



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

P. C. T.

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

04008463

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. **04008463**

54. TÍTULO *"Intramitidas Artropodidas"*

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL *A01N 43/56, C07D 401/04*

71. SOLICITANTE *E.I. Du Pont de Nemours AND Company*

DOMICILIO *Wilmington, Delaware, Estados Unidos de América*

74. APODERADO *Alvaro Correa Ordoñez T.p. 20.281*

22. BOGOTÁ, D. C., *febrero - 04 - 2004*

PETITORIO



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

04 008463 00



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04008463 00000000 Folios: 326
Fecha (IMP): 2004-02-04 11:00:59 cación
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Resolución: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE :			
☒ Patente de Invención		☐ Patente de Modelo de Utilidad	
☐ Capítulo I.		☒ Capítulo II.	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: E.I.DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY Dirección: 1007 Market Street, Wilmington, Delaware 19898, Estados Unidos de América. Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE Lugar de Constitución: Wilmington, Delaware, Estados Unidos de América Teléfono: Fax: E-Mail:		IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ Dirección: Avda 82 No. 10-62 Piso 6 Teléfono: 634-1500 Fax: 376-2211 E-Mail: patenta.bogota@bakernet.com		IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 79.143.366 de Usaquén TP 20.281
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: VER ANEXO Dirección: VER ANEXO Nacionalidad o Domicilio: VER ANEXO		
5 PCT (85) Solicitud Internacional No. PCT/US02/25615 Fecha Agosto 13, 2002 Publicación Internacional No. WO 03/015519 Fecha Febrero 27, 2003			
6 Título (54) ANTRANILAMIDAS ARTROPODICIDAS.			
7 Clasificación Internacional (51) A01 N 43156			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen US US US	(32) Fecha Agosto 13, 2001 Septiembre 21, 2001 Abril 2, 2002	(31) Número de Solicitud 60/311,919 60/324,128 60/369,661
9 Comprobante de pago No. 03-77,518 y 03-77,519 Fecha OCTUBRE 24 DE 2003			

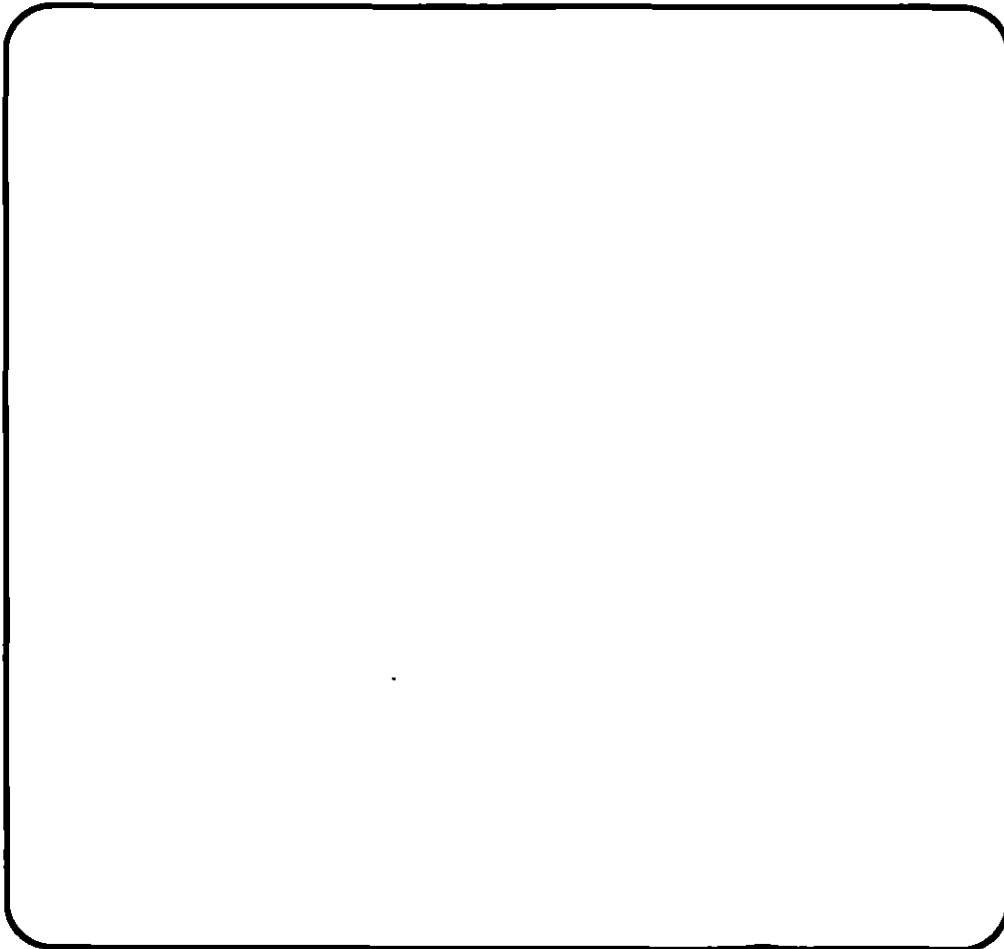
10

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
- ☐ 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 12 x 12
- ☐ 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

11

FIGURA CARACTERISTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

FIRMA:

C.C. 79.143.366 de
Uruquén

T.P. 20.281

000003

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04000463 00000000 Folios: 326
Fecha (AMD): 2004-02-04 11:00:59
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2620 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 77,518
FECHA : OCTUBRE 24 DE 2003

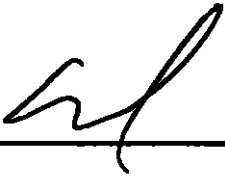
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JORGE LUIS GOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	11029931	24/10/2003	110,720,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-04	PRESENTACION DE OBSERVACIONES	
12		MARCAS Y LENAS COMERCIALES	212,000.00
		TOTAL :	\$ 212,000.

SON: DOSCIENTOS DOCE MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04000463 00000000 Folios: 326
Fecha (ARG): 2004-02-04 11:08:59
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NÚCL 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 77,519
FECHA : OCTUBRE 24 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
JORGE LUIS BOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	11025931	24/10/2003	110,720,000.

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-04	PRESENTACION DE OBSERVACIONES	
12	MARCAS Y LEÑAS COMERCIALES	212,000.00
	TOTAL :	212,000.00

SON: DOSCIENTOS DOCE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

000000

5

A POD-00666

LE LAS INSTRUCCIONES GENERALES AL REEMPLAZO DEL BORRADOR DE ESTE FORMULARIO. ASURESE QUE TODOS LOS CAMPOS DEBEN ESTAR DEBIDAMENTE COMPLETADOS CON ALGUN VALOR. EN CASO CONTRARIO, ESCRIBIRSE "0".

8720156424815
PAID 2851400
CON PAGO
0410601001877
0410601001877 - 1
0410601001877 - 1

880
2501*250320

BOGOTA 003 2851400
860-060-9002
RATSBECK, LARA RODRIGUEZ, REEDA
GONZALEZ
CALLE 35 NO. 25-9750-46 BOGOTA D.C. GUATEMALA MARCA TUNO
LEGALIZACION Y TRADUCCION EN EL MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES DE UN DOCUMENTO DE LA COMPAÑIA DE NAVIGACIONES
AND COMPANY

Responsable del pago	1 VALOR DEL IMPUESTO	1.553
Nombre MARIA JUDITH MORENO C.C. No. 41.382.748 BOGOTA	2 Descuento	-0-
	3 Intereses de mora	-0-
	4 TOTAL PAGO (suma de 1+2+3)	1.553
	Estado ☒ 2	Código Banco ☐

Patricia

CONTRIBUYENTE

COMO APOYADO EN ESTE
ORDEN NAVEGACION DE BOTA
PORQUE CON EL
ORDEN QUE SE PRESENTA LA VISTA
02 FEB 2004
BOGOTA, D.C. - COLOMBIA
ZULIA NAVARRO DE BAUTISTA
MT MARIA ONCE (11)

TRADUCCION OFICIAL No. 6.698 de un documento escrito en Inglés el cual se sella con el sello de estas Oficinas de Traductores Asociados para fines de identificación. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 31 de Agosto de 1988 por la Sra. Margarita de Giraldo, c.c. 20.194.407 de Bogotá. Traductora e Intérprete Oficial según Resolución No. 7899 del Ministerio de Justicia.

Copie de la firma
MARGARITA DE GIRALDO
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
C.C. 20.194.407 DE BOGOTÁ

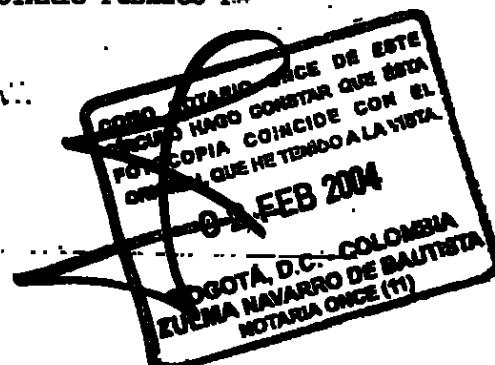
Autenticaciones Notariales y subsiguientes correspondientes a un Poder suscrito por E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY y firmado por el Sr. JAMES J. FLYNN, Subsecretario de la Junta de Patentes de dicha Compañía.

Declaración Notarial expedida el día 13 de Julio de 1988 autenticando la firma y cargo del Sr. James J. Flynn como Subsecretario de la Junta de E.I. Du Pont de Nemours and Company. Firmada por : FRANCES A. DANCHAK, Notario Público cuyo cargo expira el día 13 de Julio de 1988. Firma y sello de la Notario.

El Poder y la Declaración Notarial arriba mencionados no se traducen por encontrarse escritos en Español.

ESTADO DE DELAWARE
CONDADO DE NEW CASTLE
A SABER:

Yo, DEBORAH H. CAPANO, Protonotario del Tribunal Superior del Estado de Delaware, en y para el Condado de New Castle, Tribunal debidamente registrado, POR MEDIO DEL PRESENTE DOCUMENTO CERTIFICO que FRANCES A. DANCHAK, quien autentica el anterior reconocimiento o declaración, es y era en la fecha de autenticación de dicho reconocimiento o declaración, una NOTARIO PUBLICO PARA



- 2 -

el Estado de Delaware, residente en el Condado de New Castle, debidamente comisionada y habilitada como tal para hacer reconocimientos de todas las escrituras e instrumentos por escrito y para tomar juramentos y declaraciones en dicho Estado; que conozco bien la escritura y caligrafía de dicha Notario y creo, en conciencia, que la firma que aparece en dicha prueba o reconocimiento es auténtica.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL firmo y estampo el sello de dicho Tribunal a los 13 días del mes de Julio de 1988.

Firmando: DEBORAH H. CAPANO

Protonotario del Tribunal Superior - Sello del Tribunal.

ESTADO DE DELAWARE

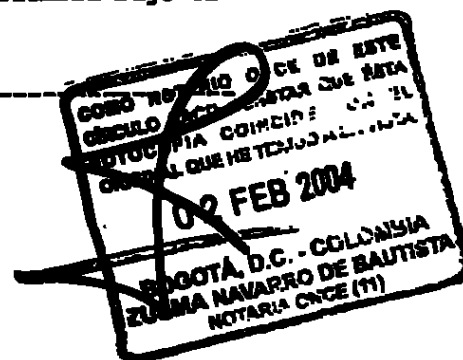
Yo, MICHAEL HARKINS, Secretario de Estado del Estado de Delaware, por medio del presente certifico que DEBORAH H. CAPANO, cuya firma auténtica aparece en el anterior documento, era en ese momento y es actualmente una Protonotario del Tribunal Superior del Estado de Delaware en y para el Condado de New Castle, debidamente elegida, comisionada y habilitada, y que se debe dar total fé y crédito a todos sus actos oficiales como tal.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL estampo mi firma y sello oficial en mi despacho en Dover a los 18 días del mes de Julio de 1988.

MICHAEL HARKINS - Secretario de Estado

Firmado: Richard (Ilegible) - Subsecretario de Estado.

EN ESPAÑOL: La legalización de las firmas anteriores inclusive por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el No. 158460 del día 26 de Agosto de 1988.



- 3 -

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA DE LA CUAL SE DEJA COPIA EN LOS
ARCHIVOS DE TRADUCTORES ASOCIADOS PARA SU CONFRONTACION.

Margarita Llinás de Giraldo

Margarita Llinás de Giraldo

c.c. 20.194.407 de Bogotá

Traductora e Intérprete Oficial

según Resolución No. 7899 del

Ministerio de Justicia.

Margarita Llinás de Giraldo

MARGARITA LLINAS DE GIRALDO
TRADUCTORA OFICIAL
REGISTRADA EN EL
MINISTERIO DE JUSTICIA

Tradiciones Asociadas

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

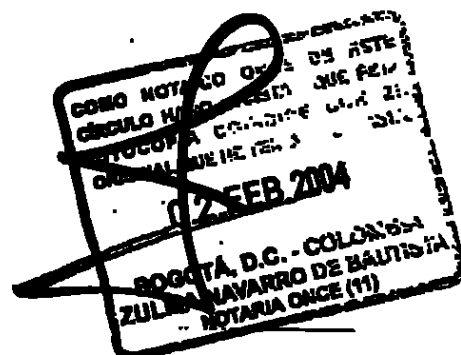
97 JUL 22 AM 11:11

QUE DEBE DESEMPAÑARSE
EN EL MINISTERIO DE JUSTICIA

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

253085

QUE DEBE DESEMPAÑARSE
EN EL MINISTERIO DE JUSTICIA



LAS INSTRUCCIONES GENERALES AL RESPALDO DEL BORRADOR DE ESTE FORMULARIO.
RECUERDE QUE TODOS LOS FENÓMENOS DEBEN ESTAR DELIMITADOS CON ALGUNO DE LOS CASOS CONTRARIO, SEÑALANDO EL CASO.

87205



0410601001916 - 0

0410601001916 - 0

0410601001916 - 0

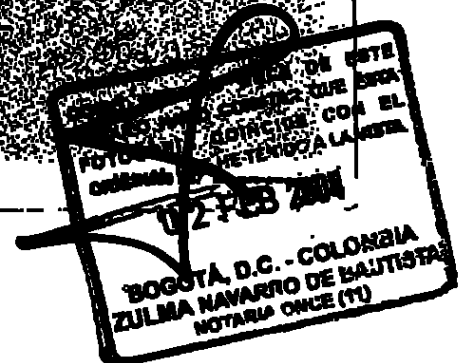
1. Municipio de destino: BOGOTÁ		2. Fecha de emisión: 04/05/68	
3. Tipo de impuesto: 01	4. Valor del impuesto: 20,194.401	5. Nombre del contribuyente: MARGARITA LILIANA DE GONZALEZ	6. Domicilio: BOGOTÁ
7. Tipo de impuesto: 01	8. Valor del impuesto: 20,194.401	9. Nombre del contribuyente: DU COMPTON MACHINES AND CO.	10. Domicilio: BOGOTÁ
11. Tipo de impuesto: 01		12. Valor del impuesto: 20,194.401	
13. Tipo de impuesto: 01		14. Valor del impuesto: 20,194.401	
15. Tipo de impuesto: 01			
16. Valor del impuesto: 20,194.401			
17. Tipo de impuesto: 01			
18. Valor del impuesto: 20,194.401			
19. Tipo de impuesto: 01			
20. Valor del impuesto: 20,194.401			
21. Tipo de impuesto: 01			
22. Valor del impuesto: 20,194.401			
23. Tipo de impuesto: 01			
24. Valor del impuesto: 20,194.401			
25. Tipo de impuesto: 01			
26. Valor del impuesto: 20,194.401			
27. Tipo de impuesto: 01			
28. Valor del impuesto: 20,194.401			
29. Tipo de impuesto: 01			
30. Valor del impuesto: 20,194.401			
31. Tipo de impuesto: 01			
32. Valor del impuesto: 20,194.401			
33. Tipo de impuesto: 01			
34. Valor del impuesto: 20,194.401			
35. Tipo de impuesto: 01			
36. Valor del impuesto: 20,194.401			
37. Tipo de impuesto: 01			
38. Valor del impuesto: 20,194.401			
39. Tipo de impuesto: 01			
40. Valor del impuesto: 20,194.401			
41. Tipo de impuesto: 01			
42. Valor del impuesto: 20,194.401			
43. Tipo de impuesto: 01			
44. Valor del impuesto: 20,194.401			
45. Tipo de impuesto: 01			
46. Valor del impuesto: 20,194.401			
47. Tipo de impuesto: 01			
48. Valor del impuesto: 20,194.401			
49. Tipo de impuesto: 01			
50. Valor del impuesto: 20,194.401			
51. Tipo de impuesto: 01			
52. Valor del impuesto: 20,194.401			
53. Tipo de impuesto: 01			
54. Valor del impuesto: 20,194.401			
55. Tipo de impuesto: 01			
56. Valor del impuesto: 20,194.401			
57. Tipo de impuesto: 01			
58. Valor del impuesto: 20,194.401			
59. Tipo de impuesto: 01			
60. Valor del impuesto: 20,194.401			
61. Tipo de impuesto: 01			
62. Valor del impuesto: 20,194.401			
63. Tipo de impuesto: 01			
64. Valor del impuesto: 20,194.401			
65. Tipo de impuesto: 01			
66. Valor del impuesto: 20,194.401			
67. Tipo de impuesto: 01			
68. Valor del impuesto: 20,194.401			
69. Tipo de impuesto: 01			
70. Valor del impuesto: 20,194.401			
71. Tipo de impuesto: 01			
72. Valor del impuesto: 20,194.401			
73. Tipo de impuesto: 01			
74. Valor del impuesto: 20,194.401			
75. Tipo de impuesto: 01			
76. Valor del impuesto: 20,194.401			
77. Tipo de impuesto: 01			
78. Valor del impuesto: 20,194.401			
79. Tipo de impuesto: 01			
80. Valor del impuesto: 20,194.401			
81. Tipo de impuesto: 01			
82. Valor del impuesto: 20,194.401			
83. Tipo de impuesto: 01			
84. Valor del impuesto: 20,194.401			
85. Tipo de impuesto: 01			
86. Valor del impuesto: 20,194.401			
87. Tipo de impuesto: 01			
88. Valor del impuesto: 20,194.401			
89. Tipo de impuesto: 01			
90. Valor del impuesto: 20,194.401			
91. Tipo de impuesto: 01			
92. Valor del impuesto: 20,194.401			
93. Tipo de impuesto: 01			
94. Valor del impuesto: 20,194.401			
95. Tipo de impuesto: 01			
96. Valor del impuesto: 20,194.401			
97. Tipo de impuesto: 01			
98. Valor del impuesto: 20,194.401			
99. Tipo de impuesto: 01			
100. Valor del impuesto: 20,194.401			

TRANSCUION OFICIAL No. 16094 de un poder anexo por el Sr. J. DU
PONT de Nemours and Company y firmado por el Sr. J. J. J. J.
Rivas, Subsecretario de la Junta de Recaudación de Aduanas, Colombia,
efectuado el 11 de Agosto de 1968.

1. VALOR DEL IMPUESTO	600
2. Impuesto	0
3. Impuesto de venta	0
4. TOTAL PAGO (Impuesto 1 + 2 + 3)	600
5. Tipo de impuesto: 01	
6. Valor del impuesto: 600	
7. Tipo de impuesto: 01	
8. Valor del impuesto: 600	
9. Tipo de impuesto: 01	
10. Valor del impuesto: 600	
11. Tipo de impuesto: 01	
12. Valor del impuesto: 600	
13. Tipo de impuesto: 01	
14. Valor del impuesto: 600	
15. Tipo de impuesto: 01	
16. Valor del impuesto: 600	
17. Tipo de impuesto: 01	
18. Valor del impuesto: 600	
19. Tipo de impuesto: 01	
20. Valor del impuesto: 600	
21. Tipo de impuesto: 01	
22. Valor del impuesto: 600	
23. Tipo de impuesto: 01	
24. Valor del impuesto: 600	
25. Tipo de impuesto: 01	
26. Valor del impuesto: 600	
27. Tipo de impuesto: 01	
28. Valor del impuesto: 600	
29. Tipo de impuesto: 01	
30. Valor del impuesto: 600	
31. Tipo de impuesto: 01	
32. Valor del impuesto: 600	
33. Tipo de impuesto: 01	
34. Valor del impuesto: 600	
35. Tipo de impuesto: 01	
36. Valor del impuesto: 600	
37. Tipo de impuesto: 01	
38. Valor del impuesto: 600	
39. Tipo de impuesto: 01	
40. Valor del impuesto: 600	
41. Tipo de impuesto: 01	
42. Valor del impuesto: 600	
43. Tipo de impuesto: 01	
44. Valor del impuesto: 600	
45. Tipo de impuesto: 01	
46. Valor del impuesto: 600	
47. Tipo de impuesto: 01	
48. Valor del impuesto: 600	
49. Tipo de impuesto: 01	
50. Valor del impuesto: 600	
51. Tipo de impuesto: 01	
52. Valor del impuesto: 600	
53. Tipo de impuesto: 01	
54. Valor del impuesto: 600	
55. Tipo de impuesto: 01	
56. Valor del impuesto: 600	
57. Tipo de impuesto: 01	
58. Valor del impuesto: 600	
59. Tipo de impuesto: 01	
60. Valor del impuesto: 600	
61. Tipo de impuesto: 01	
62. Valor del impuesto: 600	
63. Tipo de impuesto: 01	
64. Valor del impuesto: 600	
65. Tipo de impuesto: 01	
66. Valor del impuesto: 600	
67. Tipo de impuesto: 01	
68. Valor del impuesto: 600	
69. Tipo de impuesto: 01	
70. Valor del impuesto: 600	
71. Tipo de impuesto: 01	
72. Valor del impuesto: 600	
73. Tipo de impuesto: 01	
74. Valor del impuesto: 600	
75. Tipo de impuesto: 01	
76. Valor del impuesto: 600	
77. Tipo de impuesto: 01	
78. Valor del impuesto: 600	
79. Tipo de impuesto: 01	
80. Valor del impuesto: 600	
81. Tipo de impuesto: 01	
82. Valor del impuesto: 600	
83. Tipo de impuesto: 01	
84. Valor del impuesto: 600	
85. Tipo de impuesto: 01	
86. Valor del impuesto: 600	
87. Tipo de impuesto: 01	
88. Valor del impuesto: 600	
89. Tipo de impuesto: 01	
90. Valor del impuesto: 600	
91. Tipo de impuesto: 01	
92. Valor del impuesto: 600	
93. Tipo de impuesto: 01	
94. Valor del impuesto: 600	
95. Tipo de impuesto: 01	
96. Valor del impuesto: 600	
97. Tipo de impuesto: 01	
98. Valor del impuesto: 600	
99. Tipo de impuesto: 01	
100. Valor del impuesto: 600	

DBA-10-67

CONTRIBUYENTE





CONSULADO DE COLOMBIA
WASHINGTON, D. C.



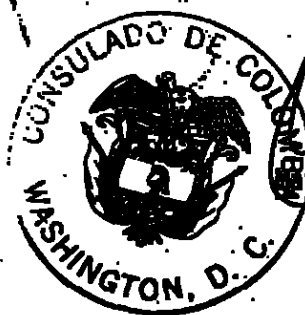
N° 1414 A.

LA CONSUL DE COLOMBIA
en Washington, D.C.

CERTIFICA:

Que es auténtica la firma de MICHAEL HARKINS
quien el día 18 de julio de 1988
desempeñaba las funciones de SECRETARIO DEL ESTADO DE DELAWARE
la cual aparece al pie de los documentos anexos relacionados con
PODER Y CERTIFICACION NOTARIAL DE E.I. DU PONT DE NEMOURS AND CO.

Dado en Washington, D.C. a los veintiocho (28) días del mes de
julio de mil novecientos ochenta y ocho. (1988).

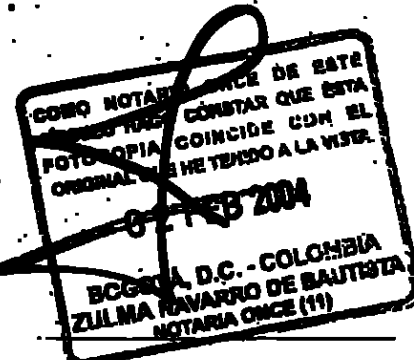


[Signature]
Martha Angel de Arbeláez
Cónsul de Colombia

(El Consulado no asume ninguna
responsabilidad por el conte-
nido de los documentos anexos)

DERECHOS A PAGAR
EN COLOMBIA

U.S. \$ 5.00



Se Concluyó con el Recibo N° 87-2051-642465

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
LEGALIZACIONES
 Bogotá 6 AGO. 1988 No. 58460
 HACE CONSTAR
 Que el señor Harta de Pablos
 cuya firma aparece al pie del presente
 documento, desempeñaba en sus fr. de
 la fundación de la industria.

[Firma manuscrita]
 [Firma manuscrita]
 [Firma manuscrita]

REPUBLICA DE COLOMBIA
 MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
 MARCA DE HUANCA DE ORO
 [Firma manuscrita]

T.O. 6-698
 31-08-88

COMO NOTARIO ONCE DE ESTE
 CIRCULO HACE CONSTAR QUE ESTO
 DOCUMENTO COINCIDE CON EL
 ORIGINAL QUE HE TENDIDO A LA VISTA.
 12 FEB 2004
 BOGOTÁ, D.C. - COLOMBIA
 ZULMA NAVARRO DE BAUTISTA
 NOTARIA ONCE (11)

100025

RAISBECK & RAISBECK

APARTADO AEREO No. 37-48
BOGOTA, D. E. - COLOMBIA

POWER OF ATTORNEY

The undersigned,

**E. I. DU PONT DE NEMOURS
AND COMPANY**

located in
1007 Market Street
Wilmington, Delaware 19898
United States of America
declares that it hereby grants to

**JAMES W.F. RAISBECK AND/OR
ROBERT B. RAISBECK AND/OR
ALVARO CORREA ORDONEZ,**

a full and sufficient power of attorney to apply to the proper national officers and authorities for the name of: registration of letters patent, renewals, assignments, changes of name, filing and prosecution of oppositions,

to which end it empowers them to take all steps necessary before said authorities for the objects stated, to file petitions, prepare descriptions, make protests, declarations, appeals and objections, pay imposts, apply for certifications, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. To the said mandatories sufficient power is granted hereby to receive notifications for and on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the marks, and to do everything that may be required, before administrative or judicial officers of any class giving them likewise power to substitute these persons and revoke such substitutions if necessary.

Done and subscribed in

Wilmington, Delaware, U.S.A.

on the 13th day of July, 1988

E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY

James J. Klyne
Asst. Secretary - Patent Board

ATTEST: *[Signature]*
Asst. Secretary of the Company

PODER

La abajo firmante

E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY

domiciliada en
1007 Market Street
Wilmington, Delaware 19898
Estados Unidos de América
declara por el presente otorgar a

**JAMES W.F. RAISBECK y/o
ROBERT B. RAISBECK y/o
ALVARO CORREA-ORDONEZ,**

poder especial amplio y bastante para recibir de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de: registro de patentes, renovaciones, traspasos, cambios de nombre, presentación y tramitación de oposiciones,

a cuyo efecto les faculta para, dar ante dichas autoridades, todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, otorgar imposts, solicitar certificaciones, recibir documentos y valores, suscribir y perfoliar. Se concede a los expresados mandatarios poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de las marcas se presentaren y hacer cuanto fuere necesario, ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden, dándoles además facultad para sustituir el presente y en caso necesario revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado en

Wilmington, Delaware, E.U.A.

a los 13 días del mes julio de 1988

COMO NOTARIO C
DEPARTAMENTO COINC
FOTOCOPIA COINC
ORIGINAL QUE ME TRAPA

2 FEB 2004
BOGOTA, D.C. - COL
ZULMA NAVARRO DE BAUTIS
NOTARIA ONCE (11)

IN-0025

NOTARIAL CERTIFICATIONCERTIFICACION NOTARIAL

On this 13th day of July

A las 13 día del mes de Julio

We, the undersigned Notary Frances A. Danchak

de las 8, el suscrito Notario Frances A. Danchak

CERTIFICATE

DA FE

1. That James J. Flynn

1. Que James J. Flynn

is of legal age and domiciled in 2604 Montchanin Bldg.,
Wilmington, Delaware 19898,
United States of America
as is based on the foregoing document.

mayor y domiciliado en 2604 Montchanin Bldg.,
Wilmington, Delaware 19898
Estados Unidos de América
según lo es en todo y lo que el documento que acompaña.

2. That the grantor is to me personally known and that he/she
has legal capacity to execute the instrument.

2. Que el otorgante es a mí personalmente conocido y que éste tiene capacidad legal para
el otorgamiento.

3. That the grantor has executed the foregoing document as
Asst. Secretary of the Patent Board
of the judicial power

3. Que el otorgante ha ejecutado el referido documento en su
carácter de
Secretario Asistente de la Junta
de Patentes

E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY

E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY

4. That the judicial power

4. Que la persona judicial

E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY

E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY

having its home office in 1007 Market Street,
Wilmington, Delaware 19898,
United States of America

con sede en 1007 Market Street,
Wilmington, Delaware 19898;
Estados Unidos de América

is duly organized, has proper legal existence and that the
purposes for which the power of attorney is granted are within
the scope of its corporate purposes.

está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y
que el poder para el cual se le otorga el poder está comprendido
entre los que constituyen su objeto social.

5. That the grantor has in fact the referred to authority and that
his/her representation is legal.

5. Que el otorgante tiene efectivamente la representación que
declara, y que esta es legal.

6. That I have based certifications 1, 4 and 5 above on the
following authentic documents for such purpose submitted to
me and which I mention specifically, giving their dates and
their origin or source. In accordance with the
appointment which I have seen issued in the
City of Wilmington, Delaware on September 11,
1987 by the Chairman and Vice Chairman of the
Patent Board of said corporation.

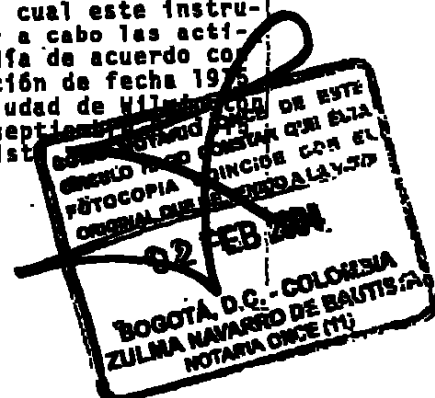
6. Que he basado las certificaciones 1, 4 y 5 anteriores en los
siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron
y que menciono específicamente con expresión de sus fechas
y de su origen o procedencia. De acuerdo al nom-
bramiento que he visto en la ciudad
de Wilmington, Delaware en septiembre
11 de 1987 por el Presidente y Vice
Presidente de la Junta de Patentes de
dicha compañía certifico que dicho
individuo está autorizado para firmar
el presente documento en nombre de
la compañía de acuerdo con su mencio-
nada posición. Finalmente certifico
que el objeto por el cual este instru-
mento es para llevar a cabo las acti-
vidades de la compañía de acuerdo con
el acta de constitución de fecha 1975
y estatutos en la ciudad de Wilmington,
Delaware, de fecha septiembre 11 de 1987
que los dos hemos visto y
Doy fe.

I further certify that said individual is
duly authorized to sign the foregoing instrument
in the name of said corporation, in accordance
with his above mentioned position.

I finally certify that the purposes for which
said instrument is granted are within the scope of
the objects or activities of said corporation, in
accordance with the Act of Incorporation issued in
1915 and/or the By-Laws issued in the City of
Wilmington, Delaware and dated September 8, 1915
which both I have seen. I attest.

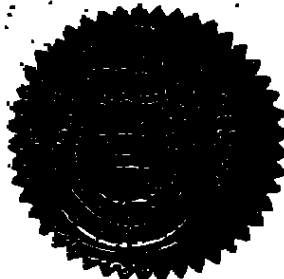
Frances A. Danchak
Notary Public

My Commission expires April 8, 1992



The State of Delaware

I, Michael Harkins Secretary of State of the
State of Delaware, do hereby certify that Deborah H. Capano
 whose genuine signature appears to the above and foregoing document
was at the time of making and now is a Prothonotary of the
Superior Court of the State of Delaware
in and for New Castle County
duly elected, commissioned and qualified, and that full
faith and credit are, and ought to be, given to all of his official acts as such.



In Testimony Whereof, I have hereunto set my hand
 and official seal
of office at Dover, this
18th day of July
in the year of our Lord one thousand nine hundred and
eighty-eight.

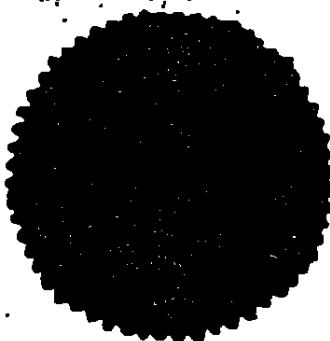
Richard R. Harkins
 Assistant Sec'y
 of State

Michael Harkins
 Secretary of State



State of Delaware.
New Castle County.

} ss.



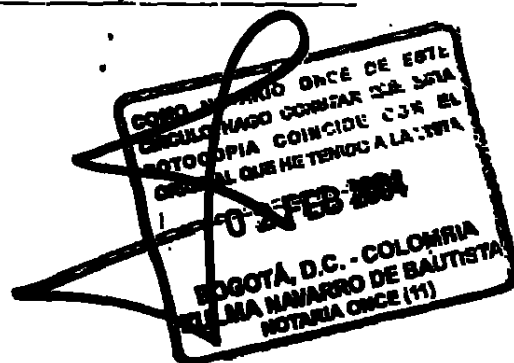
I, DEBORAH H. CAPANO, Prothonotary of the Superior Court of the State of Delaware, in and for New Castle County, which Court is a Court of Record, DO HEREBY

CERTIFY, THAT, Frances A. Danchak, by whom the foregoing affidavit or acknowledgment is certified, now is and was at the date of said affidavit or acknowledgment a Notary Public for the State of Delaware residing in New Castle County, and duly commissioned and qualified as such to take acknowledgments in all deeds and instruments in writing and administering oaths and take affidavits within said State, that I am well acquainted with the handwriting of said Notary Public and verily believe that the signature to said certificate of proof or acknowledgment is genuine.

IN TESTIMONY WHEREOF, I have herewith set my hand and affixed the seal of said

Court, the 13th day of July, 1988.

Deborah H. Capano
Prothonotary of the Superior Court.



IN-0025

NOTARIAL CERTIFICATION

On this 13th day of July

I, the undersigned Notary **Frances A. Danchak**

CERTIFY

1. That **James J. Flynn**

of legal age and domiciled in **2604 Montchanin Bldg.,
Wilmington, Delaware 19898,
United States of America**
at his head on the foregoing document.

2. That the grantor is to me personally known and that he/she
has legal capacity to execute the instrument.

3. That the grantor has executed the foregoing document as
Asst. Secretary of the Patent Board
of the judicial power.

E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY

That the judicial power

E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY

having its home office in **1007 Market Street,
Wilmington, Delaware 19898,
United States of America**

is duly organized, has present legal existence and that the
purpose for which the power of attorney is granted are within
the scope of its corporate purposes.

4. That the grantor has in fact the referred to authority and that
his/her representation is legal.

5. That I have based certifications 2, 4 and 5 above on the
following authentic documents for each purpose exhibited to
me and which I mention specifically, giving their dates and
their origin or source: In accordance with the
appointment which I have seen issued in the
City of Wilmington, Delaware on September 11,
1987 by the Chairman and Vice Chairman of the
Patent Board of said corporation.

I further certify that said individual is
duly authorized to sign the foregoing instrument
in the name of said corporation, in accordance
with his above mentioned position.

I finally certify that the purposes for which
said instrument is granted are within the scope of
the objects or activities of said corporation, in
accordance with the Act of Incorporation issued in
1915 and/or the By-Laws issued in the City of
Wilmington, Delaware and dated September 8, 1915
which both I have seen. I attest.

Frances A. Danchak
Notary Public

My Commission expires April 8, 1992

CERTIFICACION NOTARIAL

A las 13 días del mes de Julio.

de 1987, el suscrito Notario **Frances A. Danchak**

DA FE

1. Que **James J. Flynn**

mayor y domiciliado en **2604 Montchanin Bldg.,
Wilmington, Delaware 19898
Estados Unidos de América**
comparece en su propia y libre voluntad que autoriza.

2. Que comparece al suscrito y que éste tiene capacidad legal para
el otorgamiento.

3. Que el otorgante ha comparecido al suscrito documento en su
carácter de
**Secretario Asistente de la Junta
de Patentes**
E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY

4. Que la persona judicial

E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY
tiene su sede en **1007 Market Street,
Wilmington, Delaware 19898;
Estados Unidos de América**

está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y
que el acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido
entre los que constituyen su objeto social.

5. Que el otorgante tiene efectivamente la representación que
autoriza, y que ésta es legal.

6. Que he basado las certificaciones 2, 4 y 5 anteriores en los
siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron
y que menciono específicamente con expresión de sus fechas
y de su origen o procedencia: De acuerdo al nom-
bramiento que he visto en la ciudad
de Wilmington, Delaware en septiembre
11 de 1987 por el Presidente y Vice
Presidente de la Junta de Patentes de
dicha compañía certifico que dicho
individuo está autorizado para firmar
el presente documento en nombre de
la compañía de acuerdo con su mencio-
nada posición. Finalmente certifico
que el objeto por el cual este instru-
mento es para llevar a cabo las ac-
tividades de la compañía de acuerdo con
el acta de constitución de fecha 1915
y estatutos en la ciudad de Wilmington,
Delaware, de fecha septiembre 8, 1915
que los dos hemos visto y que
Doy fe.

COPIA DE ESTE
DOCUMENTO
FOTOCOPIA
COINCIDE CON EL
ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
02 FEB 1994
BOGOTÁ, D.C. - COLOMBIA
ZULMA NARRRO DE BAUTISTA
NOTARIA ONCE (11)

ANEXO - INVENTORES**PCT/US02/25615****TITULO: ANTRANILAMIDAS ARTROPODICIDAS.**LAHM

Nombre:	<u>LAHM, George, Philip</u>
Dirección:	<u>148, Fairhill Drive, Wilmington,</u> <u>Delaware 19808, Estados Unidos de América</u>
Nacionalidad ó Domicilio:	<u>ESTADOUNIDENSE</u>
Nombre:	<u>SELBY, Thomas, Paul</u>
Dirección:	<u>116 Hunter Court, Wilmington,</u> <u>Delaware 19808, Estados Unidos de América</u>
Nacionalidad ó Domicilio:	<u>ESTADOUNIDENSE</u>
Nombre:	<u>STEVENSON, Thomas, Martin</u>
Dirección:	<u>103 Iroquois Court, Newark,</u> <u>Delaware 19702, Estados Unidos de América</u>
Nacionalidad ó Domicilio:	<u>ESTADOUNIDENSE</u>

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
27 February 2003 (27.02.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/015519 A1(51) International Patent Classification⁷: A01N 43/56,
C07D 401/04, 413/14

(21) International Application Number: PCT/US02/25615

(22) International Filing Date: 13 August 2002 (13.08.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/311,919 13 August 2001 (13.08.2001) US
60/324,128 21 September 2001 (21.09.2001) US
60/369,661 2 April 2002 (02.04.2002) US(71) Applicant (for all designated States except US): E.I. DU
PONT DE NEMOURS AND COMPANY [US/US]; 1007
Market Street, Wilmington, DE 19898 (US).

(72) Inventors; and

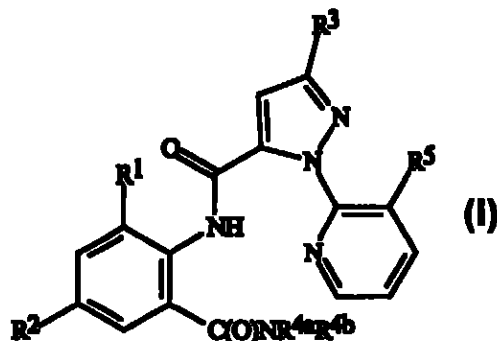
(75) Inventors/Applicants (for US only): LAHM, George,
Phillip [US/US]; 148 Fairhill Drive, Wilmington, DE
19808 (US). SELBY, Thomas, Paul [US/US]; 116 Hunter
Court, Wilmington, DE 19808 (US). STEVENSON,
Thomas, Martin [US/US]; 103 Iroquois Court, Newark,
DE 19702 (US).(74) Agent: HEISER, David, E.; E.I. du Pont de Nemours and
Company, Legal Patent Records Center, 4417 Lancaster
Pike, Wilmington, DE 19805 (US).(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK,
TR), OAPI patent (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)) for the following designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for all designations
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for all designations
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for all designations of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only

[Continued on next page]

(54) Title: ARTHROPODICIDAL ANTHRANILAMIDES

(57) Abstract: This invention provides compounds of Formula (1), their N-oxides and agriculturally suitable salts wherein R₁, R₂, R₃, R_{4a}, R_{4b} and R₅ are as defined in the disclosure. Also disclosed are methods for controlling invertebrate pests comprising contacting the invertebrate pests or their environment with a biologically effective amount of a compound of Formula 1 or a composition comprising a compound of Formula 1.

WO 03/015519 A1**Published:**

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

TITLE

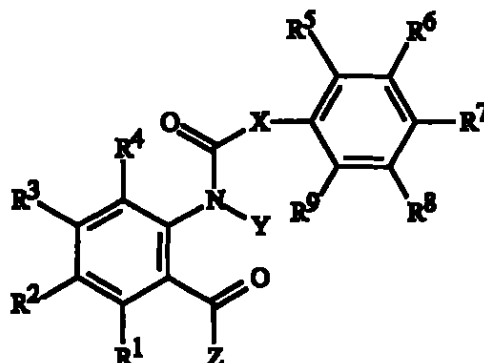
ARTHROPODICIDAL ANTHRANILAMIDES

BACKGROUND OF THE INVENTION

This invention relates to certain anthranilamides, their *N*-oxides, agriculturally suitable salts and compositions, and methods of their use for control of invertebrate pests such as arthropods in both agronomic and nonagronomic environments.

The control of invertebrate pests such as arthropods is extremely important in achieving high crop efficiency. Damage by invertebrate pests to growing and stored agronomic crops can cause significant reduction in productivity and thereby result in increased costs to the consumer. The control of invertebrate pests in forestry, greenhouse crops, ornamentals, nursery crops, stored food and fiber products, livestock, household, and public and animal health is also important. Many products are commercially available for these purposes, but the need continues for new compounds which are more effective, less costly, less toxic, environmentally safer or have different modes of action.

NL 9202078 discloses *N*-acyl anthranilic acid derivatives of Formula i as insecticides



i

wherein, *inter alia*,

X is a direct bond;

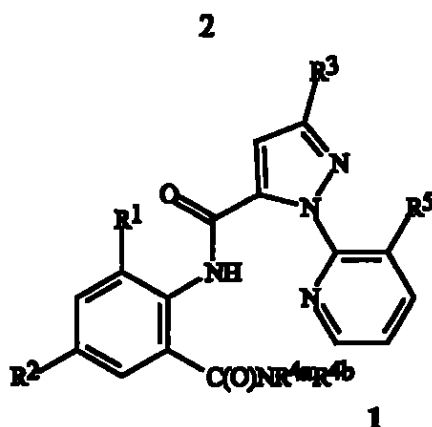
Y is H or C₁-C₆ alkyl;

Z is NH₂, NH(C₁-C₃ alkyl) or N(C₁-C₃ alkyl)₂; and

R¹ through R⁹ are independently H, halogen, C₁-C₆ alkyl, phenyl, hydroxy, C₁-C₆ alkoxy or C₁-C₇ acyloxy.

SUMMARY OF THE INVENTION

This invention pertains to a compound of Formula 1, its *N*-oxide or an agriculturally suitable salt of the compound



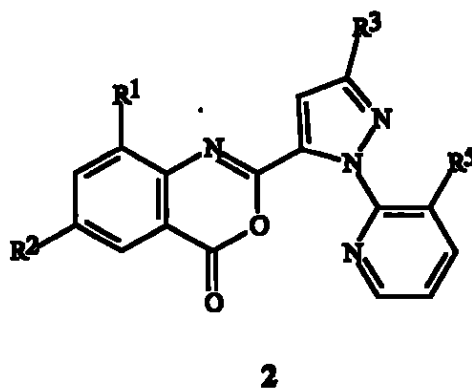
wherein

- R^1 is CH_3 , F, Cl or Br;
 R^2 is F, Cl, Br, I or CF_3 ;
 R^3 is CF_3 , Cl, Br or OCH_2CF_3 ;
 R^{4a} is $\text{C}_1\text{--C}_4$ alkyl;
 R^{4b} is H or CH_3 ; and
 R^5 is Cl or Br.

This invention also pertains to a composition for controlling an invertebrate pest comprising a biologically effective amount of a compound of Formula 1 and at least one additional component selected from the group consisting of surfactants, solid diluents and liquid diluents. This invention also pertains to a composition comprising a biologically effective amount of a compound of Formula 1 and an effective amount of at least one additional biologically active compound or agent.

This invention also pertains to a method for controlling an invertebrate pest comprising contacting the invertebrate pest or its environment with a biologically effective amount of a compound of Formula 1 (e.g., as a composition described herein). This invention also relates to such method wherein the invertebrate pest or its environment is contacted with a biologically effective amount of a compound of Formula 1 or a composition comprising a compound of Formula 1 and a biologically effective amount of at least one additional compound or agent for controlling invertebrate pests.

This invention further relates to a benzoxazinone compound of Formula 2



wherein

R^1 is CH_3 , F, Cl or Br;

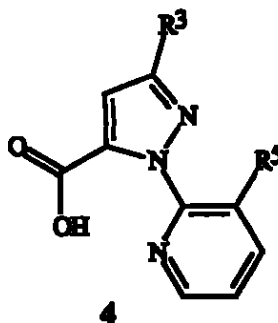
R^2 is F, Cl, Br, I or CF_3 ;

R^3 is CF_3 , Cl, Br or OCH_2CF_3 ; and

5 R^5 is Cl or Br;

which is useful as a synthetic intermediate for preparing a compound of Formula 1.

This invention also relates to a pyrazolecarboxylic acid compound of Formula 4



wherein

10 R^3 is CF_3 , Cl, Br or OCH_2CF_3 ; and

R^5 is Cl or Br;

which is useful as a synthetic intermediate for preparing a compound of Formula 1.

DETAILS OF THE INVENTION

In the above recitations, the term "alkyl", used either alone or in compound words such as "alkylthio" or "haloalkyl" includes straight-chain or branched alkyl, such as, methyl, ethyl, *n*-propyl, *i*-propyl, or the different butyl isomers. One skilled in the art will appreciate that not all nitrogen containing heterocycles can form *N*-oxides since the nitrogen requires an available lone pair for oxidation to the oxide; one skilled in the art will recognize those nitrogen containing heterocycles which can form *N*-oxides. One skilled in the art will also recognize that tertiary amines can form *N*-oxides. Synthetic methods for the preparation of *N*-oxides of heterocycles and tertiary amines are very well known by one skilled in the art including the oxidation of heterocycles and tertiary amines with peroxy acids such as peracetic and *m*-chloroperbenzoic acid (MCPBA), hydrogen peroxide, alkyl hydroperoxides such as *t*-butyl hydroperoxide, sodium perborate, and dioxiranes such as dimethyldioxirane.

These methods for the preparation of *N*-oxides have been extensively described and reviewed in the literature, see for example: T. L. Gilchrist in *Comprehensive Organic Synthesis*, vol. 7, pp 748-750, S. V. Ley, Ed., Pergamon Press; M. Tisler and B. Stanovnik in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, vol. 3, pp 18-20, A. J. Boulton and A. McKillop, Eds., Pergamon Press; M. R. Grimmett and B. R. T. Keene in *Advances in Heterocyclic Chemistry*, vol. 43, pp 149-161, A. R. Katritzky, Ed., Academic Press; M. Tisler and B. Stanovnik in *Advances in Heterocyclic Chemistry*, vol. 9, pp 285-291, A. R. Katritzky

and A. J. Boulton, Eds., Academic Press; and G. W. H. Cheeseman and E. S. G. Werstiuk in *Advances in Heterocyclic Chemistry*, vol. 22, pp 390-392, A. R. Katritzky and A. J. Boulton, Eds., Academic Press.

Compounds of this invention can exist as one or more stereoisomers. The various stereoisomers include enantiomers, diastereomers, atropisomers and geometric isomers. One skilled in the art will appreciate that one stereoisomer may be more active and/or may exhibit beneficial effects when enriched relative to the other stereoisomer(s) or when separated from the other stereoisomer(s). Additionally, the skilled artisan knows how to separate, enrich, and/or to selectively prepare said stereoisomers. Accordingly, the present invention comprises compounds selected from Formula 1, *N*-oxides and agriculturally suitable salts thereof. The compounds of the invention may be present as a mixture of stereoisomers, individual stereoisomers, or as an optically active form.

The salts of the compounds of the invention include acid-addition salts with inorganic or organic acids such as hydrobromic, hydrochloric, nitric, phosphoric, sulfuric, acetic, butyric, fumaric, lactic, maleic, malonic, oxalic, propionic, salicylic, tartaric, 4-toluenesulfonic or valeric acids.

Preferred compounds for reasons of cost, ease of synthesis and/or biological efficacy are:

Preferred 1 Compounds of Formula 1 wherein R^{4a} is C_1-C_4 alkyl and R^{4b} is H; or R^{4a} is CH_3 and R^{4b} is CH_3 .

Preferred 2 Compounds of Preferred 1 wherein R^5 is Cl.

Preferred 3 Compounds of Preferred 2 wherein R^{4a} is CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$ or $C(CH_3)_3$.

Preferred 4 Compounds of Preferred 3 wherein R^2 is Cl or Br.

Preferred 5 Compounds of Preferred 4 wherein R^1 is CH_3 .

Preferred 6 Compounds of Preferred 4 wherein R^1 is Cl.

Preferred 7 Compounds of Formula 1 wherein R^1 is CH_3 , Cl or Br, R^2 is F, Cl, Br, I or CF_3 ; R^3 is CF_3 , Cl or Br, R^{4a} is C_1-C_4 alkyl; R^{4b} is H; and R^5 is Cl or Br.

Specifically preferred is a compound of Formula 1 selected from the group consisting of:

the compound of Formula 1 wherein R^1 is CH_3 , R^2 is Br, R^3 is CF_3 , R^{4a} is $CH(CH_3)_2$, R^{4b} is H, and R^5 is Cl;

the compound of Formula 1 wherein R^1 is CH_3 , R^2 is Br, R^3 is CF_3 , R^{4a} is CH_3 , R^{4b} is H, and R^5 is Cl;

the compound of Formula 1 wherein R^1 is CH_3 , R^2 is Br, R^3 is Br, R^{4a} is $CH(CH_3)_2$, R^{4b} is H, and R^5 is Cl;

- the compound of Formula 1 wherein R^1 is CH_3 , R^2 is Br, R^3 is Br, R^{4a} is CH_3 , R^{4b} is H, and R^5 is Cl;
- the compound of Formula 1 wherein R^1 is CH_3 , R^2 is Br, R^3 is Cl, R^{4a} is $CH(CH_3)_2$, R^{4b} is H, and R^5 is Cl;
- 5 the compound of Formula 1 wherein R^1 is CH_3 , R^2 is Br, R^3 is Cl, R^{4a} is CH_3 , R^{4b} is H, and R^5 is Cl;
- the compound of Formula 1 wherein R^1 is CH_3 , R^2 is Cl, R^3 is CF_3 , R^{4a} is $CH(CH_3)_2$, R^{4b} is H, and R^5 is Cl;
- 10 the compound of Formula 1 wherein R^1 is CH_3 , R^2 is Cl, R^3 is CF_3 , R^{4a} is CH_3 , R^{4b} is H, and R^5 is Cl;
- the compound of Formula 1 wherein R^1 is CH_3 , R^2 is Cl, R^3 is Br, R^{4a} is $CH(CH_3)_2$, R^{4b} is H, and R^5 is Cl;
- the compound of Formula 1 wherein R^1 is CH_3 , R^2 is Cl, R^3 is Br, R^{4a} is CH_3 , R^{4b} is H, and R^5 is Cl;
- 15 the compound of Formula 1 wherein R^1 is CH_3 , R^2 is Cl, R^3 is Cl, R^{4a} is $CH(CH_3)_2$, R^{4b} is H, and R^5 is Cl;
- the compound of Formula 1 wherein R^1 is CH_3 , R^2 is Cl, R^3 is Cl, R^{4a} is CH_3 , R^{4b} is H, and R^5 is Cl;
- 20 the compound of Formula 1 wherein R^1 is CH_3 , R^2 is Cl, R^3 is OCH_2CF_3 , R^{4a} is $CH(CH_3)_2$, R^{4b} is H, and R^5 is Cl;
- the compound of Formula 1 wherein R^1 is CH_3 , R^2 is Cl, R^3 is OCH_2CF_3 , R^{4a} is CH_3 , R^{4b} is H, and R^5 is Cl;
- the compound of Formula 1 wherein R^1 is Cl, R^2 is Cl, R^3 is Br, R^{4a} is CH_3 , R^{4b} is H, and R^5 is Cl; and
- 25 the compound of Formula 1 wherein R^1 is CH_3 , R^2 is Cl, R^3 is OCH_2CF_3 , R^{4a} is CH_3 , R^{4b} is H, and R^5 is Cl.

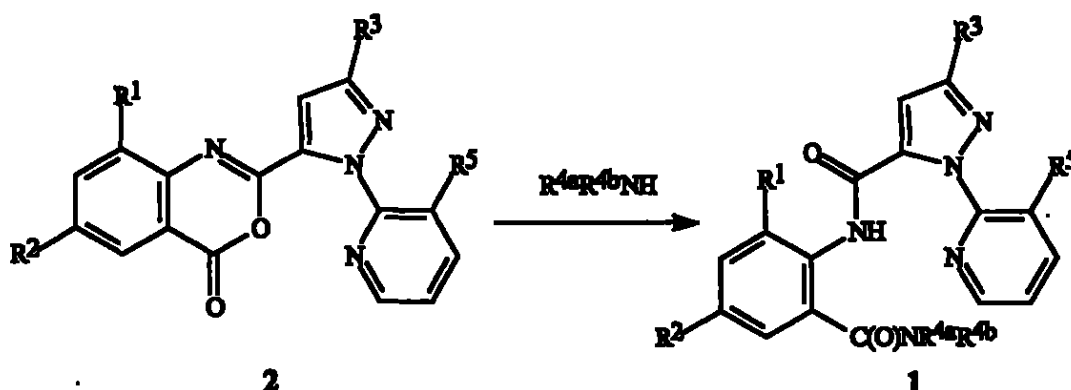
The preferred compositions of the present invention are those which comprise the above preferred compounds. The preferred methods of use are those involving the above preferred compounds.

- 30 Of note are compounds of Formulae 1, 2 and 4 wherein R^1 is CH_3 , Cl or Br; R^2 is F, Cl, Br, I or CF_3 ; R^3 is CF_3 , Cl or Br; R^{4a} is C_1 - C_4 alkyl; R^{4b} is H; and R^5 is Cl or Br.

- The compounds of Formula 1 can be prepared by one or more of the following methods and variations as described in Schemes 1-11. The definitions of R^1 , R^2 , R^3 , R^{4a} , R^{4b} and R^5 in the compounds of Formulae 1-24 below are as defined above in the Summary of the Invention unless indicated otherwise.
- 35

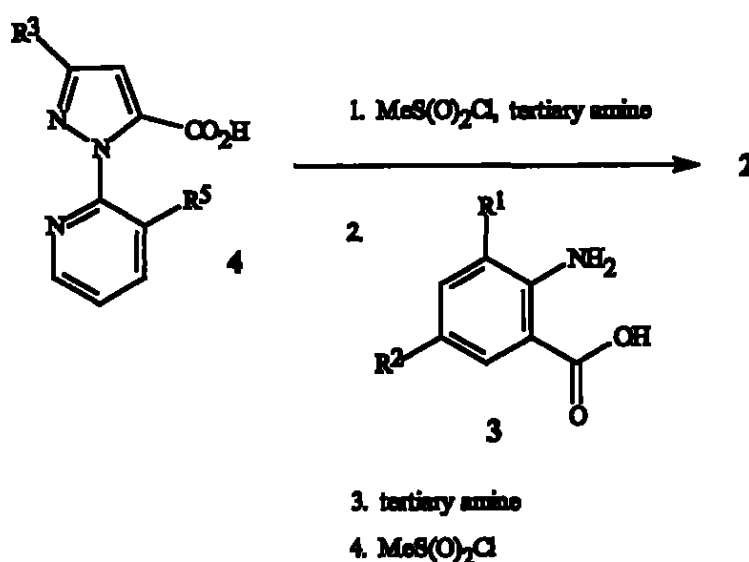
Compounds of Formula 1 can be prepared by the reaction of benzoxazinones of Formula 2 with C_1 - C_4 alkyl amines as outlined in Scheme 1.

6

Scheme 1

The reaction can be run neat or in a variety of suitable solvents including tetrahydrofuran, diethyl ether, dichloromethane or chloroform with optimum temperatures ranging from room temperature to the reflux temperature of the solvent. The general reaction of benzoxazinones with amines to produce anthranilamides is well documented in the chemical literature. For a review of benzoxazinones chemistry see Jakobsen et al., *Biorganic and Medicinal Chemistry* 2000, 8, 2095–2103 and references cited within. See also G. M. Coppola, *J. Heterocyclic Chemistry* 1999, 36, 563–588.

Benzoxazinones of Formula 2 can be prepared by a variety of methods. Two methods that are especially useful are detailed in Schemes 2–3. In Scheme 2, a benzoxazinone of Formula 2 is prepared directly via coupling of a pyrazolecarboxylic acid of Formula 4 with an anthranilic acid of Formula 3.

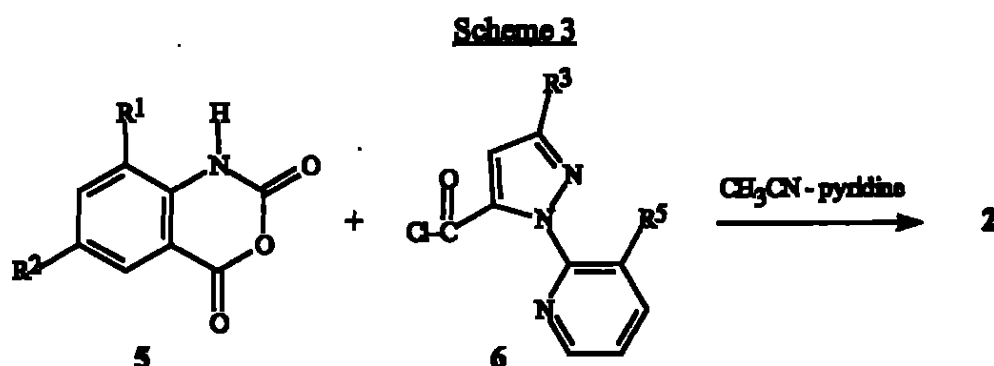
Scheme 2

This involves sequential addition of methanesulfonyl chloride in the presence of a tertiary amine such as triethylamine or pyridine to a pyrazolecarboxylic acid of Formula 4, followed by the addition of an anthranilic acid of Formula 3, followed by a second addition of tertiary

7

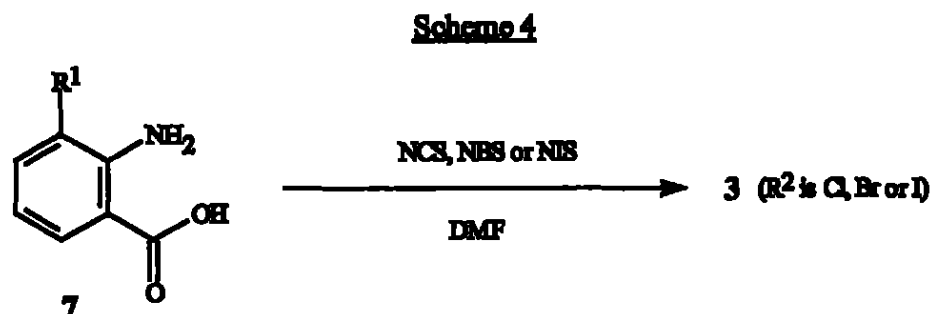
amine and methanesulfonyl chloride. This method generally affords good yields of the benzoxazinone and is illustrated with greater detail in Example 1.

5 Scheme 3 depicts an alternate preparation for benzoxazinones of Formula 2 involving coupling of a pyrazole acid chloride of Formula 6 with an isatoic anhydride of Formula 5 to provide the Formula 2 benzoxazinone directly.

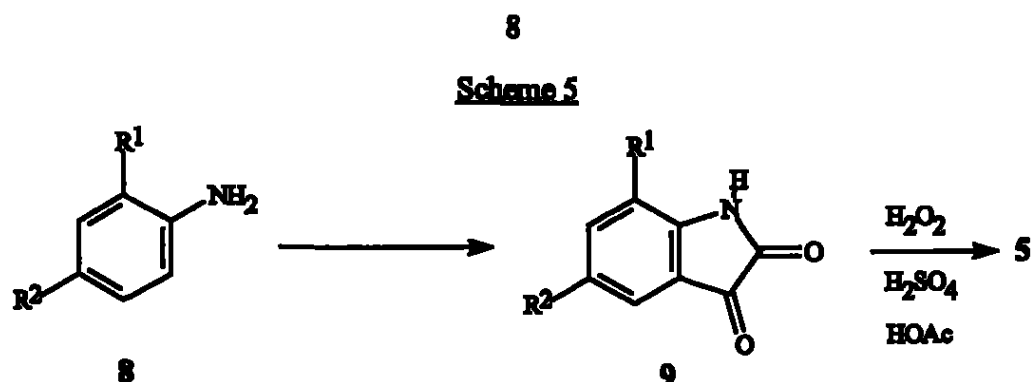


10 Solvents such as pyridine or pyridine/acetonitrile are suitable for this reaction. The acid chlorides of Formula 6 are available from the corresponding acids of Formula 4 by known methods such as chlorination with thionyl chloride or oxalyl chloride.

Anthranilic acids of Formula 3 are available by a variety of known methods. Many of these compounds are known. As shown in Scheme 4, anthranilic acids containing an R² substituent of chloro, bromo or iodo can be prepared by direct halogenation of an unsubstituted anthranilic acid of Formula 7 with *N*-chlorosuccinimide (NCS),
15 *N*-bromosuccinimide (NBS) or *N*-iodosuccinimide (NIS) respectively in solvents such as *N,N*-dimethylformamide (DMF) to produce the corresponding substituted acid of Formula 3.

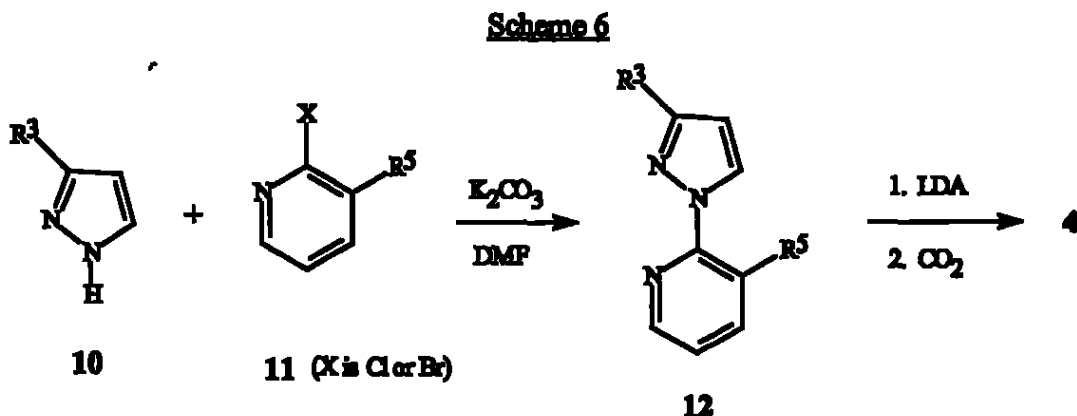


20 Preparation of the isatoic anhydrides of Formula 5 can be achieved from isatins of Formula 9 as outlined in Scheme 5.



Isatins of Formula 9 are available from aniline derivatives of Formula 8 following literature procedures such as F. D. Popp, *Adv. Heterocycl. Chem.* 1975, 18, 1–58 and J. F. M. Da Silva et al., *Journal of the Brazilian Chemical Society* 2001, 12(3), 273–324. Oxidation of isatin 9 with hydrogen peroxide generally affords good yields of the corresponding isatoic anhydride 5 (G. Reissenweber and D. Mangold, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1980, 19, 222–223). Isatoic anhydrides are also available from the anthranilic acids 3 via many known procedures involving reaction of 3 with phosgene or a phosgene equivalent.

Pyrazolecarboxylic acids of Formula 4 can be prepared by the method outlined in Scheme 6.

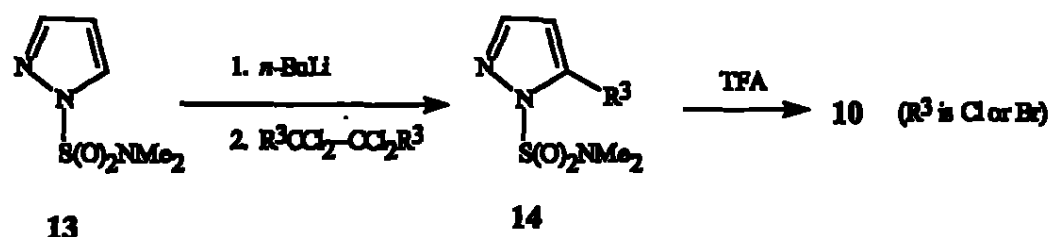


Reaction of pyrazole 10 with a 2,3-dihalopyridine of Formula 11 affords good yields of the 1-pyridylpyrazole 12 with good specificity for the desired regiochemistry. Metallation of 12 with lithium diisopropylamide (LDA) followed by quenching of the lithium salt with carbon dioxide affords the pyrazolecarboxylic acid of Formula 4. Additional procedural details for this method are provided in Examples 1, 3 and 5.

The starting pyrazoles 10 wherein R^3 is CF_3 , Cl or Br are known compounds. Pyrazole 10 wherein R^3 is CF_3 is commercially available. Pyrazoles 10 wherein R^3 is Cl or Br can be prepared by literature procedures (H. Reimlinger and A. Van Overstraeten, *Chem. Ber.* 1966, 99(10), 3350–7). A useful alternative method for the preparation of 10 wherein R^3 is Cl or Br is depicted in Scheme 7.

9

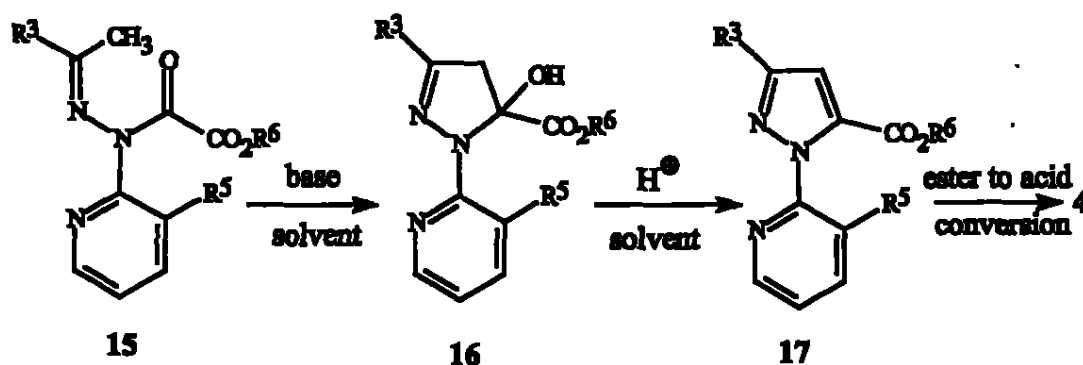
Scheme 7



Metallation of the sulfamoyl pyrazole 13 with *n*-butyllithium followed by direct halogenation of the anion with either hexachloroethane (for R³ being Cl) or 1,2-dibromo-
 5 tetrachloroethane (for R³ being Br) affords the halogenated derivatives 14. Removal of the sulfamoyl group with trifluoroacetic acid (TFA) at room temperature proceeds cleanly and in good yield to afford the pyrazoles 10 wherein R³ is Cl or Br respectively. Further experimental details for this method are described in Examples 3 and 5.

As an alternative to the method illustrated in Scheme 6, pyrazolecarboxylic acids of
 10 Formula 4 wherein R³ is CF₃ can also be prepared by the method outlined in Scheme 8.

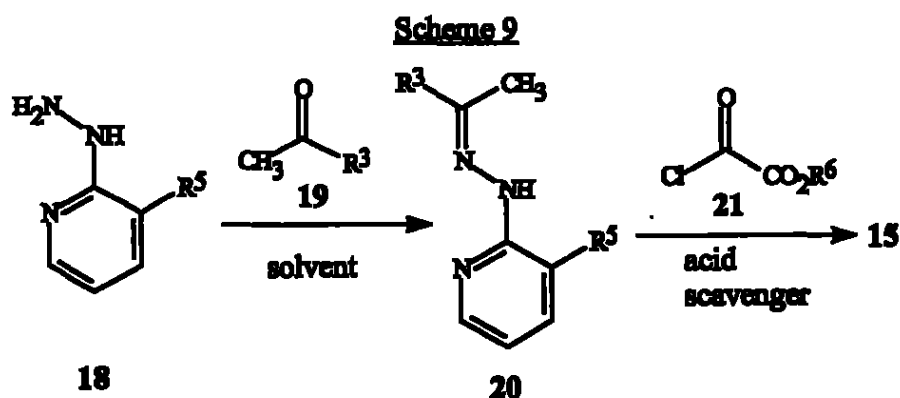
Scheme 8



Reaction of a compound of Formula 15 wherein R⁶ is C₁-C₄ alkyl with a suitable base in a suitable organic solvent affords the cyclized product of Formula 16 after neutralization with
 15 an acid such as acetic acid. The suitable base can be, for example but not limitation, sodium hydride, potassium *t*-butoxide, dimethyl sodium (CH₃S(O)CH₂[⊖] Na[⊕]), alkali metal (such as lithium, sodium or potassium) carbonates or hydroxides, tetraalkyl (such as methyl, ethyl or butyl)ammonium fluorides or hydroxides, or 2-*tert*-butylimino-2-diethylamino-1,3-dimethyl-perhydro-1,3,2-diazaphosphonine. The suitable organic solvent can be, for example but not
 20 limitation, acetone, acetonitrile, tetrahydrofuran, dichloromethane, dimethylsulfoxide, or *N,N*-dimethylformamide. The cyclization reaction is usually conducted in a temperature range from about 0 to 120 °C. The effects of solvent, base, temperature and addition time are all interdependent, and choice of reaction conditions is important to minimize the formation of byproducts. A preferred base is tetrabutylammonium fluoride.

Dehydration of the compound of Formula 16 to give the compound of Formula 17, followed by converting the carboxylic ester function to carboxylic acid, affords the compound of Formula 4. The dehydration is effected by treatment with a catalytic amount of a suitable acid. This catalytic acid can be, for example but not limitation, sulfuric acid. The reaction is generally conducted using an organic solvent. As one skilled in the art will realize, dehydration reactions may be conducted in a wide variety of solvents in a temperature range generally between about 0 and 200 °C, more preferably between about 0 and 100 °C). For the dehydration in the method of Scheme 8, a solvent comprising acetic acid and temperatures of about 65 °C are preferred. Carboxylic ester compounds can be converted to carboxylic acid compounds by numerous methods including nucleophilic cleavage under anhydrous conditions or hydrolytic methods involving the use of either acids or bases (see T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991, pp. 224–269 for a review of methods). For the method of Scheme 8, base-catalyzed hydrolytic methods are preferred. Suitable bases include alkali metal (such as lithium, sodium or potassium) hydroxides. For example, the ester can be dissolved in a mixture of water and an alcohol such as ethanol. Upon treatment with sodium hydroxide or potassium hydroxide, the ester is saponified to provide the sodium or potassium salt of the carboxylic acid. Acidification with a strong acid, such as hydrochloric acid or sulfuric acid, yields the carboxylic acid of Formula 4. The carboxylic acid can be isolated by methods known to those skilled in the art, including crystallization, extraction and distillation.

Compounds of Formula 15 can be prepared by the method outlined in Scheme 9.



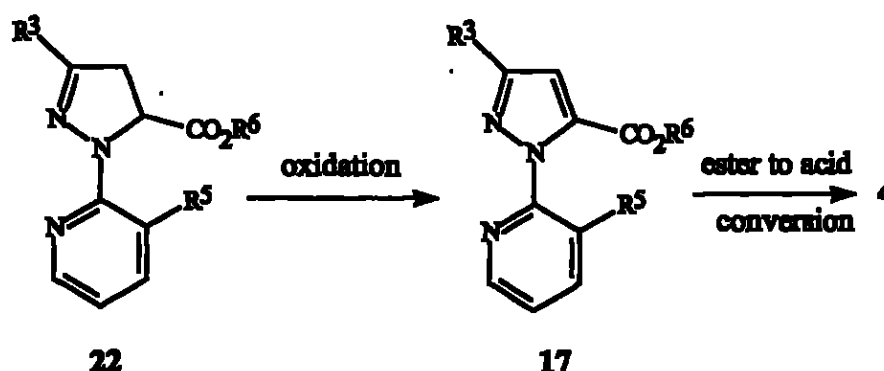
wherein R^3 is CF_3 and R^6 is $\text{C}_1\text{--C}_4$ alkyl.

Treatment of a hydrazine compound of Formula 18 with a ketone of Formula 19 in a solvent such as water, methanol or acetic acid gives the hydrazone of Formula 20. One skilled in the art will recognize that this reaction may require catalysis by an optional acid and may also require elevated temperatures depending on the molecular substitution pattern of the hydrazone of Formula 20. Reaction of the hydrazone of Formula 20 with the compound of

Formula 21 in a suitable organic solvent such as, for example but not limitation, dichloromethane or tetrahydrofuran in the presence of an acid scavenger such as triethylamine provides the compound of Formula 15. The reaction is usually conducted at a temperature between about 0 and 100 °C. Further experimental details for the method of Scheme 9 are illustrated in Example 7. Hydrazine compounds of Formula 18 can be prepared by standard methods, such as by contacting the corresponding halo compound of Formula 11 with hydrazine.

As an alternative to the method illustrated in Scheme 6, pyrazolecarboxylic acids of Formula 4 wherein R³ is Cl or Br can also be prepared by the method outlined in Scheme 10.

Scheme 10

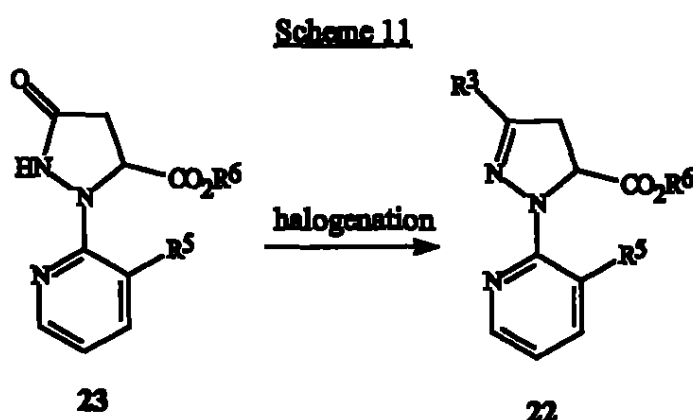


wherein R⁶ is C₁-C₄ alkyl.

Oxidization of the compound of Formula 22 optionally in the presence of acid to give the compound of Formula 17 followed by conversion of the carboxylic ester function to the carboxylic acid provides the compound of Formula 4. The oxidizing agent can be hydrogen peroxide, organic peroxides, potassium persulfate, sodium persulfate, ammonium persulfate, potassium monopersulfate (e.g., Oxone®) or potassium permanganate. To obtain complete conversion, at least one equivalent of oxidizing agent versus the compound of Formula 22 should be used, preferably between about one to two equivalents. This oxidation is typically carried out in the presence of a solvent. The solvent can be an ether, such as tetrahydrofuran, *p*-dioxane and the like, an organic ester, such as ethyl acetate, dimethyl carbonate and the like, or a polar aprotic organic such as *N,N*-dimethylformamide, acetonitrile and the like. Acids suitable for use in the oxidation step include inorganic acids, such as sulfuric acid, phosphoric acid and the like, and organic acids, such as acetic acid, benzoic acid and the like. The acid, when used, should be used in greater than 0.1 equivalents versus the compound of Formula 22. To obtain complete conversion, one to five equivalents of acid can be used. The preferred oxidant is potassium persulfate and the oxidation is preferably carried out in the presence of sulfuric acid. The reaction can be carried out by mixing the compound of Formula 22 in the desired solvent and, if used, the acid. The oxidant can then be added at a convenient rate. The reaction temperature is typically varied from as low as

about 0 °C up to the boiling point of the solvent in order to obtain a reasonable reaction time to complete the reaction, preferably less than 8 hours. The desired product, a compound of Formula 17 can be isolated by methods known to those skilled in the art, including crystallization, extraction and distillation. Methods suitable for converting the ester of
 5 Formula 17 to the carboxylic acid of Formula 4 are already described for Scheme 8. Further experimental details for the method of Scheme 10 are illustrated in Examples 8 and 9.

Compounds of Formula 22 can be prepared from corresponding compounds of Formula 23 as shown in Scheme 11.



wherein R^6 is C_1 - C_4 alkyl.

Treatment of a compound of Formula 23 with a halogenating reagent, usually in the presence of a solvent, affords the corresponding halo compound of Formula 22. Halogenating reagents that can be used include phosphorus oxyhalides, phosphorus trihalides, phosphorus pentahalides, thionyl chloride, dihalotrialkylphosphoranes, dihalodiphenylphosphoranes, oxalyl chloride and phosgene. Preferred are phosphorus oxyhalides and phosphorus pentahalides. To obtain complete conversion, at least 0.33 equivalents of phosphorus oxyhalide versus the compound of Formula 23 should be used, preferably between about 0.33 and 1.2 equivalents. To obtain complete conversion, at least 0.20 equivalents of phosphorus pentahalide versus the compound of Formula 23 should be used, preferably between about 0.20 and 1.0 equivalents. Compounds of Formula 23 wherein R^6 is C_1 - C_4 alkyl are preferred for this reaction. Typical solvents for this halogenation include halogenated alkanes, such as dichloromethane, chloroform, chlorobutane and the like, aromatic solvents, such as benzene, xylene, chlorobenzene and the like, ethers, such as tetrahydrofuran, *p*-dioxane, diethyl ether, and the like, and polar aprotic solvents such as acetonitrile, *N,N*-dimethylformamide, and the like. Optionally, an organic base, such as triethylamine, pyridine, *N,N*-dimethylaniline or the like, can be added. Addition of a catalyst, such as *N,N*-dimethylformamide, is also an option. Preferred is the process in which the solvent is acetonitrile and a base is absent. Typically, neither a base nor a catalyst
 30 is required when acetonitrile solvent is used. The preferred process is conducted by mixing

the compound of Formula 23 in acetonitrile. The halogenating reagent is then added over a convenient time, and the mixture is then held at the desired temperature until the reaction is complete. The reaction temperature is typically between 20 °C and the boiling point of acetonitrile, and the reaction time is typically less than 2 hours. The reaction mass is then
5 neutralized with an inorganic base, such as sodium bicarbonate, sodium hydroxide and the like, or an organic base, such as sodium acetate. The desired product, a compound of Formula 22, can be isolated by methods known to those skilled in the art, including crystallization, extraction and distillation.

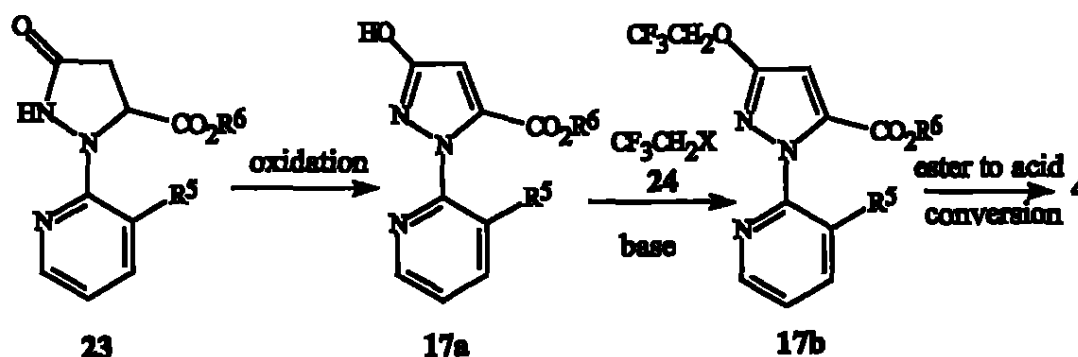
Alternatively, compounds of Formula 22 wherein R³ is Br or Cl can be prepared by
10 treating the corresponding compounds of Formula 22 wherein R³ is a different halogen (e.g., Cl for making Formula 22 wherein R³ is Br) or a sulfonate group such as *p*-toluenesulfonate, benzenesulfonate and methanesulfonate with hydrogen bromide or hydrogen chloride, respectively. By this method the R³ halogen or sulfonate substituent on the Formula 22
15 starting compound is replaced with Br or Cl from hydrogen bromide or hydrogen chloride, respectively. The reaction is conducted in a suitable solvent such as dibromomethane, dichloromethane or acetonitrile. The reaction can be conducted at or near atmospheric pressure or above atmospheric pressure in a pressure vessel. When R³ in the starting compound of Formula 22 is a halogen such as Cl, the reaction is preferably conducted in
20 such a way that the hydrogen halide generated from the reaction is removed by sparging or other suitable means. The reaction can be conducted between about 0 and 100 °C, most conveniently near ambient temperature (e.g., about 10 to 40 °C), and more preferably between about 20 and 30 °C. Addition of a Lewis acid catalyst (such as aluminum tribromide for preparing Formula 22 wherein R³ is Br) can facilitate the reaction. The product of Formula 22 is isolated by the usual methods known to those skilled in the art,
25 including extraction, distillation and crystallization. Further details for this process are illustrated in Example 10.

Starting compounds of Formula 22 wherein R³ is Cl or Br can be prepared from corresponding compounds of Formula 23 as already described. Starting compounds of Formula 22 wherein R³ is a sulfonate group can likewise be prepared from corresponding
30 compounds of Formula 23 by standard methods such as treatment with a sulfonyl chloride (e.g., *p*-toluenesulfonyl chloride) and base such as a tertiary amine (e.g., triethylamine) in a suitable solvent such as dichloromethane; further details for this process are illustrated in Example 11.

As an alternative to the method illustrated in Scheme 6, pyrazolecarboxylic acids of
35 Formula 4 wherein R³ is OCH₂CF₃ can also be prepared by the method outlined in Scheme 12.

14

Scheme 12



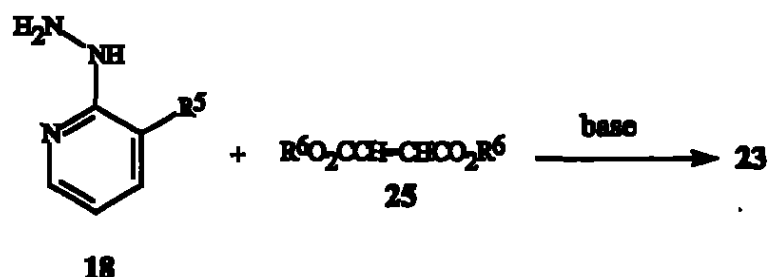
wherein R^6 is C_1 - C_4 alkyl, and X is a leaving group.

In this method, instead of being halogenated as shown in Scheme 11, the compound of Formula 23 is oxidized to the compound of Formula 17a. The reaction conditions for this oxidation are as already described for the conversion of the compound of Formula 22 to the compound of Formula 17 in Scheme 10.

The compound of Formula 17a is then alkylated to form the compound of Formula 17b by contact with an alkylating agent CF_3CH_2X (24) in the presence of a base. In the alkylating agent 24, X is a nucleophilic reaction leaving group such as halogen (e.g., Br, I), $OS(O)_2CH_3$ (methanesulfonate), $OS(O)_2CF_3$, $OS(O)_2Ph$ -*p*- CH_3 (*p*-toluenesulfonate), and the like; methanesulfonate works well. The reaction is conducted in the presence of at least one equivalent of a base. Suitable bases include inorganic bases, such as alkali metal (such as lithium, sodium or potassium) carbonates and hydroxides, and organic bases, such as triethylamine, diisopropylethylamine and 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene. The reaction is generally conducted in a solvent, which can comprise alcohols, such as methanol and ethanol, halogenated alkanes, such as dichloromethane, aromatic solvents, such as benzene, toluene and chlorobenzene, ethers, such as tetrahydrofuran, and polar aprotic solvents, such as acetonitrile, such as such as acetonitrile, *N,N*-dimethylformamide, and the like. Alcohols and polar aprotic solvents are preferred for use with inorganic bases. Potassium carbonate as base and acetonitrile as solvent are preferred. The reaction is generally conducted between about 0 and 150 °C, with most typically between ambient temperature and 100 °C. The product of Formula 17b can be isolated by conventional techniques such as extraction. The ester of Formula 17b can then be converted to the carboxylic acid of Formula 4 by the methods already described for the conversion of Formula 17 to Formula 4 in Scheme 8. Further experimental details for the method of Scheme 12 are illustrated in Example 12.

Compounds of Formula 23 can be prepared from compounds of Formula 18 as outlined in Scheme 13.

15

Scheme 13

wherein R⁶ is C₁-C₄ alkyl.

In this method, a hydrazine compound of Formula 18 is contacted with a compound of
 5 Formula 25 (a fumarate ester or maleate ester or a mixture thereof may be used) in the
 presence of a base and a solvent. The base is typically a metal alkoxide salt, such as sodium
 methoxide, potassium methoxide, sodium ethoxide, potassium ethoxide, potassium
tert-butoxide, lithium *tert*-butoxide, and the like. Greater than 0.5 equivalents of base versus
 the compound of Formula 18 should be used, preferably between 0.9 and 1.3 equivalents.
 10 Greater than 1.0 equivalents of the compound of Formula 25 should be used, preferably
 between 1.0 to 1.3 equivalents. Polar protic and polar aprotic organic solvents can be used,
 such as alcohols, acetonitrile, tetrahydrofuran, *N,N*-dimethylformamide, dimethyl sulfoxide
 and the like. Preferred solvents are alcohols such as methanol and ethanol. It is especially
 preferred that the alcohol be the same as that making up the fumarate or maleate ester and
 15 the alkoxide base. The reaction is typically conducted by mixing the compound of Formula
 18 and the base in the solvent. The mixture can be heated or cooled to a desired temperature
 and the compound of Formula 25 added over a period of time. Typically reaction
 temperatures are between 0 °C and the boiling point of the solvent used. The reaction may
 be conducted under greater than atmospheric pressure in order to increase the boiling point
 20 of the solvent. Temperatures between about 30 and 90 °C are generally preferred. The
 addition time can be as quick as heat transfer allows. Typical addition times are between
 1 minute and 2 hours. Optimum reaction temperature and addition time vary depending
 upon the identities of the compounds of Formula 18 and Formula 25. After addition, the
 reaction mixture can be held for a time at the reaction temperature. Depending upon the
 25 reaction temperature, the required hold time may be from 0 to 2 hours. Typical hold times
 are 10 to 60 minutes. The reaction mass then can be acidified by adding an organic acid,
 such as acetic acid and the like, or an inorganic acid, such as hydrochloric acid, sulfuric acid
 and the like. Depending on the reaction conditions and the means of isolation, the -CO₂R⁶
 function on the compound of Formula 23 may be hydrolyzed to -CO₂H; for example, the
 30 presence of water in the reaction mixture can promote such hydrolysis. If the carboxylic
 acid (-CO₂H) is formed, it can be converted back to -CO₂R⁶ wherein R⁶ is C₁-C₄ alkyl
 using esterification methods well-known in the art. The desired product, a compound of

Formula 23, can be isolated by methods known to those skilled in the art, such as crystallization, extraction or distillation.

It is recognized that some reagents and reaction conditions described above for preparing compounds of Formula 1 may not be compatible with certain functionalities present in the intermediates. In these instances, the incorporation of protection/deprotection sequences or functional group interconversions into the synthesis will aid in obtaining the desired products. The use and choice of the protecting groups will be apparent to one skilled in chemical synthesis (see, for example, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd ed.; Wiley: New York, 1991). One skilled in the art will recognize that, in some cases, after the introduction of a given reagent as it is depicted in any individual scheme, it may be necessary to perform additional routine synthetic steps not described in detail to complete the synthesis of compounds of Formula 1. One skilled in the art will also recognize that it may be necessary to perform a combination of the steps illustrated in the above schemes in an order other than that implied by the particular sequence presented to prepare the compounds of Formula 1.

It is believed that one skilled in the art using the preceding description can utilize the present invention to its fullest extent. The following Examples are, therefore, to be construed as merely illustrative, and not limiting of the disclosure in any way whatsoever. Steps in the following Examples illustrate a procedure for each step in an overall synthetic transformation, and the starting material for each step may not have necessarily been prepared by a particular preparative run whose procedure is described in other Examples or Steps. Percentages are by weight except for chromatographic solvent mixtures or where otherwise indicated. Parts and percentages for chromatographic solvent mixtures are by volume unless otherwise indicated. ¹H NMR spectra are reported in ppm downfield from tetramethylsilane; "s" means singlet, "d" means doublet, "t" means triplet, "q" means quartet, "m" means multiplet, "dd" means doublet of doublets, "dt" means doublet of triplets, and "br s" means broad singlet.

EXAMPLE 1

Preparation of *N*-[4-chloro-2-methyl-6-[(1-methylethyl)amino]carbonyl]phenyl]-1-(3-chloro-2-pyridinyl)-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide

Step A: Preparation of 2-amino-3-methyl-5-chlorobenzoic acid

To a solution of 2-amino-3-methylbenzoic acid (Aldrich, 15.0 g, 99.2 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (50 mL) was added *N*-chlorosuccinimide (13.3 g, 99.2 mmol) and the reaction mixture was heated to 100 °C for 30 minutes. The heat was removed, the reaction was cooled to room temperature and let stand overnight. The reaction mixture was then slowly poured into ice-water (250 mL) to precipitate a white solid. The solid was filtered and washed four times with water and then taken up in ethyl acetate (900 mL). The

ethyl acetate solution was dried over magnesium sulfate, evaporated under reduced pressure and the residual solid was washed with ether to afford the desired intermediate as a white solid (13.9 g).

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.11 (s, 3H), 7.22 (s, 1H), 7.55 (s, 1H).

5 **Step B: Preparation of 3-chloro-2-[3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]pyridine**

To a mixture of 2,3-dichloropyridine (99.0 g, 0.67 mol) and 3-(trifluoromethyl)-pyrazole (83 g, 0.61 mol) in dry *N,N*-dimethylformamide (300 mL) was added potassium carbonate (166.0 g, 1.2 mol) and the reaction was then heated to 110–125 °C over 48 hours. The reaction was cooled to 100 °C and filtered through Celite® diatomaceous filter aid to
10 remove solids. *N,N*-Dimethylformamide and excess dichloropyridine were removed by distillation at atmospheric pressure. Distillation of the product at reduced pressure (b.p. 139–141 °C, 7 mm) afforded the desired intermediate as a clear yellow oil (113.4 g).

^1H NMR (CDCl_3) δ 6.78 (s, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.45 (d, 1H).

15 **Step C: Preparation of 1-(3-chloro-2-pyridinyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole-5-carboxylic acid**

To a solution of 3-chloro-2-[3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]pyridine (i.e. the pyrazole product from Step B) (105.0 g, 425 mmol) in dry tetrahydrofuran (700 mL) at –75 °C was added via cannula a –30 °C solution of lithium diisopropylamide (425 mmol) in dry tetrahydrofuran (300 mL). The deep red solution was stirred for 15 minutes, after which
20 time carbon dioxide was bubbled through at –63 °C until the solution became pale yellow and the exothermicity ceased. The reaction was stirred for an additional 20 minutes and then quenched with water (20 mL). The solvent was removed under reduced pressure, and the reaction mixture partitioned between ether and 0.5 N aqueous sodium hydroxide solution. The aqueous extracts were washed with ether (3x), filtered through Celite® diatomaceous
25 filter aid to remove residual solids, and then acidified to a pH of approximately 4, at which point an orange oil formed. The aqueous mixture was stirred vigorously and additional acid was added to lower the pH to 2.5–3. The orange oil congealed into a granular solid, which was filtered, washed successively with water and 1 N hydrochloric acid, and dried under vacuum at 50 °C to afford the title product as an off-white solid (130 g). (Product from
30 another run following similar procedure melted at 175–176 °C.)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.61 (s, 1H), 7.76 (dd, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.60 (d, 1H).

Step D: Preparation of 6-chloro-2-[1-(3-chloro-2-pyridinyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-yl]-8-methyl-4H-3,1-benzoxazin-4-one

To a solution of methanesulfonyl chloride (2.2 mL, 28.3 mmol) in acetonitrile (75 mL)
35 was added dropwise a mixture of 1-(3-chloro-2-pyridinyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole-5-carboxylic acid (i.e. the carboxylic acid product of Step C) (7.5 g, 27.0 mmol) and triethylamine (3.75 mL, 27.0 mmol) in acetonitrile (75 mL) at 0–5 °C. The reaction

temperature was then maintained at 0 °C throughout successive addition of reagents. After stirring for 20 minutes, 2-amino-3-methyl-5-chlorobenzoic acid (i.e. the product from Step A) (5.1 g, 27.0 mmol) was added and stirring was continued for an additional 5 minutes. A solution of triethylamine (7.5 mL, 54.0 mmol) in acetonitrile (15 mL) was then added dropwise, and the reaction mixture was stirred 45 minutes, followed by the addition of methanesulfonyl chloride (2.2 mL, 28.3 mmol). The reaction mixture was then warmed to room temperature and stirred overnight. Approximately 75 mL of water was then added to precipitate 5.8 g of a yellow solid. An additional 1 g of product was isolated by extraction from the filtrate to provide a total of 6.8 g of the title compound as a yellow solid.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.83 (s, 3H), 7.50 (s, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.99 (m, 2H), 8.58 (d, 1H).

Step E: Preparation of *N*-[4-chloro-2-methyl-6-[(1-methylethyl)amino]carbonyl]phenyl]-1-(3-chloro-2-pyridinyl)-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide

To a solution of 6-chloro-2-[1-(3-chloro-2-pyridinyl)-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-8-methyl-4*H*-3,1-benzoxazin-4-one (i.e. the benzoxazinone product of Step D) (5.0 g, 11.3 mmol) in tetrahydrofuran (35 mL) was added dropwise isopropylamine (2.9 mL, 34.0 mmol) in tetrahydrofuran (10 mL) at room temperature. The reaction mixture was then warmed until all solids had dissolved and stirred an additional five minutes, at which point thin layer chromatography on silica gel confirmed completion of the reaction. The tetrahydrofuran solvent was evaporated under reduced pressure, and the residual solid was purified by chromatography on silica gel, followed by trituration with ether/hexane to afford the title compound, a compound of the present invention, as a solid (4.6 g), melting at 195–196 °C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.21 (d, 6H), 2.17 (s, 3H), 4.16 (m, 1H), 5.95 (br d, 1H), 7.1–7.3 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.4 (m, 1H), 7.84 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 10.24 (br s, 1H).

EXAMPLE 2

Preparation of *N*-[4-chloro-2-methyl-6-[(methylamino)carbonyl]phenyl]-1-(3-chloro-2-pyridinyl)-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide

To a solution of 6-chloro-2-[1-(3-chloro-2-pyridinyl)-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-8-methyl-4*H*-3,1-benzoxazin-4-one (i.e. the benzoxazinone product of Example 1, Step D) (4.50 g, 10.18 mmol) in tetrahydrofuran (THF; 70 mL) was added methylamine (2.0 M solution in THF, 15 mL, 30.0 mmol) dropwise and the reaction mixture was stirred at room temperature for 5 minutes. The tetrahydrofuran solvent was evaporated under reduced pressure and the residual solid was purified by chromatography on silica gel to afford 4.09 g of the title compound, a compound of the present invention, as a white solid melting at 185–186 °C.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.17 (s, 3H), 2.65 (d, 3H), 7.35 (d, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.74 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.35 (br q, 1H), 8.74 (d, 1H), 10.39 (s, 1H).

EXAMPLE 3

Preparation of 3-chloro-*N*-[4-chloro-2-methyl-6-[(1-methylethyl)amino]carbonyl]phenyl]-1-(3-chloro-2-pyridinyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide

Step A: Preparation of 3-chloro-*N,N*-dimethyl-1*H*-pyrazole-1-sulfonamide

To a solution of *N*-dimethylsulfamoylpyrazole (188.0 g, 1.07 mol) in dry tetrahydrofuran (1500 mL) at -78°C was added dropwise a solution of 2.5 M *n*-butyllithium (472 mL, 1.18 mol) in hexane while maintaining the temperature below -65°C . Upon completion of the addition the reaction mixture was maintained at -78°C for an additional 45 minutes, after which time a solution of hexachloroethane (279 g, 1.18 mol) in tetrahydrofuran (120 mL) was added dropwise. The reaction mixture was maintained for an hour at -78°C , warmed to -20°C and then quenched with water (1 L). The reaction mixture was extracted with methylene chloride (4 x 500 mL); the organic extracts were dried over magnesium sulfate and concentrated. The crude product was further purified by chromatography on silica gel using methylene chloride as eluent to afford the title product compound as a yellow oil (160 g).

^1H NMR (CDCl_3) δ 3.07 (d, 6H), 6.33 (s, 1H), 7.61 (s, 1H).

Step B: Preparation of 3-chloropyrazole

To trifluoroacetic acid (290 mL) was added dropwise 3-chloro-*N,N*-dimethyl-1*H*-pyrazole-1-sulfonamide (i.e. the chloropyrazole product of Step A) (160 g), and the reaction mixture was stirred at room temperature for 1.5 hrs and then concentrated at reduced pressure. The residue was taken up in hexane, insoluble solids were filtered off, and the hexane was concentrated to afford the crude product as an oil. The crude product was further purified by chromatography on silica gel using ether/hexane (40:60) as eluent to afford the title product as a yellow oil (64.44 g).

^1H NMR (CDCl_3) δ 6.39 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 9.6 (br s, 1H).

Step C: Preparation of 3-chloro-2-(3-chloro-1*H*-pyrazol-1-yl)pyridine

To a mixture of 2,3-dichloropyridine (92.60 g, 0.629 mol) and 3-chloropyrazole (i.e. the product of Step B) (64.44 g, 0.629 mol) in *N,N*-dimethylformamide (400 mL) was added potassium carbonate (147.78 g, 1.06 mol), and the reaction mixture was then heated to 100°C for 36 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature and slowly poured into ice water. The precipitated solids were filtered and washed with water. The solid filter cake was taken up in ethyl acetate, dried over magnesium sulfate and concentrated. The crude solid was chromatographed on silica gel using 20% ethyl acetate/hexane as eluent to afford the title product as a white solid (39.75 g).

^1H NMR (CDCl_3) δ 6.43 (s, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.41 (d, 1H).

Step D: Preparation of 3-chloro-1-(3-chloro-2-pyridinyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxylic acid

To a solution of 3-chloro-2-(3-chloro-1*H*-pyrazol-1-yl)pyridine (i.e. the pyrazole product of Step C) (39.75 g, 186 mmol) in dry tetrahydrofuran (400 mL) at -78°C was added dropwise a solution of 2.0 M lithium diisopropylamide (93 mL, 186 mmol) in tetrahydrofuran. Carbon dioxide was bubbled through the amber solution for 14 minutes, after which time the solution became pale brownish-yellow. The reaction was made basic with 1 N aqueous sodium hydroxide solution and extracted with ether (2 x 500 mL). The aqueous extracts were acidified with 6 N hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate (3 x 500 mL). The ethyl acetate extracts were dried over magnesium sulfate and concentrated to afford the title product as an off-white solid (42.96 g). (Product from another run following a similar procedure melted at $198\text{--}199^\circ\text{C}$.)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 6.99 (s, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.51 (d, 1H).

Step E: Preparation of 6-chloro-2-[3-chloro-1-(3-chloro-2-pyridinyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-8-methyl-4*H*-3,1-benzoxazin-4-one

To a solution of methanesulfonyl chloride (6.96 g, 61.06 mmol) in acetonitrile (150 mL) was added dropwise a mixture of 3-chloro-1-(3-chloro-2-pyridinyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxylic acid (i.e. the carboxylic acid product of Step D) (15.0 g, 58.16 mmol) and triethylamine (5.88 g, 58.16 mmol) in acetonitrile (150 mL) at -5°C . The reaction mixture was then stirred for 30 minutes at 0°C . Then, 2-amino-3-methyl-5-chlorobenzoic acid (i.e. the product from Example 1, Step A) (10.79 g, 58.16 mmol) was added, and stirring was continued for an additional 10 minutes. A solution of triethylamine (11.77 g, 116.5 mmol) in acetonitrile was then added dropwise while keeping the temperature below 10°C . The reaction mixture was stirred 60 minutes at 0°C , and then methanesulfonyl chloride (6.96 g, 61.06 mmol) was added. The reaction mixture was then warmed to room temperature and stirred for an additional 2 hours. The reaction mixture was then concentrated, and the crude product was chromatographed on silica gel using methylene chloride as eluent to afford the title product as a yellow solid (9.1 g).

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.81 (s, 3H), 7.16 (s, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.98 (d, 2H), 8.56 (d, 1H).

Step F: Preparation of 3-chloro-*N*-[4-chloro-2-methyl-6-[(1-methylethyl)amino]-carbonyl]phenyl]-1-(3-chloro-2-pyridinyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide

To a solution of 6-chloro-2-[3-chloro-1-(3-chloro-2-pyridinyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-8-methyl-4*H*-3,1-benzoxazin-4-one (e.g. the benzoxazinone product of Step E) (6.21 g, 15.21 mmol) in tetrahydrofuran (100 mL) was added isopropylamine (4.23 g, 72.74 mmol) and the reaction mixture was then heated to 60°C , stirred for 1 hour and then cooled to room temperature. The tetrahydrofuran solvent was evaporated under reduced pressure, and the

residual solid was purified by chromatography on silica gel to afford the title compound, a compound of the present invention, as a white solid (5.05 g) melting at 173–175 °C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.23 (d, 6H), 2.18 (s, 3H), 4.21 (m, 1H), 5.97 (d, 1H), 7.01 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 10.15 (br s, 1H).

5

EXAMPLE 4

**Preparation of 3-chloro-*N*-[4-chloro-2-methyl-6-[(methylamino)carbonyl]phenyl]-
1-(3-chloro-2-pyridinyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide**

To a solution of 6-chloro-2-[3-chloro-1-(3-chloro-2-pyridinyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-
8-methyl-4*H*-3,1-benzoxazin-4-one (i.e. the benzoxazinone product of Example 3, Step E)
10 (6.32 g, 15.47 mmol) in tetrahydrofuran (50 mL) was added methylamine (2.0 M solution in THF, 38 mL, 77.38 mmol), and the reaction mixture was heated to 60 °C, stirred for 1 hour and then cooled to room temperature. The tetrahydrofuran solvent was evaporated under reduced pressure, and the residual solid was purified by chromatography on silica gel to afford the title compound, a compound of the present invention, as a white solid (4.57 g)
15 melting at 225–226 °C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.15 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 6.21 (d, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.83 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 10.08 (br s, 1H).

EXAMPLE 5

**Preparation of 3-bromo-*N*-[4-chloro-2-methyl-6-[(1-methylethyl)amino]carbonyl]phenyl]-
1-(3-chloro-2-pyridinyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide**

20

Step A: Preparation of 3-bromo-*N,N*-dimethyl-1*H*-pyrazole-1-sulfonamide

To a solution of *N*-dimethylsulfamoylpyrazole (44.0 g, 0.251 mol) in dry tetrahydrofuran (500 mL) at –78 °C was added dropwise a solution of *n*-butyllithium (2.5 M in hexane, 105.5 mL, 0.264 mol) while maintaining the temperature below –60 °C. A thick
25 solid formed during the addition. Upon completion of the addition the reaction mixture was maintained for an additional 15 minutes, after which time a solution of 1,2-dibromo-tetrachloroethane (90 g, 0.276 mol) in tetrahydrofuran (150 mL) was added dropwise while maintaining the temperature below –70 °C. The reaction mixture turned a clear orange; stirring was continued for an additional 15 minutes. The –78 °C bath was removed and the
30 reaction was quenched with water (600 mL). The reaction mixture was extracted with methylene chloride (4x), and the organic extracts were dried over magnesium sulfate and concentrated. The crude product was further purified by chromatography on silica gel using methylene chloride–hexane (50:50) as eluent to afford the title product as a clear colorless oil (57.04 g).

35 ¹H NMR (CDCl₃) δ 3.07 (d, 6H), 6.44 (m, 1H), 7.62 (m, 1H).

Step B: Preparation of 3-bromopyrazole

To trifluoroacetic acid (70 mL) was slowly added 3-bromo-*N,N*-dimethyl-1*H*-pyrazole-1-sulfonamide (i.e. the bromopyrazole product of Step A) (57.04 g). The reaction mixture was stirred at room temperature for 30 minutes and then concentrated at reduced pressure. The residue was taken up in hexane, insoluble solids were filtered off, and the hexane was evaporated to afford the crude product as an oil. The crude product was further purified by chromatography on silica gel using ethyl acetate/dichloromethane (10:90) as eluent to afford an oil. The oil was taken up in dichloromethane, neutralized with aqueous sodium bicarbonate solution, extracted with methylene chloride (3x), dried over magnesium sulfate and concentrated to afford the title product as a white solid (25.9 g), m.p. 61–64 °C. ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.37 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 12.4 (br s, 1H).

Step C: Preparation of 2-(3-bromo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-chloropyridine

To a mixture of 2,3-dichloropyridine (27.4 g, 185 mmol) and 3-bromopyrazole (i.e. the product of Step B) (25.4 g, 176 mmol) in dry *N,N*-dimethylformamide (88 mL) was added potassium carbonate (48.6 g, 352 mmol), and the reaction mixture was heated to 125 °C for 18 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature and poured into ice water (800 mL). A precipitate formed. The precipitated solids were stirred for 1.5 hrs, filtered and washed with water (2x100 mL). The solid filter cake was taken up in methylene chloride and washed sequentially with water, 1N hydrochloric acid, saturated aqueous sodium bicarbonate solution, and brine. The organic extracts were then dried over magnesium sulfate and concentrated to afford 39.9 g of a pink solid. The crude solid was suspended in hexane and stirred vigorously for 1 hr. The solids were filtered, washed with hexane and dried to afford the title product as an off-white powder (30.4 g) determined to be > 94 % pure by NMR. This material was used without further purification in Step D. ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.52 (s, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.43 (d, 1H).

Step D: Preparation of 3-bromo-1-(3-chloro-2-pyridinyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxylic acid

To a solution of 2-(3-bromo-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-chloropyridine (i.e. the pyrazole product of Step C) (30.4 g, 118 mmol) in dry tetrahydrofuran (250 mL) at –76 °C was added dropwise a solution of lithium diisopropylamide (118 mmol) in tetrahydrofuran at such a rate as to maintain the temperature below –71 °C. The reaction mixture was stirred for 15 minutes at –76 °C, and carbon dioxide was then bubbled through for 10 minutes, causing warming to –57 °C. The reaction mixture was warmed to –20 °C and quenched with water. The reaction mixture was concentrated and then taken up in water (1 L) and ether (500 mL), and then aqueous sodium hydroxide solution (1 N, 20 mL) was added. The aqueous extracts were washed with ether and acidified with hydrochloric acid. The precipitated solids were

filtered, washed with water and dried to afford the title product as a tan solid (27.7 g).
(Product from another run following similar procedure melted at 200–201 °C.)

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.25 (s, 1H), 7.68 (dd, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.56 (d, 1H).

Step E: Preparation of 2-[3-bromo-1-(3-chloro-2-pyridinyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-
6-chloro-8-methyl-4*H*-3,1-benzoxazin-4-one

A procedure analogous to that of Example 1, Step E was used to convert 3-bromo-1-(3-chloro-2-pyridinyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxylic acid (i.e. the pyrazolecarboxylic acid product of Example 5, Step D) (1.5 g, 4.96 mmol) and 2-amino-3-methyl-5-chlorobenzoic acid (i.e. the product of Example 1 Step A) (0.92 g, 4.96 mmol) to the title product as a solid (1.21 g).

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.01 (s, 3H), 7.29 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.04 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.26 (d, 1H).

Step F: Preparation of 3-bromo-*N*-[4-chloro-2-methyl-6-[(1-methylethyl)amino]-carbonyl]phenyl]-1-(3-chloro-2-pyridinyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide

To a solution of 2-[3-bromo-1-(3-chloro-2-pyridinyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-6-chloro-8-methyl-4*H*-3,1-benzoxazin-4-one (i.e. the benzoxazinone product of Step E) (0.20 g, 0.44 mmol) in tetrahydrofuran was added isopropylamine (0.122 mL, 1.42 mmol), and the reaction mixture was heated to 60 °C for 90 minutes and then cooled to room temperature. The tetrahydrofuran solvent was evaporated under reduced pressure, and the residual solid was triturated with ether, filtered, and dried to afford the title compound, a compound of the present invention, as a solid (150 mg), m.p. 159–161 °C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.22 (d, 6H), 2.19 (s, 3H), 4.21 (m, 1H), 5.99 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.82 (d, 1H), 8.41 (d, 1H).

EXAMPLE 6

Preparation of 3-bromo-*N*-[4-chloro-2-methyl-6-[(methylamino)carbonyl]phenyl]-1-(3-chloro-2-pyridinyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide

To a solution of 2-[3-bromo-1-(3-chloro-2-pyridinyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-6-chloro-8-methyl-4*H*-3,1-benzoxazin-4-one (i.e. the benzoxazinone product of Example 5, Step E) (0.20 g, 0.44 mmol) in tetrahydrofuran was added methylamine (2.0 M solution in THF, 0.514 mL, 1.02 mmol), and the reaction mixture was heated to 60 °C for 90 minutes and then cooled to room temperature. The tetrahydrofuran solvent was evaporated under reduced pressure, and the residual solid was triturated with ether, filtered, and dried to afford the title compound, a compound of the present invention, as a solid (40 mg), m.p. 162–164 °C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.18 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 6.21 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.45 (d, 1H).

The following Example 7 illustrates an alternative preparation of 1-(3-chloro-2-pyridinyl)-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxylic acid, which can be used to prepare, for example, *N*-[4-chloro-2-methyl-6-[[[(1-methylethyl)amino]carbonyl]phenyl]-1-(3-chloro-2-pyridinyl)-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide and *N*-[4-chloro-2-methyl-6-[(methilamino)carbonyl]phenyl]-1-(3-chloro-2-pyridinyl)-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide, by further steps illustrated in Examples 1 and 2.

EXAMPLE 7

Preparation of 1-(3-chloro-2-pyridinyl)-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxylic acid

Step A: Preparation of 3-chloro-2(1*H*)-pyridinone (2,2,2-trifluoro-1-methylethylidene)hydrazone

1,1,1-Trifluoroacetone (7.80 g, 69.6 mmol) was added to 3-chloro-2(1*H*)-pyridinone hydrazone (alternatively named (3-chloro-pyridin-2-yl)-hydrazine) (10 g, 69.7 mmol) at 20–25 °C. After the addition was complete, the mixture was stirred for about 10 minutes. The solvent was removed under reduced pressure and the mixture partitioned between ethyl acetate (100 mL) and saturated aqueous sodium carbonate solution (100 mL). The organic layer was dried and evaporated. Chromatography on silica gel (eluted with ethyl acetate) gave the product as an off-white solid (11 g, 66% yield), m.p. 64–64.5 °C (after crystallization from ethyl acetate/hexanes).

IR (nujol) ν 1629, 1590, 1518, 1403, 1365, 1309, 1240, 1196, 1158, 1100, 1032, 992, 800 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.12 (s, 3H), 6.91–6.86 (m, 1H), 7.64–7.61 (m, 1H), 8.33–8.32 (m, 2H). MS m/z 237 (M^+).

Step B: Preparation of ethyl hydrogen ethanedioate (3-chloro-2-pyridinyl)(2,2,2-trifluoro-1-methylethylidene)hydrazide (alternatively named ethyl hydrogen ethanedioate (3-chloro-2-pyridinyl)(2,2,2-trifluoro-1-methylethylidene)hydrazine)

Triethylamine (20.81 g, 0.206 mol) was added to 3-chloro-2(1*H*)-pyridinone (2,2,2-trifluoro-1-methylethylidene)hydrazone (i.e. the product of Step A) (32.63 g, 0.137 mol) in dichloromethane (68 mL) at 0 °C. Ethyl chlorooxoacetate (18.75 g, 0.137 mol) in dichloromethane (69 mL) was added dropwise to the mixture at 0 °C. The mixture was allowed to warm to 25 °C over about 2 hours. The mixture was cooled to 0 °C and a further portion of ethyl chlorooxoacetate (3.75 g, 27.47 mmol) in dichloromethane (14 mL) was added dropwise. After about an additional 1 hour, the mixture was diluted with dichloromethane (about 450 mL), and the mixture was washed with water (2 x 150 mL). The organic layer was dried and evaporated. Chromatography on silica gel (eluted with 1:1 ethyl acetate–hexanes) gave the product as a solid (42.06 g, 90% yield), m.p. 73.0–73.5 °C (after crystallization from ethyl acetate/hexanes).

IR (mujol) ν 1751, 1720, 1664, 1572, 1417, 1361, 1330, 1202, 1214, 1184, 1137, 1110, 1004, 1043, 1013, 942, 807, 836 cm^{-1} .

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 115 $^\circ\text{C}$) 1.19 (t, 3H), 1.72 (br s, 3H), 4.25 (q, 2H), 7.65 (dd, $J = 8.3$, 4.7 Hz, 1H), 8.20 (dd, $J = 7.6$, 1.5 Hz, 1H), 8.55 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H).

5 MS m/z 337 (M^+).

Step C: Preparation of ethyl 1-(3-chloro-2-pyridinyl)-4,5-dihydro-5-hydroxy-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole-5-carboxylate

Ethyl hydrogen ethanedioate (3-chloro-2-pyridinyl)(2,2,2-trifluoro-1-methylethylidene)hydrazide (i.e. the product of Step B) (5 g, 14.8 mmol) in dimethyl sulfoxide (25 mL) was added to tetrabutylammonium fluoride hydrate (10 g) in dimethyl sulfoxide (25 mL) over 8 hours. When the addition was complete, the mixture was poured into acetic acid (3.25 g) in water (25 mL). After stirring at 25 $^\circ\text{C}$ overnight, the mixture was then extracted with toluene (4 x 25 mL), and the combined toluene extracts were washed with water (50 mL), dried and evaporated to give a solid. Chromatography on silica gel (eluted with 1:2 ethyl acetate-hexanes) gave the product as a solid (2.91 g, 50% yield, containing about 5% of 3-chloro-2(1H)-pyridinone (2,2,2-trifluoro-1-methylethylidene)hydrazone), m.p. 78–78.5 $^\circ\text{C}$ (after recrystallization from ethyl acetate/hexanes).

IR (mujol) ν 3403, 1726, 1618, 1582, 1407, 1320, 1293, 1260, 1217, 1187, 1150, 1122, 1100, 1067, 1013, 873, 829 cm^{-1} .

20 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.19 (s, 3H), 3.20 (1/2 of ABZ pattern, $J = 18$ Hz, 1H), 3.42 (1/2 of ABZ pattern, $J = 18$ Hz, 1H), 4.24 (q, 2H), 6.94 (dd, $J = 7.9$, 4.9 Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 7.7$, 1.5 Hz, 1H), 8.03 (dd, $J = 4.7$, 1.5 Hz, 1H).

MS m/z 319 (M^+).

25 Step D: Preparation of ethyl 1-(3-chloro-2-pyridinyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole-5-carboxylate

Sulfuric acid (concentrated, 2 drops) was added to ethyl 1-(3-chloro-2-pyridinyl)-4,5-dihydro-5-hydroxy-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole-5-carboxylate (i.e. the product of Step C) (1 g, 2.96 mmol) in acetic acid (10 mL) and the mixture was warmed to 65 $^\circ\text{C}$ for about 1 hour. The mixture was allowed to cool to 25 $^\circ\text{C}$ and most of the acetic acid was removed under reduced pressure. The mixture was partitioned between saturated aqueous sodium carbonate solution (100 mL) and ethyl acetate (100 mL). The aqueous layer was further extracted with ethyl acetate (100 mL). The combined organic extracts were dried and evaporated to give the product as an oil (0.66 g, 77% yield).

35 IR (neat) ν 3147, 2986, 1734, 1577, 1547, 1466, 1420, 1367, 1277, 1236, 1135, 1082, 1031, 973, 842, 802 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.23 (t, 3H), 4.25 (q, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.1$, 4.7 Hz, 1H), 7.94 (dd, $J = 6.6$, 2 Hz, 1H), 8.53 (dd, $J = 4.7$, 1.5 Hz, 1H).

MS m/z 319 (M^+).

Step E: Preparation of 1-(3-chloro-2-pyridinyl)-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxylic acid

Potassium hydroxide (0.5 g, 85%, 2.28 mmol) in water (1 mL) was added to ethyl 1-(3-chloro-2-pyridinyl)-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxylate (i.e. the product of Step D) (0.66 g, 2.07 mmol) in ethanol (3 mL). After about 30 minutes, the solvent was removed under reduced pressure, and the mixture was dissolved in water (40 mL). The solution was washed with ethyl acetate (20 mL). The aqueous layer was acidified with concentrated hydrochloric acid and was extracted with ethyl acetate (3 x 20 mL). The combined extracts were dried and evaporated to give the product as a solid (0.53 g, 93% yield), m.p. 178–179 °C (after crystallization from hexanes–ethyl acetate). IR (mujol) ν 1711, 1586, 1565, 1550, 1440, 1425, 1292, 1247, 1219, 1170, 1135, 1087, 1059, 1031, 972, 843, 816 cm^{-1} .

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.61 (s, 1H), 7.77 (m, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.60 (s, 1H).

The following Example 8 illustrates an alternative preparation of 3-chloro-1-(3-chloro-2-pyridinyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxylic acid, which can be used to prepare, for example, 3-chloro-*N*-[4-chloro-2-methyl-6-[(1-methylethyl)amino]carbonyl]phenyl]-1-(3-chloro-2-pyridinyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide and 3-chloro-*N*-[4-chloro-2-methyl-6-[(methylamino)carbonyl]phenyl]-1-(3-chloro-2-pyridinyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide, by further steps illustrated in Examples 3 and 4.

EXAMPLE 8

Preparation of 3-chloro-1-(3-chloro-2-pyridinyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxylic acid

Step A: Preparation of ethyl 2-(3-chloro-2-pyridinyl)-5-oxo-3-pyrazolidinecarboxylate (alternatively named ethyl 1-(3-chloro-2-pyridinyl)-3-pyrazolidinone-5-carboxylate)

A 2-L four-necked flask equipped with a mechanical stirrer, thermometer, addition funnel, reflux condenser, and nitrogen inlet was charged with absolute ethanol (250 mL) and an ethanolic solution of sodium ethoxide (21%, 190 mL, 0.504 mol). The mixture was heated to reflux at about 83 °C. It was then treated with 3-chloro-2(1*H*)-pyridinone hydrazone (68.0 g, 0.474 mol). The mixture was re-heated to reflux over a period of 5 minutes. The yellow slurry was then treated dropwise with diethyl maleate (88.0 mL, 0.544 mol) over a period of 5 minutes. The reflux rate increased markedly during the addition. By the end of the addition all of the starting material had dissolved. The resulting orange-red solution was held at reflux for 10 minutes. After being cooled to 65 °C, the reaction mixture was treated with glacial acetic acid (50.0 mL, 0.873 mol). A precipitate formed. The mixture was diluted with water (650 mL), causing the precipitate to dissolve. The orange

solution was cooled in an ice bath. Product began to precipitate at 28 °C. The slurry was held at about 2 °C for 2 hours. The product was isolated via filtration, washed with aqueous ethanol (40%, 3 x 50 mL), and then air-dried on the filter for about 1 hour. The title product compound was obtained as a highly crystalline, light orange powder (70.3 g, 55% yield). No significant impurities were observed by ¹H NMR.

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.22 (t, 3H), 2.35 (d, 1H), 2.91 (dd, 1H), 4.20 (q, 2H), 4.84 (d, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 10.18 (s, 1H).

Step B: Preparation of ethyl 3-chloro-1-(3-chloro-2-pyridinyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazole-5-carboxylate (alternatively named ethyl 1-(3-chloro-2-pyridinyl)-3-chloro-2-pyrazoline-5-carboxylate)

To a 2-L four-necked flask equipped with a mechanical stirrer, thermometer, reflux condenser, and nitrogen inlet was charged acetonitrile (1000 mL), ethyl 2-(3-chloro-2-pyridinyl)-5-oxo-3-pyrazolidinecarboxylate (i.e. the product of Step A) (91.0 g, 0.337 mol) and phosphorus oxychloride (35.0 mL, 0.375 mol). Upon adding the phosphorus oxychloride, the mixture self-heated from 22 to 25 °C and a precipitate formed. The light-yellow slurry was heated to reflux at 83 °C over a period of 35 minutes, whereupon the precipitate dissolved. The resulting orange solution was held at reflux for 45 minutes, whereupon it had become black-green. The reflux condenser was replaced with a distillation head, and 650 mL of solvent was removed by distillation. A second 2-L four-necked flask equipped with a mechanical stirrer was charged with sodium bicarbonate (130 g, 1.55 mol) and water (400 mL). The concentrated reaction mixture was added to the sodium bicarbonate slurry over a period of 15 minutes. The resulting, two-phase mixture was stirred vigorously for 20 minutes, at which time gas evolution had ceased. The mixture was diluted with dichloromethane (250 mL) and then was stirred for 50 minutes. The mixture was treated with Celite® 545 diatomaceous earth filter aid (11 g) and then filtered to remove a black, tarry substance that inhibited phase separation. Since the filtrate was slow to separate into distinct phases, it was diluted with dichloromethane (200 mL) and water (200 mL) and treated with more Celite® 545 (15 g). The mixture was filtered, and the filtrate was transferred to a separatory funnel. The heavier, deep green organic layer was separated. A rag layer (50 mL) was refiltered and then added to the organic layer. The organic solution (800 mL) was treated with magnesium sulfate (30 g) and silica gel (12 g), and the slurry was stirred magnetically for 30 minutes. The slurry was filtered to remove the magnesium sulfate and silica gel, which had become deep blue-green. The filter cake was washed with dichloromethane (100 mL). The filtrate was concentrated on a rotary evaporator. The product consisted of dark amber oil (92.0 g, 93% yield). The only appreciable impurities observed by ¹H NMR were 1% starting material and 0.7% acetonitrile.

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.15 (t, 3H), 3.26 (dd, 1H), 3.58 (dd, 1H), 4.11 (q, 2H), 5.25 (dd, 1H), 7.00 (dd, 1H), 7.84 (d, 1H), 8.12 (d, 1H).

Step C: Preparation of ethyl 3-chloro-1-(3-chloro-2-pyridinyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxylate (alternatively named ethyl 1-(3-chloro-2-pyridinyl)-3-chloropyrazole-5-carboxylate)

5 A 2-L four-necked flask equipped with a mechanical stirrer, thermometer, reflux condenser, and nitrogen inlet was charged with ethyl 3-chloro-1-(3-chloro-2-pyridinyl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazole-5-carboxylate (i.e. the product of Step B) (95% pure, 99.5 g, 0.328 mol), acetonitrile (1000 mL) and sulfuric acid (98%, 35.0 mL, 0.661 mol). The mixture self-heated from 22 to 35 °C upon adding the sulfuric acid. After being stirred for several minutes, the mixture was treated with potassium persulfate (140 g, 0.518 mol). The
10 slurry was heated to reflux at 84 °C for 4.5 hours. The resulting orange slurry while still warm (50–65 °C) was filtered to remove a fine, white precipitate. The filter cake was washed with acetonitrile (50 mL). The filtrate was concentrated to about 500 mL on a rotary evaporator. A second 2-L four-necked flask equipped with a mechanical stirrer was charged with water (1250 mL). The concentrated reaction mass was added to the water over a period
15 of about 5 minutes. The product was isolated via filtration, washed with aqueous acetonitrile (25%, 3 x 125 mL), washed once with water (100 mL), and then dried overnight *in vacuo* at room temperature. The product consisted of a crystalline, orange powder (79.3 g, 82% yield). The only appreciable impurities observed by ¹H NMR were about 1.9% water and 0.6% acetonitrile.
20 ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.09 (t, 3H), 4.16 (q, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.71 (dd, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.59 (d, 1H).

Step D: Preparation of 3-chloro-1-(3-chloro-2-pyridinyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxylic acid (alternatively named 1-(3-chloro-2-pyridinyl)-3-chloropyrazole-5-carboxylic acid)

25 A 1-L four-necked flask equipped with a mechanical stirrer, thermometer, and nitrogen inlet was charged with ethyl 3-chloro-1-(3-chloro-2-pyridinyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxylate (i.e. the product of Step C) (97.5% pure, 79.3 g, 0.270 mol), methanol (260 mL), water (140 mL) and sodium hydroxide pellets (13.0 g, 0.325 mol). Upon adding the sodium hydroxide the mixture self-heated from 22 to 35 °C, and the starting material began to
30 dissolve. After being stirred for 45 minutes under ambient conditions, all of the starting material had dissolved. The resulting deep orange-brown solution was concentrated to about 250 mL on a rotary evaporator. The concentrated reaction mixture was then diluted with water (400 mL). The aqueous solution was extracted with ether (200 mL). Then the aqueous layer was transferred to a 1-L Erlenmeyer flask equipped with a magnetic stirrer.
35 The solution was treated dropwise with concentrated hydrochloric acid (36.0 g, 0.355 mol) over a period of about 10 minutes. The product was isolated via filtration, reslurried with water (2 x 200 mL), cover washed once with water (100 mL) and then air-dried on the filter

for 1.5 hours. The product consisted of a crystalline, light brown powder (58.1 g, 83% yield). About 0.7% ether was the only appreciable impurity observed by ^1H NMR.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.20 (s, 1H), 7.68 (dd, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 13.95 (br s, 1H).

- 5 The following Example 9 illustrates an alternative preparation of 3-bromo-1-(3-chloro-2-pyridinyl)-1H-pyrazole-5-carboxylic acid, which can be used to prepare, for example, 3-bromo-N-[4-chloro-2-methyl-6-[[[(1-methylethyl)amino]carbonyl]phenyl]-1-(3-chloro-2-pyridinyl)-1H-pyrazole-5-carboxamide and 3-bromo-N-[4-chloro-2-methyl-6-[(methyl-amino)carbonyl]phenyl]-1-(3-chloro-2-pyridinyl)-1H-pyrazole-5-carboxamide, by further
10 steps illustrated in Examples 5 and 6.

EXAMPLE 9

Preparation of 3-bromo-1-(3-chloro-2-pyridinyl)-1H-pyrazole-5-carboxylic acid

- Step A1: Preparation of ethyl 3-bromo-1-(3-chloro-2-pyridinyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazole-5-carboxylate (alternatively named ethyl 1-(3-chloro-2-pyridinyl)-3-bromo-2-pyrazoline-5-carboxylate) using phosphorus
15 oxybromide

- A 1-L four-necked flask equipped with a mechanical stirrer, thermometer, reflux condenser, and nitrogen inlet was charged with acetonitrile (400 mL), ethyl 2-(3-chloro-2-pyridinyl)-5-oxo-3-pyrazolidinecarboxylate (i.e. the product of Example 8, Step A) (50.0 g, 0.185 mol) and phosphorus oxybromide (34.0 g, 0.119 mol). The orange slurry was heated to reflux at 83 °C over a period of 20 minutes. The resulting turbid, orange solution was held at reflux for 75 minutes, at which time a dense, tan, crystalline precipitate had formed. The reflux condenser was replaced with a distillation head, and a cloudy, colorless distillate (300 mL) was collected. A second 1-L four-necked flask equipped with a mechanical stirrer
25 was charged with sodium bicarbonate (45 g, 0.54 mol) and water (200 mL). The concentrated reaction mixture was added to the sodium bicarbonate slurry over a period of 5 minutes. The resulting two-phase mixture was stirred vigorously for 5 minutes, at which time gas evolution had ceased. The mixture was diluted with dichloromethane (200 mL) and then was stirred for 75 minutes. The mixture was treated with 5 g of Celite® 545
30 diatomaceous filter aid and then filtered to remove a brown, tarry substance. The filtrate was transferred to a separatory funnel. The brown organic layer (400 mL) was separated and then was treated with magnesium sulfate (15 g) and Darco® G60 activated charcoal (2.0 g). The resulting slurry was stirred magnetically for 15 minutes and then filtered to remove the magnesium sulfate and charcoal. The green filtrate was treated with silica gel (3 g) and
35 stirred for several minutes. The deep blue-green silica gel was removed by filtration, and the filtrate was concentrated on a rotary evaporator. The product consisted of a light amber oil

(58.6 g, 95% yield), which crystallized upon standing. The only appreciable impurity observed by ^1H NMR was 0.3% acetonitrile.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.15 (t, 3H), 3.29 (dd, 1H), 3.60 (dd, 1H), 4.11 (q, 2H), 5.20 (dd, 1H), 6.99 (dd, 1H), 7.84 (d, 1H), 8.12 (d, 1H).

5 **Step A2: Preparation of ethyl 3-bromo-1-(3-chloro-2-pyridinyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazole-5-carboxylate using phosphorus pentabromide**

10 A 1-L four-necked flask equipped with a mechanical stirrer, thermometer, reflux condenser, and nitrogen inlet was charged with acetonitrile (330 mL), ethyl 2-(3-chloro-2-pyridinyl)-5-oxo-3-pyrazolidinecarboxylate (i.e. the product of Example 8, Step A) (52.0 g, 0.193 mol), and phosphorus pentabromide (41.0 g, 0.0952 mol). The orange slurry was heated to reflux at 84 °C over a period of 20 minutes. The resulting brick-red mixture was held at reflux for 90 minutes, at which time a dense tan crystalline precipitate had formed. The reflux condenser was replaced with a distillation head, and a cloudy, colorless distillate (220 mL) was collected. A second 1-L four-necked flask equipped with a mechanical stirrer

15 was charged with sodium bicarbonate (40 g, 0.48 mol) and water (200 mL). The concentrated reaction mixture was added to the sodium bicarbonate slurry over a period of 5 minutes. The resulting, two-phase mixture was stirred vigorously for 10 minutes, at which time gas evolution had ceased. The mixture was diluted with dichloromethane (200 mL) and then was stirred for 10 minutes. The mixture was treated with Celite® 545 diatomaceous

20 filter aid (5 g) and then filtered to remove a purple, tarry substance. The filter cake was washed with dichloromethane (50 mL). The filtrate was transferred to a separatory funnel. The purple-red organic layer (400 mL) was separated and then was treated with magnesium sulfate (15 g) and Darco® G60 activated charcoal (2.2 g). The slurry was stirred magnetically for 40 minutes. The slurry was filtered to remove the magnesium sulfate and charcoal.

25 The filtrate was concentrated on a rotary evaporator. The product consisted of a dark amber oil (61.2 g, 95% yield), which crystallized upon standing. The only appreciable impurity observed by ^1H NMR was 0.7% acetonitrile.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.15 (t, 3H), 3.29 (dd, 1H), 3.60 (dd, 1H), 4.11 (q, 2H), 5.20 (dd, 1H), 6.99 (dd, 1H), 7.84 (d, 1H), 8.12 (d, 1H).

30 **Step B: Preparation of ethyl 3-bromo-1-(3-chloro-2-pyridinyl)-1H-pyrazole-5-carboxylate (alternatively named ethyl 1-(3-chloro-2-pyridinyl)-3-bromopyrazole-5-carboxylate)**

35 A 1-L four-necked flask equipped with a mechanical stirrer, thermometer, reflux condenser, and nitrogen inlet was charged with ethyl 3-bromo-1-(3-chloro-2-pyridinyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazole-5-carboxylate (i.e. the product of Steps A1 and A2) (40.2 g, 0.121 mol), acetonitrile (300 mL) and sulfuric acid (98%, 13.0 mL, 0.245 mol). The mixture self-heated from 22 to 36 °C upon adding the sulfuric acid. After being stirred for several

minutes, the mixture was treated with potassium persulfate (48.0 g, 0.178 mol). The slurry was heated to reflux at 84 °C for 2 hours. The resulting orange slurry while still warm (50–65 °C) was filtered to remove a white precipitate. The filter cake was washed with acetonitrile (2 x 50 mL). The filtrate was concentrated to about 200 mL on a rotary evaporator. A second 1-L four-necked flask equipped with a mechanical stirrer was charged with water (400 mL). The concentrated reaction mass was added to the water over a period of about 5 minutes. The product was isolated via filtration, washed sequentially with aqueous acetonitrile (20%, 100 mL) and water (75 mL), and was then air-dried on the filter for 1 hour. The product consisted of a crystalline, orange powder (36.6 g, 90% yield). The only appreciable impurities observed by ¹H NMR were about 1% of an unknown and 0.5% acetonitrile.

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.09 (t, 3H), 4.16 (q, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.72 (dd, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.59 (d, 1H).

Step C: Preparation of 3-bromo-1-(3-chloro-2-pyridinyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxylic acid (alternatively named 1-(3-chloro-2-pyridinyl)-3-bromopyrazole-5-carboxylic acid)

A 300-mL four-necked flask equipped with a mechanical stirrer, thermometer, and nitrogen inlet was charged with ethyl 3-bromo-1-(3-chloro-2-pyridinyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxylate (i.e. the product of Step B) (98.5% pure, 25.0 g, 0.0756 mol), methanol (75 mL), water (50 mL), and sodium hydroxide pellets (3.30 g, 0.0825 mol). Upon adding the sodium hydroxide the mixture self-heated from 29 to 34 °C and the starting material began to dissolve. After being stirred for 90 minutes under ambient conditions, all of the starting material had dissolved. The resulting dark orange solution was concentrated to about 90 mL on a rotary evaporator. The concentrated reaction mixture was then diluted with water (160 mL). The aqueous solution was extracted with ether (100 mL). Then the aqueous layer was transferred to a 500-mL Erlenmeyer flask equipped with a magnetic stirrer. The solution was treated dropwise with concentrated hydrochloric acid (8.50 g, 0.0839 mol) over a period of about 10 minutes. The product was isolated via filtration, reslurried with water (2 x 40 mL), cover washed once with water (25 mL), and then air-dried on the filter for 2 hours. The product consisted of a crystalline, tan powder (20.9 g, 91% yield). The only appreciable impurities observed by ¹H NMR were about 0.8% of an unknown and 0.7% ether.

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.25 (s, 1H), 13.95 (br s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H).

The following Example 10 illustrates an alternative preparation of ethyl 3-bromo-1-(3-chloro-2-pyridinyl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazole-5-carboxylate, which can be used to prepare,

for example, ethyl 3-bromo-1-(3-chloro-2-pyridinyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxylate (i.e. product of Example 9, Step B).

EXAMPLE 10

Preparation of ethyl 3-bromo-1-(3-chloro-2-pyridinyl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazole-5-carboxylate from ethyl 3-chloro-1-(3-chloro-2-pyridinyl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazole-5-carboxylate using hydrogen bromide

Hydrogen bromide was passed through a solution of ethyl 3-chloro-1-(3-chloro-2-pyridinyl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazole-5-carboxylate (i.e. product of Example 8, Step B) (8.45 g, 29.3 mmol) in dibromomethane (85 mL). After 90 minutes the gas flow was terminated, and the reaction mixture was washed with aqueous sodium bicarbonate solution (100 mL). The organic phase was dried and evaporated under reduced pressure to give the title product as an oil (9.7 g, 99% yield), which crystallized on standing.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.19 (t, 3H), 3.24 (1/2 of AB in ABX pattern, *J* = 9.3, 17.3 Hz, 1H), 3.44 (1/2 of AB in ABX pattern, *J* = 11.7, 17.3 Hz, 1H), 4.18 (q, 2H), 5.25 (X of ABX, 1H, *J* = 9.3, 11.9 Hz), 6.85 (dd, *J* = 4.7, 7.7 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 1.6, 7.8 Hz, 1H), 8.07 (dd, *J* = 1.6, 4.8 Hz, 1H).

The following Example 11 illustrates the preparation of ethyl 1-(3-chloro-2-pyridinyl)-4,5-dihydro-3-[[[(4-methylphenyl)sulfonyl]oxy]-1*H*-pyrazole-5-carboxylate, which can be used to prepare ethyl 3-bromo-1-(3-chloro-2-pyridinyl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazole-5-carboxylate by procedures similar to that described in Example 10.

EXAMPLE 11

Preparation of ethyl 1-(3-chloro-2-pyridinyl)-4,5-dihydro-3-[[[(4-methylphenyl)sulfonyl]oxy]-1*H*-pyrazole-5-carboxylate

Triethylamine (3.75 g, 37.1 mmol) was added dropwise to a mixture of ethyl 2-(3-chloro-2-pyridinyl)-5-oxo-3-pyrazolidinecarboxylate (i.e. the product of Example 8, Step A) (10.0 g, 37.1 mmol) and *p*-toluenesulfonyl chloride (7.07 g, 37.1 mmol) in dichloromethane (100 mL) at 0 °C. Further portions of *p*-toluenesulfonyl chloride (0.35 g, 1.83 mmol) and triethylamine (0.19 g, 1.88 mmol) were added. The reaction mixture was then allowed to warm to room temperature and was stirred overnight. The mixture was then diluted with dichloromethane (200 mL) and washed with water (3 x 70 mL). The organic phase was dried and evaporated to leave the title product as an oil (13.7 g, 87% yield), which slowly formed crystals. Product recrystallized from ethyl acetate/hexanes melted at 99.5–100 °C.

IR (nujol): 1740, 1638, 1576, 1446, 1343, 1296, 1228, 1191, 1178, 1084, 1027, 948, 969, 868, 845 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.19 (t, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.12 (1/2 of AB in ABX pattern, *J* = 17.3, 9 Hz, 1H), 3.33 (1/2 of AB in ABX pattern, *J* = 17.5, 11.8 Hz, 1H), 4.16 (q, 2H), 5.72 (X of

ABX, $J = 9, 11.8$ Hz, 1H), 6.79 (dd, $J = 4.6, 7.7$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.56 (dd, $J = 1.6, 7.8$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.01 (dd, $J = 1.4, 4.6$ Hz, 1H).

EXAMPLE 12

Preparation of *N*-[4-chloro-2-methyl-6-[(methylamino)carbonyl]phenyl]-1-(3-chloro-2-pyridinyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide

Step A: Preparation of ethyl 1-(3-chloro-2-pyridinyl)-2,3-dihydro-3-oxo-1*H*-pyrazole-5-carboxylate

To a suspension of ethyl 2-(3-chloro-2-pyridinyl)-5-oxo-3-pyrazolidinecarboxylate (i.e. product of Example 8, Step A) (27 g, 100 mmol) stirred in dry acetonitrile (200 mL) was added sulfuric acid (20 g, 200 mmol) in one portion. The reaction mixture thinned to form a pale green, nearly clear solution before thickening again to form a pale yellow suspension. Potassium persulfate (33 g, 120 mmol) was added in one portion, and then the reaction mixture was heated at gentle reflux for 3.5 hours. After cooling using an ice bath, a precipitate of white solid was removed by filtration and discarded. The filtrate was diluted with water (400 mL) and then extracted three times with ethyl ether (700 mL total). Concentration of the combined ether extracts to a reduced volume (75 mL) caused precipitation of an off-white solid (3.75 g), which was collected by filtration. The ether mother liquor was further concentrated to yield a second crop of an off-white precipitate (4.2 g), which was also collected by filtration. An off-white solid also precipitated from the aqueous phase; this solid (4.5 g) was collected by filtration to provide a combined total of 12.45 g of the title compound.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.06 (t, 3H), 4.11 (q, 2H), 6.34 (s, 1H), 7.6 (t, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.5 (d, 1H), 10.6 (s, 1H).

Step B: Preparation of ethyl 1-(3-chloro-2-pyridinyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)-1*H*-pyrazole-5-carboxylate

To a suspension of ethyl 1-(3-chloro-2-pyridinyl)-2,3-dihydro-3-oxo-1*H*-pyrazole-5-carboxylate (i.e. product of Step A) (0.8 g, 3 mmol) stirred in dry acetonitrile (15 mL) at -5°C was added potassium carbonate (0.85 g, 6.15 mmol). The suspension was stirred for 15 minutes at 20°C . The stirred suspension was then cooled to 5°C , and 2,2,2-trifluoroethyl trifluoromethanesulfonate (0.8 g, 3.45 mmol) was added dropwise. The reaction mixture was warmed to room temperature and then heated to reflux, at which time thin layer chromatography showed the reaction to be complete. Water (25 mL) was added to the reaction mixture, which was then extracted with ethyl ether. The ether extract was dried over magnesium sulfate and concentrated to yield the title product compound (1.05 g) as a pale yellow oil.

^1H NMR (CDCl $_3$) δ 1.21 (t, 3H), 4.20 (q, 2H), 4.63 (q, 2H), 6.53 (s, 1H), 7.4 (t, 1H), 7.9 (d, 1H), 8.5 (d, 1H).

Step C: Preparation of 1-(3-chloro-2-pyridinyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)-1*H*-pyrazole-5-carboxylic acid

To a stirred solution of ethyl 1-(3-chloro-2-pyridinyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)-1*H*-pyrazole-5-carboxylate (i.e. product of Step B) (0.92 g, 2.8 mmol) in methanol (15 mL) was added water (5 mL), which caused the reaction mixture to become cloudy. An aqueous solution of sodium hydroxide (50%, 1.5 g, 19.2 mmol) was added dropwise, and the reaction mixture was stirred at room temperature for 30 minutes, during which time the reaction mixture became again clear. Water (20 mL) was added and the reaction mixture was extracted with ethyl ether, which was discarded. The aqueous phase was acidified to pH 2 using concentrated hydrochloric acid and then extracted with ethyl acetate (50 mL). The ethyl acetate extract, which was washed with water (20 mL) and brine (20 mL), dried over magnesium sulfate and concentrated to give the title compound, isolated as a white solid (0.8 g).

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 4.9 (q, 2H), 6.75 (s, 1H), 7.6 (t, 1H), 8.2 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 13.7 (bs, 1H).

Step D: Preparation of 6-chloro-8-methyl-2*H*-3,1-benzoxazine-2,4(1*H*)-dione

To a suspension of 2-amino-3-methyl-5-chlorobenzoic acid (i.e. product of Example 1, Step A) (97 g, 520 mmol) stirred in dry dioxane (750 mL) at room temperature, trichloromethyl chloroformate (63 g, 320 mmol) was added dropwise. The reaction mixture exothermically warmed slowly to 42 °C, and the solid almost completely dissolved before a thick suspension formed again. After the suspension was stirred at ambient temperature for 2.5 hours, the title compound was isolated by filtration, washed with ethyl ether, and dried to yield the title product compound, obtained as a white solid (98 g).

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.3 (s, 3H), 7.70 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 11.2 (s, 1H).

Step E: Preparation of 6-chloro-2-[1-(3-chloro-2-pyridinyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)-1*H*-pyrazol-5-yl]-8-methyl-4*H*-3,1-benzoxazin-4-one

To a suspension of 1-(3-chloro-2-pyridinyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)-1*H*-pyrazole-5-carboxylic acid (i.e. product of Step C) (7.9 g, 24 mmol) stirred in dichloromethane (100 mL) was added *N,N*-dimethylformamide (4 drops). Oxalyl chloride (4.45 g, 35 mmol) was added dropwise over a period of 45 minutes. The resulting solution was stirred at room temperature for 4 hours and then concentrated under vacuum. The isolated acid chloride was dissolved in dry acetonitrile (10 mL) and added to a suspension of 6-chloro-8-methyl-2*H*-3,1-benzoxazine-2,4(1*H*)-dione (i.e. product of Step D) (4.9 g, 23 mmol) stirred in dry acetonitrile (14 mL). Pyridine (10 mL) was added, and the solution heated at reflux 6 hours. After cooling using an ice bath, a precipitate of white solid (9.15 g) was collected. The ¹H NMR spectrum of the collected precipitate showed peaks consistent with the title compound and residual 6-chloro-8-methyl-2*H*-3,1-benzoxazine-2,4(1*H*)-dione starting material. A

small portion of the collected precipitate was recrystallized from acetonitrile to yield the pure title product melting at 178–180 °C.

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.72 (s, 3H), 4.96 (q, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.7 (t, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.9 (s, 1H), 8.3 (d, 1H), 8.6 (d, 1H).

5 Step F: Preparation of *N*-[4-chloro-2-methyl-6-[(methylamino)carbonyl]phenyl]-1-(3-chloro-2-pyridinyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide

To a suspension of the 6-chloro-2-[1-(3-chloro-2-pyridinyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)-1*H*-pyrazol-5-yl]-8-methyl-4*H*-3,1-benzoxazin-4-one (i.e. precipitate product of Step E) (3.53 g, 7.5 mmol) in tetrahydrofuran (15 mL), methylamine (2.0 M solution in THF, 11 mL, 22 mmol) was added dropwise, and the resulting solution was stirred at room temperature for 45 minutes. Thin layer chromatography then showed the reaction to be complete. Ethyl ether (100 mL) was added, and the reaction mixture was stirred for 2 hours while a precipitate formed. The precipitate was collected by filtration and then recrystallized from acetonitrile to yield a white solid (0.82 g). A second crop of white solid (0.35 g) precipitated from the acetonitrile mother liquor and was collected by filtration. The initial ether/tetrahydrofuran mother liquor was concentrated to dryness, and the residual solid was recrystallized from acetonitrile to yield a third crop of white solid (0.95 g). The three crops were combined, totaling 2.12 g (after drying) of the title compound, isolated as a white solid, melting at 207–208 °C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.18 (s, 3H), 2.92 (d, 3H), 4.66 (q, 2H), 6.15 (q, 1H), 6.6 (s, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.8 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 10.0 (s, 1H).

Examples 13 and 14 illustrate alternatives to reaction conditions described in Example 5, Step E and Example 3, Step E, respectively.

25 EXAMPLE 13

Preparation of 2-[3-bromo-1-(3-chloro-2-pyridinyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-6-chloro-8-methyl-4*H*-3,1-benzoxazin-4-one

Methanesulfonyl chloride (1.0 mL, 1.5 g, 13 mmol) was dissolved in acetonitrile (10 mL), and the mixture was cooled to –5 °C. A solution of 3-bromo-1-(3-chloro-2-pyridinyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxylic acid (i.e. the pyrazolecarboxylic acid product of Example 5, Step D) (3.02 g, 10 mmol) and pyridine (1.4 mL, 1.4 g, 17 mmol) in acetonitrile (10 mL) was added dropwise over 5 minutes at –5 to 0 °C. A slurry formed during the addition. The mixture was stirred 5 minutes at this temperature, and then a mixture of 2-amino-3-methyl-5-chlorobenzoic acid (i.e. the product of Example 1 Step A) (1.86 g, 10 mmol) and pyridine (2.8 mL, 2.7 g, 35 mmol) in acetonitrile (10 mL) was added, rinsing with more acetonitrile (5 mL). The mixture was stirred 15 minutes at –5 to 0 °C, and then methanesulfonyl chloride (1.0 mL, 1.5 mL, 13 mmol) in acetonitrile (5 mL) was added

dropwise over 5 minutes at a temperature of -5 to 0°C . The reaction mixture was stirred 15 minutes more at this temperature, then allowed to warm slowly to room temperature, and stirred 4 h. Water (20 mL) was added dropwise, and the mixture was stirred 15 minutes. Then the mixture was filtered, and the solids were washed with 2:1 acetonitrile–water (3×3 mL), then with acetonitrile (2×3 mL), and dried under nitrogen to afford the title product as a light yellow powder, 4.07 g (90.2% crude yield), melting at 203 – 205°C . HPLC of the product using a Zorbax® RX-C8 chromatography column ($4.6\text{ mm} \times 25\text{ cm}$, eluent 25–95% acetonitrile/ pH 3 water) showed a major peak corresponding to the title compound and having 95.7% of total chromatogram peak area.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.72 (s, 3H) 7.52 (s, 1H), 7.72–7.78 (m, 2H), 7.88 (m, 1H), 8.37 (dd, 1H), 8.62 (dd, 1H).

EXAMPLE 14

Preparation of 6-chloro-2-[3-chloro-1-(3-chloro-2-pyridinyl)-1H-pyrazol-5-yl]-8-methyl-4H-3,1-benzoxazin-4-one

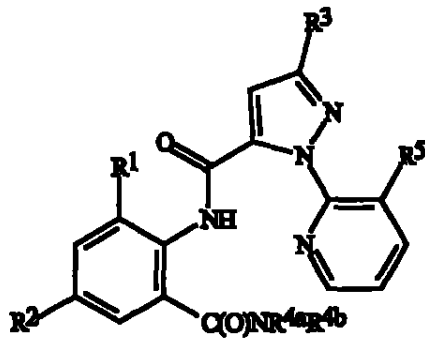
Methanesulfonyl chloride (1.0 mL, 1.5 g, 13 mmol) was dissolved in acetonitrile (10 mL), and the mixture was cooled to -5°C . A solution of 3-chloro-1-(3-chloro-2-pyridinyl)-1H-pyrazole-5-carboxylic acid (i.e. the carboxylic acid product of Example 3, Step D) (2.58 g, 10 mmol) and pyridine (1.4 mL, 1.4 g, 17 mmol) in acetonitrile (10 mL) was added dropwise over 5 minutes at -5 to 0°C . A slurry formed during the addition. The mixture was stirred 5 minutes at this temperature, and then 2-amino-3-methyl-5-chlorobenzoic acid (i.e. the product from Example 1, Step A) (1.86 g, 10 mmol) was added all at once. Then a solution of pyridine (2.8 mL, 2.7 g, 35 mmol) in acetonitrile (10 mL) was added dropwise in 5 min at -5 to 0°C . The mixture was stirred 15 minutes at -5 to 0°C , and then methanesulfonyl chloride (1.0 mL, 1.5 mL, 13 mmol) in acetonitrile (5 mL) was added dropwise in 5 min at -5 to 0°C . The reaction mixture was stirred 15 minutes at this temperature, then allowed to warm slowly to room temperature, and stirred 4 h. Water (15 mL) was added dropwise, and the mixture was stirred 15 minutes. Then the mixture was filtered, and the solids were washed with 2:1 acetonitrile–water (3×3 mL), then with acetonitrile (2×3 mL), and dried under nitrogen to afford the title product as a pale yellow powder, 3.83 g (94.0% crude yield), melting at 199 – 201°C . HPLC of the product using a Zorbax® RX-C8 chromatography column ($4.6\text{ mm} \times 25\text{ cm}$, eluent 25–95% acetonitrile/ pH 3 water) showed a major peak corresponding to the title compound and having 97.8% of total chromatogram peak area.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.72 (s, 3H), 7.48 (s, 1H), 7.74–7.80 (m, 2H), 7.87 (m, 1H), 8.37 (dd, 1H), 8.62 (dd, 1H).

By the procedures described herein together with methods known in the art, the following compounds of Table 1 can be prepared. The following abbreviations are used in

the Tables which follow: *t* means tertiary, *s* means secondary, *n* means normal, *i* means iso, Me means methyl, Et means ethyl, Pr means propyl, *i*-Pr means isopropyl, and Bu means butyl.

TABLE 1



5

R ¹	R ²	R ³	R ^{4a}	R ^{4b}	R ⁵	R ¹	R ²	R ³	R ^{4a}	R ^{4b}	R ⁵
CH ₃	F	CF ₃	Me	H	Cl	Cl	F	CF ₃	Me	H	Cl
CH ₃	F	CF ₃	Et	H	Cl	Cl	F	CF ₃	Et	H	Cl
CH ₃	F	CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Cl	F	CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Cl
CH ₃	F	CF ₃	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Cl	F	CF ₃	<i>t</i> -Bu	H	Cl
CH ₃	F	CF ₃	Me	Me	Cl	Cl	F	CF ₃	Me	Me	Cl
CH ₃	F	CF ₃	Me	H	Br	Cl	F	CF ₃	Me	H	Br
CH ₃	F	CF ₃	Et	H	Br	Cl	F	CF ₃	Et	H	Br
CH ₃	F	CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Br	Cl	F	CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Br
CH ₃	F	CF ₃	<i>t</i> -Bu	H	Br	Cl	F	CF ₃	<i>t</i> -Bu	H	Br
CH ₃	F	CF ₃	Me	Me	Br	Cl	F	CF ₃	Me	Me	Br
CH ₃	F	Cl	Me	H	Cl	Cl	F	Cl	Me	H	Cl
CH ₃	F	Cl	Et	H	Cl	Cl	F	Cl	Et	H	Cl
CH ₃	F	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Cl	F	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl
CH ₃	F	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Cl	F	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Cl
CH ₃	F	Cl	Me	Me	Cl	Cl	F	Cl	Me	Me	Cl
CH ₃	F	Cl	Me	H	Br	Cl	F	Cl	Me	H	Br
CH ₃	F	Cl	Et	H	Br	Cl	F	Cl	Et	H	Br
CH ₃	F	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Br	Cl	F	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Br
CH ₃	F	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Br	Cl	F	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Br
CH ₃	F	Cl	Me	Me	Br	Cl	F	Cl	Me	Me	Br
CH ₃	F	Br	Me	H	Cl	Cl	F	Br	Me	H	Cl
CH ₃	F	Br	Et	H	Cl	Cl	F	Br	Et	H	Cl
CH ₃	F	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Cl	F	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl
CH ₃	F	Br	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Cl	F	Br	<i>t</i> -Bu	H	Cl

<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R^{4a}</u>	<u>R^{4b}</u>	<u>R⁵</u>	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R^{4a}</u>	<u>R^{4b}</u>	<u>R⁵</u>
CH ₃	F	Br	Me	Me	Cl	Cl	F	Br	Me	Me	Cl
CH ₃	F	Br	Me	H	Br	Cl	F	Br	Me	H	Br
CH ₃	F	Br	Et	H	Br	Cl	F	Br	Et	H	Br
CH ₃	F	Br	<i>i</i> -Pr	H	Br	Cl	F	Br	<i>i</i> -Pr	H	Br
CH ₃	F	Br	<i>t</i> -Bu	H	Br	Cl	F	Br	<i>t</i> -Bu	H	Br
CH ₃	F	Br	Me	Me	Br	Cl	F	Br	Me	Me	Br
CH ₃	F	OCH ₂ CF ₃	Me	H	Cl	Cl	F	OCH ₂ CF ₃	Me	H	Cl
CH ₃	F	OCH ₂ CF ₃	Et	H	Cl	Cl	F	OCH ₂ CF ₃	Et	H	Cl
CH ₃	F	OCH ₂ CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Cl	F	OCH ₂ CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Cl
CH ₃	F	OCH ₂ CF ₃	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Cl	F	OCH ₂ CF ₃	<i>t</i> -Bu	H	Cl
CH ₃	F	OCH ₂ CF ₃	Me	Me	Cl	Cl	F	OCH ₂ CF ₃	Me	Me	Cl
CH ₃	F	OCH ₂ CF ₃	Me	H	Br	Cl	F	OCH ₂ CF ₃	Me	H	Br
CH ₃	F	OCH ₂ CF ₃	Et	H	Br	Cl	F	OCH ₂ CF ₃	Et	H	Br
CH ₃	F	OCH ₂ CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Br	Cl	F	OCH ₂ CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Br
CH ₃	F	OCH ₂ CF ₃	<i>t</i> -Bu	H	Br	Cl	F	OCH ₂ CF ₃	<i>t</i> -Bu	H	Br
CH ₃	F	OCH ₂ CF ₃	Me	Me	Br	Cl	F	OCH ₂ CF ₃	Me	Me	Br
CH ₃	Cl	CF ₃	Me	H	Cl	Cl	Cl	CF ₃	Me	H	Cl
CH ₃	Cl	CF ₃	Et	H	Cl	Cl	Cl	CF ₃	Et	H	Cl
CH ₃	Cl	CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Cl	Cl	CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Cl
CH ₃	Cl	CF ₃	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Cl	Cl	CF ₃	<i>t</i> -Bu	H	Cl
CH ₃	Cl	CF ₃	Me	Me	Cl	Cl	Cl	CF ₃	Me	Me	Cl
CH ₃	Cl	CF ₃	Me	H	Br	Cl	Cl	CF ₃	Me	H	Br
CH ₃	Cl	CF ₃	Et	H	Br	Cl	Cl	CF ₃	Et	H	Br
CH ₃	Cl	CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Br	Cl	Cl	CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Br
CH ₃	Cl	CF ₃	<i>t</i> -Bu	H	Br	Cl	Cl	CF ₃	<i>t</i> -Bu	H	Br
CH ₃	Cl	CF ₃	Me	Me	Br	Cl	Cl	CF ₃	Me	Me	Br
CH ₃	Cl	Cl	Me	H	Cl	Cl	Cl	Cl	Me	H	Cl
CH ₃	Cl	Cl	Et	H	Cl	Cl	Cl	Cl	Et	H	Cl
CH ₃	Cl	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Cl	Cl	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl
CH ₃	Cl	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Cl	Cl	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Cl
CH ₃	Cl	Cl	Me	Me	Cl	Cl	Cl	Cl	Me	Me	Cl
CH ₃	Cl	Cl	Me	H	Br	Cl	Cl	Cl	Me	H	Br
CH ₃	Cl	Cl	Et	H	Br	Cl	Cl	Cl	Et	H	Br
CH ₃	Cl	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Br	Cl	Cl	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Br
CH ₃	Cl	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Br	Cl	Cl	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Br
CH ₃	Cl	Cl	Me	Me	Br	Cl	Cl	Cl	Me	Me	Br
CH ₃	Cl	Br	Me	H	Cl	Cl	Cl	Br	Me	H	Cl

<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R^{4a}</u>	<u>R^{4b}</u>	<u>R⁵</u>	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R^{4a}</u>	<u>R^{4b}</u>	<u>R⁵</u>
CH ₃	Cl	Br	Et	H	Cl	Cl	Cl	Br	Et	H	Cl
CH ₃	Cl	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Cl	Cl	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl
CH ₃	Cl	Br	<i>i</i> -Bu	H	Cl	Cl	Cl	Br	<i>i</i> -Bu	H	Cl
CH ₃	Cl	Br	Me	Me	Cl	Cl	Cl	Br	Me	Me	Cl
CH ₃	Cl	Br	Me	H	Br	Cl	Cl	Br	Me	H	Br
CH ₃	Cl	Br	Et	H	Br	Cl	Cl	Br	Et	H	Br
CH ₃	Cl	Br	<i>i</i> -Pr	H	Br	Cl	Cl	Br	<i>i</i> -Pr	H	Br
CH ₃	Cl	Br	<i>i</i> -Bu	H	Br	Cl	Cl	Br	<i>i</i> -Bu	H	Br
CH ₃	Cl	Br	Me	Me	Br	Cl	Cl	Br	Me	Me	Br
CH ₃	Cl	OCH ₂ CF ₃	Me	H	Cl	Cl	Cl	OCH ₂ CF ₃	Me	H	Cl
CH ₃	Cl	OCH ₂ CF ₃	Et	H	Cl	Cl	Cl	OCH ₂ CF ₃	Et	H	Cl
CH ₃	Cl	OCH ₂ CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Cl	Cl	OCH ₂ CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Cl
CH ₃	Cl	OCH ₂ CF ₃	<i>i</i> -Bu	H	Cl	Cl	Cl	OCH ₂ CF ₃	<i>i</i> -Bu	H	Cl
CH ₃	Cl	OCH ₂ CF ₃	Me	Me	Cl	Cl	Cl	OCH ₂ CF ₃	Me	Me	Cl
CH ₃	Cl	OCH ₂ CF ₃	Me	H	Br	Cl	Cl	OCH ₂ CF ₃	Me	H	Br
CH ₃	Cl	OCH ₂ CF ₃	Et	H	Br	Cl	Cl	OCH ₂ CF ₃	Et	H	Br
CH ₃	Cl	OCH ₂ CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Br	Cl	Cl	OCH ₂ CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Br
CH ₃	Cl	OCH ₂ CF ₃	<i>i</i> -Bu	H	Br	Cl	Cl	OCH ₂ CF ₃	<i>i</i> -Bu	H	Br
CH ₃	Cl	OCH ₂ CF ₃	Me	Me	Br	Cl	Cl	OCH ₂ CF ₃	Me	Me	Br
CH ₃	Br	CF ₃	Me	H	Cl	Cl	Br	CF ₃	Me	H	Cl
CH ₃	Br	CF ₃	Et	H	Cl	Cl	Br	CF ₃	Et	H	Cl
CH ₃	Br	CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Cl	Br	CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Cl
CH ₃	Br	CF ₃	<i>i</i> -Bu	H	Cl	Cl	Br	CF ₃	<i>i</i> -Bu	H	Cl
CH ₃	Br	CF ₃	Me	Me	Cl	Cl	Br	CF ₃	Me	Me	Cl
CH ₃	Br	CF ₃	Me	H	Br	Cl	Br	CF ₃	Me	H	Br
CH ₃	Br	CF ₃	Et	H	Br	Cl	Br	CF ₃	Et	H	Br
CH ₃	Br	CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Br	Cl	Br	CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Br
CH ₃	Br	CF ₃	<i>i</i> -Bu	H	Br	Cl	Br	CF ₃	<i>i</i> -Bu	H	Br
CH ₃	Br	CF ₃	Me	Me	Br	Cl	Br	CF ₃	Me	Me	Br
CH ₃	Br	Cl	Me	H	Cl	Cl	Br	Cl	Me	H	Cl
CH ₃	Br	Cl	Et	H	Cl	Cl	Br	Cl	Et	H	Cl
CH ₃	Br	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Cl	Br	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl
CH ₃	Br	Cl	<i>i</i> -Bu	H	Cl	Cl	Br	Cl	<i>i</i> -Bu	H	Cl
CH ₃	Br	Cl	Me	Me	Cl	Cl	Br	Cl	Me	Me	Cl
CH ₃	Br	Cl	Me	H	Br	Cl	Br	Cl	Me	H	Br
CH ₃	Br	Cl	Et	H	Br	Cl	Br	Cl	Et	H	Br
CH ₃	Br	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Br	Cl	Br	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Br

<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R^{4a}</u>	<u>R^{4b}</u>	<u>R⁵</u>	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R^{4a}</u>	<u>R^{4b}</u>	<u>R⁵</u>
CH ₃	Br	Cl	<i>i</i> -Bu	H	Br	Cl	Br	Cl	<i>i</i> -Bu	H	Br
CH ₃	Br	Cl	Me	Me	Br	Cl	Br	Cl	Me	Me	Br
CH ₃	Br	Br	Me	H	Cl	Cl	Br	Br	Me	H	Cl
CH ₃	Br	Br	Et	H	Cl	Cl	Br	Br	Et	H	Cl
CH ₃	Br	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Cl	Br	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl
CH ₃	Br	Br	<i>i</i> -Bu	H	Cl	Cl	Br	Br	<i>i</i> -Bu	H	Cl
CH ₃	Br	Br	Me	Me	Cl	Cl	Br	Br	Me	Me	Cl
CH ₃	Br	Br	Me	H	Br	Cl	Br	Br	Me	H	Br
CH ₃	Br	Br	Et	H	Br	Cl	Br	Br	Et	H	Br
CH ₃	Br	Br	<i>i</i> -Pr	H	Br	Cl	Br	Br	<i>i</i> -Pr	H	Br
CH ₃	Br	Br	<i>i</i> -Bu	H	Br	Cl	Br	Br	<i>i</i> -Bu	H	Br
CH ₃	Br	Br	Me	Me	Br	Cl	Br	Br	Me	Me	Br
CH ₃	Br	OCH ₂ CF ₃	Me	H	Cl	Cl	Br	OCH ₂ CF ₃	Me	H	Cl
CH ₃	Br	OCH ₂ CF ₃	Et	H	Cl	Cl	Br	OCH ₂ CF ₃	Et	H	Cl
CH ₃	Br	OCH ₂ CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Cl	Br	OCH ₂ CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Cl
CH ₃	Br	OCH ₂ CF ₃	<i>i</i> -Bu	H	Cl	Cl	Br	OCH ₂ CF ₃	<i>i</i> -Bu	H	Cl
CH ₃	Br	OCH ₂ CF ₃	Me	Me	Cl	Cl	Br	OCH ₂ CF ₃	Me	Me	Cl
CH ₃	Br	OCH ₂ CF ₃	Me	H	Br	Cl	Br	OCH ₂ CF ₃	Me	H	Br
CH ₃	Br	OCH ₂ CF ₃	Et	H	Br	Cl	Br	OCH ₂ CF ₃	Et	H	Br
CH ₃	Br	OCH ₂ CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Br	Cl	Br	OCH ₂ CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Br
CH ₃	Br	OCH ₂ CF ₃	<i>i</i> -Bu	H	Br	Cl	Br	OCH ₂ CF ₃	<i>i</i> -Bu	H	Br
CH ₃	Br	OCH ₂ CF ₃	Me	Me	Br	Cl	Br	OCH ₂ CF ₃	Me	Me	Br
CH ₃	I	CF ₃	Me	H	Cl	Cl	I	CF ₃	Me	H	Cl
CH ₃	I	CF ₃	Et	H	Cl	Cl	I	CF ₃	Et	H	Cl
CH ₃	I	CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Cl	I	CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Cl
CH ₃	I	CF ₃	<i>i</i> -Bu	H	Cl	Cl	I	CF ₃	<i>i</i> -Bu	H	Cl
CH ₃	I	CF ₃	Me	Me	Cl	Cl	I	CF ₃	Me	Me	Cl
CH ₃	I	CF ₃	Me	H	Br	Cl	I	CF ₃	Me	H	Br
CH ₃	I	CF ₃	Et	H	Br	Cl	I	CF ₃	Et	H	Br
CH ₃	I	CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Br	Cl	I	CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Br
CH ₃	I	CF ₃	<i>i</i> -Bu	H	Br	Cl	I	CF ₃	<i>i</i> -Bu	H	Br
CH ₃	I	CF ₃	Me	Me	Br	Cl	I	CF ₃	Me	Me	Br
CH ₃	I	Cl	Me	H	Cl	Cl	I	Cl	Me	H	Cl
CH ₃	I	Cl	Et	H	Cl	Cl	I	Cl	Et	H	Cl
CH ₃	I	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Cl	I	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl
CH ₃	I	Cl	<i>i</i> -Bu	H	Cl	Cl	I	Cl	<i>i</i> -Bu	H	Cl
CH ₃	I	Cl	Me	Me	Cl	Cl	I	Cl	Me	Me	Cl

WO 03/015519

PCT/US02/25615

<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R^{4a}</u>	<u>R^{4b}</u>	<u>R⁵</u>	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R^{4a}</u>	<u>R^{4b}</u>	<u>R⁵</u>
CH ₃	I	Cl	Me	H	Br	Cl	I	Cl	Me	H	Br
CH ₃	I	Cl	Et	H	Br	Cl	I	Cl	Et	H	Br
CH ₃	I	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Br	Cl	I	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Br
CH ₃	I	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Br	Cl	I	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Br
CH ₃	I	Cl	Me	Me	Br	Cl	I	Cl	Me	Me	Br
CH ₃	I	Br	Me	H	Cl	Cl	I	Br	Me	H	Cl
CH ₃	I	Br	Et	H	Cl	Cl	I	Br	Et	H	Cl
CH ₃	I	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Cl	I	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl
CH ₃	I	Br	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Cl	I	Br	<i>t</i> -Bu	H	Cl
CH ₃	I	Br	Me	Me	Cl	Cl	I	Br	Me	Me	Cl
CH ₃	I	Br	Me	H	Br	Cl	I	Br	Me	H	Br
CH ₃	I	Br	Et	H	Br	Cl	I	Br	Et	H	Br
CH ₃	I	Br	<i>i</i> -Pr	H	Br	Cl	I	Br	<i>i</i> -Pr	H	Br
CH ₃	I	Br	<i>t</i> -Bu	H	Br	Cl	I	Br	<i>t</i> -Bu	H	Br
CH ₃	I	Br	Me	Me	Br	Cl	I	Br	Me	Me	Br
CH ₃	I	OCH ₂ CF ₃	Me	H	Cl	Cl	I	OCH ₂ CF ₃	Me	H	Cl
CH ₃	I	OCH ₂ CF ₃	Et	H	Cl	Cl	I	OCH ₂ CF ₃	Et	H	Cl
CH ₃	I	OCH ₂ CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Cl	I	OCH ₂ CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Cl
CH ₃	I	OCH ₂ CF ₃	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Cl	I	OCH ₂ CF ₃	<i>t</i> -Bu	H	Cl
CH ₃	I	OCH ₂ CF ₃	Me	Me	Cl	Cl	I	OCH ₂ CF ₃	Me	Me	Cl
CH ₃	I	OCH ₂ CF ₃	Me	H	Br	Cl	I	OCH ₂ CF ₃	Me	H	Br
CH ₃	I	OCH ₂ CF ₃	Et	H	Br	Cl	I	OCH ₂ CF ₃	Et	H	Br
CH ₃	I	OCH ₂ CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Br	Cl	I	OCH ₂ CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Br
CH ₃	I	OCH ₂ CF ₃	<i>t</i> -Bu	H	Br	Cl	I	OCH ₂ CF ₃	<i>t</i> -Bu	H	Br
CH ₃	I	OCH ₂ CF ₃	Me	Me	Br	Cl	I	OCH ₂ CF ₃	Me	Me	Br
CH ₃	CF ₃	CF ₃	Me	H	Cl	Cl	CF ₃	CF ₃	Me	H	Cl
CH ₃	CF ₃	CF ₃	Et	H	Cl	Cl	CF ₃	CF ₃	Et	H	Cl
CH ₃	CF ₃	CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Cl	CF ₃	CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Cl
CH ₃	CF ₃	CF ₃	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Cl	CF ₃	CF ₃	<i>t</i> -Bu	H	Cl
CH ₃	CF ₃	CF ₃	Me	Me	Cl	Cl	CF ₃	CF ₃	Me	Me	Cl
CH ₃	CF ₃	CF ₃	Me	H	Br	Cl	CF ₃	CF ₃	Me	H	Br
CH ₃	CF ₃	CF ₃	Et	H	Br	Cl	CF ₃	CF ₃	Et	H	Br
CH ₃	CF ₃	CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Br	Cl	CF ₃	CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Br
CH ₃	CF ₃	CF ₃	<i>t</i> -Bu	H	Br	Cl	CF ₃	CF ₃	<i>t</i> -Bu	H	Br
CH ₃	CF ₃	CF ₃	Me	Me	Br	Cl	CF ₃	CF ₃	Me	Me	Br
CH ₃	CF ₃	Cl	Me	H	Cl	Cl	CF ₃	Cl	Me	H	Cl
CH ₃	CF ₃	Cl	Et	H	Cl	Cl	CF ₃	Cl	Et	H	Cl

R ¹	R ²	R ³	R ^{4a}	R ^{4b}	R ⁵	R ¹	R ²	R ³	R ^{4a}	R ^{4b}	R ⁵
CH ₃	CF ₃	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Cl	CF ₃	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl
CH ₃	CF ₃	Cl	<i>i</i> -Bu	H	Cl	Cl	CF ₃	Cl	<i>i</i> -Bu	H	Cl
CH ₃	CF ₃	Cl	Me	Me	Cl	Cl	CF ₃	Cl	Me	Me	Cl
CH ₃	CF ₃	Cl	Me	H	Br	Cl	CF ₃	Cl	Me	H	Br
CH ₃	CF ₃	Cl	Et	H	Br	Cl	CF ₃	Cl	Et	H	Br
CH ₃	CF ₃	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Br	Cl	CF ₃	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Br
CH ₃	CF ₃	Cl	<i>i</i> -Bu	H	Br	Cl	CF ₃	Cl	<i>i</i> -Bu	H	Br
CH ₃	CF ₃	Cl	Me	Me	Br	Cl	CF ₃	Cl	Me	Me	Br
CH ₃	CF ₃	Br	Me	H	Cl	Cl	CF ₃	Br	Me	H	Cl
CH ₃	CF ₃	Br	Et	H	Cl	Cl	CF ₃	Br	Et	H	Cl
CH ₃	CF ₃	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Cl	CF ₃	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl
CH ₃	CF ₃	Br	<i>i</i> -Bu	H	Cl	Cl	CF ₃	Br	<i>i</i> -Bu	H	Cl
CH ₃	CF ₃	Br	Me	Me	Cl	Cl	CF ₃	Br	Me	Me	Cl
CH ₃	CF ₃	Br	Me	H	Br	Cl	CF ₃	Br	Me	H	Br
CH ₃	CF ₃	Br	Et	H	Br	Cl	CF ₃	Br	Et	H	Br
CH ₃	CF ₃	Br	<i>i</i> -Pr	H	Br	Cl	CF ₃	Br	<i>i</i> -Pr	H	Br
CH ₃	CF ₃	Br	<i>i</i> -Bu	H	Br	Cl	CF ₃	Br	<i>i</i> -Bu	H	Br
CH ₃	CF ₃	Br	Me	Me	Br	Cl	CF ₃	Br	Me	Me	Br
CH ₃	CF ₃	OCH ₂ CF ₃	Me	H	Cl	Cl	CF ₃	OCH ₂ CF ₃	Me	H	Cl
CH ₃	CF ₃	OCH ₂ CF ₃	Et	H	Cl	Cl	CF ₃	OCH ₂ CF ₃	Et	H	Cl
CH ₃	CF ₃	OCH ₂ CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Cl	CF ₃	OCH ₂ CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Cl
CH ₃	CF ₃	OCH ₂ CF ₃	<i>i</i> -Bu	H	Cl	Cl	CF ₃	OCH ₂ CF ₃	<i>i</i> -Bu	H	Cl
CH ₃	CF ₃	OCH ₂ CF ₃	Me	Me	Cl	Cl	CF ₃	OCH ₂ CF ₃	Me	Me	Cl
CH ₃	CF ₃	OCH ₂ CF ₃	Me	H	Br	Cl	CF ₃	OCH ₂ CF ₃	Me	H	Br
CH ₃	CF ₃	OCH ₂ CF ₃	Et	H	Br	Cl	CF ₃	OCH ₂ CF ₃	Et	H	Br
CH ₃	CF ₃	OCH ₂ CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Br	Cl	CF ₃	OCH ₂ CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Br
CH ₃	CF ₃	OCH ₂ CF ₃	<i>i</i> -Bu	H	Br	Cl	CF ₃	OCH ₂ CF ₃	<i>i</i> -Bu	H	Br
CH ₃	CF ₃	OCH ₂ CF ₃	Me	Me	Br	Cl	CF ₃	OCH ₂ CF ₃	Me	Me	Br
CH ₃	Cl	Cl	<i>n</i> -Pr	H	Cl	Cl	Cl	Cl	<i>n</i> -Pr	H	Cl
CH ₃	Cl	Cl	<i>n</i> -Bu	H	Cl	Cl	Cl	Cl	<i>n</i> -Bu	H	Cl
CH ₃	Cl	Cl	<i>s</i> -Bu	H	Cl	Cl	Cl	Cl	<i>s</i> -Bu	H	Cl
CH ₃	Cl	Cl	<i>i</i> -Bu	H	Cl	Cl	Cl	Cl	<i>i</i> -Bu	H	Cl
CH ₃	Cl	Cl	Et	Me	Cl	Cl	Cl	Cl	Et	Me	Cl
F	F	CF ₃	Me	H	Cl	Br	F	CF ₃	Me	H	Cl
F	F	CF ₃	Et	H	Cl	Br	F	CF ₃	Et	H	Cl
F	F	CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Br	F	CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Cl
F	F	CF ₃	<i>i</i> -Bu	H	Cl	Br	F	CF ₃	<i>i</i> -Bu	H	Cl

<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R^{4a}</u>	<u>R^{4b}</u>	<u>R⁵</u>	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R^{4a}</u>	<u>R^{4b}</u>	<u>R⁵</u>
F	F	CF ₃	Me	Me	Cl	Br	F	CF ₃	Me	Me	Cl
F	F	CF ₃	Me	H	Br	Br	F	CF ₃	Me	H	Br
F	F	CF ₃	Et	H	Br	Br	F	CF ₃	Et	H	Br
F	F	CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Br	Br	F	CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Br
F	F	CF ₃	<i>t</i> -Bu	H	Br	Br	F	CF ₃	<i>t</i> -Bu	H	Br
F	F	CF ₃	Me	Me	Br	Br	F	CF ₃	Me	Me	Br
F	F	Cl	Me	H	Cl	Br	F	Cl	Me	H	Cl
F	F	Cl	Et	H	Cl	Br	F	Cl	Et	H	Cl
F	F	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Br	F	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl
F	F	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Br	F	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Cl
F	F	Cl	Me	Me	Cl	Br	F	Cl	Me	Me	Cl
F	F	Cl	Me	H	Br	Br	F	Cl	Me	H	Br
F	F	Cl	Et	H	Br	Br	F	Cl	Et	H	Br
F	F	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Br	Br	F	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Br
F	F	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Br	Br	F	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Br
F	F	Cl	Me	Me	Br	Br	F	Cl	Me	Me	Br
F	F	Br	Me	H	Cl	Br	F	Br	Me	H	Cl
F	F	Br	Et	H	Cl	Br	F	Br	Et	H	Cl
F	F	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Br	F	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl
F	F	Br	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Br	F	Br	<i>t</i> -Bu	H	Cl
F	F	Br	Me	Me	Cl	Br	F	Br	Me	Me	Cl
F	F	Br	Me	H	Br	Br	F	Br	Me	H	Br
F	F	Br	Et	H	Br	Br	F	Br	Et	H	Br
F	F	Br	<i>i</i> -Pr	H	Br	Br	F	Br	<i>i</i> -Pr	H	Br
F	F	Br	<i>t</i> -Bu	H	Br	Br	F	Br	<i>t</i> -Bu	H	Br
F	F	Br	Me	Me	Br	Br	F	Br	Me	Me	Br
F	F	OCH ₂ CF ₃	Me	H	Cl	Br	F	OCH ₂ CF ₃	Me	H	Cl
F	F	OCH ₂ CF ₃	Et	H	Cl	Br	F	OCH ₂ CF ₃	Et	H	Cl
F	F	OCH ₂ CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Br	F	OCH ₂ CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Cl
F	F	OCH ₂ CF ₃	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Br	F	OCH ₂ CF ₃	<i>t</i> -Bu	H	Cl
F	F	OCH ₂ CF ₃	Me	Me	Cl	Br	F	OCH ₂ CF ₃	Me	Me	Cl
F	F	OCH ₂ CF ₃	Me	H	Br	Br	F	OCH ₂ CF ₃	Me	H	Br
F	F	OCH ₂ CF ₃	Et	H	Br	Br	F	OCH ₂ CF ₃	Et	H	Br
F	F	OCH ₂ CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Br	Br	F	OCH ₂ CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Br
F	F	OCH ₂ CF ₃	<i>t</i> -Bu	H	Br	Br	F	OCH ₂ CF ₃	<i>t</i> -Bu	H	Br
F	F	OCH ₂ CF ₃	Me	Me	Br	Br	F	OCH ₂ CF ₃	Me	Me	Br
F	Cl	CF ₃	Me	H	Cl	Br	Cl	CF ₃	Me	H	Cl

R ¹	R ²	R ³	R ^{4a}	R ^{4b}	R ⁵	R ¹	R ²	R ³	R ^{4a}	R ^{4b}	R ⁵
F	Cl	CF ₃	Et	H	Cl	Br	Cl	CF ₃	Et	H	Cl
F	Cl	CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Br	Cl	CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Cl
F	Cl	CF ₃	<i>i</i> -Bu	H	Cl	Br	Cl	CF ₃	<i>i</i> -Bu	H	Cl
F	Cl	CF ₃	Me	Me	Cl	Br	Cl	CF ₃	Me	Me	Cl
F	Cl	CF ₃	Me	H	Br	Br	Cl	CF ₃	Me	H	Br
F	Cl	CF ₃	Et	H	Br	Br	Cl	CF ₃	Et	H	Br
F	Cl	CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Br	Br	Cl	CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Br
F	Cl	CF ₃	<i>i</i> -Bu	H	Br	Br	Cl	CF ₃	<i>i</i> -Bu	H	Br
F	Cl	CF ₃	Me	Me	Br	Br	Cl	CF ₃	Me	Me	Br
F	Cl	Cl	Me	H	Cl	Br	Cl	Cl	Me	H	Cl
F	Cl	Cl	Et	H	Cl	Br	Cl	Cl	Et	H	Cl
F	Cl	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Br	Cl	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl
F	Cl	Cl	<i>i</i> -Bu	H	Cl	Br	Cl	Cl	<i>i</i> -Bu	H	Cl
F	Cl	Cl	Me	Me	Cl	Br	Cl	Cl	Me	Me	Cl
F	Cl	Cl	Me	H	Br	Br	Cl	Cl	Me	H	Br
F	Cl	Cl	Et	H	Br	Br	Cl	Cl	Et	H	Br
F	Cl	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Br	Br	Cl	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Br
F	Cl	Cl	<i>i</i> -Bu	H	Br	Br	Cl	Cl	<i>i</i> -Bu	H	Br
F	Cl	Cl	Me	Me	Br	Br	Cl	Cl	Me	Me	Br
F	Cl	Br	Me	H	Cl	Br	Cl	Br	Me	H	Cl
F	Cl	Br	Et	H	Cl	Br	Cl	Br	Et	H	Cl
F	Cl	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Br	Cl	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl
F	Cl	Br	<i>i</i> -Bu	H	Cl	Br	Cl	Br	<i>i</i> -Bu	H	Cl
F	Cl	Br	Me	Me	Cl	Br	Cl	Br	Me	Me	Cl
F	Cl	Br	Me	H	Br	Br	Cl	Br	Me	H	Br
F	Cl	Br	Et	H	Br	Br	Cl	Br	Et	H	Br
F	Cl	Br	<i>i</i> -Pr	H	Br	Br	Cl	Br	<i>i</i> -Pr	H	Br
F	Cl	Br	<i>i</i> -Bu	H	Br	Br	Cl	Br	<i>i</i> -Bu	H	Br
F	Cl	Br	Me	Me	Br	Br	Cl	Br	Me	Me	Br
F	Cl	OCH ₂ CF ₃	Me	H	Cl	Br	Cl	OCH ₂ CF ₃	Me	H	Cl
F	Cl	OCH ₂ CF ₃	Et	H	Cl	Br	Cl	OCH ₂ CF ₃	Et	H	Cl
F	Cl	OCH ₂ CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Br	Cl	OCH ₂ CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Cl
F	Cl	OCH ₂ CF ₃	<i>i</i> -Bu	H	Cl	Br	Cl	OCH ₂ CF ₃	<i>i</i> -Bu	H	Cl
F	Cl	OCH ₂ CF ₃	Me	Me	Cl	Br	Cl	OCH ₂ CF ₃	Me	Me	Cl
F	Cl	OCH ₂ CF ₃	Me	H	Br	Br	Cl	OCH ₂ CF ₃	Me	H	Br
F	Cl	OCH ₂ CF ₃	Et	H	Br	Br	Cl	OCH ₂ CF ₃	Et	H	Br
F	Cl	OCH ₂ CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Br	Br	Cl	OCH ₂ CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Br

R ¹	R ²	R ³	R ^{4a}	R ^{4b}	R ⁵	R ¹	R ²	R ³	R ^{4a}	R ^{4b}	R ⁵
F	Cl	OCH ₂ CF ₃	<i>i</i> -Bu	H	Br	Br	Cl	OCH ₂ CF ₃	<i>i</i> -Bu	H	Br
F	Cl	OCH ₂ CF ₃	Me	Me	Br	Br	Cl	OCH ₂ CF ₃	Me	Me	Br
F	Br	CF ₃	Me	H	Cl	Br	Br	CF ₃	Me	H	Cl
F	Br	CF ₃	Et	H	Cl	Br	Br	CF ₃	Et	H	Cl
F	Br	CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Br	Br	CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Cl
F	Br	CF ₃	<i>i</i> -Bu	H	Cl	Br	Br	CF ₃	<i>i</i> -Bu	H	Cl
F	Br	CF ₃	Me	Me	Cl	Br	Br	CF ₃	Me	Me	Cl
F	Br	CF ₃	Me	H	Br	Br	Br	CF ₃	Me	H	Br
F	Br	CF ₃	Et	H	Br	Br	Br	CF ₃	Et	H	Br
F	Br	CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Br	Br	Br	CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Br
F	Br	CF ₃	<i>i</i> -Bu	H	Br	Br	Br	CF ₃	<i>i</i> -Bu	H	Br
F	Br	CF ₃	Me	Me	Br	Br	Br	CF ₃	Me	Me	Br
F	Br	Cl	Me	H	Cl	Br	Br	Cl	Me	H	Cl
F	Br	Cl	Et	H	Cl	Br	Br	Cl	Et	H	Cl
F	Br	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Br	Br	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl
F	Br	Cl	<i>i</i> -Bu	H	Cl	Br	Br	Cl	<i>i</i> -Bu	H	Cl
F	Br	Cl	Me	Me	Cl	Br	Br	Cl	Me	Me	Cl
F	Br	Cl	Me	H	Br	Br	Br	Cl	Me	H	Br
F	Br	Cl	Et	H	Br	Br	Br	Cl	Et	H	Br
F	Br	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Br	Br	Br	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Br
F	Br	Cl	<i>i</i> -Bu	H	Br	Br	Br	Cl	<i>i</i> -Bu	H	Br
F	Br	Cl	Me	Me	Br	Br	Br	Cl	Me	Me	Br
F	Br	Br	Me	H	Cl	Br	Br	Br	Me	H	Cl
F	Br	Br	Et	H	Cl	Br	Br	Br	Et	H	Cl
F	Br	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Br	Br	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl
F	Br	Br	<i>i</i> -Bu	H	Cl	Br	Br	Br	<i>i</i> -Bu	H	Cl
F	Br	Br	Me	Me	Cl	Br	Br	Br	Me	Me	Cl
F	Br	Br	Me	H	Br	Br	Br	Br	Me	H	Br
F	Br	Br	Et	H	Br	Br	Br	Br	Et	H	Br
F	Br	Br	<i>i</i> -Pr	H	Br	Br	Br	Br	<i>i</i> -Pr	H	Br
F	Br	Br	<i>i</i> -Bu	H	Br	Br	Br	Br	<i>i</i> -Bu	H	Br
F	Br	Br	Me	Me	Br	Br	Br	Br	Me	Me	Br
F	Br	OCH ₂ CF ₃	Me	H	Cl	Br	Br	OCH ₂ CF ₃	Me	H	Cl
F	Br	OCH ₂ CF ₃	Et	H	Cl	Br	Br	OCH ₂ CF ₃	Et	H	Cl
F	Br	OCH ₂ CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Br	Br	OCH ₂ CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Cl
F	Br	OCH ₂ CF ₃	<i>i</i> -Bu	H	Cl	Br	Br	OCH ₂ CF ₃	<i>i</i> -Bu	H	Cl
F	Br	OCH ₂ CF ₃	Me	Me	Cl	Br	Br	OCH ₂ CF ₃	Me	Me	Cl

000008
65

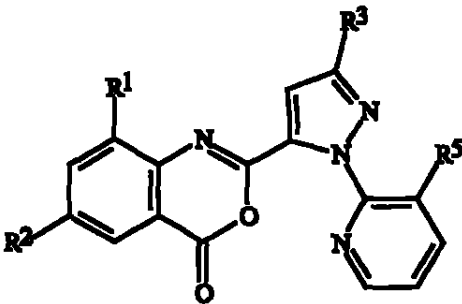
R ¹	R ²	R ³	R ^{4a}	R ^{4b}	R ⁵	R ¹	R ²	R ³	R ^{4a}	R ^{4b}	R ⁵
F	Br	OCH ₂ CF ₃	Me	H	Br	Br	Br	OCH ₂ CF ₃	Me	H	Br
F	Br	OCH ₂ CF ₃	Et	H	Br	Br	Br	OCH ₂ CF ₃	Et	H	Br
F	Br	OCH ₂ CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Br	Br	Br	OCH ₂ CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Br
F	Br	OCH ₂ CF ₃	<i>t</i> -Bu	H	Br	Br	Br	OCH ₂ CF ₃	<i>t</i> -Bu	H	Br
F	Br	OCH ₂ CF ₃	Me	Me	Br	Br	Br	OCH ₂ CF ₃	Me	Me	Br
F	I	CF ₃	Me	H	Cl	Br	I	CF ₃	Me	H	Cl
F	I	CF ₃	Et	H	Cl	Br	I	CF ₃	Et	H	Cl
F	I	CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Br	I	CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Cl
F	I	CF ₃	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Br	I	CF ₃	<i>t</i> -Bu	H	Cl
F	I	CF ₃	Me	Me	Cl	Br	I	CF ₃	Me	Me	Cl
F	I	CF ₃	Me	H	Br	Br	I	CF ₃	Me	H	Br
F	I	CF ₃	Et	H	Br	Br	I	CF ₃	Et	H	Br
F	I	CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Br	Br	I	CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Br
F	I	CF ₃	<i>t</i> -Bu	H	Br	Br	I	CF ₃	<i>t</i> -Bu	H	Br
F	I	CF ₃	Me	Me	Br	Br	I	CF ₃	Me	Me	Br
F	I	Cl	Me	H	Cl	Br	I	Cl	Me	H	Cl
F	I	Cl	Et	H	Cl	Br	I	Cl	Et	H	Cl
F	I	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Br	I	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl
F	I	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Br	I	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Cl
F	I	Cl	Me	Me	Cl	Br	I	Cl	Me	Me	Cl
F	I	Cl	Me	H	Br	Br	I	Cl	Me	H	Br
F	I	Cl	Et	H	Br	Br	I	Cl	Et	H	Br
F	I	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Br	Br	I	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Br
F	I	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Br	Br	I	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Br
F	I	Cl	Me	Me	Br	Br	I	Cl	Me	Me	Br
F	I	Br	Me	H	Cl	Br	I	Br	Me	H	Cl
F	I	Br	Et	H	Cl	Br	I	Br	Et	H	Cl
F	I	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Br	I	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl
F	I	Br	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Br	I	Br	<i>t</i> -Bu	H	Cl
F	I	Br	Me	Me	Cl	Br	I	Br	Me	Me	Cl
F	I	Br	Me	H	Br	Br	I	Br	Me	H	Br
F	I	Br	Et	H	Br	Br	I	Br	Et	H	Br
F	I	Br	<i>i</i> -Pr	H	Br	Br	I	Br	<i>i</i> -Pr	H	Br
F	I	Br	<i>t</i> -Bu	H	Br	Br	I	Br	<i>t</i> -Bu	H	Br
F	I	Br	Me	Me	Br	Br	I	Br	Me	Me	Br
F	I	OCH ₂ CF ₃	Me	H	Cl	Br	I	OCH ₂ CF ₃	Me	H	Cl
F	I	OCH ₂ CF ₃	Et	H	Cl	Br	I	OCH ₂ CF ₃	Et	H	Cl

R ¹	R ²	R ³	R ^{4a}	R ^{4b}	R ⁵	R ¹	R ²	R ³	R ^{4a}	R ^{4b}	R ⁵
F	I	OCH ₂ CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Br	I	OCH ₂ CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Cl
F	I	OCH ₂ CF ₃	<i>i</i> -Bu	H	Cl	Br	I	OCH ₂ CF ₃	<i>i</i> -Bu	H	Cl
F	I	OCH ₂ CF ₃	Me	Me	Cl	Br	I	OCH ₂ CF ₃	Me	Me	Cl
F	I	OCH ₂ CF ₃	Me	H	Br	Br	I	OCH ₂ CF ₃	Me	H	Br
F	I	OCH ₂ CF ₃	Et	H	Br	Br	I	OCH ₂ CF ₃	Et	H	Br
F	I	OCH ₂ CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Br	Br	I	OCH ₂ CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Br
F	I	OCH ₂ CF ₃	<i>i</i> -Bu	H	Br	Br	I	OCH ₂ CF ₃	<i>i</i> -Bu	H	Br
F	I	OCH ₂ CF ₃	Me	Me	Br	Br	I	OCH ₂ CF ₃	Me	Me	Br
F	CF ₃	CF ₃	Me	H	Cl	Br	CF ₃	CF ₃	Me	H	Cl
F	CF ₃	CF ₃	Et	H	Cl	Br	CF ₃	CF ₃	Et	H	Cl
F	CF ₃	CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Br	CF ₃	CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Cl
F	CF ₃	CF ₃	<i>i</i> -Bu	H	Cl	Br	CF ₃	CF ₃	<i>i</i> -Bu	H	Cl
F	CF ₃	CF ₃	Me	Me	Cl	Br	CF ₃	CF ₃	Me	Me	Cl
F	CF ₃	CF ₃	Me	H	Br	Br	CF ₃	CF ₃	Me	H	Br
F	CF ₃	CF ₃	Et	H	Br	Br	CF ₃	CF ₃	Et	H	Br
F	CF ₃	CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Br	Br	CF ₃	CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Br
F	CF ₃	CF ₃	<i>i</i> -Bu	H	Br	Br	CF ₃	CF ₃	<i>i</i> -Bu	H	Br
F	CF ₃	CF ₃	Me	Me	Br	Br	CF ₃	CF ₃	Me	Me	Br
F	CF ₃	Cl	Me	H	Cl	Br	CF ₃	Cl	Me	H	Cl
F	CF ₃	Cl	Et	H	Cl	Br	CF ₃	Cl	Et	H	Cl
F	CF ₃	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Br	CF ₃	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl
F	CF ₃	Cl	<i>i</i> -Bu	H	Cl	Br	CF ₃	Cl	<i>i</i> -Bu	H	Cl
F	CF ₃	Cl	Me	Me	Cl	Br	CF ₃	Cl	Me	Me	Cl
F	CF ₃	Cl	Me	H	Br	Br	CF ₃	Cl	Me	H	Br
F	CF ₃	Cl	Et	H	Br	Br	CF ₃	Cl	Et	H	Br
F	CF ₃	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Br	Br	CF ₃	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Br
F	CF ₃	Cl	<i>i</i> -Bu	H	Br	Br	CF ₃	Cl	<i>i</i> -Bu	H	Br
F	CF ₃	Cl	Me	Me	Br	Br	CF ₃	Cl	Me	Me	Br
F	CF ₃	Br	Me	H	Cl	Br	CF ₃	Br	Me	H	Cl
F	CF ₃	Br	Et	H	Cl	Br	CF ₃	Br	Et	H	Cl
F	CF ₃	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Br	CF ₃	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl
F	CF ₃	Br	<i>i</i> -Bu	H	Cl	Br	CF ₃	Br	<i>i</i> -Bu	H	Cl
F	CF ₃	Br	Me	Me	Cl	Br	CF ₃	Br	Me	Me	Cl
F	CF ₃	Br	Me	H	Br	Br	CF ₃	Br	Me	H	Br
F	CF ₃	Br	Et	H	Br	Br	CF ₃	Br	Et	H	Br
F	CF ₃	Br	<i>i</i> -Pr	H	Br	Br	CF ₃	Br	<i>i</i> -Pr	H	Br
F	CF ₃	Br	<i>i</i> -Bu	H	Br	Br	CF ₃	Br	<i>i</i> -Bu	H	Br

R ¹	R ²	R ³	R ^{4a}	R ^{4b}	R ⁵	R ¹	R ²	R ³	R ^{4a}	R ^{4b}	R ⁵
F	CF ₃	Br	Me	Me	Br	Br	CF ₃	Br	Me	Me	Br
F	CF ₃	OCH ₂ CF ₃	Me	H	Cl	Br	CF ₃	OCH ₂ CF ₃	Me	H	Cl
F	CF ₃	OCH ₂ CF ₃	Et	H	Cl	Br	CF ₃	OCH ₂ CF ₃	Et	H	Cl
F	CF ₃	OCH ₂ CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Br	CF ₃	OCH ₂ CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Cl
F	CF ₃	OCH ₂ CF ₃	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Br	CF ₃	OCH ₂ CF ₃	<i>t</i> -Bu	H	Cl
F	CF ₃	OCH ₂ CF ₃	Me	Me	Cl	Br	CF ₃	OCH ₂ CF ₃	Me	Me	Cl
F	CF ₃	OCH ₂ CF ₃	Me	H	Br	Br	CF ₃	OCH ₂ CF ₃	Me	H	Br
F	CF ₃	OCH ₂ CF ₃	Et	H	Br	Br	CF ₃	OCH ₂ CF ₃	Et	H	Br
F	CF ₃	OCH ₂ CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Br	Br	CF ₃	OCH ₂ CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Br
F	CF ₃	OCH ₂ CF ₃	<i>t</i> -Bu	H	Br	Br	CF ₃	OCH ₂ CF ₃	<i>t</i> -Bu	H	Br
F	CF ₃	OCH ₂ CF ₃	Me	Me	Br	Br	CF ₃	OCH ₂ CF ₃	Me	Me	Br

As shown in Scheme 1 and further illustrated in Examples 1–10, the benzoxazines of Formula 2 such as those listed in Table 2 are useful for preparing the compounds of Formula 1, including those listed in Table 1.

TABLE 2



5

2

R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ¹	R ²	R ³	R ⁵
CH ₃	F	CF ₃	Cl	Cl	F	CF ₃	Cl
CH ₃	F	CF ₃	Br	Cl	F	CF ₃	Br
CH ₃	F	Cl	Cl	Cl	F	Cl	Cl
CH ₃	F	Cl	Br	Cl	F	Cl	Br
CH ₃	F	Br	Cl	Cl	F	Br	Cl
CH ₃	F	Br	Br	Cl	F	Br	Br
CH ₃	F	OCH ₂ CF ₃	Cl	Cl	F	OCH ₂ CF ₃	Cl
CH ₃	F	OCH ₂ CF ₃	Br	Cl	F	OCH ₂ CF ₃	Br
CH ₃	Cl	CF ₃	Cl	Cl	Cl	CF ₃	Cl
CH ₃	Cl	CF ₃	Br	Cl	Cl	CF ₃	Br
CH ₃	Cl	Cl	Cl	Cl	Cl	Cl	Cl

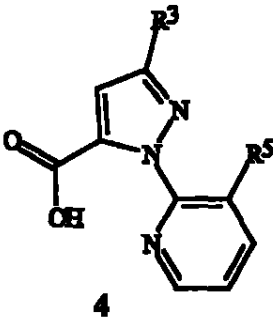
R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ¹	R ²	R ³	R ⁵
CH ₃	Cl	Cl	Br	Cl	Cl	Cl	Br
CH ₃	Cl	Br	Cl	Cl	Cl	Br	Cl
CH ₃	Cl	Br	Br	Cl	Cl	Br	Br
CH ₃	Cl	OCH ₂ CF ₃	Cl	Cl	Cl	OCH ₂ CF ₃	Cl
CH ₃	Cl	OCH ₂ CF ₃	Br	Cl	Cl	OCH ₂ CF ₃	Br
CH ₃	Br	CF ₃	Cl	Cl	Br	CF ₃	Cl
CH ₃	Br	CF ₃	Br	Cl	Br	CF ₃	Br
CH ₃	Br	Cl	Cl	Cl	Br	Cl	Cl
CH ₃	Br	Cl	Br	Cl	Br	Cl	Br
CH ₃	Br	Br	Cl	Cl	Br	Br	Cl
CH ₃	Br	Br	Br	Cl	Br	Br	Br
CH ₃	Br	OCH ₂ CF ₃	Cl	Cl	Br	OCH ₂ CF ₃	Cl
CH ₃	Br	OCH ₂ CF ₃	Br	Cl	Br	OCH ₂ CF ₃	Br
CH ₃	I	CF ₃	Cl	Cl	I	CF ₃	Cl
CH ₃	I	CF ₃	Br	Cl	I	CF ₃	Br
CH ₃	I	Cl	Cl	Cl	I	Cl	Cl
CH ₃	I	Cl	Br	Cl	I	Cl	Br
CH ₃	I	Br	Cl	Cl	I	Br	Cl
CH ₃	I	Br	Br	Cl	I	Br	Br
CH ₃	I	OCH ₂ CF ₃	Cl	Cl	I	OCH ₂ CF ₃	Cl
CH ₃	I	OCH ₂ CF ₃	Br	Cl	I	OCH ₂ CF ₃	Br
CH ₃	CF ₃	CF ₃	Cl	Cl	CF ₃	CF ₃	Cl
CH ₃	CF ₃	CF ₃	Br	Cl	CF ₃	CF ₃	Br
CH ₃	CF ₃	Cl	Cl	Cl	CF ₃	Cl	Cl
CH ₃	CF ₃	Cl	Br	Cl	CF ₃	Cl	Br
CH ₃	CF ₃	Br	Cl	Cl	CF ₃	Br	Cl
CH ₃	CF ₃	Br	Br	Cl	CF ₃	Br	Br
CH ₃	CF ₃	OCH ₂ CF ₃	Cl	Cl	CF ₃	OCH ₂ CF ₃	Cl
CH ₃	CF ₃	OCH ₂ CF ₃	Br	Cl	CF ₃	OCH ₂ CF ₃	Br
F	F	CF ₃	Cl	Br	F	CF ₃	Cl
F	F	CF ₃	Br	Br	F	CF ₃	Br
F	F	Cl	Cl	Br	F	Cl	Cl
F	F	Cl	Br	Br	F	Cl	Br
F	F	Br	Cl	Br	F	Br	Cl
F	F	Br	Br	Br	F	Br	Br
F	F	OCH ₂ CF ₃	Cl	Br	F	OCH ₂ CF ₃	Cl
F	F	OCH ₂ CF ₃	Br	Br	F	OCH ₂ CF ₃	Br

R^1	R^2	R^3	R^5	R^1	R^2	R^3	R^5
F	Cl	CF ₃	Cl	Br	Cl	CF ₃	Cl
F	Cl	CF ₃	Br	Br	Cl	CF ₃	Br
F	Cl	Cl	Cl	Br	Cl	Cl	Cl
F	Cl	Cl	Br	Br	Cl	Cl	Br
F	Cl	Br	Cl	Br	Cl	Br	Cl
F	Cl	Br	Br	Br	Cl	Br	Br
F	Cl	OCH ₂ CF ₃	Cl	Br	Cl	OCH ₂ CF ₃	Cl
F	Cl	OCH ₂ CF ₃	Br	Br	Cl	OCH ₂ CF ₃	Br
F	Br	CF ₃	Cl	Br	Br	CF ₃	Cl
F	Br	CF ₃	Br	Br	Br	CF ₃	Br
F	Br	Cl	Cl	Br	Br	Cl	Cl
F	Br	Cl	Br	Br	Br	Cl	Br
F	Br	Br	Cl	Br	Br	Br	Cl
F	Br	Br	Br	Br	Br	Br	Br
F	Br	OCH ₂ CF ₃	Cl	Br	Br	OCH ₂ CF ₃	Cl
F	Br	OCH ₂ CF ₃	Br	Br	Br	OCH ₂ CF ₃	Br
F	I	CF ₃	Cl	Br	I	CF ₃	Cl
F	I	CF ₃	Br	Br	I	CF ₃	Br
F	I	Cl	Cl	Br	I	Cl	Cl
F	I	Cl	Br	Br	I	Cl	Br
F	I	Br	Cl	Br	I	Br	Cl
F	I	Br	Br	Br	I	Br	Br
F	I	OCH ₂ CF ₃	Cl	Br	I	OCH ₂ CF ₃	Cl
F	I	OCH ₂ CF ₃	Br	Br	I	OCH ₂ CF ₃	Br
F	CF ₃	CF ₃	Cl	Br	CF ₃	CF ₃	Cl
F	CF ₃	CF ₃	Br	Br	CF ₃	CF ₃	Br
F	CF ₃	Cl	Cl	Br	CF ₃	Cl	Cl
F	CF ₃	Cl	Br	Br	CF ₃	Cl	Br
F	CF ₃	Br	Cl	Br	CF ₃	Br	Cl
F	CF ₃	Br	Br	Br	CF ₃	Br	Br
F	CF ₃	OCH ₂ CF ₃	Cl	Br	CF ₃	OCH ₂ CF ₃	Cl
F	CF ₃	OCH ₂ CF ₃	Br	Br	CF ₃	OCH ₂ CF ₃	Br

As shown in Scheme 2 and further illustrated in Examples 1-10, the pyrazolecarboxylic acids of Formula 4 such as those listed in Table 3 are useful in preparing the compounds of Formula 1, including those listed in Table 1.

51

TABLE 3



R ³	R ⁵	R ³	R ⁵	R ³	R ⁵
CF ₃	Cl	OCH ₂ CF ₃	Cl	Br	Br
Cl	Cl	CF ₃	Br	OCH ₂ CF ₃	Br
Br	Cl	Cl	Br		

Formulation/Utility

Compounds of this invention will generally be used as a formulation or composition with an agriculturally suitable carrier comprising at least one of a liquid diluent, a solid diluent or a surfactant. The formulation or composition ingredients are selected to be consistent with the physical properties of the active ingredient, mode of application and environmental factors such as soil type, moisture and temperature. Useful formulations include liquids such as solutions (including emulsifiable concentrates), suspensions, emulsions (including microemulsions and/or suspoemulsions) and the like which optionally can be thickened into gels. Useful formulations further include solids such as dusts, powders, granules, pellets, tablets, films, and the like which can be water-dispersible ("wettable") or water-soluble. Active ingredient can be (micro)encapsulated and further formed into a suspension or solid formulation; alternatively the entire formulation of active ingredient can be encapsulated (or "overcoated"). Encapsulation can control or delay release of the active ingredient. Sprayable formulations can be extended in suitable media and used at spray volumes from about one to several hundred liters per hectare. High-strength compositions are primarily used as intermediates for further formulation.

The formulations will typically contain effective amounts of active ingredient, diluent and surfactant within the following approximate ranges that add up to 100 percent by weight.

	Weight Percent		
	Active Ingredient	Diluent	Surfactant
Water-Dispersible and Water-soluble Granules, Tablets and Powders.	5-90	0-94	1-15
Suspensions, Emulsions, Solutions (including Emulsifiable Concentrates)	5-50	40-95	0-15
Dusts	1-25	70-99	0-5
Granules and Pellets	0.01-99	5-99.99	0-15
High Strength Compositions	90-99	0-10	0-2

Typical solid diluents are described in Watkins, et al., *Handbook of Insecticide Dust Diluents and Carriers*, 2nd Ed., Dorland Books, Caldwell, New Jersey. Typical liquid diluents are described in Marsden, *Solvents Guide*, 2nd Ed., Interscience, New York, 1950. *McCutcheon's Detergents and Emulsifiers Annual*, Allured Publ. Corp., Ridgewood, New Jersey, as well as Sisely and Wood, *Encyclopedia of Surface Active Agents*, Chemical Publ. Co., Inc., New York, 1964, list surfactants and recommended uses. All formulations can contain minor amounts of additives to reduce foam, caking, corrosion, microbiological growth and the like, or thickeners to increase viscosity.

Surfactants include, for example, polyethoxylated alcohols, polyethoxylated alkylphenols, polyethoxylated sorbitan fatty acid esters, dialkyl sulfosuccinates, alkyl sulfates, alkylbenzene sulfonates, organosilicones, *N,N*-dialkyltaurates, lignin sulfonates, naphthalene sulfonate formaldehyde condensates, polycarboxylates, and polyoxyethylene/polyoxypropylene block copolymers. Solid diluents include, for example, clays such as bentonite, montmorillonite, attapulgite and kaolin, starch, sugar, silica, talc, diatomaceous earth, urea, calcium carbonate, sodium carbonate and bicarbonate, and sodium sulfate. Liquid diluents include, for example, water, *N,N*-dimethylformamide, dimethyl sulfoxide, *N*-alkylpyrrolidone, ethylene glycol, polypropylene glycol, propylene carbonate, dibasic esters, paraffins, alkylbenzenes, alkylnaphthalenes, oils of olive, castor, linseed, tung, sesame, corn, peanut, cotton-seed, soybean, rape-seed and coconut, fatty acid esters, ketones such as cyclohexanone, 2-heptanone, isophorone and 4-hydroxy-4-methyl-2-pentanone, and alcohols such as methanol, cyclohexanol, decanol, benzyl and tetrahydrofurfuryl alcohol.

Solutions, including emulsifiable concentrates, can be prepared by simply mixing the ingredients. Dusts and powders can be prepared by blending and, usually, grinding as in a hammer mill or fluid-energy mill. Suspensions are usually prepared by wet-milling; see, for example, U.S. 3,060,084. Granules and pellets can be prepared by spraying the active material upon preformed granular carriers or by agglomeration techniques. See Browning, "Agglomeration", *Chemical Engineering*, December 4, 1967, pp 147-48, *Perry's Chemical*

Engineer's Handbook, 4th Ed., McGraw-Hill, New York, 1963, pages 8-57 and following, and PCT Publication WO 91/13546. Pellets can be prepared as described in U.S. 4,172,714. Water-dispersible and water-soluble granules can be prepared as taught in U.S. 4,144,050, U.S. 3,920,442 and DE 3,246,493. Tablets can be prepared as taught in U.S. 5,180,587, U.S. 5,232,701 and U.S. 5,208,030. Films can be prepared as taught in GB 2,095,558 and U.S. 3,299,566.

For further information regarding the art of formulation, see T. S. Woods, "The Formulator's Toolbox - Product Forms for Modern Agriculture" in *Pesticide Chemistry and Bioscience, The Food-Environment Challenge*, T. Brooks and T. R. Roberts, Eds., Proceedings of the 9th International Congress on Pesticide Chemistry, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1999, pp. 120-133. See also U.S. 3,235,361, Col. 6, line 16 through Col. 7, line 19 and Examples 10-41; U.S. 3,309,192, Col. 5, line 43 through Col. 7, line 62 and Examples 8, 12, 15, 39, 41, 52, 53, 58, 132, 138-140, 162-164, 166, 167 and 169-182; U.S. 2,891,855, Col. 3, line 66 through Col. 5, line 17 and Examples 1-4; Klingman, *Weed Control as a Science*, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1961, pp 81-96; and Hance et al., *Weed Control Handbook*, 8th Ed., Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1989.

In the following Examples, all percentages are by weight and all formulations are prepared in conventional ways. Compound numbers refer to compounds in Index Table A.

Example A

Wettable Powder

Compound 2	65.0%
dodecylphenol polyethylene glycol ether	2.0%
sodium ligninsulfonate	4.0%
sodium silicoaluminate	6.0%
montmorillonite (calcined)	23.0%

Example B

Granule

Compound 10	10.0%
attapulgitic granules (low volatile matter, 0.71/0.30 mm; U.S.S. No. 25-50 sieves)	90.0%

Example C

Extruded Pellet

Compound 20	25.0%
anhydrous sodium sulfate	10.0%
crude calcium ligninsulfonate	5.0%
sodium alkylsulfonates	1.0%
calcium/magnesium bentonite	59.0%

Example DFormulatable Concentrate

	Compound 33	20.0%
	blend of oil soluble sulfonates	
5	and polyoxyethylene ethers	10.0%
	isophorone	70.0%

Compounds of this invention are characterized by favorable metabolic and/or soil residual patterns and exhibit activity controlling a spectrum of agronomic and non-agronomic invertebrate pests. (In the context of this disclosure "invertebrate pest control" means inhibition of invertebrate pest development (including mortality) that causes significant reduction in feeding or other injury or damage caused by the pest; related expressions are defined analogously.) As referred to in this disclosure, the term "invertebrate pest" includes arthropods, gastropods and nematodes of economic importance as pests. The term "arthropod" includes insects, mites, spiders, scorpions, centipedes, millipedes, pill bugs and symphylans. The term "gastropod" includes snails, slugs and other Stylommatophora. The term "nematode" includes all of the helminths, such as: roundworms, heartworms, and phytophagous nematodes (Nematoda), flukes (Trematoda), Acanthocephala, and tapeworms (Cestoda). Those skilled in the art will recognize that not all compounds are equally effective against all pests. Compounds of this invention display activity against economically important agronomic and nonagronomic pests. The term "agronomic" refers to the production of field crops such as for food and fiber and includes the growth of cereal crops (e.g., wheat, oats, barley, rye, rice, maize), soybeans, vegetable crops (e.g., lettuce, cabbage, tomatoes, beans), potatoes, sweet potatoes, grapes, cotton, and tree fruits (e.g., pome fruits, stone fruits and citrus fruits). The term "nonagronomic" refers to other horticultural (e.g., forest, greenhouse, nursery or ornamental plants not grown in a field), public (human) and animal health, domestic and commercial structure, household, and stored product applications or pests. For reason of invertebrate pest control spectrum and economic importance, protection (from damage or injury caused by invertebrate pests) of agronomic crops of cotton, maize, soybeans, rice, vegetable crops, potato, sweet potato, grapes and tree fruit by controlling invertebrate pests are preferred embodiments of the invention. Agronomic or nonagronomic pests include larvae of the order Lepidoptera, such as armyworms, cutworms, loopers, and heliothines in the family Noctuidae (e.g., fall armyworm (*Spodoptera fugiperda* J. E. Smith), beet armyworm (*Spodoptera exigua* Hübner), black cutworm (*Agrotis ipsilon* Hufnagel), cabbage looper (*Trichoplusia ni* Hübner), tobacco budworm (*Heliothis virescens* Fabricius)); borers, casebearers, webworms, coneworms, cabbageworms and skeletonizers from the family Pyralidae (e.g., European corn borer (*Ostrinia nubilalis* Hübner), navel orangeworm (*Amyelotis transtrella* Walker), corn root webworm (*Crambus caliginosellus* Clemens), sod webworm (*Herpetogramma*

litcarisalis Walker)); leafrollers, budworms, seed worms, and fruit worms in the family Tortricidae (e.g., codling moth (*Cydia pomonella* Linnaeus), grape berry moth (*Endopiza viteana* Clemens), oriental fruit moth (*Grapholita molesta* Busck)); and many other economically important lepidoptera (e.g., diamondback moth (*Plutella xylostella* Linnaeus),
 5 pink bollworm (*Pectinophora gossypiella* Saunders), gypsy moth (*Lymantria dispar* Linnaeus)); nymphs and adults of the order Blattodea including cockroaches from the families Blattellidae and Blattidae (e.g., oriental cockroach (*Blatta orientalis* Linnaeus), Asian cockroach (*Blattella asahinai* Mizukubo), German cockroach (*Blattella germanica* Linnaeus), brownbanded cockroach (*Supella longipalpa* Fabricius), American cockroach
 10 (*Periplaneta americana* Linnaeus), brown cockroach (*Periplaneta brunnea* Burmeister), Madeira cockroach (*Leucophaea maderas* Fabricius)); foliar feeding larvae and adults of the order Coleoptera including weevils from the families Anthribidae, Bruchidae, and Curculionidae (e.g., boll weevil (*Anthonomus grandis* Boheman), rice water weevil (*Lissorhoptrus oryzophilus* Kuschel), granary weevil (*Sitophilus granarius* Linnaeus), rice
 15 weevil (*Sitophilus oryzae* Linnaeus)); flea beetles, cucumber beetles, rootworms, leaf beetles, potato beetles, and leafminers in the family Chrysomelidae (e.g., Colorado potato beetle (*Leptinotarsa decemlineata* Say), western corn rootworm (*Diabrotica virgifera virgifera* LeConte)); chafer and other beetles from the family Scarabidae (e.g., Japanese beetle (*Popillia japonica* Newman) and European chafer (*Rhizotrogus majalis*
 20 Razoumowaky)); carpet beetles from the family Dermestidae; wireworms from the family Elateridae; bark beetles from the family Scolytidae and flour beetles from the family Tenebrionidae. In addition, agronomic and nonagronomic pests include: adults and larvae of the order Dermaptera including earwigs from the family Forficulidae (e.g., European earwig (*Forficula auricularia* Linnaeus), black earwig (*Chelisoches morio* Fabricius));
 25 adults and nymphs of the orders Hemiptera and Homoptera such as, plant bugs from the family Miridae, cicadas from the family Cicadidae, leafhoppers (e.g. *Empoasca* spp.) from the family Cicadellidae, planthoppers from the families Fulgoridae and Delphacidae, treehoppers from the family Membracidae, psyllids from the family Psyllidae, whiteflies from the family Aleyrodidae, aphids from the family Aphididae, phylloxera from the family
 30 Phylloxeridae, mealybugs from the family Pseudococcidae, scales from the families Coccidae, Diaspididae and Margarodidae, lace bugs from the family Tingidae, stink bugs from the family Pentatomidae, cinch bugs (e.g., *Blissus* spp.) and other seed bugs from the family Lygaeidae, spittlebugs from the family Cercopidae squash bugs from the family Coreidae, and red bugs and cotton stainers from the family Pyrrhocoridae. Also included are
 35 adults and larvae of the order Acari (mites) such as spider mites and red mites in the family Tetranychidae (e.g., European red mite (*Panonychus ulmi* Koch), two spotted spider mite (*Tetranychus urticae* Koch), McDaniel mite (*Tetranychus mcdanieli* McGregor)), flat mites in the family Tenuipalpidae (e.g., citrus flat mite (*Brevipalpus lewisi* McGregor)), rust and

bud mites in the family Eriophyidae and other foliar feeding mites and mites important in human and animal health, i.e. dust mites in the family Epidermoptidae, follicle mites in the family Demodicidae, grain mites in the family Glycyphagidae, ticks in the order Ixodidae (e.g., deer tick (*Ixodes scapularis* Say), Australian paralysis tick (*Ixodes holocyclus* Neumann), American dog tick (*Dermacentor variabilis* Say), lone star tick (*Amblyomma americanum* Linnaeus) and scab and itch mites in the families Psoroptidae, Pyemotidae, and Sarcoptidae; adults and immatures of the order Orthoptera including grasshoppers, locusts and crickets (e.g., migratory grasshoppers (e.g., *Melanophus sanguinipes* Fabricius, *M. differentialis* Thomas), American grasshoppers (e.g., *Schistocerca americana* Drury), desert locust (*Schistocerca gregaria* Forskal), migratory locust (*Locusta migratoria* Linnaeus), house cricket (*Acheta domesticus* Linnaeus), mole crickets (*Gryllotalpa* spp.)); adults and immatures of the order Diptera including leafminers, midges, fruit flies (Tephritidae), frit flies (e.g., *Oscinella frit* Linnaeus), soil maggots, house flies (e.g., *Musca domestica* Linnaeus), lesser house flies (e.g., *Fannia canicularis* Linnaeus, *F. femoralis* Stein), stable flies (e.g., *Stomoxys calcitrans* Linnaeus), face flies, horn flies, blow flies (e.g., *Chrysomya* spp., *Phormia* spp.), and other muscoid fly pests, horse flies (e.g., *Tabanus* spp.), bot flies (e.g., *Gastrophilus* spp., *Oestrus* spp.), cattle grubs (e.g., *Hypoderma* spp.), deer flies (e.g., *Chrysops* spp.), keds (e.g., *Melophagus ovinus* Linnaeus) and other Brachycera, mosquitoes (e.g., *Aedes* spp., *Anopheles* spp., *Culex* spp.), black flies (e.g., *Prosimulium* spp., *Simulium* spp.), biting midges, sand flies, sciarids, and other Nematocera; adults and immatures of the order Thysanoptera including onion thrips (*Thrips tabaci* Lindeman) and other foliar feeding thrips; insect pests of the order Hymenoptera including ants (e.g., red carpenter ant (*Camponotus ferrugineus* Fabricius), black carpenter ant (*Camponotus pennsylvanicus* De Geer), Pharaoh ant (*Monomorium pharaonis* Linnaeus), little fire ant (*Wasmannia auropunctata* Roger), fire ant (*Solenopsis geminata* Fabricius), red imported fire ant (*Solenopsis invicta* Buren), Argentine ant (*Iridomyrmex humilis* Mayr), crazy ant (*Paratrechina longicornis* Latreille), pavement ant (*Tetramorium caespitum* Linnaeus), cornfield ant (*Lasius alienus* Förster), odorous house ant (*Tapinoma sessile* Say)), bees (including carpenter bees), hornets, yellow jackets and wasps; insect pests of the order Isoptera including the eastern subterranean termite (*Reticulitermes flavipes* Kollar), western subterranean termite (*Reticulitermes hesperus* Banks), Formosan subterranean termite (*Coptotermes formosanus* Shiraki), West Indian drywood termite (*Incisitermes immigrans* Snyder) and other termites of economic importance; insect pests of the order Thysanura such as silverfish (*Lepisma saccharina* Linnaeus) and firebrat (*Thermobia domestica* Packard); insect pests of the order Mallophaga and including the head louse (*Pediculus humanus capitis* De Geer), body louse (*Pediculus humanus humanus* Linnaeus), chicken body louse (*Menacanthus stramineus* Nitazch), dog biting louse (*Trichodectes canis* De Geer), fluff louse (*Gonlocotes gallinae* De Geer), sheep body louse (*Bovicola ovis* Schrank), short-nosed

- cattle louse (*Haematopinus eurysternus* Nitzsch), long-nosed cattle louse (*Linognathus vituli* Linnaeus) and other sucking and chewing parasitic lice that attack man and animals; insect pests of the order Siphonoptera including the oriental rat flea (*Xenopsylla cheopis* Rothschild), cat flea (*Ctenocephalides felis* Bouche), dog flea (*Ctenocephalides canis* Curtis), hen flea (*Ceratophyllus gallinae* Schrank), sticktight flea (*Echidnophaga gallinacea* Westwood), human flea (*Pulex irritans* Linnaeus) and other fleas afflicting mammals and birds. Additional arthropod pests covered include: spiders in the order Araneae such as the brown recluse spider (*Loxosceles reclusa* Gertsch & Mulaik) and the black widow spider (*Latrodectus mactans* Fabricius), and centipedes in the order Scutigeraomorpha such as the house centipede (*Scutigera coleoptrata* Linnaeus). Compounds of the present invention also have activity on members of the Classes Nematoda, Cestoda, Trematoda, and Acanthocephala including economically important members of the orders Strongylida, Ascaridida, Oxyurida, Rhabditida, Spirurida, and Enoplida such as but not limited to economically important agricultural pests (i.e. root knot nematodes in the genus *Meloidogyne*, lesion nematodes in the genus *Pratylenchus*, stubby root nematodes in the genus *Trichodorus*, etc.) and animal and human health pests (i.e. all economically important flukes, tapeworms, and roundworms, such as *Strongylus vulgaris* in horses, *Toxocara canis* in dogs, *Haemonchus contortus* in sheep, *Dirofilaria immitis* Leidy in dogs, *Anoplocephala perfoliata* in horses, *Fasciola hepatica* Linnaeus in ruminants, etc.).
- Compounds of the invention show particularly high activity against pests in the order Lepidoptera (e.g., *Alabama argillacea* Hübner (cotton leaf worm), *Archips argyrospila* Walker (fruit tree leaf roller), *A. rosana* Linnaeus (European leaf roller) and other *Archips* species, *Chilo suppressalis* Walker (rice stem borer), *Cnaphalocrosis medinalis* Guenee (rice leaf roller), *Crambus caliginosellus* Clemens (corn root webworm), *Crambus teterrellus* Zincken (bluegrass webworm), *Cydia pomonella* Linnaeus (codling moth), *Earlas insulana* Boisduval (spiny bollworm), *Earlas vittella* Fabricius (spotted bollworm), *Helicoverpa armigera* Hübner (American bollworm), *Helicoverpa zea* Boddie (corn earworm), *Heliothis virescens* Fabricius (tobacco budworm), *Herpetogramma licarsisalis* Walker (sod webworm), *Lobesia botrana* Denis & Schiffermüller (grape berry moth), *Pectinophora gossypiella* Saunders (pink bollworm), *Phyllocnistis citrella* Stainton (citrus leafminer), *Pieris brassicae* Linnaeus (large white butterfly), *Pieris rapae* Linnaeus (small white butterfly), *Plutella xylostella* Linnaeus (diamondback moth), *Spodoptera exigua* Hübner (beet armyworm), *Spodoptera litura* Fabricius (tobacco cutworm, cluster caterpillar), *Spodoptera frugiperda* J. E. Smith (fall armyworm), *Trichoplusia ni* Hübner (cabbage looper) and *Tuta absoluta* Meyrick (tomato leafminer)). Compounds of the invention also have commercially significant activity on members from the order Homoptera including: *Acyrtosiphon pisum* Harris (pea aphid), *Aphis craccivora* Koch (cowpea aphid), *Aphis fabae* Scopoli (black bean aphid), *Aphis gossypii* Glover (cotton aphid, melon aphid), *Aphis pomi*

- De Geer (apple aphid), *Aphis spiraeicola* Patch (spirea aphid), *Aulacorthum solani* Kaltentbach (foxglove aphid), *Chaetosiphon fragaefolii* Cockerell (strawberry aphid), *Diuraphis noxia* Kurdjumov/Mordvilko (Russian wheat aphid), *Dysaphis plantaginea* Paaserini (rosy apple aphid), *Eriosoma lanigerum* Hausmann (woolly apple aphid),
- 5 *Hyalopterus pruni* Geoffroy (mealy plum aphid), *Lipaphis erysimi* Kaltentbach (turnip aphid), *Metopolophium dirrhodum* Walker (cereal aphid), *Macrosiphum euphorbiae* Thomas (potato aphid), *Myxus persicae* Sulzer (peach-potato aphid, green peach aphid), *Nasonovia ribisnigri* Mosley (lettuce aphid), *Pemphigus* spp. (root aphids and gall aphids),
- 10 *Rhopalosiphum maidis* Fitch (corn leaf aphid), *Rhopalosiphum padi* Linnaeus (bird cherry-oat aphid), *Schizaphis graminum* Rondani (greenbug), *Sitobion avenae* Fabricius (English grain aphid), *Therioaphis maculata* Buckton (spotted alfalfa aphid), *Toxoptera aurantii* Boyer de Fonscolombe (black citrus aphid), and *Toxoptera citricida* Kirkaldy (brown citrus aphid); *Adelges* spp. (adelgids); *Phylloxera devastatrix* Pergande (pecan phylloxera);
- 15 *Bemisia tabaci* Gennadius (tobacco whitefly, sweetpotato whitefly), *Bemisia argentifolii* Bellows & Perring (silverleaf whitefly), *Dialeurodes citri* Ashmead (citrus whitefly) and *Trialeurodes vaporariorum* Westwood (greenhouse whitefly); *Empoasca fabae* Harris (potato leafhopper), *Laodelphax striatellus* Fallen (smaller brown planthopper), *Macrolestes quadrilineatus* Forbes (aster leafhopper), *Nephotettix cincticeps* Uhler (green leafhopper),
- 20 *Nephotettix nigropictus* Stål (rice leafhopper), *Nilaparvata lugens* Stål (brown planthopper), *Peregrinus maidis* Ashmead (corn planthopper), *Sogatella furcifera* Horvath (white-backed planthopper), *Sogatodes orizicola* Muir (rice delphacid), *Typhlocyba pomaria* McAtee white apple leafhopper, *Erythroneura* spp. (grape leafhoppers); *Magicidada septendecim* Linnaeus (periodical cicada); *Icerya purchasi* Maskell (cottony cushion scale),
- 25 *Quadraspidiotus perniciosus* Comstock (San Jose scale); *Planococcus citri* Rizzo (citrus mealybug); *Pseudococcus* spp. (other mealybug complex); *Cacopsylla pyricola* Foerster (pear psylla), *Trioza diospyri* Ashmead (persimmon psylla). These compounds also have activity on members from the order Hemiptera including: *Acrosternum hilare* Say (green stink bug), *Anasa tristis* De Geer (squash bug), *Blissus leucopterus leucopterus* Say (chinch bug), *Corythuca gossypii* Fabricius (cotton lace bug), *Cyrtopeltis modesta* Distant (tomato bug),
- 30 *Dysdercus suturalis* Herrich-Schäffer (cotton striner), *Euchistus servus* Say (brown stink bug), *Euchistus variolarius* Palisot de Beauvois (one-spotted stink bug), *Graptostethus* spp. (complex of seed bugs), *Leptoglossus corcuus* Say (leaf-footed pine seed bug), *Lygus lineolaris* Palisot de Beauvois (tarnished plant bug), *Nezara viridula* Linnaeus (southern green stink bug), *Oebalus pugnax* Fabricius (rice stink bug), *Oncopeltus fasciatus* Dallas
- 35 (large milkweed bug), *Pseudatomoscelis seriatus* Reuter (cotton fleahopper). Other insect orders controlled by compounds of the invention include Thysanoptera (e.g., *Frankliniella occidentalis* Pergande (western flower thrip), *Scirtothrips citri* Moulton (citrus thrip), *Sericothrips variabilis* Beach (soybean thrip), and *Thrips tabaci* Lindeman (onion thrip); and

the order Coleoptera (e.g., *Leptinotarsa decemlineata* Say (Colorado potato beetle), *Epilachna varivestis* Mulsant (Mexican bean beetle) and wireworms of the genera *Agriotes*, *Athous* or *Limonius*).

Compounds of this invention can also be mixed with one or more other biologically active compounds or agents including insecticides, fungicides, nematocides, bactericides, acaricides, growth regulators such as rooting stimulants, chemosterilants, semiochemicals, repellents, attractants, pheromones, feeding stimulants, other biologically active compounds or entomopathogenic bacteria, virus or fungi to form a multi-component pesticide giving an even broader spectrum of agricultural utility. Thus the present invention also pertains to a composition comprising a biologically effective amount of a compound of Formula 1 and an effective amount of at least one additional biologically active compound or agent and can further comprise at least one of a surfactant, a solid diluent or a liquid diluent. Examples of such biologically active compounds or agents with which compounds of this invention can be formulated are: insecticides such as abamectin, acephate, acetamiprid, amidoflumet (S-1955), avermectin, azadirachtin, azinphos-methyl, bifenthrin, binfenazate, buprofezin, carbofuran, chlorfenapyr, chlorflazuron, chlorpyrifos, chlorpyrifos-methyl, chromafenozide, clothianidin, cyfluthrin, beta-cyfluthrin, cyhalothrin, lambda-cyhalothrin, cypermethrin, cyromazine, deltamethrin, diafenthiuron, diazinon, diflubenzuron, dimethoate, diofenolan, emamectin, endosulfan, esfenvalerate, ethiprole, fenothicarb, fenoxycarb, fenpropathrin, fenvalerate, fipronil, flonicamid, flucythrinate, tau-fluvalinate, flufenexim (UR-50701), flufenoxuron, fonophos, halofenozide, hexaflumuron, imidacloprid, indoxacarb, isofenphos, lufenuron, malathion, metaldehyde, methamidophos, methidathion, methomyl, methoprene, methoxychlor, monocrotophos, methoxyfenozide, nithiazin, novaluron, noviflumuron (XDE-007), oxamyl, parathion, parathion-methyl, permethrin, phorate, phosalone, phosmet, phosphamidon, pirimicarb, profenofos, pymetrozine, pyridalyl, pyriproxyfen, rotenone, spinosad, spiromesifin (BSN 2060), sulprofos, tebufenozide, teflubenzuron, tefluthrin, terbufos, tetrachlorvinphos, thiacloprid, thiamethoxam, thiodicarb, thiosulap-sodium, tralomethrin, trichlorfon and triflumuron; fungicides such as acibenzolar, azoxystrobin, benomyl, blastidicid-S, Bordeaux mixture (tribasic copper sulfate), bromuconazole, carpropamid, captafol, captan, carbendazim, chloroneb, chlorothalonil, copper oxychloride, copper salts, cyflufenamid, cymoxanil, cyproconazole, cyprodinil, (S)-3,5-dichloro-N-(3-chloro-1-ethyl-1-methyl-2-oxopropyl)-4-methylbenzamide (RH 7281), diolocymet (S-2900), diclomezine, dicloran, difenoconazole, (S)-3,5-dihydro-5-methyl-2-(methylthio)-5-phenyl-3-(phenylamino)-4H-imidazol-4-one (RP 407213), dimethomorph, dimoxystrobin, diniconazole, diniconazole-M, dodine, edifenphos, epoxiconazole, famoxadone, fenamidone, fenarimol, fenbuconazole, fencaramid (SZX0722), fenpiclonil, fenpropidin, fenpropimorph, fenitin acetate, fenitin hydroxide, fluazinam, fludioxonil, flumetover (RPA 403397), flumori/flumorlin (SYP-L190), fluoxastrobin (HEC 5725),

fluquinconazole, flusilazole, flutolanil, flutriafol, folpet, fosetyl-aluminum, furalaxyl, furametapyr (S-82658), hexaconazole, ipconazole, iprobenfos, iprodione, isoprothiolane, kasugamycin, kresoxim-methyl, mancozeb, maneb, mefenoxam, mepronil, metalaxyl, metconazole, metominostrobin/fenominostrobin (SSF-126), metrafenone (AC375839),
 5 myclobutanil, neo-asozin (ferric methanearsonate), nicobifen (BAS 510), orysastrobil, oxadixyl, penconazole, pencycuron, probenazole, prochloraz, propamocarb, propiconazole, proquinazid (DPX-KQ926), prothioconazole (IAU 6476), pyrifenoxy, pyraclostrobin, pyrimethanil, pyroquilon, quinoxifen, spiroxamine, sulfur, tebuconazole, tetraconazole, thiabendazole, thifluzamide, thiophanate-methyl, thiram, tiadinil, triadimefon, triadimenol,
 10 tricyclazole, trifloxystrobin, triticonazole, validamycin and vinclozolin; nematocides such as aldicarb, oxamyl and fenamiphos; bactericides such as streptomycin; acaricides such as amitraz, chinomethionat, chlorobenzilate, cyhexatin, dicofol, disenochochlor, etoxazole, fenazaquin, fenbutatin oxide, fenpropathrin, fenpyroximate, hexythiazox, propargite, pyridaben and tebufenpyrad; and biological agents such as *Bacillus thuringiensis* including
 15 *ssp. aizawai* and *kurstaki*, *Bacillus thuringiensis* delta endotoxin, baculovirus, and entomopathogenic bacteria, virus and fungi. Compounds of this invention and compositions thereof can be applied to plants genetically transformed to express proteins toxic to invertebrate pests (such as *Bacillus thuringiensis* toxin). The effect of the exogenously applied invertebrate pest control compounds of this invention may be synergistic with the
 20 expressed toxin proteins.

A general reference for these agricultural protectants is *The Pesticide Manual, 12th Edition*, C. D. S. Tomlin, Ed., British Crop Protection Council, Farnham, Surrey, U.K., 2000.

Preferred insecticides and acaricides for mixing with compounds of this invention
 25 include pyrethroids such as cypermethrin, cyhalothrin, cyfluthrin, beta-cyfluthrin, esfenvalerate, fenvalerate and tralomethrin; carbamates such as fenothicarb, methomyl, oxamyl and thiodicarb; neonicotinoids such as clothianidin, imidacloprid and thiacloprid; neuronal sodium channel blockers such as indoxacarb; insecticidal macrocyclic lactones such as spinosad, abamectin, avermectin and emamectin; γ -aminobutyric acid (GABA)
 30 antagonists such as endosulfan, ethiprole and fipronil; insecticidal ureas such as flufenoxuron and triflumuron; juvenile hormone mimics such as diofenolan and pyriproxifen; pymetrozine; and amitraz. Preferred biological agents for mixing with compounds of this invention include *Bacillus thuringiensis* and *Bacillus thuringiensis* delta endotoxin as well as naturally occurring and genetically modified viral insecticides including
 35 members of the family Baculoviridae as well as entomophagous fungi.

Most preferred mixtures include a mixture of a compound of this invention with cyhalothrin; a mixture of a compound of this invention with beta-cyfluthrin; a mixture of a compound of this invention with esfenvalerate; a mixture of a compound of this invention

with methomyl; a mixture of a compound of this invention with imidacloprid; a mixture of a compound of this invention with thiacloprid; a mixture of a compound of this invention with indoxacarb; a mixture of a compound of this invention with abamectin; a mixture of a compound of this invention with endosulfan; a mixture of a compound of this invention with ethiprole; a mixture of a compound of this invention with fipronil; a mixture of a compound of this invention with flufenoxuron; a mixture of a compound of this invention with pyriproxyfen; a mixture of a compound of this invention with pymetrozine; a mixture of a compound of this invention with amitraz; a mixture of a compound of this invention with *Bacillus thuringiensis* and a mixture of a compound of this invention with *Bacillus thuringiensis* delta endotoxin.

In certain instances, combinations with other invertebrate pest control compounds or agents having a similar spectrum of control but a different mode of action will be particularly advantageous for resistance management. Thus, compositions of the present invention can further comprise a biologically effective amount of at least one additional invertebrate pest control compound or agent having a similar spectrum of control but a different mode of action. Contacting a plant genetically modified to express a plant protection compound (e.g., protein) or the locus of the plant with a biologically effective amount of a compound of invention can also provide a broader spectrum of plant protection and be advantageous for resistance management.

Invertebrate pests are controlled in agronomic and nonagronomic applications by applying one or more of the compounds of this invention, in an effective amount, to the environment of the pests including the agronomic and/or nonagronomic locus of infestation, to the area to be protected, or directly on the pests to be controlled. Thus, the present invention further comprises a method for controlling an invertebrate pest, comprising contacting the invertebrate pest or its environment with a biologically effective amount of one or more of the compounds of the invention, or with a composition comprising at least one such compound, or with a composition comprising at least one such compound and an effective amount of at least one additional biologically active compound or agent. Examples of suitable compositions comprising a compound of the invention and an effective amount of at least one additional biologically active compound or agent include granular compositions wherein the additional biologically active compound or agent is present on the same granule as the compound of the invention or on granules separate from those of the compound of this invention.

A preferred method of contact is by spraying. Alternatively, a granular composition comprising a compound of the invention can be applied to the plant foliage or the soil. Compounds of this invention are also effectively delivered through plant uptake by contacting the plant with a composition comprising a compound of this invention applied as a soil drench of a liquid formulation, a granular formulation to the soil, a nursery box

treatment or a dip of transplants. Compounds are also effective by topical application of a composition comprising a compound of this invention to the locus of infestation. Other methods of contact include application of a compound or a composition of the invention by direct and residual sprays, aerial sprays, gels, seed coatings, microencapsulations, systemic uptake, baits, eartags, boluses, foggers, fumigants, aerosols, dusts and many others. The compounds of this invention may also be impregnated into materials for fabricating invertebrate control devices (e.g., insect netting).

The compounds of this invention can be incorporated into baits that are consumed by the invertebrates or within devices such as traps and the like. Granules or baits comprising between 0.01–5% active ingredient, 0.05–10% moisture retaining agent(s) and 40–99% vegetable flour are effective in controlling soil insects at very low application rates, particularly at doses of active ingredient that are lethal by ingestion rather than by direct contact.

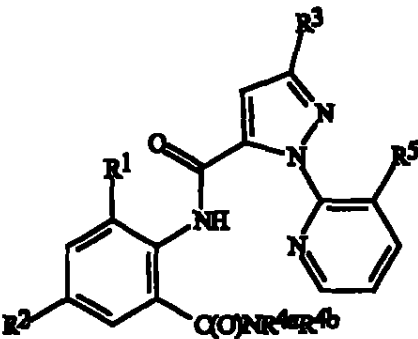
The compounds of this invention can be applied in their pure state, but most often application will be of a formulation comprising one or more compounds with suitable carriers, diluents, and surfactants and possibly in combination with a food depending on the contemplated end use. A preferred method of application involves spraying a water dispersion or refined oil solution of the compounds. Combinations with spray oils, spray oil concentrations, spreader stickers, adjuvants, other solvents, and synergists such as piperonyl butoxide often enhance compound efficacy.

The rate of application required for effective control (i.e. "biologically effective amount") will depend on such factors as the species of invertebrate to be controlled, the pest's life cycle, life stage, its size, location, time of year, host crop or animal, feeding behavior, mating behavior, ambient moisture, temperature, and the like. Under normal circumstances, application rates of about 0.01 to 2 kg of active ingredient per hectare are sufficient to control pests in agronomic ecosystems, but as little as 0.0001 kg/hectare may be sufficient or as much as 8 kg/hectare may be required. For nonagronomic applications, effective use rates will range from about 1.0 to 50 mg/square meter but as little as 0.1 mg/square meter may be sufficient or as much as 150 mg/square meter may be required. One skilled in the art can easily determine the biologically effective amount necessary for the desired level of invertebrate pest control.

The following Tests in the Biological Examples of the Invention demonstrate the control efficacy of compounds of this invention on specific pests. "Control efficacy" represents inhibition of arthropod development (including mortality) that causes significantly reduced feeding. The pest control protection afforded by the compounds is not limited, however, to these species. See Index Table A for compound descriptions. The following abbreviations are used in the Index Table which follows: *t* is tertiary, *n* is normal, *i* is iso, *s* is secondary, Me is methyl, Et is ethyl, Pr is propyl and Bu is butyl; accordingly

i-Pr is isopropyl, *s*-Bu is secondary butyl, etc. The abbreviation "Ex." stands for "Example" and is followed by a number indicating in which example the compound is prepared.

INDEX TABLE A



Compound	R ¹	R ²	R ³	R ^{4a}	R ^{4b}	R ⁵	m.p. (°C)
1	Me	Br	CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Cl	197–198
2 (Ex. 1)	Me	Cl	CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Cl	195–196
3	Me	Cl	CF ₃	<i>s</i> -Bu	H	Cl	223–225
4 (Ex. 2)	Me	Cl	CF ₃	Me	H	Cl	185–186
5	Br	Br	CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Cl	192–193
6	Br	Br	CF ₃	<i>s</i> -Bu	H	Cl	246–247
7	Br	Br	CF ₃	Me	H	Cl	162–163
8	Br	Br	CF ₃	Et	H	Cl	188–189
9	Cl	Cl	CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Cl	200–201
10	Cl	Cl	CF ₃	<i>s</i> -Bu	H	Cl	170–172
11	Cl	Cl	CF ₃	Me	H	Cl	155–157
12	Cl	Cl	CF ₃	Et	H	Cl	201–202
13	Me	Br	CF ₃	<i>s</i> -Bu	H	Cl	247–248
14	Me	Br	CF ₃	Et	H	Cl	192–193
15	Me	F	CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Cl	179–180
16	Me	Br	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl	185–187
17	Me	CF ₃	CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Cl	235–236
18	Me	CF ₃	CF ₃	Et	H	Cl	216–217
19	Me	I	CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Cl	188–189
20 (Ex. 6)	Me	Cl	Br	Me	H	Cl	162–164
21	Me	Cl	Br	<i>s</i> -Bu	H	Cl	159–161
22	Br	Br	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl	162–163
23	Br	Br	Br	Me	H	Cl	166–168
24	Br	Br	Br	<i>s</i> -Bu	H	Cl	210–212
25	Cl	Cl	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl	188–190

000088
83

Compound	R ¹	R ²	R ³	R ^{4a}	R ^{4b}	R ⁵	m.p. (°C)
26	Cl	Cl	Br	<i>i</i> -Bu	H	Cl	179-180
27 (Ex. 5)	Me	Cl	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl	159-161
28	Cl	Cl	CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Cl	200-202
29	Cl	Br	CF ₃	<i>i</i> -Bu	H	Cl	143-145
30	Cl	Br	CF ₃	Me	H	Cl	171-173
31	Me	Br	Br	Me	H	Cl	147-149
32	Me	Br	CF ₃	Me	H	Cl	222-223
33 (Ex. 3)	Me	Cl	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl	173-175
34 (Ex. 4)	Me	Cl	Cl	Me	H	Cl	225-226
35	Me	Cl	Cl	<i>i</i> -Bu	H	Cl	163-165
36	Me	Br	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl	152-153
37	Me	Br	Cl	Me	H	Cl	140-141
38	Me	Br	Br	<i>i</i> -Bu	H	Cl	215-221
39	Me	I	CF ₃	Me	H	Cl	199-200
40	Me	CF ₃	CF ₃	<i>i</i> -Bu	H	Cl	148-149
41	Me	Cl	Cl	Et	H	Cl	199-200
42	Br	Br	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl	197-199
43	Br	Br	Cl	Me	H	Cl	188-190
44	Br	Br	Cl	<i>i</i> -Bu	H	Cl	194-196
45	Br	Br	Cl	Et	H	Cl	192-194
46	Cl	Cl	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl	197-199
47	Cl	Cl	Cl	Me	H	Cl	205-206
48	Cl	Cl	Cl	<i>i</i> -Bu	H	Cl	172-173
49	Cl	Cl	Cl	Et	H	Cl	206-208
50	Me	F	Br	<i>i</i> -Bu	H	Cl	124-125
51	Br	Br	Br	Et	H	Cl	196-197
52	Cl	Cl	Br	Me	H	Cl	245-246
53	Cl	Cl	Br	Et	H	Cl	214-215
54	Me	Br	Br	Et	H	Cl	194-196
55	Me	I	Br	Me	H	Cl	229-230
56	Me	I	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl	191-192
57	Me	CF ₃	CF ₃	Me	H	Cl	249-250
58	Me	Cl	CF ₃	Et	H	Cl	163-164
59	Me	I	CF ₃	Et	H	Cl	199-200
60	Me	I	CF ₃	<i>i</i> -Bu	H	Cl	242-243
61	Me	Cl	Br	Et	H	Cl	194-195

Compound	R ¹	R ²	R ³	R ^{4a}	R ^{4b}	R ⁵	m.p. (°C)
62	Me	F	CF ₃	Me	H	Cl	213-214
63	Me	F	CF ₃	Et	H	Cl	212-213
64	Me	F	CF ₃	<i>t</i> -Bu	H	Cl	142-143
65	Me	F	Br	Me	H	Cl	214-215
66	Me	F	Br	Et	H	Cl	205-205
67	Me	F	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl	206-208
68	Me	F	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl	184-185
69	Me	F	Cl	Me	H	Cl	180-182
70	Me	F	Cl	Et	H	Cl	163-165
71	Me	Br	Cl	Et	H	Cl	192-194
72	Me	I	Cl	Me	H	Cl	233-234
73	Me	I	Cl	Et	H	Cl	196-197
74	Me	I	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl	189-190
75	Me	I	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Cl	228-229
76	Me	Br	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Cl	224-225
77	Br	Br	Cl	Me	Me	Cl	153-155
78	Me	Br	CF ₃	Me	Me	Cl	207-208
79	Cl	Cl	Cl	Me	Me	Cl	231-232
80	Br	Br	Br	Me	Me	Cl	189-190
81	Cl	Cl	Br	Me	Me	Cl	216-218
82	Cl	Cl	CF ₃	Me	Me	Cl	225-227
83	Me	Br	OCH ₂ CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Cl	213-215
84	Me	Br	OCH ₂ CF ₃	Me	H	Cl	206-208
85	Me	Cl	OCH ₂ CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Cl	217-218
86	Me	Cl	OCH ₂ CF ₃	Et	H	Cl	205-207
87 (Ex. 10)	Me	Cl	OCH ₂ CF ₃	Me	H	Cl	207-208
88	Me	Br	OCH ₂ CF ₃	Et	H	Cl	208-211
89	Me	Br	OCH ₂ CF ₃	<i>t</i> -Bu	H	Cl	213-216
90	Br	Br	CF ₃	Me	Me	Cl	228-229
91	Cl	Br	CF ₃	Me	Me	Cl	238-239
92	Cl	C	OCH ₂ CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Cl	232-235
93	Cl	Cl	OCH ₂ CF ₃	Me	H	Cl	192-195
94	Cl	Cl	OCH ₂ CF ₃	Me	Me	Cl	132-135
95	Br	Br	OCH ₂ CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Cl	225-227
96	Br	Br	OCH ₂ CF ₃	Me	H	Cl	206-208
97	Br	Br	OCH ₂ CF ₃	Me	Me	Cl	175-177

Compound	R ¹	R ²	R ³	R ^{4a}	R ^{4b}	R ⁵	m.p. (°C)
98	Cl	Br	Br	Me	Me	Cl	237-238
99	Cl	Br	Cl	Me	H	Cl	228-229
100	Cl	Br	Cl	Me	Me	Cl	236-237
101	Cl	Br	Br	Me	H	Cl	226-227
102	Cl	F	CF ₃	Me	Me	Cl	215-216
103	Cl	F	CF ₃	Me	H	Cl	219-220
104	Br	F	Br	Me	Me	Cl	235-236
105	Br	F	Br	Me	H	Cl	238-239
106	Br	F	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl	236-237
107	Br	F	Cl	Me	Me	Cl	246-247
108	Br	F	Cl	Me	H	Cl	233-234
109	Br	F	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl	153-154
110	Me	F	Cl	Me	Me	Cl	242-243
111	Cl	F	Br	Me	Me	Cl	245-246
112	Cl	F	Br	Me	H	Cl	217-218
113	Cl	F	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl	168-169
114	Cl	F	Cl	Me	Me	Cl	239-240
115	Cl	F	Cl	Me	H	Cl	248-249
116	Cl	F	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl	169-170
117	Br	F	CF ₃	Me	Me	Cl	191-192
118	Br	F	CF ₃	Me	H	Cl	228-229
119	Br	F	CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Cl	224-226
120	Br	Cl	Br	Me	Me	Cl	188-189
121	Br	Cl	Br	Me	H	Cl	248-249
122	Br	Cl	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl	252-253
123	Br	Cl	Cl	Me	Me	Cl	147-148
124	Br	Cl	Cl	Me	H	Cl	249-250
125	Br	Cl	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl	239-240
126	Br	Cl	CF ₃	Me	Me	Cl	200-201
127	Br	Cl	CF ₃	Me	H	Cl	158-159
128	Br	Cl	CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Cl	250-250
129	Me	Cl	Cl	Me	Me	Cl	232-233
130	Me	Cl	Br	Me	Me	Cl	210-211
131	F	F	Br	Me	H	Cl	197-198
132	F	F	Br	Me	Me	Cl	218-222
133	F	Cl	Br	Me	H	Cl	203-204

Compound	R ¹	R ²	R ³	R ^{4a}	R ^{4b}	R ⁵	m.p. (°C)
134	F	Cl	Br	Me	Me	Cl	226-227
135	F	Cl	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl	207-208
136	F	Cl	Cl	Me	H	Cl	211-212
137	F	Cl	Cl	Me	Me	Cl	237-238
138	F	F	Cl	Me	H	Cl	159-160
139	F	F	Cl	Me	Me	Cl	225-226
140	F	F	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl	201-202
141	F	Br	Br	Me	H	Cl	209-210
142	F	Br	Br	Me	Me	Cl	225-226
143	F	Br	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl	208-209
144	F	Br	Cl	Me	H	Cl	209-210
145	F	Br	Cl	Me	Me	Cl	244-245
146	F	Br	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl	207-208
147	F	Br	OCH ₂ CF ₃	Me	H	Cl	210-211
148	F	Br	OCH ₂ CF ₃	Me	Me	Cl	204-206

BIOLOGICAL EXAMPLES OF THE INVENTION

TEST A

For evaluating control of diamondback moth (*Plutella xylostella*) the test unit consisted of a small open container with a 12-14-day-old radish plant inside. This was pre-infested with 10-15 neonate larvae on a piece of insect diet by use of a core sampler to remove a plug from a sheet of hardened insect diet having many larvae growing on it and transfer the plug containing larvae and diet to the test unit. The larvae moved onto the test plant as the diet plug dried out.

Test compounds were formulated using a solution containing 10% acetone, 90% water and 300 ppm X-77® Spreader Lo-Foam Formula non-ionic surfactant containing alkylaryl polyoxyethylene, free fatty acids, glycols and isopropanol (Loveland Industries, Inc.), unless otherwise indicated. The formulated compounds were applied in 1 mL of liquid through a SUJ2 atomizer nozzle with 1/8 JJ custom body (Spraying Systems Co.) positioned 1.27 cm (0.5 inches) above the top of each test unit. All experimental compounds in this screen were sprayed at 50 ppm and replicated three times. After spraying of the formulated test compound, each test unit was allowed to dry for 1 hour and then a black, screened cap was placed on top. The test units were held for 6 days in a growth chamber at 25 °C and 70% relative humidity. Plant feeding damage was then visually assessed.

Of the compounds tested, the following provided excellent levels of plant protection (10% or less feeding damage): 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44,

45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69,
70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94,
95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114,
115, 116, 117, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133,
5 134, 135, 136, 137.

TEST B

For evaluating control of fall armyworm (*Spodoptera frugiperda*) the test unit consisted of a small open container with a 4-5-day-old corn (maize) plant inside. This was pre-infested with 10-15 1-day-old larvae on a piece of insect diet by use of a core sampler as described for Test A.

Test compounds were formulated and sprayed at 50 ppm as described for Test A. The applications were replicated three times. After spraying, the test units were maintained in a growth chamber and then visually rated as described for Test A.

Of the compounds tested, the following provided excellent levels of plant protection (10% or less feeding damage): 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 20 115, 116, 117, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137.

TEST C

For evaluating control of tobacco budworm (*Heliothis virescens*) the test unit consisted of a small open container with a 6-7 day old cotton plant inside. This was pre-infested with 8 2-day-old larvae on a piece of insect diet by use of a core sampler as described for Test A.

Test compounds were formulated and sprayed at 50 ppm as described for Test A. The applications were replicated three times. After spraying, the test units were maintained in a growth chamber and then visually rated as described for Test A.

Of the compounds tested, the following provided excellent levels of plant protection (10% or less feeding damage): 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 35 115, 116, 117, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129.

TEST D

For evaluating control of beet armyworm (*Spodoptera exigua*) the test unit consisted of a small open container with a 4-5-day-old corn plant inside. This was pre-infested with 10-15 1-day-old larvae on a piece of insect diet by use of a core sampler as described for Test A.

5 Test compounds were formulated and sprayed at 50 ppm as described for Test A. The applications were replicated three times. After spraying, the test units were maintained in a growth chamber and then visually rated as described for Test A.

Of the compounds tested, the following provided excellent levels of plant protection (10% or less feeding damage): 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19,
10 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129.

15 **TEST E**

For evaluating control of green peach aphid (*Myzus persicae*) through contact and/or systemic means, the test unit consisted of a small open container with a 12-15-day-old radish plant inside. This was pre-infested by placing on a leaf of the test plant 30-40 insects on a piece of leaf excised from a culture plant (cut-leaf method). The larvae moved onto the
20 test plant as the leaf piece desiccated. After pre-infestation, the soil of the test unit was covered with a layer of sand.

Test compounds were formulated using a solution containing 10% acetone, 90% water and 300 ppm X-77® Spreader Lo-Foam Formula non-ionic surfactant containing alkylaryl polyoxyethylene, free fatty acids, glycols and isopropanol (Loveland Industries,
25 Inc.), unless otherwise indicated. The formulated compounds were applied in 1 mL of liquid through a SUJ2 atomizer nozzle with 1/8 JJ custom body (Spraying Systems Co.) positioned 1.27 cm (0.5 inches) above the top of each test unit. All experimental compounds in this screen were sprayed at 250 ppm and replicated three times. After spraying of the formulated test compound, each test unit was allowed to dry for 1 hour and then a black, screened cap
30 was placed on top. The test units were held for 6 days in a growth chamber at 19-21 °C and 50-70% relative humidity. Each test unit was then visually assessed for insect mortality.

Of the compounds tested, the following resulted in at least 80% mortality: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 20, 21, 22, 23, 25, 26, 27, 28, 29, 31, 32, 33, 36, 38, 39, 41, 42, 43, 45, 46, 47, 49, 51, 52, 54, 55, 56, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 69, 72, 74, 77, 78,
35 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 90, 91, 93, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 108, 109, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 126, 127, 128, 131, 135.

TEST F

For evaluating control of cotton melon aphid (*Aphis gossypii*) through contact and/or systemic means, the test unit consisted of a small open container with a 6–7-day-old cotton plant inside. This was pre-infested with 30–40 insects on a piece of leaf according to the cut-leaf method described for Test E, and the soil of the test unit was covered with a layer of sand.

Test compounds were formulated and sprayed at 250 ppm as described for Test E. The applications were replicated three times. After spraying, the test units were maintained in a growth chamber and then visually rated as described for Test E.

Of the compounds tested, the following resulted in at least 80% mortality: 1, 2, 4, 5, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 20, 21, 22, 23, 25, 26, 27, 28, 29, 31, 32, 33, 34, 36, 38, 39, 42, 43, 45, 46, 47, 49, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 58, 59, 62, 63, 65, 66, 67, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 87, 88, 90, 91, 93, 94, 96, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 131, 133, 135, 136.

15

TEST G

For evaluating control of silverleaf whitefly (*Bemisia tabaci*), the test unit consisted of a 14–21-day-old cotton plant grown in Redi-earth® media (Scotts Co.) with at least two true leaves infested with 2nd and 3rd instar nymphs on the underside of the leaves.

Test compounds were formulated in no more than 2 mL of acetone and then diluted with water to 25–30 mL. The formulated compounds were applied using a flat fan air-assisted nozzle (Spraying Systems 122440) at 10 psi (69 kPa). Plants were sprayed to run-off on a turntable sprayer (patent application EP-1110617-A1). All experimental compounds in this screen were sprayed at 250 ppm and replicated three times. After spraying of the test compound, the test units were held for 6 days in a growth chamber at 50–60% relative humidity and 28 °C daytime and 24 °C nighttime temperature. Then the leaves were removed and then dead and live nymphs were counted to calculate percent mortality.

25

Of the compounds tested, the following resulted in at least 80% mortality: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 29, 31, 32, 33, 34, 39, 42, 43, 45, 46, 47, 49, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 59, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 87, 90, 93.

30

TEST H

For evaluating soil systemic control of tobacco budworm (*Heliothis virescens*), cotton plants were grown in sassafra soil in 15-cm pots in aluminum trays. When the plants reached square stage (bud formation on the plant) the plants were treated with the test compounds.

35

Test compounds were formulated in 0.25 mL of acetone and then diluted with water to provide solutions of 1, 5, 10 and 50 ppm. 10 mL of the treatment solutions were added to the pots weekly for four weeks, with four replicates of each treatment rate. One day after the

second, third and fourth treatments, 35–50 first instar *Heliothis virescens* larvae were brushed on each plant with paintbrushes and placed on the terminal area, squares, and bolls. Five days after the last infestation with larvae the plants were rated for damage. Of the compounds tested, the following provided excellent levels of plant protection at 10 ppm (10% or less feeding damage): 16.

Of the compounds tested, the following also provided excellent protection of squares and bolls at 10 ppm, with no feeding or minimal sepal damage: 16.

TEST I

Test I followed an alternative protocol for evaluating soil systemic control of tobacco budworm (*Heliothis virescens*). Cotton plants were grown in sassafras soil in 15-cm pots under greenhouse conditions. When the plants reached square stage (bud formation on the plant) the soil surface was treated with the test compounds.

Test compounds were formulated in 0.25 mL of acetone and then diluted with water. Ten mL of treatment solution containing 3 mg of compound was added to the soil surface of each pot. The plants were watered the next day and each day following as needed. At 1, 2 and 4 days after treatment, leaves were excised for evaluation. Two sets of leaves were selected from each plant: upper leaves at approximately second node from terminal and with area greater than 25 cm² and lower leaves at approximately third node from bottom and with area greater than 25 cm². The excised leaves were cut into 3 cm x 2 cm sections and placed into test trays made of high-impact styrene consisting of sixteen contiguous wells, each 6 cm wide, 4 cm long and 3 cm deep, with a clear plastic lid molded so that it locked into each well by friction. Solidified agar was placed into the bottom of each well to maintain moisture for plant material. One second instar tobacco budworm was placed into each well with plant material; cells were sealed and held at 25 °C and provided with 16 hours of light per day. For leaves excised at 1, 2, and 4 days mortality was observed 4 days after treatment with one second instar tobacco budworm.

Of the compounds tested, the following compounds provided excellent levels of mortality (greater than 70% mortality) on upper leaves excised at 4 days after treatment at the test rate: 2, 27, 33.

TEST J

For evaluating soil systemic control of fall armyworm (*Spodoptera frugiperda*), corn (maize) plants (Pioneer #3394) were grown in small pots for 5 days until they were at least 4 cm tall and the first leaf was unfurling.

Test compounds were dissolved in 0.25 mL of acetone and diluted with water to provide solutions of 1, 10, 50 and 200 ppm. 1 mL of the test solution was applied by pipette to the surface of the soil in each pot, with eight plants for each compound/rate. The pots were covered and held at 25 °C with 16 hours of light per day. The plants were watered the

next day and each day following as needed. After 6 days, the plant matter above the first leaf was excised and cut into 3-cm lengths. Each test unit was a high-impact styrene tray (Supplier: Clearpack Company, 11610 Copenhagen Court, Franklin Park, IL 60131) consisting of sixteen contiguous wells each 6 cm wide, 4 cm long and 3 cm deep, with a clear plastic lid molded so that it locked into each well by friction. Solidified agar (2 to 4 mL) was placed onto the bottom of each well to maintain moisture in the wells during the test. Each 3-cm length of corn plant matter was placed into a tray such that the plant matter was contained within two wells. One second-instar fall armyworm (*Spodoptera frugiperda*) larva was placed in each well, the tray was covered and then the test units were held at 25 °C with 16 hours of light per day. Mortality was observed after four days.

LC₉₀ concentrations (test compound concentrations giving 90% kill of the larvae) were calculated based on probit analysis (log linear regression) using a general linearized model (GLIM) of the SAS statistical computer analysis product of SAS Institute (Cary, NC, U.S.A.). Of the compounds tested, the following provided excellent levels of mortality, with LC₉₀ values of 10 ppm or less: 1, 2, 4, 9, 11, 12, 14, 16, 20, 22, 24, 31, 32, 33, 34.

TEST K

For evaluating control of Colorado potato beetle (*Leptinotarsa decemlineata*), 5 mg samples of the test compounds were dissolved in 1 mL of acetone. This solution was then diluted to 100 mL total volume using an aqueous 500 ppm solution of Ortho X-77™ surfactant. Serial dilutions were made to obtain 50 mL of 10 ppm concentration.

The diluted solutions of the test compounds were sprayed to run-off on three-week-old potato or tomato plants. The plants were placed on a rotating turntable sprayer (10 rpm). Test solutions were applied using a flat fan air-assisted nozzle (Spraying Systems 122440) at 10 psi (69 kPa). After each treated plant had dried, leaves were excised from the treated plant. The leaves were cut into pieces, which were placed singly into 5.5 cm-by-3.5 cm cells of a sixteen-cell plastic tray. Each cell contained a 2.5-cm square of moistened chromatography paper to prevent desiccation. One second instar larvae was placed in each cell. At three days after infestation the total number of dead Colorado potato beetles was recorded.

Of the compounds tested, the following resulted in at least 90% mortality at 10 ppm: 2, 4, 27, 33, 34, 41, 61, 85.

TEST L

For evaluating control of boll weevil (*Anthonomus g. grandis*), samples of the test compounds were dissolved in 1 mL of acetone. This solution was then diluted to 100 mL total volume using an aqueous 500 ppm solution of Ortho X-77™ surfactant. Serial dilutions were made to obtain 50 mL of 50 ppm concentration.

The diluted solutions of the test compounds were sprayed to run-off on three-week-old cotton plants. The plants were placed on a rotating turntable sprayer (10 rpm). Test solutions were applied using a flat fan air-assisted nozzle (Spraying Systems 122440) at 10 psi (69 kPa). Sprayed and dried plants were incased in a plastic cylinder. Twenty weevils
5 were placed in each cylinder containing a whole cotton plant. At three days after infestation a feeding damage rating was taken.

Of the compounds tested, the following provided excellent levels of plant protection at 50 ppm (10% or less feeding damage): 20, 27.

TEST M

10 For evaluating control of thrips (*Frankliniella sp.*), samples of the test compounds were dissolved in 1 mL of acetone. This solution was then diluted to 100 mL total volume using an aqueous 500 ppm solution of Ortho X-77™ surfactant. Serial dilutions were made to obtain 50 mL of 10 ppm concentration.

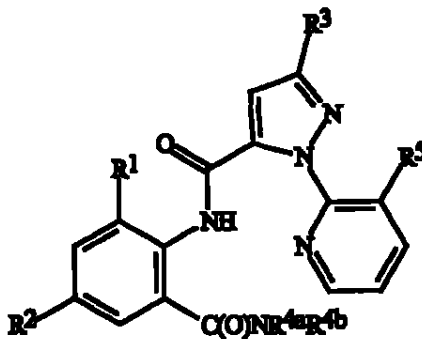
15 The diluted solutions of the test compounds were sprayed to run-off on three-week-old cotton or soybean plants infested with thrips. The plants were placed on a rotating turntable sprayer (10 rpm). Test solutions were applied using a flat fan air-assisted nozzle (Spraying Systems 122440) at 10 psi (69 kPa). Sprayed and dried plants were incased in a plastic cylinder. At four days after application the total number of dead thrips was recorded.

20 Of the compounds tested, the following resulted in at least 90% mortality at 10 ppm:
32.

CLAIMS

What is claimed is:

1. A compound selected from Formula 1 or an *N*-oxide thereof



5 wherein

- R¹ is CH₃, F, Cl or Br;
R² is F, Cl, Br, I or CF₃;
R³ is CF₃, Cl, Br or OCH₂CF₃;
R^{4a} is C₁–C₄ alkyl;
10 R^{4b} is H or CH₃; and
R⁵ is Cl or Br;

or an agriculturally suitable salt thereof.

2. A compound of Claim 1 wherein R^{4a} is C₁–C₄ alkyl and R^{4b} is H; or R^{4a} is CH₃ and R^{4b} is CH₃.
- 15 3. A compound of Claim 2 wherein R⁵ is Cl.
4. A compound of Claim 3 wherein R^{4a} is CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂ or C(CH₃)₃.
5. A compound of Claim 4 wherein R² is Cl or Br.
6. A compound of Claim 5 wherein R¹ is CH₃.
7. A compound of Claim 5 wherein R¹ is Cl.
- 20 8. A compound of Claim 1 that is selected from the group:
the compound of Formula 1 wherein R¹ is CH₃, R² is Br, R³ is CF₃, R^{4a} is CH(CH₃)₂, R^{4b} is H, and R⁵ is Cl;
the compound of Formula 1 wherein R¹ is CH₃, R² is Br, R³ is CF₃, R^{4a} is CH₃, R^{4b} is H, and R⁵ is Cl;
25 the compound of Formula 1 wherein R¹ is CH₃, R² is Br, R³ is Br, R^{4a} is CH(CH₃)₂, R^{4b} is H, and R⁵ is Cl;

- the compound of Formula 1 wherein R^1 is CH_3 , R^2 is Br, R^3 is Br, R^{4a} is CH_3 , R^{4b} is H, and R^5 is Cl;
- the compound of Formula 1 wherein R^1 is CH_3 , R^2 is Br, R^3 is Cl, R^{4a} is $CH(CH_3)_2$, R^{4b} is H, and R^5 is Cl;
- 5 the compound of Formula 1 wherein R^1 is CH_3 , R^2 is Br, R^3 is Cl, R^{4a} is CH_3 , R^{4b} is H, and R^5 is Cl;
- the compound of Formula 1 wherein R^1 is CH_3 , R^2 is Cl, R^3 is CF_3 , R^{4a} is $CH(CH_3)_2$, R^{4b} is H, and R^5 is Cl;
- 10 the compound of Formula 1 wherein R^1 is CH_3 , R^2 is Cl, R^3 is CF_3 , R^{4a} is CH_3 , R^{4b} is H, and R^5 is Cl;
- the compound of Formula 1 wherein R^1 is CH_3 , R^2 is Cl, R^3 is Br, R^{4a} is $CH(CH_3)_2$, R^{4b} is H, and R^5 is Cl;
- the compound of Formula 1 wherein R^1 is CH_3 , R^2 is Cl, R^3 is Br, R^{4a} is CH_3 , R^{4b} is H, and R^5 is Cl;
- 15 the compound of Formula 1 wherein R^1 is CH_3 , R^2 is Cl, R^3 is Cl, R^{4a} is $CH(CH_3)_2$, R^{4b} is H, and R^5 is Cl;
- the compound of Formula 1 wherein R^1 is CH_3 , R^2 is Cl, R^3 is Cl, R^{4a} is CH_3 , R^{4b} is H, and R^5 is Cl;
- 20 the compound of Formula 1 wherein R^1 is CH_3 , R^2 is Cl, R^3 is OCH_2CF_3 , R^{4a} is $CH(CH_3)_2$, R^{4b} is H, and R^5 is Cl;
- the compound of Formula 1 wherein R^1 is CH_3 , R^2 is Cl, R^3 is OCH_2CF_3 , R^{4a} is CH_3 , R^{4b} is H, and R^5 is Cl;
- the compound of Formula 1 wherein R^1 is Cl, R^2 is Cl, R^3 is Br, R^{4a} is CH_3 , R^{4b} is H, and R^5 is Cl; and
- 25 the compound of Formula 1 wherein R^1 is CH_3 , R^2 is Cl, R^3 is OCH_2CF_3 , R^{4a} is CH_3 , R^{4b} is H, and R^5 is Cl.

9. A composition for controlling an invertebrate pest comprising a biologically effective amount of a compound of Claim 1 and at least one additional component selected from the group consisting of surfactants, solid diluents and liquid diluents.

- 30 10. A composition comprising a biologically effective amount of a compound of Claim 1 and an effective amount of at least one additional biologically active compound or agent.

- 35 11. A composition of Claim 10 wherein at least one additional biologically active compound or agent is selected from arthropodicides of the group consisting of pyrethroids, carbamates, neonicotinoids, neuronal sodium channel blockers, insecticidal macrocyclic lactones, γ -aminobutyric acid (GABA) antagonists, insecticidal ureas and juvenile hormone mimics.

12. A composition of Claim 10 wherein at least one additional biologically active compound or agent is selected from insecticide, nematocide, acaricide or biological agents in the group consisting of abamectin, acephate, acetamiprid, amidoflumet, avermectin, azadirachtin, azinphos-methyl, bifenthrin, binfenazate, buprofezin, carbofuran, chlorfenapyr, chlorfluazuron, chlorpyrifos, chlorpyrifos-methyl, chromafenozide, clothianidin, cyfluthrin, 5 beta-cyfluthrin, cyhalothrin, lambda-cyhalothrin, cypermethrin, cyromazine, deltamethrin, diafenthiuron, diazinon, diflubenzuron, dimethoate, diofenolan, emamectin, endosulfan, esfenvalerate, ethiprole, fenothicarb, fenoxycarb, fenpropathrin, fenvalerate, fipronil, flonicamid, flucythrinate, tau-fluvalinate, flufenomer, flufenoxuron, fonophos, halofenozide, 10 hexaflumuron, imidacloprid, indoxacarb, isofenphos, lufenuron, malathion, metaldehyde, methamidophos, methidathion, methomyl, methoprene, methoxychlor, monocrotophos, methoxyfenozide, nithiazin, novaluron, noviflumuron, oxamyl, parathion, parathion-methyl, permethrin, phorate, phosalone, phosmet, phosphamidon, pirimicarb, profenofos, pymetrozine, pyridalyl, pyriproxyfen, rotenone, spinosad, spiromesifen, sulprofos, 15 tebufenozide, teflubenzuron, tefluthrin, terbufos, tetrachlorvinphos, thiacloprid, thiamethoxam, thiodicarb, thiosulfate-sodium, tralomethrin, trichlorfon, triflumuron, aldicarb, oxamyl, fenamiphos, amitraz, chinomethionat, chlorobenzilate, cyhexatin, dicofol, dienochlor, etoxazole, fenazaquin, fenbutatin oxide, fenpyroximate, hexythiazox, propargite, pyridaben and tebufenpyrad; and biological agents such as *Bacillus thuringiensis* including 20 *asp. aizawai* and *kurstaki*, *Bacillus thuringiensis* delta endotoxin, baculovirus, and entomopathogenic bacteria, virus and fungi.

13. A composition of Claim 10 wherein at least one additional biologically active compound or agent is selected from insecticide, nematocide, acaricide or biological agents in the group consisting of cypermethrin, cyhalothrin, cyfluthrin and beta-cyfluthrin, 25 esfenvalerate, fenvalerate, tralomethrin, fenothicarb, methomyl, oxamyl, thiodicarb, clothianidin, imidacloprid, thiacloprid, indoxacarb, spinosad, abamectin, avermectin, emamectin, endosulfan, ethiprole, fipronil, flufenoxuron, triflumuron, diofenolan, pyriproxyfen, pymetrozine, amitraz, *Bacillus thuringiensis*, *Bacillus thuringiensis* delta endotoxin and entomophagous fungi.

30 14. A method for controlling an invertebrate pest comprising contacting the invertebrate pest or its environment with a biologically effective amount of a compound of Claim 1.

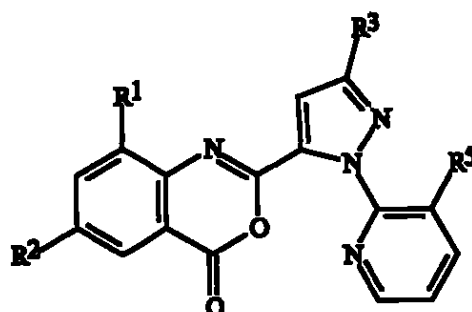
15. A method for controlling an invertebrate pest comprising contacting the invertebrate pest or its environment with a biologically effective amount of a composition of 35 Claim 10.

WO 03/015519

PCT/US02/25615

77

16. A compound of Formula 2

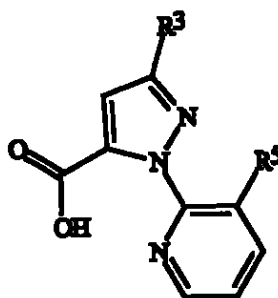


2

wherein

- R^1 is CH_3 , F, Cl or Br;
 R^2 is F, Cl, Br, I or CF_3 ;
 R^3 is CF_3 , Cl, Br or OCH_2CF_3 ; and
 R^5 is Cl or Br.

17. A compound of Formula 4



4

10 wherein

- R^3 is CF_3 , Cl, Br or OCH_2CF_3 ; and
 R^5 is Cl or Br.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

national Application No
PCT/US 02/25615

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A01N43/56 C07D401/04 C07D413/14

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)

IPC 7 C07D A01N

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	NL 9 202 078 A (RIJKS LANDBOUW HOGESCHOOL) 16 June 1994 (1994-06-16) cited in the application the whole document	1
P, X	WO 02 48115 A (MYERS BRIAN JAMES ; SELBY THOMAS PAUL (US); STEVENSON THOMAS MARTIN) 20 June 2002 (2002-06-20) scheme 13 page 43, line 4 - line 5; example 2	1-17
P, X	WO 01 70671 A (DU PONT ; LAHM GEORGE P (US); MYERS BRIAN J (US); SELBY THOMAS P (U) 27 September 2001 (2001-09-27) claims; table 9	1-10
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in 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 claims or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

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

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

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

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

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

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 November 2002

Date of mailing of the international search report

18/11/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-8016

Authorized officer

De Jong, B

000098
98

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

national Application No
PCT/US 02/25615

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO 02 070483 A (DU PONT ;ANIS GARY DAVID (US); FINKELSTEIN BRUCE LAWRENCE (US)) 12 September 2002 (2002-09-12) examples	17

000009

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

national Application No

PCT/US 02/25615

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
NL 9202078	A	16-06-1994	NONE	
WO 0248115	A	20-06-2002	AU WO	2724302 A 0248115 A2
				24-06-2002 20-06-2002
WO 0170671	A	27-09-2001	AU WO	5094601 A 0170671 A2
				03-10-2001 27-09-2001
WO 02070483	A	12-09-2002	WO	02070483 A1
				12-09-2002

**(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA DE ACUERDO CON EL
TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES (PCT)**

(19) Organización Mundial De Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional
27 de Febrero 2003 (27.02.2003)



PCT



(10) Número de Solicitud Internacional
WO 03/015519 A1

(51) Clasificación de Patente Internacional⁷:
A01N 43/56, D07D 401/04, 231/16, 231/14, 413/04

(21) Número de Solicitud Internacional:

PCT/US/02/25615

(22) Fecha de Presentación Internacional: 13 Agosto 2002

(13.08.2002)

(25) Idioma de presentación: Inglés

(26) Idioma de publicación: Inglés

(30) Fecha de Prioridad:

60/311,919	13 Agosto 2001 (13.08.2001)	US
60/324,128	21 Septiembre 2001 (21.09.2001)	US
60/369,661	2 Abril 2002 (02.04.2002)	US

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto US): E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY [US/US]; 1007 Market Street, Wilmington, DE 19898 (US).

(72) Inventores; y

(75) Inventores/Solicitantes (solo para US): LAHM, George, Philip [US/US]; 148 Fairhill Drive, Wilmington, DE 19808 (US). SELBY, Thomas, Paul [US/US]; 116 Hunter Court, Wilmington, DE 19808 (US). STEVENSON, Thomas, Martin [US/US]; 103 Iroquois Court, Newark, DE 19702 (US).

(74) Agente: HEISER, David, E.; E.I. du Pont de Nemours and Company, Legal Patent Records Center, 4417 Lancaster Pike, Wilmington, DE 19805 (US)

(81) Estados Designados (nacional): AB, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (regional): patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Eurasiática (AM, AZ, BY, ,KG, KZ, MD, RU, TJ, TM). Patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaración de acuerdo con la Regla 4.17:

- En cuanto a titulación del solicitante para aplicar y otorgarse una patente (Regla 4.17 (ii)) para las siguientes designaciones AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,

DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

- En cuanto a titulación del solicitante para reivindicar la prioridad de la solicitud temprana (Regla 4.17 (iii)) para todas las designaciones
- En cuanto a titulación del solicitante para reivindicar la prioridad de la solicitud temprana (Regla 4.17 (iii)) para todas las designaciones
- En cuanto a titulación del solicitante para reivindicar la prioridad de la solicitud temprana (Regla 4.17 (iii)) para todas las designaciones
- De inventoria (Regla 4.17 (iv)) solo para US

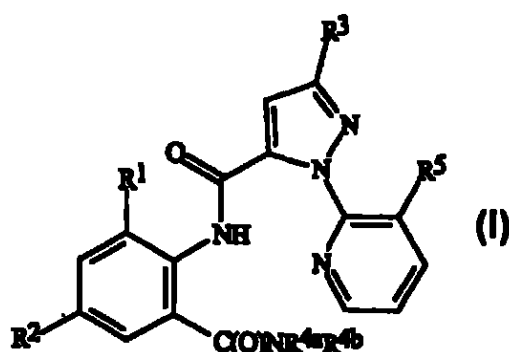
Publicado:

- con reporte de búsqueda internacional

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, referirse a la "guía de notas sobre códigos y abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada publicación regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: ANTRANILAMIDAS ARTROPODICIDAS

(57) Resumen: Esta Invención suministra compuestos de Fórmula I, sus N-Óxidos y sales adecuadas agrícolamente en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_{4a} , R_{4b} , y R_5 son como se definió en la descripción. También se describen los métodos para controlar plagas de invertebrados que comprende poner en contacto las plagas de invertebrados o su medio ambiente con una cantidad efectiva biológicamente de un compuesto de Fórmula 1 o una composición que comprende un compuesto de Fórmula 1.



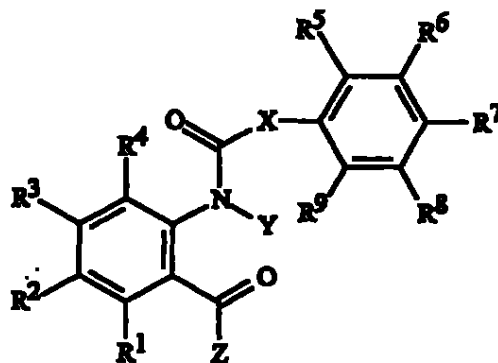
TITULO**ANTRANILAMIDAS ARTROPODICIDAS**ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con ciertas antranilamidas, sus N-óxidos, sales adecuadas agrícolamente y composiciones, y métodos de su uso para controlar pestes de invertebrados tales como artrópodos tanto en ambientes agronómicos y no agronómicos.

El control de las plagas de invertebrados tales como los artrópodos es extremadamente importante para lograr una eficiencia de cosecha alta. El daño por las plagas de invertebrados en cosechas agronómicas que crecen y son almacenadas pueden causar una reducción significativa en la productividad y por lo tanto resultar en costos incrementados al consumidor. El control de las plagas de invertebrados en la silvicultura, cosechas bajo invernadero, ornamentales, los cultivos de nodriza, productos de fibras y alimentos almacenados, material vivo, plantas de casa, y la salud pública y animal también son importantes. Muchos productos están

disponibles comercialmente para estos propósitos, pero la necesidad continua en cuanto a nuevos compuestos que sean más efectivos, menos costosos, menos tóxicos, y más seguros ambientalmente o que tengan diferentes modos de acción.

La NL 9202078 describe derivados de ácido N-ácido antranílico de fórmula i como insecticidas



i

En donde, Inter. Alia,

X es un enlace directo;

Y es H o alquilo con 1 a 6 carbonos;

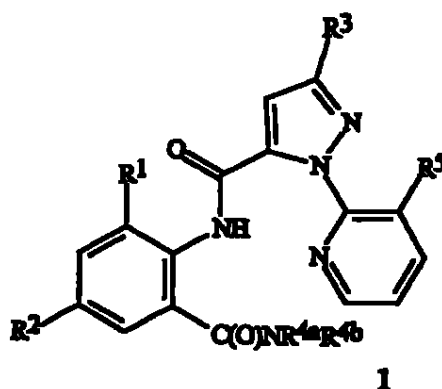
Z es NH₂, NH(alquilo con 1 a 3 carbonos) o N(alquilo con 1 a 3 carbonos)₂; y

000107

R^1 a R^9 son independientemente H, halógeno, alquilo con 1 a 6 carbonos, fenil, hidroxil, alcoxi con 1 a 6 carbonos o aciloxi con 1 a 7 carbonos.

RESUMEN DE LA INVENCION

Esta invención pertenece o se relaciona con un compuesto de fórmula 1, su N-óxido o una sal agrícola adecuada del compuesto.



En donde

R^1 es CH_3 , F, Cl o Br;

R^2 es F, Cl, Br, I o CF_3 ;

R^3 es CF_3 , Cl, Br o OCH_2CF_3 ;

R^4 es alquilo con 1 a 4 carbonos

R^5 es H o CH_3 ; y

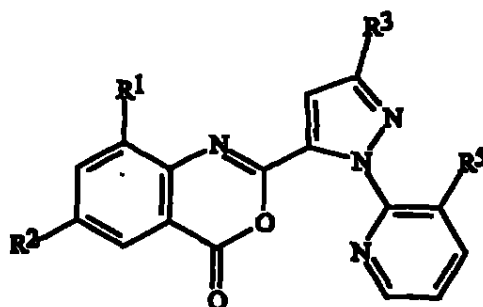
R^6 es Cl o Br.

Esta invención también pertenece a una composición para controlar una plaga de invertebrados que comprende una cantidad biológicamente efectiva de un compuesto de fórmula 1 y por lo menos un componente adicional seleccionado del grupo que consiste de tensoactivos, diluyentes sólidos y diluyentes líquidos. Esta invención también se relaciona con una composición que comprende una cantidad biológicamente efectiva de un compuesto de fórmula 1 y una cantidad efectiva de por lo menos un compuesto o agente biológicamente activo adicional.

Esta invención también pertenece a un método para controlar una plaga de invertebrados que consiste en colocar en contacto la plaga de invertebrados o su ambiente con una cantidad biológicamente efectiva de un compuesto de fórmula 1 (Por ejemplo, como una composición según se describe aquí). Esta invención también se relaciona con tal método en donde la plaga de invertebrados o su ambiente se pone en contacto con una cantidad biológicamente efectiva de un compuesto de fórmula 1 o una composición que comprende un compuesto de fórmula 1 y una cantidad biológicamente efectiva de por

lo menos un compuesto o agente adicional para controlar plagas de invertebrados.

Esta invención se relaciona adicionalmente con un compuesto de benzooxazinona de fórmula 2



2

En donde

R¹ es CH₃, F, Cl o Br;

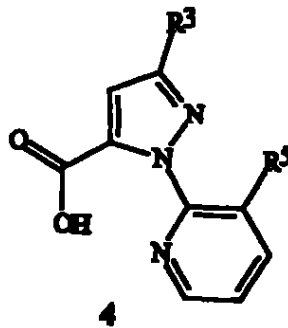
R² es F, Cl, Br, I o CF₃;

R³ es CF₃, Cl, Br o OCH₂CF₃; y

R⁵ es Cl o Br;

El cuál es útil como un intermediario sintético para preparar un compuesto de fórmula 1.

Esta invención también se relaciona con un compuesto de ácido pirazolecarboxílico de fórmula 4.



En donde

R^3 es CF_3 , Cl, Br o OCH_2CF_3 ; y

R^5 es Cl o Br;

El cual es útil como un intermediario sintético para preparar un compuesto de fórmula 1.

DETALLES DE LA INVENCION

En lo anteriormente mencionado, el término "alquilo", usado también como palabra compuesta tal como "alquiltio" o "haloalquilo" incluye alquilo de cadena recta o ramificada, tal como, metilo, etilo, N-propilo, i-

propilo, o isómeros de butilo diferente. Una persona versada en la materia podrá darse cuenta de que no todos los heterociclos que contienen nitrógeno pueden formar N-óxidos ya que el nitrógeno requiere un par solo disponible para la oxidación del óxido; una persona versada en la materia reconocerá aquellos heterociclos que contienen Nitrógeno que pueden formar N-óxidos. Una persona versada en la materia también reconocerá que las aminas terciarias pueden formar N-óxidos. Los métodos sintéticos para la preparación de N-óxidos de los heterociclos y las aminas terciarias son bien conocidos por aquellos versados en la técnica incluyendo la oxidación de heterociclos y de aminas terciarias con ácidos peroxi tales como ácido peracético y ácido M-cloroperbenzoico (MCPBA), peróxido de hidrógeno, hidroperóxidos de alquilo tales como hidroperóxido de t-butilo, perborato de sodio, y dioxiranos tales como dimetildioxirano. Estos métodos para la preparación de N-óxidos han sido descritos extensamente y revisados en la literatura, ver por ejemplo: T. L. Gilchrist in *Comprehensive Organic Synthesis*, vol. 7, pp 748-750, S. V. Ley, Ed., Pergamon Press; M. Tisler and B. Stanovnik in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, vol. 3, pp 18-20, A. J. Boulton and A. McKillop, Eds. , Pergamon Press;

M. R. Grimmett and B. R. T. Keene in *Advances in Heterocyclic Chemistry*, vol. 43, pp 149-161, A. R. Katritzky, Ed. , Academic Press; M. Tisler and B. Stanovnik in *Advances in Heterocyclic Chemistry*, vol. 9, pp 285-291, A. R. Katritzky and A. J. Boulton, Eds. , Academic Press; and G. W. H. Cheeseman and E. S. G. Werstiuk in *Advances in Heterocyclic Chemistry*, vol. 22, pp 390-392, A. R. Katritzky and A. J. Boulton, Eds. , Academic Press.

Compuestos de esta invención pueden existir como uno o más estereoisómeros. Los diferentes estereoisómeros incluyen enantiómeros, diasterómeros, atropisómeros e isómeros geométricos. Una persona versada en la materia apreciará que un estereoisómero puede ser mas activo y/o puede exhibir efectos beneficiosos cuando es enriquecido en relación con otros estereoisómeros o cuando es separado de otro estereoisómero(s). Adicionalmente, el artesano versado en la técnica conoce como separar, enriquecer, y/o preparar de manera selectiva dichos estereoisómeros. De acuerdo con lo anterior, la presente invención comprende compuestos seleccionados de la fórmula 1, N-óxidos y sales agrícolamente adecuadas de los mismos. Los compuestos de la invención pueden estar

presentes como una mezcla de estereoisómeros, estereoisómeros individuales, o como una forma activa óptimamente.

Las sales de los compuestos de la invención incluyen sales de adición-ácido con ácidos inorgánicos u orgánicos tales como el ácido hidrobromico, hidroclicrico, nítrico, fosfórico, sulfúrico, acético, butírico, fumárico, láctico, maléico, masónico, oxálico, propiónico, salicílico, tartárico, 4-tuolsulfónico o valérico.

Los compuestos preferidos por razones de costo, facilidad de síntesis y/o eficacia biológica son:

Los compuestos 1 preferidos de fórmula 1 en donde R^{4a} es alquilo con 1 a 4 carbonos y R^{4b} es H; o R^{4a} es CH_3 y R^{4b} es CH_3 .

Los compuestos 2 preferidos del preferido 1 en donde R^5 es Cl.

Los compuestos preferidos 3 del preferido 2 en donde R^{4a} es CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$ o $C(CH_3)_3$.

Los compuestos 4 preferidos del preferido 3 en donde R^2 es Cl o Br.

Los compuestos 5 preferidos del preferido 4 en donde R^1 es CH_3 .

Los compuestos 6 preferidos del preferido 4 en donde R^1 es Cl.

Los compuestos 7 de la Fórmula 1 en donde R^1 es CH_3 , Cl o Br; R^2 es F, Cl, Br, I o CF_3 ; R^3 es CF_3 , Cl o Br; R^{4a} es alquilo con 1 a 4 carbonos; R^{4b} es H; y R^5 es Cl o Br.

Específicamente preferido es un compuesto de Fórmula 1 seleccionado del grupo que consiste de:

El compuesto de Fórmula 1 en donde R^1 es CH_3 , R^2 es Br, R^3 es CF_3 , R^{4a} es $CH(CH_3)_2$, R^{4b} es H, y R^5 es Cl;

El compuesto de fórmula 1 en donde R^1 es CH_3 , R^2 es Br, R^3 es CF_3 , R^{4a} es CH_3 , R^{4b} es H, y R^5 es Cl;

El compuesto de Fórmula 1 en donde R^1 es CH_3 , R^2 es Br, R^3 es Br, R^{4a} es $CH(CH_3)_2$, R^{4b} es H, y R^5 es Cl; °

El compuesto de Fórmula 1 en donde R^1 es CH_3 , R^2 es Br, R^3 es Br, R^{4a} es CH_3 , R^{4b} es H, y R^5 es Cl; °

El compuesto de Fórmula 1 en donde R^1 es CH_3 , R^2 es Br, R^3 es Br, R^{4a} es $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, R^{4b} es H, y R^5 es Cl; °

El compuesto de Fórmula 1 en donde R^1 es CH_3 , R^2 es Cl, R^3 es CF_3 , R^{4a} es CH_3 , R^{4b} es H, y R^5 es Cl; °

El compuesto de Fórmula 1 en donde R^1 es CH_3 , R^2 es Cl, R^3 es Br, R^{4a} es $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, R^{4b} es H, y R^5 es Cl; °

El compuesto de Fórmula 1 en donde R^1 es CH_3 , R^2 es Cl, R^3 es Br, R^{4a} es CH_3 , R^{4b} es H, y R^5 es Cl; °

El compuesto de Fórmula 1 en donde R^1 es CH_3 , R^2 es Cl, R^3 es Cl, R^{4a} es $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, R^{4b} es H, y R^5 es Cl; °

El compuesto de Fórmula 1 en donde R^1 es CH_3 , R^2 es Cl, R^3 es Cl, R^{4a} es CH_3 , R^{4b} es H, y R^5 es Cl; °

El compuesto de Fórmula 1 en donde R^1 es CH_3 , R^2 es Cl, R^3 es OCH_2CF_3 , R^{4a} es $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, R^{4b} es H, y R^5 es Cl; °

El compuesto de Fórmula 1 en donde R^1 es CH_3 , R^2 es Cl , R^3 es OCH_2CF_3 , R^{4a} es CH_3 , R^{4b} es H , y R^5 es Cl ; °

El compuesto de la Fórmula 1 en donde R^1 es Cl , R^2 es Cl , R^3 es Br , R^{4a} es CH_3 , R^{4b} es H , y R^5 es Cl ; y

El compuesto de la fórmula 1 en donde R^1 es CH_3 , R^2 es Cl , R^3 es OCH_2CF_3 , R^{4a} es CH_3 , R^{4b} es H , y R^5 es Cl ; °

Las composiciones preferidas de la presente invención son aquellas que comprenden los compuestos preferidos anteriores. Los métodos preferidos de uso de aquellos involucran los compuestos preferidos anteriores.

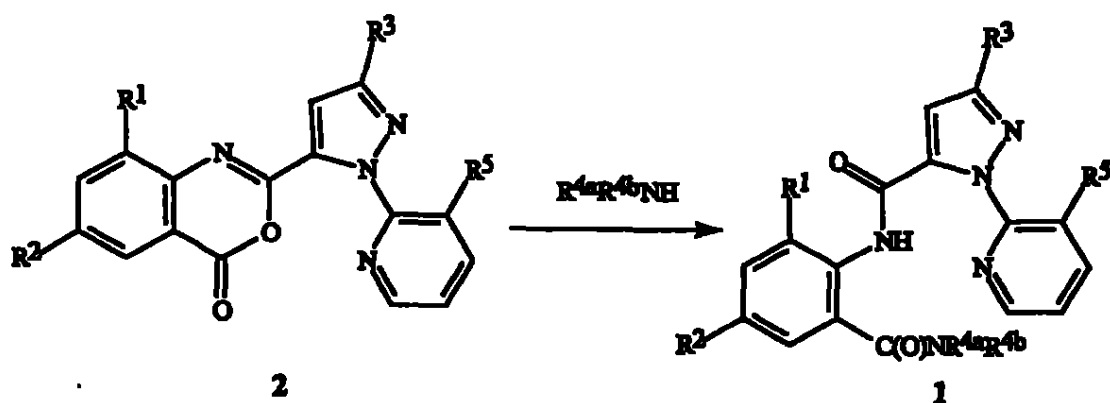
Como nota son compuestos de Formula 1, 2 y 4 en donde R^1 es CH_3 , Cl o Br ; R^2 es F , Cl , Br , I , o CF_3 ; R^3 es CF_3 , Cl o Br ; R^4 es alquilo de 1 a 4 carbonos; R^{4b} es H ; y R^5 es Cl o Br .

Los compuestos de Fórmula 1 pueden ser preparados por uno o mas de los siguientes métodos y variaciones como se describió en los esquemas 1-11. Las definiciones de R^1 , R^2 , R^3 , R^{4a} , R^{4b} , y R^5 en los compuestos de Fórmulas 1-24 que siguen son como se definió anteriormente en el

resumen de la invención al menos que se indique otra cosa.

Los compuestos de Fórmula 1 pueden ser preparados por la reacción de benzoxazinonas de Fórmula 2 con aminas de alquilo de 1 a 4 carbonos como se describe en el esquema 1.

Esquema 1



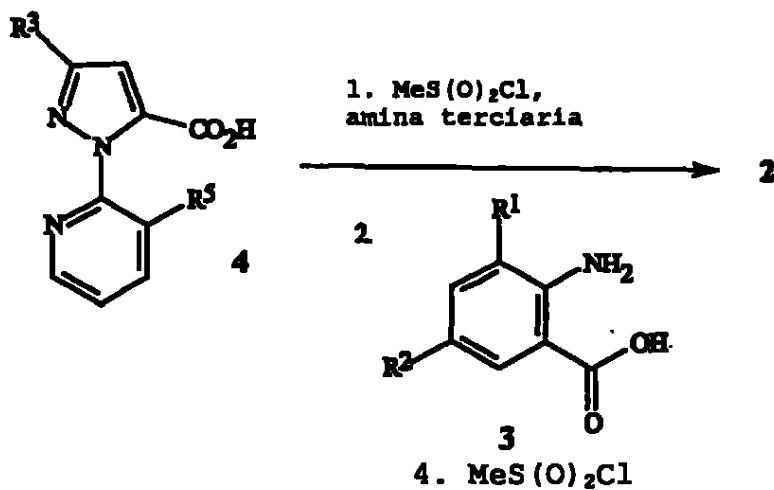
La reacción puede correrse de una manera nítida o en una variedad de disolventes adecuados incluyendo tetrahidrofurano, dietil éter, diclorometano o cloroformo con temperaturas óptimas que varían desde temperatura ambiente a temperatura de reflujo del disolvente. La reacción general de benzoxazinonas con aminas para producir antranilamidas está bien documentada en la

literatura química. Pero una revisión de la química de las benzoxazinonas ver Jakobsen et al., *Biorganic and Medicinal Chemistry* 2000, 8, 2095-2103 y referencias citadas en ella. Ver también G. M. Coppola, J. *Heterocyclic Chemistry* 1999, 36, 563-588.

Benzoxazinonas de Fórmula 2 pueden ser preparadas por una variedad de métodos. Dos métodos que son especialmente útiles se detallan en los esquemas 2-3. En el esquema 2, una benzoxazinona de Fórmula 2 es preparado directamente por medio del acoplamiento de un ácido pirazolecarboxílico de Fórmula 4 con un ácido antranílico de Fórmula 3.

Esquema 2

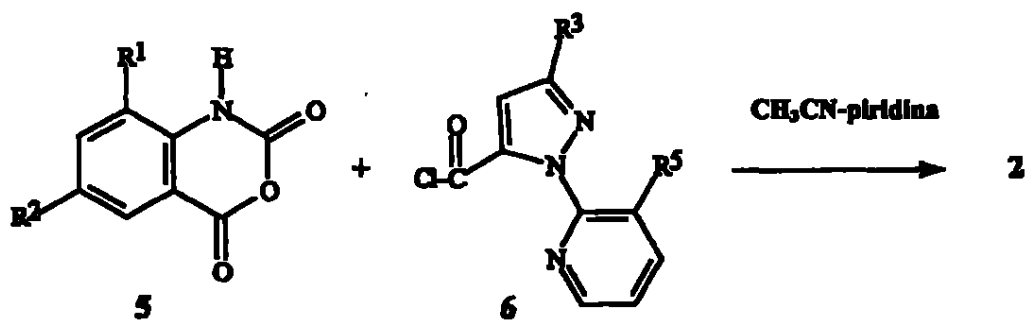
3. Amina Terciaria



Esta involucra la adición secuencial de cloruro metanesulfonilo en la presencia de una amina terciaria tal como trietilamina o piridina a un ácido pirazolcarboxílico de Fórmula 4, seguido por la adición de un ácido antranílico de Fórmula 3, seguido por una segunda adición de amina terciaria y cloruro metanesulfonilo. Este método generalmente proporciona buen producto de benzoxazinona y es ilustrado con mayor detalle en el ejemplo 1.

El esquema 3 ilustra una preparación alternativa para las benzoxazinonas de Fórmula 2 que involucran el acoplamiento de un cloruro ácido de pirazol de Fórmula 6 con un anhídrido isatóico de Fórmula 5 para suministrar la benzoxazinona directamente.

Esquema 3

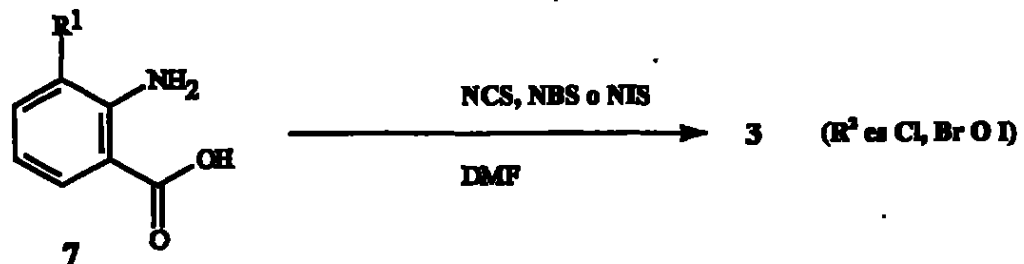


000129

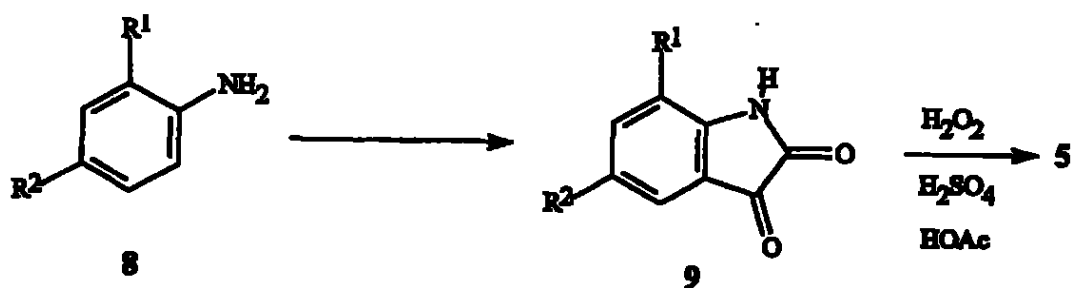
120

Solventes tales como piridina/acetonitrilo son adecuados para esta reacción. Los cloruros ácidos de la fórmula 6 están disponibles de los ácidos correspondientes de la fórmula 4 por métodos conocidos tales como clorinación con cloruro de tionil o cloruro de oxalilo.

Los ácidos antranílicos de Fórmula 3 están disponibles por medio de una variedad de métodos conocidos. Muchos de estos compuestos son conocidos. Como se muestra en el esquema 4, ácidos antranílicos que contienen un R² sustituyente de cloro, bromo o yodo pueden ser preparados directamente por halogenación de un ácido antranílico no sustituido de Fórmula 7 con N-clorosuccinimida (NCS), N-bromosuccinimida (NBS) o N-yodosuccinimida (NIS) respectivamente en solventes tales como N,N-dimetilformamida (DMF) para producir el ácido sustituido correspondiente de Fórmula 3.

Esquema 4

La preparación de anhidridos isatólicos de Fórmula 5 pueden ser descubiertos a partir de isatinas de Fórmula 9 como se describe en el esquema 5.

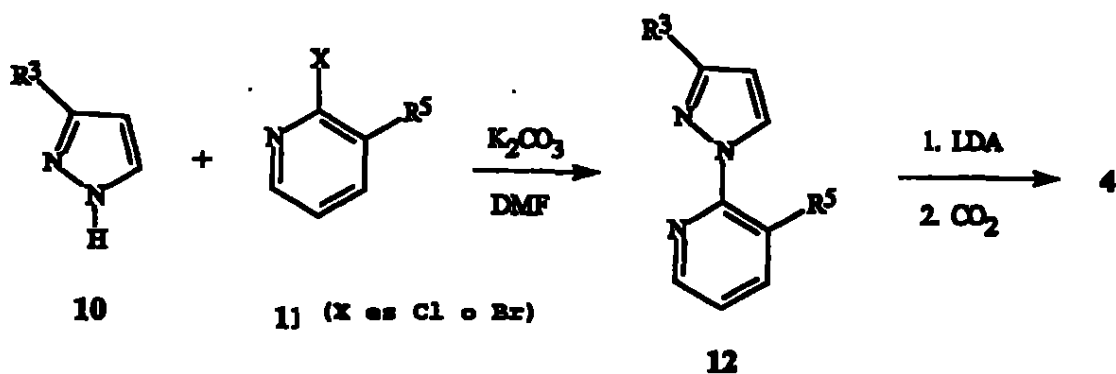
Esquema 5

Las isatinas de fórmula 9 están disponibles a partir de anilinas derivadas de fórmula 9 siguiendo los procedimientos de la literatura tal como F. D. Popp, Adv.

Heterocycl. Chem. 1975, 18, 1-58 y J. F. M. Da silva et al., *Journal of the Brazilian Chemical Society* 2001, 12(3), 273-324. La oxidación de isatinas 9 con peroxide de Hidrógeno generalmente producen Buenos productos del anhídrido isatóico correspondiente 5 (G. Reissenweber and D. Mangold, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1980, 19, 222-223). Anhídridos isatóicos están también disponibles a partir de ácidos antranílicos 3 por medio de varios procedimientos conocidos que involucran la reacción de 3 con fosgeno o un equivalente fosgeno.

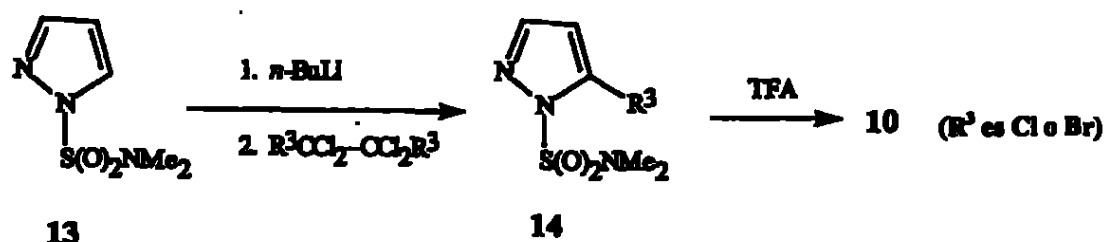
Los ácidos pirazolecarboxílicos de Fórmula 4 pueden ser preparados por el método mencionado en el esquema 6.

Esquema 6



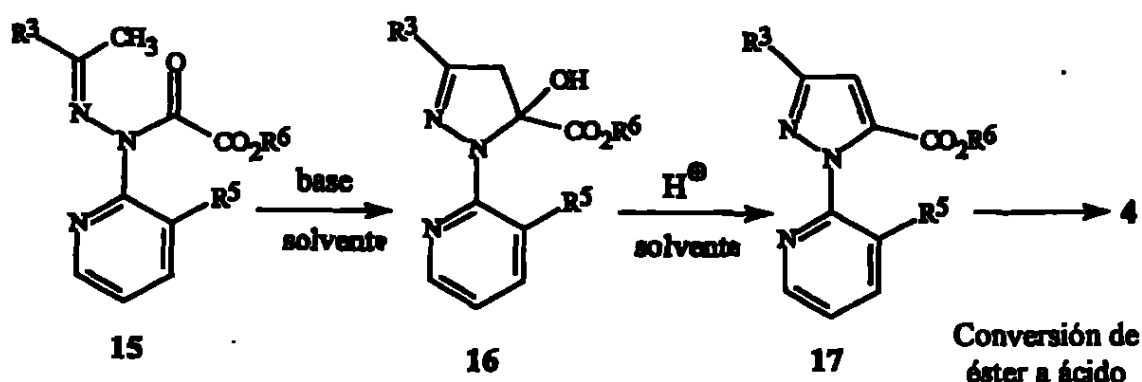
La reacción de pirazol 10 con un 2,3 dihalopiridina de Fórmula 11 proporciona buenos productos del 1-piridilpirazol 12 con una buena especificidad de la regioquímica deseada. La metalación de 12 con disopropilamina de litio (LDA) seguido por el calado de la sal de litio con dióxido de carbono proporciona el ácido pirazolecarboxílico de Fórmula 4. Los detalles procedimentales para este método se suministran en los ejemplos 1,3 y 5.

Los pirazoles de partida 10 en donde R^3 es CF_3 , Cl, o Br son compuestos conocidos. El pirazole 10 en donde R^3 es CF_3 está disponible comercialmente. Los pirazoles 10 en donde R^3 es Cl o Br pueden ser preparados por procedimientos de la literatura (H. Reimlinger y A. Van Overstraeten, *Chem. Ber.* 1966, 99(10), 3350-7). Un útil método alternativo para la preparación de 10 en donde R^3 es Cl o Br se ilustra en el esquema 7.

Esquema 7

La metalación del pirazol de sulfamoilo 13 con *n*-butillitium seguido por la halogenación directa del anión con hexacloroetano (para R³ siendo Cl) o 1,2-dibromotetracloroetano (para R³ siendo Br) proporciona los derivados halogenados 14. La remoción del grupo sulfamoilo con ácido trifluoroacético (TFA) a temperatura ambiente procede limpiamente y en una buena producción para proporcionar los pirazoles 10 en donde R³ es Cl o Br respectivamente. Detalles experimentales adicionales se describen en los ejemplos 3 y 5.

Como una alternativa al método ilustrado en el esquema 6, los ácidos pirazolecarboxílicos de Fórmula 4 en donde R³ es CF₃ pueden también ser preparados por el método descrito en el esquema 8.

Esquema 8

La reacción de un compuesto de Fórmula 15 en donde R^6 es alquilo con 1 a 4 carbonos con una base adecuada en un disolvente orgánico adecuado proporciona el producto ciclizado de fórmula 16 después de la neutralización con un ácido tal como el ácido acético. La base adecuada puede ser, por ejemplo pero no está limitado a, hidruro de sodio, t-butoxido de potasio, dimetil sodio ($\text{CH}_3\text{S}(\text{O})\text{CH}_2^-\text{Na}^+$), metal alcalino, (tales como litio, sodio o potasio) carbonatos o hidróxidos, tetraalquilo (tales como metil, etil o butil) fluoruros de amonio o hidróxidos, o 2-tert-butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetil-perhidro-1,3,2-diazafosfonina. El solventes orgánico adecuado puede ser, por ejemplo sin estar limitado, acetona, acetonitrilo, tetrahidrofurano,

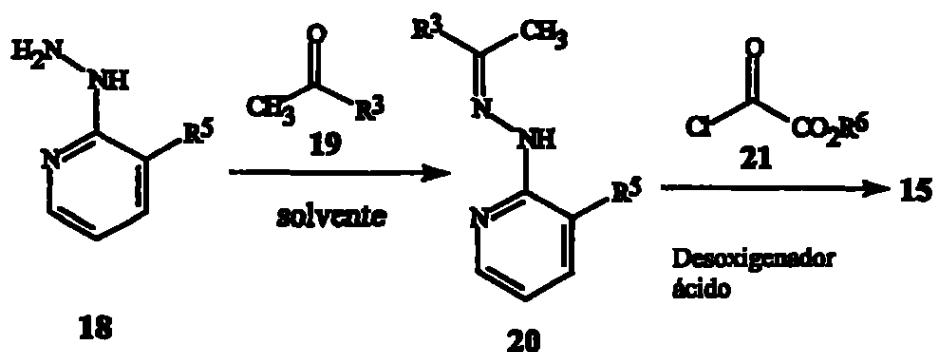
diclorometano, dimetilsulfóxido, o N,N-dimetilformamida. La reacción de ciclización es conducida usualmente en un rango de temperatura entre 0 a 120°C. Los efectos del disolvente, base, temperatura y el tiempo de adición son todos interdependientes, y la escogencia de las condiciones de reacción son importantes para minimizar la formación de productos colaterales. Una base preferida es el fluoruro de tetrabutilamonio.

La deshidratación del compuesto de fórmula 16 para dar el compuesto de Fórmula 17, seguido por la conversión de éster carboxílico a ácido carboxílico, proporciona el compuesto de fórmula 4. La deshidratación es efectuada por tratamiento con una cantidad catalítica de un ácido adecuado. Este ácido catalítico puede ser, por ejemplo sin estar limitado, ácido sulfúrico. La reacción es conducida generalmente usando un disolvente orgánico. Una persona versada en la técnica podrá darse cuenta, que las reacciones de deshidratación pueden ser conducidas en una variedad amplia de disolventes en un rango de temperatura generalmente entre cerca de 0 a 200° C, más preferiblemente entre 0 a 100° C). Para la deshidratación en el método del esquema 8, un disolvente que comprende ácido acético y temperaturas cerca de 65° son las

preferidas. Compuestos de éster carboxílicos pueden ser convertidos a compuestos de ácido carboxílico por numerosos métodos incluyendo la ruptura nucleofílica bajo condiciones anhidrosas o los métodos hidrolíticos que involucran el uso sea de ácidos o bases (ver T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Síntesis*, 2nd ed., John Wiley & Sons, Inc., New Cork, 1991, pp 224-269 para una revisión de los métodos) Para el método del esquema 8, los métodos hidrolíticos catalizados por base son los preferidos. Las bases adecuadas incluyen los hidróxidos de metal alcalino (tales como litio, sodio o potasio). Por ejemplo, el éster puede ser disuelto en una mezcla de agua y un alcohol tal como etanol. Luego del tratamiento con hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, el éster es saponificado para suministrar la sal de sodio o de potasio del ácido carboxílico. La acidificación con un ácido fuerte, tal como el ácido clorhídrico o el ácido sulfúrico, proporciona el ácido carboxílico de la Fórmula 4. El ácido carboxílico puede ser aislado por métodos conocidos por aquellos versados en la técnica incluyendo cristalización, extracción y destilación.

Los compuestos de Fórmula 15 pueden ser preparados por el método descrito en el esquema 9.

Esquema 9

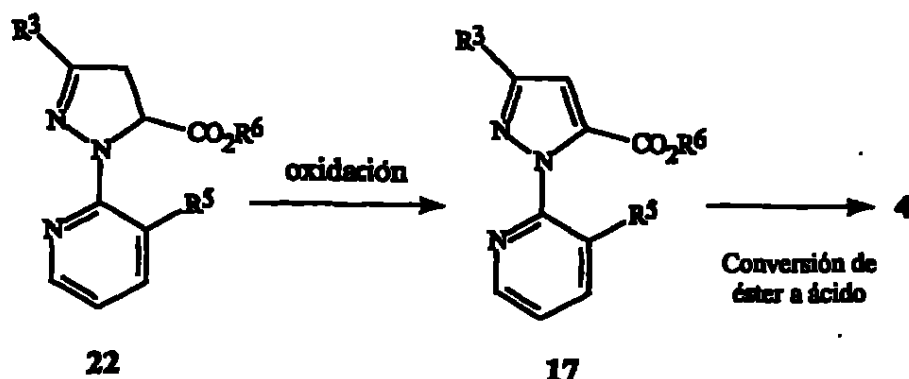


En donde R^3 es CF_3 y R^6 es alquilo con 1 a 4 carbonos.

El tratamiento de un compuesto de hidracina de Fórmula 18 con una cetona de Fórmula 19 en un solvente tales como agua, metanol o ácido acético dada la hidrazona de Fórmula 20. Una persona versada en la técnica reconocerá que esta reacción puede requerir catálisis por un ácido opcional o también puede requerir temperaturas dependiendo del patrón molecular de la hidrazona de Fórmula 20. La reacción de la hidrazona de Fórmula 20 con el compuesto de Fórmula 21 en un solvente orgánico

adecuado tal como, por ejemplo pero sin limitarse, diclorometano o tetrahidrofurano en la presencia de un desoxidante ácido tal como trietilamina suministra el compuesto de Fórmula 15. La reacción es usualmente conducida a una temperatura entre cerca de 0 a 100° C. Los detalles experimentales adicionales para el método del esquema 9 se ilustra en el ejemplo 7. Los compuestos de hidracina de la fórmula 18 pueden ser preparados por métodos estándar, al como poner en contacto el compuesto halo correspondiente de Fórmula 11 con la hidracina.

O una alternativa al método ilustrado en el esquema 6, los ácidos pirazolcarboxílicos de Fórmula 4 en donde R³ es Cl o Br pueden también ser preparados por el método descrito en el esquema 10.

Esquema 10

En donde R⁶ es un alquilo de 1 a 4 carbonos.

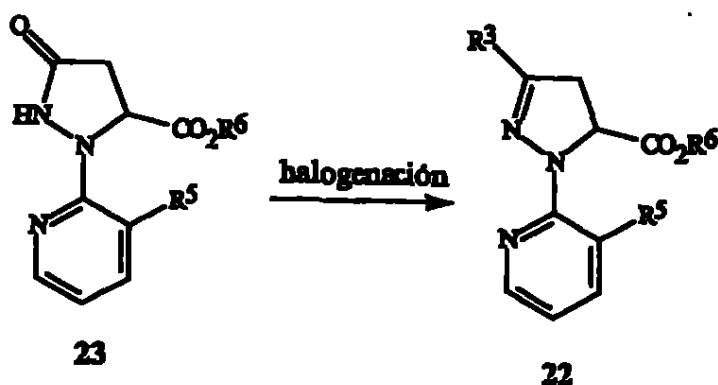
La oxidación del compuesto de Fórmula 22 opcionalmente en la presencia de ácido para dar el compuesto de Fórmula 17 seguido por la conversión de la función éster carboxílico al ácido carboxílico suministra el compuesto de Fórmula 4. El agente oxidante puede ser peróxido de hidrógeno, peróxidos orgánicos, persulfato de potasio, persulfato de sodio, persulfato de amonio, monopersulfato de potasio (es decir, Oxono[®]) o permanganato de Potasio. Para obtener una conversión completa, por lo menos un agente oxidante contra el compuesto de Fórmula 22 debería ser usado, preferiblemente entre cerca de uno a dos equivalentes. Esta oxidación es típicamente llevada a cabo en la presencia de un disolvente. El disolvente

puede ser un éter, tal como tetrahidrofurano, p-dioxano similar, un éster orgánico tal como acetato de etilo, carbonato de dimetilo o similar, o un orgánico aprótico polar tal como N,N-dimetilformamida, acetonitrilo o similares. Los ácidos adecuados para la etapa de oxidación incluyen los ácidos inorgánicos, tales como ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido benzoico y similares. El ácido, cuando es usado, debería ser usado en equivalentes mayores de 0.1 contra los compuestos de la fórmula 22. Para obtener la conversión completa, uno a cinco equivalentes de ácido pueden ser usados. El oxidante preferido es un persulfato de potasio y la oxidación se lleva a cabo preferiblemente en la presencia de ácido sulfúrico. La reacción puede ser llevada a cabo mezclando el compuesto de Fórmula 22 en el disolvente deseado, y sí es usado, el ácido. El oxidante puede ser agregado a una velocidad conveniente. La temperatura de reacción es variada típicamente desde 0° C hasta el punto de ebullición del disolvente para obtener un tiempo de reacción razonable para completar la reacción, preferiblemente menos de 8 horas. El producto deseado, un compuesto de Fórmula 17 puede ser aislado por métodos conocidos por aquellos versados en la técnica, incluyendo

la cristalización, extracción y destilación. Los métodos adecuados para convertir el éster de Fórmula 17 a ácido carboxílico de Fórmula 4 ya se han descrito para el esquema 8. Detalles experimentales adicionales para el método del esquema 10 son ilustrados en los ejemplos 8 y 9.

Los compuestos de Fórmula 22 pueden ser preparados de los compuestos correspondientes de Fórmula 23 como se muestra en el esquema 11.

Esquema 11



En donde R⁶ es alquilo de 1 a 4 carbonos.

El tratamiento de un compuesto de Fórmula 23 con un reactivo halogenante, usualmente en la presencia de un disolvente, proporciona el compuesto halo correspondiente de Fórmula 22. Los reactivos halogenantes que pueden ser usados incluyen oxihaluros fosforosos, trihaluros fosforosos, pentahaluros fosforosos, cloruro de tionilo, dihalotrialquilo fosforanos, dihalodifenilfosforanos, cloruro de oxalilo y fosgeno. Los preferidos son los oxihaluros fosforosos y los pentahaluros fosforosos. Para obtener una conversión completa, por lo menos 0,33 equivalentes de oxihaluros fosforosos contra el compuesto de Fórmula 23 deben ser usados, preferiblemente entre cerca de 0,33 a 1,2 equivalentes. Para obtener la conversión completa, por lo menos 0,20 equivalentes de pentahaluros fosforosos contra el compuesto de Fórmula 23 debe ser usado. Preferiblemente entre cerca de 0,20 a 1,0 equivalentes. Los compuestos de Fórmula 23 en donde R⁶ es alquilo C₁-C₄ son los preferidos para esta reacción. Los disolventes típicos para esta halogenación incluye los alcanos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, clorobutano y similares, disolventes aromáticos, tales como benceno, xileno, clorobenceno y similares, éteres, tales como tetrahidrofurano, p-dioxano, dietil éter, y similares, y disolventes

apróticos polares tales como acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, y similares. Opcionalmente, una base orgánica, tal como trietilamina, piridina, N,N-dimetilanilina o similares, pueden ser agregados. La adición de un catalizador, tal como N,N-dimetilformamida, también es una opción. El preferido es el proceso en el cual el disolvente es acetonitrilo y base esta ausente. Típicamente, ni una base ni un catalizador se requiere cuando el disolvente acetonitrilo es usado. El proceso preferido es conducido por medio de mezclar el compuesto de Fórmula 23 en acetonitrilo. El reactivo halogenante es entonces agregado durante un tiempo conveniente, y la mezcla es entonces mantenida a la temperatura deseada hasta que las reacciones se han completado. La temperatura de reacción es típicamente entre 20° C el punto de ebullición del acetonitrilo, y el tiempo de reacción típicamente es menor a 2 horas. La masa de reacción es entonces neutralizada con una base inorgánica, tal como bicarbonato de sodio, hidróxido de sodio, y similares, o una base orgánica, tal como el acetato de sodio. El producto deseado, un compuesto de Fórmula 22, puede ser aislado por los métodos conocidos por aquellos versados en la técnica, incluyendo cristalización, extracción y destilación.

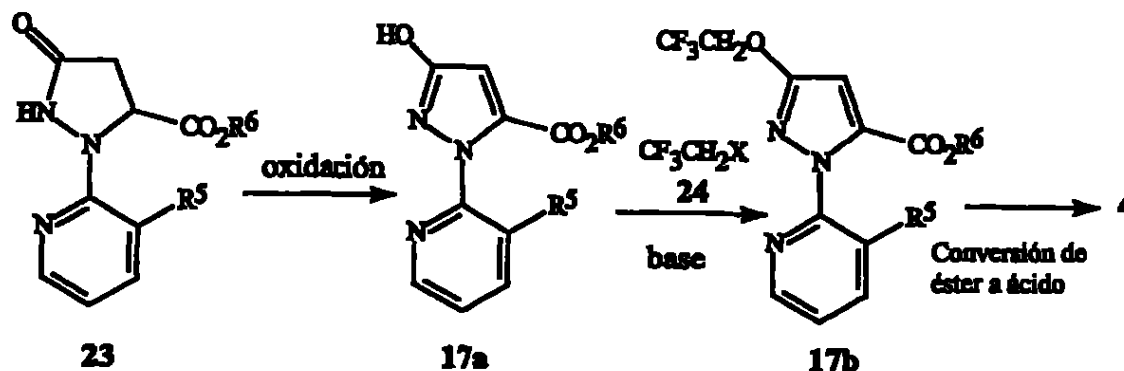
Alternativamente, los compuestos de Fórmula 22 en donde R^3 es Br o Cl pueden ser preparados por tratamiento de los compuestos correspondientes de Fórmula 22 en donde R^3 es diferente a halógeno (Por ejemplo, Cl para hacer la Fórmula 22 donde R^3 es Br) o un grupo sulfonato tal como p-toluenesulfonato, benzenesulfonato y metanosulfonato con bromuro de hidrógeno o cloruro de hidrogeno, respectivamente. Por este método el halógeno R^3 o el sustituyente de sulfonato en la Fórmula 22 en el compuesto de partida de Fórmula 22 es reemplazado con Br o Cl a partir de bromuro de hidrógeno o cloruro de hidrógeno respectivamente. La reacción es conducida en un disolvente adecuado tal como dibromometano, diclorometano o acetonitrilo. La reacción puede ser conducida en o cerca de la presión atmosférica o por encima de la presión atmosférica en una vasiija de presión. Cuando R^3 en el compuesto de partida de Fórmula 22 es un halógeno tal como Cl, la reacción se conduce preferiblemente de tal manera que el haluro de hidrógeno generado a partir de las reacciones es removido por rociado o cualquier otro medio adecuado. La reacción puede ser conducida entre cerca de 0 a 100° C, más convenientemente cerca de

la temperatura ambiente (Por ejemplo, cerca de 10 a 40° C), y más preferiblemente entre cerca de entre cerca de 20 as 30°C. La adición de un catalizador de ácido Lewis (tal como tribromuro de aluminio para preparar Fórmula 22 en donde R³ es Br) puede facilitar la reacción. El producto de Fórmula 22 es aislado por los métodos usuales conocidos por aquellos versados en la técnica, incluyendo extracción, destilación y cristalización. Detalles adicionales para este proceso se ilustran en el Ejemplo 10.

Los compuestos de partida de Fórmula 22 en donde R³ es Cl o Br pueden ser preparados a partir de compuestos correspondientes de Fórmula 23 como se describió ya. Los compuestos de partida de Fórmula 22 en donde R³ es un grupo sulfonato también similarmente pueden ser preparados a partir de compuestos correspondientes de Fórmula 23 por métodos estándar tales como tratamiento con un cloruro de sulfonilo (Por ejemplo, cloruro de p-toluenesulfonilo) y base tal como una amina terciaria (Por ejemplo, trietilamina) en un disolvente adecuado tal como el diclorometano; detalles adicionales para este proceso se ilustran en el Ejemplo 11.

Como una alternativa al método ilustrado en el Esquema 6, los ácidos pirazolcarboxílico de Fórmula 4 en donde R^3 es OCH_2CF_3 pueden también ser preparados por el método descrito en el Esquema 12.

Esquema 12



En donde R^6 es alquilo C_1-C_4 , y X es un grupo de saliente.

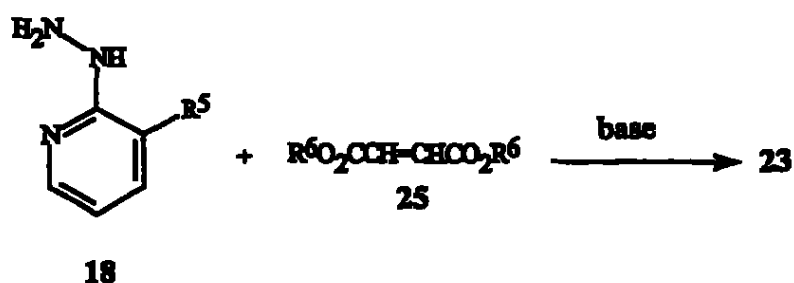
En este método, en lugar de estar halogenado como se muestra en el Esquema 11, el compuesto de Fórmula 23 es oxidado al compuesto de Fórmula 17a. las condiciones de

reacción para esta oxidación son como se describió ya para la conversión del compuesto de Fórmula 22 al compuesto de Fórmula 17 en el Esquema 10.

El compuesto de Fórmula 17a es entonces alquilado para formar el compuesto de Fórmula 17b por medio de poner en contacto con un agente alquilante $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{X}$ (24) en la presencia de una base. En el agente alquilante 24, X es un grupo saliente de reacción nucleofílica tal como el halógeno (Por ejemplo Br, I), $\text{OS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ (metanosulfonato), $\text{OS}(\text{O})_2\text{CF}_3$, $\text{OS}(\text{O})_2\text{Ph-p-CH}_3$ (p-toluenosulfonato), y similares; el metanosulfonato trabaja bien. La reacción conducida en la presencia de por lo menos un equivalente de una base. Las bases adecuadas incluyen las bases inorgánicas, tal como carbonatos e hidróxidos de metal alcali (tal como litio, sodio o potasio) y bases orgánicas, tal como trietilamina, diisopropiletilamina y 1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno. La reacción es conducida generalmente en un disolvente, que puede comprender alcoholes tal como metanol y etanol, alcanos halogenados, tal como diclorometano, disolventes aromáticos, tal como el benceno, tolueno o cloro benceno, éteres, tal como tetrahydrofurano, y disolventes

apróticos polares, tal como el acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, y similares. Los alcoholes y disolventes apróticos polares son preferidos para ser usados con bases inorgánicas. El carbonato de potasio como base y acetonitrilo como disolvente son los preferidos. La reacción es conducida generalmente entre 0 a 150° C, con una condición más típica entre temperatura ambiente y 100° C. El producto de Fórmula 17b puede ser aislado por técnicas convencionales tales como extracción. El éster de Fórmula 17b puede entonces ser convertido en ácido carboxílico de Fórmula 4 por los métodos ya descritos para la conversión de Fórmula 17 a Fórmula 4 en el Esquema 8. Detalles experimentales adicionales para el método del Esquema 12 se ilustran en el Ejemplo 12.

Los compuestos de Fórmula 23 pueden ser preparados a partir de compuestos de Fórmula 18 como se describe en el Esquema 13.

Esquema 13

En donde R^6 es alquilo C_1-C_4 .

En este método, un compuesto de hidracina de Fórmula 18 se pone en contacto con un compuesto de Fórmula 25 (Un éster de fumarato o un éster de maleato o una mezcla de ellos puede ser usado) en la presencia de una base y un disolvente. La base es típicamente una sal de alcóxido de metal tal como metóxido de sodio, metóxido de potasio, etóxido de sodio, etóxido de potasio, Pert-butóxido de potasio, Pert-butóxido de litio y similares. Mayor a 0,5 equivalentes de base contra el compuesto de Fórmula 18 debería ser usado, preferiblemente entre 0,9 a 1,3 equivalentes. Mayor a 1,0 equivalentes del compuesto de Fórmula 25 debería ser usado, preferiblemente entre 1,0 a 1,3 equivalentes. Los disolventes próticos polares y

apróticos polares orgánicos pueden ser usados, tales como alcoholes, acetonitrilo, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo y similares. Los disolventes preferidos son los alcoholes tal como el metanol y etanol. Es especialmente preferido que el alcohol sea el mismo para hacer el éster de fumarato o el éster de maleato y la base de alcóxido. La reacción es conducida típicamente mezclando el compuesto de Fórmula 18 y la base en el disolvente. La mezcla puede ser calentada o enfriada con una temperatura deseada y el compuesto de Fórmula 25 agregado durante un periodo de tiempo. Típicamente las temperaturas de la reacción están entre 0° C y el punto de ebullición del disolvente usado. La reacción puede ser conducida bajo una presión mayor a la presión atmosférica para poder incrementar el punto de ebullición del disolvente. Las temperaturas entre cerca de a 90° C son generalmente las preferidas. El de adición que puede ser tan rápido como la transferencia de calor lo permita. Los tiempos de adición típicos están entre 1 minuto y 2 horas. La temperatura de reacción y el tiempo de adición óptimos varía dependiendo de las identidades de los compuestos de Fórmula 18 y Fórmula 25. Después de la adición, la mezcla de reacción puede ser mantenida durante un tiempo a la temperatura de reacción.

Dependiendo de la temperatura de reacción, el tiempo de sostenimiento requerido puede estar entre 0 a 2 horas. Los tiempos de sostenimiento típicos son entre 10 y 60 minutos. La masa reacción puede entonces acidificada agregando un ácido orgánico, tal como el ácido acético y similares, o un ácido inorgánico tal como el ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y similares. Dependiendo de las condiciones de reacción y los medios de aislamiento, en la función $-\text{CO}_2\text{R}^6$ en el compuesto de Fórmula 23 puede ser hidrolizada a $-\text{CO}_2\text{H}$; por ejemplo, la presencia de agua en la mezcla de reacción puede promover tal hidrólisis. Si el ácido carboxílico ($-\text{CO}_2\text{H}$) se forma, este puede ser convertido de nuevo a $-\text{CO}_2\text{R}^6$ en donde R^6 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ usando métodos esterificación bien conocidos en la técnica. El producto deseado, un compuesto de Fórmula 23, puede ser aislado por los métodos conocidos por aquellos versados en la técnica, tal como cristalización, extracción o destilación.

Se reconoce que algunos reactivos y condiciones de reacción descritos anteriormente para prepara los compuestos de fórmula 1 puede no ser compatibles con ciertas funcionalidades presentes en los intermedios. En

estos casos, la incorporación de secuencias de protección/desprotección o interconversión de grupos funcionales en la síntesis ayudara obtener los productos deseados. El uso y la escogencia de los grupos de protección puede ser evidente para aquellos versados en síntesis química (ver, por ejemplo, T.W. Greene y P.G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Síntesis*, 2nd ed.; Wiley: New Cork, 1991). Una persona versada en la técnica reconocerá que, en algunos casos, después de las introducción de un reactivo dado como se ha ilustrado en cualquier esquema individual puede ser necesario llevar a cabo etapas de rutina sintética no descritas en detalle para completar la síntesis de los compuestos de fórmula 1. Aquellos versados en la técnica reconocerán también que puede ser necesario llevar a cabo una combinación de etapas ilustradas en los esquemas anteriores para poder de otra manera que se este implicado por la secuencia particular presentada para preparar los compuestos de fórmula 1.

Se cree que una persona versada en la materia usando la descripción precedente puede utilizar la presente invención a su más alto grado. Los siguientes ejemplos

son, por lo tanto, contruidos como ilustrativos y no limitativos de la descripción de ninguna manera. Las etapas de los siguientes ejemplos lustran un procedimiento para cada etapa en una transformación sintética general, y el material de partida para cada etapa puede necesariamente no haber sido preparado por una corrida de preparación particular cuyo procedimiento se describe en otro ejemplo o etapas. Los porcentajes se dan en peso excepto para las mezclas de disolvente cromatográfico o en donde se indique de otra manera. Las partes y porcentajes para las mezclas de disolventes cromatográficos son en volumen o a menos que se indique de otra manera. El espectro ^1H RMN son reportados en ppm hacia mas delante de la tetrametilsilano; "s" significa sencillo, "d" significa doblete, "t" significa tripleta, "q" significa cuarteta, y "m" significa multiple, "dd" significa doble de dobletes, "dt" significa doblete de tripletas, y "br s" significa sencillo amplio.

EJEMPLO 1

Preparación de N-[4-cloro-2-metil-6-[[[1-metiletil) amino]carbonil]fenil]-1-(3-cloro-2-piridinil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida

Etapa A: Preparación de ácido 2-amino-3-metil-5-clorobenzoico

A una solución de ácido 2-amino-3-metilbenzoico (Aldrich, 15,0 g, 99,2 mmoles) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se agregó clorosuccinimida (13,3 g, 99,2 mmoles) y la mezcla de reacción fue calentada 100° C durante 30 minutos. El calor fue removido la reacción fue enfriada a temperatura ambiente y se le dejó permanecer durante la noche. La mezcla de reacción fue entonces vertida lentamente en hielo-agua (250 ml) para precipitar un sólido blanco. El sólido fue filtrado y lavado 4 veces con agua y luego retirado en acetato de tilo (900 ml). La solución de acetal de etilo fue secada sobre sulfato de magnesio, evaporada bajo presión reducida y el sólido residual fue

lavado con éter para proporcionar el intermedio deseado como un sólido blanco (3,9 g).

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 2,11 (s, 3H), 7,22 (s, 1H), 7,55 (s, 1H).

Etapas B: Preparación de 3-cloro-2-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il] piridina

A una mezcla de 2,3-dicloropiridina (99,0 g, 0,67 moles) y 3-(trifluorometil)-pirazol (83 g, 0,61 moles) en N,N-dimetilformamida seca (300 ml) se agregó carbonato de potasio (166,0 g 1,2 moles) y la reacción fue entonces calentada entre 110 a 125° C durante 48 horas. La reacción fue enfriada a 100° C y filtrada a través de un filtro diatomácea de Celita® ayudado para remover los sólidos. Se removi6 en el N,N-dimetilformamida y la dicloropiridina en exceso por destilación a presión atmosférica. La destilación del producto a presión reducida (p.e. 139-141° C, 7 mm) proporcionó el intermedio deseado como un aceite amarillo claro (113,4

g).

^1H RMN (CDCl_3) δ 6,78 (s, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,45 (d, 1H).

Etapa C: Preparación de ácido 1-(3-cloro-2-piridinil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico

A una solución de 3-cloro-2-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]piridina (por ejemplo el producto de pirazol de la etapa B) (105,0 g, 425 mmoles) en tetrahydrofurano seco (700 ml) a menos 75° C se agregó por medio de una cánula una solución a -30° C de diisopropilamida de litio (425 mmoles) en tetrahydrofurano seco (300 ml). La solución rojo profundo fue agitada durante 15 minutos, después de cuyo tiempo se hizo burbujear dióxido de carbono a una temperatura de -63° C hasta que la solución se volvió amarillo pálida y la exotermicidad cesó. La reacción fue agitada durante 2° minutos adicionales y luego calmada con agua (20 ml). El disolvente fue removido bajo presión reducida, y la mezcla de reacción

particionada entre éter y una solución de hidróxido de sodio acuoso al 0.5 N. Los extractos acuoso fueron lavados con éter (3x), filtrados a través de un filtro diatomáceo de Celita® auxiliar para remover los sólidos residuales y luego se acidificó a un pH de aproximadamente 4, en el cuyo punto un aceite naranja se formó. La mezcla acuosa fue agitada vigorosamente y se agregó ácido adicional para bajar el pH a 2,5-3. El aceite naranja se congeló en un sólido granular el cual fue filtrado lavado sucesivamente con agua y ácido clorhídrico al 1 N, y secado bajo vacío a 50° C para proporcionar el producto titulado como un sólido muy blanco (130 g). (El producto de otra corrida que sigue en un procedimiento similar se fundió entre 175-176 °C.)

¹H RMN (DMSO-D₆) δ 7,61 (s, 1H), 7,76 (dd, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,60 (d, 1H).

Etapas D: Preparación de 6-cloro-2-[1-(3-cloro-2-piridinil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]-8-metil-4H-3,4-benzoxazin-4-ona

A una solución de cloruro de metanosulfonilo (2,2 ml, 28,3 mmoles) en acetonitrilo (75 ml) se agregó gota a gota una mezcla de ácido 1-(3-cloro-2-piridinil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (por ejemplo el producto de ácido carboxílico de la etapa C) (7,5g, 27,0 mmoles) y trietilamina (3,75 ml, 27,0 mmoles) en acetonitrilo (75 ml) entre 0 a 5° C. La temperatura de reacción fue entonces mantenida a 0° C durante la adición sucesiva de reactivos. Después de agitación durante 20 minutos, se agregó ácido 2-amino-3-metil-5-clorobenzoico (por ejemplo el producto de la etapa A) (5,1 g, 27,0 mmoles) y la agitación fue continuada durante 5 minutos adicionales. Una solución de trietilamina (7,5 ml 54,0 mmoles) en acetonitrilo (15 ml) fue entonces agregado gota a gota y la mezcla de reacción fue agitada 45 minutos seguido por la adición de cloruro de metanosulfonilo (2,2 ml, 28,3 mmoles). La mezcla de reacción fue entonces calentada a temperatura ambiente y agitada durante la noche. Aproximadamente 75 ml de agua fueron agregados al precipitado 5,8 g de un sólido amarillo. Y un gramo adicional de producto fue aislado por extracción del filtrado para suministrar un total de 6,8 g del compuesto titulado como un sólido amarillo.

^1H RMN (CDCl_3 , δ 1,83 (s, 3H), 7,50 (s, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,99 (m, 2H), 8,58 (d, 1H).

Etapla E: Preparación de N-[4-cloro-2-metil-6-[[1-metiletil)amino]carbonil]fenil]-1-(3-cloro-2-piridinil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-

A una solución de 6-cloro-2-[1-(3-cloro-2-piridinil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]-8-metil-4H-3,1-benzoxazin-4-ona (por ejemplo el producto de benzoxacinona de la etapa D) (5,0 g, 11,3 mmoles) en tetrahidrofurano (35 ml) fue agregado gota a gota con isopropilamida (2,9 ml, 34,0 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue entonces calentada hasta que todos los sólidos se disolvieron y agitada durante 5 minutos adicionales a cuyo punto una cromatografía de capa fina sobre gel de sílice confirmo la terminación de la reacción. El disolvente de tetrahidrofurano fue evaporado bajo presión reducida, y el sólido residual fue purificado por cromatografía sobre gel de sílice, seguido por

trituration por éter/hexano para proporcionar el compuesto titulado, un compuesto de la presente invención, como un sólido (4,6 g), fusión en 195 a 196° C.

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,21 (d, 6H), 2,17 (s, 3H), 4,16 (m, 1H), 5,95 (br d, 1H), 7,1-7,3 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,84 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 10,24 (br s, 1H).

EJEMPLO 2

Preparación de N-[4-cloro-2-metil-6-[(metiletilamino)carbonil]fenil]-1-(3-cloro-2-piridinil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida

A una solución de 6-cloro-2-[1-(3-cloro-2-piridinil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]-8-metil-4H-3,1-benzoxazin-4-ona (por ejemplo el producto de benzoxacinona del ejemplo 1, etapa D) (4,50 g, 10,18 mmoles) en tetrahidrofurano (THF; 70 ml) se agregó

metilamina (2,0 m en solución en THF 15 ml 30,0 mmoles) gota a gota y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 5 minutos.. El disolvente de tetrahidrafurano fue evaporado bajo presión reducida, y el sólido residual fue purificado por cromatografía sobre gel de sílice, para proporcionar 4.09 g del compuesto titulado, un compuesto de la presente invención, como un sólido con fusión entre 185 a 186° C.

¹H RMN (DMSO-D₆) δ 2,17 (s, 3H), 2,65 (d, 3H), 7,35 (d, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,74 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,35 (br q, 1H), 8,74 (d, 1H), 10,39 (s, 1H).

EJEMPLO 3

Preparación de 3-cloro-N-[4-cloro-2-metil-6-[[(1-metiletil) amino] carbonil] fenil]-1-(3-cloro-2-piridinil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida

Etapa A: Preparación de 3-cloro-N,N-dimetil-1H-pirazol-1-sulfonamida

A una solución de N-dimetilsulfamoilpirazol (188,0 g, 1,07 moles) en tetrahidrofurano seco (1,500 ml) a -78°C se agregó gota a gota una solución de n-butil-litio al 2,5 M (472 ml, 1,18 mmoles) en hexano mientras se mantuvo la temperatura por debajo de -65°C . Luego de la terminación de la adición la mezcla de reacción fue mantenida a -78°C durante 45 minutos adicionales después de lo cual una solución de hexacloroetano (279 g, 1,18 moles en tetrahidrofurano (120 ml) fue agregado gota a gota. La mezcla de reacción fue mantenida durante 1 hora a -68°C , calentada a -20°C y luego calmada con agua (1 L). La mezcla de reacción fue extraída con cloruro de metileno (4 x 500 ml); los extractos orgánicos fueron secados sobre sulfato de magnesio y concentrados. El producto crudo fue purificado adicionalmente por cromatografía sobre gel de sílice usando cloruro de metileno, como eluyente para proporcionar el compuesto del producto titulado como una aceite amarillo (160 g).

^1H RMN (CDCl_3) δ 3,07 (d, 6H), 6,33 (s, 1H), 7,61 (s, 1H).

Etapla B: Preparación de 3-cloropirazol

A ácido trifluoroacético (290 ml) se agregó gota a gota 3-cloro-N,N-dimetil-1H-pirazol-1-sulfonamida (por ejemplo el producto de cloropirazol de la etapa A) (160 g), y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 1,5 horas y luego concentrada a presión reducida. El residuo fue retirado en hexano, los sólidos insolubles fueron filtrados y retirados, y el hexano fue concentrado para proporcionar el producto crudo como un aceite. El producto crudo fue purificado adicionalmente por cromatografía sobre gel de sílice usando éter/hexano (40:60) como eluyente para proporcionar el producto titulado como una aceite amarillo (64,44 g).

^1H RMN (CDCl_3) δ 6,39 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 9,6 (br s, 1H).

Etapla C: Preparación de 3-cloro-2-(3-cloro-1H-pirazol-1-il)piridina

A una mezcla de 2,3-dicloropiridina (92,60 g, 0,629 moles) y 3-cloropirazol (por ejemplo el producto de la etapa B) (64,44 g, 0,629 moles) en N,N-dimetilformamida (400 ml) se agregó carbonato de potasio (147,78 g, 1,06 moles), y la mezcla de reacción fue entonces calentada a 100° C durante 36 horas. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y vertida lentamente en agua con hielo. Los sólidos precipitados fueron filtrados y lavados con agua. La torta de filtro sólido fue retirado en acetato de etilo, secado sobre sulfato de magnesio y concentrado. El sólido crudo fue cromatografía sobre gel de sílice usando 20% de acetato de etilo/hexano como eluyente para proporcionar el producto titulado como un sólido blanco (39,75 g).

¹H RMN (CDCl₃) δ 6,43 (s, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,90 (d, [1H), 8,09 (s, 1H), 8,41 (d, 1H).

Etapa D: Preparación de ácido 3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazol-5-carboxílico

A una solución de 3-cloro-2-(3-cloro-1H-pirazol-1-il)piridina (por ejemplo el producto de pirazol de la etapa C) (39,75 g, 186 mmoles), en tetrahidrofurano seco (400 ml) a -78° C fue agregado gota a gota una solución de disopropilamida de litio al 2,0 M (93 ml, 186 mmoles) en tetrahidrofurano. El dióxido de carbono fue burbujeado a través de la solución ámbar durante 14 minutos, después de lo cual la solución se volvió café pálido-amarillo. La reacción fue hecha básica con una solución de hidróxido de sodio acuoso al 1 N y extraída con éter (2 x 500 ml). Los extractos acuosos fueron acidificados con ácido clorhídrico al 6 N y extraídos con acetato de etilo (3 x 500 ml). Los extractos de acetato de etilo fueron secados sobre sulfato de magnesio y concentrados para proporcionar el producto titulado como un sólido muy blanco (42,96 g). (Producto de otra corrida siguiendo un procedimiento similar se fundió entre 198 a 199° C)

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 6,99 (s, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,51 (d, 1H).

Etapa E: Preparación de 6-cloro-2-[3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazol-5-il]-8-metil-4H-3,1-benzoxazin-4-ona

A una solución de cloruro de metanosulfonilo (6,96 g, 61,06 mmoles) en acetonitrilo (150 ml) se agregó gota a gota una mezcla de ácido 3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pilrazol-5-carboxílico (por ejemplo el producto de ácido carboxílico de la etapa D) (15,0 g, 58,16 mmoles) y trietilamina (5,88 g, 58,16 mmoles) en acetonitrilo (150 ml) a -5° C. La mezcla de reacción fue entonces agitada durante 30 minutos a 0° C. Luego se agregó ácido 2-amino-3-metil-5-clorobenzoico (por ejemplo el producto de del ejemplo 1 etapa A) (10,79 g, 58,16 mmoles) y sea agito continuamente durante 10 minutos adicionales. Una solución de trietilamina (11,77 ml 116,5 mmoles) en acetonitrilo fue entonces agregada gota a gota aunque se mantuvo la temperatura por debajo de 10° C. La mezcla de reacción fue agitada 60 minutos a 0°, y luego se agregó cloruro de metasulfonilo (6,96 g, 61,06 mmoles). La mezcla de reacción fue entonces calentada a temperatura ambiente y agitada durante dos horas adicionales. La mezcla fue entonces concentrada, y el producto crudo fue

cromatografiado sobre gel de sílice usando cloruro de metileno como eluyente para proporcionar el producto titulado como un sólido amarillo (9,1 g)

^1H RMN (CDCl_3) δ 1,81 (s, 3H), 7,16 (s, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,98 (d, 2H), 8,56 (d, 1H).

Etapa F: Preparación de 3-cloro-N-[4-cloro-2-metil-6-[[[(1-metiletil) amino]carbonil]fenil]-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazol-5-carboxamida

A una solución de 6-cloro-2-[3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazol-5-il]-8-metil-4H-3,1-benzoxazin-4-ona (por ejemplo el producto de benzoxacinona de la etapa E) (6,21 g, 15,21 mmoles) en tetrahidrofurano (100 ml) se agregó isopropilamina (4,23 g, 72,74 mmoles) y la mezcla de reacción fue entonces calentada a 60° C agitada durante 1 hora y luego enfriada a temperatura ambiente. El disolvente de tetrahidrofurano fue evaporado bajo presión reducida, y el sólido residual fue purificado por cromatografía sobre gel de sílice, para proporcionar el

compuesto titulado, un compuesto de la presente invención, como un sólido blanco (5,05 g), fusión entre 173 a 175° C.

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,23 (d, 6H), 2,18 (s, 3H), 4,21 (m, 1H), 5,97 (d, 1H), 7,01 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 10,15 (br s, 1H).

EJEMPLO 4

Preparación de 3-cloro-N-[4-cloro-2-metil-6-[(1-metiletilamino)carbonil]fenil]-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazol-5-carboxamida

A una solución de 6-cloro-2-[3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazol-5-il]-8-metil-4H-3,1-benzoxazin-4-ona (por ejemplo el producto de benzoxacinona del ejemplo 3 etapa E) (6,32 g, 15,47 mmoles) en tetrahidrofurano (5 ml) se agregó metilamina (solución al 2,0 M en THF, 38

ml, 77,38 mmoles), y la mezcla de reacción fue calentada a 60° C agitada durante 1 hora y luego enfriada a temperatura ambiente. El disolvente de tetrahidrofurano fue evaporado bajo presión reducida y el sólido residual fue purificado por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto titulado, un compuesto de la presente invención, como un sólido blanco (4,57 g) fusión entre 225 a 226° C.

¹H RMN (CDCl₃) δ 2,15 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 6,21 (d, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,83 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 10,08 (br s, 1H)

EJEMPLO 5

Preparación de 3-bromo-N-[4-cloro-2-metil-6-[[[(1-metiletil) amino] carbonil] fenil]-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazol-5-carboxamida

Etapla A: Preparación de 3-bromo-N,N-dimetil-1H-pirazol-1-sulfonamida

A una solución de N-dimetilsulfamoilpirazol (44, 0 g, 0,251 moles) en tetrahidrofurano seco (500 ml) a -78° C se agregó gota agota una solución de n-butilitio (2,5 M en hexano, 105,5 ml, 264 moles) mientras se mantuvo la temperatura por debajo de 60° C. Un sólido grueso formado durante la adición; luego de completar la adición la mezcla de reacción fue mantenida durante 15 minutos adicionales, después de lo cual una solución de 1,2-dibromo-tetracloroetano (90 g, 0,276 moles) en tetrahidrofurano (150 ml) se agregó gota agota mientras se mantuvo la temperatura por debajo de -70° C. La mezcla de reacción se volvió naranja clara; la agitación fue continuada durante 15 minutos adicionales. El baño de -78° C fue removido y la reacción fue calmada con agua (6 ml). La mezcla de reacción fue extraída con cloruro de metileno (4x), y los extractos orgánicos fueron secados sobre sulfato de magnesio y concentrados. El producto crudo fue purificado adicionalmente por cromatografía sobre gel de sílice usando cloruro de metileno-hexano (50:50) como eluyente para proporcionar el producto

titulado como un aceite claro sin color (57,04 g).

^1H RMN (CDCl_3) δ 3,07 (d, 6H), 6,44 (m, 1H), 7,62 (m, 1H).

Etapa B. Preparación de 3-bromopirazol

A ácido trifluoroacético (70 ml) se agregó lentamente 3-bromo-N,N-dimetil-1H-pirazol-1-sulfonamida (por ejemplo el producto de bromopirazol de la etapa A) (57,04 g). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego concentrada a presión reducida. El residuo fue retirado en hexano, los sólidos insolubles fueron filtrados y retirados, y el hexano fue evaporado para proporcionar el producto crudo como un aceite. El producto crudo fue purificado adicionalmente por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo/diclorometano (10:90) como eluyente para proporcionar un aceite. El aceite fue retirado en diclorometano, neutralizado con una solución de bicarbonato de sodio acuoso extraído con cloruro de metileno (3x), secado sobre sulfato de magnesio y

concentrado para proporcionar el producto titulado como un sólido blanco (25,9 g), p.f. 61-64° C.

¹H RMN (CDCl₃) δ 6,37 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 12,4 (br s, 1H).

Etapla C: Preparación de 2-(3-bromo-1H-pirazol-1-il)-3-cloropiridina

A una mezcla de 2,3-dicloropiridina (27,4 g, 185 moles) y 3-bromopirazol (por ejemplo el producto de la etapa B) (25,4 g, 176 mmoles) en N,N-dimetilformamida seca (88 ml) se agregó carbonato de potasio (48,6 g 352 m moles) y la reacción fue entonces calentada a 110 ° C durante 18 horas. La reacción fue enfriada a temperatura ambiente y vertida en agua con hielo (800 ml). Se formo un precipitado. Los sólidos precipitados fueron agitados durante 1,5 horas filtrados y lavados con agua (2 x 100 ml). La torta de filtro sólido fue retirada en cloruro de metileno y lavado secuencialmente con agua, ácido clorhídrico al 1 N, solución de bicarbonato de sodio

acuoso saturado y salmuera. Los extractos orgánicos fueron entonces secados sobre sulfato de magnesio y concentrados para proporcionar 39,9 g de un sólido rosa. El sólido crudo fue suspendido en hexano y agitado vigorosamente durante 1 hora. Los sólidos fueron filtrados, lavados con hexano, y secados para proporcionar el producto titulado como un polvo muy blanco (30,4 g) determinado que era mayor a 94% puro por RMN. Este material fue usado sin purificación adicional en la etapa D.

^1H RMN (CDCl_3) δ 6,52 (s, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,43 (d, 1H),

Etapa D: Preparación de ácido 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazol-5-carboxílico

A una solución de 2-(3-bromo-1H-pirazol-1-il)-3-cloropiridina (por ejemplo el producto de pirazol de la etapa C) (30,4 g, 118 mmoles), en tetrahidrofurano seco (250 ml) a -76°C se agregó gota a gota una solución de

disopropilamida de litio (118 mmoles) en tetrahidrofurano a tal velocidad como para mantener la temperatura por debajo de -71° C. La mezcla de reacción fue agitada durante 15 minutos a -76° C, y entonces se hizo burbujear dióxido de carbono a través de ella durante 10 minutos, causando un calentamiento hasta -57° C. La mezcla de reacción fue calentada a -20° C y calmada con agua. La mezcla de reacción fue concentrada y luego retirada en agua (1 l) y éter (500 ml), y luego se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso (1 N, 20 ml). Los extractos acuoso fueron lavados con éter y acidificados con ácido clorhídrico. Los sólidos precipitados fueron filtrados, lavados con agua y secados para proporcionar el producto titulado como un sólido color canela (27,7 g). (Producto de otra corrida siguiendo un procedimiento similar con fusión entre 200 a 201° C.

^1H RMN (DMSO- D_6) δ 7,25 (s, 1H), 7,68 (dd, 1H), 8,24 (d, [1H],) 8,56 (d, 1H).

Etapas E: Preparación de 2-[3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazol-5-il]-6-cloro-8-metil-4H-3,1-

benzoxazin-4-ona

Un procedimiento análogo al del ejemplo 1 etapa E fue usado para convertir ácido 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazol-5-carboxílico por ejemplo el ácido piraza carboxílico del ejemplo 5 etapa D) (1,5 g, 4,96 mmoles) y ácido 2-amino-3-metil-5-clorobenzoico (por ejemplo el producto del ejemplo 1 etapa A) (0,92 g, 4,96 mmoles) en el producto titulado como un sólido (1,21 g).

¹H RMN (CDCl₃) δ 2,01 (s, 3H), 7,29 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,04 (m, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,26 (d, 1H).

Etapas F: Preparación de 3-bromo-N-[4-cloro-2-metil-6-
[[1-metiletil)amino]carbonil]fenil]-1-(3-cloro-2-
piridinil)-1H-pirazol-5-carboxamida

A una solución de 2-[3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazol-5-il]-6-cloro-8-metil-4H-3,1-benzoxazin-4-ona (por ejemplo el producto de benzoxacinona de la etapa E)

(0,20 g, 0,44 mmoles) en tetrahidrofurano fue agregada isopropilamina (0,122 ml, 1,42 mmoles) y la mezcla de reacción fue calentada a 60° C durante 90 minutos y luego enfriada a temperatura ambiente. El disolvente de tetrahidrofurano fue evaporado bajo presión reducida, y el sólido residual fue triturado con éter, filtrado y secado para proporcionar el compuesto titulado, un compuesto de la presente invención, como un sólido (150 mg), p.f. 159-161° C.

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,22 (d, 6H), 2,19 (s, 3H), 4,21 (m, 1H), 5,99 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,41 (d, 1H).

EJEMPLO 6

Preparación de 3-bromo-N-[4-cloro-2-metil-6-[(1-metiletilamino)carbonil]fenil]-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazol-5-carboxamida

A una solución de 2-[3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazol-5-il]-6-cloro-8-metil-4H-3,1-benzoxazin-4-ona (por ejemplo el producto de benzoxacinona del ejemplo 5 etapa E) (0,20 g, 0,44 mmoles) en tetrahidrofurano se agregó metilamina (solución al 2.0 M en THF, 0,514 ml, 1,02 mmoles), y la mezcla de reacción fue calentada a 60° C durante 90 minutos y luego enfriada a temperatura ambiente. El disolvente de tetrahidrofurano fue evaporado bajo presión reducida, y el sólido residual fue triturado con éter, filtrado y secado para proporcionar el compuesto titulado, un compuesto de la presente invención, como un sólido (40 mg), p.f. 162-1641° C.

¹H RMN (CDCl₃) δ 2,18 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 6,21 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,45 (d, 1H).

El siguiente ejemplo 7 ilustra una preparación alternativa de ácido 1-(3-cloro-2-piridinil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico, que puede ser usado para preparar, por ejemplo, N-[4-cloro-2-metil-6-[[(1-metiletil) amino] carbonil] fenil]-1-(3-cloro-2-

piridinil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida y N-[4-cloro-2-metil-6-[(1-metiletilamino)carbonil]fenil]-1-(3-cloro-2-piridinil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida, por las etapas adicionales ilustradas en los ejemplos 1 y 2.

EJEMPLO 7

Preparación de ácido 1-(3-cloro-2-piridinil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico

EtapA A. Preparación de 3-cloro-2(1H)-piridinona(2,2,2-trifluoro-1-metiletilideno)hidrazona

1,1,1-trifluoroacetona (7,80 g, 69,6 mmoles) se agregó a 3-cloro-2(1H)-piridinona hidrazona (alternativamente llamada (3-cloro-piridin-2-il)-hidrazina) (10 g, 69,7 mmoles) a 20 a 25° C.

Que la adición fue completada, la mezcla fue agitada cerca de 10 minutos. El disolvente fue removida bajo presión reducida y la mezcla particionada entre acetato de etilo (100 ml) y una solución de carbonato de sodio acuoso saturado (100 ml). La capa orgánica fue secada y evaporada. La cromatografía sobre gel de sílice (diluída con acetato de etilo) dio el producto como un sólido muy blanco (11 g, 66% de producción), p.f.

IR (Pujol) ν 1629, 1590, 1518, 1403, 1365, 1309, 1240, 1196, 1158, 1100, 1032, 992, 800 cm^{-1}

^1RMN (CDCl_3) δ 2,,12 (s, 3H), 6,,91-6,86 (m, 1H), 7,64-7,61 (M, 1H), 8,33-8,32 (m, 2H),

MS m/z 237 (M^+).

Etapla B: Preparación de (3-cloro-2-piridinil)(2,2,2-trifluoro-1-metiletiliden) hidracida de etanodioato de etil hidrógeno (alternativamente llamado (3-cloro-2-piridinil)(2,2,2-trifluoro-1-metiletilidene) hidracina) de etanodioato de etilo hidrógeno

Trietilamina (20,81 g, 0,206 mol) fue agregada a 3-cloro-2(1H) piridinona (2,2,2-trifluoro-1-

metiletiliden)hidrazona (por ejemplo producto de la etapa A) (32,63 g, 0,137 mol) en diclorometano (68 ml) a 0° C. Clorooxoacetato de etilo (18,75 g, 0,137 moles) en diclorometano (69 ml) se agregó gota a gota a la mezcla a 0° C. La mezcla se le permitió calentarse a 25° C durante cerca de dos horas. La mezcla fue enfriada a 0° C y una porción adicional de clorooxoacetato de etilo (3,75 g, 27,47 μ moles) en diclorometano (14 ml) se agregó gota a gota. Después de cerca de una hora adicional la mezcla fue diluida con diclorometano, cerca de 450 ml), y la mezcla fue lavada con agua (2 $\times$ 50 ml). La capa orgánica fue secada y evaporada. La cromatografía sobre gel de sílice (eluida con 1:1 de acetato de etilo-hexanos) dio el producto como un sólido (42,06 g, 90 % de producción), p.f. 73,0-73,5° C (después de cristalización a partir de acetato de etilo/hexanos).

IR (nujol) ν 1751,1720, 1664,1572, 1417,1361, 1330,1202, 1214,1184, 1137,1110, 1004, 1043,1013, 942,807, 836 cm^{-1}

^1H RMN (DMSO- d_6 , 115 °C) 1,19 (t, 3H), 1,72 (br s, 3H), 4,25 (q, 2H), 7,65 (dd, J = 8,3, 4,7 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 3,6 Hz, 1H),

MS m/z 337 (M^+).

Etapla C: Preparación de 1-(3-cloro-2-piridinil)-4,5-
dihidro-5-hidroxi-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-
carboxilato de etilo

Etanodiato de etil hidrógeno (3-cloro-2-piridinil) (2,2,2-trifluoro-1-metil-etiliden- hidracida (por ejemplo producto de la etapa B) (5 g, 14, 8 mmoles) en sulfóxido de dimetilo (25 ml) se agrega a hidrato fluoruro de tetrabutilamonio (10 g) en sulfóxido de dimetilo (25 ml) durante 8 horas. Cuando la adición fue completada la mezcla fue vertida en ácido acético (3,25 g) en agua (25 ml). Después de agitación a 25° C durante la noche, la mezclas fue entonces extraída con tolueno (4 x 25 ml), y los extractos de tolueno combinados fueron lavados con agua (50 ml), secados y evaporados para dar un sólido. La cromatografía sobre gel de sílice (eluida con 1:2 de acetato de etilo-hexanos) dio el producto como un sólido (2,91 g, 50 % de producción, que contenía cerca de 5% de (2,2,2-trifluoro-1-metiletiliden)hidrazona de 3-cloro-2-(1H-piridinona, p.f. 78-78,5° C después de recristalización a partir de acetato de etilo/hexanos).

IR (nujol) v 3403,1726, 1618, [1582,] 1407,1320,

1293, 1260, 1217, 1187, 1150, 1122, 1100, 1067, 1013, 873, 829 cm^{-1} .

^1H RMN (CDCl_3) δ 1,19 (s, 3H), 3,20 (1/2 de ABZ patrón, $J=18$ Hz, 1H), 3,42 (1/2 de ABZ patrón, $J=18$ Hz, 1H), 4,24 (q, 2H), 6,94 (dd, $J=7,9, 4,9$ Hz, 1H), 7,74 (dd, $J=7,7, 1,5$ Hz, 1H), 8,03 (dd, $J=4,7, 1,5$ Hz, 1H).

MS m/z 319 (M^+).

Etapas D: Preparación de 1-(3-cloro-2-piridinil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo

Ácido sulfúrico (concentrado, 2 gotas) fue agregado a 1-(3-cloro-2-piridinil)-4,5-dihidro-5-hidroxi-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (por ejemplo el producto de la etapa C) (1 g, 2,96 mmoles) en ácido acético (10 ml) y la mezcla fue calentada a 65°C durante cerca de una hora. La mezcla se la permitió enfriarse a 25°C y la mayor parte del ácido acético fue removida bajo presión reducida. La mezcla fue particionada entre una solución de carbonato de sodio acuoso saturada (100 ml) y acetato de etilo (100 ml). La

capa acuosa fue extraída adicionalmente con acetato de etilo (100 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron secados y evaporados para dar el producto como un aceite (0,66 g, 77% de producción).

IR (neto) ν 3147, 2986, 1734, 1577, 1547, 1466, 1420, 1367, 1277, 1236, 1135, 1082, 1031, 973, 842, 802 cm^{-1} .

^1H RMN (CDCl_3) δ 1,23 (t, 3H), 4,25 (q, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,48 (dd, $J=8,1, 4,7$ Hz, 1H), 7,94 (dd, $J=6,6, 2$ Hz, 1H), 8,53 (dd, $J=4,7, 1,5$ Hz, 1H),

MS m/z 319 (M^+).

Etapas E: Preparación de ácido 1-(3-cloro-2-piridinil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico

Hidróxido de potasio (0,5 g, 85%, 2,28 mmoles) en agua (1 ml) fue agregado a 1-(3-cloro-2-piridinil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (por ejemplo el producto de la etapa D) (0,66 g, 2,07 mmoles) en etanol (3 ml). Después de cerca de 30 minutos, el disolvente fue removido bajo presión reducida y la mezcla fue disuelta en agua (40ml). La solución fue lavada con acetato de etilo (20 ml). La capa acuosa fue acidificada

con ácido clorhídrico concentrado y fue extraída con acetato de etilo (3 x 20 ml). Los extractos combinados fueron secados y evaporados para dar el producto como un sólido (0,53 g, 93%), p.f. 178-179° C (luego de cristalización a partir de hexanos-acetato de etilo).

IR (nujol) ν 1711, 1586, 1565, 1550, 1440, 1425, 1292, 1247, 1219, 1170, 1135, 1087, 1059, 1031, 972, 843, 816 cm^{-1} .

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7,61 (s, 1H), 7,77 (m, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,60 (s, 1H).

El siguiente ejemplo 8 ilustra una preparación alternativa del ácido 3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazol-5-carboxílico, que puede ser usado para preparar, por ejemplo 3-cloro-N-[4-cloro-2-metil-6-[(1-metiletil)amino]carbonil]fenil]-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazol-5-carboxamida y 3-cloro-N-[4-cloro-2-metil-6-[(metil-amino)carbonil]fenil]-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazol-5-carboxamida, por las etapas adicionales ilustradas en los ejemplos 3 y 4.

EJEMPLO 8

Preparación de ácido 3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazol-5-carboxílico

EtapA A: Preparación de 2-(3-cloro-2-piridinil)-5-oxo-3-pirazolidincarboxilato de etilo (alternativamente llamado 1-(3-cloro-2-piridinil)-3-pirazolidinona-5-carboxilato de etilo)

Un frasco de cuatro cuellos de 2-L con un agitador mecánico, termómetro, embudo de adición, condensador de reflujo y entrada de nitrógeno fue cargado con etanol absoluto (250 ml) y una solución etanólica de etóxido de sodio (21%, 190 ml, 0,504 moles). La mezcla fue calentada hasta reflujo a cerca de 83° C. Entonces fue tratada con 3-cloro-2(1H)-piridinona-hidrazona (68,0 g, 0,474 moles). La mezcla fue recalentada hasta reflujo durante un periodo de 5 minutos. El lodo amarillo fue entonces tratado gota a gota con maleato de dietilo (88,0 ml, 0,544 moles) durante un periodo de cinco minutos. La velocidad del reflujo se incremento marcadamente durante la adición. Para el final de la adición todo material de partida se había disuelto. La solución rojo naranja

000177

resultante fue mantenida a reflujo durante diez minutos. Después de enfriarse a 65° C, la mezcla de reacción fue tratada con ácido acético glacial (50,0 ml, 0,873 moles). Se formó un precipitado. La mezcla fue diluida con agua (650 ml), causando que se disuelva el precipitado. La solución naranja fue enfriada en un baño con hielo. El producto se comenzó a precipitar a 28° C. El lodo fue mantenido en cerca de 2° C durante dos horas. El producto fue aislado por vía de filtración, lavado con etanol acuoso (40%, 3 x 50 ml), y luego con aire seco sobre un filtro durante cerca de una hora. El producto titulado fue obtenido como un polvo naranja claro altamente cristalino (70,3 g, 55% de producción). No se observaron impurezas significativas por el ¹H RMN.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1,22 (t, 3H), 2,35 (d, 1H), 2,91 (dd, 1H), 4,20 (q, 2H), 4,84 (d, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 10,18 (s, 1H).

Etapa B: Preparación de 3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (alternativamente llamado 1-(3-cloro-2-piridinil)-3-cloro-2-pirazolina-5-carboxilato de etilo)

000178

En un frasco de cuatro cuellos de 2-L con un agitador mecánico, termómetro, condensador de reflujo y entrada de nitrógeno se cargo acetonitrilo (1000 ml), 2-(3-cloro-2-piridinil)-5-oxo-3-pirazolidincarboxilato de etilo (por ejemplo el producto de la etapa A) (91,0 g, 0,337 moles) y oxícloruro fosforoso (35,0 ml, 0,375 moles). Luego de la adición del oxícloruro fosforoso la mezcla fue autocalentada desde 22 a 25° C y se formó un precipitado. El lodo amarillo claro fue calentado hasta reflujo a 83° C durante un periodo de 35 minutos, luego de lo cual el precipitado se disolvió. La solución rojo naranja resultante fue mantenida bajo reflujo durante 45 minutos, luego de lo cual se volvió negra-verde. El condensador de reflujo fue reemplazado con una cabeza de destilación, y 650 ml de disolvente se removieron por destilación. Un segundo frasco de cuatro cuellos de 2-L^{-P} equipado con un agitador mecánico, fue cargado con bicarbonato de sodio (130 g, 1,55 moles) y agua (400 ml). La mezcla de reacción concentrada fue agregada al lodo de bicarbonato de sodio durante un periodo de 15 minutos. La mezcla de dos fases resultantes fue agitada vigorosamente durante 20 minutos, luego de lo cual la evolución de gas cesó. La mezcla fue diluida con diclorometano (250 ml), y luego fue agitada durante 50 minutos. La mezcla fue tratada con

un auxiliar de filtro de tierras diatomáceas de Celita® 545 (11 g) y luego filtrado para remover la sustancia barrosa negra que inhibió la separación de fase. Ya que el filtrado fue lento en separar en sus distintas fases, este fue diluido en diclorometano (200 ml) y agua (200 ml) y se trató con más Celita® 545 (15 g). La mezcla fue filtrada y el filtrado fue transferido a un embudo separatorio. La capa orgánica verde profunda más pesada fue separada. Una capa áspera (50 ml) fue refiltrada y luego agregada y luego agregada a la capa orgánica. La solución orgánica (800 ml) fue tratada con sulfato de magnesio (30 g) y gel de sílice (12 g), y el lodo fue agitado magnéticamente durante 30 minutos. El lodo fue filtrado para remover el sulfato de magnesio y el gel de sílice, el cual se volvió de un azul-verde profundo. La torta de filtro fue lavada con diclorometano (100 ml). El filtrado fue concentrado en un evaporador giratorio. El producto consistió de un aceite ámbar oscuro (92,0 g, 93% de producción). Las únicas impurezas apreciables observadas por ^1H RMN fueron el material de partida 1% y 0,7% de acetonitrilo.

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 1,15 (t, 3H), 3,26 (dd, 1H), 3,58 (dd, 1H), 4,11 (q, 2H), 5,25 (dd, 1H), 7,00 (dd, 1H), 7,84 (d, 1H), 8,12 (d, 1H).

Etapa C: Preparación de 3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (alternativamente llamado 1-(3-cloropirazol)-5-carboxilato de etilo)

En un frasco de cuatro cuellos de 2-L con un agitador mecánico, termómetro, condensador de reflujo y entrada de nitrógeno fue cargado con 3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (por ejemplo el producto de la etapa B) (95% puro 99,5 g, 0.328 moles) acetonitrilo (1000 ml) y ácido sulfúrico (98%, 35,0 ml, 0,661 moles). La mezcla fue autocalentada desde 22 a 35° C luego de la adición del ácido sulfúrico. Después de ser agitado durante varios minutos, la mezcla fue tratada con persulfato de potasio (140 g, 0,519 moles). El lodo fue calentado hasta reflujo a 84° C durante 4,5 horas. El lodo naranja resultante todavía estaba caliente (50 a 65° C) fue filtrado para remover un precipitado blanco fino. La torta de filtro fue lavada con acetonitrilo (50 ml). El filtrado fue concentrado hasta cerca de 500 ml sobre un evaporador giratorio. El

producto consistió de un aceite ámbar oscuro (92,0 g, 93% de producción). Un segundo frasco de cuatro cuellos de 2-L equipado con un agitador mecánico, fue cargado con agua (1250 ml). La masa de reacción concentrada fue agregada al agua durante un periodo de cerca de 5 minutos. El producto fue aislado por vía de filtración, lavado con acetonitrilo acuoso (25%, 3 x 125 ml), lavado una vez con agua (100 ml) y luego secado durante la noche en vacío a temperatura ambiente. El producto consistió de un polvo naranja cristalino (79,3 g, 82% de producción). Las únicas impurezas apreciables observadas por ^1H RMN fueron cerca de 1,5% de agua y 0,6% de acetonitrilo.

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 1,09 (t, 3H), 4,16 (q, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,71 (dd, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,59 (d, 1H).

Etapas D: Preparación del ácido 3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazol-5-carboxílico (alternativamente llamado ácido 1-(3-cloro-2-piridinil)-3-cloropirazol-5-carboxílico)

Un frasco de cuatro cuellos de 1-L equipado con un agitador mecánico, termómetro, y entrada de nitrógeno fue

cargado con 3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (por ejemplo el producto de la etapa C) (97,5% de pureza 79,3 g, 0.270 moles), metanol (260 ml), agua (140 ml) y gránulos de hidróxido de sodio (13,0 g, 0,325 moles). Luego de la adición del hidróxido de sodio la mezcla fue autocalentada entre 22 a 35° C y el material de partida empezó a disolverse. Después de ser agitado durante 45 minutos bajo condiciones de ambiente todo el material de partida se había disuelto. La solución naranja-café oscura resultante fue concentrada de 250 ml en un evaporador giratorio. La mezcla de reacción concentrada fue diluida con agua (400 ml). La solución acuosa fue extraída con éter (200 ml). Luego la capa acuosa fue transferida aun frasco erlenmeyer de 1-L con un agitador magnético. La solución fue tratada gota a gota con una solución de ácido clorhídrico concentrado (36,0 g, 0,355 moles) durante un periodo de cerca de 10 minutos. El producto fue aislado por vía de filtración, enlodado con agua (2 x 200 ml), lavado una vez con agua (100 ml) y luego con aire seco sobre filtro durante 1,5 horas. El producto consistió de un polvo café claro cristalino (58,1 g, 83% de producción). Cerca de 0,7% de éter fue la única impureza apreciable observada por ¹H RMN.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 7,20 (s, 1H), 7,68 (dd, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 13,95 (br s, 1H).

El siguiente ejemplo 9 ilustra una preparación alternativa del ácido 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazol-5-carboxílico, el cual puede ser usado para preparar, por ejemplo, 3-bromo-N N-[4-cloro-2-metil-6-[[(1-metiletil) amino] carbonil] fenil]-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazol-5-carboxamida y 3-bromo-N-[4-cloro-2-metil-6-[(metil-amino) carbonil] fenil]-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazol-5-carboxamida, por las etapas adicionales ilustrada en los ejemplos 5 y 6.

EJEMPLO 9

Preparación de ácido 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazol-5-carboxílico

Etapas A1: Preparación de 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (alternativamente llamado 1-(3-cloro-2-piridinil)-3-

bromo-2-pirazolina-5-carboxilato de etilo) usando oxibromuro fosforoso

En un frasco de cuatro cuellos de 1-L equipado con un agitador mecánico, termómetro, condensador de reflujo y entrada de nitrógeno fue cargado con acetonitrilo (400 ml), 2-(3-cloro-2-piridinil)-5-oxo-3-pirazolidincarboxilato de etilo (por ejemplo el producto del ejemplo 8 etapa A) (50,0 g, 0,185 moles) y oxibromuro fosforoso (34,0 ml, 0,119 moles). El lodo naranja fue calentado a reflujo a 83° C durante un periodo de 20 minutos. La solución naranja turbia resultante fue mantenida a reflujo durante 75 minutos, después de lo cual un precipitado cristalino color canela denso se formó. El condensador a reflujo fue reemplazado con un cabezal de destilación, y un destilado sin color nuboso (300 ml) fue recolectado. Un segundo frasco de cuatro cuellos de 1-L equipado con un agitador mecánico, fue cargado con bicarbonato de sodio (45 g, 0,54 moles) y agua (200 ml). La mezcla de reacción concentrada fue agregada al lodo de bicarbonato de sodio durante un periodo de 5 minutos. La mezcla de dos fases resultantes fue agitada vigorosamente durante 5 minutos, después de

lo cual la evolución de gas cesó. La mezcla fue diluida con diclorometano (200 ml), y luego fue agitada durante 75 minutos. La mezcla fue tratada con 5 g de un auxiliar de filtro de tierras diatomáceas de Celita® 545 y luego filtrado para remover la sustancia café alquitranada. El filtrado fue transferido a un embudo de separación. La capa orgánica café (400 ml) fue separada y entonces fue tratada con sulfato de magnesio (15 g) carbón activado Darco® G60 (2,0 g). El lodo resultante fue agitado magnéticamente durante 15 minutos y luego filtrado para remover el sulfato de magnesio y el carbón. El filtrado verde fue tratado con gel de sílice (3 g) y agitado durante varios minutos. El gel de sílice azul-verde oscuro fue removido por filtración, y el filtrado fue concentrado en un evaporador giratorio. El producto consistió de un aceite ámbar claro (58,6 g, 95% de producción). El cual se cristalizó luego de quedarse en reposo. La única impureza apreciable observada por ¹H RMN fue 0,3% de acetonitrilo.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1,15 (t, 3H), 3,29 (dd, 1H), 3,60 (dd, 1H), 4,11 (q, 2H), 5,20 (dd, 1H), 6,99 (dd, 1H), [7,] 84 (d, 1H), 8,12 (d, 1H),

Etapa A2: Preparación de 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo usando pentabromuro fosforoso

Un frasco de cuatro cuellos de 1-L equipado con un agitador mecánico, termómetro, condensador de reflujo, y entrada de nitrógeno fue cargado con acetonitrilo (330 ml), 2-(3-cloro-2-piridinil)-5-oxo-3-pirazolidincarboxilato de etilo (por ejemplo el producto del ejemplo 8 etapa A) (52,0 g, 0,1937 moles) y pentabromuro fosforoso (41,0 g, 0,952 moles). La suspensión naranja fue calentada a reflujo hasta 84° C durante un periodo de 20 minutos. La mezcla rojo ladrillo resultante fue mantenida a reflujo durante 90 minutos después de lo cual un precipitado cristalino color canela denso se había formado. El condensador de reflujo fue reemplazado con un cabezal de destilación, y un destilado sin color nuboso (220 ml) fue recolectado. Un segundo frasco de cuatro cuellos de 12-L equipado con un agitador mecánico, fue cargado con bicarbonato de sodio (40 g, 0,48 moles) y agua 2 ml). La mezcla de reacción concentrada fue agregada a la suspensión de bicarbonato de sodio durante un periodo de 5 minutos. La mezcla de

000187

dos fases resultantes fue agitada vigorosamente durante 10 minutos, después de lo cual la evolución de gas cesó. La mezcla fue diluida con diclorometano (200 ml), y luego fue agitada durante 10 minutos. La mezcla fue tratada con un auxiliar de filtro de tierras diatomáceas de Celita® 545 (5 g) y luego filtrada para remover una sustancia alquitranada púrpura. La torta de filtro fue lavada con diclorometano (50 ml). El filtrado fue transferido a un embudo de separación. La capa orgánica rojo púrpura (400 ml) fue separada y luego fue tratada con sulfato de magnesio (15 g) y carbón activado Darco® G69 (2,2 g). La suspensión fue agitada magnéticamente durante 40 minutos. La suspensión fue filtrada y se removió el sulfato de magnesio y el carbón. El filtrado fue concentrado en un evaporador giratorio. El producto consistió de un aceite ámbar oscuro (61,2 g, 95% de producción). El cual se cristalizó luego de reposo. La única impureza apreciable observada por ^1H RMN fue el 0,7% de acetonitrilo.

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 1,15 (t, 3H), 3,29 (dd, 1H), 3,60 (dd, 1H), 4,11 (q, 2H), 5,20 (dd, 1H), 6,99 (dd, 1H), 7,84 (d, 1H), 8,12 (d, 1H).

Etapa B: Preparación de 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (alternativamente llamado 1-(3-cloro-2-piridinil)-3-bromopirazol-5-carboxilato de etilo)

Un frasco de cuatro cuellos de 1-L equipado con un agitador mecánico, termómetro, condensador de reflujo y entrada de nitrógeno fue cargado con 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (por ejemplo el producto de las etapas A1 y A2) (40,2 g, 0.121 moles) acetonitrilo (300 ml) y ácido sulfúrico (98%, 13,0 ml, 0,245 moles). La mezcla se autocalentó desde 22 a 36° C luego de la adición del ácido sulfúrico. Después de ser agitada durante varios minutos, la mezcla fue tratada con persulfato de potasio (48 g, 0,178 moles). La suspensión fue calentada hasta reflujo a 84° C durante 2 horas. La suspensión naranja resultante fue calentada adicionalmente (50 a 65° C) fue filtrada para remover un precipitado blanco. La torta de filtro fue lavada con acetonitrilo (2 x 50 ml). El filtrado fue concentrado a cerca de 200 ml en un evaporador giratorio. Un segundo frasco de cuatro cuellos de 1-L equipado con un agitador mecánico, fue cargado con

agua (4000 ml). La masa de reacción concentrada fue agregada al agua durante un periodo de cerca de 5 minutos. El producto fue aislado por filtración, lavado secuencialmente con acetonitrilo acuoso (20%, 100 ml), y agua (75 ml), y entonces con aire sobre filtro secado durante una hora. El producto consistió de un polvo naranja cristalino (36,6 g, 90% de producción). La única impureza apreciable observada por el ^1H RMN fue cerca de 1% de un desconocido y 0,5% de acetonitrilo.

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 1,09 (t, 3H), 4,16 (q, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,72 (dd, [1H],) 8,39 (d, 1H), 8,59 (d, 1H).

Etapa C: Preparación del ácido 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazol-5-carboxílico (alternativamente llamado ácido 1-(3-cloro-2-piridinil)-3-bromopirazol-5-carboxílico)

Un frasco de cuatro cuellos de 300 ml equipado con un agitador mecánico, termómetro, y entrada de nitrógeno fue cargado con 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (por ejemplo el producto de la etapa B) (98,5% de pureza 25,0 g, 0.756 moles), metanol (75

ml), agua (50 ml) y gránulos de hidróxido de sodio (3,30 g, 0,825 moles). Después de la adición del hidróxido de sodio la mezcla se autocalentó desde 29 a 34° C y el material de partida empezó a disolverse. Después de ser agitado durante 90 minutos bajo condiciones de ambiente, todo el material de partida se disolvió. Una solución naranja oscura resultante fue concentrada para acerca de 90 ml en un evaporador giratorio. La mezcla de reacción concentrada fue entonces diluida con agua (160 ml). La solución acuosa fue extraída con éter (100 ml). Entonces la capa acuosa fue transferida a un frasco erlenmeyer de 500 ml equipado con un agitador magnético. La solución fue tratada gota a gota con ácido clorhídrico concentrado (8,50 g, 0,839 moles) durante un período de cerca de 10 minutos. El producto fue aislado vía filtración, resuspendido con agua (2 x 40 ml), cubierto y lavado una vez con agua (25 ml) y entonces secado con aire sobre filtro durante 2 horas. El producto consistió de un polvo color canela cristalino (20,9 g, 91% de producción. Las únicas impurezas apreciables observadas por ¹H RMN fueron cerca de 0,8% de un desconocido y 0,7% de éter.

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 7,25 (s, 1H), 13,95 (br s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,68 (dd, 1H).

El siguiente ejemplo 10 ilustra una preparación alternativa de 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo, el cual puede ser usado para preparar, por ejemplo 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (por ejemplo el producto del ejemplo 9 etapa B)

EJEMPLO 10

Preparación de 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo a partir de 3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo usando bromuro de hidrógeno

El bromuro de hidrógeno fue pasado a través de una solución de 3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (por ejemplo el producto del ejemplo 8, etapa B) (8,45 g, 29,3 mmoles) en dibromometano (85 ml). Después de

90 minutos el flujo de gas fue terminado y la mezcla de reacción fue lavada con una solución de bicarbonato de sodio acuosa (100 ml). La fase orgánica fue secada y evaporada bajo presión reducida para dar el producto titulado como un aceite (9,7 g, 99% de producción), el cual cristalizó en reposo.

^1H RMN (CDCl_3) δ 1,19 (t, 3H), 3,24 (1/2 de AB en ABX patrón, $J=9,3, 17,3$ Hz, 1H), 3,44 (1/2 de AB en ABX patrón, $J=11,7, 17,3$ Hz, 1H), 4,18 (q, 2H), 5,25 (X de ABX, 1H, $J=9,3, 11,9$ Hz), 6,85 (dd, $J=4,7, 7,7$ Hz, 1H), 7,65 (dd, $J=1,6, 7, 8$ Hz, 1H), 8,07 (dd, $J=1, 6,4, 8$ Hz, 1H).

El siguiente ejemplo 11 ilustra una preparación alternativa de 1-(3-cloro-2-piridinil)-4,5-dihidro-3-[[[4-metilfenil)sulfonil]oxi]-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo, el cual puede ser usado para preparar, 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (por procedimientos generales descritos en el ejemplo 10).

EJEMPLO 11

Preparación de 1-(3-cloro-2-piridinil)-4,5-dihidro-3-
[[(4-metilfenil)sulfonil]oxi]-1H-pirazol-5-carboxilato de
etilo

Trietilamina (3,75 g, 37,1 mmoles) fue agregada gota a gota a una mezcla de 2-(3-cloro-2-piridinil)-5-oxo-3-pirazolidincarboxilato de etilo (por ejemplo el producto del ejemplo 8, etapa A) (10,0 g, 37,1 mmoles) y cloruro de p-toluensulfonilo (7,07g, 37,1 mmoles) en diclorometano 100 ml) a 0° C. Porciones adicionales de cloruro de p-toluensulfonilo (0,35 g, 1,83 mmoles) y trietilamina (0,19 g, 1,88 mmoles) se agregaron. La mezcla de reacción se le permitió calentarse a temperatura ambiente y fue agitada durante la noche. La mezcla fue entonces diluida con diclorometano (200 ml) y lavada con agua (3 x 70 ml). La fase orgánica fue secada y evaporada para dejar el producto titulado como un aceite (13,7 g, 87 % de producción), el cual lentamente formó cristales. La recrystalización del producto a partir de acetato de etilo/hexanos fundió entre 99,5-100 °0 C.

IR (nujol): 1740, 1638, 1576, 1446, 1343, 1296, 1228, 1191, 1178, 1084, 1027, 948, 969, 868, 845 cm^{-1} .

^1H RMN (CDCl_3) δ 1,19 (t, 3H), 2,45 (s, 3H), 3,12 (1/2 de AB en ABX patrón, $J = 17,3, 9 \text{ Hz}$, 1H), 3,33 (1/2 de AB en ABX patrón, $J = 17,5, 11,8 \text{ Hz}$, 1H), 4,16 (q, 2H), 5,72 (X de ABX, $J = 9,11, 8 \text{ Hz}$, 1H), 6,79 (dd, $J = 4, 6,7, 7 \text{ Hz}$, 1H), 7,36 (d, $J = 8, 4 \text{ Hz}$, 2H), 7,56 (dd, $J = 1, 6,7, 8 \text{ Hz}$, 1H), 7,95 (D, $J = 8,4 \text{ Hz}$, 2H), 8,01 (dd, $J = 1,4, 4,6 \text{ Hz}$, 1H).

EJEMPLO 12

Preparación de N-[4-cloro-2-metil-6-[[[1-metiletil)amino]carbonil]fenil]-1-(3-cloro-2-piridinil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-pirazol-5-carboxamida

EtapA A: Preparación de 1-(3-cloro-2-piridinil)-2,3-dihidro-3-oxo-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo

A una suspensión de 2-(3-cloro-2-piridinil)-5-oxo-3-pirazolidinocarboxilato de etilo (por ejemplo el producto del ejemplo 8, etapa A) (27 g, 100 mmoles) agitado en acetonitrilo seco (200 ml) se agregó ácido sulfúrico (20 g, 200 mmoles) en una sola porción. La mezcla de reacción adelgazada para formar una solución cercanamente clara verde pálida antes de engruesarse nuevamente para formar una suspensión amarilla pálida. Persulfato de potasio (33 g, 120 mmoles) fue agregado en una porción y luego la mezcla de reacción fue calentada a reflujo suave durante 3,5 horas. Luego de enfriarse usando un baño con hielo, un precipitado de sólido blanco fue removido por filtración y desechado. El filtrado fue diluido con agua (400 ml) y luego extraído tres veces con etil éter (700 ml en total). La concentración de los extractos de éter combinado a un volumen reducido (75 ml) causó la precipitación de un sólido muy blanco (3,75 g), el cual fue recolectado por floración. El licor madre de éter fue concentrado adicionalmente para proporcionar una segunda cosecha de un precipitado muy blanco (4.2 g), el cual fue también recolectado por filtración. Un sólido muy blanco también se precipitó a partir de la fase acuosa; este sólido (4,5 g) fue recolectado por filtración para

suministrar un total combinado de 12,45 g del compuesto titulado.

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 1,06 (t, 3H), 4,11 (q, 2H), 6,34 (s, 1H), 7,6 (t, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,5 (d, 1H), 10,6 (s, 1H).

Etapa B: Preparación de 1-(3-cloro-2-piridinil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo

A una suspensión de 1-(3-cloro-2-piridinil)-2,3-dihidro-3-oxo-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (por ejemplo el producto de la etapa A) (0,8 g, 3 mmoles) agitado en acetonitrilo seco (15 ml) a -5°C se agregó carbonato de potasio (0,85 g, 6,15 mmoles). La suspensión fue agitada durante 15 minutos a 20°C . La suspensión agitada fue entonces enfriada a 5°C , y se agregó trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoro-etilo (0,8 g, 3,45 mmoles) gota a gota. La mezcla de reacción fue calentada a temperatura ambiente y luego calentada a reflujo, después de lo cual la cromatografía de capa fina mostró que la reacción estaba completa. Se agregó agua

(25 ml) a la mezcla de reacción, la cual fue entonces extraída con etil éter. El extracto de éter fue secado sobre sulfato de magnesio y concentrado para proporcionar el compuesto de producto titulado (1,05 g) como un aceite amarillo pálido.

^1H RMN (CDCl_3) δ 1,21 (t, 3H), 4,20 (q, 2H), 4,63 (q, 2H), 6,53 (s, 1H), 7,4 (t, 1H), 7,9 (d, 1H), 8,5 (d, 1H).

Etapas C. Preparación de ácido 1-(3-cloro-2-piridinil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-pirazol-5-carboxílico

A una solución agitada de 1-(3-cloro-2-piridinil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (por ejemplo el producto de la etapa B) (0,92 g, 2,8 mmol) en metanol (15 ml) se agregó agua (5 ml), lo que causó que la mezcla de reacción se viera nubosa. Una solución acuosa de hidróxido de sodio (50%, 1,5 g, 19,2 mmol) se agregó gota a gota, y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 30 minutos, durante lo cual la mezcla de reacción se volvió clara nuevamente. Se agregó agua (20 ml) y la mezcla de

reacción fue extraída con etil éter, la cual fue desechada. La fase acuosa fue acidificada a un p H de 2 usando ácido clorhídrico concentrado y luego extraída con acetato de etilo (5° ml). El extracto de acetato de etilo que fue lavado con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar el compuesto titulado, aislado como un sólido blanco (0,8 g).

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 4,9 (q, 2H), 6,75 (s, 1H), 7,6 (t, 1H), 8,2 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 13,7 (bs, 1H).

Etapla D: Preparación de 6-cloro-8-metil-2H-3,1-benzoxacina-2,4(1H)-diona

A una suspensión de ácido 2-amino-3-metil-5-clorobenzoico (por ejemplo el producto del ejemplo 1 etapa A) (97 g, 520 mmoles) agitado en dioxano seco (750 ml) a temperatura ambiente, se agregó cloroformato de triclorometilo (63 g, 320 mmoles) gota agota. La mezcla de reacción se calentó exotermicamente lentamente hasta 42° C y el sólido casi se disolvió completamente antes de

que una suspensión gruesa se formara nuevamente. Después la suspensión fue agitada a temperatura ambiente durante 2,5 horas, el compuesto titulado fue aislado por filtración, lavado con etil éter y secado para producir el compuesto de producto titulado, obtenido como un sólido blanco (98 g)

^1H RMN (DMSO- D_6) δ 2.3 (s, 3H), 7,70 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 11,2 (s, 1H).

Etapa E: Preparación de 6- cloro-2-[1-(3-cloro-2-piridinil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-pirazol-5-il]-8-metil-4H-3,1-benzoxazin-4-ona

A una suspensión de ácido 1- (3-cloro-2-piridinil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1h-pirazol- 5-carboxílico (por ejemplo el producto del ejemplo de la etapa C) (7,9 g, 24 mmoles) agitado en diclorometano (100 ml) se agregó N,N-dimetilformamida (4 gotas). Se agregó gota a gota cloruro de oxalilo (4,45 g, 35 mmoles) durante un periodo de 45 minutos. La solución resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 4 hora y luego concentrada bajo vacío. El cloruro ácido aislado fue disuelto en acetonitrilo

seco (10 ml) y se agregó a una suspensión de 6-cloro-8-metil-2H-3,1-benzoxacina-2,4(1H)-diona (por ejemplo el producto de la etapa D) (4,9 g, 23 mmoles) agitado en acetonitrilo seco (14 ml). Se agregó piridina (10 ml) y la solución se calentó a reflujo 6 horas. Después de enfriar usando un baño con hielo, un precipitado de un sólido blanco (9,15) fue recolectado. El espectro ^1H RMN del precipitado recolectado mostró picos consistentes con el compuesto titulado y un material de partida de 6-cloro-8-metil-2H-3,1-benzoxacina-2,4(1H)-diona residual. Una pequeña porción del precipitado recolectado fue recristalizado a partir de acetonitrilo para proporcionar el producto titulado puro que fundió entre 178-180° C.

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 1,72 (s, 3H), 4,96 (q, 2H), 7,04 (s, 1H), 7,7 (t, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,9 (s, 1H), 8,3 (d, 1H), 8,6 (d, 1H).

Etapa F: Preparación de [4-cloro-2-metil-6-[(metilamino)carbonil] fenil]-1-(3-cloro-2-piridinil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-pirazol-5-carboxamida

A una suspensión de 6-cloro-2-[1-(3-cloro-2-piridinil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-[1H-pirazol-5-il]-8-metil-4H-3,1-benzoxazin-4-ona (por ejemplo el producto precipitado de la etapa E (3,53 g, 7,5 mmoles) en tetrahidrofurano (15 ml) metilamina (solución al 2,0 M en THF, 11 ml, 22 mmoles) se agregó gota a gota y la solución resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 45 minutos. La cromatografía de capa fina mostró entonces que la reacción estaba completa. Etil éter (100 ml) fue agregado y la mezcla de reacción fue agitada durante 2 horas mientras se formó un precipitado. El precipitado fue recolectado por filtración y entonces recrystalizado a partir de acetonitrilo para proporcionar un sólido blanco (0,82 g). Una segunda cosecha de sólido blanco (0,35 g) precipitada a partir del acetonitrilo del licor madre de acetonitrilo y fue recolectado por filtración. EL licor madre de éter/tetrahidrofurano inicial fue concentrado hasta secado y el sólido residual fue recrystalizado a partir de acetonitrilo para proporcionar una tercera cosecha de sólido blanco (0,95 g). Las tres cosechas fueron combinadas, totalizando 2,12 g (después de secado) del compuesto titulado, aislado como un sólido blanco, con fusión entre 207-208° C.

^1H NMR (CDCl_3) δ 2,18 (s, 3H), 2,92 (d, 3H), 4,66 (q, 2H), 6,15 (q, 1H), 6,6 (s, 1H), 7,2 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,8 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 10,0 (s, 1H).

Los ejemplos 13 y 14 ilustran alternativas a las condiciones de reacción descritas en el ejemplo 5, etapa E y ejemplo 3 etapa E respectivamente.

EJEMPLO 13

Preparación de 2-[3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazol-5-il]-6-cloro-8-metil-4H-3,1-benzoxazin-4-ona

Cloruro de metanosulfonilo (1,0 ml, 1,5 g, 13 mmoles) fue disuelto en acetonitrilo (10 ml), y la mezcla fue enfriada a -5°C . Una solución de ácido de 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazol-5-carboxílico (por ejemplo de ácido pirazolcarboxílico del ejemplo 5 etapa D) (3,02 g, 10 mmoles) y piridina (1,4 ml, 1,4 g, 17 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se agregó gota a gota durante 5 minutos de -5 a 0°C . se formó una lechada durante la adición. La mezcla fue agitada 5 minutos a esta

temperatura, y luego una mezcla de ácido 2-amino-3-metil-5-cloro benzoico (por ejemplo el producto del ejemplo 1 etapa A) (1,86 g, 10 mmol) y piridina (2,8 ml, 2,7 g, 35 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se agrego, se enjuago con mas acetonitrilo (5 ml). La mezcla fue agitada 15 minutos de -5 a 0 ° C, y luego se agregó cloruro de metasulfonilo (1,0 ml, 1,5 ml, 13 mmol) en acetonitrilo (5ml) gota a gota durante 5 minutos a temperatura de -5 a 0° C. la mezcla de reacción fue agitada a 15 minutos mas a esta temperatura, luego se le permitió calentarse lentamente a temperatura ambiente, y se agito durante 4 horas. Se agregó agua (20 ml) gota a gota, y la mezcla de agito durante 15 minutos. Luego la mezcla se filtró, y los sólidos se levaron con 2:1 de acetonitrilo -agua (3 X 3 ml) luego con acetonitrilo (2 X 3 ml) y secado bajo nitrógeno para producir el producto del titulo como un polvo amarillo claro, 4,07 g (90.2 % de producto crudo), fusión a 203-205° C. el HPLC del producto usando una cromatografía de columna Zorbax® RX-C8 (4,6 mm x 25 cm, eluente 25-95% acetronitrilo/ agua pH 3) mostró un mejor pico correspondiente al compuesto del titulo que tiene 95,7% del total del área del pico del cromatograma.

¹HRMN (CMSO-d₆) δ 1,72 (s,3H) 7,52 (s,1H), 7,72-7,78 (m,2H), 7,88 (m,1H), 8,37 (dd,1H), 8,62 (dd,1H).

EJEMPLO 14

Preparación de 6-cloro-2-[3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazol-5-il]-8-metil-4H-3,1-benzoxazin-4-ona.

Cloruro de metanosulfonilo (1,0 ml, 1,5 g, 13 mmol) se disolvió en acetonitrilo (10 ml), y la mezcla fue enfriada a -5° C. una solución de ácido 3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazol-5-carboxílico (por ejemplo el producto de ácido carboxílico del ejemplo 3, etapa D) (2,58 g, 10 mmol) y piridina (1,4 ml, 1,4 g, 17 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se agregó gota a gota durante 5 minutos entre -5 a 0° C. Una lechada se formó durante la adición. La mezcla fue agitada 5 minutos a esta temperatura y luego se agregó ácido 2-amino-3-metil-5-clorobenzoico (por ejemplo el producto del ejemplo 1, etapa A) (1,86 g, 10 mmol) todo de una vez. Luego una solución de piridina (2,8 ml, 2,7 g, 35 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se agregó gota a gota en 5 minutos de

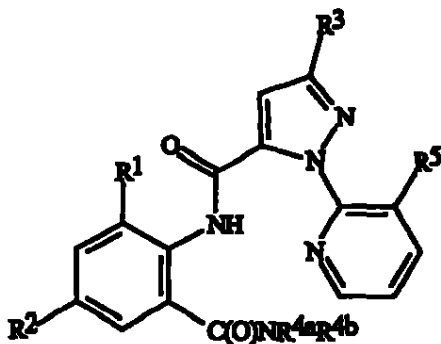
-5 a 0° C. la mezcla se agitó 15 minutos entre -5 hasta 0° C, y luego se agregó cloruro de metanosulfonilo (1,0 ml, 1,5 ml, 13 mmol) en acetonitrilo (5ml) gota a gota en 5 minutos de -5 a 0° C. la mezcla de reacción fue agitada 15 minutos a esta temperatura, luego se le permitió calentarse lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. Se agregó agua (15 ml) gota a gota y la mezcla de se agitó 15 minutos. Luego la mezcla de filtro y los sólidos se lavaron con 2:1 acetonitrilo-agua (3 x 3 ml), luego con acetonitrilo (2 x 3 ml) y secados bajo nitrógeno para producir el producto del título como un polvo amarillo pálido, 3,83 g (94,40% de producto crudo), fusión a 199-201° C. el HPLC del producto usando una cromatografía de columna Zorbax® RX-C8 (4,6 mm x 25 cm, eluente 25-95% de acetonitrilo/agua pH 3) mostró un mejor pico correspondiente al compuesto del título y tiene 97,8% de área de pico de cromatograma total.

¹HRMN (CMSO-d₆) δ 1,72 (s,3H) 7,48 (s,1H), 7,74-7,80 (m,2H), 7,87 (m,1H), 8,37 (dd,1H), 8,62 (dd,1H).

Mediante los procedimientos descriptos aquí junto con los métodos conocidos en la técnica, los siguientes

compuestos de la tabla 1 pueden ser preparados. Las siguiente abreviaturas se utilizan en las Tablas que siguen: t significa terciario, s significa secundario, n significa normal, i significa iso, Me significa metilo, Et significa etilo, Pr significa propilo i-Pr significa isopropilo, y Bu significa butilo.

Tabla 1



R ¹	R ²	R ³	R ^{4a}	R ^{4b}	R ⁵	R ¹	R ²	R ³	R ^{4a}	R ^{4b}	R ⁵
CH ₃	F	CF ₃	Me	H	Cl	Cl	F	CF ₃	Me	H	Cl
CH ₃	F	CF ₃	Et	H	Cl	Cl	F	CF ₃	Et	H	Cl
CH ₃	F	CF ₃	i-Pr	H	Cl	Cl	F	CF ₃	i-Pr	H	Cl
CH ₃	F	CF ₃	t-BU	H	Cl	Cl	F	CF ₃	t-BU	H	Cl
CH ₃	F	CF ₃	Me	Me	Cl	Cl	F	CF ₃	Me	Me	Cl

CH ₃	F	CF ₃	Me	H	Br	Cl	F	CF ₃	Me	H	Br
CH ₃	F	CF ₃	Et	H	Br	Cl	F	CF ₃	Et	H	Br
CH ₃	F	CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Br	Cl	F	CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Br
CH ₃	F	CF ₃	<i>t</i> -BU	H	Br	Cl	F	CF ₃	<i>t</i> -BU	H	Br
CH ₃	F	CF ₃	Me	Me	Br	Cl	F	CF ₃	Me	Me	Br
CH ₃	F	Cl	Me	H	Cl	Cl	F	Cl	Me	H	Cl
CH ₃	F	Cl	Et	H	Cl	Cl	F	Cl	Et	H	Cl
CH ₃	F	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Cl	F	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl
CH ₃	F	Cl	<i>t</i> -BU	H	Cl	Cl	F	Cl	<i>t</i> -BU	H	Cl
CH ₃	F	Cl	Me	Me	Cl	Cl	F	Cl	Me	Me	Cl
CH ₃	F	Cl	Me	H	Br	Cl	F	Cl	Me	H	Br
CH ₃	F	Cl	Et	H	Br	Cl	F	Cl	Et	H	Br
CH ₃	F	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Br	Cl	F	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Br
CH ₃	F	Cl	<i>t</i> -BU	H	Br	Cl	F	Cl	<i>t</i> -BU	H	Br
CH ₃	F	Cl	Me	Me	Br	Cl	F	Cl	Me	Me	Br
CH ₃	F	Br	Me	H	Cl	Cl	F	Br	Me	H	Cl
CH ₃	F	Br	Et	H	Cl	Cl	F	Br	Et	H	Cl
CH ₃	F	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Cl	F	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl
CH ₃	F	Br	<i>t</i> -BU	H	Cl	Cl	F	Br	<i>t</i> -BU	H	Cl

CH ₃	F	Br	Me	Me	Cl	Cl	F	Br	Me	Me	Cl
CH ₃	F	Br	Me	H	Br	Cl	F	Br	Me	H	Br
CH ₃	F	Br	Et	H	Br	Cl	F	Br	Et	H	Br
CH ₃	F	Br	<i>i</i> -Pr	H	Br	Cl	F	Br	<i>i</i> -Pr	H	Br
CH ₃	F	Br	<i>t</i> -BU	H	Br	Cl	F	Br	<i>t</i> -BU	H	Br
CH ₃	F	Br	Me	Me	Br	Cl	F	Br	Me	Me	Br
CH ₃	F	OCH ₂ CF ₃	Me	H	Cl	Cl	F	OCH ₂ CF ₃	Me	H	Cl
CH ₃	F	OCH ₂ CF ₃	Et	H	Cl	Cl	F	OCH ₂ CF ₃	Et	H	Cl
CH ₃	F	OCH ₂ CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Cl	F	OCH ₂ CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Cl
CH ₃	F	OCH ₂ CF ₃	<i>t</i> -BU	H	Cl	Cl	F	OCH ₂ CF ₃	<i>t</i> -BU	H	Cl
CH ₃	F	OCH ₂ CF ₃	Me	Me	Cl	Cl	F	OCH ₂ CF ₃	Me	Me	Cl
CH ₃	F	OCH ₂ CF ₃	Me	H	Br	Cl	F	OCH ₂ CF ₃	Me	H	Br
CH ₃	F	OCH ₂ CF ₃	Et	H	Br	Cl	F	OCH ₂ CF ₃	Et	H	Br
CH ₃	F	OCH ₂ CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Br	Cl	F	OCH ₂ CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Br
CH ₃	F	OCH ₂ CF ₃	<i>t</i> -BU	H	Br	Cl	F	OCH ₂ CF ₃	<i>t</i> -BU	H	Br
CH ₃	F	OCH ₂ CF ₃	Me	Me	Br	Cl	F	OCH ₂ CF ₃	Me	Me	Br
CH ₃	Cl	CF ₃	Me	H	Cl	Cl	F	CF ₃	Me	H	Cl
CH ₃	Cl	CF ₃	Et	H	Cl	Cl	Cl	CF ₃	Et	H	Cl
CH ₃	Cl	CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Cl	Cl	CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Cl

CH ₃	Cl	CF ₃	t-BU	H	Cl	Cl	Cl	CF ₃	t-BU	H	Cl
CH ₃	Cl	CF ₃	Me	Me	Cl	Cl	Cl	CF ₃	Me	Me	Cl
CH ₃	Cl	CF ₃	Me	H	Br	Cl	Cl	CF ₃	Me	H	Br
CH ₃	Cl	CF ₃	Et	H	Br	Cl	Cl	CF ₃	Et	H	Br
CH ₃	Cl	CF ₃	i-Pr	H	Br	Cl	Cl	CF ₃	i-Pr	H	Br
CH ₃	Cl	CF ₃	t-BU	H	Br	Cl	Cl	CF ₃	t-BU	H	Br
CH ₃	Cl	CF ₃	Me	Me	Br	Cl	Cl	CF ₃	Me	Me	Br
CH ₃	Cl	Cl	Me	H	Cl	Cl	Cl	Cl	Me	H	Cl
CH ₃	Cl	Cl	Et	H	Cl	Cl	Cl	Cl	Et	H	Cl
CH ₃	Cl	Cl	i-Pr	H	Cl	Cl	Cl	Cl	i-Pr	H	Cl
CH ₃	Cl	Cl	t-BU	H	Cl	Cl	Cl	Cl	t-BU	H	Cl
CH ₃	Cl	Cl	Me	Me	Cl	Cl	Cl	Cl	Me	Me	Cl
CH ₃	Cl	Cl	Me	H	Br	Cl	Cl	Cl	Me	H	Br
CH ₃	Cl	Cl	Et	H	Br	Cl	Cl	Cl	Et	H	Br
CH ₃	Cl	Cl	i-Pr	H	Br	Cl	Cl	Cl	i-Pr	H	Br
CH ₃	Cl	Cl	t-BU	H	Br	Cl	Cl	Cl	t-BU	H	Br
CH ₃	Cl	Cl	Me	Me	Br	Cl	Cl	Cl	Me	Me	Br
CH ₃	Cl	Br	Me	H	Cl	Cl	Cl	Br	Me	H	Cl
CH ₃	Cl	Br	Et	H	Cl	Cl	Cl	Br	Et	H	Cl

CH ₃	Cl	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Cl	Cl	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl
CH ₃	Cl	Br	<i>t</i> -BU	H	Cl	Cl	Cl	Br	<i>t</i> -BU	H	Cl
CH ₃	Cl	Br	Me	Me	Cl	Cl	Cl	Br	Me	Me	Cl
CH ₃	Cl	Br	Me	H	Br	Cl	Cl	Br	Me	H	Br
CH ₃	Cl	Br	Et	H	Br	Cl	Cl	Br	Et	H	Br
CH ₃	Cl	Br	<i>i</i> -Pr	H	Br	Cl	Cl	Br	<i>i</i> -Pr	H	Br
CH ₃	Cl	Br	<i>t</i> -BU	H	Br	Cl	Cl	Br	<i>t</i> -BU	H	Br
CH ₃	Cl	Br	Me	Me	Br	Cl	Cl	Br	Me	Me	Br
CH ₃	Cl	OCH ₂ CF ₃	Me	H	Cl	Cl	Cl	OCH ₂ CF ₃	Me	H	Cl
CH ₃	Cl	OCH ₂ CF ₃	Et	H	Cl	Cl	Cl	OCH ₂ CF ₃	Et	H	Cl
CH ₃	Cl	OCH ₂ CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Cl	Cl	OCH ₂ CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Cl
CH ₃	Cl	OCH ₂ CF ₃	<i>t</i> -BU	H	Cl	Cl	Cl	OCH ₂ CF ₃	<i>t</i> -BU	H	Cl
CH ₃	Cl	OCH ₂ CF ₃	Me	Me	Cl	Cl	Cl	OCH ₂ CF ₃	Me	Me	Cl
CH ₃	Cl	OCH ₂ CF ₃	Me	H	Br	Cl	Cl	OCH ₂ CF ₃	Me	H	Br
CH ₃	Cl	OCH ₂ CF ₃	Et	H	Br	Cl	Cl	OCH ₂ CF ₃	Et	H	Br
CH ₃	Cl	OCH ₂ CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Br	Cl	Cl	OCH ₂ CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Br
CH ₃	Cl	OCH ₂ CF ₃	<i>t</i> -BU	H	Br	Cl	Cl	OCH ₂ CF ₃	<i>t</i> -BU	H	Br
CH ₃	Br	OCH ₂ CF ₃	Me	Me	Br	Cl	Br	OCH ₂ CF ₃	Me	Me	Br
CH ₃	Br	CF ₃	Me	H	Cl	Cl	Br	CF ₃	Me	H	Cl

CH ₃	Br	CF ₃	Et	H	Cl	Cl	Br	CF ₃	Et	H	Cl
CH ₃	Br	CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Cl	Br	CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Cl
CH ₃	Br	CF ₃	<i>t</i> -BU	H	Cl	Cl	Br	CF ₃	<i>t</i> -BU	H	Cl
CH ₃	Br	CF ₃	Me	Me	Cl	Cl	Br	CF ₃	Me	Me	Cl
CH ₃	Br	CF ₃	Me	H	Br	Cl	Br	CF ₃	Me	H	Br
CH ₃	Br	CF ₃	Et	H	Br	Cl	Br	CF ₃	Et	H	Br
CH ₃	Br	CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Br	Cl	Br	CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Br
CH ₃	Br	CF ₃	<i>t</i> -BU	H	Br	Cl	Br	CF ₃	<i>t</i> -BU	H	Br
CH ₃	Br	CF ₃	Me	Me	Br	Cl	Br	CF ₃	Me	Me	Br
CH ₃	Br	Cl	Me	H	Cl	Cl	Br	Cl	Me	H	Cl
CH ₃	Br	Cl	Et	H	Cl	Cl	Br	Cl	Et	H	Cl
CH ₃	Br	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Cl	Br	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl
CH ₃	Br	Cl	<i>t</i> -BU	H	Cl	Cl	Br	Cl	<i>t</i> -BU	H	Cl
CH ₃	Br	Cl	Me	Me	Cl	Cl	Br	Cl	Me	Me	Cl
CH ₃	Br	Cl	Me	H	Br	Cl	Br	Cl	Me	H	Br
CH ₃	Br	Cl	Et	H	Br	Cl	Br	Cl	Et	H	Br
CH ₃	Br	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Br	Cl	Br	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Br
CH ₃	Br	Cl	<i>t</i> -BU	H	Br	Cl	Br	Cl	<i>t</i> -BU	H	Br
CH ₃	Br	Cl	Me	Me	Br	Cl	Br	Cl	Me	Me	Br

CH ₃	Br	Br	Me	H	Cl	Cl	Br	Br	Me	H	Cl
CH ₃	Br	Br	Et	H	Cl	Cl	Br	Br	Et	H	Cl
CH ₃	Br	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Cl	Br	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl
CH ₃	Br	Br	<i>t</i> -BU	H	Cl	Cl	Br	Br	<i>t</i> -BU	H	Cl
CH ₃	Br	Br	Me	Me	Cl	Cl	Br	Br	Me	Me	Cl
CH ₃	Br	Br	Me	H	Br	Cl	Br	Br	Me	H	Br
CH ₃	Br	Br	Et	H	Br	Cl	Br	Br	Et	H	Br
CH ₃	Br	Br	<i>i</i> -Pr	H	Br	Cl	Br	Br	<i>i</i> -Pr	H	Br
CH ₃	Br	Br	<i>t</i> -BU	H	Br	Cl	Br	Br	<i>t</i> -BU	H	Br
CH ₃	Br	Br	Me	Me	Br	Cl	Br	Br	Me	Me	Br
CH ₃	Br	OCH ₂ CF ₃	Me	H	Cl	Cl	Br	OCH ₂ CF ₃	Me	H	Cl
CH ₃	Br	OCH ₂ CF ₃	Et	H	Cl	Cl	Br	OCH ₂ CF ₃	Et	H	Cl
CH ₃	Br	OCH ₂ CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Cl	Br	OCH ₂ CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Cl
CH ₃	Br	OCH ₂ CF ₃	<i>t</i> -BU	H	Cl	Cl	Br	OCH ₂ CF ₃	<i>t</i> -BU	H	Cl
CH ₃	Br	OCH ₂ CF ₃	Me	Me	Cl	Cl	Br	OCH ₂ CF ₃	Me	Me	Cl
CH ₃	Br	OCH ₂ CF ₃	Me	H	Br	Cl	Br	OCH ₂ CF ₃	Me	H	Br
CH ₃	Br	OCH ₂ CF ₃	Et	H	Br	Cl	Br	OCH ₂ CF ₃	Et	H	Br
CH ₃	Br	OCH ₂ CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Br	Cl	Br	OCH ₂ CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Br
CH ₃	Br	OCH ₂ CF ₃	<i>t</i> -BU	H	Br	Cl	Br	OCH ₂ CF ₃	<i>t</i> -BU	H	Br

CH ₃	Br	OCH ₂ CF ₃	Me	Me	Br	Cl	Br	OCH ₂ CF ₃	Me	Me	Br
CH ₃	I	CF ₃	Me	H	Cl	Cl	I	CF ₃	Me	H	Cl
CH ₃	I	CF ₃	Et	H	Cl	Cl	I	CF ₃	Et	H	Cl
CH ₃	I	CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Cl	I	CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Cl
CH ₃	I	CF ₃	<i>t</i> -BU	H	Cl	Cl	I	CF ₃	<i>t</i> -BU	H	Cl
CH ₃	I	CF ₃	Me	Me	Cl	Cl	I	CF ₃	Me	Me	Cl
CH ₃	I	CF ₃	Me	H	Br	Cl	I	CF ₃	Me	H	Br
CH ₃	I	CF ₃	Et	H	Br	Cl	I	CF ₃	Et	H	Br
CH ₃	I	CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Br	Cl	I	CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Br
CH ₃	I	CF ₃	<i>t</i> -BU	H	Br	Cl	I	CF ₃	<i>t</i> -BU	H	Br
CH ₃	I	CF ₃	Me	Me	Br	Cl	I	CF ₃	Me	Me	Br
CH ₃	I	Cl	Me	H	Cl	Cl	I	Cl	Me	H	Cl
CH ₃	I	Cl	Et	H	Cl	Cl	I	Cl	Et	H	Cl
CH ₃	I	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Cl	I	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl
CH ₃	I	Cl	<i>t</i> -BU	H	Cl	Cl	I	Cl	<i>t</i> -BU	H	Cl
CH ₃	I	Cl	Me	Me	Cl	Cl	I	Cl	Me	Me	Cl
CH ₃	I	Cl	Me	H	Br	Cl	I	Cl	Me	H	Br
CH ₃	I	Cl	Et	H	Br	Cl	I	Cl	Et	H	Br
CH ₃	I	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Br	Cl	I	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Br

CH ₃	I	Cl	t- BU	H	Br	Cl	I	Cl	t- BU	H	Br
CH ₃	I	Cl	Me	Me	Br	Cl	I	Cl	Me	Me	Br
CH ₃	I	Br	Me	H	Cl	Cl	I	Br	Me	H	Cl
CH ₃	I	Br	Et	H	Cl	Cl	I	Br	Et	H	Cl
CH ₃	I	Br	i- Pr	H	Cl	Cl	I	Br	i- Pr	H	Cl
CH ₃	I	Br	t- BU	H	Cl	Cl	I	Br	t- BU	H	Cl
CH ₃	I	Br	Me	Me	Cl	Cl	I	Br	Me	Me	Cl
CH ₃	I	Br	Me	H	Br	Cl	I	Br	Me	H	Br
CH ₃	I	Br	Et	H	Br	Cl	I	Br	Et	H	Br
CH ₃	I	Br	i- Pr	H	Br	Cl	I	Br	i- Pr	H	Br
CH ₃	I	Br	t- BU	H	Br	Cl	I	Br	t- BU	H	Br
CH ₃	I	Br	Me	Me	Br	Cl	I	Br	Me	Me	Br
CH ₃	I	OCH ₂ CF ₃	Me	H	Cl	Cl	I	OCH ₂ CF ₃	Me	H	Cl
CH ₃	I	OCH ₂ CF ₃	Et	H	Cl	Cl	I	OCH ₂ CF ₃	Et	H	Cl
CH ₃	I	OCH ₂ CF ₃	i- Pr	H	Cl	Cl	I	OCH ₂ CF ₃	i- Pr	H	Cl
CH ₃	I	OCH ₂ CF ₃	t- BU	H	Cl	Cl	I	OCH ₂ CF ₃	t- BU	H	Cl
CH ₃	I	OCH ₂ CF ₃	Me	Me	Cl	Cl	I	OCH ₂ CF ₃	Me	Me	Cl
CH ₃	I	OCH ₂ CF ₃	Me	H	Br	Cl	I	OCH ₂ CF ₃	Me	H	Br
CH ₃	I	OCH ₂ CF ₃	Et	H	Br	Cl	I	OCH ₂ CF ₃	Et	H	Br

CH ₃	I	OCH ₂ CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Br	Cl	I	OCH ₂ CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Br
CH ₃	I	OCH ₂ CF ₃	<i>t</i> -BU	H	Br	Cl	I	OCH ₂ CF ₃	<i>t</i> -BU	H	Br
CH ₃	I	OCH ₂ CF ₃	Me	Me	Br	Cl	I	OCH ₂ CF ₃	Me	Me	Br
CH ₃	CF ₃	CF ₃	Me	H	Cl	Cl	CF ₃	CF ₃	Me	H	Cl
CH ₃	CF ₃	CF ₃	Et	H	Cl	Cl	CF ₃	CF ₃	Et	H	Cl
CH ₃	CF ₃	CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Cl	CF ₃	CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Cl
CH ₃	CF ₃	CF ₃	<i>t</i> -BU	H	Cl	Cl	CF ₃	CF ₃	<i>t</i> -BU	H	Cl
CH ₃	CF ₃	CF ₃	Me	Me	Cl	Cl	CF ₃	CF ₃	Me	Me	Cl
CH ₃	CF ₃	CF ₃	Me	H	Br	Cl	CF ₃	CF ₃	Me	H	Br
CH ₃	CF ₃	CF ₃	Et	H	Br	Cl	CF ₃	CF ₃	Et	H	Br
CH ₃	CF ₃	CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Br	Cl	CF ₃	CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Br
CH ₃	CF ₃	CF ₃	<i>t</i> -BU	H	Br	Cl	CF ₃	CF ₃	<i>t</i> -BU	H	Br
CH ₃	CF ₃	CF ₃	Me	Me	Br	Cl	CF ₃	CF ₃	Me	Me	Br
CH ₃	CF ₃	Cl	Me	H	Cl	Cl	CF ₃	Cl	Me	H	Cl
CH ₃	CF ₃	Cl	Et	H	Cl	Cl	CF ₃	Cl	Et	H	Cl
CH ₃	CH ₃	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Cl	CH ₃	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl
CH ₃	CH ₃	Cl	<i>t</i> -BU	H	Cl	Cl	CH ₃	Cl	<i>t</i> -BU	H	Cl
CH ₃	CH ₃	Cl	Me	Me	Cl	Cl	CH ₃	Cl	Me	Me	Cl
CH ₃	CH ₃	Cl	Me	H	Br	Cl	CH ₃	Cl	Me	H	Br

CH ₃	CH ₃	Cl	Et	H	Br	Cl	CH ₃	Cl	Et	H	Br
CH ₃	CH ₃	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Br	Cl	CH ₃	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Br
CH ₃	CH ₃	Cl	<i>t</i> -BU	H	Br	Cl	CH ₃	Cl	<i>t</i> -BU	H	Br
CH ₃	CH ₃	Cl	Me	Me	Br	Cl	CH ₃	Cl	Me	Me	Br
CH ₃	CH ₃	Br	Me	H	Cl	Cl	CH ₃	Br	Me	H	Cl
CH ₃	CH ₃	Br	Et	H	Cl	Cl	CH ₃	Br	Et	H	Cl
CH ₃	CH ₃	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Cl	CH ₃	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl
CH ₃	CH ₃	Br	<i>t</i> -BU	H	Cl	Cl	CH ₃	Br	<i>t</i> -BU	H	Cl
CH ₃	CH ₃	Br	Me	Me	Cl	Cl	CH ₃	Br	Me	Me	Cl
CH ₃	CH ₃	Br	Me	H	Br	Cl	CH ₃	Br	Me	H	Br
CH ₃	CH ₃	Br	Et	H	Br	Cl	CH ₃	Br	Et	H	Br
CH ₃	CH ₃	Br	<i>i</i> -Pr	H	Br	Cl	CH ₃	Br	<i>i</i> -Pr	H	Br
CH ₃	CH ₃	Br	<i>t</i> -BU	H	Br	Cl	CH ₃	Br	<i>t</i> -BU	H	Br
CH ₃	CH ₃	Br	Me	Me	Br	Cl	CH ₃	Br	Me	Me	Br
CH ₃	CH ₃	OCH ₂ CF ₃	Me	H	Cl	Cl	CH ₃	OCH ₂ CF ₃	Me	H	Cl
CH ₃	CH ₃	OCH ₂ CF ₃	Et	H	Cl	Cl	CH ₃	OCH ₂ CF ₃	Et	H	Cl
CH ₃	CH ₃	OCH ₂ CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Cl	CH ₃	OCH ₂ CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Cl
CH ₃	CH ₃	OCH ₂ CF ₃	<i>t</i> -BU	H	Cl	Cl	CH ₃	OCH ₂ CF ₃	<i>t</i> -BU	H	Cl
CH ₃	CH ₃	OCH ₂ CF ₃	Me	Me	Cl	Cl	CH ₃	OCH ₂ CF ₃	Me	Me	Cl

CH ₃	CH ₃	OCH ₂ CF ₃	Me	H	Br	Cl	CH ₃	OCH ₂ CF ₃	Me	H	Br
CH ₃	CH ₃	OCH ₂ CF ₃	Et	H	Br	Cl	CH ₃	OCH ₂ CF ₃	Et	H	Br
CH ₃	CH ₃	OCH ₂ CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Br	Cl	CH ₃	OCH ₂ CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Br
CH ₃	CH ₃	OCH ₂ CF ₃	<i>t</i> -BU	H	Br	Cl	CH ₃	OCH ₂ CF ₃	<i>t</i> -BU	H	Br
CH ₃	CH ₃	OCH ₂ CF ₃	Me	Me	Br	Cl	CH ₃	OCH ₂ CF ₃	Me	Me	Br
CH ₃	Cl	Cl	Me	H	Cl	Cl	Cl	Cl	Me	H	Cl
CH ₃	Cl	Cl	Et	H	Cl	Cl	Cl	Cl	Et	H	Cl
CH ₃	Cl	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Cl	Cl	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl
CH ₃	Cl	Cl	<i>t</i> -BU	H	Cl	Cl	Cl	Cl	<i>t</i> -BU	H	Cl
CH ₃	Cl	Cl	Me	Me	Cl	Cl	Cl	Cl	Me	Me	Cl
F	F	CF ₃	Me	H	Cl	Cl	F	CF ₃	Me	H	Cl
F	F	CF ₃	Et	H	Cl	Cl	F	CF ₃	Et	H	Cl
F	F	CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Cl	F	CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Cl
F	F	CF ₃	<i>t</i> -BU	H	Cl	Cl	F	CF ₃	<i>t</i> -BU	H	Cl
F	F	CF ₃	Me	Me	Cl	Cl	F	CF ₃	Me	Me	Cl
F	F	CF ₃	Me	H	Br	Cl	F	CF ₃	Me	H	Br
F	F	CF ₃	Et	H	Br	Cl	F	CF ₃	Et	H	Br
F	F	CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Br	Cl	F	CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Br
F	F	CF ₃	<i>t</i> -BU	H	Br	Cl	F	CF ₃	<i>t</i> -BU	H	Br

F	F	CF ₃	Me	Me	Br	Cl	F	CF ₃	Me	Me	Br
F	F	Cl	Me	H	Cl	Cl	F	Cl	Me	H	Cl
F	F	Cl	Et	H	Cl	Cl	F	Cl	Et	H	Cl
F	F	Cl	i- Pr	H	Cl	Cl	F	Cl	i- Pr	H	Cl
F	F	Cl	t- BU	H	Cl	Cl	F	Cl	t- BU	H	Cl
F	F	Cl	Me	Me	Cl	Cl	F	Cl	Me	Me	Cl
F	F	Cl	Me	H	Br	Cl	F	Cl	Me	H	Br
F	F	Cl	Et	H	Br	Cl	F	Cl	Et	H	Br
F	F	Cl	i- Pr	H	Br	Cl	F	Cl	i- Pr	H	Br
F	F	Cl	t- BU	H	Br	Cl	F	Cl	t- BU	H	Br
F	F	Cl	Me	Me	Br	Cl	F	Cl	Me	Me	Br
F	F	Br	Me	H	Cl	Cl	F	Br	Me	H	Cl
F	F	Br	Et	H	Cl	Cl	F	Br	Et	H	Cl
F	F	Br	i- Pr	H	Cl	Cl	F	Br	i- Pr	H	Cl
F	F	Br	t- BU	H	Cl	Cl	F	Br	t- BU	H	Cl
F	F	Br	Me	Me	Cl	Cl	F	Br	Me	Me	Cl
F	F	Br	Me	H	Br	Cl	F	Br	Me	H	Br
F	F	Br	Et	H	Br	Cl	F	Br	Et	H	Br
F	F	Br	i- Pr	H	Br	Cl	F	Br	i- Pr	H	Br

F	F	Br	t-BU	H	Br	Cl	F	Br	t-BU	H	Br
F	F	Br	Me	Me	Br	Cl	F	Br	Me	Me	Br
F	F	OCH ₂ CF ₃	Me	H	Cl	Cl	F	OCH ₂ CF ₃	Me	H	Cl
F	F	OCH ₂ CF ₃	Et	H	Cl	Cl	F	OCH ₂ CF ₃	Et	H	Cl
F	F	OCH ₂ CF ₃	i-Pr	H	Cl	Cl	F	OCH ₂ CF ₃	i-Pr	H	Cl
F	F	OCH ₂ CF ₃	t-BU	H	Cl	Cl	F	OCH ₂ CF ₃	t-BU	H	Cl
F	F	OCH ₂ CF ₃	Me	Me	Cl	Cl	F	OCH ₂ CF ₃	Me	Me	Cl
F	F	OCH ₂ CF ₃	Me	H	Br	Cl	F	OCH ₂ CF ₃	Me	H	Br
F	F	OCH ₂ CF ₃	Et	H	Br	Cl	F	OCH ₂ CF ₃	Et	H	Br
F	F	OCH ₂ CF ₃	i-Pr	H	Br	Cl	F	OCH ₂ CF ₃	i-Pr	H	Br
F	F	OCH ₂ CF ₃	t-BU	H	Br	Cl	F	OCH ₂ CF ₃	t-BU	H	Br
F	F	OCH ₂ CF ₃	Me	Me	Br	Cl	F	OCH ₂ CF ₃	Me	Me	Br
F	Cl	CF ₃	Me	H	Cl	Cl	Cl	CF ₃	Me	H	Cl
F	Cl	CF ₃	Et	H	Cl	Cl	Cl	CF ₃	Et	H	Cl
F	Cl	CF ₃	i-Pr	H	Cl	Cl	Cl	CF ₃	i-Pr	H	Cl
F	Cl	CF ₃	t-BU	H	Cl	Cl	Cl	CF ₃	t-BU	H	Cl
F	Cl	CF ₃	Me	Me	Cl	Cl	Cl	CF ₃	Me	Me	Cl
F	Cl	CF ₃	Me	H	Br	Cl	Cl	CF ₃	Me	H	Br
F	Cl	CF ₃	Et	H	Br	Cl	Cl	CF ₃	Et	H	Br

F	Cl	CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Br	Cl	Cl	CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Br
F	Cl	CF ₃	<i>t</i> -BU	H	Br	Cl	Cl	CF ₃	<i>t</i> -BU	H	Br
F	Cl	CF ₃	Me	Me	Br	Cl	Cl	CF ₃	Me	Me	Br
F	Cl	Cl	Me	H	Cl	Cl	Cl	Cl	Me	H	Cl
F	Cl	Cl	Et	H	Cl	Cl	Cl	Cl	Et	H	Cl
F	Cl	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Cl	Cl	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl
F	Cl	Cl	<i>t</i> -BU	H	Cl	Cl	Cl	Cl	<i>t</i> -BU	H	Cl
F	Cl	Cl	Me	Me	Cl	Cl	Cl	Cl	Me	Me	Cl
F	Cl	Cl	Me	H	Br	Cl	Cl	Cl	Me	H	Br
F	Cl	Cl	Et	H	Br	Cl	Cl	Cl	Et	H	Br
F	Cl	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Br	Cl	Cl	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Br
F	Cl	Cl	<i>t</i> -BU	H	Br	Cl	Cl	Cl	<i>t</i> -BU	H	Br
F	Cl	Cl	Me	Me	Br	Cl	Cl	Cl	Me	Me	Br
F	Cl	Br	Me	H	Cl	Cl	Cl	Br	Me	H	Cl
F	Cl	Br	Et	H	Cl	Cl	Cl	Br	Et	H	Cl
F	Cl	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Cl	Cl	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl
F	Cl	Br	<i>t</i> -BU	H	Cl	Cl	Cl	Br	<i>t</i> -BU	H	Cl
F	Cl	Br	Me	Me	Cl	Cl	Cl	Br	Me	Me	Cl
F	Cl	Br	Me	H	Br	Cl	Cl	Br	Me	H	Br

F	Cl	Br	Et	H	Br	Cl	Cl	Br	Et	H	Br
F	Cl	Br	i- Pr	H	Br	Cl	Cl	Br	i- Pr	H	Br
F	Cl	Br	t- BU	H	Br	Cl	Cl	Br	t- BU	H	Br
F	Cl	Br	Me	Me	Br	Cl	Cl	Br	Me	Me	Br
F	Cl	OCH ₂ CF ₃	Me	H	Cl	Cl	Cl	OCH ₂ CF ₃	Me	H	Cl
F	Cl	OCH ₂ CF ₃	Et	H	Cl	Cl	Cl	OCH ₂ CF ₃	Et	H	Cl
F	Cl	OCH ₂ CF ₃	i- Pr	H	Cl	Cl	Cl	OCH ₂ CF ₃	i- Pr	H	Cl
F	Cl	OCH ₂ CF ₃	t- BU	H	Cl	Cl	Cl	OCH ₂ CF ₃	t- BU	H	Cl
F	Cl	OCH ₂ CF ₃	Me	Me	Cl	Cl	Cl	OCH ₂ CF ₃	Me	Me	Cl
F	Cl	OCH ₂ CF ₃	Me	H	Br	Cl	Cl	OCH ₂ CF ₃	Me	H	Br
F	Cl	OCH ₂ CF ₃	Et	H	Br	Cl	Cl	OCH ₂ CF ₃	Et	H	Br
F	Cl	OCH ₂ CF ₃	i- Pr	H	Br	Cl	Cl	OCH ₂ CF ₃	i- Pr	H	Br
F	Cl	OCH ₂ CF ₃	t- BU	H	Br	Br	Cl	OCH ₂ CF ₃	t- BU	H	Br
F	Cl	OCH ₂ CF ₃	Me	Me	Br	Br	Cl	OCH ₂ CF ₃	Me	Me	Br
F	Br	CF ₃	Me	H	Cl	Br	Br	CF ₃	Me	H	Cl
F	Br	CF ₃	Et	H	Cl	Br	Br	CF ₃	Et	H	Cl
F	Br	CF ₃	i- Pr	H	Cl	Br	Br	CF ₃	i- Pr	H	Cl
F	Br	CF ₃	t- BU	H	Cl	Br	Br	CF ₃	t- BU	H	Cl
F	Br	CF ₃	Me	Me	Cl	Br	Br	CF ₃	Me	Me	Cl

F	Br	CF ₃	Me	H	Br	Br	Br	CF ₃	Me	H	Br
F	Br	CF ₃	Et	H	Br	Br	Br	CF ₃	Et	H	Br
F	Br	CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Br	Br	Br	CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Br
F	Br	CF ₃	<i>t</i> -BU	H	Br	Br	Br	CF ₃	<i>t</i> -BU	H	Br
F	Br	CF ₃	Me	Me	Br	Br	Br	CF ₃	Me	Me	Br
F	Br	Cl	Me	H	Cl	Br	Br	Cl	Me	H	Cl
F	Br	Cl	Et	H	Cl	Br	Br	Cl	Et	H	Cl
F	Br	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Br	Br	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl
F	Br	Cl	<i>t</i> -BU	H	Cl	Br	Br	Cl	<i>t</i> -BU	H	Cl
F	Br	Cl	Me	Me	Cl	Br	Br	Cl	Me	Me	Cl
F	Br	Cl	Me	H	Br	Br	Br	Cl	Me	H	Br
F	Br	Cl	Et	H	Br	Br	Br	Cl	Et	H	Br
F	Br	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Br	Br	Br	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Br
F	Br	Cl	<i>t</i> -BU	H	Br	Br	Br	Cl	<i>t</i> -BU	H	Br
F	Br	Cl	Me	Me	Br	Br	Br	Cl	Me	Me	Br
F	Br	Br	Me	H	Cl	Br	Br	Br	Me	H	Cl
F	Br	Br	Et	H	Cl	Br	Br	Br	Et	H	Cl
F	Br	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Br	Br	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl
F	Br	Br	<i>t</i> -BU	H	Cl	Br	Br	Br	<i>t</i> -BU	H	Cl

F	Br	Br	Me	Me	Cl	Br	Br	Br	Me	Me	Cl
F	Br	Br	Me	H	Br	Br	Br	Br	Me	H	Br
F	Br	Br	Et	H	Br	Br	Br	Br	Et	H	Br
F	Br	Br	i-Pr	H	Br	Br	Br	Br	i-Pr	H	Br
F	Br	Br	t-BU	H	Br	Br	Br	Br	t-BU	H	Br
F	Br	Br	Me	Me	Br	Br	Br	Br	Me	Me	Br
F	Br	OCH ₂ CF ₃	Me	H	Cl	Br	Br	OCH ₂ CF ₃	Me	H	Cl
F	Br	OCH ₂ CF ₃	Et	H	Cl	Br	Br	OCH ₂ CF ₃	Et	H	Cl
F	Br	OCH ₂ CF ₃	i-Pr	H	Cl	Br	Br	OCH ₂ CF ₃	i-Pr	H	Cl
F	Br	OCH ₂ CF ₃	t-BU	H	Cl	Br	Br	OCH ₂ CF ₃	t-BU	H	Cl
F	Br	OCH ₂ CF ₃	Me	Me	Cl	Br	Br	OCH ₂ CF ₃	Me	Me	Cl
F	Br	OCH ₂ CF ₃	Me	H	Br	Br	Br	OCH ₂ CF ₃	Me	H	Br
F	Br	OCH ₂ CF ₃	Et	H	Br	Br	Br	OCH ₂ CF ₃	Et	H	Br
F	Br	OCH ₂ CF ₃	i-Pr	H	Br	Br	Br	OCH ₂ CF ₃	i-Pr	H	Br
F	Br	OCH ₂ CF ₃	t-BU	H	Br	Br	Br	OCH ₂ CF ₃	t-BU	H	Br
F	Br	OCH ₂ CF ₃	Me	Me	Br	Br	Br	OCH ₂ CF ₃	Me	Me	Br
F	I	CF ₃	Me	H	Cl	Br	I	CF ₃	Me	H	Cl
F	I	CF ₃	Et	H	Cl	Br	I	CF ₃	Et	H	Cl
F	I	CF ₃	i-Pr	H	Cl	Br	I	CF ₃	i-Pr	H	Cl

F	I	CF ₃	t-BU	H	Cl	Br	I	CF ₃	t-BU	H	Cl
F	I	CF ₃	Me	Me	Cl	Br	I	CF ₃	Me	Me	Cl
F	I	CF ₃	Me	H	Br	Br	I	CF ₃	Me	H	Br
F	I	CF ₃	Et	H	Br	Br	I	CF ₃	Et	H	Br
F	I	CF ₃	i-Pr	H	Br	Br	I	CF ₃	i-Pr	H	Br
F	I	CF ₃	t-BU	H	Br	Br	I	CF ₃	t-BU	H	Br
F	I	CF ₃	Me	Me	Br	Br	I	CF ₃	Me	Me	Br
F	I	Cl	Me	H	Cl	Br	I	Cl	Me	H	Cl
F	I	Cl	Et	H	Cl	Br	I	Cl	Et	H	Cl
F	I	Cl	i-Pr	H	Cl	Br	I	Cl	i-Pr	H	Cl
F	I	Cl	t-BU	H	Cl	Br	I	Cl	t-BU	H	Cl
F	I	Cl	Me	Me	Cl	Br	I	Cl	Me	Me	Cl
F	I	Cl	Me	H	Br	Br	I	Cl	Me	H	Br
F	I	Cl	Et	H	Br	Br	I	Cl	Et	H	Br
F	I	Cl	i-Pr	H	Br	Br	I	Cl	i-Pr	H	Br
F	I	Cl	t-BU	H	Br	Br	I	Cl	t-BU	H	Br
F	I	Cl	Me	Me	Br	Br	I	Cl	Me	Me	Br
F	I	Br	Me	H	Cl	Br	I	Br	Me	H	Cl
F	I	Br	Et	H	Cl	Br	I	Br	Et	H	Cl

F	I	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Br	I	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl
F	I	Br	<i>t</i> -BU	H	Cl	Br	I	Br	<i>t</i> -BU	H	Cl
F	I	Br	Me	Me	Cl	Br	I	Br	Me	Me	Cl
F	I	Br	Me	H	Br	Br	I	Br	Me	H	Br
F	I	Br	Et	H	Br	Br	I	Br	Et	H	Br
F	I	Br	<i>i</i> -Pr	H	Br	Br	I	Br	<i>i</i> -Pr	H	Br
F	I	Br	<i>t</i> -BU	H	Br	Br	I	Br	<i>t</i> -BU	H	Br
F	I	Br	Me	Me	Br	Br	I	Br	Me	Me	Br
F	I	OCH ₂ CF ₃	Me	H	Cl	Br	I	OCH ₂ CF ₃	Me	H	Cl
F	I	OCH ₂ CF ₃	Et	H	Cl	Br	I	OCH ₂ CF ₃	Et	H	Cl
R ¹	R ²	R ³	R ^{4a}	R ^{4b}	R ⁵	R ¹	R ²	R ³	R ^{4a}	R ^{4b}	R ⁵
F	I	OCH ₂ CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Cl	BR	I	OCH ₂ CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Cl
F	I	OCH ₂ CF ₃	<i>t</i> -BU	H	Cl	BR	I	OCH ₂ CF ₃	<i>t</i> -BU	H	Cl
F	I	OCH ₂ CF ₃	Me	Me	Cl	BR	I	OCH ₂ CF ₃	Me	Me	Cl
F	I	OCH ₂ CF ₃	Me	H	Br	BR	I	OCH ₂ CF ₃	Me	H	Br
F	I	OCH ₂ CF ₃	Et	H	Br	BR	I	OCH ₂ CF ₃	Et	H	Br
F	I	OCH ₂ CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Br	BR	I	OCH ₂ CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Br
F	I	OCH ₂ CF ₃	<i>t</i> -BU	H	Br	BR	I	OCH ₂ CF ₃	<i>t</i> -BU	H	Br
F	I	OCH ₂ CF ₃	Me	Me	Br	BR	I	OCH ₂ CF ₃	Me	Me	Br

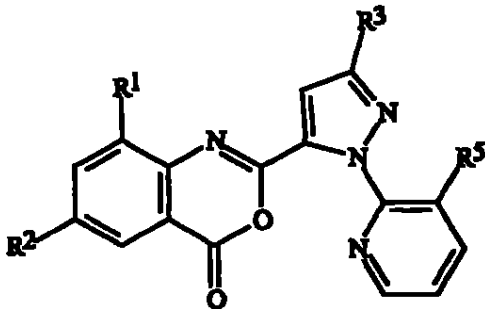
F	CF ₃	CF ₃	Me	H	Cl	BR	CF ₃	CF ₃	Me	H	Cl
F	CF ₃	CF ₃	Et	H	Cl	BR	CF ₃	CF ₃	Et	H	Cl
F	CF ₃	CF ₃	i- Pr	H	Cl	BR	CF ₃	CF ₃	i- Pr	H	Cl
F	CF ₃	CF ₃	t- BU	H	Cl	BR	CF ₃	CF ₃	t- BU	H	Cl
F	CF ₃	CF ₃	Me	Me	Cl	BR	CF ₃	CF ₃	Me	Me	Cl
F	CF ₃	CF ₃	Me	H	Br	BR	CF ₃	CF ₃	Me	H	Br
F	CF ₃	CF ₃	Et	H	Br	BR	CF ₃	CF ₃	Et	H	Br
F	CF ₃	CF ₃	i- Pr	H	Br	BR	CF ₃	CF ₃	i- Pr	H	Br
F	CF ₃	CF ₃	t- BU	H	Br	BR	CF ₃	CF ₃	t- BU	H	Br
F	CF ₃	CF ₃	Me	Me	Br	BR	CF ₃	CF ₃	Me	Me	Br
F	CF ₃	Cl	Me	H	Cl	BR	CF ₃	Cl	Me	H	Cl
F	CF ₃	Cl	Et	H	Cl	BR	CF ₃	Cl	Et	H	Cl
F	CF ₃	Cl	i- Pr	H	Cl	BR	CF ₃	Cl	i- Pr	H	Cl
F	CF ₃	Cl	t- BU	H	Cl	BR	CF ₃	Cl	t- BU	H	Cl
F	CF ₃	Cl	Me	Me	Cl	BR	CF ₃	Cl	Me	Me	Cl
F	CF ₃	Cl	Me	H	Br	BR	CF ₃	Cl	Me	H	Br
F	CF ₃	Cl	Et	H	Br	BR	CF ₃	Cl	Et	H	Br
F	CF ₃	Cl	i- Pr	H	Br	BR	CF ₃	Cl	i- Pr	H	Br
F	CF ₃	Cl	t- BU	H	Br	BR	CF ₃	Cl	t- BU	H	Br

F	CF ₃	Cl	Me	Me	Br	BR	CF ₃	Cl	Me	Me	Br
F	CF ₃	Br	Me	H	Cl	BR	CF ₃	Br	Me	H	Cl
F	CF ₃	Br	Et	H	Cl	BR	CF ₃	Br	Et	H	Cl
F	CF ₃	Br	i-Pr	H	Cl	BR	CF ₃	Br	i-Pr	H	Cl
F	CF ₃	Br	t-BU	H	Cl	BR	CF ₃	Br	t-BU	H	Cl
F	CF ₃	Br	Me	Me	Cl	BR	CF ₃	Br	Me	Me	Cl
F	CF ₃	Br	Me	H	Br	BR	CF ₃	Br	Me	H	Br
F	CF ₃	Br	Et	H	Br	BR	CF ₃	Br	Et	H	Br
F	CF ₃	Br	i-Pr	H	Br	BR	CF ₃	Br	i-Pr	H	Br
F	CF ₃	Br	t-BU	H	Br	BR	CF ₃	Br	t-BU	H	Br
F	CF ₃	BR	Me	Me	Br	BR	CF ₃	BR	Me	Me	Br
F	CF ₃	OCH ₂ CF ₃	Me	H	Cl	BR	CF ₃	OCH ₂ CF ₃	Me	H	Cl
F	CF ₃	OCH ₂ CF ₃	Et	H	Cl	BR	CF ₃	OCH ₂ CF ₃	Et	H	Cl
F	CF ₃	OCH ₂ CF ₃	i-Pr	H	Cl	BR	CF ₃	OCH ₂ CF ₃	i-Pr	H	Cl
F	CF ₃	OCH ₂ CF ₃	t-BU	H	Cl	BR	CF ₃	OCH ₂ CF ₃	t-BU	H	Cl
F	CF ₃	OCH ₂ CF ₃	Me	Me	Cl	BR	CF ₃	OCH ₂ CF ₃	Me	Me	Cl
F	CF ₃	OCH ₂ CF ₃	Me	H	Br	BR	CF ₃	OCH ₂ CF ₃	Me	H	Br
F	CF ₃	OCH ₂ CF ₃	Et	H	Br	BR	CF ₃	OCH ₂ CF ₃	Et	H	Br
F	CF ₃	OCH ₂ CF ₃	i-Pr	H	Br	BR	CF ₃	OCH ₂ CF ₃	i-Pr	H	Br

F	CF ₃	OCH ₂ CF ₃	t-BU	H	Br	BR	CF ₃	OCH ₂ CF ₃	t-BU	H	Br
F	CF ₃	OCH ₂ CF ₃	Me	Me	Br	BR	CF ₃	OCH ₂ CF ₃	Me	Me	Br

TABLA 2

Figura pagina 48



2

R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ¹	R ²	R ³	R ⁵
CH ₃	F	CF ₃	Cl	Cl	F	CF ₃	Cl
CH ₃	F	CF ₃	Br	Cl	F	CF ₃	Br
CH ₃	F	Cl	Cl	Cl	F	Cl	Cl
CH ₃	F	Cl	Br	Cl	F	Cl	Br
CH ₃	F	Br	Cl	Cl	F	Br	Cl
CH ₃	F	Br	Br	Cl	F	Br	Br

CH ₃	F	OCH ₂ CF ₃	Cl	Cl	F	OCH ₂ CF ₃	Cl
CH ₃	F	OCH ₂ CF ₃	Br	Cl	F	OCH ₂ CF ₃	Br
CH ₃	Cl	CF ₃	Cl	Cl	Cl	CF ₃	Cl
CH ₃	Cl	CF ₃	Br	Cl	Cl	CF ₃	Br
CH ₃	Cl	Cl	Cl	Cl	Cl	Cl	Cl
CH ₃	Cl	Cl	Br	Cl	Cl	Cl	Br
CH ₃	Cl	Br	Cl	Cl	Cl	Br	Cl
CH ₃	Cl	Br	Br	Cl	Cl	Br	Br
CH ₃	Cl	OCH ₂ CF ₃	Cl	Cl	Cl	OCH ₂ CF ₃	Cl
CH ₃	Cl	OCH ₂ CF ₃	Br	Cl	Cl	OCH ₂ CF ₃	Br
CH ₃	Br	CF ₃	Cl	Cl	Br	CF ₃	Cl
CH ₃	Br	CF ₃	Br	Cl	Br	CF ₃	Br
CH ₃	Br	Cl	Cl	Cl	Br	Cl	Cl
CH ₃	Br	Cl	Br	Cl	Br	Cl	Br
CH ₃	Br	Br	Cl	Cl	Br	Br	Cl
CH ₃	Br	Br	Br	Cl	Br	Br	Br
CH ₃	Br	OCH ₂ CF ₃	Cl	Cl	Br	OCH ₂ CF ₃	Cl
CH ₃	Br	OCH ₂ CF ₃	Br	Cl	Br	OCH ₂ CF ₃	Br
CH ₃	I	CF ₃	Cl	Cl	I	CF ₃	Cl
CH ₃	I	CF ₃	Br	Cl	I	CF ₃	Br
CH ₃	I	Cl	Cl	Cl	I	Cl	Cl
CH ₃	I	Cl	Br	Cl	I	Cl	Br
CH ₃	I	Br	Cl	Cl	I	Br	Cl

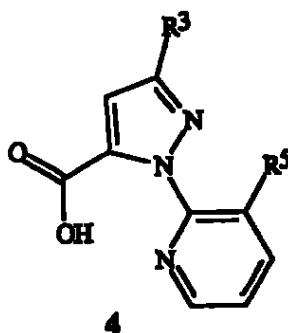
CH ₃	I	Br	Br	Cl	I	Br	Br
CH ₃	I	OCH ₂ CF ₃	Cl	Cl	I	OCH ₂ CF ₃	Cl
CH ₃	I	OCH ₂ CF ₃	Br	Cl	I	OCH ₂ CF ₃	Br
CH ₃	CF ₃	CF ₃	Cl	Cl	CF ₃	CF ₃	Cl
CH ₃	CF ₃	CF ₃	Br	Cl	CF ₃	CF ₃	Br
CH ₃	CF ₃	Cl	Cl	Cl	CF ₃	Cl	Cl
CH ₃	CF ₃	Cl	Br	Cl	CF ₃	Cl	Br
CH ₃	CF ₃	Br	Cl	Cl	CF ₃	Br	Cl
CH ₃	CF ₃	Cl	Br	Cl	CF ₃	Cl	Br
CH ₃	CF ₃	OCH ₂ CF ₃	Cl	Cl	CF ₃	OCH ₂ CF ₃	Cl
CH ₃	CF ₃	OCH ₂ CF ₃	Br	Cl	CF ₃	OCH ₂ CF ₃	Br
F	F	CF ₃	Cl	Br	F	CF ₃	Cl
F	F	CF ₃	Br	Br	F	CF ₃	Br
F	F	Cl	Cl	Br	F	Cl	Cl
F	F	Cl	Br	Br	F	Cl	Br
F	F	Br	Cl	Br	F	Br	Cl
F	F	Br	Br	Br	F	Br	Br
F	F	OCH ₂ CF ₃	Cl	Br	F	OCH ₂ CF ₃	Cl
F	F	OCH ₂ CF ₃	Br	Br	F	OCH ₂ CF ₃	Br
F	Cl	CF ₃	Cl	Br	Cl	CF ₃	Cl
F	Cl	CF ₃	Br	Br	Cl	CF ₃	Br
F	Cl	Cl	Cl	Br	Cl	Cl	Cl
F	Cl	Cl	Br	Br	Cl	Cl	Br

F	Cl	Br	Cl	Br	Cl	Br	Cl
F	Cl	Br	Br	Br	Cl	Br	Br
F	Cl	OCH ₂ CF ₃	Cl	Br	Cl	OCH ₂ CF ₃	Cl
F	Cl	OCH ₂ CF ₃	Br	Br	Cl	OCH ₂ CF ₃	Br
F	Br	CF ₃	Cl	Br	Br	CF ₃	Cl
F	Br	CF ₃	Br	Br	Br	CF ₃	Br
F	Br	Cl	Cl	Br	Br	Cl	Cl
F	Br	Cl	Br	Br	Br	Cl	Br
F	Br	Br	Cl	Br	Br	Br	Cl
F	Br	Br	Br	Br	Br	Br	Br
F	Br	OCH ₂ CF ₃	Cl	Br	Br	OCH ₂ CF ₃	Cl
F	Br	OCH ₂ CF ₃	Br	Br	Br	OCH ₂ CF ₃	Br
F	I	CF ₃	Cl	Br	I	CF ₃	Cl
F	I	CF ₃	Br	Br	I	CF ₃	Br
F	I	Cl	Cl	Br	I	Cl	Cl
F	I	Cl	Br	Br	I	Cl	Br
F	I	Br	Cl	Br	I	Br	Cl
F	I	Br	Br	Br	I	Br	Br
F	I	OCH ₂ CF ₃	Cl	Br	I	OCH ₂ CF ₃	Cl
F	I	OCH ₂ CF ₃	Br	Br	I	OCH ₂ CF ₃	Br
F	CF ₃	CF ₃	Cl	Br	CF ₃	CF ₃	Cl
F	CF ₃	CF ₃	Br	Br	CF ₃	CF ₃	Br
F	CF ₃	Cl	Cl	Br	CF ₃	Cl	Cl

F	CF ₃	Cl	Br	Br	CF ₃	Cl	Br
F	CF ₃	Br	Cl	Br	CF ₃	Br	Cl
F	CF ₃	Br	Br	Br	CF ₃	Br	Br
F	CF ₃	OCH ₂ CF ₃	Cl	Br	CF ₃	OCH ₂ CF ₃	Cl
F	CF ₃	OCH ₂ CF ₃	Br	Br	CF ₃	OCH ₂ CF ₃	Br

Como se muestra en el Esquema 2 y se ilustra además en los Ejemplos 1-10, los ácidos porazolcarboxílicos de Fórmula 4 tal como aquellos listados en la Tabla 3 son útiles en la preparación de compuestos de Fórmula 1, incluyendo aquellos listados en la Tabla 1.

TABLA 3



<u>R³</u>	<u>R⁵</u>	<u>R³</u>	<u>R⁵</u>	<u>R³</u>	<u>R⁵</u>
CF ₃	Cl	OCH ₂ CF ₃	Cl	Br	Br
Cl	Cl	CF ₃	Br	OCH ₂ CF ₃	Br
Br	Cl	Cl	Br		

Formulación/utilidad

Los compuestos de esta invención serán generalmente utilizados como una formulación o composición con un portador agrícolamente adecuado que comprende al menos uno de un diluyente líquido, un diluyente sólido o un tensoactivo. La formulación o ingredientes de la composición, se seleccionan para ser consistentes con las propiedades físicas del ingrediente activo, modo de aplicación y factores ambientales tales como tipo de suelo, humedad y temperatura. Las formulaciones útiles incluyen líquidos tales como soluciones (incluyen concentrados emulsificables), suspensiones, emulsiones (que incluyen microemulsiones y /o suspoemulsiones) y similares que opcionalmente se pueden espesar en geles. Las formulaciones útiles incluyen sólidos tales como

polvos, gránulos, glóbulos, tabletas, películas, y similares los cuales pueden ser dispersables en agua, ("humectables") o solubles en agua. El ingrediente activo puede ser (micro) encapsulado y adicionalmente conformado en una suspensión o formulación sólida; alternativamente la formulación completa del ingrediente activo se puede encapsular (o "sobre-recubrir"). La encapsulación puede controlar o demorar la liberación del ingrediente activo. Las formulaciones rociables se pueden extender en un medio adecuado y utilizar a volúmenes de rociado, aproximadamente cien a setecientos litros por hectárea. Las composiciones de alta resistencia son primariamente utilizadas como intermedios para formulación adicional.

Las formulaciones contendrán típicamente cantidades efectivas del ingrediente activo, diluyente y tensoactivo dentro de los siguientes rangos aproximados que agregan un 100 por ciento en peso.

Porcentaje En Peso

	<u>Ingrediente</u> <u>Activo</u>	<u>Diluyente</u>	<u>Tensoactivo</u>
gránulos dispersables en agua y solubles en agua, tabletas y polvos	5-90	0-94	1-15
suspensiones, emulsiones, soluciones (incluyen concentrados emulsificables)	5-50	40-95	0-15
polvos	1-25	70-99	0-5
gránulos y glóbulos	0,01-99	5-99,99	0-15
composiciones de alta resistencia	90-99	0-10	0-2

Los diluyentes sólidos típicos se describen en Watkins, et al., Handbook Of Insecticide Dust Diluents And Carriers, 2nd ed. , Dorland Books, Caldwell, New Jersey. Los diluyentes típicos se describen en marsden, solvents guide, 2nd ed., Interscience, New York, 1950. McCutcheon'S Detergents And Emulsifiers Aftnual, Allured Publ. Corp., Ridgewood, New Jersey, así como también Sisely and Wood, Encyclopedia Of Surface Active Agents,

Chemical Publ. Co., Inc., New York, 1964, lista de tensoactivos y recomendados. Todas las formulaciones pueden contener cantidades menores para reducir la espuma, entortado, corrosión, crecimiento microbiológico y similares o espesantes para incrementar la viscosidad.

Los tensoactivos incluyen, por ejemplo, alcoholes polietoxilados, alquinoxifenoles polietoxilados, ésteres de ácido graso sorbitán polietoxilados, dialquil sulfoxinatos, alquil sulfatos, alquilbencenos sulfonatos, organosiliconas, N,N-dialquiltauratos, sulfonatos de lignina, condensados de formaldehído naftaleno sulfonato, policarboxilatos, y copolímeros de bloque de polioxietileno/polioxipropileno. Los diluyentes sólidos incluyen, por ejemplo, arcillas tales como bentonita, montmorillonita, atapulgita y caolín, almidón, azúcar, sílica, talco, tierra de diatomáceas, urea, carbonato de calcio, carbonato de sodio y bicarbonato, y sulfato de sodio. los diluyentes líquidos incluyen, por ejemplo, agua, N,N-dimetilformamida, dimetil sulfóxido, N-alquilpirolidona, glicol etileno, polipropileno glicol, propilen carbonato, ésteres dibásicos parafinas, alquilbencenos, alquilnaftalenos, aceites de oliva,

castor, lince, tung, sésamo, maíz, maní, semilla de algodón, soja, semilla de colsa, coco, ésteres de ácidos grasos, acetonas tales como ciclohexanona, 2-heptanona, isoforona y 4-hidroxi-4-metil -2-pentanona, y alcoholes tales como metanol, ciclohexanol, decanol, benzilo y alcohol tetrahidrofurfuril.

Las soluciones, que incluyen concentrados emulsificables, pueden ser preparados simplemente mezclando los ingredientes. Los polvos y polvos se pueden preparar al mezclar y, usualmente, moler como en un molino de martillo o en un molino de energía de fluido. Las suspensiones son usualmente preparadas mediante molienda en húmedo; ver, por ejemplo, U.S. 3,060,084. Los gránulos y los glóbulos se pueden preparar al rociar el material activo luego de preformar transportadores granulares o mediante técnicas de aglomeración. Ver browning, "agglomeration", chemical engineering, December 4, 1967, pp 147-48, Perry's Chemical Engineer's Handbook, 4ta ed., McGraw-hill, New York, 1963, pages 8-57 y siguientes, y publicación PCT WO 91/13546. Los glóbulos pueden ser preparados tal como se describió en U.S. 4,172,714.

Los gránulos dispersables en agua y solubles en agua se pueden preparar como se enseña en la U.S. 4,144,050, U.S. 3,920,442 y DE 3,246, 493. Las tabletas se pueden preparar como se enseña en la U.S. 5,180,587, U.S. 5,232,701 y U.S. 5,208,030. Las películas se pueden preparar como se enseña en la GB 2,095,558 y U.S. 3,299,566.

Para información adicional con relación a la técnica de formulación, ver T. S. Woods, "The Formulator's Toolbox-Product Forms for Modern Agriculture" in Pesticide Chemistry and Bioscience, the food-environment challenge, T. Brooks and T. R. Roberts, Eds., Procedimientos del 9º congreso internacional de Química pesticida, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1999, pp. 120-133. Ver también U.S. 3,235,361, Col. 6, línea 16 hasta Col. 7, línea 19 y ejemplos 10-41 ; U.S. 3,309,192, Col. 5, línea 43 hasta Col. 7, línea 62 y ejemplos 8, 12, 15, 39, 41, 52, 53, 58, 132, 138-140, 162-164, 166, 167 y 169-182; U.S. 2,891,855, Col. 3, línea 66 hasta Col. 5, línea 17 y ejemplos 1-4 ; Klingman, Weed Control as a Science, John

Wiley and Sons, Inc., New York, 1961, pp 81-96 ; and Hance et al., Weed Control Handbook, 8th Ed. , Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1989.

En los siguientes ejemplos, todos los porcentajes son en peso y todas las formulaciones se preparan de modos convencionales. Números de compuesto se refieren a compuestos en el índice de la tabla A.

Ejemplo A

Polvo húmedo

Compuesto 2	65,0%
éter de polietilen glicol dodecifenol	2,0%
ligno sulfonatos de sodio	4,0%
Silicoaluminato de sodio	6,0%
montmorilonit (calcinada)	23, 0%.

Ejemplo BGranulado

Compuesto 10	10.0%
gránulos de atapulgita	
(Sustancia con baja volatilidad,	
0,71/0,30 mm; U.S.S. tamices No. 25-50)	90,0%.

Ejemplo CGlóbulo excluido

Compuesto 20	25,0%
sulfato de sodio	10,0%
lignosulfonato de sodio crudo	5,0%
alquilonaftalenosulfonato de sodio	1,0%
calcio/bentonita demagnesio	59,0%.

Example DConcentrado Emulsificable

Compuesto 33	20,0%
mezcla de sulfonatos solubles	
y éteres de polioxietileno	10,0%
isoforona	70,0%.

Los compuestos de esta invención se caracterizan por patrones residuales metabólicos y/o de suelos favorables y exhiben actividad que controlan un espectro de plagas de invertebrados agronómicas y no agronómicas. (El contexto de esta descripción "control de plaga de invertebrados" significan la inhibición del desarrollo de plaga de invertebrados (que incluyen mortalidad) que origina una reducción significativa en la alimentación y otro perjuicio o daño originado por la plaga; (Expresiones relacionadas se definen análogamente). Como se denomina en esta descripción, el término "plaga de invertebrados" incluyen artrópodos, gasterópodos y

nemátodos de importancia económica como plagas. El término "artrópodos" incluye insectos, ácaros, arañas, escorpiones, centípodos, milípodos, chinches, píldoras y simfilanos. El término "gasterópodo" incluye caracoles, babosas y otros estilomatóforos. El término "nemátodos" incluyen todos los helmintos, tales como: gusanos redondos, gusanos de corazón, y nemátodos fitófagos (Nemátodo), tremátodos (temátoda), Acantocéfala, y gusanos de cinta (Céstoda). Aquellos expertos en la técnica reconocerán que no todos los compuestos son igualmente efectivo contra todas las plagas. Los compuestos de esta invención muestran actividad contra pestes agronómicas y no agronómicas económicamente importantes. El término "agronómico" se refiere a la producción de cultivos de campo tales como para alimentación y fibra e incluye el crecimiento de cultivo de cereales (por ejemplo, trigo, avena, cebada, soja, centeno, arroz, maíz) soja, cultivos vegetales (por ejemplo, lechuga, col, tomates, frijol), papas, papas dulces, uvas, algodón y árboles frutales (por ejemplo, frutos blandos, frutos duros y frutos cítricos). El término "no agronómico" se refiere a otras aplicaciones hortícolas (por ejemplo, bosque, semillero, invernadero, o plantas ornamentales que no crecen en un campo), salud

pública (humana) y animal, estructura doméstica y comercial, casas, y productos almacenados o pestes. Por razón del espectro de control de pestes invertebradas y la importancia económica, la protección de cultivos agronómicos de algodón, maíz, soja, arroz, cultivos de vegetales, papa, papa dulce, uvas y árboles frutales (De las heridas o daño causado por pestes invertebradas) mediante el control de pestes invertebradas son modalidades preferidas de la invención. Pestes agronómicas y no agronómicas incluyen larvas del orden lepidóptera, tales como gusanos soldado, gusanos de corte, anillados, y heliotinas en la familia Noctuidae (es decir, gusano soldado de otoño (*Spodoptera fugiperda* J. E. Smith), gusano soldado de la remolacha (*Spodoptera exigua* Hübner), soldado de corte negro (*Agrotis ipsilon* Hufnagel), anillador del repollo (*Trichoplusia ni* Huber), gusano de capullo del tabaco (*Heliothis virescens* Fabricius); perforadores, llevafundas, gusanos de red, gusanos de cono, gusanos de repollo y esquelotinizadores de la familia Piralidae (por ejemplo perforador del maíz Europeo (*Ostrinia Nubilalis* Hübner), gusano de naranja ombligo (*Amyelois transitella* walker), gusano de red de la raíz del maíz (*Crambus caligifzosellus* Clemens), gusano de red del césped (*Herpetogramma licarsisalis* Walker));

enrolladotes de hoja, gusanos de capullo, gusanos de semilla, gusanos de fruta en la familia tortricidae (por ejemplo, mariposa de manzana (*Cydia pomonella* Linnaeus), mariposa de la uva (*Endopiza viteana* Clemens), mariposa de la fruta oriental (*Grapholita molesta* Busck); y muchos otros lepidópteros económicamente importantes (por ejemplo, la mariposa diamondback (*Plutella xylostella* Linnaeus), gusano de capsula rosado (*Pectinophora gossypiella* Saunders), mariposa egipcia (*Lymantria dispar* Linnaeus)); ninfas y adultos del orden Blatodea que incluyen cucarachas de la familia Blatellidae y Blatidae (por ejemplo, cucaracha oriental (*Blatta orientalis* Linnaeus), cucaracha asiática (*Blattella asahinai* Mizukubo), cucaracha alemana (*Blattella germanica* Linnaeus), cucaracha de bandas café (*Supella longipalpa* Fabricius), cucaracha americana (*Periplaneta americana* Linnaeus), cucaracha café (*Periplaneta brunnea* Burmeister), cucaracha madeira (*Leucophaea maderae* Fabricius); larvas de alimentación y adultos del orden coleoptera que incluyen gorgojos (*Allothomus grandis* Boheman), gorgojo acuático del arroz (*Lissorhoptrus oryzophilus* Kuschel), gorgojo de los granos (*Sitophilus granarius* Linnaeus), gorgojo del arroz (*Sitophilus oryzae* Linnaeus); escarabajos pulga, escarabajos del cohombro,

escarabajos de raíz, escarabajos de hoja, escarabajo de papa, y minadores de hoja en la familia Chrysomelidae (por ejemplo, escarabajo de la papa colorada (*Leptinotarsa decemlineata* Say), gusano de la raíz del maíz del oeste (*Diabrotica virgifera virgifera* Le Conte); abejorros y otros escarabajos de la familia scaribaeidae (por ejemplo, escarabajo japonés (*Popillia japonica* Newman) y abejorro europeo (*Rhizotrogus majalis* Razoumowsky); escarabajos de tapete de la familia Dermestidae; gusanos alambre de la familia Elateridae; escarabajos de corteza de la familia Scolytidae y cuatro escarabajos de la familia Tenebrionidae. Además esto incluye: adultos y larvas del orden Dermaptera que incluye tijeretas la familia Forficulidae (por ejemplo, tijereta europea (*Forficula auricularia* Linnaeus), tijereta negra (*Chelisoches morio fabricius*); adultos y ninfas del orden Hemiptera y homoptera tales como, chinches de planta de la familia Miridae, cigarras de la familia Cicadidae, saltadores de hoja (por ejemplo, empoasca spp.) de la familia Cicadellidae, saltadores de planta de las familias Fulgoroidae y Delphacidae, saltadores de árbol de la familia Membracidae, Cílicos de la familia Psyllidae, voladores blancos de la familia Aleyrodidae, áfidos de la Aphididae, filoxera de la

familia Phylloxeridae, chinches de harina de la familia Pseudococcidae, Descamadores de las familias Coccidae, Diaspididae y Margarodidae, chinches de cinta de la familia Tingidae, chinches hediondos de la familia Pentatomidae, chinches de cinca (por ejemplo, *Blissus* spp) y otros chinches de semilla de la familia Lygaeidae, chinches de saliva de la familia Cercopidae, chinches de calabaza de la familia Coreidae, y chinches rojos y manchadores de algodón de la familia Pyrrhocoridae. También se incluyen adultos y larvas del orden Acari (ácaros) tales como ácaros arañas y ácaros rojos en la familia Tetranychidae (por ejemplo, ácaro rojo europeo (*Panonychus ulmi* Koch), ácaros arañas de dos manchas (*Tetranychus urticae* Koch), ácaros Mcdaniel (*Tetranychus mcdanieli* McGregor)), ácaros planos en la familia Tenuipalpidae (por ejemplo, ácaro plano cítrico (*Brevipalpus lewisi* McGregor), ácaros de pudrición y cogollo en la familia Eriophyidae y otros ácaros de alimentación foliar y otros ácaros importantes para la salud humana y animal, es decir ácaros de polvo de la familia Epidermoptidae, ácaro de folículo en la familia Demodicidae, ácaros de grano en la familia Glycyphagidae, garrapatas en el orde Ixodidae (por ejemplo, garrapata ciervo (*Ixodes scapularis* Say), garrapata de parálisis

australiana (*Ixodes holocyclus* Neumann), garrapata de perro americana (*Dermacentor variabilis* Say), garrapataa de estrella solitaria (*Amblyomma americanum* Linnaeus) y garrapatas de costa y comezón en las familias Psoroptidae, Pyemotidae, y Sarcoptidae; adultos e inmaduros del orden Orthoptera que incluyen soldados de pasto, langostas y grillos (por ejemplo, saltadores de pasto migratorio (por ejemplo, *Melanoplus sanguinipes* Fabricius, *M. differentialis* Thomas), saltadores de pasto americano (por ejemplo, *Schistocerca americana* Drury), langosta del desierto (*Schistocerca gregaria* Forskal), langosta migratoria (*Locusta migratoria* Linnaeus), grillo caser (*Acheta domesticus* Linnaeus), grillos mole (*Gryllotalpa* spp.); adultos e inmaduros del orden Diptera que incluyen moscos, voladores de fruta (Tephritidae), voladores fritos (por ejemplo, (*Ooscinella frilinnæus*), gusanos de suelo, voladores de casa (por ejemplo, *Musca domestica* Linnaeus), voladores de casa menores (por ejemplo, *Fannia caezicularis* Linnaeus, *F. femoralis* Stein), voladores estables (por ejemplo, *Stomoxys calcitrans* Linnaeus), voladores de cara, voladores carnudos, voladores sopladores (por ejemplo, *Chrysomya* spp., *Phormia* spp.), y otras plagas voladoras muscoides, voladores de caballos (por ejemplo, *Tabanus* spp.),

voladores de resno (por ejemplo, *Gastrophilus* spp.,
Larvas de ganado (por ejemplo, *Hypoderma* spp.), voladores
ciervo (por ejemplo, *Chrysops* spp.), keds (por ejemplo,
Melophagus ovinus Linnaeus) y otros brachycera, mosquitos
(por ejemplo, *Aedes* spp., Anófeles spp., *Culex* spp.),
voladores negros (por ejemplo, *Pfosiulium* spp. ,
Simulium spp.), moscos picadores, voladores de arena,
ciáridos, y otros nemátodos; adultos e inmaduros del
orden Thysanoptera que incluye chupadores de la cebolla
(*Thrips tabaci* Lindeman) y otros chupadores de
alimentación foliar; plagas de insectos del orden
hymenoptera que incluye hormigas (por ejemplo, hormiga
carpentera roja (*Camponotus ferrugineus* Fabricius),
hormiga carpentera negra (*Camponotus pennsylvanicus* De
Geer), hormiga faraón (*Monomorium pharaonis* Linnaeus),
hormiga de fuego pequeña (*Wasmannia] auropunctata* Roger),
hormiga de fuego (*Solenopsis gemnata* Fabricius), hormiga
de fuego importada roja (*Solenopsis invicta* Buren),
Hormiga argentina (*Iridomyrmex humilie* Mayr), hormiga
loca (*Paratrechina longicornis* Latreille), hormiga de
pavimento (*Tetramorium caespitum* Linnaeus), hormiga de
campo de maíz (*Lasius alienus* Förster), hormiga de
caballo olorosa (*Tapinoma sessile* Say)), abejas
(incluyendo abejas carpenteras), avispones, chaquetas

amarilla y avispas; plagas de insectos del orden Isóptera incluyendo la termita subterránea del este (*Reticulitermes flavipes* Kollar), termitas subterráneas (*Reticulitermes hesperus* Banks), termitas subterráneas de formosa (*Coptotermes formosanus* Shiraki), termita de madera seca de la india occidental (*Incisitermes immigrans* Snyder) y otros termitas de importancia económica; Plagas de insectos del orden Thysanura tales como el pez de plata (*Lepisma saccharina* Linnaeus) y el agitador (*Thermobia domestica* Packard); plagas de insectos del orden Mallophaga y que incluyen el piojo de cabeza (*Pediculus humans capitis* De Geer), el piojo de cuerpo (*Pediculus humanus humanus* Linnaeus), el piojo de cuerpo de pollo (*Menacanthus stramineus* Nitsch), el piojo picador del perro (*Trichodectes canis* DE Geer), el piojo de lanilla (*Goniocotes gallinae* DE Geer), el piojo de cuerpo de la oveja (*Bovicola ovis* Schrank), el piojo de ganado nariz-corta (*Haematopinus eurysternus* Nitzsch), el piojo de ganado de nariz-larga (*Linognathus vituli* Linnaeus) y otros piojos parásitos chupadores y masticadores que atacan al hombre y a los animales; plagas de insectos del orden Sifonoptera que incluye la pulga de rata oriental (*Xenopsylla cheopis* Rothschild), la pulga de gato (*Ctenocephalides felis* Bouche), la pulga

de perro (*Ctetaocephalides canis* Curtis), la pulga de gallina (*Ceratophyllus gallinae* Schrank), pulga pega fuerte (*Echidnophaga gallinacea* Westwood), pulga humana (*Pulex irritans* Linnaeus) y otras pulgas que afligen a los mamíferos y pájaros. Las plagas de artrópodos tradicionales cubiertos incluyen: arenas en el orden arácnido tales como la arena reclusa café (*Ixosceles reclusa* Gertsch & Mulaik) y la arena viuda negra (*Iatrodectus mactans* Fabricius), y centípodos del orden Scutigeromorpha tales como el centípedo de casa (*Scutigera coleoptrata* Linnaeus). La actividad también incluye miembros de las clases tremátoda y céstoda, trematoda, y acantocefala que incluye miembros económicamente importantes del orden Strongylida, Aascaridida, Oxyurida, Rhabditida, Spirura y Enoplida tales como pero no limitados a plagas agrícolaemente importantes económicamente (es decir, nemátodos de nudos de raíz en el género Meloidogine, nemátodos de lesión del género Pratylenchus, nemátodos de raíz en el género Trichodorus, etc.) y plagas de la salud animal y humana (es decir todos los tremátodos, cintas, gusanos redondos económicamente importantes, tales como *Strongyles vulgaris* en caballos, *Toxocara canis* en perros, *Haemonchus contortis* en ovejas, *Dirofilaria immitis* Leidy

en perros, *Anoplocephala perfoliata* en caballos, *Fasciola hepatica* Linnaeus en rumiantes, etc.).

Los compuestos de la invención muestran particularmente alta actividad contra plagas de orden lepidoptera (por ejemplo, *Alabama argillacea* Hübner, (gusano de hoja del algodón), *Archips argyrospila* Walker (enrollador de la hoja de árbol de frutas, *A. rosana* Linnaeus (enrollador de hoja europea) y otros species de *Arhips*, *Chilo suppressalis* Walker (perforador del tallo del arroz), *Cnaphalocrosis medinalis* Quenee (enrollador de la hoja del arroz), *Crambus caliginosellus* Clemens (gusano de red de la raíz del maíz), *Crambus teterrellus* Zincken (gusano de red de pasto azul), *Cydia pomonella* Linnaeus (mariposa de manzana), *Earias insulana* Boisduval, (gusano de cápsula), *Earias vittella* Fabricius (gusano de cápsula manchado), *Helicoverpa armigera* Hübner (gusano de cápsula americano), *Helicoverpa zea* Boddie (gusano oreja del maíz), *Heliothis virescens* Fabricius, (gusano de cápsula de tabaco), *Herpetogramma licarsisalis* Walker (gusano de red del césped), *Lobesia bots-ana* Denis & Schiffermuller (gusano de la uva), *Pectinophora gossypiella* Saunders (gusano de cápsula rosado), *Phyllocnistis citrella*

Stainton (mirador de hoja cítrico), *Pieris brassicae* Linnaeus (mariposa blanca grande), *Pieris rapae* Linnaeus (mariposa blanca pequeña), *Plutella xylostella* Linnaeus (mariposa diamondback), *Spodoptera exigua* Hübner (gusano soldado de la remolacha, *Spodoptera litura* Fabricius (gusano de corte del tabaco, (oruga de enjambre), *Spodoptera frugiperda* J.E. Smith (gusano soldado de otoño), *Trichoplusia ni* Hübner (anillador del repollo) y *Tuta absoluta* Meyrick (mirador de la hoja del tomate). Los compuestos de la invención también tienen actividad comercialmente significativa sobre miembros del orden homóptera que incluyen: *Acyrtosiphon pisum* Harris (áfido del guisante), *Aphis craccivora* Koch (áfido del guisante vaca), *Aphis fabae scopoli* (áfido del guisante negro), *Aphis gossypii* Glover (áfido del algodón, áfido del melón), *Aphis pomi* DE Geer (áfido de la manzana), *Aphis spiraecola* Patch (áfido spireo), *Aulacorthum solani* Kaltenbach (áfido del zorro), *Chaetosiphon fragaefolii* Cockerell (áfido de la fresa), *Diuraphis noxia* Curdjumov/mordvilko (áfido del trigo ruso), *Dysaphis plantaginea* Paaserin (áfido de la manzana rosada), *Eriosoma lanigerum* Hausmann (áfido de la manzana de lana), *Hyalopterus pruni* Geoffroy (áfido de la ciruela arinero), *Lipaphis erysimi* Kaltenbach (áfido del nabo),

Metopolophium dirrhodum Walker (áfido del cereal), *Macrosipum euphorbiae* Thomas (áfido de la papa), *Myzus persicae* Sulzer (áfido del melocotón y o papa, áfido del melocotón verde), *Nasonovia ribisnigfi* Mosley (áfido de la lechuga), *Pemphigus* spp. (áfidos de raíz y áfidos de agalla), *Rhopalosiphum maidis* Fitch (áfido de la hoja del maíz), *Rhopalosiphum padi* Linnaeus (áfido de hojuela de cereza-pájaro), *Schizaphis graminum* Rondani (chinche verde), *Sitobion avenae* Fabricius (áfido de grano inglés), *Therioaphis maculata* Buckton (áfido de alfalfa manchada), *Toxoptera aurantii* Boyer de Fonscolombe (áfido cítrico negro), y *Toxoptera citricida* Kirkaldy (áfido cítrico café); *Adelges* spp. (adelgids); *Phylloxera devastatrix* Pergande (filopsera pacana); *Bemisia tabaci* Gennadius (volador blanco del tabaco, volador blanco de la papa dulce), *Bemisia argentifolii* Bellows & Perring (volador blanco de hoja de plata), *Dialeurodes citri* Ashmead (volador blanco cítrico) y *Trialeurodes vaporariorum* Westwood (volador blanco de invernadero); *Empoasca fabae* Harris (saltador de hoja de la papa), *Laodelphax striatellus* Fallen (soldador de planta café pequeño), *Macrolestes quadriliraeatus* Forbes (soldador de hoja aster), *Nephotettix cincticeps* Uhler (saltador de hoja verde), *Nephotettix nigropictus* Stal (saltador de

hoja de arroz), *Nilaparvata lugens* Stal (saltador de planta café), *Peregrinus mardis* Ashmead (saltador de planta café), *Sogatella furcifera* Horvath (saltador de planta inverso blanco), *Sogatodes orizicola* Muir (salteador delfácido del arroz), *Typhlocyba pomaria* Mcatee saltador de la hoja de manzana blanca, *Erythroneoura* spp. (saltadores de hoja de uva); *Magacidada septendeciin* Linnaeus (cicada periódica); *Icefya purchasi* Maskell] (escamador de almohada algodонера), *Quadraspidiotus perziciosus* Comstock (descamador san Jose); *Planococcus citri* Risso (chinches de herida citrica); *Pseudococcus* spp. (otros complejos de chinche de harina); *Cacopsylla pyricola* Foerster (sila de la pera), *Trioza diospyri* Ashmead (sila persimmon). Estos compuestos también tienen actividad sobre miembros del orden hemiptera que incluye: *Acrosternim hilare* Say (chinches hediondos verdes), *Afiasa tristis* DE Geer (Chinche de calabaza), *Blissus leucopterus leucopterus* Say (chinche de cincho), *Corythuca gossypii* Fabricius (chinche del lazo del algodón), *Cyrtopeltis molesta* Distant (chinche de tomate), *Dysdercus suturellus* Herrich-Schaffer] (manchador de algodón), *Euchistus servus* Say (chinche hediondo café), *Euchistus variolarius* Palisot de Beauvois (chinche hediondo de una mancha),

Graptosthetus spp. (complejo de chinches de semilla), *Leptoglossus corculus* Say (chinches de semilla de pino pie de hoja), *Lygus lineolaris* Palisot de Beauvois (chinche de planta empañado), *Nezara viridula* Linnaeus (chinche hediondo verde del sur), *Oebalus pugnax* Fabricius (chinche hediondo del arroz), *Oncopeltus fasciatus* Dallas (chinche de maleza de leche larga), *Pseudatomoscelis seriatus* Reuter (saltador volador del algodón). Otros órdenes de insectos controlados por los compuestos de la invención incluyen Thysanoptera (por ejemplo, *Frankliniella occidentalis* Pergande (chupador de la flor del oeste), *Scirtothrips citri* Moulton (chupador cítrico), *Sericothrips variabilis* Beach (chupador de la soja), y *Thrips tabaci* Lindeman (chupador de la cebolla) ; y el orden coleoptera (por ejemplo, *Leptinotarsa decemlineata* Say (escarabajo de la papa colorada), *Epilachna varivestis* Mulsant (escarabajo del frijol mexicano y gusanos del género agriotes, *Athous* o *Limonius*).

Compuestos de esta invención pueden también ser mezclados con uno o más de otros compuestos activos biológicamente o agentes que incluyen insecticidas, fungicidas,

nematócidos, bactericidas, acaricidas, reguladores del crecimiento tales como estimulantes de la raíz, quimioesterilantes, semioquímicos, repelentes, atrayentes, feromonas, estimulantes de la alimentación, otros compuestos biológicamente activos o bacterias entomopatogénicas, virus y hongos para formar un pesticida multicomponente que de un espectro mucho más amplio de la utilidad agrícola. Así, la presente invención también pertenece a una composición que comprende una cantidad efectiva biológicamente de un compuesto de Fórmula 1 y una cantidad efectiva de al menos un compuesto activo biológicamente adicional o agente y puede además comprender al menos uno de un tenso activo, un diluyente sólido o un diluyente líquido. Ejemplos de tales compuestos biológicamente activos con los cuales los compuestos de esta invención se pueden formular son: insecticidas tales como abamectina, acefato, acetamiprida, amidoflomet (S-1955), avermectina, azadiractina, azinfos-metil, bifentrina, binfenazato, buprofezina, carbofurano, clorfenapir, clorfluazurón, clorpirifos, clorpirifos-metil, cromafenoazida, clotianidina, ciflutrina, beta-ciflutrina, cihalotrina, lambda-cialotrina, cypermetrina, ciromazina, deltametrina, diafentiurón, diaziona, diflubenzurona, dimetoato,

diofenol, emamectina, endosulfan, esfenvalerato, etiprole, fenoticarb, fenoxicarb, fenpropatrin, fenproximato, fenvalerato, fipronil, flonicamid, flucitrinato, tau-fluvalinato, flufenerim (UR-507001), flufenoxurón, fonofus, halofenozida, hexaflumurón, imidacloprid, indoxacarb, isofenfos, lufenurón, malation, metaldehído, metamidofos, metidation, metil, metopreno, metoxicloro, monocrotofos, metoxifenozido, nitiazina, novalurón, noviflumurón (xde-007), oxamil, paration, paration-metil, permetrina, forato, fosalona, fosmet, fosfamidón, pirimicarb, profenofos, pimetrozina, piridalilo, piriproxifen, rotenona, espinosad, espiromesifin (bsn 2060), sulpofos, tebufenozida, teflubenzurón, teflutrin, terbufos, tetralorvinfos, tiacloprid, tiametoxam, tiodicarb, tiosultato de sodio, tralometrina, triclorofon triflumuron; fungicidas tales como acibenzolar, azoxistrobin, benomil, blasticidin-S mezcla de Bordeaux (sulfato tribásico de cobre), bromuconazol, carpropamid, captafol, captan, carbendazim, cloroneb, clorotalonil, oxícloruro de cobre, sales de cobre, ciflufenamida, cimoxanil, ciproconazol, ciprodinil, (S)-3,5-dicloro-N-(3-cloro-1-etil-1-metil-2-oxopropil)-4-metilbenzamida (RH 7281, diclocimet (S-2900), diclomezina, dicloran, difenoconazol, (S)-3,5-

dihidro-5-metil-2-(metiltio)-5-fenil-3- (fenilamino)-4H-imidazol-4-one (RP 407213), dimetomorf, dimoxistrobina, diniconazol, diniconazol-M, dodina, edifenfos, epoxiconazol, famoxadona, fenamidona, fenarimol, fenbuconazol, fencaramid (SZX0722), fempiclonil, fenpropidin, fenpropimorf, acetato de fentin, hidróxido de fentin, fluazinam, rudioxonil, flumetover (RPA 403397), flumor/flumorlin] (SYP-L190), fluoxastrobin (HEC 5725), fluquinconazol, flusilazol, flutolanil, flutriafol, folpet, fosetil-aluminio, furalaxilo, furametapir (S-82658), hexaconazol, ipconazol, iprobenfos, iprodiona, isoprotiolano, kasugamicina, kresoxim-metil, mancozeb, maneb, mefenoxam, mepronil, metalaxilo, metconazol, metominostrobin/fenominostrobin (SSF-126), metrafenona (AC 375839), miclobutanil, neo-asozin (metanearsonato férrico), nicobifen (BAS 510), orIsastrobin, oxadixil, penconazol, pencicurón, probenazol, procloraz, propamocarb, propiconazol, proquinazid (DPX-KQ 926), protioconazol (JAU 6476), pirifenox, piraclostrobina, pirimetanilo, piroquilona, quinoxifen, espiroxamina, azufre, tebuconazol, tetraconazol, tiabendazol, tifluzamida, tiofanato-metil, tiram, tiadinil, triadimefon, triadimenol, triciclazol, trifloxistrobina, triticonazol, validamicina y

vinclozolina; nematocidos tales como aldicarb, oxamil y fenamifos; bactericidas tales como estreptomicina; acaricidas tales como amitraz, chinometionato, clorobenzilato, cihexatina, dicofol, dienocloro, etoxazol, fenazaquina, fenbutatin óxido, fenpropatrina, fenpiroximato, hexitiazox, propargita, piridabeno y tebufenpirad; agentes biológicos tales como *Bacillus thuringiensis* incluyendo ssp. *aizawai* y *kurstaki*, *Bacillus thuringiensis* delta endotoxina, baculovirus, y bacteria entomopatogénica, virus y hongos. Compuestos de esta invención y composiciones de estas pueden ser aplicadas a las plantas transformadas genéticamente para expresar proteínas tóxicas para plagas invertebradas (tales como toxina, *Bacillus thuringiensis*). El efecto de los compuestos de control de plaga invertebradas aplicadas exógenamente de esta invención puede ser sinérgico con las proteínas de toxinas expresadas.

Una referencia general para estos protectores agrícolas es *The pesticide manual*, 12ava edición, C. D. S. Tomlin, Ed., British Crop Protection Council, Farnham, Surrey, U.K., 2000.

Los insecticidas preferidos y acaricidas para mezclar con los compuestos de esta invención incluyen piretroides tales como cipermetrina, cihalotrina, ciflutrina y beta-ciflutrina, esfenvalerato, fenvalerato and tralometrina; carbamatos tales como fenoticarb, metil, oxamil y tiodicarb; neonicotinoides tales como clotianidina, imidacloprid tiacloprid, bloqueador del canal de sodio neuronal tales como indoxacarb, lactosas macrociclicas tales como espinosad, abamectina, avermectina y mamectina; ácido γ -aminobutirico (gaba) antagonistas tales como endosulfano, etiprol y fipronil; úreas e insecticidas tales como flufenoxurón y triflumurón, miméticos hormonales juveniles tales como diofenolan y piriproxifen; pimetrozina; y amitraz. Los compuestos biológicos preferidos para mezclar con compuestos de esta invención incluyen *Bacillus thuringiensis* y *Bacillus thuringiellensis* delta endotoxin así como también insecticidas virales de ocurrencia natural y genéticamente modificados que incluyen miembros de la familia Baculoviridae así como también hongos entomofágicos.

La mayoría de las mezclas preferidas incluyen una mezcla de un compuesto de esta invención con cihalotrina; Una mezcla de un compuesto de esta invención con beta-ciflutrina; Una mezcla de un compuesto de esta invención con esfenvalerato; Una mezcla de un compuesto de esta invención con metomilo; una mezcla de un compuesto con esta invención con imidacloprid; Una mezcla de un compuesto con esta invención de tiacloprid; una mezcla de un compuesto con esta invención con indoxacarb; una mezcla de un compuesto con esta invención abamectin; una mezcla de un compuesto con esta invención endosulfano; una mezcla de un compuesto con esta invención etiprole; una mezcla de un compuesto con esta invención con flufenoxurón; una mezcla de un compuesto con esta invención con piriproxifen; una mezcla de un compuesto con esta invención con pimetozina; una mezcla de un compuesto con esta invención con amitraz; una mezcla de un compuesto con esta invención con *Bacillus thuringiensis* y una mezcla de un compuesto con esta invención con *bacillus thuringiensis* delta endotoxina.

En ciertos casos, las combinaciones con otros compuestos para el control de plagas de invertebrados o agentes que

tienen un espectro similar de control pero un modo diferente de acción será particularmente ventajoso para el manejo de resistencia. de esta forma las composiciones de la presente dimensión pueden comprender adicionalmente una cantidad biológicamente efectiva de al menos uno de los compuestos o agentes para el control de plagas de invertebrados adicional que tiene un espectro similar de control pero un modo diferente de acción. Al poner en contacto una planta genéticamente modificada para expresar un compuesto de protección de la planta genéticamente modificada para expresar un compuesto de protección de la planta (proteica) o el locus de la planta con una cantidad biológicamente efectiva de un compuesto de la invención también se puede suministrar una mas amplio expectorio de protección de la planta y ser ventajoso para el manejo de resistencia.

Las plagas de invertebrados son controladas en aplicaciones agronómicas y no agronómicas mediante la aplicación de uno o más compuestos de esta invención en una cantidad efectiva al medio ambiente de la plaga que incluyen el lugar agronómico y no agronómico de infestación, al área a ser protegida, o directamente

sobre las plagas a ser controladas. De esta manera, la presente invención comprende adicionalmente un método para controlar plagas de invertebrados, comprende poner en contacto las plagas de invertebrados o su ambiente con una cantidad biológicamente efectiva de un o mas de los compuestos de la invención, o con una composición que comprende al menos uno de tales compuestos, o composición que comprende al menos uno de tales compuestos y una cantidad efectiva de al menos un compuesto o agente biológicamente activo adicional. Ejemplos de composiciones adecuadas comprende un compuesto de la invención y una cantidad efectiva de al menos un compuesto o agente biológicamente activo adicional que incluye composiciones granuladas en donde los compuestos o agentes biológicamente activos adicionales están presentes sobre el mismo granulo como el compuesto de la invención o sobre gránulos separados de aquellos del compuesto de esta invención.

Un método preferido es poner en contacto mediante rociado. Alternativamente, una composición granular que comprende un compuesto de la invención se puede aplicar al follaje o al suero de la planta. Los compuestos de esta invención son efectivos para el suministro a través

de la toma por medio de poner en contacto la planta con una composición que comprende un compuesto de esta invención aplicado al drenaje del suelo de una formulación líquida, una formulación granular al suelo, una caja semillero de tratamiento o un lugar de transplantes. Los compuestos también son efectivos por medio de aplicación tópica de una composición que comprende un compuesto de esta invención al sitio de infestación. Otros métodos de contacto incluyen la aplicación de un compuesto o la composición de la invención por medio de rociados directos y residuales, rociados aéreos, geles, recubrimientos de semilla, microencapsulaciones, toma sistémica, carnadas, bolsas colgantes, bolos, fogueadores, fumigadores, aerosoles, polvos y muchos otros. El compuesto de esta invención puede estar impregnado en materiales para fabricar dispositivos para el control de invertebrados (por ejemplo mallas para insectos).

Los compuestos de esta invención también pueden ser incorporados en sebos que son consumidos por los invertebrados o dispositivos tales como trampas y similares. Los gránulos o sebos comprenden entre 0,01 a 5 % de ingrediente activo, 0,05 a 10% de agente retenedor

de humedad y 40 a 99 % de harina vegetal son efectivos en el control de insectos del suelo con muy bajas tasas de aplicación, particularmente con dosis de ingrediente activo que son letales por ingestión en lugar de contacto directo.

Los compuestos de esta invención pueden ser aplicados en su estado puro, pero mas frecuentemente la aplicación será de una formulación que comprende uno o mas compuestos con vehiculos diluyentes o tensoactivos adecuados y posiblemente en combinación con un alimento que depende del uso final contemplado. Un método preferido de aplicación involucra el rociado de una dispersión de agua o de una solución de aceite refinado de los compuestos. Las combinaciones con aceites de rociado, concentraciones de aceite de rociado, pegantes esparcidores, ayudantes u otros disolventes y sinérgicos tales como el butóxido de piperonilo frecuentemente mejoran la eficacia del compuesto.

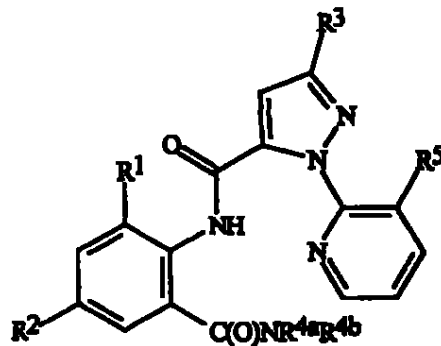
La velocidad o tasa de aplicación requerida para el control efectivo (por ejemplo "cantidad biológicamente efectiva") dependerá de tales factores como las especies de invertebrados que van a ser controlados, el ciclo de

vida de las plagas, el estado de vida, su tamaño, localización, tiempo en el año, cosecha huésped o animal, comportamiento de alimentación, comportamiento de apareamiento, humedad de ambiente, temperatura y similares. Bajo circunstancias normales las velocidades de aplicación de cerca de 0,1 a 2 kg de ingrediente activo por hectárea son suficientes para controlar las plagas en ecosistemas agronómicas, pero tampoco, como 0,0001 kg/hc pueden ser suficientes o tanto como 8 Kg/hc puede requerirse. Para aplicaciones no agronómicas, las tasas de uso efectivo variarán entre 1,0 a 50 mg/metro cuadrado a 0,1mg/metro cuadrado que puede ser suficiente o tanto 150 mg/metro cuadrado puede ser requerido. Una persona versada en la técnica puede fácilmente determinar la cantidad biológicamente efectiva necesaria para el nivel deseado para el control de plaga de invertebrados.

Los siguientes ensayos en los ejemplos biológicos de la invención demuestran la eficacia de control de los compuestos de esta invención sobre plagas específicas. "eficacia de control" representan la inhibición del desarrollo de artrópodos (incluyendo mortalidad) que causa una alimentación reducida muy significativa. La protección de control a las plagas proporcionada por los

compuestos no está limitada, sin embargo, a estas especies. Ver el índice de la tabla A para las composiciones del compuesto. Las siguientes abreviaciones son usadas en el índice de la tabla que sigue: t es terciario, n es normal, i es iso, s es secundario, Me es metilo, Et es etilo, Pr es propilo y Bu es butilo; de acuerdo a lo anterior i-Pr es isopropilo, s-Bu es butilo secundario, etc.: La abreviación "Ej." Quiere decir "Ejemplo" y está seguida por un número que indica en cual ejemplo el compuesto es preparado.

INDICE DE TABLA A



Compuesto	R1	R2	R3	R4a	R4b	R5	p.f (°C
1	Me	Br	CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Cl	197-198
2(Ej.1)	Me	Cl	CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Cl	195-196
3	Me	Cl	CF ₃	<i>t</i> -Bu	H	Cl	223-225
4	Me	Cl	CF ₃	Me	H	Cl	185-186
5	Br	Br	CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Cl	192-193
6	Br	Br	CF ₃	<i>t</i> -Bu	H	Cl	246-247
7	Br	Br	CF ₃	Me	H	Cl	162-163
8	Br	Br	CF ₃	Et	H	Cl	188-189
9	Cl	Cl	CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Cl	200-201
10	Cl	Cl	CF ₃	<i>t</i> -Bu	H	Cl	170-172
11	Cl	Cl	CF ₃	Me	H	Cl	155-157
12	Cl	Cl	CF ₃	Et	H	Cl	201-202
13	Me	Br	CF ₃	<i>t</i> -Bu	H	Cl	247-248
14	Me	Br	CF ₃	Et	H	Cl	192-193
15	Me	F	CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Cl	179-180
16	Me	Br	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl	185-187
17	Me	CF ₃	CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Cl	235-236
18	Me	CF ₃	CF ₃	Et	H	Cl	216-217
19	Me	I	CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Cl	188-189
20	Me	Cl	Br	Me	H	Cl	162-164
21	Me	Cl	Br	<i>t</i> -Bu	H	Cl	159-161
22	Br	Br	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl	162-163

23	Br	Br	Br	Me	H	Cl	166-168
24	Br	Br	Br	t-Bu	H	Cl	210-212
25	Cl	Cl	Br	i-Pr	H	Cl	188-190
26	Cl	Cl	Br	t-Bu	H	Cl	179-180
27	Me	Cl	Br	i-Pr	H	Cl	159-161
28	Cl	Cl	CF ₃	i-Pr	H	Cl	200-202
29	Cl	Br	CF ₃	t-Bu	H	Cl	143-145
30	Cl	Br	CF ₃	Me	H	Cl	171-173
31	Me	Br	Br	Me	H	Cl	147-149
32	Me	Br	CF ₃	Me	H	Cl	222-223
33	Me	Cl	Cl	i-Pr	H	Cl	173-175
34	Me	Cl	Cl	Me	H	Cl	225-226
35	Me	Cl	Cl	t-Bu	H	Cl	163-165
36	Me	Br	Cl	i-Pr	H	Cl	152-153
37	Me	Br	Cl	Me	H	Cl	140-141
38	Me	Br	Br	t-Bu	H	Cl	215-221
39	Me	I	CF ₃	Me	H	Cl	199-200
40	Me	CF ₃	CF ₃	t-Bu	H	Cl	148-149
41	Me	Cl	Cl	Et	H	Cl	199-200
42	Br	Br	Cl	i-Pr	H	Cl	197-199
43	Br	Br	Cl	Me	H	Cl	188-190
44	Br	Br	Cl	t-Bu	H	Cl	194-196
45	Br	Br	Cl	Et	H	Cl	192-194

46	Cl	Cl	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl	197-199
47	Cl	Cl	Cl	Me	H	Cl	205-206
48	Cl	Cl	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Cl	172-173
49	Cl	Cl	Cl	Et	H	Cl	206-208
50	Me	F	Br	<i>t</i> -Bu	H	Cl	124-125
51	Br	Br	Br	Et	H	Cl	196-197
52	Cl	Cl	Br	Me	H	Cl	245-2246
53	Cl	Cl	Br	Et	H	Cl	214-215
54	Me	Br	Br	Et	H	Cl	194-196
55	Me	I	Br	Me	H	Cl	229-230
56	Me	I	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl	191-192
57	Me	CF ₃	CF ₃	Me	H	Cl	249-250
58	Me	Cl	CF ₃	Et	H	Cl	163-164
59	Me	I	CF ₃	Et	H	Cl	199-200
60	Me	I	CF ₃	<i>t</i> -Bu	H	Cl	242-243
61	Me	Cl	Br	Et	H	Cl	194-195
62	Me	F	CF ₃	Me	H	Cl	213-214
63	Me	F	CF ₃	Et	H	Cl	212-213
64	Me	F	CF ₃	<i>t</i> -Bu	H	Cl	142-143
65	Me	F	Br	Me	H	Cl	214-215
66	Me	F	Br	Et	H	Cl	205-205
67	Me	F	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl	206-208
68	Me	F	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl	184-185

69	Me	F	Cl	Me	H	Cl	180-182
70	Me	F	Cl	Et	H	Cl	163-165
71	Me	Br	Cl	Et	H	Cl	192-194
72	Me	I	Cl	Me	H	Cl	233-234
73	Me	I	Cl	Et	H	Cl	196-197
74	Me	I	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl	189-190
75	Me	I	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Cl	228-229
76	Me	Br	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Cl	224-225
77	Br	Br	Cl	Me	Me	Cl	153-155
78	Me	Br	CF ₃	Me	Me	Cl	207-208
79	Cl	Cl	Cl	Me	Me	Cl	231-232
80	Br	Br	Br	Me	Me	Cl	189-190
81	Cl	Cl	Br	Me	Me	Cl	216-218
82	Cl	Cl	CF ₃	Me	Me	Cl	225-227
83	Me	Br	OCH ₂ CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Cl	213-215
84	Me	Br	OCH ₂ CF ₃	Me	H	Cl	206-208
85	Me	Cl	OCH ₂ CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Cl	217-218
86	Me	Cl	OCH ₂ CF ₃	Et	H	Cl	205-207
87	Me	Cl	OCH ₂ CF ₃	Me	H	Cl	207-208
88	Me	Br	OCH ₂ CF ₃	Et	H	Cl	208-211
89	Me	Br	OCH ₂ CF ₃	<i>t</i> -Bu	H	Cl	213-216
90	Br	Br	CF ₃	Me	Me	Cl	228-229
91	Cl	Br	CF ₃	Me	Me	Cl	238-239

92	Cl	C	OCH ₂ CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Cl	232-235
93	Cl	Cl	OCH ₂ CF ₃	Me	H	Cl	192-195
94	Cl	Cl	OCH ₂ CF ₃	Me	Me	Cl	132-135
95	Br	Br	OCH ₂ CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Cl	225-227
96	Br	Br	OCH ₂ CF ₃	Me	H	Cl	206-208
97	Br	Br	OCH ₂ CF ₃	Me	Me	Cl	175-177
98	Cl	Br	Br	Me	Me	Cl	237-238
99	Cl	Br	Cl	Me	H	Cl	228-229
100	Cl	Br	Cl	Me	Me	Cl	236-237
101	Cl	Br	Br	Me	H	Cl	226-227
102	Cl	F	CF ₃	Me	Me	Cl	215-216
103	Cl	F	CF ₃	Me	H	Cl	219-220
104	Br	F	Br	Me	Me	Cl	235-236
105	Br	F	Br	Me	H	Cl	238-239
106	Br	F	Br	<i>i</i> -Pe	H	Cl	236-237
107	Br	F	Cl	Me	Me	Cl	246-247
108	Br	F	Cl	Me	H	Cl	233-234
109	Br	F	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl	153-154
110	Me	F	Cl	Me	Me	Cl	242-243
111	Cl	F	Br	Me	Me	Cl	245-246
112	Cl	F	Br	Me	H	Cl	217-218
113	Cl	F	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl	168-169
114	Cl	F	Cl	Me	Me	Cl	239-240

115	Cl	F	Cl	Me	H	Cl	248-249
116	Cl	F	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl	169-170
117	Br	F	CF ₃	Me	Me	Cl	191-192
118	Br	F	CF ₃	Me	H	Cl	228-229
119	Br	F	CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Cl	224-226
120	Br	Cl	Br	Me	Me	Cl	188-189
121	Br	Cl	Br	Me	H	Cl	248-249
122	Br	Cl	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl	252-253
123	Br	Cl	Cl	Me	Me	Cl	147-148
124	Br	Cl	Cl	Me	H	Cl	249-250
125	Br	Cl	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl	239-240
126	Br	Cl	CF ₃	Me	Me	Cl	200-201
127	Br	Cl	CF ₃	Me	H	Cl	158-159
128	Br	Cl	CF ₃	<i>i</i> -Pr	H	Cl	250-250
129	Me	Cl	Cl	Me	Me	Cl	232-233
130	Me	Cl	Br	Me	Me	Cl	210-211
131	F	F	Br	Me	H	Cl	197-198
132	F	F	Br	Me	Me	Cl	218-222
133	F	Cl	Br	Me	H	Cl	203-204
134	F	Cl	Br	Me	Me	Cl	226-227
135	F	Cl	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl	207-208
136	F	Cl	Cl	Me	H	Cl	211-212
137	F	Cl	Cl	Me	Me	Cl	237-238

138	F	F	Cl	Me	H	Cl	159-160-
139	F	F	Cl	Me	Me	Cl	225-226
140	F	F	Cl	i-Pr	H	Cl	201-202
141	F	Br	Br	Me	H	Cl	209-210
142	F	Br	Br	Me	Me	Cl	225-226
143	F	Br	Br	i-Pr	H	Cl	208-209
144	F	Br	Cl	Me	H	Cl	209-210
145	F	Br	Cl	Me	Me	Cl	244-245
146	F	Br	Cl	i-Pr	H	Cl	207-208
147	F	Br	OCH ₂ CF ₃	Me	H	Cl	210-211
148	F	Br	OCH ₂ CF ₃	Me	Me	Cl	204-206

EJEMPLOS BIOLÓGICOS DE LA INVENCION

ENSAYO A

Para evaluar el control de la polilla de dorso de diamante (*Plutella xylostella*) la unidad de ensayo consistía de un contenedor abierto en su interior con una planta de rábano de 12 a 14 días de nacida. Esta fue pre-infectada con 10 a 15 larvas neonatales sobre una pieza de insecto por el uso de un ejemplificador de núcleo para remover un tapón de la lámina de la dieta de insecto

endurecida que tenía muchas larvas creciendo en ella y se transfirió el tapón que contiene las larvas y la dieta a la unidad de prueba. Las larvas se movieron sobre la planta de ensayo a medida que el tapón de dieta se secó.

Los compuestos de ensayo fueron formulados usando una solución que contenía 10% de acetona, 90% de agua y 300 ppm de un tensoactivo no iónico de fórmula de baja espumación en rociador X-77^R que contenía alquil aril poliexotileno, ácidos grasos libres, glicoles e isopropanol (Loveland Industries, Inc.), a menos que se establezca otra cosa. Los compuestos formulados fueron aplicados en 1 mL de líquido a través de una boquilla atomizadora SUJ2 con un cuerpo adaptado 1/8JJ (Spraying Systems Co.) posicionado 1,27 cm (0,5 pulgadas) por encima de la parte superior de cada unidad de ensayo. Todos los compuestos experimentales en esta pantalla fueron rociados a 50 ppm y rociados tres veces. Después del rociado de los compuestos de ensayo formulados, cada unidad de ensayo se le permitió secarse durante una hora y luego con pantalla negra, fue colocada encima. Las unidades de ensayo fueron mantenidas durante 6 días en una cámara de crecimiento a 25°C y humedad relativa del

70%. Los daños de alimentación en la planta fueron entonces visualizados.

De los compuestos ensayados, los siguientes mostraron excelentes niveles de protección a la planta (10% o menos daños en la alimentación): 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137.

ENSAYO B

Para evaluar el control del gusano de la esíara de otoño (*Spodoptera frugiperda*) la unidad de ensayo consistía de un contenedor pequeño abierto con una planta de maíz de 4 a 5 días de nacida en su interior. Esta fue preinfestada con larvas de 10 a 15 días de nacidas en una pieza de

dieta de insecto para uso de un ejemplificador de núcleo como se describió para el ensayo A.

Los compuestos de ensayo fueron formulados y rociados a 50 ppm como se describió en el ensayo A. La aplicación fue replicada tres veces. Después del rociado, las unidades de ensayo fueron mantenidas en una cámara de crecimiento y visualizadas como se describió para el ensayo A.

De los compuestos ensayados, los siguientes suministraron excelentes niveles de protección a la planta (10% o menos de daño en la alimentación): 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137.

ENSAYO C

Para evaluar el control del gusano del taba (*Heliothis virescens*) la unidad de ensayo consistió de un contenedor abierto pequeño con una planta de algodón de 6 a 7 días de nacido en su interior. Esta fue preinfectada con 8 larvas de dos días de nacida en una pieza de dieta para insectos por medio del uso de un núcleo de ensayo como se describió para el ensayo A.

Los compuestos de ensayo fueron formulados y rociados a 50 ppm como se describió en el ensayo A. Las aplicaciones fueron replicadas tres veces. Después del rociado, las unidades de ensayo fueron mantenidas en una cámara de crecimiento y luego visualizadas en su estado como se describió para el ensayo A.

De los compuestos ensayados, los siguientes suministraron excelentes niveles de protección a las plantas (10% o menos de daño en la alimentación): 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50,

51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129.

ENSAYO D

Para evaluar el control del gusano de la remolacha (*Spodoptera exigua*) la unidad de ensayo consistió de un contenedor pequeño abierto con una planta de maíz de cuatro a cinco días de nacida al interior. Esta fue preinfectada con 10 a 15 larvas de un día de nacidas en una pieza de dieta de insecto por medio del uso de un núcleo de ejemplificador como se describió en el ensayo A. Los compuestos de ensayo, fueron formulados y rociados a 50 ppm como se describió para el ensayo A. Las aplicaciones fueron replicadas tres veces. Después del ensayo, las unidades de ensayo fueron mantenidas en una cámara de crecimiento y luego visualizadas en cuanto a su comportamiento como se describió para el ensayo A.

De los compuestos ensayados los siguientes mostraron excelentes niveles de protección a la planta (10% o menos de daños en la alimentación): 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129.

ENSAYO E

Para evaluar el control del áfido del durazno verde (*Myzus persicae*) por medio del contacto y/o medios sistémicos, la unidad de ensayo consistió de un contenedor pequeño abierto con una planta de rábano de 12 a 15 días de nacida en su interior. Esta fue preinfectada colocándose en una hoja de la planta de ensayo 30-40 insectos sobre una pieza de hoja cortada a partir de una planta de cultivo (método de hoja cortada). Las larvas se movieron sobre la planta de ensayo a medida que la pieza

de hoja se seco. Después de la preinfestación, el suelo de la unidad de ensayo fue cubierto con una capa de arena.

Los compuestos de ensayo fueron formulados usando una solución que contenía 10% de acetona, 90% de agua y 300 ppm de un tensoactivo no iónico de fórmula de baja espuma roceador X-77^R que contenía alquilarilpolioxietileno, ácidos grasos libres, glicoles e isopropanol (Loveland Industries, Inc.), a menos que se indique lo contrario. Los compuestos formulados fueron aplicados en 1 Ml líquido por medio de una boquilla atomizados SUJ2 con un cuerpo adaptado 1/8 JJ (Spraying Systems Co.) posicionado 1,27 cm (0,5 pulgadas) por encima de cada unidad de ensayo. Todos los compuestos experimentales de esta pantalla fueron rociados a 250 ppm y replicados tres veces. Después del rociado de los compuestos de ensayo formulados, cada unidad de ensayo se le permitió secarse durante una hora y luego, una apantallada negra fue colocada encima. Las unidades de ensayo fueron mantenidas durante 6 días en una cámara de crecimiento a 19-21°C y 50-70% de humedad relativa. Cada unidad de ensayo fue entonces visualizada para ver la mortalidad de insectos.

De los compuestos ensayados, los siguientes resultaron en por lo menos 80% de mortalidad: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 31, 32, 33, 36, 38, 39, 1, 42, 43, 45, 46, 47, 49, 51, 52, 54, 55, 56, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 69, 72, 74, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 90, 91, 93, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 108, 109, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 126, 127, 128, 131, 135.

ENSAYO F

Para evaluar el control del áfido del melón (*Aphis gossypii*) por medio del contacto y/o medios sistémicos, la unidad de ensayo consistía de un contenedor pequeño abierto con una planta de algodón de 6 a 7 días de nacida al interior. Esta fue preinfectada con 30-40 insectos sobre una pieza de hoja de acuerdo con el método de hoja cortada descrito para el ensayo E y el suelo de la unidad de ensayo fue cubierto con una capa de arena.

Los compuestos de ensayo fueron formulados y rociados con 250 ppm como se describió para el ensayo E. Las aplicaciones fueron replicadas tres veces. Después del

rociado, las unidades de ensayo fueron mantenidas en una cámara de crecimiento y luego visualizadas en su comportamiento como se describió en el ensayo E.

De los compuestos ensayados, los siguientes resultaron en por lo menos el 80% de mortalidad: 1, 2, 4, 5, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 20, 21, 22, 23, 25, 26, 27, 28, 29, 31, 32, 33, 34, 36, 38, 39, 42, 43, 45, 46, 47, 49, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 58, 59, 62, 63, 65, 66, 67, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 87, 88, 90, 91, 93, 94, 96, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 131, 133, 135, 136.

ENSAYO G

Para evaluar el control de la mariposa blanca del mal de plomo (*Bemisia tabaci*), la unidad de ensayo consistió de una planta de algodón de 14 a 21 días de nacida de un medio Redi-earth^R (Scotts Co.) con por lo menos dos hojas verdaderas infestadas con ninfas segunda y tercera instar en la parte inferior de las hojas.

Los compuestos de ensayo fueron formulados en no mas que 2 ml de acetona y luego diluidos con agua de 25 a 30 ml. Los compuestos formulados fueron aplicados usando una boquilla asistida por un ventilador de aire plano (Spraying Systems 122440) a 10 psi (69 kPa). Las plantas fueron rociadas hasta humedad completa con un rociador de mesa giratoria (patente de aplicación EP-1110617). Todos los compuestos experimentales en esta pantalla fueron rociados a 250 ppm y replicadas tres veces. Después del rociado del compuesto de ensayo, las unidades de ensayo fueron mantenidas 6 días en una cámara de crecimiento a 50-60% de humedad relativa y a 28°C durante el día y 24°C durante la noche en temperatura. Entonces las hojas fueron removidas y luego las ninfas muertas y vivas fueron contadas para calcular el porcentaje de mortalidad.

De los compuestos ensayados, los siguientes resultaron en una mortalidad del 80%: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 29, 31, 32, 33, 34, 39, 42, 43, 45, 46, 47, 49, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 59, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 87, 90, 93.

ENSAYO H

Para evaluar el control sistémico del gusano del tabaco (*Heliothis virescens*), las plantas de algodón fueron crecidas en suelos sasafrás en materas de 15-cm en bandejas de aluminio. Cuando las plantas alcanzaron la etapa cuadrada (formación del botón en la planta) las plantas fueron tratadas con los compuestos de ensayo.

Los compuestos de ensayo fueron formulados en 0,25 ml de acetona y luego diluidos con agua para suministrar soluciones de 1, 5, 10, 50 ppm. 10 ml de las soluciones de tratamientos fueron agregadas a las materas semanalmente por cuatro semanas, con cuatro replicaciones de cada tasa de tratamiento. Un día después del segundo, tercero y cuarto tratamientos, 35-50 primeros instar de larvas de *Heliothis virescens* fueron cepillados sobre cada planta con brochas de pintura y colocados sobre una área terminal, cuadrados y bolas. Cinco días después de la última infestación con las larvas las plantas fueron verificadas en cuanto a daños.

De los compuestos ensayados, los siguientes proporcionaron excelente protección a las plantas a 10 ppm (10% o menos daño de alimentación): 16

De los compuestos ensayados los siguientes proporcionaron excelente protección de cuadrados y bolas a 10 ppm, con ningún daño sepal o alimentación: 16.

ENSAYO I

El ensayo I siguió un protocolo alternativo para evaluar el control sistémico del suelo del gusano del tabaco (*Heliothis virescens*). Las plantas de algodón se hicieron crecer en un suelo de sasafrás en materas de 15 cm bajo condiciones de invernadero. Cuando la plantas alcanzaron la etapa cuadrada (formación del botón sobre la planta) la superficie del suelo fue tratada con los compuestos de ensayo.

Los compuestos de ensayo fueron formulados en 0,25 ml de acetona y luego diluidos con agua. 10 ml de la solución de tratamiento que contenía 3 mg de compuesto fue agregada a la superficie del suelo de cada matera. Las plantas fueron rociadas al siguiente día y cada día

después según se necesitó. En los días 1, 2 y 4 después del tratamiento, las hojas fueron cortadas para evaluación. Dos conjuntos de hojas fueron seleccionados de cada planta: hojas superiores en aproximadamente el segundo nodo desde el terminal y con un área mayor de 25 cm² y hojas inferiores desde aproximadamente el tercer nodo desde el fondo y con área mayor a 25 cm². Las hojas cortadas fueron talladas en secciones de 3 cm x 2 cm y colocadas en bandejas de ensayo hechas en estireno de alto impacto consistentes de 16 pozos contiguos, cada uno de 6 cm de ancho, 4 cm de largo y 13 cm de profundidad, con una tapa plástica clara moldeada de modo que se cierra con seguro en cada pozo por flexión. El ágar solidificado fue colocado al fondo de cada pozo para mantener la humedad para el material de la planta. Un segundo instar del gusano del tabaco fue colocado en cada pozo con el material de la planta; las celdas fueron selladas y mantenidas a 25°C y se suministró 16 horas de luz por día. Para las hojas cortadas los días 1, 2, y 4 la mortalidad fue observada 4 días después del tratamiento con un segundo instar de gusano de tabaco.

De los compuestos ensayados, los siguientes compuestos suministraron niveles excelentes de mortalidad (mayor a

70 % de mortalidad) y sobre las hojas cortadas en 4 días después del tratamiento a una velocidad en las tasas de ensayo: 2, 27, 33.

ENSAYO J

Para evaluar el control sistémico del suelo del gusano de la esiarra de otoño (*Spodoptera frugiperda*), plantas de maíz (Pioneer No. 3394) se hicieron crecer en materas pequeñas durante 5 días hasta que ellas estuvieron por lo menos de 4 cm de tallo y la primera hoja empezó a salir.

Los compuestos de ensayo fueron disueltos en 0,25 ml de acetona y diluidos con agua para suministrar soluciones de 1, 10, 50 y 200 ppm. 1 ml de la solución de ensayo fue aplicada por pipeta a la superficie del suelo en cada matera, con ocho plantas para cada compuesto/tasa. Las materas fueron cubiertas y mantenida a 25°C con 16 horas de luz por día. Las plantas fueron rociadas al siguiente día y cada día después según se necesitó. Después de 6 días, la materia de planta encima de la primera hoja fue cortada y se cortó en longitudes de 3 cm de longitud. Cada unidad de ensayo era una bandeja de estireno de alto impacto (suministrador: Clearpack Company, 11610

Copenhagen Court, Franklin Park, Il 60131) que consiste de 16 pozos contiguos cada uno de 6 cm de ancho, 4 cm de largo y 3 cm de profundo, con una tapa plástica clara moldeada de modo que se cierra bien sobre cada pozo por fricción. El agar solidificado (2 a 4 ml) fue colocado en el fondo de cada uno de los pozos para mantener la humedad durante el ensayo. Cada longitud de 3 cm de la materia de la planta de maíz fue colocada en una bandeja de modo que la materia de planta fue contenida en dos pozos. Un segundo grupo de gusano de lasia de otoño (*Spodoptera frugiperda*) en larva fue colocado en cada pozo, la bandeja fue cubierta y luego las unidades de ensayo fueron mantenidas a 25°C con 16 horas de luz por día. La mortalidad fue observada después de cuatro días.

Concentraciones LC_{90} (concentraciones del compuesto del ensayo dando 90% de muerte de las larvas) fueron calculados en base a análisis probatorio (regresión lineal logarítmica) usando un modelo de lineal general (GLIM) de producto de análisis por computador estadístico SAS del Instituto SAS (Cary, NC, U.S.A). De los compuestos ensayados, los siguientes suministraron excelentes niveles de mortalidad, con valores LC_{90} de 10 ppm o menos; 1,2, 4,9,11,12,14,16,20,22,24,31,32,33,34.

ENSAYO K

Para evaluar el control del escarabajo de Colorado (*Leptinotarsa decemlineate*), 5 mg de muestras de los compuestos de ensayo fueron disueltos en 1 ml de acetona. Esta solución fue diluida en 100 ml de volumen total usando una solución acuosa de 500 ppm de un tensoactivo de Orto X-77™. Las diluciones seriales fueron hechas para obtener 50 ml de concentración de 10 ppm.

Las soluciones diluidas de los compuestos de ensayo fueron rociadas para correr sobre plantas de tomate y de papa de tres semanas de nacidas. Las plantas fueron colocadas en un rociador de mesa giratoria (10 rpm). Las soluciones de ensayo fueron aplicadas usando una boquilla ayudada por un ventilador de aire plano (Spraying Systems 122440) en 10 psi (69 KPa). Cada una de las plantas tratadas que tenían hojas secas fueron cortadas de la planta tratada. Las hojas que fueron cortadas en partes, las cuales fueron colocadas únicamente en celdas de 5,5 cm pro 3,5 cm de una bandeja de plástico de dieciséis celdas. Cada celda contenía un papel de cromatografía humedecido de 2,5 cm² para impedir que se secara. Una

segunda larva fue colocada en cada celda. Al tercer día después de la infestación el total número de escarabajos de papa de Cololorado muertos fue registrado.

De los compuestos ensayados, los siguientes resultaron en por lo menos 90% de mortalidad en 10 ppm: 2,4,27,33,41,61,85.

ENSAYO L

Para evaluar el control del gorgojo del almidón (*Anthonomus g. grandis*), las muestras de los compuestos de ensayo fueron disueltos en 1 ml de acetona. Esta solución fue diluida en 100 ml de volumen total usando una solución acuosa de 500 ppm de Ortho X-77™. Las soluciones seriales fueron hechas para obtener 50 ml de concentración 50 ppm.

Las soluciones diluidas de los compuestos del ensayo fueron rociadas para correr sobre plantas de algodón de tres semanas de nacido. Las plantas fueron colocadas sobre un rociador de mesa giratoria (10 rpm). Las soluciones de ensayo fueron aplicadas usando una boquilla asistida por un ventilador de aire plano (Sprayin Systems

122440) en 10 psi (69 kPa). Las plantas rociadas y secas fueron encajadas en un cilindro plástico. 20 gorgojos fueron colocados en cada cilindro que contenía una planta incompleta de algodón. Al tercer día después de la infestación un daño de alimentación medido fue registrado.

De los compuestos ensayados los siguientes suministraron niveles excelentes de protección a la planta a 50 ppm (10% o menos de daños en alimentación): 20, 27.

ENSAYO M

Para evaluar el control de tisanópteros (*Frankliniella* sp), las muestras de los compuestos de ensayo fueron disueltos en 1 ml de acetona. Esta solución fue entonces diluida a 100 ml de volumen total usando una solución acuosa de 500 ppm de tenso activo Orto X-77™. Las diluciones seriales fueron hechas para obtener 50 ml de concentración 10 ppm

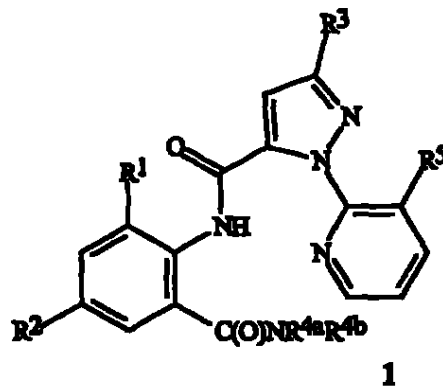
Las soluciones diluidas de los compuestos de ensayo fueron rociados para correr sobre plantas de soja o de

algodón de tres semanas de nacida infestadas con tisanópteros. Las plantas fueron colocadas sobre un rociador de torna mesa (10 rpm). Las soluciones de ensayo fueron aplicadas usando una boquilla asistida por aire por ventilador plano (Sprayin Systems 122440) a 10 psi (69 kPa). Las plantas rociadas y secadas fueron encajadas en un cilindro plástico, al cuarto día después de la aplicación el número total de tisanópteros muertos fue registrado. De los compuestos ensayados, los siguientes resultaron en por lo menos 90% de mortalidad a 10 ppm: 32

REIVINDICACIONES

Lo que se reclama es:

- 1 un compuesto seleccionado a partir de la fórmula 1 o un N-óxido de la misma



En donde

R^1 es CH_3 , F, Cl o Br;

R^2 es F, Cl, Br, I o CF_3 ;

R^3 es CF_3 , Cl, Br o OCH_2CF_3 ;

R^{4a} es alquilo C_1-C_4 ;

R^{4b} es H o CH_3 ; y

R^5 es Cl o Br.

O una sal agricolamente adecuada de la misma.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R^{4a} es alquilo con 1 a 4 carbonos y R^{4b} es H; o R^{4a} es CH_3 y R^{4b} es CH_3 .

3. Un compuesto de la reivindicación 2 en donde los R^5 es Cl.

4. Un compuesto de la reivindicación 3 en donde R^{4a} es CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$ o $C(CH_3)_3$.

5. Un compuesto de la reivindicación 4 en donde R^2 es Cl o Br.

6. Un compuesto de la reivindicación 5 en donde R^1 es CH_3 .

7. Un compuesto de la reivindicación 5 en donde R^1 es Cl.

8. Un compuesto de la reivindicación 1 se selecciona del grupo:

El compuesto de Fórmula 1 en donde R^1 es CH_3 , R^2 es Br, R^3 es CF_3 , R^{4a} es $CH(CH_3)_2$, R^{4b} es H, y R^5 es Cl;

El compuesto de fórmula 1 en donde R^1 es CH_3 , R^2 es Br, R^3 es CF_3 , R^{4a} es CH_3 , R^{4b} es H, y R^5 es Cl;

El compuesto de Fórmula 1 en donde R^1 es CH_3 , R^2 es Br, R^3 es Br, R^{4a} es $CH(CH_3)_2$, R^{4b} es H, y R^5 es Cl;

El compuesto de Fórmula 1 en donde R^1 es CH_3 , R^2 es Br, R^3 es Br, R^{4a} es CH_3 , R^{4b} es H, y R^5 es Cl;

El compuesto de fórmula 1 en donde R^1 es CH_3 , R^2 es Br, R^3 es Br, R^{4a} es $CH(CH_3)_2$, R^{4b} es H, y R^5 es Cl;

El compuesto de fórmula 1 en donde R^1 es CH_3 , R^2 es Br, R^3 es Cl, R^{4a} es CH_3 , R^{4b} es H, y R^5 es Cl;

El compuesto de fórmula 1 en donde R^1 es CH_3 , R^2 es Cl, R^3 es CF_3 , R^{4a} es $CH(CH_3)_2$, R^{4b} es H, y R^5 es Cl;

El compuesto de fórmula 1 en donde R^1 es CH_3 , R^2 es Cl , R^3 es CF_3 , R^{4a} es CH_3 , R^{4b} es H , y R^5 es Cl ;

El compuesto de fórmula 1 en donde R^1 es CH_3 , R^2 es Cl , R^3 es CF_3 , R^{4a} es $CH(CH_3)_2$, R^{4b} es H , y R^5 es Cl ;

El compuesta de fórmula 1 en donde R^1 es CH_3 , R^2 es Cl , R^3 es Br , R^{4a} es CH_3 , R^{4b} es H , y R^5 es Cl ;

El compuesto de fórmula 1 en donde R^1 es CH_3 , R^2 es Cl , R^3 es Cl , R^{4a} es $CH(CH_3)_2$, R^{4b} es H , y R^5 es Cl ;

El compuesto de fórmula 1 en donde R^1 es CH_3 , R^2 es Cl , R^3 es Cl , R^{4a} es CH_3 , R^{4b} es H , y R^5 es Cl ;

El compuesto de fórmula 1 en donde R^1 es CH_3 , R^2 es Cl , R^3 es OCH_2CF_3 , R^{4a} es $CH(CH_3)_2$, R^{4b} es H , y R^5 es Cl ;

El compuesto de fórmula 1 en donde R^1 es CH_3 , R^2 es Cl , R^3 es OCH_2CF_3 , R^{4a} es CH_3 , R^{4b} es H , y R^5 es Cl ;

El compuesto de fórmula 1 en donde R^1 es Cl, R^2 es Cl, R^3 es Br, R^{4a} es CH_3 , R^{4b} es H, y R^5 es Cl; y

El compuesto de fórmula 1 en donde R^1 es CH_3 , R^2 es Cl, R^3 es OCH_2CF_3 , R^{4a} es CH_3 , R^{4b} es H, y R^5 es Cl.

9. Una composición para controlar plagas de invertebrados que comprende una cantidad biológica efectiva de un compuesto de la reivindicación 1 y por lo menos un componente adicional seleccionado a partir del grupo que consiste de tenso activos diluyentes sólidos y diluyentes líquidos.

10. Una composición que comprende una cantidad biológicamente efectiva de un compuesto la reivindicación 1 y una cantidad efectiva de por lo menos un compuesto o agente biológicamente activo adicional.

11. Una composición de la reivindicación 10 en donde por lo menos un compuesto biológicamente activo adicional o agente es seleccionado a partir de antropolisidas del grupo que consiste de piretoides, carbamatos, neonicotinoides,

blanqueadores de canal de sodio neuronales, lactonas macrocíclicas insecticidas, antagonistas de ácido γ -aminobutírico (GABA), ureas insecticidas y mímicas de hormonas juveniles.

12. Una composición de la reivindicación 10 en donde por lo menos un compuesto o agente biológicamente activo adicionales es seleccionado de insecticida, nematocida, acrecida o agentes biológicos en el grupo que consiste de

abamectina, acefato, acetamiprida, amidoflumet, avermectina, azadiractina, azinfos-metil, bifentrina, binfenazato, buprofezina, carbofurano, clorfenapyr, clorfluazurón, clorpirifos, clorpirifos-metilo, cromafenozida, clotianidina, ciflutrina, beta-ciflutrina, cihalotrina, lambda-cialotrina, cipermetrina, ciromazina, deltametrina, diafentiurón, diaziona, diflubenzurona, dimetoato, diofenol, emamectina, endosulfan, esfenvalerato, etiprole, fenoticarbo, fenoxicarb, fenpropatrin, fenproximato, fenvalerato, fipronil, flonicamid, flucitrinato, tau-fluvalinato, flufenerim, flufenoxurón, fonofus, halofenozida, hexaflumurón,

imidacloprid, indoxacarb, isofenfos, lufenurón, malation, metaldehído, metamidofos, metidation, metil, metopreno, metoxicloro, monocrotofos, metoxifenoazido, nitiazina, novalurón, noviflumurón, oxamil, paration, paration-metilo, permetrina, forato, fosadona, fosmet, fosfamidón, pirimicarb, profenofos, pimetrozina, piridalilo, piriproxifen, rotenona, espinosad, espiromesifina, sulprofos, tebufenozida, teflubenzurón, teflutrin, terbufos, tetralorvinfos, tiacloprid, tiametoxam, tiodicarb, tiosulfato de sodio, tralometrina, triclorofon triflumuron, aldicarb, oxamil, fenamifos; amitraz, quinometionato, clorobenzilato, cihexatina, dicofol, dienocloro, etoxazol, fenazaquina, óxido fenbutatina, fenpropatrina, fenpiroximato, hexitiazox, propargita, piridabeno y tebufenpirad; y agentes biológicos tales como *Bacillus thuringiensis* incluyendo ssp. *aizawai* y *kurstaki*, *Bacillus thuringiensis* con endotoxina delta, baculovirus, y bacteria entomopatogénica, virus y hongos.

13. Una composición de la reivindicación 10 en

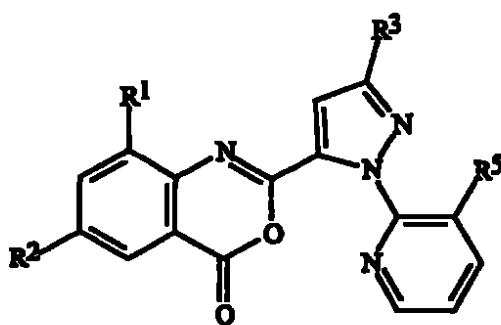
donde por lo menos un compuesto o agente biológicamente activo adicional se selecciona de insecticida, nematocida, acaricida o agentes biológicos en el grupo que consiste de cipermetrina, cialotrina, ciflurotrina y beta-ciflutrina, esfenvalerato, fenvalerato, tralometrina, fenoticarb, netomil, oxamil, tiodicarb, clotianidina, imidacloprid, triacloprid, indoxacarb, espinosad, avermectina, emamectina, endosulfan, etiprol, fipronil, flufenoxuron, triflumuron, diofenolán, piriproxifen, pimetrozina, amitraz, *Bacillus thuringiensis*, *bacillus thuringiensis* endotoxina delta y hongos entomofagosos.

14. Un método para controlar una plaga de invertebrados que comprende poner en contacto la plaga de invertebrados o su ambiente con una cantidad biológicamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1.

15 Un método para controlar una plaga de invertebrados que comprende poner en contacto la

plaga de invertebrado o su ambiente con una cantidad biológicamente efectiva de una composición según la reivindicación 10.

16. Un compuesto de fórmula 2



2

En donde.

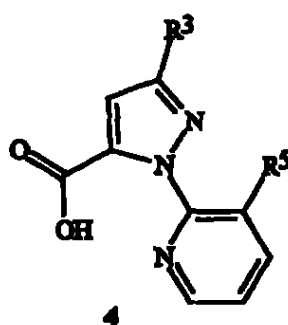
R¹ es CH₃, F, Cl o Br;

R² es F, Cl, Br, I o CF₃;

R³ es CF₃, Cl, Br o OCH₂CF₃; y

R⁵ es Cl o Br.

17 Un compuesto de fórmula 4



En donde

R³ es CF₃, Cl, Br o OCH₂CF₃; y

R⁵ es Cl o Br.

000304

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

Birch, Linda D.
E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY
Legal Patent Records Center
4417 Lancaster Pike
Wilmington, DE 19805
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

RECEIVED

(PCT Rule 71.1) AUG 05 2003

Date of mailing
(day/month/year) 31.07.2003 PATENT RECORDS
CENTER

Applicant's or agent's file reference
BA9284PCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US02/25615

International filing date (day/month/year)
13/08/2002

Priority date (day/month/year)
13/08/2001

Applicant

E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY et al

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

For the purpose of deciding whether the claimed invention is patentable or not, the elected Offices may apply criteria additional to or different from the criteria on which the international preliminary examination report is based (see Articles 27(5), 33(5)). Additional criteria may include e.g. exemptions from patentability and the requirements of enabling disclosure and of clarity and support of claims.

FILED NOTED

13 Feb 2004

Name and mailing address of the IPEA/



European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040 Tlx 31 651 epo nl
Fax +31 70 340 - 3018

Authorized officer

Lafitte-de Jong, S

Tel. +31 70 340-4827



PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference BA9284PCT	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/416)	
International application No. PCT/US02/25615	International filing date (day/month/year) 13/08/2002	Priority date (day/month/year) 13/08/2001
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A01N43/58		
Applicant E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY et al		
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of sheets.		
3. This report contains indications relating to the following items: - I ☒ Basis of the report - II ☐ Priority - III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability - IV ☐ Lack of unity of invention - V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement - VI ☐ Certain documents cited - VII ☐ Certain defects in the international application - VIII ☐ Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 03/03/2003	Date of completion of this report 31.07.2003	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tlx 31 651 epo nl Fax +31 70 340 - 3016	Authorized officer De Jong, B Telephone No. +31 70 340 2833 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/US02/25615

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17):*
Description, pages:

1-73 as originally filed

Claims, No.:

1-17 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
☐ the claims, Nos.:
☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)):

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/US02/25615

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	1-17
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	1-17
	No:	Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-17
	No:	Claims	

**2. Citations and explanations
see separate sheet**

INTERNATIONAL PRELIMINARY

International application No. PCT/US02/25615

EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET

Re Item V

Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Reference is made to the following documents:

D1: NL-A-9 202 078 (RIJKSLANDBOUWHOGESCHOOL) 16 June 1994 (1994-06-16)

The present application relates to novel pyrazolyl derivatives of formula I, their use for controlling pests and novel intermediates which are useful for the preparation of compounds of formula I.

Document D1, which is the closest prior art, discloses anthranilic acid derivatives useful as insecticides. In view of the teaching of D1, the pesticides of formula I as well as their use and intermediates for preparing them are considered inventive.

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES

De la

AUTORIDAD EXAMINADORA PRELIMINAR INTERNACIONAL

A:

Birch, Linda D.

E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY

Legal Patent Records Center

4417 Lancaster Pike

Wilmington, DE 19805

ETATS-UNIS D'AMERIQUE

(Aparece Sello:

RECIBIDO

Agosto 05 2003

CENTRO DE REGISTROS

DE PATENTES)

PCT

NOTIFICACIÓN DE REMISIÓN DEL REPORTE

DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(Regla 71.1 PCT)

Fecha de correspondencia (día/ mes/año)

31.07.2003

Archivo de referencia del agente o solicitante

BA9284PCT

NOTIFICACIÓN IMPORTANTE

Solicitud Internacional No.

PCT/US02/25615

Fecha de presentación Internacional (día/mes/ año)

13.08.2002

Fecha de prioridad (día/mes/año)

13.08.2001

Solicitante

E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY et al

1. Por medio de la presente se notifica al solicitante que la Autoridad Examinadora Preliminar Internacional remite junto con esto el reporte de examen preliminar Internacional y sus anexos, si los hay, establecidos en la solicitud Internacional.
2. Una copia del reporte y sus anexos, si los hay, están siendo remitidos a la Oficina Internacional para comunicación a todas las oficinas elegidas.

3. Cuando se requiera por cualquiera de las oficinas seleccionadas, la Oficina Internacional preparará una traducción en Inglés del reporte (pero no de ninguno anexo) y transmitirá dicha traducción a aquellas oficinas.

4. ADVERTENCIA

El solicitante debe entrar a la fase nacional antes de que cada una de las oficinas seleccionadas para desempeñar ciertas acciones (presentar traducciones y pagar tarifas nacionales) dentro de los treinta meses a partir de la fecha de prioridad (o después en algunas oficinas) (Artículo 39 (1)) (ver también la advertencia enviada por la Oficina Internacional con la forma PCT/IB/301).

Cuando una traducción de la solicitud Internacional se deba suministrar a una oficina seleccionada, dicha traducción debe contener una traducción de cualquier anexo al reporte de examen preliminar Internacional. Es responsabilidad del solicitante preparar y suministrar dicha traducción a cada una de las oficinas seleccionadas concernientes.

Para detalles adicionales sobre los límites de tiempo aplicables y requerimientos de las oficinas seleccionadas, ver Volumen II de la guía del solicitante PCT.

Se dirige la atención del solicitante al Artículo 33(59), que establece que los criterios de novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial descritos en el Artículo 33(82) a (4) sirven únicamente para propósitos de examen preliminar internacional y que "cualquier Estado Contratante puede aplicar criterios adicionales o diferentes para los propósitos de decidir si, en que estado, las invenciones reivindicadas son patentables o no" (ver también Artículo 27(5)). Tal criterio adicional puede relacionarse, por ejemplo, a excepciones de patentabilidad, requerimientos para la descripción, claridad y apoyo a las reivindicaciones.

13 feb 2004

(Aparece sello:

EEL NOTED)

**Nombre y dirección de correspondencia de la autoridad
examinadora preliminar:**

European Patent Office, P.B. 5818 patentlaan 2

NL-2280 HV Rijswijk – Pays Bas

Tel. +31 70 340 – 2040 Tx: 31 651 epo nl

Fax: +31 70 340 – 3016

Oficial autorizado

Laffitte-de Jong, S

Tel. +31 70 340-4827

(Aparece sello de la Oficina de Patentes Europea)

Del PCT/IPEA/416 (Julio 1992)

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES**PCT****REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL****(Artículo 36 y Regla 70 PCT)****Archivo de referencia del agente o solicitante****BA9284PCT****PARA ACCIÓN COMPLEMENTARIA****Ver Notificación de Reporte de Examen Preliminar****Internacional (del PCT/IPEA/416)****Solicitud Internacional No.****PCT/US02/25615****Fecha de presentación Internacional (día/mes/año)****13/08/2002****Fecha de Prioridad (día/mes/año)****13/08/2001****Clasificación de Patente Internacional (IPC) o clasificación nacional
e IPC****A01N43/56**

SOLICITANTE

E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY et al

1. Este Reporte de Examen Preliminar Internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se remite al solicitante de acuerdo con el Artículo 36 .

2. Este REPORTE consiste de un total de 4 hojas, incluyendo esta hoja de portada.

□ Este reporte también se acompaña por ANEXOS, es decir hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido corregidos y son la base para este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones hechas antes a esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de acuerdo con el PCT).

Estos anexos consisten de un total de hojas.

3. Este Reporte contiene Indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

- I ☒ Base del Reporte
- II ☐ Prioridad
- III ☐ Concepto de sin fundamento con respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial
- IV ☐ Falta de unidad de Invención
- V ☒ Declaración motivada de acuerdo con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad Industrial; las citaciones y explicaciones ayudan a dicha declaración
- VI ☐ Ciertos documentos citados
- VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud Internacional
- VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud Internacional

Fecha de presentación de la petición

03/03/2003

Fecha de terminación de este reporte

31.07.2003

**Nombre y dirección de correspondencia de la autoridad
examinadora preliminar Internacional**

**European Patent Office – P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk – Pays Bas
Teléfono +31 70340 – 2040 Tx: 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340 – 3016**

Oficial autorizado

De Jong, B

Teléfono No. +31 70 340 - 2833

(Aparece sello de la oficina de Patentes Europea)

Del PCT/IPEA/409 (hoja de portada)(Enero 1994)

REPORTE DE EXAMEN**PRELIMINAR INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No.

PCT/US02/25615

I. Bases del Reporte

1. Con respecto a los **elementos** de la solicitud internacional:
(reemplazo de las hojas que han sido suministradas a la Oficina de recepción en respuesta a una invitación de acuerdo con el Artículo 14 se refieren a en este reporte como "presentadas originalmente" y no se anexan a este reporte ya que ellas no contienen correcciones (Reglas 70.16 y 70.17)):

Descripción, páginas:

1-73 como se presentó originalmente

Reivindicaciones, No.:

1-17
como se presentó originalmente

2. Con respecto al **Idioma**, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el Idioma en el que la solicitud Internacional se presentó, a menos que se indique lo contrario de acuerdo con este ítem.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el siguiente idioma: que es:

- ☐ el Idioma de una traducción suministrada para propósitos de búsqueda Internacional (de acuerdo con la regla 23.1(b)).
- ☐ el Idioma de publicación de la solicitud Internacional (de acuerdo con la regla 48.3(b)).
- ☐ el Idioma de la traducción suministrado para propósitos de examen preliminar Internacional (de acuerdo con la regla 55.2 y/o 55.3).

3. Con respecto a cualquier **secuencia de ácido amino y/o nucleótido** descrito en la solicitud internacional, el concepto escrito se emitió sobre la base de la lista de secuencia:

- ☐ Contenida en la solicitud Internacional en forma impresa
- ☐ Presentada junto con la solicitud Internacional en forma legible por computador
- ☐ Suministrada posteriormente a esta Autoridad en forma escrita
- ☐ Suministrada posteriormente a esta Autoridad en forma escrita forma legible por computador
- ☐ La declaración de que el listado de secuencias escrito suministrado posteriormente no va más allá de la descripción en la solicitud Internacional como se presentó se ha suministrado.
- ☐ La declaración de que la información registrada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencias escrito que se ha suministrado.

4. Las correcciones han dado como resultado la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas:
- ☐ las reivindicaciones, Nos.:
- ☐ Los dibujos, hojas:

5. ☐ Este reporte ha sido emitido como si (algunas de) las correcciones no hubieran sido hechas, ya que ellas han sido consideradas que van más allá de la descripción como se presentó (Regla 70.2(c)).

Del PCT/IPEA/409 (Julio 1999)

REPORTE DE EXAMEN**PRELIMINAR INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No.

PCT/US02/25615

(Cualquier reemplazo de hojas que contengan dichas correcciones se debe referir de acuerdo al ítem 1 y anexadas a este reporte)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

V. Declaración motivada de acuerdo con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; las citaciones y explicaciones ayudan a dicha declaración

1. Declaración

Novedad (N)

SI: Relvindicaciones 1-7

No: Relvindicaciones

Nivel Inventivo (IS)

SI: Relvindicaciones 1-17

No: Relvindicaciones

Aplicabilidad Industrial (IA)

SI: Relvindicaciones 1-17

No: Relvindicaciones

2. Citaciones y Explicaciones

Ver hoja separada

Del PCT/IPEA/409 (Julio 1999)

REPORTE DE EXAMEN**PRELIMINAR INTERNACIONAL – HO JA SEPARADA**

Solicitud Internacional No.

PCT/US02/25613

Re ítem V

Declaración motivada de acuerdo con la Regla 66.2(a)(II) con respecto a novedad, nivel Inventivo o aplicabilidad Industrial; las citaciones y explicaciones ayudan a dicha declaración

Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: NL-A9 202 078 (RIJKS LANDBOUWHOGESCHOOL) 16 Junio 1994

(1994-06-16) citados en la solicitud

La presente solicitud se relaciona con derivados novedosos de pirazollilo de fórmula I, su uso para controlar pestes e Intermedios

novedosos que son útiles para la preparación de los compuestos de fórmula I.

El documento D1, que es el estado más cercano a la técnica anterior, describe derivados de ácido antranílico útiles como insecticidas. En vista de la enseñanza de D1, los pesticidas de la fórmula I así como también su uso y los intermedios para su preparación se consideran inventivos.

Del PCT/Hoja Separada/409 (Hoja 1)(EPO-Abril 1997)

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de 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 ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
Firma Responsable:		
Fecha:	SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO Radicación : 04000463 00000000 Folios: 326 Fecha (AMD): 2004-02-04 11:00:59 Trámite : 011 PCT-PATENT 373 FASE NNCI 411 PRESENTAC Dependencia: PC20 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES	



328
327

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
Alvaro Correa Ordoñez
Apoderado
E.I. Du Pont de Nemours and Company.

Oficio N° 04754

ASUNTO:	Radicación N°	04-8483
	Solicitud internacional	PCT/US2002/25615
	Fecha inicio fase nacional	13/03/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

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:

- ☐ 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. (Art. 26-k) Decisión 486).
- ☐ El nombre de uno de los inventores presentados ante la oficina Internacional, no corresponde al presentado ante la oficina nacional. Favor aclarar y anexar documento.

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 N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

07 MAYO 2004.

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