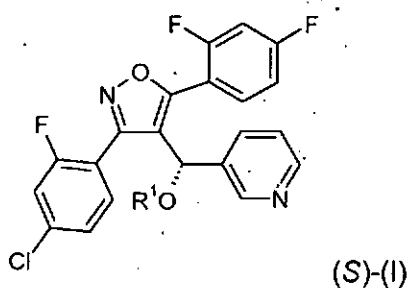
N-oxides are oxidised forms of tertiary amines or oxidised forms of nitrogen containing heteroaromatic compounds. They are described in many books for example in

"Heterocyclic N-oxides" by Angelo Albini and Silvio Pietra, CRC Press, Boca Raton, Florida, 1991.

In a preferred embodiment, the present invention provides a composition comprising a compound of formula (I), or an agrochemically acceptable salt thereof, and an agrochemically acceptable diluent or carrier. References to compounds of the invention herein shall be deemed to include both a compound of formula (I) and agrochemically acceptable salts thereof.

The compound of formula (I) exists as a racemate comprising (*R*) and (*S*)-enantiomers. The (*S*)-enantiomer has been found to have significantly greater fungicidal activity compared to the (*R*)-enantiomer.

Accordingly, in a preferred aspect, the present invention additionally provides the (*S*)-enantiomers of the compound of formula (I)



wherein R^1 is H or acyl, preferably H;
or an agrochemically acceptable salt thereof.

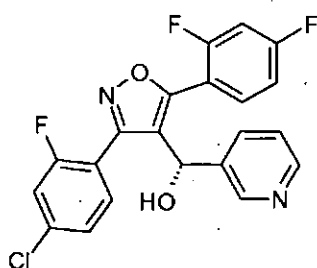
Accordingly, in a preferred aspect, there is provided a composition comprising a compound of formula (S)-(I), or an agrochemically acceptable salt thereof, and an agrochemically acceptable diluent or carrier.

Preferably, the compound of formula (S)-(I) is provided as a single enantiomer having an enantiomeric excess (e.e.) of at least 40%, for example, at least 50%, 60%, 70% or 80%,

- 5 -

preferably at least 90%, more preferably at least 95%, yet more preferably at least 98% and most preferably at least 99%.

Most preferably, the compound of formula (I) is (S)-[3-(4-chloro-2-fluorophenyl)-5-(2,4-difluorophenyl)isoxazol-4-yl]pyridin-3-yl-methanol (Example 2)



(S): Example 2

or an agrochemically acceptable salt thereof.

Preferably, the compound of Example 2 is provided as a single enantiomer having an enantiomeric excess (e.e.) of at least 40%, for example, at least 50%, 60%, 70% or 80%, preferably at least 90%, more preferably at least 95%, yet more preferably at least 98% and most preferably at least 99%.

The compounds and compositions of the present invention are useful for protecting plants against diseases that are caused by fungi, including oomycetes. The compounds of the invention can be used in the agricultural sector and related fields as active ingredients for controlling plant pests. The compounds of the invention can be used to inhibit or destroy the pests that occur on plants or parts of plants (fruit, blossoms, leaves, stems, tubers, roots) of different crops of useful plants, optionally while at the same time protecting also those parts of the plants that grow later e.g. from phytopathogenic micro-organisms.

The compounds and compositions of the present invention may be used 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.

In an additional aspect, the present invention provides a method of controlling or preventing infestation of cultivated plants by pathogenic microorganisms, comprising applying a compound of formula (I) or composition thereof to said plants, parts thereof or the locus thereof in an amount effective to control said microorganisms.

5

The compounds and compositions of the present invention may be used against phytopathogenic fungi, for example, those of the following classes: Fungi imperfecti (e.g. *Botrytis*, *Pyricularia*, *Heiminthosporium*, *Fusarium*, *Septoria*, *Cercospora* and *Alternaria*) and Basidiomycetes (e.g. *Rhizoctonia*, *Hemileia*, *Puccinia*). Additionally, they may also be used
10 against the Ascomycetes classes (e.g. *Venturia* and *Erysiphe*, *Podosphaera*, *Monilinia*, *Uncinula*) and of the Oomycetes classes (e.g. *Phytophthora*, *Pythium*, *Plasmopara*). Specific examples of fungi that may be treated include, but are not limited to, *Septoria tritici*, *Stagonospora nodorum*, *Phytophthora infestans*, *Botrytis cinerea*, *Sclerotinia homoeocarpa* and *Puccinia recondita*.

15

In a preferred embodiment of the invention, the compounds and compositions of the present invention are used against the fungal organism *Septoria tritici*.

20

The crops of useful plants to be protected typically comprise, for example, the following species of plants: cereals (wheat, barley, rye, oats, maize (including field corn, pop corn and sweet corn), rice, sorghum and related crops); beet (sugar beet and fodder beet); leguminous plants (beans, lentils, peas, soybeans); oil plants (rape, mustard, sunflowers); cucumber plants (marrows, cucumbers, melons); fibre plants (cotton, flax, hemp, jute);
25 vegetables (spinach, lettuce, asparagus, cabbages, carrots, eggplants, onions, pepper, tomatoes, potatoes, paprika, okra); plantation crops (bananas, fruit trees, rubber trees, tree nurseries), ornamentals (flowers, shrubs, broad-leaved trees and evergreens, such as conifers); as well as other plants such as vines, bushberries (such as blueberries), caneberries, cranberries, peppermint, rhubarb, spearmint, sugar cane and turf grasses including, for example, cool-season turf grasses (for example, bluegrasses (*Poa* L.), such
30 as Kentucky bluegrass (*Poa pratensis* L.), rough bluegrass (*Poa trivialis* L.), Canada bluegrass (*Poa compressa* L.) and annual bluegrass (*Poa annua* L.); bentgrasses (*Agrostis* L.), such as creeping bentgrass (*Agrostis palustris* Huds.), colonial bentgrass (*Agrostis*

- 7 -

tenius Sibth.), velvet bentgrass (*Agrostis canina* L.) and redtop (*Agrostis alba* L.); fescues (*Festuca* L.), such as tall fescue (*Festuca arundinacea* Schreb.), meadow fescue (*Festuca elatior* L.) and fine fescues such as creeping red fescue (*Festuca rubra* L.), chewings fescue (*Festuca rubra* var. *commutata* Gaud.), sheep fescue (*Festuca ovina* L.) and hard fescue (*Festuca longifolia*); and ryegrasses (*Lolium* L.), such as perennial ryegrass (*Lolium perenne* L.) and annual (Italian) ryegrass (*Lolium multiflorum* Lam.) and warm-season turf grasses (for example, Bermudagrasses (*Cynodon* L. C. Rich), including hybrid and common Bermudagrass; Zoysiagrasses (*Zoysia* Willd.), St. Augustinegrass (*Stenotaphrum secundatum* (Walt.) Kuntze); and centipedegrass (*Eremochloa ophiuroides* (Munro.) Hack.)).

The crops of useful plants also includes plants that have been rendered tolerant to herbicides like bromoxynil or classes of herbicides (such as 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 crops of useful plants also includes 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 from toxin-producing bacteria, especially those of the genus *Bacillus*.

The crops of useful plants also includes 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 the so-called "pathogenesis-related proteins" (PRPs, see e.g. European patent application EP 0,392,225). Examples of such

antipathogenic substances and transgenic plants capable of synthesising such antipathogenic substances are known, for example, from European patent applications EP 0,392,225 and EP 0,353,191, and International patent application WO 95/33818. 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.

In a preferred embodiment of the invention, the crops of useful plants are selected from cereals, rice, beets, leguminous plants, oil plants, cucumber plants, fibre plants, vegetables, plantation crops, ornamentals, vines, bushberries, caneberries, cranberries, peppermint, rhubarb, spearmint, sugar cane and turf grasses.

The compounds and compositions of the present invention can be applied to the crop area or plant to be treated, simultaneously or in succession with further compounds. These further compounds can be, for example, 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, plant growth regulators, plant activators 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.

The compounds of the present invention can be mixed with other fungicides, resulting in some cases in unexpected synergistic activities.

Mixing components which are particularly preferred are azoles such as azaconazole, bitertanol, propiconazole, difenoconazole, diniconazole, cyproconazole, epoxiconazole, fluquinconazole, flusilazole, flutriafol, hexaconazole, imazalil, imibenconazole, ipconazole, tebuconazole, tetraconazole, fenbuconazole, metconazole, myclobutanil, perfurazoate, penconazole, bromuconazole, pyrifenoxy, prochloraz, triadimefon, triadimenol, triflumizole or triticonazole; pyrimidinyl carbinols such as ancymidol, fenarimol or nuarimol; 2-amino-pyrimidine such as bupirimate, dimethirimol or ethirimol; morpholines such as dodemorph, fenpropidin, fenpropimorph, spiroxamin or tridemorph; anilinopyrimidines such as cyprodinil, pyrimethanil or mepanipyrim; pyrroles such as fenpiclonil or fludioxonil; phenylamides such as benalaxyl, furalaxyl, metalaxyl, R-metalaxyl, ofurace or oxadixyl; benzimidazoles such as

benomyl, carbendazim, debacarb, fuberidazole or thiabendazole; dicarboximides such as chlozolate, dichlozoline, iprodione, myclozoline, procymidone or vinclozolin; carboxamides such as carboxin, fenfuram, flutolanil, mepronil, oxycarboxin or thifluzamide; guanidines such as guazatine, dodine or iminoctadine; strobilurines such as azoxystrobin, kresoxim-methyl, metominostrobin, pyraclostrobin, picoxystrobin, SSF-129, methyl 2[(2-trifluoromethyl)-pyrid-6-yloxymethyl]-3-methoxy-acrylate or 2-[(.alpha.-(.alpha.-methyl-3-trifluoromethyl-benzyl)imino]-oxy)-o-tolyl]-glyoxylic acid-methylester-O-methyloxime (trifloxystrobin); dithiocarbamates such as ferbam, mancozeb, maneb, metiram, propineb, thiram, zineb or ziram; N-halomethylthio-dicarboximides such as captafol, captan, dichlofluanid, fluoromide, folpet or tolyfluanid; copper compounds such as Bordeaux mixture, copper hydroxide, copper oxychloride, copper sulfate, cuprous oxide, mancopper or oxine-copper; nitrophenol derivatives such as dinocap or nitrothal-isopropyl; organo phosphorous derivatives such as edifenphos, iprobenphos, isoprothiolane, phosdiphen, pyrazophos or toclofos-methyl; and other compounds of diverse structures such as acibenzolar-S-methyl, harpin, anilazine, blasticidin-S, chinomethionat, chloroneb, chlorothalonil, cymoxanil, dichlone, diclomezine, dicloran, diethofencarb, dimethomorph, dithianon, etridiazole, famoxadone, fenamidone, fentin, ferimzone, fluazinam, flusulfamide, fenhexamid, fosetyl-aluminium, hymexazol, kasugamycin, methasulfocarb, pencycuron, phthalide, polyoxins, probenazole, propamocarb, pyroquilon, quinoxyfen, quintozone, sulfur, triazoxide, tricyclazole, triforine, validamycin, (S)-5-methyl-2-methylthio-5-phenyl-3-phenylamino-3,5-di-hydroimidazol-4-one (RPA 407213), 3,5-dichloro-N-(3-chloro-1-ethyl-1-methyl-2-oxopropyl)-4-methylbenzamide (RH-7281), N-allyl-4,5-dimethyl-2-trimethylsilylthiophene-3-carboxamide (MON 65500), 4-chloro-4-cyano-N,N-dimethyl-5-p-tolylimidazole-1-sulfon-amide (IKF-916), N-(1-cyano-1,2-dimethylpropyl)-2-(2,4-dichlorophenoxy)-propionamide (AC 382042) or iprovalicarb (SZX 722).

The compounds of the present invention can be mixed with one or more systemically acquired resistance inducer ("SAR" inducer), alone or in combination with a fungicide as above. SAR inducers are known and described in, for example, US Patent No. 6,919,298. In general, a SAR inducer is any compound which has the ability to turn on resistance in a plant to a disease-causing agent, including, but not limited to a virus, a bacterium, a fungus, or combinations of these agents. In addition, an SAR inducer may induce resistance to insect feeding in a plant, as defined by Enyedi et al. (1992; Cell 70: 879-886). Exemplary

- 10 -

SAR inducers cover many structural families of compounds, but are united by their ability to induce a resistance to plant diseases and/or pest feeding. One class of SAR inducers is the salicylates. The commercial SAR inducers acibenzolar-s-methyl (available as Actigard® from Syngenta), harpin protein (available as Messenger™ from Eden Biosciences), yeast extract hydrolysate from *Saccharomyces cerevisiae* (available as Keyplex® 350-DP® from Morse Enterprises Limited, Inc. of Miami, Florida), and Oryzemat are useful in the present invention. Elicitors, including the Goemar products are another class of SAR inducers that can also be used. In addition, ethylene, its biosynthetic precursors, or ethylene releasing compounds such as Ethrel are considered SAR inducers of utility in this context.

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.

A preferred method of application of the compounds and compositions of the present invention 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 the present invention 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 such as rice, such granulates can be applied to the flooded rice field. The compounds and compositions of the present invention 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.

The term locus as used herein is intended to embrace the fields on which the treated crop plants are growing, or where the seeds of cultivated plants are sown, or the place where the seed will be placed into the soil. The term seed is intended to embrace plant propagating material such as cuttings, seedlings, seeds, and germinated or soaked seeds.

The term plant propagation material means the generative parts of a plant including seeds of all kinds (fruit, tubers, bulbs, grains etc), roots, rhizomes, cuttings, cut shoots and the like.

Plant propagation material may also include plants and young plants which are to be transplanted after germination or after emergence from the soil.

5 The compounds of the present invention may be used in unmodified form or, preferably, together with the adjuvants conventionally employed in the art of formulation. To this end they are conveniently formulated in known manner to as granules, wettable or soluble powders, emulsifiable concentrates, coatable pastes, dusts, flowables, directly sprayable or dilutable solutions, suspensions or emulsions, or as controlled release forms such as microcapsules. As with the type of the compositions, the methods of application, such as
10 spraying, atomizing, dusting, scattering, coating or pouring, are chosen in accordance with the intended objectives and the prevailing circumstances.

The compositions of the present invention and, if desired, a solid or liquid adjuvant, are prepared in known manner, typically by intimately mixing and/or grinding the compound with
15 extenders, e.g. solvents, solid carriers and, optionally, surface active compounds (surfactants).

Suitable carriers and adjuvants may be solid or liquid and correspond to the substances ordinarily employed in formulation technology, such as, e.g. natural or regenerated mineral
20 substances, solvents, dispersants, wetting agents, tackifiers, thickeners binding agents or fertilizers. Such carriers are for example described in WO 97/33890.

The agrochemical compositions 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
25 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.

30

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.

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

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

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

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

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

- 13 -

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

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

Microcapsules are typically droplets or granules of the active ingredient enclosed in an inert porous shell which allows escape of the enclosed material to the surroundings at controlled rates. Encapsulated droplets are typically 1 to 50 microns in diameter. The enclosed liquid typically constitutes 50 to 95% of the weight of the capsule and may include solvent in addition to the active compound. Encapsulated granules are generally porous granules with porous membranes sealing the granule pore openings, retaining the active species in liquid form inside the granule pores. Granules typically range from 1 millimetre to 1 centimetre and preferably 1 to 2 millimetres in diameter. Granules are formed by extrusion, agglomeration or prilling, or are naturally occurring. Examples of such materials are vermiculite, sintered clay, kaolin, attapulgite clay, sawdust and granular carbon. Shell or membrane materials include natural and synthetic rubbers, cellulosic materials, styrene-butadiene copolymers, polyacrylonitriles, polyacrylates, polyesters, polyamides, polyureas, polyurethanes and starch xanthates.

Other useful formulations for agrochemical applications include simple solutions of the active ingredient in a solvent in which it is completely soluble at the desired concentration, such as acetone, alkylated naphthalenes, xylene and other organic solvents. Pressurised sprayers, wherein the active ingredient is dispersed in finely-divided form as a result of vaporisation of a low boiling dispersant solvent carrier, may also be used.

Suitable agricultural adjuvants and carriers that are useful in formulating the compositions of the invention in the formulation types described above are well known to those skilled in the art.

5

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

30

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

- 15 -

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

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

In addition, further, other biocidally active ingredients or compositions may be combined with the compound of formula (I) and used in the methods of the invention and applied simultaneously or sequentially with the compound of formula (I). When applied simultaneously, these further active ingredients may be formulated together with the compound of formula (I) or mixed in, for example, the spray tank. These further biocidally active ingredients may be fungicides, herbicides, insecticides, bactericides, acaricides, nematocides and/or plant growth regulators.

- 16 -

Accordingly, the present invention provides a composition comprising a compound of formula (I) and (i) a fungicide, (ii) a herbicide, (iii) an insecticide, (iv) a bactericide, (v) an acaricide, (vi) a nematocide and/or (vii) a plant growth regulator.

- 5 Additionally, the present invention provides for the use of a composition in the methods of the present invention, said composition comprising a compound of formula (I) and (i) a fungicide, (ii) a herbicide, (iii) an insecticide, (iv) a bactericide, (v) an acaricide, (vi) a nematocide and/or (vii) a plant growth regulator.
- 10 The compounds and combinations of the present invention may also be used for controlling fungal infection (particularly by mold and mildew) of technical materials, including protecting technical material against attack of fungi and reducing or eradicating fungal infection of technical materials after such infection has occurred. Technical materials include, for example, organic and inorganic materials wood, paper, leather, natural and synthetic fibers,
- 15 composites thereof such as particle board, plywood, wall-board and the like, woven and non-woven fabrics, construction surfaces and materials, cooling and heating system surfaces and materials, ventilation and air conditioning system surfaces and materials, and the like. The compounds and combinations according to the present invention can be applied to such materials or surfaces in an amount effective to inhibit or prevent
- 20 disadvantageous effects such as decay, discoloration or mold in like manner as described above. Structures and dwellings constructed using or incorporating technical materials in which such compounds or combinations have been applied are likewise protected against attack by fungi.
- 25 Accordingly, in a further aspect, the present invention provides a method of controlling or preventing infestation of technical materials by pathogenic microorganisms, comprising applying a compound of formula (I) or composition thereof said technical materials, parts thereof or the locus thereof in an amount effective to control said microorganisms.
- 30 The compounds and combinations of the present invention may also be used in the treatment of fungal infections of human and animal subjects, such as horses, cattle, sheep, dogs, cats) for medical and veterinary purposes. Examples of such infections include Onychomycosis, sporotrichosis, hoof rot, jungle rot, *Pseudallescheria boydii*, *scopulariopsis*

- 17 -

or athletes foot, sometimes generally referred to as "white-line" disease, as well as fungal infections in immunocomprised patients such as AIDS patients and transplant patients. Thus, fungal infections may be of skin or of keratinaceous material such as hair, hooves, or nails, as well as systemic infections such as those caused by *Candida* spp., *Cryptococcus* neoformans, and *Aspergillus* spp., such as as in pulmonary aspergillosis and *Pneumocystis carinii* pneumonia. The compounds and combinations of the present invention may be combined with a pharmaceutically acceptable carrier and administered or applied to such subjects or infections (e.g., topically, parenterally) in an amount effective to treat the infection in accordance with known techniques.

Accordingly, in a further aspect, the present invention provides a method of treating a fungal infection in a subject in need thereof, comprising administering a compound of formula (I) or composition thereof to said subject in an amount effective to treat said fungal infection.

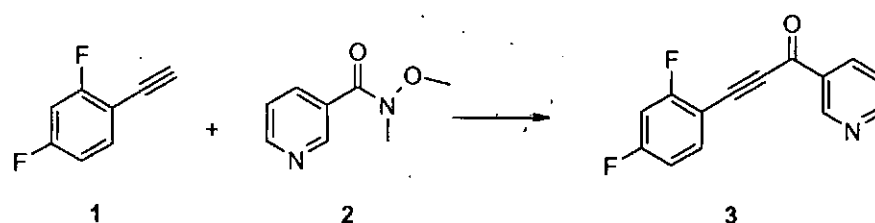
Compounds of formula (I) may be prepared using the methods below.

Isoxazoles in which $R^1 \neq H$ may be prepared from (I) ($R^1 = H$) using standard acylation or carbamylation conditions. For example, the acetate derivative of (I) ($R^1 = COCH_3$) may be synthesised from the alcohol (I) ($R^1 = H$) by reaction with acetic anhydride and pyridine in ether solvent at room temperature overnight. Acylations may be carried out using either acid anhydrides (e.g. acetic anhydride, propionic anhydride) or acid chlorides (e.g. benzoyl chloride) in the presence of an organic base in an inert solvent (e.g. ether, dichloromethane). Carbamoylations are effected by treating alcohols (I) with a strong base such as sodium hydride followed by a carbamoyl chloride (e.g. *N,N*-dimethylcarbamoyl chloride) in an inert solvent such as DMF (dimethylformamide).

Example 1: [3-(4-Chloro-2-fluorophenyl)-5-(2,4-difluorophenyl)isoxazol-4-yl]pyridin-3-yl-methanol

(i) Preparation of 3-(2,4-difluorophenyl)-1-pyridin-3-yl-propynone (3)

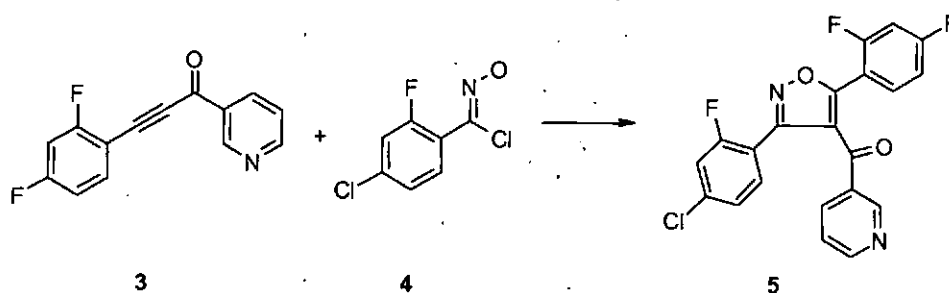
- 18 -



1-Ethynyl-2,4-difluorobenzene (24g, 0.17mol) was dissolved in THF (350ml) and the reaction mixture was cooled at -78°C . A solution of *n*-BuLi, 2.5 M in hexane, (76.5ml, 0.19mol) was added dropwise over 70 minutes maintaining the temperature below -70°C . The mixture was stirred at this temperature for a further 10 minutes after the addition was finished. A solution of the Weinreb amide 2 (prepared according to WO 05/097760, Letters in Organic Chemistry, 4, 20, 2007) (28.9g, 0.17mol) in THF (100ml) was added dropwise over 20 minutes to the solution above keeping the temperature below -70°C . The mixture was now warmed to -50°C obtaining a solution that was further stirred for 1 hour at this temperature. The reaction mixture was quenched with a saturated solution of ammonium chloride (100ml) and allowed to warm to room temperature. The reaction was then poured into a mixture of ethyl acetate/water. Successively, the aqueous phase was washed twice with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulphate, filtered and concentrated. The crude was recrystallised from diethyl ether obtaining 28g of the desired product. The mother liquors were concentrated and the residue was purified by column chromatography on alumina using a mixture of cyclohexane/ethyl acetate 3:1. Totally, 29.8g (70%) of brown compound were obtained. ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.02 (m, 1), 7.58 (m, 1), 7.71 (m, 1), 8.56 (m, 1) 8.90 (m, 1) and 9.48 ppm (m, 1). MS m/z : 244.0 (M+H).

(ii) Preparation of [3-(4-chloro-2-fluorophenyl)-5-(2,4-difluorophenyl)isoxazol-4-yl]pyridin-3-yl-methanone (5)

- 19 -



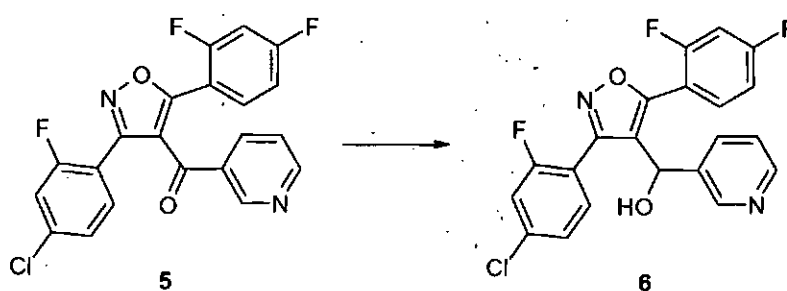
To a solution of 121g (697 mmol) of 2-fluoro-4-chloromethylbenzaldehyde oxime in 500ml of dimethyl formamide was added 93g (697 mmol) of N-chlorosuccinimide (see K.C. Liu, B. R. Shelton, and R. K. Howe, *J. Org. Chem.* 1980, 45, 3916). The reaction mixture was stirred at room temperature for two hours and then diluted with ethyl acetate. The ethyl acetate solution was washed with water, saturated sodium chloride and dried over magnesium sulfate. The drying agent was filtered off and solvent removed by rotoevaporation to give 130g (90%) of yellow crystalline 2-fluoro-4-chloro-N-hydroxybenzenecarboximidoyl chloride.

A mixture of 46.7g (0.22mol) of 2-fluoro-4-chloro-N-hydroxybenzenecarboximidoyl chloride, 42g (0.17mol) of 3-(2,4-difluorophenyl)-1-pyridin-3-yl-propynone (3), and 21.76g (0.26mol) of sodium bicarbonate in 500mL of isopropyl alcohol was heated at 85°C for 21 hours. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate and washed successively with saturated ammonium chloride, water, and saturate sodium chloride solution, and was dried over magnesium sulfate. The drying agent was filtered off and the ethyl acetate was removed by rotoevaporation. The crude was recrystallised from diethyl ether obtaining the desired product as a yellowish solid (50.28g, 70.2%).

¹H NMR (CDCl₃): δ 6.75 (m, 1), 7.05 (m, 2), 7.27 (m, 2), 7.67 (t, 1), 7.80 (m, 1), 8.03 (m, 1), 8.66 (m, 1) and 8.82 ppm (d, 1). MS m/z: 415 (M+H).

(iii) Preparation of [3-(4-chloro-2-fluorophenyl)-5-(2,4-difluorophenyl)isoxazol-4-yl]pyridin-3-yl-methanol (6)

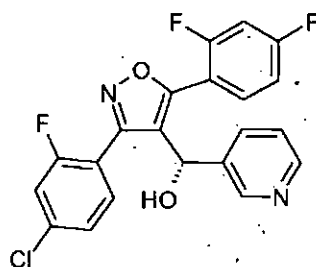
- 20 -



To a solution of 5 (26.5g, 63.9mmol) in a mixture of THF/methanol (400ml/40ml) at 0°C was added 2.42g (63.7mmol) of sodium borohydride. The mixture was stirred for 1.5 hours and then diluted with ethyl acetate. The ethyl acetate solution was washed with saturated sodium chloride solution and dried over magnesium sulfate. The drying agent was filtered off and the ethyl acetate was removed by rotoevaporation. The reaction mixture was purified by column chromatography using a mixture of heptane/ethyl acetate 1:1. The desired compound was obtained as white crystals (17.5g, 66%). mp= 138-140°C.

¹H NMR (CDCl₃): δ 4.19 (bs, 1), 5.89 (s, 1), 6.99 (m, 5), 7.28 (t, 1), 7.43 (d, 1), 7.59 (q, 1), and 8.19 (d, 1) and 8.23 ppm (d, 1). MS m/z: 417 (M+H).

Example 2: (S)-[3-(4-chloro-2-fluorophenyl)-5-(2,4-difluorophenyl)isoxazol-4-yl]pyridin-3-yl-methanol



Each enantiomer was isolated by preparative chromatography using the racemic mixture 6 as starting material.

Preparative method:

Column: 250x76 mm CHIRALPAK® AD 20 μm;

Mobil phase: n-heptane/ethanol 70/30 (v/v)

Flow rate: 270 ml/min

Detection: UV 280 nm

Temperature: 25°C

Analytical method:

- 5 Column: 250x4.6 mm CHIRALPAK® AD-H 5 µm;
Mobil phase: n-heptane/ethanol/diethylamine 70/30/0.1 (v/v/v)
Flow rate: 1 ml/min
Detection: UV 230 nm
Temperature: 25°C

10

The first eluting enantiomer had a retention time of 7.6 min ($[\alpha] = +58.07$, C= 0.025 M, THF) while the second enantiomer had a retention time of 9.9 min ($[\alpha] = -57.59$, C= 0.025 M, THF). The second eluting enantiomer is the (S)-enantiomer.

- 15 Biological Examples: The fungicidal properties of Example 2 were demonstrated in the following examples.

20 *Botrytis cinerea* (Gray mould): 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 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 hours. Example 2 gave at least 80% control of *Botrytis cinerea* at 200 ppm.

25 *Mycosphaerella arachidis* (syn. *Cercospora arachidicola*), Brown leaf spot of groundnut (peanut): 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 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
30 photometrically after 72 hours at 620nm. Example 2 gave at least 80% control of *Mycosphaerella arachidis* at 200 ppm.

- 22 -

Septoria tritici (leaf blotch): 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 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 hours. Example 2 gave at least 80% control of *Septoria tritici* at 200 ppm.

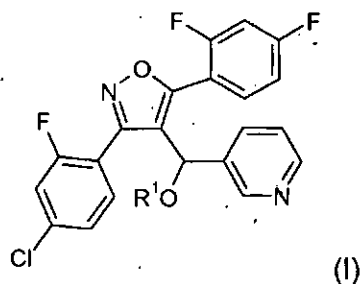
Monographella nivalis (syn. *Microdochium nivale*, *Fusarium nivale*), snow mould, foot rot of cereals: Conidia of the fungus from cryogenic storage were directly mixed into nutrient broth (PDB potato dextrose broth). After placing a (DMSO) solution of the test compounds into a microtiter plate (96-well 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 hours at 620nm. Example 2 gave at least 80% control of *Monographella nivalis* at 200 ppm.

Fusarium culmorum (root rot): 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 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 48 hours. Example 2 gave at least 80% control of *Fusarium culmorum* at 200 ppm.

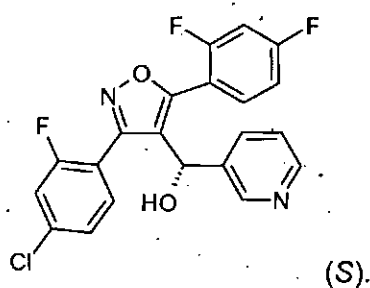
Rhizoctonia solani (foot rot, damping-off): Mycelial fragments of the fungus, prepared from a fresh liquid culture, were directly mixed into nutrient broth (PDB potato dextrose broth). After placing a (DMSO) solution of the test compounds into a microtiter plate (96-well format) the nutrient broth containing the fungal mycelium was added. The test plates were incubated at 24°C and the inhibition of growth was determined photometrically after 48h. Example 2 gave at least 80% control of *Rhizoctonia solani* at 200 ppm.

Claims

1. A compound of the formula (I)



- 5 wherein R¹ is H or acyl;
or an agrochemically acceptable salt thereof.
2. A compound according to claim 1 wherein R¹ is H.
- 10 3. A compound according to either claim 1 or claim 2 which is the (S)-enantiomer of the compound of formula (I).
4. A compound according to claim 3 which is (S)-[3-(4-chloro-2-fluorophenyl)-5-(2,4-difluorophenyl)isoxazol-4-yl]pyridin-3-yl-methanol



5. A compound according to either claim 3 or claim 4 having an enantiomeric excess of (S) to (R) of at least 80%.
- 20 6. A composition comprising a compound according to any one of claims 1 to 5, or an agrochemically acceptable salt thereof, and an agrochemically acceptable diluent or carrier.

- 24 -

7. A composition according to claim 6 further comprising at least one additional fungicide or systemically acquired resistance inducer.

5 8. Use of a compound according to any one of claims 1 to 5 or a composition according to either claim 6 or claim 7 as a fungicide.

9. A method of controlling or preventing infestation of cultivated plants, plant propagation material, or a technical material, by pathogenic microorganisms, comprising applying a compound according to any one of claims 1 to 5 or a composition according to either claim
10 6 or claim 7, to said plants, parts thereof or the locus thereof, plant propagation material, or technical material in an amount effective to control said microorganisms.

10. A method according to claim 9, wherein said plant propagation material comprises seeds.
15

11. A method according to either or claim 10 wherein the pathogenic microorganism is a fungal organism.

12. A method according to claim 11 wherein the fungal organism is selected from *Septoria tritici*, *Stagonospora nodorum*, *Phytophthora infestans*, *Botrytis cinerea*, *Sclerotinia homoeocarpa* and *Puccinia recondite*.
20

13. A method of treating a fungal infection in a subject in need thereof comprising administering a compound according to any one of claims 1 to 5 or a pharmaceutically
25 acceptable salt thereof to said subject in an amount effective to treat said fungal infection.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/066966

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A01N43/80 C07D413/04 A61K31/4406 A61P31/10
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A01N C07D A61K A61P

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

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

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/031631 A1 (CROPSOLUTION INC [US]; LEE SHY-FUH [US]; GLIEDT MICAH [US]) 23 March 2006 (2006-03-23) Abstract; claims; examples.	1-13

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

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 April 2010

Date of mailing of the international search report

03/05/2010

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Weisbrod, Thomas

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2009/066966

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006031631	A1	23-03-2006	
		AU 2005285130 A1	23-03-2006
		BR PI0515108 A	01-07-2008
		CA 2579199 A1	23-03-2006
		EG 24509 A	19-08-2009
		EP 1794167 A1	13-06-2007
		JP 2008512482 T	24-04-2008
		KR 20070058599 A	08-06-2007
		US 2008096843 A1	24-04-2008

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/EP2009/066966

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

THWAITE, Jonathan
Syngenta Crop Protection Münchwilen AG
Patent Department
Schaffhauserstrasse
CH-4332 Stein
SUISSE

Date of mailing (day/month/year) 26 May 2011 (26.05.2011)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 72682-WO-PCT	
International application No. PCT/EP2009/066966	International filing date (day/month/year) 11 December 2009 (11.12.2009)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address LEE, Shy-Fuh 228 Carbonera Avenue Sunnyvale, California 94086 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:

Additional inventor for all designated States and applicant for US only.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☐ the International Preliminary Examining Authority
☐ the International Searching Authority ☒ the designated Offices concerned
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search ☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 89 70	Authorized officer Wimmer Peter e-mail pt06.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 06
---	--

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/EP2009/066966

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:
THWAITE, Jonathan Syngenta Crop Protection Münchwilen AG Patent Department Schaffhauserstrasse CH-4332 Stein SUISSE

Date of mailing (day/month/year) 26 May 2011 (26.05.2011)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 72682-WO-PCT	
International application No. PCT/EP2009/066966	International filing date (day/month/year) 11 December 2009 (11.12.2009)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address GLIEDT, Micah 1225 Balboa Court Sunnyvale, California 94086 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:

Additional inventor for all designated States and applicant for US only.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned
	☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Wimmer Peter
Facsimile No. +41 22 338 89 70	e-mail pt06.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 06

DERIVADOS DE ISOXAZOL PARA EL USO COMO FUNGICIDAS

La presente invención se relaciona con compuestos de isoxazol que tienen actividad fungicida, a composiciones agrícolas que los comprenden, y al uso de dichos compuestos y composiciones en la agricultura para el control de plagas microbianas, particularmente plagas fúngicas, en plantas.

La incidencia de infecciones fúngicas graves, ya sean sistémicas o tópicas, continúa en aumento para las plantas, animales y humanos. Muchos hongos son comunes en el ambiente y no son dañinos para las plantas o mamíferos. Sin embargo, algunos hongos pueden producir enfermedades en plantas, humanos y/o animales.

Los fungicidas son compuestos, de origen natural o sintético, que actúan para proteger a las plantas contra el daño causado por hongos, incluidos oomycetes. Los métodos actuales de agricultura se basan especialmente en el uso de fungicidas. De hecho, algunos cultivos no pueden cultivarse de manera útil sin el uso de fungicidas. El uso de fungicidas permite que un cultivador aumente el rendimiento de un cultivo y, en consecuencia, aumente el valor del cultivo. Diversos agentes fungicidas han sido desarrollados. Sin embargo, el tratamiento de infestaciones fúngicas e infecciones continúa siendo un problema importante. Asimismo, la resistencia a fármacos fungicidas y antihongos se ha convertido en un grave problema, lo que torna a estos agentes ineficaces para algunos usos agrícolas y terapéuticos. Como tales, existe una necesidad para el desarrollo de nuevos compuestos fungicidas y antihongos (ver, ek., Patente de los Estados

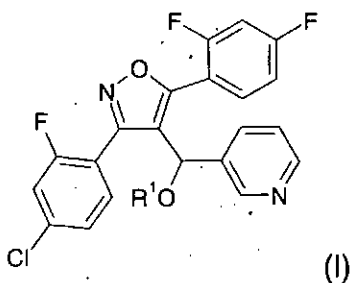
Unidos N.º 6.673.827; Ver también Patente de los Estados Unidos N.º 6.617.330 concedida a Walter, que describe pirimidin-4-enamina como fungicidas).

La solicitud de patente internacional WO2006/031631 se refiere a una serie de derivados de isoxazol que tienen propiedades fungicidas. Por lo tanto, existe
5 una necesidad de métodos alternativos para el control de hongos. Preferentemente, los nuevos compuestos pueden poseer propiedades fungicidas mejoradas, como eficacia mejorada, selectividad mejorada, menor tendencia a generar resistencia o actividad contra un espectro más amplio de hongos. Los compuestos pueden formularse, por lo tanto, de manera ventajosa, o proporcionar
10 una administración y retención más eficiente en los sitios de acción, o pueden ser más fácilmente biodegradables. Los compuestos ventajosos o sus componentes de degradación pueden ser generalmente menos tóxicos.

Sorprendentemente, se ha descubierto que los compuestos de isoxazol de la presente invención exhiben una actividad fungicida inesperada y son, por lo
15 tanto, adecuados para el uso en la agricultura como agentes de protección de cultivo para combatir o prevenir plagas de hongos, o para controlar otras plagas, como malezas, insectos, o acáridos que son dañinos para los cultivos.

Por consiguiente, en un primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I)

20



en donde R^1 es H o acilo, preferentemente H;
o una sal agroquímicamente aceptable del mismo.

Acilo incluye cualquier grupo acilo fácilmente hidrolizable, y comprende, por ejemplo, $C(O)R^2$, $C(O)OR^2$, $C(O)NHR^2$ y $C(O)NR^2R^2$, en donde R^2 y R^3 son cada uno independientemente seleccionado de alquilo, alquenilo, aquinilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo. Los grupos acilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más, por ejemplo, 1, 2, 3 o 4, halo o grupos OR^2 . Los grupos acilo preferidos son acetilo, benzoílo y fenilacetilo.

Los grupos alquilo de cadena recta y ramificados preferidos pueden contener desde 1 hasta 24 átomos de carbono. Los grupos alquilo preferidos pueden contener desde 3 hasta 10 átomos de carbono, más preferentemente desde 1 hasta 6 carbonos, incluso más preferentemente, desde 1 hasta 4 átomos de carbono. Los grupos alquilo representativos incluyen, por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo, n-propilo, n-butilo, t-butilo, t-amilo, 2,5-dimetilhexilo, ciclobutilo, ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Los grupos heterociclilo pueden contener desde 3 hasta 10 átomos de anillo hasta 4 de los cuales puede ser hetero-átomos, como nitrógeno, oxígeno y azufre, y pueden ser saturados o parcialmente no saturados. Los ejemplos de grupos heterociclilo son oxiranilo, azetidinilo, tetrahidrofurano, tiolanilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, sulfolanilo, dioxolanilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, dioxanilo, morfolinilo, dítianilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, azepinilo, oxazepinilo, tiazepinilo, tiazolinilo y diazapanilo.

Arilo incluye fenilo, naftilo, antracenilo y fenantrenilo.

Los grupos heteroarilo pueden contener desde 3 hasta 10 átomos de anillo hasta 4 de los cuales pueden ser hetero-átomos, como nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos de grupos heteroarilo son furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piranilo, piridazinilo, tetrazolilo, triazinilo. Además, el término heteroarilo incluye grupos heteroarilo fusionados, por ejemplo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, imidazopiridinilo, benzoxazinilo, benzotiazinilo, oxazolopiridinilo, benzofuranilo, quinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, benzotiazolilo, ftalimido, benzofuranilo, benzodiazepinilo, indolilo e isoindolilo.

10 Halo significa flúor, cloro, bromo o yodo.

Los compuestos de la invención incluyen compuestos de la fórmula (I) como se definieron anteriormente, polimorfos, e isómeros de los mismos, incluidos isómeros ópticos, geométricos y tautoméricos, y compuestos de la fórmula (I) isotópicamente rotulados.

15 Las sales agroquímicamente aceptables poseen un catión de la cual es conocido y aceptado en la técnica para la formación de sales para uso en la agricultura u horticultura. Preferentemente las sales son solubles en agua.

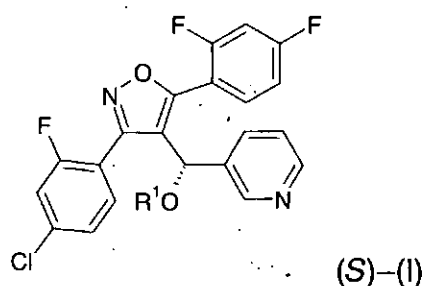
Las sales adecuadas de los compuestos de fórmula (I), incluyen sales de adición de ácido, como aquellas con un ácido inorgánico, como ácido hidrocórico, hidrobromico, sulfúrico, nítrico o fosfórico, o un ácido carboxílico orgánico, como ácido oxalico, tartárico, láctico, butírico, toluico, hexanoico o ftálico, o un ácido sulfónico, como ácido sulfónico de metano, benceno o tolueno. Otros ejemplos de ácidos carboxílicos orgánicos incluyen haloácidos, como ácido trifluoracético.

Los N-óxidos son formas oxidadas de aminas terciarias o formas oxidadas de nitrógeno que contienen compuestos heteroaromáticos. Estos se describen en muchos libros, por ejemplo, en "*Heterocyclic N-oxides*" de Angelo Albini y Silvio Pietra, CRC Press, Boca Raton, Florida, 1991.

5 En una realización preferida, la presente invención proporciona una composición que comprende un compuesto de la fórmula (I), o una sal agroquímicamente aceptable del mismo, y un diluyente o portador agroquímicamente aceptable. Las referencias a los compuestos de la invención se considerarán que incluyen un compuesto de fórmula (I) y sales agroquímicamente
10 aceptables del mismo.

El compuesto de la fórmula (I) existe como un racemato que comprende los enantiómeros (*R*) y (*S*). Se ha descubierto que el (*S*)-enantiómero tiene una actividad fungicida significativamente mayor en comparación con el (*R*)-enantiómero.

15 Por consiguiente, en un aspecto preferido, la presente invención proporciona los (*S*)-enantiómeros del compuesto de fórmula (I)

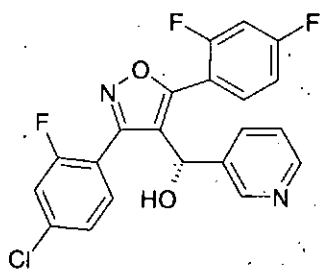


20 en donde R^1 es H o acilo, preferentemente H;
o un sal agroquímicamente aceptable del mismo.

Por consiguiente, en un aspecto preferido, se proporciona una composición que comprende un compuesto de fórmula (S)-(I), o una sal agroquímicamente aceptable del mismo, y un diluyente o portador agroquímicamente aceptable.

Preferentemente, el compuesto de la fórmula (S)-(I) se proporciona como un enantiómero único que posee un exceso enantiomérico (e.e.) de al menos 40%, por ejemplo, al menos 50%, 60%, 70% o 80%, preferentemente al menos 90%, más preferentemente al menos 95%, incluso más preferentemente al menos 98% y con máxima preferencia al menos 99%.

Con máxima preferencia, el compuesto de fórmula (I) es (S)-[3-(4-cloro-2-fluorfenil)-5-(2,4-difluorfenil)isoxazol-4-il]piridin-3-il-metanol (Ejemplo 2).



(S): Ejemplo 2

o una sal agroquímicamente aceptable del mismo.

Preferentemente, el compuesto del Ejemplo 2 se proporciona como un solo enantiómero que tiene un exceso enantiomérico (e.e.) de al menos 40%, por ejemplo, al menos 50%, 60%, 70% o 80%, preferentemente al menos 90%, más preferentemente al menos 95%, incluso más preferentemente al menos 98% y con máxima preferencia al menos 99%.

Los compuestos y composiciones de la presente invención son útiles para la protección de plantas contra enfermedades que son causadas por hongos,

incluidos oomycetes. Los compuestos de la invención pueden utilizarse en el sector agrícola y campos relacionados como ingredientes activos para controlar las plagas de plantas. Los compuestos de la invención pueden utilizarse para inhibir o destruir las plagas que ocurren en plantas o partes de plantas (frutas, flores, hojas, tallos, tubérculos, raíces) de cultivos diferentes de plantas útiles, 5 opcionalmente al mismo tiempo protegen también aquellas partes de las plantas que crecen más tarde ej. de micro-organismos fitopatogénicos.

Los compuestos y composiciones de la presente invención pueden utilizarse como agentes de recubrimiento para el tratamiento de material de propagación de plantas, en particular de semillas (frutas, tubérculos, granos) y 10 cortes de plantas (ej. arroz), para la protección contra infecciones fúngicas así como contra hongos fitopatogénicos que ocurren en el suelo.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para el control o prevención de plagas de plantas cultivadas mediante microorganismos patogénicos, que comprende la aplicación de un compuesto de fórmula (I) o 15 composición del mismo a dichas plantas, partes de las mismas o al locus de de las mismas en una cantidad efectiva para controlar dichos microorganismos.

Los compuestos y composiciones de la presente invención pueden usarse contra hongos fitopatogénicos, por ejemplo, aquellos de las siguientes clases: 20 Fungi imperfecti (ej. *Botrytis*, *Pyricularia*, *Heiminthosporium*, *Fusarium*, *Septoria*, *Cercospora* y *Alternaria*) y Basidiomycetes (ej. *Rhizoctonia*, *Hemileia*, *Puccinia*). Asimismo, pueden usarse contra clases de Ascomycetes (ej. *Venturia* y *Erysiphe*, *Podosphaera*, *Monilinia*, *Uncinula*) y de las clases de Oomycetes (ej. *Phytophthora*, *Pythium*, *Plasmopara*). Los ejemplos específicos de hongos que

pueden tratarse incluyen, sin limitación, *Septoria tritici*, *Stagonospora nodorum*, *Phytophthora infestans*, *Botrytis cinerea*, *Sclerotinia homoeocarpa* y *Puccinia recondita*.

En una realización preferida de la invención, los compuestos y
5 composiciones de la presente invención se usan contra el organismo fúngico *Septoria tritici*.

Los cultivos de plantas útiles que se protegerán típicamente comprenden, por ejemplo, las siguientes especies de plantas: cereales (trigo, cebada, centeno, avena, maíz (incluido maíz de campo, maíz tostado y maíz dulce), arroz, sorgo y
10 cultivos relacionados); remolacha (remolacha azucarera y remolacha forrajera); plantas leguminosas (habas, lentejas, guisantes, soja); plantas oleaginosas (colza, mostaza, girasoles); cucurbitáceas (zapallos, pepinos, melones); plantas de fibras (algodón, lino, cáñamo, yute); vegetales (espinaca, lechuga, espárrago, repollos, zanahorias, berenjenas, cebollas, ají, tomates, papas, paprika, quimbombo);
15 cultivos de plantación (bananas, árboles frutales, árboles de caucho, árboles de vivero), ornamentales (flores, arbustos, árboles de hoja ancha y almácigos, como coníferas); así como otras plantas como vides, arándanos (como moras azules), moras rojas, ráspanos, meta, ruibarbo, hierbabuena, caña de azúcar y céspedes incluidos, por ejemplos, céspedes de temporada fría (por ejemplo, pastos azules
20 (*Poa* L.), como pasto azul de Kentucky (*Poa pratensis* L.), pasto azul áspero (*Poa trivialis* L.), pasto azul de Canadá (*Poa compressa* L.) y pasto azul anual (*Poa annua* L.); agrostis (*Agrostis* L.), como agrostis trepador (*Agrostis palustris* Huds.), agrostis colonial (*Agrostis tenius* Sibth.), agrostis canino (*Agrostis canina* L.) y punta roja (*Agrostis alba* L.); festucas (*Festuca* L.), como festuca alta (*Festuca*

arundinacea Schreb.), festuca de prado (*Festuca elatior* L.) y festucas finas como festuca roja trepadora (*Festuca rubra* L.), festucas masticables (*Festuca rubra* var. *commutata* Gaud.), festuca de oveja (*Festuca ovina* L.) y festuca dura (*Festuca longifolia*); y loliums (*Lolium* L.), como loliums perennes (*Lolium perenne* L.) y anuales (Italiano) loliums (*Lolium multiflorum* Lam.)) y céspedes de estación cálida (por ejemplo, pastos bermuda (*Cynodon* L. C. Rich), incluidos pastos bermuda híbridos y comunes; pastos Zoysia (*Zoysia* Willd.), pasto St. Augustine (*Stenotaphrum secundatum* (Walt.) Kuntze); y pasto ciempiés (*Eremochloa ophiuroides* (Munro.) Hack.)).

10 Los cultivos de plantas útiles también incluyen plantas que se han tornado tolerantes a herbicidas como bromoxinil o clases de herbicidas (como inhibidores de HPPD, inhibidores de ALS; por ejemplo, primisulfuron, prosulfuron y trifloxisulfuron, inhibidores de EPSPS (5-enol-pirovil-shikimato-3-fosfato-sintasa), inhibidores de GS (glutamina sintetasa) o inhibidores de PPO
15 (protoporfirinogen-oxidasa)) como resultado de métodos convencionales de cría o ingeniería genética. Un ejemplo de un cultivo que se ha tornado tolerante a imidazolinonas (ej. imazamox) mediante métodos convencionales de cría (mutagénesis) es canola de verano Clearfield® (Canola). Los ejemplos de cultivos que se han tornado tolerantes a herbicidas o clases de herbicidas mediante
20 métodos de ingeniería genética incluyen variedades de maíz resistentes a glifosato y glufosinato comercialmente disponibles con los nombres comerciales RoundupReady®, Herculex I® y LibertyLink®.

Los cultivos de plantas útiles también incluye plantas útiles que se han transformado mediante el uso de técnicas de ADN recombinante que son capaces

de sintetizar una o más toxinas que actúan selectivamente, como las que son conocidas de las bacterias productoras de toxinas, especialmente aquellas del género *Bacillus*.

Los cultivos de plantas útiles también incluye plantas que se han transformado mediante el uso de técnicas de ADN recombinante que son capaces de sintetizar sustancias antipatogénicas que tienen una acción selectiva, como las llamadas "proteínas relacionadas con patogénesis " (PRP, ver ej. solicitud de patente europea EP 0.392.225). Los ejemplos de sustancias antipatogénicas y plantas transgénicas capaces de sintetizar dichas sustancias antipatogénicas son conocidas, por ejemplo, de las solicitudes de patente europeas EP 0.392.225 y EP 0.353.191, y la solicitud de patente internacional WO 95/33818. Los métodos de producción de dichas plantas transgénicas son generalmente conocidos para la persona versada en la técnica y se describen, por ejemplo, en las publicaciones mencionadas anteriormente.

En una realización preferida de la invención, los cultivos de plantas útiles se seleccionan de cereales, arroz, remolachas, plantas leguminosas, plantas oleaginosas, plantas de pepino, plantas de fibras, vegetales, cultivos de plantación, ornamentales, vides, arándanos, moras, rásanos, menta, ruibarbo, hierbabuena, caña de azúcar y céspedes.

Los compuestos y composiciones de la presente invención pueden aplicarse al área de cultivo o planta a tratarse, simultáneamente o en forma sucesiva con otros compuestos. Estos otros compuestos pueden ser, por ejemplo, fertilizantes o donantes de micronutrientes u otras preparaciones que influyen el crecimiento de las plantas. También pueden ser herbicidas selectivos así como

insecticidas, fungicidas, bactericidas, nematocidas, molusquicidas, reguladores del crecimiento de plantas, activadores de plantas o mezclas de varias de estas preparaciones, si se desea junto con otros portadores, surfactantes o adyuvantes de promoción de aplicación que se emplean usualmente en la técnica de formulación.

Los compuestos de la presente invención pueden mezclarse junto con otros fungicidas, lo que resulta en algunos casos en actividades sinérgicas inesperadas.

Los componentes de mezcla que son particularmente preferidos son azoles, como azaconazol, bitertanol, propiconazol, difenoconazol, diniconazol, ciproconazol, epoxiconazol, fluquinconazol, flusilazol, flutriafol, hexaconazol, imazalil, imibenconazol, ipconazol, tebuconazol, tetraconazol, fenbuconazol, metconazol, miclobutanilo, perfurazoato, penconazol, bromuconazol, pirifenox, procloraz, triadimefon, triadimenol, triflumizol o triticonazol; pirimidinil carbinoles, como ancimidol, fenarimol o nuarimol; 2-amino-pirimidina, como bupirimato, dimetirimol o etirimol; morfolinás, como dodemorf, fenpropidin, fenpropimorf, spiroxamin o tridemorf; anilino-pirimidinas, como ciprodinilo, pirimetanilo o mepanipirim; pirroles, como fenpiclonilo o fludioxonilo; fenilamidas, como benalaxilo, furalaxilo, metalaxilo, R-metalaxilo, ofurace u oxadixilo; benzimidazoles, como benomilo, carbendazim, debacarb, fuberidazol o tiabendazol; dicarboximidas, como clozolinato, diclozolina, iprodina, miclozolina, procimidona o vinclozolin; carboxamidas, como carboxin, fenfuram, flutolanilo, mepronilo, oxicarboxin o tifluzamida; guanidinas, como guazatina, dodina o iminoctadina; strobilurines, como azoxistrobin, kresoxim-metilo, metominostrobin, piraclostrobin, picoxistrobin, SSF-129, metil 2[(2-trifluormetil)-pirid-6-iloximetil]-

3-metoxi-acrilato o 2-[(.alfa.[(.alfa.-metil-3-trifluormetil-bencil)imino]-oxi)-o-tolil]-ácido glioxílico-metiléster-O-metiloxima (trifloxistrobin); ditiocarbamatos, como ferbam, mancozeb, maneb, metiram, propineb, tiram, zineb o ziram; N-halometiltio-dicarboximidas, como captafol, captan, diclofluanid, fluormida, folpet o
 5 tolifluanid; compuestos de cobre, como mezcla de Bordeaux, hidróxido de cobre, oxiclورو de cobre, sulfato de cobre, óxido cuproso, mancopper o oxina-cobre; derivados de nitrofenol, como dinocap o nitrotal-isopropilo; derivados de organo fosforoso, como edifenfos, iprobenfos, isoprotiolano, fosdifen, pirazofos o toclofos-metilo; y otros compuestos de diversas estructuras, como acibenzolar-S-metilo,
 10 harpin, anilazina, blastidicid-S, quinometionat, cloroneb, clorotalonilo, cimoxanilo, diclona, diclomezina, dicloran, dietofencarb, dimetomorf, ditianon, etridiazol, famoxadona, fenamidona, fentin, ferimzona, fluazinam, flusulfamida, fenhéxamid, fosetil-aluminio, himexazol, kasugamicin, metasulfocarb, pencicuron, ftalida, polioxinas, probenazol, propamocarb, piroquilon, quinoxifen, quintozeno, sazufre,
 15 triazóxido, triciclazol, triforina, validamicin, (S)-5-metil-2-metiltio-5-fenil-3-fenilamino-3,5-di-hidroimidazol-4-ona (RPA 407213), 3,5-dicloro-N-(3-cloro-1-etil-1-metil-2-oxopropilo)-4-metilbenzamida (RH-7281), N-allyl-4,5-dimetil-2-trimetilsililtiofeno-3-carboxamida (MON 65500), 4-cloro-4-ciano-N,N-dimetil-5-p-tolilimidazol-1-sulfon-amida (IKF-916); N-(1-ciano-1,2-dimetilpropilo)-2-
 20 (2,4-diclorofenoxi)-propionamida (AC 382042) o iprovalicarb (SZX 722).

Los compuestos de la presente invención pueden mezclarse con uno o más inductores de resistencia adquirida sistémicamente (inductor "SAR", por su sigla en inglés), solos en combinación con un fungicida como se mencionó anteriormente. Los inductores SAR son conocidos y se describen en, por ejemplo,

la Patente de los Estados Unidos N.º 6.919.298. En general, un inductor SAR es cualquier compuesto que tiene la capacidad de generar resistencia en una planta a un agente causante de enfermedad, incluido, sin limitación a un virus, una bacteria, un hongo, o combinaciones de estos agentes. Además, un inductor SAR

5 puede inducir resistencia a la alimentación de insecto en una planta, como lo define Enyedi *et al.* (1992; *Cell* 70: 879–886). Los inductores SAR ejemplares abarcan varias familias estructurales de compuestos, pero están unidos en su capacidad para inducir una resistencia a enfermedades de plantas y/o alimentación de plagas. Una clase de inductores SAR son los salicilatos. Los

10 inductores SAR comerciales acibenzolar-s-metilo (disponible de Actigard® de Syngenta), proteína harpin (disponible como Messenger™ de Eden Biosciences), hidrosilato de extracto de levadura de *Saccharomyces cerevisiae* (disponible como Keyplex® 350-DP® de Morse Enterprises Limited, Inc. de Miami, Florida), y Oryzmate son útiles en la presente invención. Los inductores, incluidos productos

15 Goemar son otra clase de inductores SAR que también pueden utilizarse. Además, el etileno, sus precursores biosintéticos, o compuestos de liberación de etileno como Ethrel se consideran inductores SAR de utilidad en el presente contexto.

Los potadores y adyuvantes adecuados pueden ser sólidos o líquidos y son

20 sustancias útiles en tecnología de formulación, ej. sustancias minerales naturales o regeneradas, solventes, dispersantes, agentes humectantes, antiadhesivos, espesantes, aglutinantes o fertilizantes.

Un método preferido de aplicación de los compuestos y composiciones de la presente invención es la aplicación foliar. La frecuencia de aplicación y la

velocidad de aplicación dependerán del riesgo de plaga por el correspondiente patógeno. Sin embargo, los compuestos de la presente invención también pueden penetrar la planta a través de raíces por medio del suelo (acción sistémica) mediante el empapado del locus de la planta con una formulación líquida, o
5 mediante la aplicación de los compuestos en una forma sólida al suelo, ej. en forma granular (aplicación del suelo). En cultivos de agua como arroz, tales granulados pueden aplicarse al campo de arroz inundado. Los compuestos y composiciones de la presente invención también pueden aplicarse a las semillas (recubrimiento) mediante la impregnación de semillas o tubérculos con una
10 formulación líquida del fungicida o mediante el recubrimiento de los mismos con una formulación sólida.

El término locus como se utiliza en la presente intenta abarcar los campos en los que las plantas de cultivo tratadas están creciendo, o donde las semillas de las plantas cultivas se siembran, o el lugar donde la semillas se ubicará en el
15 suelo. El término semilla intenta abarcar material de propagación de plantas, como cortes, semilleros, semillas y semillas germinadas o empapadas.

El término material de propagación de plantas significa las partes generativas de una planta incluidas semillas de todos los tipos (frutas, tubérculos, bulbos, granos, etc.), raíces, rizomas, cortes, brotes y similares. El material de
20 propagación de plantas también puede incluir plantas y plantas jóvenes que deben trasplantarse luego de la germinación o luego de la emergencia del suelo.

Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse en una forma no modificada o, preferentemente, junto con los adyuvantes convencionalmente aplicados en la técnica de la formulación. A estos fines, se formulan de manera

conveniente en una forma conocida como gránulos, polvos humectables o solubles, concentrados emulsificantes, pastas recubribles, polvos, fluidos, soluciones directas por aerosol o diluibles, suspensiones o emulsiones, o como formas de liberación controladas, como microcápsulas. Según el tipo de
5 composición, los métodos de aplicación, como rociamiento, atomización, espolvoreo, esparcimiento, recubrimiento o vertido se eligen de acuerdo con los objetivos propuestos y las circunstancias prevalecientes.

Las composiciones de la presente invención y, si se desea, un adyuvante sólido o líquido, se preparan de un modo conocido, típicamente mediante la
10 mezcla minuciosa y/o molienda del compuesto con extensores, ej. solventes, portadores sólidos y, opcionalmente, compuestos activos de superficie (surfactantes).

Los portadores y adyuvantes adecuados pueden ser sólidos o líquidos y corresponden a las sustancias que generalmente se emplean en la tecnología de
15 formulación, por ejemplo, sustancias minerales naturales o regeneradas, solventes, dispersantes, agentes humectantes, antiadhesivos, espesantes agentes aglutinantes o fertilizantes. Dichos portadores se describe en, por ejemplo, WO 97/33890.

Las composiciones agroquímicas generalmente contendrán desde 0,1 a
20 99% en peso, preferentemente desde 0,1 a 95% en peso, del compuesto de fórmula (I), 99,9 a 1% en peso, preferentemente 99,8 a 5% en peso, de un adyuvante sólido o líquido, y desde 0 a 25% en peso, preferentemente desde 0,1 a 25% en peso, de un surfactante.

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

Las composiciones también pueden contener otros adyuvantes como estabilizantes, antiespumantes, reguladores de viscosidad, aglutinantes o
5 antiadhesivos así como fertilizantes, donantes de micronutrientes u otras formulaciones para obtener efectos especiales.

De manera adecuada, las composiciones agroquímicas de la presente invención se aplican antes del desarrollo de la enfermedad. Las velocidades y frecuencia de uso de las formulaciones son aquellas convencionalmente utilizadas
10 en la técnica y dependerán del riesgo de infección por patógenos fúngicos, la etapa de desarrollo de la planta y la ubicación, momento y método de aplicación. Las velocidades de aplicación ventajosas son normalmente desde 5g a 2kg de ingrediente activo (a.i., por su sigla en inglés) por hectárea (ha), preferentemente desde 10g a 1kg a.i./ha, con máxima preferencia desde 20g a 600g a.i./ha.
15 Cuando se usan como agente de empapado de semillas, las velocidades convenientes de aplicación son desde 10mg a 1g de sustancia activa por kg de semillas.

Los concentrados de suspensión son formulaciones acuosas en las cuales partículas sólidas finamente divididas del compuesto activo se suspenden. Dichas
20 formulaciones incluyen agentes antiestablecimiento y agentes dispersantes y pueden además incluir un agente humectante para mejorar la actividad así como un inhibidor de crecimiento de cristal y antiespuma. En uso, estos concentrados se diluyen en agua y normalmente se aplican como un aerosol en el área tratada. La cantidad de ingrediente activo puede variar desde 0,5% a 95% del concentrado.

Los polvos humectables están en la forma de partículas finamente divididas que se dispersan fácilmente en agua u otros portadores líquidos. Las partículas contienen el ingrediente activo retenido en una matriz sólida. Las matrices sólidas típicas incluyen tierra de fuller, arcillas de caolín, sílices y otros sólidos orgánicos o inorgánicos fácilmente humedecibles. Los polvos humectables normalmente contienen desde 5% a 95% del ingrediente activo más una pequeña cantidad de agente humectante, dispersante o emulsificante.

Los concentrados emulsificantes son composiciones líquidas homogéneas dispersables en agua u otro líquido y pueden consistir completamente del compuesto activo con un agente emulsificante líquido o sólido, o pueden también contener un portador líquido, como xileno, naftas aromáticas pesadas, isoforona y otros solventes orgánicos no volátiles. En uso, estos concentrados se dispersan en agua u otro líquido y normalmente se aplican como un aerosol al área que debe tratarse. La cantidad de ingrediente activo puede variar desde 0,5% a 95% del concentrado.

Las formulaciones granulares incluyen extrudados y partículas relativamente gruesas y se aplican generalmente sin dilución al área en la que se requiere el control del hongo patogénico de la planta. Los portadores típicos para las formulaciones granulares incluyen arena, tierra de fuller, arcilla atapulgita, arcillas de bentonita, arcilla de montmorillonita, vermiculita, perlita, carbonato de calcio, ladrillo, pómez, pirofillita, caolín, dolomita, yeso, harina de madera, raspa de maíz del suelo, cáscaras de maní del suelo, azúcares, cloruro de sodio, sulfato de sodio, silicato de sodio, borato de sodio, magnesios, mica, óxido de hierro, óxido de zinc, óxido de titanio, óxido de antimonio, criolita, aljez, tierra diatomácea,

sulfato de calcio y otros materiales orgánicos o inorgánicos que absorben o pueden cubrirse con el compuesto activo. Las formulaciones granulares normalmente contienen 5% a 25% de los ingredientes activos que incluyen agentes de superficie activos, como naftas aromáticas pesadas, kerosene y otras fracciones de petróleo, u aceites vegetales; y/o adhesivos como dextrinas, pegamento o resinas sintéticas.

Los polvos son mezclas de flujo libre del ingrediente activo con sólidos finamente divididos, como talco, arcillas, harinas y otros sólidos orgánicos o inorgánicos que actúan como dispersantes y portadores.

10 Las microcápsulas son típicamente gotitas o gránulos del ingrediente activo encerrado en un recubrimiento poroso inerte que permite escapar del material de encierro a los alrededores a velocidades controladas. Las gotitas encapsuladas son típicamente de 1 a 50 micrones de diámetro. El líquido encerrado típicamente constituye 50 a 95% del peso de la cápsula y puede incluir solvente además del compuesto activo. Los gránulos encapsulados son generalmente granos porosos 15 con membranas porosas que sellan las aberturas de los poros del gránulo, lo que retiene las especies activas en la forma líquida dentro de los poros del gránulo. Típicamente los gránulos varían desde 1 milímetro a 1 centímetro y preferentemente 1 a 2 milímetros en diámetro. Los gránulos se forman mediante la extrusión, aglomeración perlado u ocurren naturalmente. Los ejemplos de dichos 20 materiales son vermiculita, arcilla de calentamiento, caolín, arcilla de atapulgita, aserrín y carbono granular. Los materiales de recubrimiento o membrana incluyen cauchos naturales o sintéticos, materiales celulósicos, copolímeros de estireno-

butadieno, poliacrilonitríleo, poliacrilatos, poliésteres, poliamidas, poliureas, poliuretanos y xántanos de almidón.

Otras formulaciones útiles para las aplicaciones agroquímicas incluyen soluciones simples del ingrediente activo en un solvente en el que es
5 completamente soluble en la concentración deseada, como acetona, naftalenos alquilados, xileno y otros solventes orgánicos. Los aerosoles presurizados, en donde el ingrediente activo se dispersa en una forma finamente dividida como resultado de la vaporización de un portador de solvente dispersante de baja ebullición, también pueden usarse.

10 Los adyuvantes y portadores agrícolas que son útiles en la formulación de composiciones de la invención en los tipos de formulación descritos anteriormente son bien conocidos para aquellos con experiencia en la técnica.

Los portadores líquidos que pueden emplearse incluyen, por ejemplo, agua, tolueno, xileno, nafta de petróleo, aceite de cultivo, acetona, metil etil cetona,
15 ciclohexanona, anhídrido acético, acetonitrilo, acetofenona, acetato de amilo, 2-butanona, clorobenceno, ciclohexano, ciclohexanol, acetatos de alquilo, diacetonalcohol, 1,2-dicloropropano, dietanolamina, p-dietilbenceno, dietilenglicol, dietilenglicol abietato, éter butílico de dietilenglicol, éter etílico de dietilenglicol, éter metílico de dietilenglicol, N,N-dimetil formamida, sulfóxido de dimetilo, 1,4-
20 dioxano, dipropilenglicol, éter metílico de dipropilenglicol, dipropilenglicol dibenzoato, diproxitol, alquil pirrolidinona, acetato de etilo, 2-etil hexanol, carbonato de etileno, 1,1,1-tricloroetano, 2-heptanona, alfa pineno, d-limoneno, etilenglicol, éter butílico de etilenglicol, éter metílico de etilenglicol, gamma-butirolactona, glicerol, diacetato de glicerol, monoacetato de glicerol, triacetato de

glicerol, hexadecano, hexilenglicol, acetato de isoamilo, acetato de isobornilo, isooctano, isoforona, isopropil benceno, isopropil miristato, ácido láctico, laurilamina, óxido de mesitilo, metoxi-propanol, metil isoamil cetona, metil isobutil cetona, metil laurato, metil octanoato, metil oleato, cloruro de metileno, m-xileno, 5 n-hexano, n-octilamina, ácido octadecanoico, octil amina acetato, ácido oleico, oleilamina, o-xileno, fenol, polietilenglicol (PEG400), ácido propionico, propilenglicol, éter monometílico de propilenglicol, p-xileno, tolueno, fosfato de trietilo, trietilenglicol, ácido sulfónico de xileno, parafina, aceite mineral, tricloroetileno, percloroetileno, acetato de etilo, acetato de amilo, acetato de butilo, 10 metanol, etanol, isopropanol, y alcoholes de peso molecular más alto, como alcohol de amilo, alcohol de tetrahidrofurfurilo, hexanol, octanol, etc., etilenglicol, propilenglicol, glicerina y N-metil-2-pirrolidinona. El agua es generalmente el portador de elección para la dilución de concentrados.

Los portadores sólidos adecuados incluyen, por ejemplo, taco, dióxido de 15 titanio, arcilla de pirofillita, sílice, arcilla de atapulgita, diatomita, tiza, tierras diatomáceas, lima, carbonato de calcio, arcilla de bentonita, tierra de fuller, cáscaras de semilla de algodón, harina de trigo, harina de soja, pómez, harina de madera, harina de cáscara de nuez y lignina.

Una amplia variedad de agentes activos de superficie se emplean de 20 manera ventajosa en composiciones líquidas y sólidas, especialmente aquellos designados para diluirse con el portador antes de la aplicación. Estos agentes, cuando se usan, normalmente comprenden desde 0,1% a 15% en peso de la formulación. Pueden ser de carácter aniónico, catiónico o no iónico o polimérico y pueden emplearse como agentes emulsificantes, agentes humectantes, agentes

suspensores o para otros fines. Los agentes activos de superficie incluyen sales de sulfatos de alquilo, como sulfato de laurel dietanolamonio; sales de alquilarilsulfonato, como dodecilbencensulfonato de calcio; productos de agregado de óxido de alquilfenol-alquileo, como nonilfenol-C.sub. 18 etoxilato; productos de adición de alcohol-óxido de alquileo, como tridecil alcohol-C.sub. 16 etoxilato; jabones, como estereato de sodio; sales de alquilnaftalensulfonato, como dibutilnaftalensulfonato de sodio; ésteres de dialquilo o sales de sulfosuccinato, como sulfoccinato de di(2-etilhexil) de sodio; ésteres de sorbitol, como oleato de sorbitol; aminas cuaternarias, como cloruro de lauril trimetilamonio; ésteres de polietilenglicol de ácidos grasos, como estereato de polietilenglicol; copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno; y sales de ésteres de fosfato de mono y dialquilo.

Otros adyuvantes comúnmente utilizados en las composiciones agrícolas incluyen inhibidores de cristalización, modificadores de viscosidad, agentes de suspensión, modificadores de gota de aerosol, pigmentos, antioxidantes, agentes espumantes, agentes antiespumantes, agentes bloqueadores de luz, agentes compatibilizantes, agentes antiespumantes, agentes de raptó, agentes neutralizantes y buffers, inhibidores de corrosión, tinturas, odorantes, agentes de esparcimiento, auxiliares de penetración, micronutrientes, emolientes, lubricantes y agentes adhesivos.

Además, otros ingredientes activos de manera biocida o composiciones pueden combinarse con el compuesto de la fórmula (I) y se usan en los métodos de la invención y se aplican simultáneamente o secuencialmente con el compuesto de fórmula (I). Cuando se aplican simultáneamente, estos otros

ingredientes activos pueden formularse junto con el compuesto de la fórmula (I) o se mezclan en, por ejemplo, el tanque del aerosol. Estos otros ingredientes activos biocidas pueden ser fungicidas, herbicidas, insecticidas, bactericidas, acaricidas, nematocidas y/o reguladores del crecimiento de las plantas.

- 5 Por consiguiente, la presente invención proporciona una composición que comprende un compuesto de fórmula (I), y (i) un fungicida, (ii) un herbicida, (iii) un insecticida, (iv) un bactericida, (v) un acaricida, (vi) un nematocida y/o (vii) un regulador de crecimiento de plantas.

- Asimismo, la presente invención proporciona el uso de una composición en
10 los métodos de la presente invención, dicha composición comprende un compuesto de fórmula (I), y (i) un fungicida, (ii) un herbicida, (iii) un insecticida, (iv) un bactericida, (v) un acaricida, (vi) un nematocida y/o (vii) un regulador de plantas.

- Los compuestos y combinaciones de la presente invención también pueden utilizarse para controlar la infección fúngica (particularmente por moho y mildiu) de
15 materiales técnicos, incluido material técnico protector contra el ataque de hongos y reducción o erradicación de infección fúngica de materiales técnicos luego de que haya ocurrido la infección. Los materiales técnicos incluyen, por ejemplo, materiales orgánicos o inorgánicos madera, papel, cuero, fibras sintéticas o naturales, compuestos de los mismos, como capa celular, madera laminada,
20 tablaroca y similares, géneros tejidos y no tejidos, superficies y materiales de construcción, superficies de sistemas frío calor, superficies y materiales de sistemas de ventilación y aire acondicionado, y similares. Los compuestos y combinaciones de acuerdo con la presente invención pueden aplicarse a dichos materiales o superficies en una cantidad efectiva para inhibir o prevenir los

efectos contraproducentes como descomposición, descoloración o moho de la misma manera que la descrita anteriormente. Las estructuras y viviendas construidas usando o incorporando los materiales técnicos en los que dichos compuestos o combinaciones se han aplicado se protegen de manera similar
5 contra el ataque por hongos.

Por consiguiente, en otro aspecto, la presente invención proporciona un método de control o prevención de infestación de materiales técnicos mediante microorganismos patogénicos, lo que comprende la aplicación de un compuesto de fórmula (I) o composición del mismo dichos materiales técnicos, partes de los
10 mismos, o el locus de los mismos en una cantidad efectiva para controlar dichos microorganismos.

Los compuestos y combinaciones de la presente invención también pueden usarse en el tratamiento de infecciones fungicidas de sujetos humanos y animales, como caballos, ganado, ovejas, perros, gatos) para fines médicos y veterinarios.
15 Los ejemplos de dichas infecciones incluyen Onicomycosis, sporotricosis, degeneración del casco, miliaria tropical, Pseudallescheria boydii, scopulariopsis o pie de atleta, a veces nombrado como enfermedad de "línea blanca", así como infecciones fúngicas en pacientes inmunocomprometidos como pacientes con SIDA y pacientes de trasplantes. Por lo tanto, infecciones por hongos pueden ser de piel o
20 material queratinoso, como pelo, pezuñas o uñas, así como infecciones sistémicas, como las causadas por Candida spp., Cryptococcus neoformans, y Aspergillus spp., como en aspergillosis pulmonar y neumonía Pneumocystis carinii. Los compuestos y combinaciones de la presente invención pueden combinarse con un portador farmacéuticamente aceptable y administrarse o

aplicarse a dichos sujetos o infecciones (ej., tópicamente, parenteralmente) en una cantidad efectiva para tratar la infección de acuerdo con técnicas conocidas.

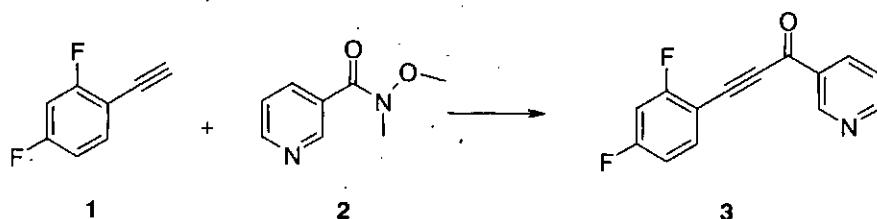
Por consiguiente, en otro aspecto, la presente invención proporciona un método de tratamiento de una infección fungicida en un sujeto que lo necesite, que comprende la administración de un compuesto de fórmula (I) o composición del mismo a dicho sujeto en una cantidad efectiva para tratar dichas infección fungicida.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden prepararse usando los métodos a continuación.

Los isoxazoles en los que $R^1 \neq H$ pueden prepararse a partir de (I) ($R^1 = H$) usando condiciones de acilación o carbamoilación estándares. Por ejemplo, el derivado de acetato de (I) ($R^1 = COCH_3$) puede sintetizarse a partir de alcohol (I) ($R^1 = H$) mediante reacción con anhídrido acético y piridina en solvente de éter a temperatura ambiente durante la noche. Las acilaciones pueden llevarse a cabo usando anhídrido de ácido (ej. anhídrido acético, anhídrido propiónico) o cloruros de ácido (ej. cloruro de benzoilo) en la presencia de una base orgánica en un solvente inerte (ej. éter, diclorometano). Las carbamoilaciones se efectúan mediante el tratamiento de alcoholes (I) con una base fuerte, como hidruro de sodio seguido de cloruro de carbamoilo (ej. cloruro de *N,N*-dimetilcarbamoilo) en un solvente inerte, como DMF (dimetilformamida).

Ejemplo 1: [3-(4-Cloro-2-fluorfenil)-5-(2,4-difluorfenil)isoxazol-4-il]piridin-3-il-metanol

(i) Preparación de 3-(2,4-difluorfenil)-1-piridin-3-il-propinona (3)

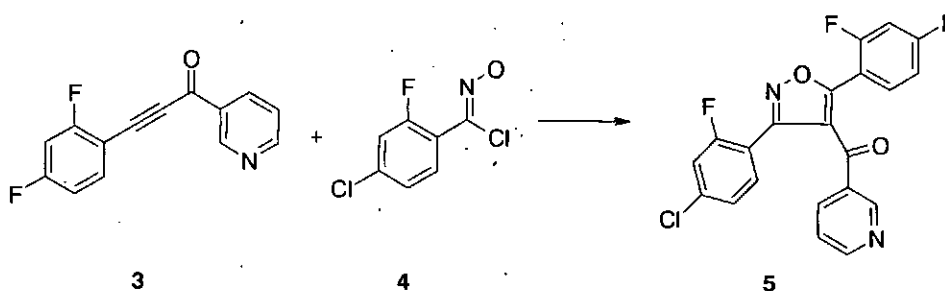


Se disolvió 1-etinil-2,4-difluorobenceno (24g, 0,17mol) en THF (350ml) y la mezcla de reacción se enfrió a -78°C . Una solución de *n*-BuLi, 2,5 M en hexano, 5 (76,5ml, 0,19mol) se agregó por goteo durante 70 minutos manteniendo la temperatura por debajo de -70°C . La mezcla se agitó a esta temperatura durante otros 10 minutos luego de que el agregado se completó. Una solución de Weinreb amida 2 (preparada de acuerdo con WO 05/097760, *Letters in Organic Chemistry*, 4, 20, 2007) (28,9g, 0,17mol) en THF (100ml) se agregó por goteo durante 20 10 minutos a la solución anterior manteniendo la temperatura por debajo de -70°C . La mezcla ahora se calentó a -50°C de modo tal que se obtiene una solución que se agitó por 1 hora más a esta temperatura. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución saturada de cloruro de amonio (100ml) y se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción luego se vertió en un mezcla de acetato de 15 etilo/ agua. En forma sucesiva, la fase acuosa se lavó dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El crudo se recristalizó de éter de dietilo y se obtuvo 28g del producto deseado. Los licores madre se concentraron y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna en 20 alúmina usando una mezcla de ciclohexano/ acetato de etilo 3:1. En total, se obtuvieron 29,8g (70%) de compuesto marrón.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,02 (m, 1), 7,58 (m, 1), 7,71 (m, 1), 8,56 (m, 1), 8,90 (m, 1) y 9,48 ppm (m, 1). MS m/z: 244,0 ($\text{M}+\text{H}$).

(ii) Preparación de [3-(4-cloro-2-fluorfenil)-5-(2,4-difluorfenil)isoxazol-4-il]piridin-3-il-metanona (5)

5



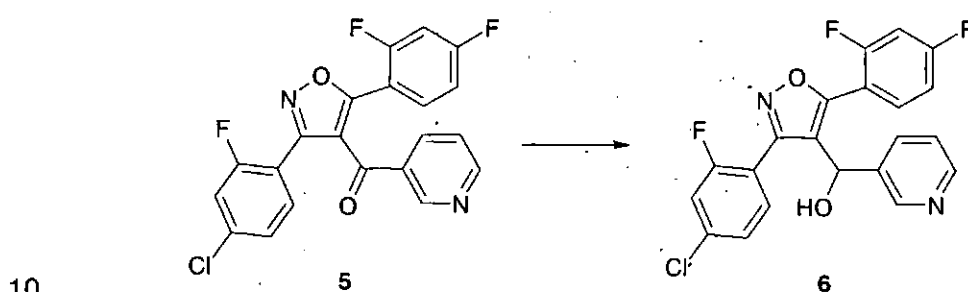
A una solución de 121g (697 mmol) de 2-fluor-4-clorometilbenzaldehído oxima en 500ml de dimetil formamida se agregaron 93g (697 mmol) de N-clorosuccinimida (ver K.C. Liu, B. R. Shelton, y R. K. Howe, *J. Org. Chem.* 1980, 45, 3916). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas y luego se diluyó con acetato de etilo. La solución de acetato de etilo se lavó con agua, cloruro de sodio saturado y se secó sobre sulfato de magnesio. El agente se secado se filtró completamente y el solvente se eliminó por rotoevaporación para proporcionar 130g (90%) de cloruro de 2-fluor-4-cloro-N-hidroxibencenecarboximidoilo cristalino amarillo.

Una mezcla de 46,7g (0,22mol) de cloruro de 2-fluor-4-cloro-N-hidroxibenzcenocarboximidoilo, 42g (0,17mol) de 3-(2,4-difluorfenil)-1-piridin-3-il-propinona (3), y 21,76g (0,26mol) de bicarbonato de sodio en 500mL de alcohol de isopropilo se calentó a 85°C durante 21 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó sucesivamente con cloruro de amonio saturado, agua, y solución de cloruro de sodio saturado, y se secó sobre sulfato de

magnesio. El agente de secado se filtró completamente y el acetato de etilo se eliminó por rotoevaporación. El crudo se recrystalizó a partir de éter de dietilo y se obtuvo el producto deseado como un sólido amarillento (50,28g, 70,2%).

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,75 (m, 1), 7,05 (m, 2), 7,27 (m, 2), 7,67 (t, 1), 7,80 (m, 1), 8,03 (m, 1), 8,66 (m, 1) y 8,82 ppm (d, 1). MS m/z: 415 (M+H).

(iii) Preparación de [3-(4-cloro-2-fluorfenil)-5-(2,4-difluorfenil)isoxazol-4-il]piridin-3-il-metanol (6)



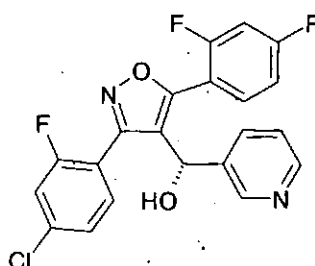
A una solución de 5 (26,5g, 63,9mmól) en una mezcla de THF/metanol (400ml/40ml) a 0°C se agregó 2,42g (63,7mmol) de borohidruro de sodio. La mezcla se agitó durante 1,5 horas y luego se diluyó con acetato de etilo. La solución de acetato de etilo se lavó con cloruro de sodio saturado y se secó sobre sulfato de magnesio. El agente de secado se filtró completamente y el acetato de etilo se eliminó mediante rotoevaporación. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía de columna usando una mezcla de heptano/ acetato de etilo 1:1. El compuesto deseado se obtuvo como cristales blancos (17,5g, 66%).

15

20 pf= 138–140°C.

^1H NMR (CDCl_3): δ 4,19 (bs, 1), 5,89 (s, 1), 6,99 (m, 5), 7,28 (t, 1), 7,43 (d, 1), 7,59 (q, 1), y 8,19 (d, 1) y 8.23 ppm (d, 1). MS m/z: 417 (M+H).

Ejemplo 2: (S)-[3-(4-cloro-2-fluorfenil)-5-(2,4-difluorfenil)isoxazol-4-il]piridin-3-il-metanol



Cada enantiómero se aisló mediante cromatografía preparativa usando la mezcla racémica **6** como material de partida.

10 Método preparativo:

Columna: 250x76 mm CHIRALPAK® AD 20 μm ;

Fase móvil: n-heptano/etanol 70/30 (v/v)

Velocidad de flujo: 270 ml/min

Detección: UV 280 nm

15 Temperatura: 25°C

Método analítico:

Columna: 250x4,6 mm CHIRALPAK® AD-H 5 μm ;

Fase móvil: n-heptano/etanol/dietilamina 70/30/0,1 (v/v/v)

20 Velocidad de flujo: 1 ml/min

Detección: UV 230 nm

Temperatura: 25°C

El primer enantiómero de elución tenía un tiempo de retención de 7,6 min ([α] = +58,07, C = 0,025 M, THF) mientras que el segundo enantiómero tenía un tiempo de retención de 9,9 min ([α] = -57,59, C = 0,025 M, THF). El segundo
5 enantiómero de elución es el (S)-enantiómero.

Ejemplos biológicos: Estas propiedades fungicidas del Ejemplo 2 se demostraron en los siguientes ejemplos.

Botrytis cinerea (podredumbre gris): La conidia de los hongos de almacenamiento criogénico se mezclan directamente en extracto de nutriente
10 (PDB, extracto de dextrosa de papa). Luego de ubicar una solución (DMSO) de los compuestos de prueba en una placa de microvaloración (formato de 96 pocillos) se agregó el extracto de nutriente que contiene esporas fungicidas. Las placas de prueba se incubaron a 24°C y la inhibición de crecimiento se determinó fotométricamente luego de 72 horas. El ejemplo 2 proporcionó al menos 80% de
15 control de *Botrytis cinerea* a 200 ppm.

Mycosphaerella arachidis (sin. *Cercospora arachidicola*), Mancha de hoja marrón de cacahuete (maní): La conidia de los hongos de almacenamiento criogénico se mezclan directamente en extracto de nutriente (PDB, extracto de dextrosa de papa). Luego de ubicar una solución (DMSO) de los compuestos de
20 prueba en una placa de microvaloración (formato de 96 pocillos) se agregó el extracto de nutriente que contiene esporas fungicidas. Las placas de prueba se incubaron a 24°C y la inhibición de crecimiento se determinó fotométricamente luego de 72 horas a 620nm. El ejemplo 2 proporcionó al menos 80% de control de *Mycosphaerella arachidis* a 200 ppm.

Septoria tritici (mancha foliar): La conidia de los hongos de almacenamiento criogénico se mezclan directamente en extracto de nutriente (PDB, extracto de dextrosa de papa). Luego de ubicar una solución (DMSO) de los compuestos de prueba en una placa de microvaloración (formato de 96 pocillos) se agregó el
5 extracto de nutriente que contiene esporas fungicidas. Las placas de prueba se incubaron a 24°C y la inhibición de crecimiento se determinó fotométricamente luego de 72 horas. El ejemplo 2 proporcionó al menos 80% de control de *Septoria tritici* a 200 ppm.

Monographella nivalis (sin. *Microdochium nivale*, *Fusarium nivale*), moho de
10 la nieve, pietín de cereales: La conidia de los hongos de almacenamiento criogénico se mezclan directamente en extracto de nutriente (PDB, extracto de dextrosa de papa). Luego de ubicar una solución (DMSO) de los compuestos de prueba en una placa de microvaloración (formato de 96 pocillos) se agregó el extracto de nutriente que contiene esporas fungicidas. Las placas de prueba se
15 incubaron a 24°C y la inhibición de crecimiento se determinó fotométricamente luego de 72 horas a 620nm. El compuesto (S)-(146) proporcionó al menos 80% de control de *Monographella nivalis* a 200 ppm.

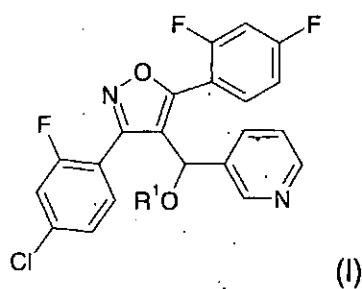
Fusarium culmorum (podredumbre de raíz): La conidia de los hongos de almacenamiento criogénico se mezclan directamente en extracto de nutriente
20 (PDB, extracto de dextrosa de papa). Luego de ubicar una solución (DMSO) de los compuestos de prueba en una placa de microvaloración (formato de 96 pocillos) se agregó el extracto de nutriente que contiene esporas fungicidas. Las placas de prueba se incubaron a 24°C y la inhibición de crecimiento se determinó

fotométricamente luego de 48 horas. El ejemplo 2 proporcionó al menos 80% de control de *Fusarium culmorum* a 200 ppm.

Rhizoctonia solani (pietín, marchitamiento fúngico): Los fragmentos miceliales del hongo, preparados de un cultivo de líquido fresco, se mezclaron
5 directamente en un brote de nutriente (PDB brote de dextrosa de papa). Luego de ubicar una solución (DMSO) de los compuestos de prueba en una placa de microvaloración (formato de 96 pocillos) se agregó el extracto de nutriente que contiene el micelio fúngico. Las placas de prueba se incubaron a 24°C y la inhibición de crecimiento se determinó fotométricamente luego de 48 horas. El
10 ejemplo 2 proporcionó al menos 80% de control de *Rhizoctonia solani* a 200 ppm.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I)



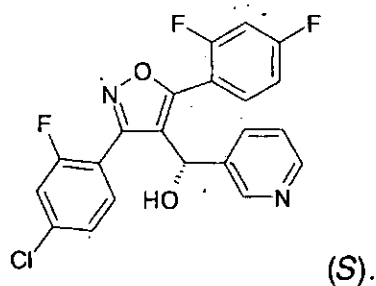
- 5 en donde R^1 es H o acilo;
o una sal agroquímicamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R^1 es H.

- 10 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2
que es el (S)-enantiómero del compuesto de la fórmula (I).

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 que es (S)-[3-(4-cloro-2-fluorfenil)-5-(2,4-difluorfenil)isoxazol-4-il]piridin-3-il-metanol

15



5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 o la reivindicación 4 que posee un exceso enantiomérico de (*S*) a (*R*) de al menos 80%.

6. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal agroquímicamente aceptable del mismo, y un diluyente o portador agroquímicamente aceptable.

7. Una composición de acuerdo con la reivindicación 6 que además comprende al menos un fungicida adicional o un inductor de resistencia adquirida sistémicamente.

8. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una composición de acuerdo con la reivindicación 6 o la reivindicación 7 como un fungicida.

15

9. Un método de control o prevención de una infestación en plantas cultivadas, material de propagación de plantas, o un material técnico, mediante microorganismos patogénicos, que comprende la aplicación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una composición de acuerdo con la reivindicación 6 o la reivindicación 7, a dichas plantas, partes de las mismas o al locus de las mismas, el material de propagación de plantas, o material técnico en una cantidad efectiva para controlar dichos microorganismos.

20

10. Un método de acuerdo con la reivindicación 9, en donde dicho material de propagación de plantas comprende semillas.

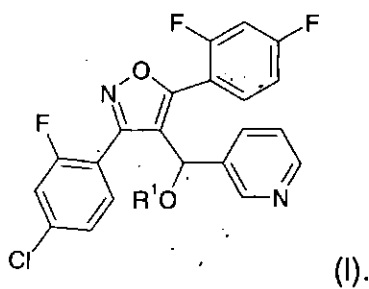
11. Un método de acuerdo con la reivindicación 9 o la reivindicación 10
5 en donde el microorganismo patogénico es un organismo fúngico.

12. Un método de acuerdo con la reivindicación 11 en donde el organismo fúngico es seleccionado de *Septoria tritici*, *Stagonospora nodorum*, *Phytophthora infestans*, *Botrytis cinerea*, *Sclerotinia homoeocarpa* y *Puccinia*
10 *recondite*.

13. Un método de tratamiento de una infección fúngica en un sujeto que lo necesite que comprende la administración de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del
15 mismo a dicho sujeto en una cantidad efectiva para tratar dicha infección fúngica.

RESUMEN

La presente invención se relaciona con compuestos de isoxazol de la fórmula (I) que poseen actividad fungicida, a composiciones agrícolas que los comprenden, y al uso de dichos compuestos y composiciones en la agricultura para el control de plagas microbianas, particularmente plagas fúngicas, en plantas.




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) **CAMILLA CORSI, SEBASTIAN VOLKER WENDEBORN, CARLA BOBBIO, JILALI KESSABI, ULRICH JOHANNES HAAS, PETER SCHNEITER, VALERIA GRASSO, SHY-FUH LEE, MICAH GLIEDT**

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

(30) Prioridad	(31)	No. Prioridad	(32)	Fecha	(33)	País
		0823002.1		17/12/2008		GB

(85) Fecha inicio fase nacional:

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

 Fecha de presentación de la solicitud: **11/12/2009**

 No. de solicitud **PCT/EP2009/066966**

(87)

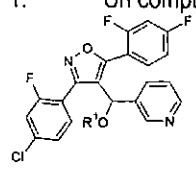
Publicación internacional

 Fecha: **24/06/2010**

 N° publicación: **WO 2010/069882 A1**

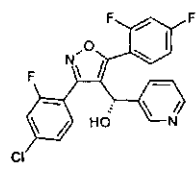
 (54) Título: **DERIVADOS DE ISOXAZOL PARA EL USO COMO FUNGICIDAS**

1. Un compuesto de la fórmula (I)



o una sal agroquímicamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 que es (S)-[3-(4-cloro-2-fluorfenil)-5-(2,4-difluorfenil)isoxazol-4-il]piridin-3-il-metanol



9. Un método de control o prevención de una infestación en plantas cultivadas, material de propagación de plantas, o un material técnico, mediante microorganismos patogénicos, que comprende la aplicación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una composición de acuerdo con la reivindicación 6 o la reivindicación 7, a dichas plantas, partes de las mismas o al locus de las mismas, el material de propagación de plantas, o

13. Un método de tratamiento de una infección fúngica en un sujeto que lo necesite que comprende la administración de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a dicho sujeto en una cantidad efectiva para tratar dicha infección fúngica.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-075263- -00000-0000

Fecha: 2011-06-16 14:16:32 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 79

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 ☐

Bogotá D.C.,
2020

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

REFERENCIA	Radicación No.	11 075263
	Solicitud internacional	PCT/EP2009/066966
	Fecha inicio fase nacional	17/07/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

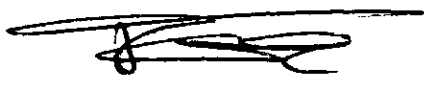
12054

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

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

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

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


JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones

05 AGO. 2011

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
adpa11