Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21 **EXPEDIENTE No** 04-8465

54 **TITULO** METODO PARA CONTROLAR UNA PLAGA PARTICULAR DE INSECTOS POR MEDIO DE LA APLICACION DE COMPUESTOS DE ANTRANILAMIDA

51 **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** C07D 401/04, A01N 43/5

71 **SOLICITANTE** E I DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY

DOMICILIO WILMINGTON, DELAWARE, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74 **APODERADO** ALVARO CORREA ORDOÑEZ

22 **BOGOTA, D C,** Febrero 9/2004

(FORMA P 10)

PETITORIO

04 008485 00

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicacion : 04008485 000000[illegible] Folios: 556
Fecha (AAAA): 2004-02-24 11:10:36 ción
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 0500 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

(1) SOLICITUD DE :

[X] Patente de Invención [ ] Patente de Modelo de Utilidad

[ ] Capítulo I. [X] 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: patents.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

C.C. [X] 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/US02/25613 Fecha Agosto 13, 2002

Publicación Internacional No. WO 03/015518 Fecha Febrero 27, 2003

(6) Título (54) MÉTODO PARA CONTROLAR UNA PLAGA PARTICULAR DE INSECTOS POR MEDIO DE LA APLICACIÓN DE COMPUESTOS DE ANTRANILAMIDA.

(7) Clasificación Internacional (51) C07D401/04 ; A01N43/56

(8) Prioridad SI [X] NO [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	Agosto 13, 2001	60/311,919
US	Septiembre 21, 2001	60/324,173

(9) Comprobante de pago No. 03-77,516 y 03-77,517 **Fecha** OCTUBRE 24 DE 2003.

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

000002

(10) **ANEXOS** 2

- [X] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- [ ] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- [X] Poderes, si fuere el caso
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- [ ] Declaraciones
- [X] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [X] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [X] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- [X] 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
- [X] 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 CARATERISTICA**

(12) *Solicito la concesión de la patente,*

NOMBRE: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

FIRMA: _____

C.C. 79.143.366 de Usaquén T.P. 20.281

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : C4008465 30000020 Folios: 533
Fecha (ACM): 2004-02-24 11:10:36
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 77,516
FECHA : OCTUBRE 24 DE 2003

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JORGE LUIS GOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	11025951	24/10/2003	110,720,000.00

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

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

SON: DOSCIENTOS DOCE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04008463 00000000 Folios: 556
Fecha (AMD): 2004-02-04 11:10:36
Tramite : 011 FCT-PATENT 379 PASE MACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 77,517
FECHA : OCTUBRE 24 DE 2003

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JORGE LUIS GOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	11025951	24/10/2003	110,720,000.

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	30005-01-04 PRESENTACION DE OBSERVACIONES	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	212,000.00
		TOTAL : $	212,000.00

SON: DOSCIENTOS DOCE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

~~000005~~
S

POD-00666

LEA LAS INSTRUCCIONES GENERALES AL RESPALDO DEL BORRADOR DE ESTE FORMULARIO.
RECUERDE QUE TODOS LOS RENGLONES DEBEN ESTAR DILIGENCIADOS CON ALGUN VALOR; EN CASO CONTRARIO, ESCRIBA CERO (0).

872051642465

RECIBIDO CON PAGO

0410601001877 - 1

0410601001877 - 1

DECLARACION Y PAGO DEL IMPUESTO DE TIMBRE NACIONAL

Impuestos nacionales

(1) Administración de Impuestos de: BOGOTA — Código 03 — (2) Teléfono: 2851400

(3) Documento de identificación (marque X): C.C. o T.I. [ ] NIT [X] No. 860.068.8403 D.V. — (4) Apellidos y Nombres o Razón Social de las partes (máximo 60 caracteres): RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ, RUEDA & GONZALEZ

(5) C.C. o T.I. [ ] NIT [ ] No. D.V. — (6)

(7) Dirección (de la persona o entidad identificada en la casilla 4): CALLE 35 No. 7-25, PISO 4o. — Municipio: BOGOTA D.E. — Departamento: CUNDINAMARCA — (8) Cantidad de documentos timbrados: UNO

(9) CONCEPTO (Relacione el(los) tipo(s) de documento(s), indicando número, fecha, valor y naturaleza de la transacción):

LEGALIZACION Y TRADUCCION EN EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE UN DOCUMENTO DE E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY ----------

---

FIRMA

Responsable del pago

Nombre: MARIA JUDITH MORENO
C.C. No. 41.382.748 Bogotá

PAGOS

1 VALOR DEL IMPUESTO	VP	1.553
2 Sanciones	VS	-0-
3 Intereses de mora	IM	-0-
4 TOTAL PAGOS (renglones 1 + 2 + 3)	TP	1.553

Efectivo [X] $ 1.553 — Cheque [ ] $ ——— — No. ——— — Código Banco ———

006501* 26.08.88
0000 0-106
4125 *1553

Patentes

CONTRIBUYENTE

DEM-29-XI-97

CONO NOTARIA 10 CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA ES FIEL Y EXACTA DE SU ORIGINAL
02 FEB 2004
BOGOTA, D.C.
ZULMA LAVANDE
NOTARIA

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.

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 [illegible]

COMO NOTARIO [illegible] ESTE [illegible] EL [illegible] FOTOCOPIA [illegible]
0 2 FEB 2004
BOGOTA, D.C. - COLOMBIA
ZULIMA NAVARRO DE BAUTISTA
NOTARIA ONCE (11)

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 intrumentos 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.

Firmado: 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.

COMO NOTARIO CERTIFICO QUE DE ESTE DOCUMENTO CONTRA ESTA FOTOCOPIA CONCUERDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.

02 FEB 2004

BOGOTÁ, D.C. - COLOMBIA
CARLOS NAVARRO DE HASTETH
NOTARIA DOCE (12)

0044408

- 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
c.c. 20.194.407 de Bogotá
Traductora e Intérprete Oficial
según Resolución No. 7899 del
Ministerio de Justicia.

MARGARITA LLINAS DE GIRALDO

97 JUL 22 AM 10 11

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

553085

COMO NOTARIO ... DE ESTE ... HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL ...

FEB 2004

BOGOTÁ, D.C.

NOTARIA ONCE (11)

~~000009~~
9

LAS INSTRUCCIONES GENERALES AL RESPALDO DEL BORRADOR DE ESTE FORMULARIO.
RECUERDE QUE TODOS LOS RENGLONES DEBEN ESTAR DILIGENCIADOS CON ALGUN VALOR, EN CASO CONTRARIO, ESCRIBA CERO (0).

BANCO DEL COMERCIO
PARQUE NACIONAL
CAJERO 1
04 SEP. 1988
RECIBIDO CON PAGO

8720517499995

República de Colombia
Ministerio de Hacienda

Impuestos nacionales

DECLARACION Y PAGO DEL IMPUESTO DE TIMBRE NACIONAL

0410601001916 - 0

0410601001916 - 0

0410601001916 - 0

(1) Administración de Impuestos de: BOGOTA — Código 0 3	(2) Teléfono 2-850938
(3) Documento de identificación (marque X) C.C. ó T.I. C [X] NIT A No. 20.194.407 D.V.	(4) Apellidos y Nombres o Razón Social de las partes (máximo 60 caracteres) MARGARITA LLINAS DE GIRALDO
(5) C.C. ó T.I. C NIT A No. D.V.	(6) E. I. DU PONT DE NEMOURS AND CO.
(7) Dirección (de la persona o entidad identificada en la casilla 4) Cra. 7 No. 29-34 Of. 602 — Municipio BOGOTA — Departamento CUNDINAMARCA	(8) Cantidad de documentos timbrados UNO

(9) CONCEPTO (Relacione el(los) tipo(s) de documento(s), indicando número, fecha, valor y naturaleza de la transacción)

TRADUCCION OFICIAL No. 6.698 de un Poder suscrito por E. I. du Pont de Nemours and Company y firmado por el señor James J. Flynn, Subsecretario de la Junta de Patentes de dicha Compañía, efectuada el 31 de Agosto de 1.988.- - - - - - - - - - - - - -

- -

- -

FIRMA		PAGOS		
Responsable del pago [firma]		1 VALOR DEL IMPUESTO	VP	600
		2 Sanciones	VS	-0-
Nombre		3 Intereses de mora	IM	-0-
C.C. No.		4 TOTAL PAGOS (renglones 1 + 2 + 3)	TP	600
		Efectivo [X] $ 600	Cheque [ ] No. $	Código Banco

001701 ... 0000 ... 4125

COMO NOTARIO ONCE DE ESTE CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
02 FEB 2004
BOGOTA, D.C. COLOMBIA
... NAVA... BAUTISTA
NOTARIA ONCE (11)

CONTRIBUYENTE

DEM-29-XI-87

000019 10

CONSULADO DE COLOMBIA
WASHINGTON, D.C.

CONSULADO DE COLOMBIA WASHINGTON, D.C.

N° 1414 A.

LA CONSUL DE COLOMBIA
en Washington, D.C.

C E R T I F I C A :

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).

CONSULADO DE COLOMBIA WASHINGTON, D.C.

Berta Angel de Arbeláez
Cónsul de Colombia

(El Consulado no asume ninguna responsabilidad por el contenido de los documentos anexos)

DERECHOS A PAGAR
EN COLOMBIA U.S. $ 5.00

COMO NOTARIO DOY FE QUE ESTE CÍRCULO HA SIDO COTEJADO CON EL FOTOCOPIA CONTENIDO Y CON EL ORIGINAL QUE ME FUE PUESTO A LA VISTA.
2 FEB 2004
BOGOTÁ D.C. COLOMBIA
ZULMA MARGARITA CARVAJALINO BASTIDAS
NOTARIA DIEZ (11)

Se Canceló Con el Recibo Nº 87205 / 64265

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
LEGALIZACIONES
Bogotá 6 AGO. 1988 No. 58460
HACE CONSTAR
Que el señor
cuya firma aparece al pie del presente documento, desempeñaba en ese [illegible] las funciones allí indicadas.

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

COTEJO NOTARIAL
COMO NOTARIO ONCE DE ESTE CÍRCULO HAGO CONSTAR QUE ÉSTA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL DOCUMENTO QUE HE TENIDO A LA VISTA
02 FEB 2004
NOTARIA ONCE (11)

IR=0025

RAISBECK & RAISBECK

APARTADO AEREO No. 27-46
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 ORDOÑEZ,

a full and sufficient power of attorney to apply to the proper national officers and authorities for the issue 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 mandataries 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 presents and revoke such substitutions if necessary.

Done and subscribed in
Wilmington, Delaware, U.S.A.
on the 13th day of July, 19 88

E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY

Asst. Secretary - Patent Board

ATTEST:
Asst. Secretary of the Company

PODER

La abajo firmada

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 ORDOÑEZ,

poder especial amplio y bastante para recabar 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, abonar impuestos, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. 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 asimismo 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

NOTARIO ONCE DE BOGOTÁ
CÍRCULO PASO CONSTAR QUE ESTA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL
ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
12 FEB 2004
BOGOTÁ, D.C. - COLOMBIA
NORMA NAVARRO DE BAUTISTA
NOTARIA ONCE (11)

IN-0025

NOTARIAL CERTIFICATION

On this 13th day of July

I, the undersigned Notary Frances A. Danchak

CERTIFIES

1. That James J. Flynn

of legal age and domiciled in 2604 Montchanin Bldg., Wilmington, Delaware 19898, United States of America and his hand 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 juridical person E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY

4. That the juridical person 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 purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

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

6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic documents for such 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 los 13 días del mes de Julio

Yo, 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 identificado en su pasaporte y hábil el documento que autoriza.

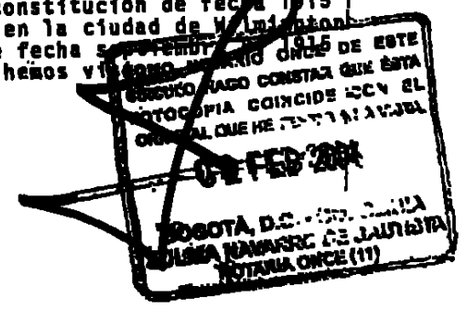
2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.

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

4. Que la persona jurídica E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY con 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 ostenta, y que esta es legítima.

6. Que he basado las certificaciones 3, 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 nombramiento 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 mencionada posición. Finalmente certifico que el objeto por el cual este instrumento es para llevar a cabo las actividades 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. Doy fé.



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.

Assistant Sec'y of State

Secretary of State

02 FEB 2004

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. Darchak, by whom the foregoing affidavit or acknowledgement is certified, now is and was at the date of said affidavit or acknowledgement a Notary Public for the State of Delaware residing in New Castle County, and duly commissioned and qualified as such to take acknowledgement to 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 acknowledgement is genuine.

IN TESTIMONY WHEREOF, I have hereunto set my hand and affixed the seal of said Court, the 13th day of July, 88.

Deborah H. Capano
Prothonotary of the Superior Court.

CONSUL NOTARIAL DE ESTE
LEGALIZADO EN ESTA
FOTOCOPIA SE HIZO CON EL
ORIGINAL QUE TUVO A VISTA
BOGOTÁ, D.C. - COLOMBIA
NOTARIA ONCE (11)

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

and his hand to 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 in the capacity of

Asst. Secretary of the Patent Board

of the juridical person

E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY

4. That the juridical person

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 purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

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

6. That I have based certificates 3, 4 and 5 above on the following authentic documents for such 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 los 13 días del mes de Julio

Yo, 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

identificado de mi puño y letra el documento que antecede.

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.

3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su calidad de

Secretario Asistente de la Junta de Patentes,

E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY

4. Que la persona jurídica

E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY

con 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 ostenta, y que ésta es legítima.

6. Que he basado las certificaciones 3, 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 nombramiento 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 mencionada posición. Finalmente certifico que el objeto por el cual este instrumento es para llevar a cabo las actividades de la compañía de acuerdo con el acta de constitución de fecha 1915 y estatutos en la ciudad de Wilmington Delaware, de fecha septiembre [illegible] 1915 que los dos hemos visto.

Doy fé.

NOTARIA ONCE DE ESTE CIRCULO PUEDE CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
05 FEB 2004
BOGOTÁ, D.C. - COLOMBIA
ZULMA NAVARRO DE BAUTISTA
NOTARIA ONCE (11)

ANEXO - INVENTORES

PCT/US 02/25613

TITULO: MÉTODO PARA CONTROLAR UNA PLAGA PARTICULAR DE INSECTOS POR MEDIO DE LA APLICACIÓN DE COMPUESTOS DE ANTRANILAMIDA.

Nombre:	LHAM, George, Philip
Dirección:	148, Fairhill Drive, Wilmington,
	Delaware 19808, Estados Unidos de América
Nacionalidad ó Domicilio:	ESTADOUNIDENSE
Nombre:	MCCANN, Stephen, Frederick
Dirección:	11 Old Stable Lane, Newark,
	Delaware 19711, Estados Unidos de América
Nacionalidad ó Domicilio:	ESTADOUNIDENSE
Nombre:	PATEL, Kanu, Maganbhai
Dirección:	149 Fairhill Drive, Wilmington,
	Delaware 19808, Estados Unidos de América
Nacionalidad ó Domicilio:	ESTADOUNIDENSE
Nombre:	SELBY, Thomas, Paul
Dirección:	116 Hunter Court, Wilmington,
	Delaware 19808, Estados Unidos de América
Nacionalidad ó Domicilio:	ESTADOUNIDENSE
Nombre:	STEVENSON, Thomas, Martin
Dirección:	103 Iroquois Court, Newark,
	Delaware 19702, Estados Unidos de América
Nacionalidad ó Domicilio:	ESTADOUNIDENSE

(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 03/015518 A1

(51) International Patent Classification⁷: A01N 43/56, C07D 401/04, 231/16, 231/14, 413/04

(21) International Application Number: PCT/US02/25613

(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
60/324,173 21 September 2001 (21.09.2001) 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, Philip [US/US]; 148 Fairhill Drive, Wilmington, DE 19808 (US). MCCANN, Stephen, Frederick [US/US]; 11 Old Stable Lane, Newark, DE 19711 (US). PATEL, Kanu, Maganbhai [US/US]; 149 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).

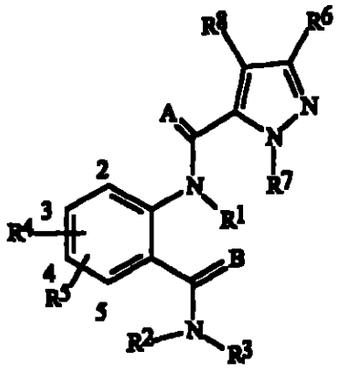
(74) Agent: HEISER, David, E.; E.I. du Pont de Nemours and Company, Legal Patent Records Center, 4417 Lancaster Pike, Wilmington, DE 19805 (US).

(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.

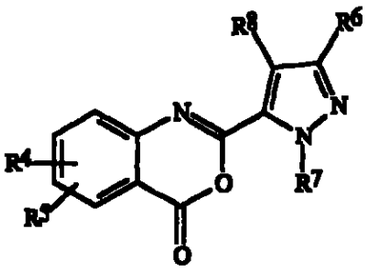
(84) Designated States *(regional)*: ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),

[Continued on next page]

(54) Title: METHOD FOR CONTROLLING PARTICULAR INSECT PESTS BY APPLYING ANTHRANILAMIDE COMPOUNDS



(I)



(X)

(57) Abstract: This invention pertains to a method for controlling lepidopteran, homopteran, hemipteran, thysanopteran and coleopteran insect pests comprising contacting the insects or their environment with an arthropodicidally effective amount of a compound of Formula I, its *N*-oxide or an agriculturally suitable salt thereof wherein A and B and R_1 through R_8 are as defined in the disclosure. This invention further relates to a benzoxazinone compound of Formula (10), wherein R_4 through R_8 are as defined in the disclosure, useful for preparation of a compound of Formula I.

WO 03/015518 A1

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, SL, 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*

— *of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only*

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

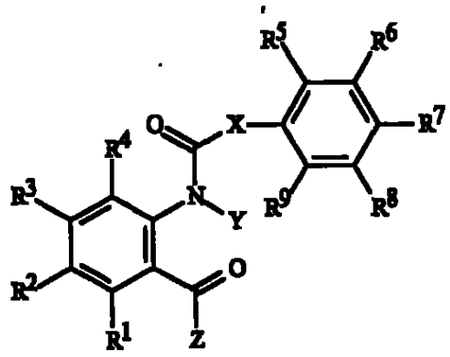
METHOD FOR CONTROLLING PARTICULAR INSECT PESTS BY APPLYING ANTHRANILAMIDE COMPOUNDS

BACKGROUND OF THE INVENTION

This invention relates to a method of use for controlling invertebrate pests in both agronomic and nonagronomic environments of certain anthranilamides, their *N*-oxides, agriculturally suitable salts and compositions.

The control of invertebrate pests 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 that 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 C_1–C_6 alkyl;

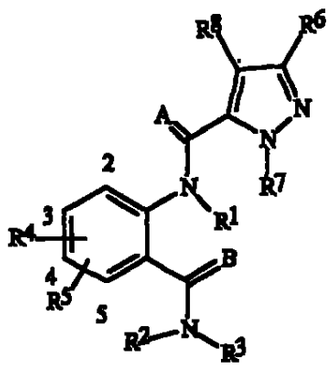
Z is NH_2, $NH(C_1$–C_3 alkyl) or $N(C_1$–C_3 alkyl$)_2$; and

R^1 through R^9 are independently H, halogen, C_1–C_6 alkyl, phenyl, hydroxy, C_1–C_6 alkoxy or C_1–C_7 acyloxy.

SUMMARY OF THE INVENTION

This invention pertains to a method for controlling lepidopteran, homopteran, hemipteran, thysanopteran and coleopteran insect pests comprising contacting the insects or

their environment with an arthropodicidally effective amount of a compound of Formula I, its *N*-oxide or an agriculturally suitable salt thereof



I

wherein

A and B are independently O or S;

R^1 is H, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkoxycarbonyl or C_2-C_6 alkylcarbonyl;

R^2 is H or C_1-C_6 alkyl;

R^3 is H; C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, or C_3-C_6 cycloalkyl, each optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of halogen, CN, NO_2, hydroxy, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_4 haloalkoxy, C_1-C_4 alkylthio, C_1-C_4 alkylsulfinyl, C_1-C_4 alkylsulfonyl, C_2-C_6 alkoxycarbonyl, C_2-C_6 alkylcarbonyl, C_3-C_6 trialkylsilyl, phenyl, phenoxy, 5-membered heteroaromatic rings, and 6-membered heteroaromatic rings; each phenyl, phenoxy, 5-membered heteroaromatic ring, and 6-membered heteroaromatic ring optionally substituted with one to three substituents independently selected from the group consisting of C_1-C_4 alkyl, C_2-C_4 alkenyl, C_2-C_4 alkynyl, C_3-C_6 cycloalkyl, C_1-C_4 haloalkyl, C_2-C_4 haloalkenyl, C_2-C_4 haloalkynyl, C_3-C_6 halocycloalkyl, halogen, CN, NO_2, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_4 haloalkoxy, C_1-C_4 alkylthio, C_1-C_4 alkylsulfinyl, C_1-C_4 alkylsulfonyl, C_1-C_4 alkylamino, C_2-C_8 dialkylamino, C_3-C_6 cycloalkylamino, C_4-C_8 (alkyl)(cycloalkyl)amino, C_2-C_4 alkylcarbonyl, C_2-C_6 alkoxycarbonyl, C_2-C_6 alkylaminocarbonyl, C_3-C_8 dialkylaminocarbonyl and C_3-C_6 trialkylsilyl; C_1-C_4 alkoxy; C_1-C_4 alkylamino; C_2-C_8 dialkylamino; C_3-C_6 cycloalkylamino; C_2-C_6 alkoxycarbonyl or C_2-C_6 alkylcarbonyl;

R^4 is H, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 cycloalkyl, C_1-C_6 haloalkyl, CN, halogen, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_4 haloalkoxy or NO_2;

R^5 is H, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_1-C_4 alkoxyalkyl, C_1-C_4 hydroxyalkyl, $C(O)R^{10}$, CO_2R^{10}, $C(O)NR^{10}R^{11}$, halogen, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_4 haloalkoxy, $NR^{10}R^{11}$, $N(R^{11})C(O)R^{10}$, $N(R^{11})CO_2R^{10}$ or $S(O)_nR^{12}$;

R^6 is H, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, halogen, CN, C_1-C_4 alkoxy or C_1-C_4 haloalkoxy;

R^7 is C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 cycloalkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_2-C_6 haloalkenyl, C_2-C_6 haloalkynyl or C_3-C_6 halocycloalkyl; or

R^7 is a phenyl ring, a benzyl ring, a 5- or 6-membered heteroaromatic ring, a naphthyl ring system or an aromatic 8-, 9- or 10-membered fused heterobicyclic ring system, each ring or ring system optionally substituted with one to three substituents independently selected from R^9;

R^8 is H, C_1–C_6 alkyl, C_1–C_6 haloalkyl, halogen, C_1–C_4 alkoxy or C_1–C_4 haloalkoxy;

each R^9 is independently C_1–C_4 alkyl, C_2–C_4 alkenyl, C_2–C_4 alkynyl, C_3–C_6 cycloalkyl, C_1–C_4 haloalkyl, C_2–C_4 haloalkenyl, C_2–C_4 haloalkynyl, C_3–C_6 halocycloalkyl, halogen, CN, NO_2, C_1–C_4 alkoxy, C_1–C_4 haloalkoxy, C_1–C_4 alkylthio, C_1–C_4 alkylsulfinyl, C_1–C_4 alkylsulfonyl, C_1–C_4 alkylamino, C_2–C_8 dialkylamino, C_3–C_6 cycloalkylamino, C_4–C_8 (alkyl)(cycloalkyl)amino, C_2–C_4 alkylcarbonyl, C_2–C_6 alkoxycarbonyl, C_2–C_6 alkylaminocarbonyl, C_3–C_8 dialkylaminocarbonyl or C_3–C_6 trialkylsilyl;

R^{10} is H, C_1–C_4 alkyl or C_1–C_4 haloalkyl;

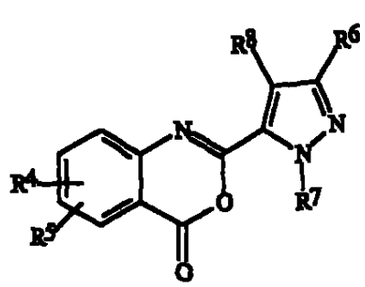
R^{11} is H or C_1–C_4 alkyl;

R^{12} is C_1–C_4 alkyl or C_1–C_4 haloalkyl; and

n is 0, 1 or 2.

This invention also relates to such a method wherein an invertebrate pest or its environment is contacted with a composition comprising a biologically effective amount of a compound of Formula I or a composition comprising a compound of Formula I and a biologically effective amount of at least one additional biologically active compound.

This invention further relates to a benzoxazinone compound of Formula 10



10

wherein

R^4, R^5, R^6, R^7 and R^8 are defined as aboved in Formula I.

The compound of Formula 10 is useful as a synthetic intermediate for preparing a compound of Formula I.

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, pentyl or hexyl isomers. "Alkenyl" includes straight-chain or branched alkenes such as 1-propenyl, 2-propenyl, and the different butenyl, pentenyl and hexenyl isomers. "Alkenyl" also includes polyenes such as 1,2-propadienyl and 2,4-hexadienyl. "Alkynyl" includes straight-chain or branched alkynes such as 1-propynyl, 2-propynyl and the different butynyl, pentynyl and hexynyl isomers. "Alkynyl" can also include moieties comprised of multiple triple bonds such as 2,5-hexadiynyl. "Alkoxy" includes, for example, methoxy, ethoxy, *n*-propyloxy, isopropyloxy and the different butoxy, pentoxy and hexyloxy isomers. "Alkoxyalkyl" denotes alkoxy substitution on alkyl. Examples of "alkoxyalkyl" include CH_3OCH_2, $CH_3OCH_2CH_2$, $CH_3CH_2OCH_2$, $CH_3CH_2CH_2CH_2OCH_2$ and $CH_3CH_2OCH_2CH_2$. "Alkylthio" includes branched or straight-chain alkylthio moieties such as methylthio, ethylthio, and the different propylthio, butylthio, pentylthio and hexylthio isomers. "Cycloalkyl" includes, for example, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl.

The term "heterocyclic ring" or heterocyclic ring system" denotes rings or ring systems in which at least one ring atom is not carbon and comprises 1 to 4 heteroatoms independently selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulfur, provided that each heterocyclic ring contains no more than 4 nitrogens, no more than 2 oxygens and no more than 2 sulfurs. The heterocyclic ring can be attached through any available carbon or nitrogen by replacement of hydrogen on said carbon or nitrogen. The term "aromatic ring system" denotes fully unsaturated carbocycles and heterocycles in which at least one ring of the polycyclic ring system is aromatic (where aromatic indicates that the Hückel rule is satisfied for the ring system). The term "heteroaromatic ring" denotes fully aromatic rings in which at least one ring atom is not carbon and comprises 1 to 4 heteroatoms independently selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulfur, provided that each heterocyclic ring contains no more than 4 nitrogens, no more than 2 oxygens and no more than 2 sulfurs (where aromatic indicates that the Hückel rule is satisfied). The heterocyclic ring can be attached through any available carbon or nitrogen by replacement of hydrogen on said carbon or nitrogen. The term "aromatic heterocyclic ring system" includes fully aromatic heterocycles and heterocycles in which at least one ring of a polycyclic ring system is aromatic (where aromatic indicates that the Hückel rule is satisfied). The term "fused heterobicyclic ring system" includes a ring system comprised of two fused rings in which at least one ring atom is not carbon and can be aromatic or non aromatic, as defined above.

The term "halogen", either alone or in compound words such as "haloalkyl", includes fluorine, chlorine, bromine or iodine. Further, when used in compound words such as "haloalkyl", said alkyl may be partially or fully substituted with halogen atoms which may be the same or different. Examples of "haloalkyl" include F_3C, $ClCH_2$, CF_3CH_2 and CF_3CCl_2. The terms "haloalkenyl", "haloalkynyl", "haloalkoxy", and the like, are defined analogously to the term "haloalkyl". Examples of "haloalkenyl" include $(Cl)_2C=CHCH_2$ and $CF_3CH_2CH=CHCH_2$. Examples of "haloalkynyl" include $HC\equiv CCHCl$, $CF_3C\equiv C$, $CCl_3C\equiv C$ and $FCH_2C\equiv CCH_2$. Examples of "haloalkoxy" include CF_3O, CCl_3CH_2O, $HCF_2CH_2CH_2O$ and CF_3CH_2O.

The total number of carbon atoms in a substituent group is indicated by the "C_i–C_j" prefix where i and j are numbers from 1 to 8. For example, C_1–C_4 alkylsulfonyl designates methylsulfonyl through butylsulfonyl; C_2 alkoxyalkyl designates CH_3OCH_2; C_3 alkoxyalkyl designates, for example, $CH_3CH(OCH_3)$, $CH_3OCH_2CH_2$ or $CH_3CH_2OCH_2$; and C_4 alkoxyalkyl designates the various isomers of an alkyl group substituted with an alkoxy group containing a total of four carbon atoms, examples including $CH_3CH_2CH_2OCH_2$ and $CH_3CH_2OCH_2CH_2$. In the above recitations, when a compound of Formula I comprises a heterocyclic ring, all substituents are attached to this ring through any available carbon or nitrogen by replacement of a hydrogen on said carbon or nitrogen.

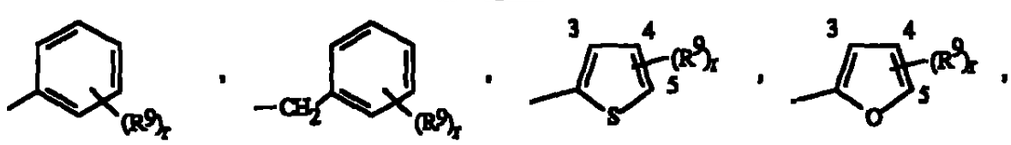
The term "optionally substituted with one to three substituents" indicates that one to three of the available positions on the group may be substituted. When a group contains a substituent which can be hydrogen, for example R^6, then, when this substituent is taken as hydrogen, it is recognized that this is equivalent to said group being unsubstituted.

Compounds of Formula I 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 compounds of Formula I may be present as a mixture of stereoisomers, individual stereoisomers, or as an optically active form. Similarly, compounds of Formula 10 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 of a compound of Formula 10 may be more useful in preparing a specific stereoisomer of Formula I. Additionally, the skilled artisan knows how to separate, enrich, and/or to selectively prepare said stereoisomers. Accordingly, the compounds of Formula 10 may be present as a mixture of stereoisomers, individual stereoisomers, or as an optically active form.

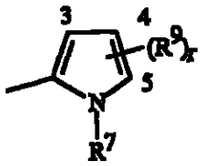
The salts of the compounds of Formula I include acid-addition salts with inorganic or organic acids such as hydrobromic, hydrochloric, nitric, phosphoric, sulfuric, acetic, butyric, fumaric, lactic, maleic, malonic, oxalic, propionic, salicylic, tartaric, 4-toluenesulfonic or valeric acids.

As noted above, R^7 is (among others) a phenyl, a benzyl, a 5- or 6-membered heteroaromatic ring, a naphthyl ring system or an aromatic 8-, 9- or 10-membered fused heterobicyclic ring system, each ring or ring system optionally substituted with one to three substituents independently selected from R^9. The term "optionally substituted" in connection with these R^7 groups refers to groups which are unsubstituted or have at least one non-hydrogen substituent that does not extinguish the invertebrate pest control activity possessed by the unsubstituted analog. Note also that J-1 through J-4 below denote 5- or 6-membered heteroaromatic rings. An example of a phenyl ring optionally substituted with 1 to 3 R^9 is the ring illustrated as J-5 in Exhibit 1, wherein r is an integer from 0 to 3. An example of a benzyl ring optionally substituted with 1 to 3 R^9 is the ring illustrated as J-6 in Exhibit 1, wherein r is an integer from 0 to 3. An example of a naphthyl ring system optionally substituted with 1 to 3 R^9 is illustrated as J-59 in Exhibit 1, wherein r is an integer from 0 to 3. Examples of a 5- or 6-membered heteroaromatic ring optionally substituted with 1 to 3 R^9 include the rings J-7 through J-58 illustrated in Exhibit 1 wherein r is an integer from 0 to 3. Note that J-7 through J-26 are examples of J-1, J-27 through J-41 are examples of J-2, and J-46 through J-58 are examples of J-3 and J-4. The nitrogen atoms that require substitution to fill their valence are substituted with H or R^9. Note that some J groups can only be substituted with less than 3 R^9 groups (e.g. J-19, J-20, J-23 through J-26 and J-37 through J-40 can only be substituted with one R^9). Examples of aromatic 8-, 9- or 10-membered fused heterobicyclic ring systems optionally substituted with 1 to 3 R^9 include J-60 through J-90 illustrated in Exhibit 1 wherein r is an integer from 0 to 3. Although R^9 groups are shown in the structures J-5 through J-90, it is noted that they do not need to be present since they are optional substituents. Note that when the attachment point between $(R^9)_r$ and the J group is illustrated as floating, $(R^9)_r$ can be attached to any available carbon atom of the J group. Note that when the attachment point on the J group is illustrated as floating, the J group can be attached to the remainder of Formula I through any available carbon of the J group by replacement of a hydrogen atom.

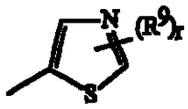
Exhibit 1



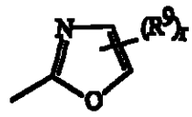
J-5 J-6 J-7 J-8



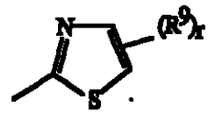
J-9



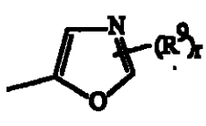
J-10



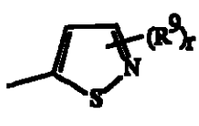
J-11



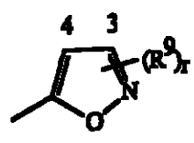
J-12



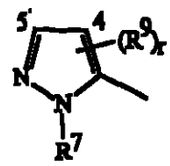
J-13



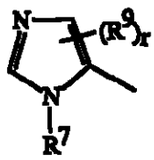
J-14



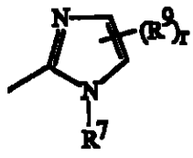
J-15



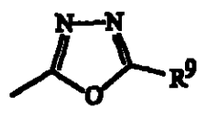
J-16



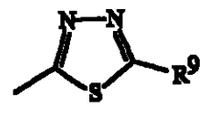
J-17



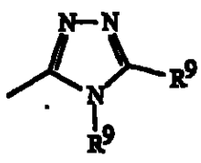
J-18



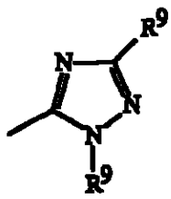
J-19



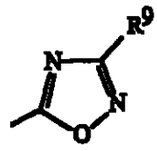
J-20



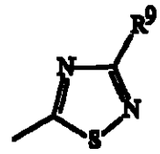
J-21



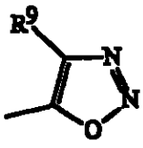
J-22



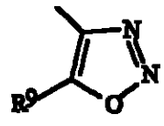
J-23



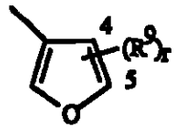
J-24



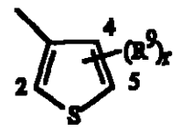
J-25



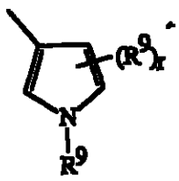
J-26



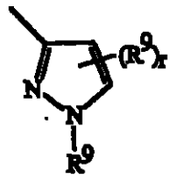
J-27



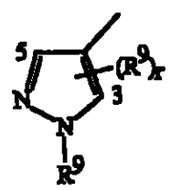
J-28



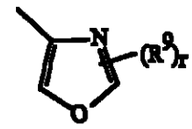
J-29



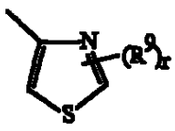
J-30



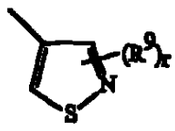
J-31



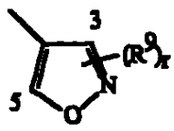
J-32



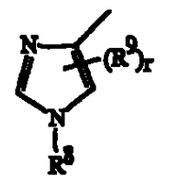
J-33



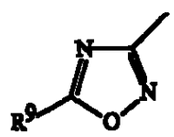
J-34



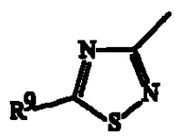
J-35



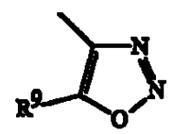
J-36



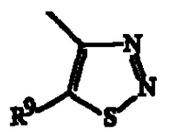
J-37



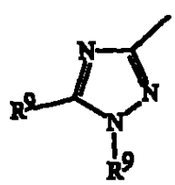
J-38



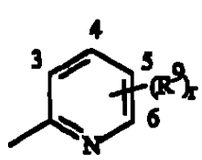
J-39



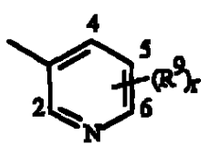
J-40



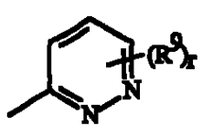
J-41



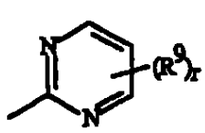
J-46



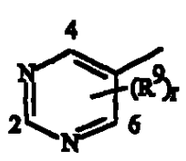
J-47



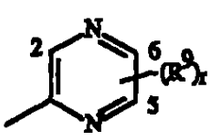
J-48



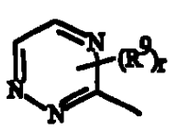
J-49



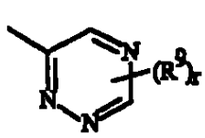
J-50



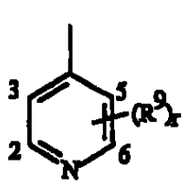
J-51



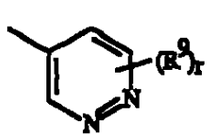
J-52



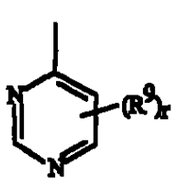
J-53



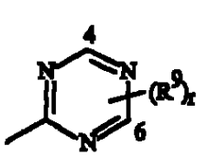
J-54



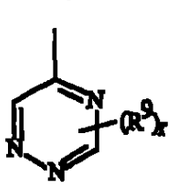
J-55



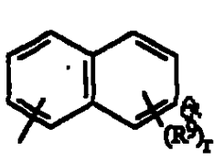
J-56



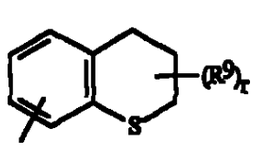
J-57



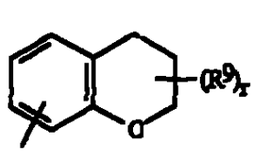
J-58



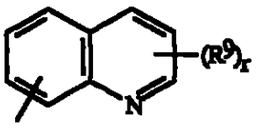
J-59



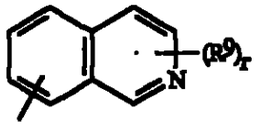
J-60



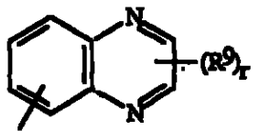
J-61



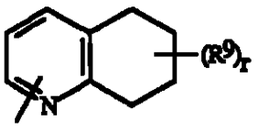
J-62



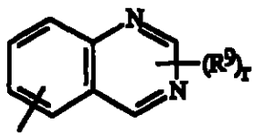
J-63



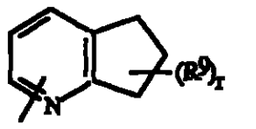
J-64



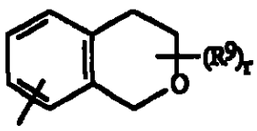
J-65



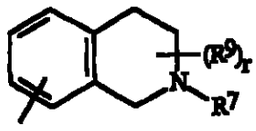
J-66



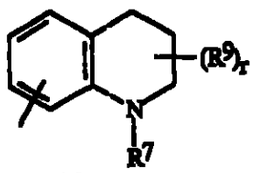
J-67



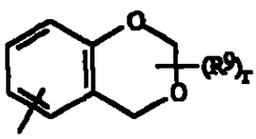
J-68



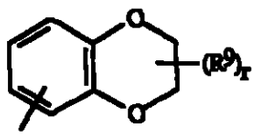
J-69



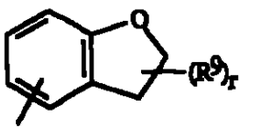
J-70



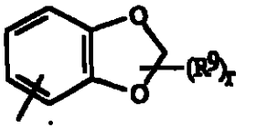
J-71



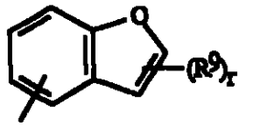
J-72



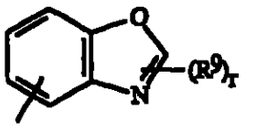
J-73



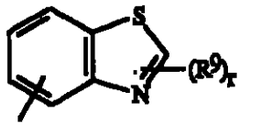
J-74



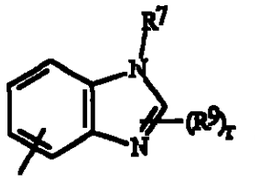
J-75



J-76

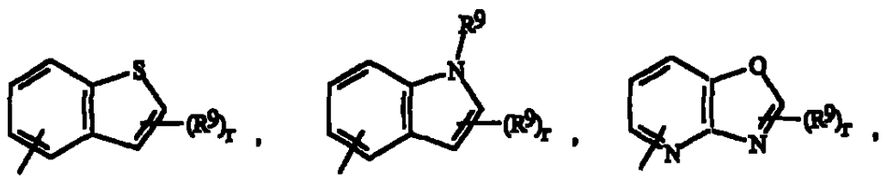


J-77

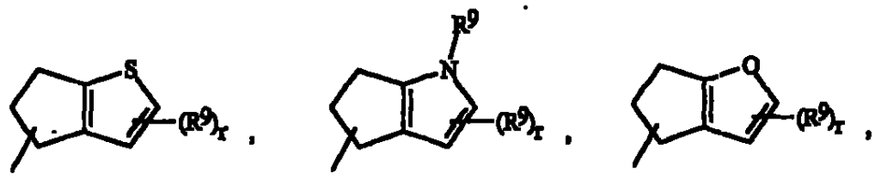


J-78

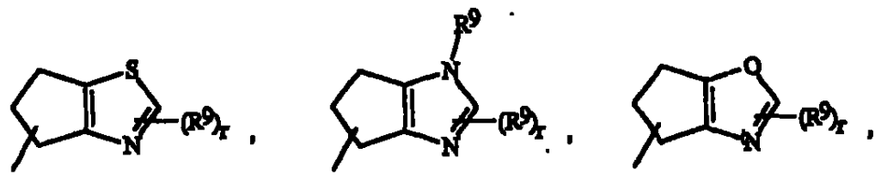
10



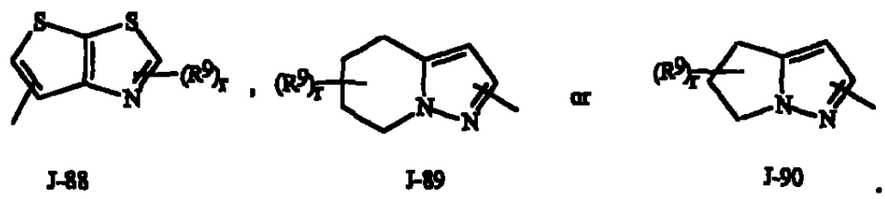
J-79 J-80 J-81



J-82 J-83 J-84



J-85 J-86 J-87



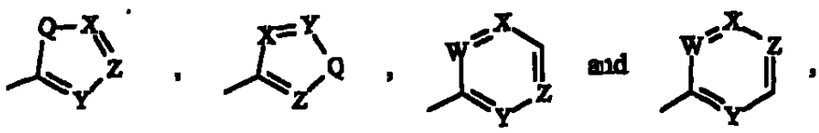
J-88 J-89 or J-90

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

- Preferred 1. Methods comprising a compound of Formula I wherein

A and B are both O;

R^7 is a phenyl ring or a 5- or 6-membered heteroaromatic ring selected from the group consisting of



J-1 J-2 J-3 J-4

each ring optionally substituted with one to three substituents independently selected from R^9;

Q is O, S, NH or NR^9; and

W, X, Y and Z are independently N, CH or CR^9, provided that in J-3 and J-4 at least one of W, X, Y or Z is N.

Preferred 2. Methods of Preferred 1 wherein

R^1, R^2 and R^8 are all H;

R^3 is C_1-C_4 alkyl optionally substituted with halogen, CN, OCH_3 or $S(O)_pCH_3$;

R^4 group is attached at position 2;

R^4 is CH_3, CF_3, OCF_3, $OCHF_2$, CN or halogen;

R^5 is H, CH_3 or halogen;

R^6 is CH_3, CF_3 or halogen;

R^7 is phenyl or 2-pyridinyl, each optionally substituted; and

p is 0, 1 or 2.

Preferred 3. Methods of Preferred 2 wherein R^3 is C_1-C_4 alkyl and R^6 is CF_3.

Preferred 4. A compound of Preferred 2 wherein R^3 is C_1-C_4 alkyl and R^6 is Cl or Br.

Preferred compounds of Formula 10 are:

Preferred A. Compounds of Formula 10 wherein

R^7 is a phenyl ring or a 5- or 6-membered heteroaromatic ring selected from the group consisting of



J-1 J-2 J-3 J-4

each ring optionally substituted with one to three substituents independently selected from R^9;

Q is O, S, NH or NR^9; and

W, X, Y and Z are independently N, CH or CR^9, provided that in J-3 and J-4 at least one of W, X, Y or Z is N.

Preferred B. Compounds of Preferred A wherein

R^8 is H;

R^4 group is attached at position 2;

R^4 is CH_3, CF_3, OCF_3, $OCHF_2$, CN or halogen;

R^5 is H, CH_3 or halogen;

R^6 is CH_3, CF_3 or halogen; and

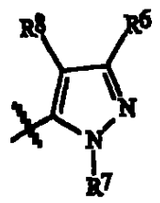
R^7 is phenyl or 2-pyridinyl, each optionally substituted.

Preferred C. Compounds of Preferred B wherein R^6 is CF_3.

Preferred D. Compounds of Preferred B wherein R^6 is Cl or Br.

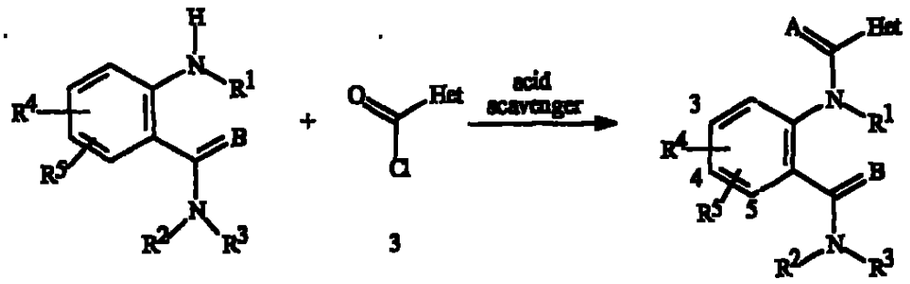
Of note are compounds of Formula 10 wherein R^4 is at the 2 position and is CH_3, Cl or Br; R^5 is at the 4 position and is F, Cl, Br, I or CF_3; R^6 is CF_3, Cl or Br; R^7 is 3-Cl-2-pyridinyl or 3-Br-2-pyridinyl; and R^8 is H.

One or more of the following methods and variations as described in Schemes 1-22 can be used to prepare the compounds of Formula I. The definitions of A, B and R^1 through R^9 in the compounds of Formulae 2-40 below are as defined above in the Summary of the Invention unless indicated otherwise. Compounds of Formulae Ia-d, 2a-d, 3a, 4a-d, 5a-b, 17a-c, 18a and 32a-b are various subsets of the compounds of Formula I, 2, 3, 4, 5, 17, 18 and 32. In the schemes, Het is the moiety shown below:

Het is 

A typical method for preparation of a compound of Formula Ia is described in Scheme 1.

Scheme 1

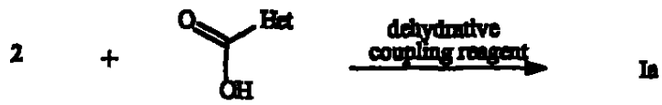


The method of Scheme 1 involves coupling of an amine of Formula 2 with an acid chloride of Formula 3 in the presence of an acid scavenger to provide the compound of Formula Ia. Typical acid scavengers include amine bases such as triethylamine, *N,N*-diisopropylethylamine and pyridine; other scavengers include hydroxides such as sodium and potassium hydroxide and carbonates such as sodium carbonate and potassium carbonate. In certain instances it is useful to use polymer-supported acid scavengers such as polymer-bound *N,N*-diisopropylethylamine and polymer-bound 4-(dimethylamino)pyridine. The coupling can be run in a suitable inert solvent such as tetrahydrofuran, dioxane, diethylether or dichloromethane to afford the anilide of Formula Ia.

A thioamide of Formula Ib can be obtained in a subsequent step from the corresponding amide of Formula Ia by treatment with one of a variety of standard thio transfer reagents including phosphorus pentasulfide and Lawesson's reagent (2,4-bis(4-methoxyphenyl)-1,3-dithia-2,4-diphosphetane-2,4-disulfide).

As shown in Scheme 2, an alternate procedure for the preparation of compounds of Formula Ia involves coupling of an amine of Formula 2 with an acid of Formula 4 in the presence of a dehydrating agent such as dicyclohexylcarbodiimide (DCC), 1,1'-carbonyl-diimidazole, bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinic chloride or benzotriazol-1-yloxy-tris-(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate.

Scheme 2



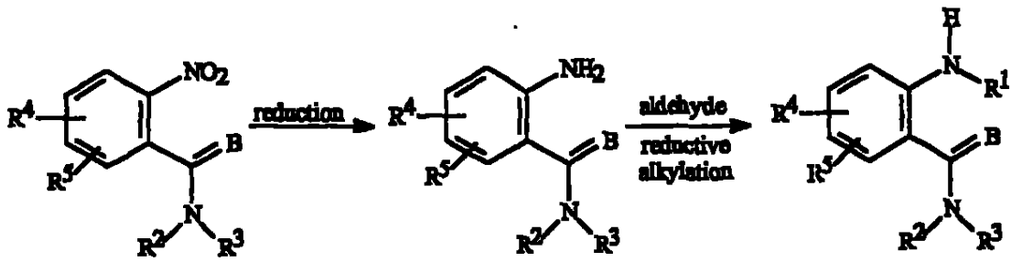
4

Polymer-supported reagents are again useful here, such as polymer-bound cyclohexylcarbodiimide. The coupling can be run in a suitable inert solvent such as dichloromethane or *N,N*-dimethylformamide. The synthetic methods of Schemes 1 and 2 are just representative examples of a wide variety of coupling methods useful for the preparation of Formula I compounds; the synthetic literature is extensive for this type of coupling reaction.

One skilled in the art will also realize that acid chlorides of Formula 3 may be prepared from acids of Formula 4 by numerous well-known methods. For example, acid chlorides of Formula 3 are readily made from carboxylic acids of Formula 4 by reacting the carboxylic acid 4 with thionyl chloride or oxalyl chloride in an inert solvent such as toluene or dichloromethane in the presence of a catalytic amount of *N,N*-dimethylformamide.

As shown in Scheme 3, amines of Formula 2a are typically available from the corresponding 2-nitrobenzamides of Formula 5 via catalytic hydrogenation of the nitro group.

Scheme 3

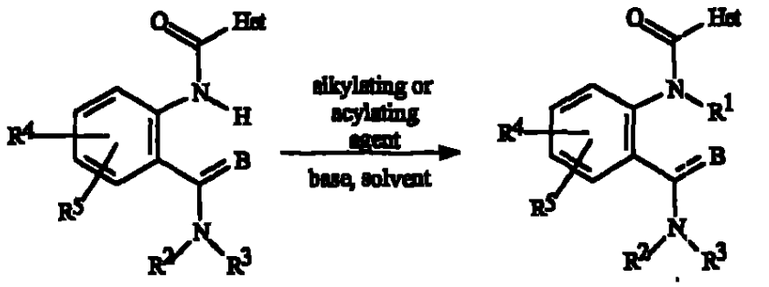


5 2a 2b (R^1 is other than H)

Typical procedures involve reduction with hydrogen in the presence of a metal catalyst such as palladium on carbon or platinum oxide and in hydroxylic solvents such as ethanol and isopropanol. Amines of Formula 2a can also be prepared by reduction with zinc in acetic acid. These procedures are well documented in the chemical literature. R^1 substituents such as C_1-C_6 alkyl can be introduced at this stage through well known methodologies including either direct alkylation or through the generally preferred method of reductive alkylation of the amine. As is further shown in Scheme 3, a commonly employed procedure is to combine the amine 2a with an aldehyde in the presence of a reducing agent such as sodium cyanoborohydride to produce the Formula 2b compounds where R^1 is C_1-C_6 alkyl.

Scheme 4 shows that compounds of Formula Ic can be alkylated or acylated with a suitable alkylating or acylating agent such as an alkyl halide, alkyl chloroformate or acyl chloride in the presence of a base such as sodium hydride or *n*-butyllithium in an inert solvent such as tetrahydrofuran or *N,N*-dimethylformamide to afford anilides of Formula Id wherein R^1 is other than hydrogen.

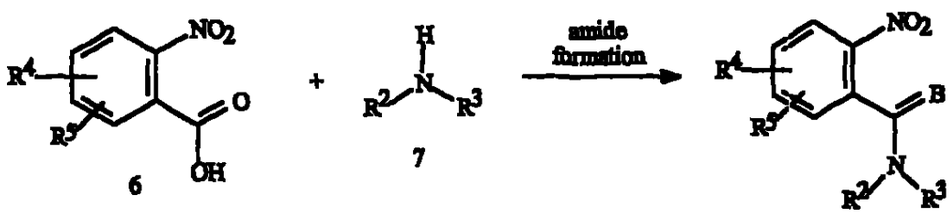
Scheme 4



Ic Id (R^1 is other than H)

The intermediate amides of Formula 5a are readily prepared from commercially available 2-nitrobenzoic acids. Typical methods for amide formation can be used. As shown in Scheme 5, these methods include direct dehydrative coupling of acids of Formula 6 with amines of Formula 7 using for example DCC, and conversion of the acids to activated forms such as the acid chlorides or anhydrides and subsequent coupling with amines to form amides of Formula 5a.

Scheme 5

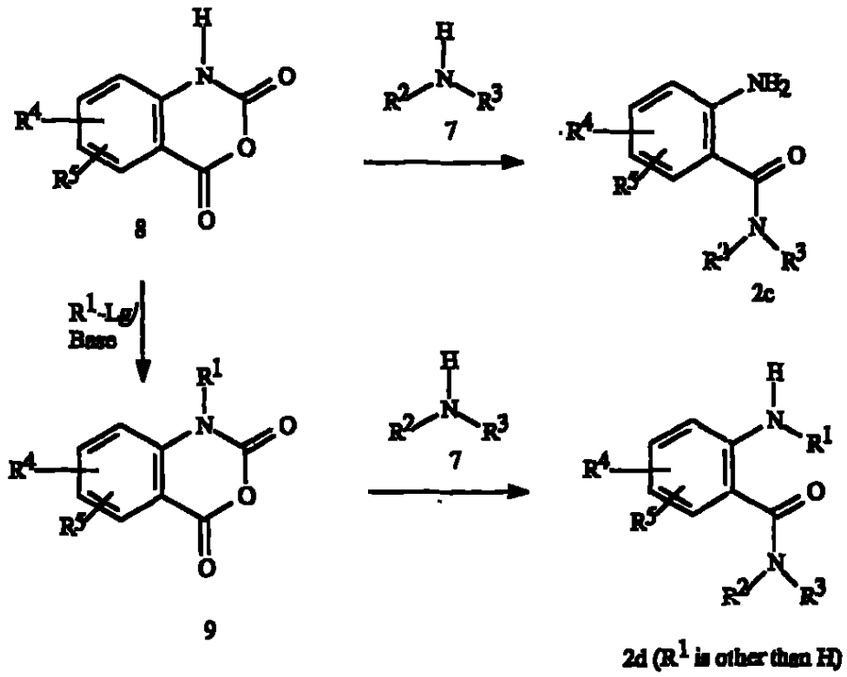


5a (B is O)
5b (B is S)

Alkyl chloroformates, such as ethyl chloroformate or isopropyl chloroformate, are especially useful reagents for this type of reaction involving activation of the acid. The chemical literature is extensive regarding methods for amide formation. Amides of Formula 5a are readily converted to thioamides of Formula 5b by using commercially available thio transfer reagents such as phosphorus pentasulfide and Lawesson's reagent.

Intermediate anthranilic amides of Formula 2c or 2d may also be prepared from isatoic anhydrides of Formula 8 or 9, respectively, as shown in Scheme 6.

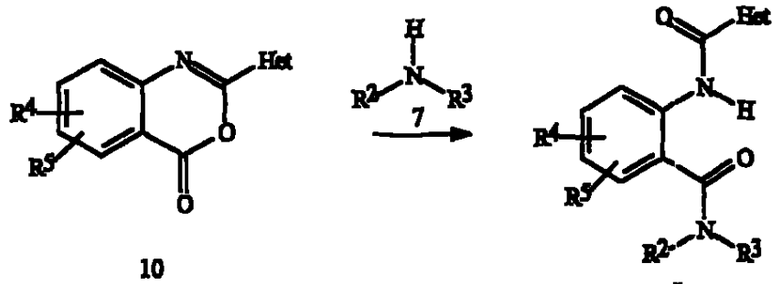
Scheme 6



Typical procedures involve combination of equimolar amounts of the amine 7 with the isatoic anhydride in polar aprotic solvents such as pyridine and *N,N*-dimethylformamide at temperatures ranging from room temperature to 100 °C. R^1 substituents such as alkyl and substituted alkyl may be introduced by the base-catalyzed alkylation of isatoic anhydride 8 with known alkylating reagents R^1-Lg (wherein Lg is a nucleophilic displaceable leaving group such as halide, alkyl or aryl sulfonates or alkyl sulfates) to provide the alkyl substituted intermediate 9. Isatoic anhydrides of Formula 8 may be made by methods described in Coppola, *Synthesis* 1980, 505-36.

As shown in Scheme 7, an alternate procedure for the preparation of specific compounds of Formula Ic involves reaction of an amine 7 with a benzoxazinone of Formula 10.

Scheme 7

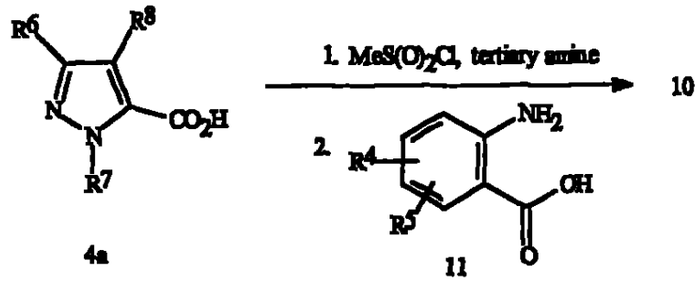


10 Ic

The reaction of Scheme 7 can be run neat or in a variety of suitable solvents including tetrahydrofuran, diethyl ether, pyridine, 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 benzoxazinone chemistry see Jakobsen et al., *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 2000, *8*, 2095-2103 and references cited therein. See also Coppola, *J. Heterocyclic Chemistry* 1999, *36*, 563-588.

Benzoxazinones of Formula 10 can be prepared by a variety of procedures. Two procedures that are especially useful are detailed in Schemes 8-9. In Scheme 8, a benzoxazinone of Formula 10 is prepared directly via coupling of a pyrazolecarboxylic acid of Formula 4a with an anthranilic acid of Formula 11.

Scheme 8



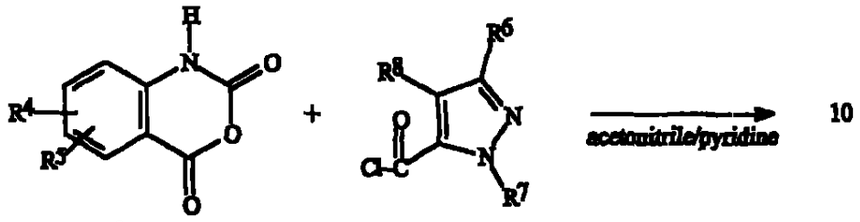
4a 11

3. tertiary amine
4. $MeS(O)_2Cl$

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 4a, followed by the addition of an anthranilic acid of Formula 11, followed by a second addition of tertiary amine and methanesulfonyl chloride. This procedure generally affords good yields of the benzoxazinone and is illustrated with greater detail in Examples 6 and 8.

Scheme 9 depicts an alternate preparation for benzoxazinones of Formula 10 involving coupling of a pyrazole acid chloride of Formula 3a with an isatoic anhydride of Formula 8 to provide the Formula 10 benzoxazinone directly.

Scheme 9

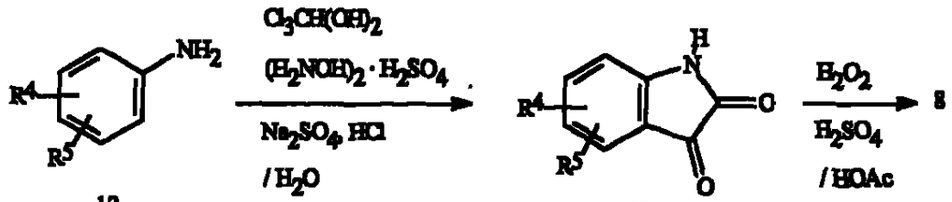


8 3a 10

Solvents such as pyridine or pyridine/acetonitrile are suitable for this reaction. The acid chlorides of Formula 3a are available from the corresponding acids of Formula 4a by a variety of synthetic methods such as chlorination with thionyl chloride or oxalyl chloride.

Isatoic anhydrides of Formula 8 can be prepared from isatins of Formula 13 as outlined in Scheme 10.

Scheme 10

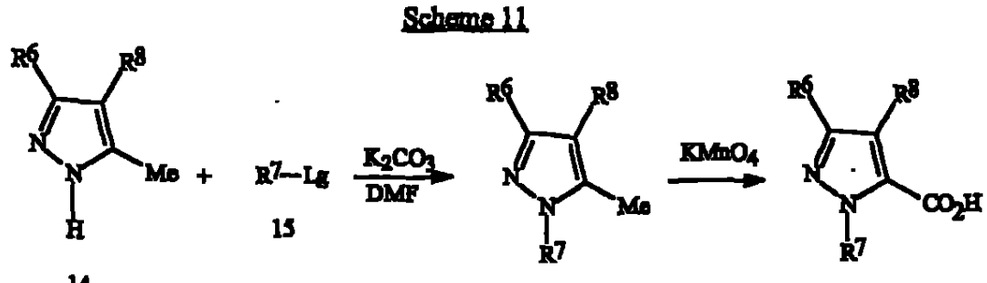


12 13

Isatins of Formula 13 are obtained from aniline derivatives of Formula 12 using methods known in the literature. Oxidation of isatin 13 with hydrogen peroxide generally affords good yields of the corresponding isatoic anhydride 8 (*Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1980, *19*, 222-223). Isatoic anhydrides are also available from the anthranilic acids 11 via many known procedures involving reaction of 11 with phosgene or a phosgene equivalent.

The syntheses of representative acids of Formula 4 are depicted in Schemes 11-16. Syntheses of pyrazoles of Formula 4a are shown in Scheme 11.

Scheme 11



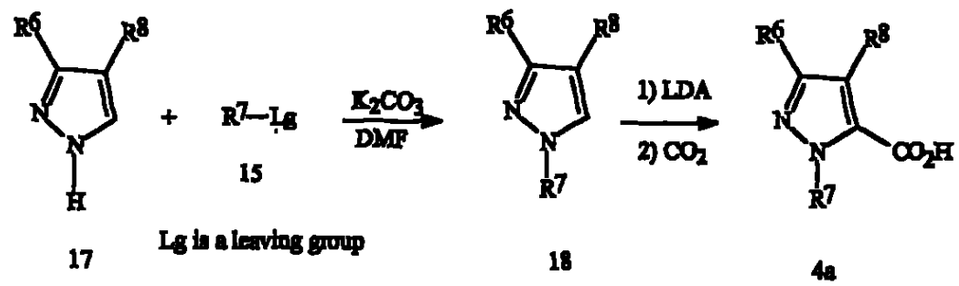
14 15 16 4a

Lg is a leaving group

The synthesis of compounds of Formula 4a in Scheme 11 involves as the key step introduction of the R^7 substituent via alkylation or arylation of the pyrazole of Formula 14 with compounds of Formula 15 (wherein Lg is a leaving group as defined above). Oxidation of the methyl group affords the pyrazole carboxylic acid. Some of the more preferred R^6 groups include haloalkyl.

Synthesis of pyrazoles of Formula 4a is also shown in Scheme 12.

Scheme 12

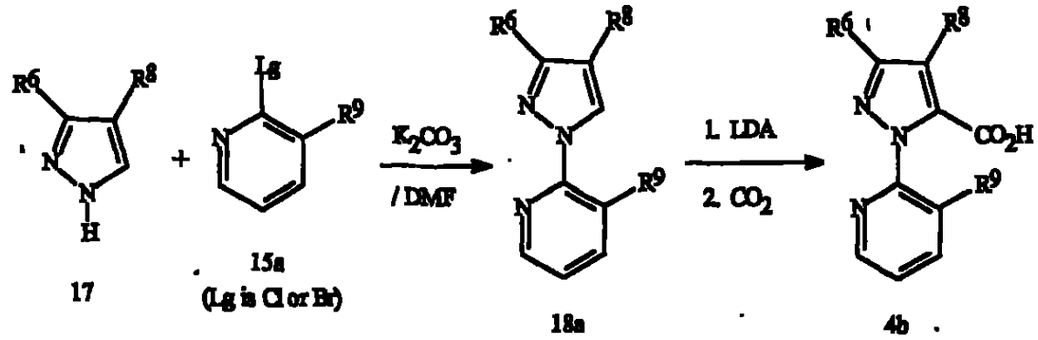


17 Lg is a leaving group 18 4a

These acids may be prepared via metallation and carboxylation of compounds of Formula 18 as the key step. The R^7 group is introduced in a manner similar to that of Scheme 11, i.e. via alkylation or arylation with a compound of Formula 15. Representative R^6 groups include e.g. cyano, haloalkyl and halogen.

This procedure is particularly useful for preparing 1-(2-pyridinyl)pyrazolecarboxylic acids of Formula 4b as shown in Scheme 13.

Scheme 13

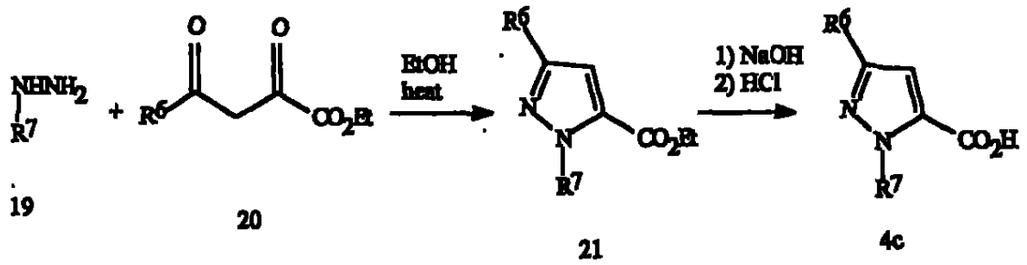


17 15a (Lg is Cl or Br) 18a 4b

Reaction of a pyrazole of Formula 17 with a 2,3-dihalopyridine of Formula 15a affords good yields of the 1-pyridylpyrazole of Formula 18a with good specificity for the desired regiochemistry. Metallation of 18a with lithium diisopropylamide (LDA) followed by quenching of the lithium salt with carbon dioxide affords the 1-(2-pyridinyl)pyrazole-carboxylic acid of Formula 4b. Additional details for these procedures are provided in Examples 1, 3, 6, 8 and 10.

The synthesis of pyrazoles of Formula 4c is described in Scheme 14.

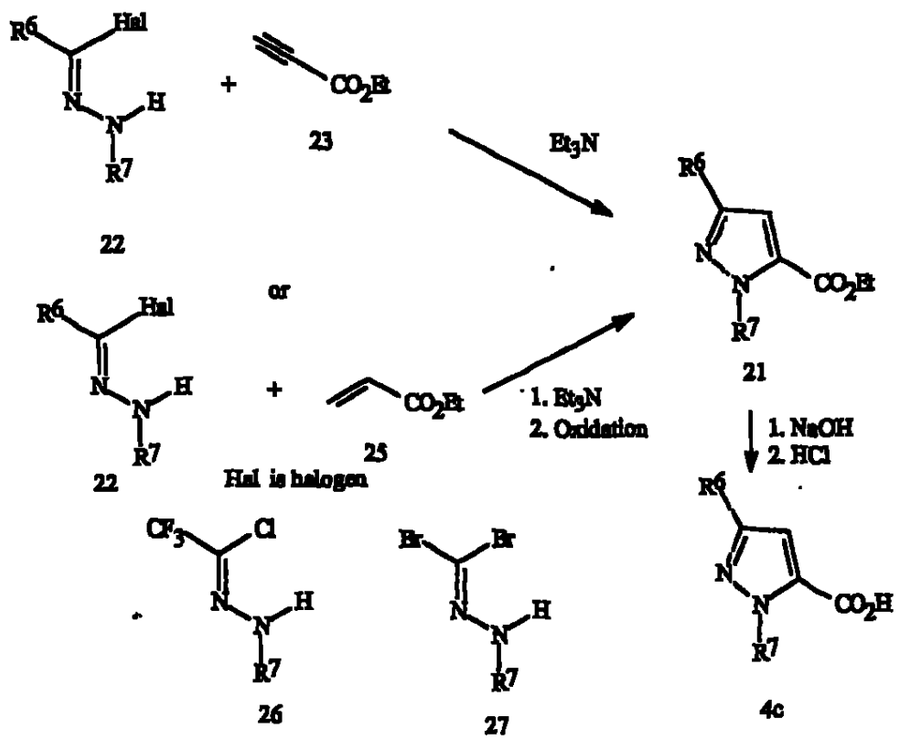
Scheme 14



Scheme 14 involves reaction of an optionally substituted phenyl hydrazine of Formula **19** with a ketopyruvate of Formula **20** to yield pyrazole esters of Formula **21**. Hydrolysis of the esters affords the pyrazole acids of Formula **4c**. This procedure is particularly useful for the preparation of compounds in which R^7 is optionally substituted phenyl and R^6 is haloalkyl.

An alternate synthesis of pyrazole acids of Formula **4c** is described in Scheme 15.

Scheme 15

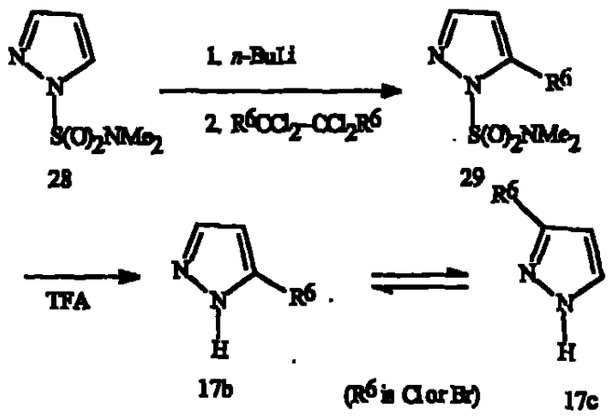


The method of Scheme 15 involves 3+2 cycloaddition of an appropriately substituted iminohalide **22** with either substituted propiolates of Formula **23** or acrylates of Formula **25**. Cycloaddition with an acrylate requires additional oxidation of the intermediate pyrazoline to the pyrazole. Hydrolysis of the esters affords the pyrazole acids of Formula **4c**. Preferred iminohalides for this reaction include the trifluoromethyl iminochloride of Formula **26** and the iminodibromide of Formula **27**. Compounds such as **26** are known (*J. Heterocycl. Chem.*

1985, *22*(2), 565-8). Compounds such as 27 are available by known methods (*Tetrahedron Letters* 1999, *40*, 2605). These procedures are particularly useful for the preparation of compounds where R^7 is optionally substituted phenyl and R^6 is haloalkyl or bromo.

The starting pyrazoles of Formula 17 are known compounds or can be prepared according to known methods. The pyrazole of Formula 17a (the compound of Formula 17 wherein R^6 is CF_3 and R^8 is H) can be prepared by literature procedures (*J. Fluorine Chem.* 1991, *53*(1), 61-70). The pyrazoles of Formula 17c (compounds of Formula 17 wherein R^6 is Cl or Br and R^8 is H) can also be prepared by literature procedures (*Chem. Ber.* 1966, *99*(10), 3350-7). A useful alternative method for the preparation of compound 17c is depicted in Scheme 16.

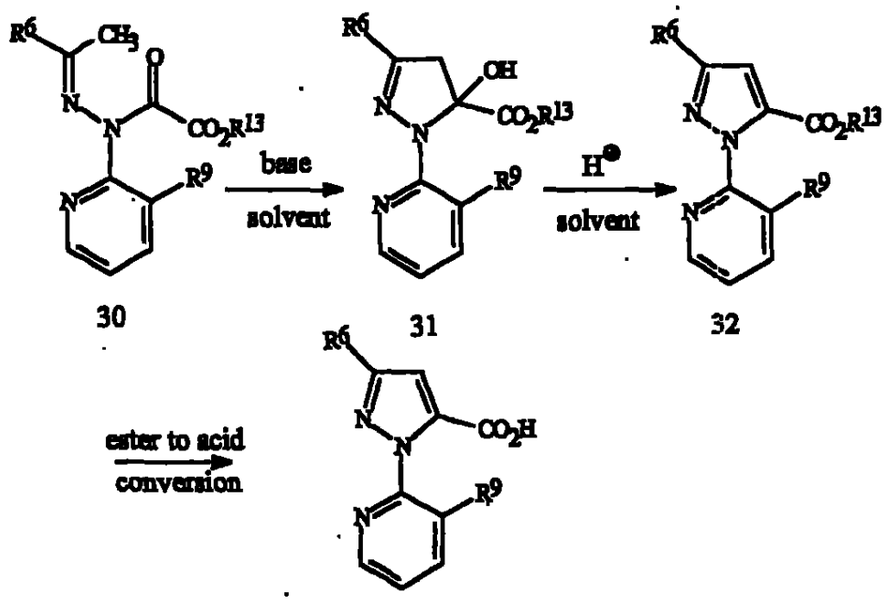
Scheme 16



In the method of Scheme 16, metallation of the sulfamoyl pyrazole of Formula 28 with *n*-butyllithium followed by direct halogenation of the anion with either hexachloroethane (for R^6 being Cl) or 1,2-dibromotetrachloroethane (for R^6 being Br) affords the halogenated derivatives of Formula 29. Removal of the sulfamoyl group with trifluoroacetic acid (TFA) at room temperature proceeds cleanly and in good yield to afford the pyrazoles of Formula 17c. One skilled in the art will recognize that Formula 17c is a tautomer of Formula 17b. Further experimental details for these procedures are described in Examples 8 and 10.

Pyrazolecarboxylic acids of Formula 4d wherein R^6 is H, C_1-C_6 alkyl or C_1-C_6 haloalkyl can be prepared by the method outlined in Scheme 17.

Scheme 17



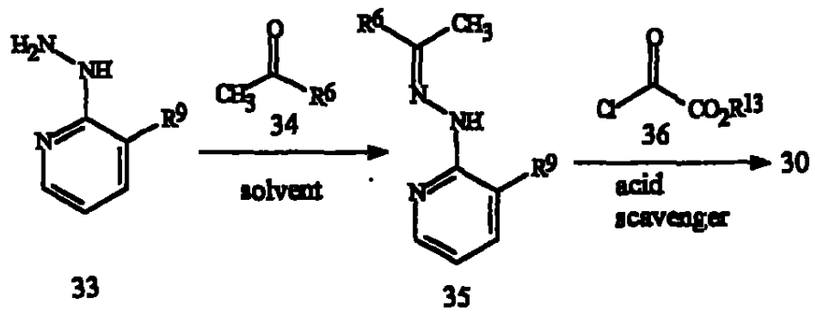
Reaction of a compound of Formula 30 wherein R^{13} is C_1–C_4 alkyl with a suitable base in a suitable organic solvent affords the cyclized product of Formula 31 after neutralization with an acid such as acetic acid. The suitable base can be, for example but not limitation, sodium hydride, potassium *t*-butoxide, dimsyl sodium ($CH_3S(O)CH_2^-$ 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 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 31 to give the compound of Formula 32, followed by converting the carboxylic ester function to carboxylic acid, affords the compound of Formula 4d. 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 17, 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 17, 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 4d. The carboxylic acid can be isolated by methods known to those skilled in the art, including crystallization, extraction and distillation.

Compounds of Formula 30 can be prepared by the method outlined in Scheme 18.

Scheme 18

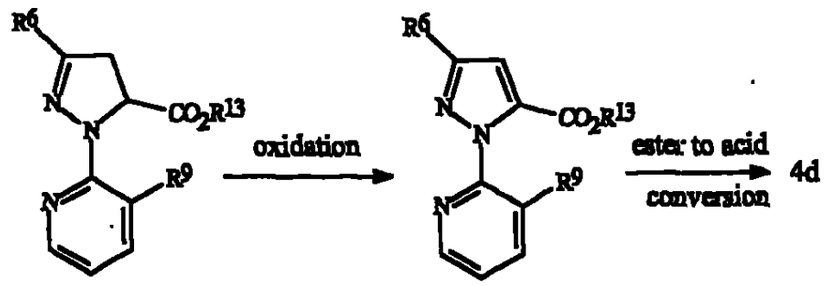


wherein R^6 is H, C_1-C_6 alkyl or C_1-C_6 haloalkyl and R^{13} is C_1–C_4 alkyl.

Treatment of a hydrazine compound of Formula 33 with a ketone of Formula 34 in a solvent such as water, methanol or acetic acid gives the hydrazone of Formula 35. 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 35. Reaction of the hydrazone of Formula 35 with the compound of Formula 36 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 30. The reaction is usually conducted at a temperature between about 0 and 100 °C. Further experimental details for the method of Scheme 18 are illustrated in Example 17. Hydrazine compounds of Formula 33 can be prepared by standard methods, such as by contacting the corresponding halo compound of Formula 15a with hydrazine.

Pyrazolecarboxylic acids of Formula 4d wherein R^6 is halogen can be prepared by the method outlined in Scheme 19.

Scheme 19



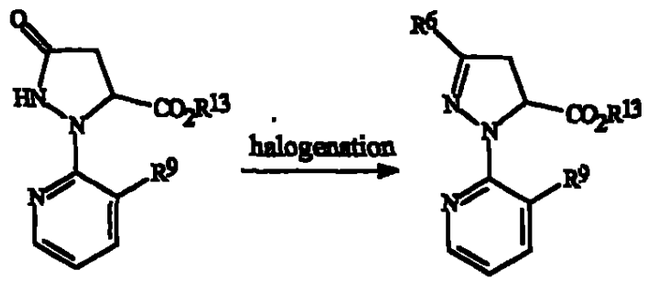
37 32

wherein R^{13} is C_1–C_4 alkyl.

Oxidization of the compound of Formula 37 optionally in the presence of acid to give the compound of Formula 32 followed by conversion of the carboxylic ester function to the carboxylic acid provides the compound of Formula 4d. 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 37 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 37. 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 37 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 32 can be isolated by methods known to those skilled in the art, including crystallization, extraction and distillation. Methods suitable for converting the ester of Formula 32 to the carboxylic acid of Formula 4d are already described for Scheme 17. Further experimental details for the method of Scheme 19 are illustrated in Examples 12 and 13.

Compounds of Formula 37 can be prepared from corresponding compounds of Formula 38 as shown in Scheme 20.

Scheme 20



38 37

wherein R^{13} is C_1–C_4 alkyl and R^6 is halogen.

Treatment of a compound of Formula 38 with a halogenating reagent, usually in the presence of a solvent, affords the corresponding halo compound of Formula 37. 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 38 (i.e. the mole ratio of phosphorus oxyhalide to Formula 18 is at least 0.33) 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 38 should be used, preferably between about 0.20 and 1.0 equivalents. Compounds of Formula 38 wherein R^{13} 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 is required when acetonitrile solvent is used. The preferred process is conducted by mixing the compound of Formula 38 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 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 37, can be

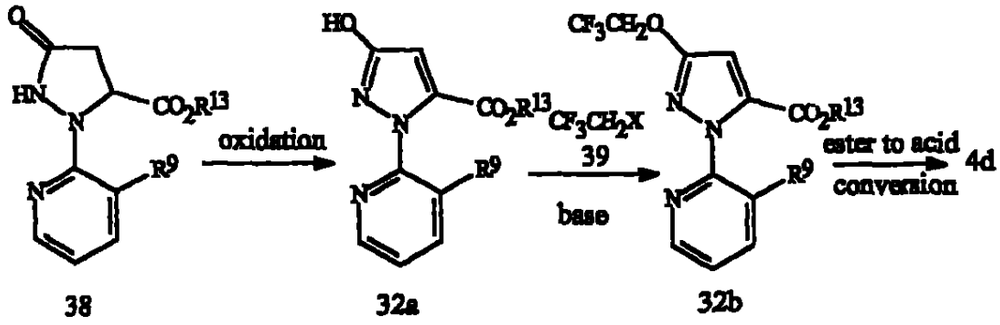
isolated by methods known to those skilled in the art, including crystallization, extraction and distillation.

Alternatively, compounds of Formula 37 wherein R^6 is halogen can be prepared by treating the corresponding compounds of Formula 37 wherein R^6 is a different halogen (e.g., Cl for making Formula 37 wherein R^3 is Br) or a sulfonate group such as *p*-toluenesulfonate, benzenesulfonate and methanesulfonate with the appropriate hydrogen halide. By this method the R^6 halogen or sulfonate substituent on the Formula 37 starting compound is replaced with, for example, 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 R^6 in the starting compound of Formula 37 is a halogen such as Cl, the reaction is preferably conducted in 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 37 wherein R^6 is Br) can facilitate the reaction. The product of Formula 37 is isolated by the usual methods known to those skilled in the art, including extraction, distillation and crystallization. Further details for this process are illustrated in Example 14.

Starting compounds of Formula 37 wherein R^6 is Cl or Br can be prepared from corresponding compounds of Formula 38 as already described. Starting compounds of Formula 37 wherein R^6 is a sulfonate group can likewise be prepared from corresponding compounds of Formula 38 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 15.

Pyrazolecarboxylic acids of Formula 4d wherein R^6 is C_1-C_4 alkoxy or C_1-C_4 haloalkoxy can also be prepared by the method outlined in Scheme 21.

Scheme 21



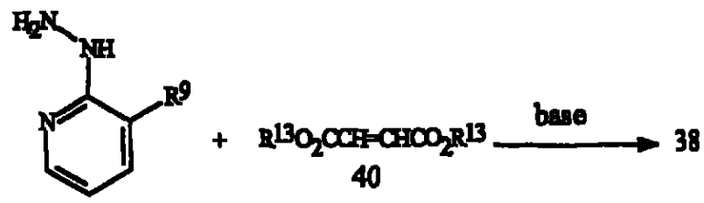
wherein R^{13} is C_1–C_4 alkyl, and X is a leaving group.

In this method, instead of being halogenated as shown in Scheme 20, the compound of Formula 38 is oxidized to the compound of Formula 32a. The reaction conditions for this oxidation are as already described for the conversion of the compound of Formula 37 to the compound of Formula 32 in Scheme 19.

The compound of Formula 32a is then alkylated to form the compound of Formula 32b by contact with an alkylating agent CF_3CH_2X (39) in the presence of a base. In the alkylating agent 39, 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 32b can be isolated by conventional techniques such as extraction. The ester of Formula 32b can then be converted to the carboxylic acid of Formula 4d by the methods already described for the conversion of Formula 32 to Formula 4d in Scheme 17. Further experimental details for the method of Scheme 21 are illustrated in Example 16.

Compounds of Formula 38 can be prepared from compounds of Formula 33 as outlined in Scheme 22.

Scheme 22



33

wherein R^{13} is C_1–C_4 alkyl.

In this method, a hydrazine compound of Formula 33 is contacted with a compound of Formula 40 (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 33 should be used, preferably between 0.9 and 1.3 equivalents. Greater than 1.0 equivalents of the compound of Formula 40 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 the alkoxide base. The reaction is typically conducted by mixing the compound of Formula 33 and the base in the solvent. The mixture can be heated or cooled to a desired temperature and the compound of Formula 40 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 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 33 and Formula 40. After addition, the reaction mixture can be held for a time at the reaction temperature. Depending upon the 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 $-CO_2R^{13}$ function on the compound of Formula 38 may be hydrolyzed to $-CO_2H$; for example, the presence of water in the reaction mixture can promote such hydrolysis. If the carboxylic acid ($-CO_2H$) is formed, it can be converted back to $-CO_2R^{13}$ wherein R^{13} is C_1–C_4 alkyl using esterification methods well-known in the art. The desired product, a compound of Formula 38, 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 I 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, Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *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 I. 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 I.

It is believed that one skilled in the art using the preceding description can prepare compounds of Formula I of 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. 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. ^{1}H 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, br s means broad singlet.

EXAMPLE 1

Preparation of 2-[1-Ethyl-3-trifluoromethylpyrazol-5-yl carbamoyl]-3-methyl-*N*-(1-methylethyl)benzamide

Step A: Preparation of 3-Methyl-*N*-(1-methylethyl)-2-nitrobenzamide

A solution of 3-methyl-2-nitrobenzoic acid (2.00 g, 11.0 mmol) and triethylamine (1.22 g, 12.1 mmol) in 25 mL of methylene chloride was cooled to 10 °C. Ethyl chloroformate was carefully added and a solid precipitate formed. After stirring for 30 minutes isopropylamine (0.94 g, 16.0 mmol) was added and a homogeneous solution resulted. The reaction was stirred for an additional hour, poured into water and extracted with ethyl acetate. The organic extracts were washed with water, dried over magnesium sulfate and evaporated under reduced pressure to afford 1.96 g of the desired intermediate as a white solid melting at 126-128 °C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.24 (d, 6H), 2.38 (s, 3H), 4.22 (m, 1H), 5.80 (br s, 1H), 7.4 (m, 3H).

Step B: Preparation of 2-Amino-3-methyl-*N*-(1-methylethyl)benzamide

The 2-nitrobenzamide of Step A (1.70 g, 7.6 mmol) was hydrogenated over 5% Pd/C in 40 mL of ethanol at 50 psi. When the uptake of hydrogen ceased the reaction was filtered through Celite® diatomaceous filter aid and the Celite® was washed with ether. The filtrate was evaporated under reduced pressure to afford 1.41 g of the title compound as a solid melting at 149-151 °C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.24 (dd, 6H), 2.16 (s, 3H), 4.25 (m, 1H), 5.54 (br s, 2H), 5.85 (br s, 1H), 6.59 (t, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.17 (d, 1H).

Step C: Preparation of 1-Ethyl-3-trifluoromethylpyrazol-5-yl carboxylic acid

To a mixture of 3-trifluoromethylpyrazole (5 g, 37 mmol) and powdered potassium carbonate (10 g, 72 mmol) stirring in 30 mL of *N,N*-dimethylformamide, iodoethane (8 g,

51 mmol) was added dropwise. After a mild exotherm, the reaction was stirred overnight at room temperature. The reaction mixture was partitioned between 100 mL of diethyl ether and 100 mL of water. The ether layer was separated, washed with water (3X) and brine, and dried over magnesium sulfate. Evaporation of solvent *in vacuo* gave 4 g of oil.

To 3.8 g of this oil stirring in 40 mL of tetrahydrofuran under nitrogen in a dry ice/acetone bath, 17 mL of a 2.5 M solution of *n*-butyllithium in tetrahydrofuran (43 mmol) was added dropwise and the solution stirred for 20 minutes at -78 °C. An excess of gaseous carbon dioxide was bubbled into the stirred solution at a moderate rate for 10 minutes. After addition of carbon dioxide, the reaction was allowed to slowly reach room temperature and stirred overnight. The reaction mixture was partitioned between diethyl ether (100 mL) and 0.5 N aqueous sodium hydroxide (100 mL). The basic layer was separated and acidified with concentrated hydrochloric acid to a pH of 2-3. The aqueous mixture was extracted with ethyl acetate (100 mL) and the organic extract washed with water and brine and dried over magnesium sulfate. The oily residue, which remained after evaporating the solvent *in vacuo*, was triturated to a solid from a small amount of 1-chlorobutane. After filtering and drying, a slightly impure sample of 1-ethyl-3-trifluoromethyl-pyrazol-5-yl carboxylic acid (1.4 g) was obtained as a broad-melting solid.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.51 (t, 3H), 4.68 (q, 2H), 7.23 (s, 1H), 9.85 (br s, 1H).

Step D: Preparation of 2-[1-Ethyl-3-trifluoromethylpyrazol-5-yl carbamoyl]-3-methyl-*N*-(1-methylethyl)benzamide

To a solution of 1-ethyl-3-trifluoromethyl-pyrazol-5-yl carboxylic acid (i.e. the product of Step C) (0.5 g, 2.4 mmol) stirring in 20 mL of methylene chloride, oxalyl chloride (1.2 mL, 14 mmol) was added. Upon addition of 2 drops of *N,N*-dimethylformamide, foaming and bubbling occurred. The reaction mixture was heated at reflux for 1 hr as a yellow solution. After cooling, the solvent was removed *in vacuo* and the resulting residue dissolved in 20 mL of tetrahydrofuran. To the stirred solution, 2-amino-3-methyl-*N*-(1-methylethyl)benzamide (i.e. the product of Step B) (0.7 g, 3.6 mmol) was added followed by the dropwise addition of *N,N*-diisopropylethylamine (3 mL, 17 mmol). After stirring at room temperature overnight, the reaction mixture was partitioned between ethyl acetate (100 mL) and 1*N* aqueous hydrochloric acid (75 mL). The separated organic layer was washed with water and brine and dried over magnesium sulfate. Evaporating *in vacuo* gave a white solid residue, which on purification by flash column chromatography on silica gel (2:1 hexanes/ethyl acetate) afforded 0.5 g of the title compound, a compound of the present invention, melting at 223-226 °C.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.06 (d, 6H), 1.36 (t, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.97 (m, 1H), 4.58 (q, 2H), 7.43-7.25 (m, 3H), 7.45 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 10.15 (s, 1H).

EXAMPLE 2

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

Step A: Preparation of 2-Methyl-1-phenyl-4-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazole

A solution of 1,1,1-trifluoropentane-2,4-dione (20.0 g, 0.130 mole) in glacial acetic acid (60 mL) was cooled to 7 °C using an ice/water bath. Phenylhydrazine (14.1 g, 0.130 mole) was added dropwise over a period of 60 minutes. The reaction mass temperature increased to 15 °C during the addition. The resulting orange solution was held under ambient conditions for 60 minutes. The bulk of the acetic acid was removed by stripping on a rotary evaporator at a bath temperature of 65 °C. The residue was dissolved in methylene chloride (150 mL). The solution was washed with aqueous sodium bicarbonate (3 g in 50 mL of water). The purple-red organic layer was separated, treated with activated charcoal (2 g) and $MgSO_4$, then filtered. Volatiles were removed on a rotary evaporator. The crude product consisted of 28.0 g of a rose-colored oil, which contained ~89% the desired product and 11% 1-phenyl-5-(trifluoromethyl)-3-methylpyrazole.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.35 (s, 3H), 6.76 (s, 1H), 7.6-7.5 (m, 5H).

Step B: Preparation of 1-Phenyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxylic acid

A sample of crude 2-methyl-1-phenyl-4-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazole (i.e. the product of Step A) (~89%, 50.0 g, 0.221 mole) was mixed with water (400 mL) and cetyltrimethylammonium chloride (4.00 g, 0.011 mole). The mixture was heated to 95 °C. Potassium permanganate was added in 10 equal portions, spaced at ~8 minute intervals. The reaction mass was maintained at 95-100 °C during this period. After the last portion was added, the mixture was held for ~15 minutes at 95-100 °C, whereupon the purple, permanganate color had been discharged. The reaction mass was filtered while hot (~75 °C) through a 1-cm bed of Celite® diatomaceous filter aid in a 150-mL coarse glass frit funnel. The filter cake was washed with warm (~50 °C) water (3x100mL). The combined filtrate and washings were extracted with ether (2x100 mL) to remove a small amount of yellow, water-insoluble material. The aqueous layer was purged with nitrogen to remove residual ether. The clear, colorless alkaline solution was acidified by adding concentrated hydrochloric acid dropwise until the pH reached ~1.3 (28 g, 0.28 mole). Gas evolution was vigorous during the first two-thirds of the addition. The product was collected via filtration, washed with water (3x40 mL), then dried overnight at 55 °C *in vacuo*. The product consisted of 11.7 g of a white, crystalline powder, which was essentially pure based upon ^{1}H NMR.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.33 (s, 1H), 7.4-7.5 (m, 5H).

Step C: Preparation of 1-Phenyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazole-5-carbonyl chloride

A sample of crude 1-phenyl-3-(trifluoromethyl)pyrazole-5-carboxylic acid (i.e. the product of Step B) (4.13 g, 16.1 mmol) was dissolved in methylene chloride (45 mL). The solution was treated with oxalyl chloride (1.80 mL, 20.6 mmol), followed by *N,N*-dimethylformamide (0.010 mL, 0.13 mmol). Off-gassing began shortly after adding the *N,N*-dimethylformamide catalyst. The reaction mixture was stirred for ~20 minutes under ambient conditions, then was heated to reflux for a period of 35 minutes. Volatiles were removed by stripping the reaction mixture on a rotary evaporator at a bath temperature of 55 °C. The product consisted of 4.43 g of a light-yellow oil. The only impurity observed by ^{1}H NMR was *N,N*-dimethylformamide.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.40 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.50-7.53 (m, 4H).

Step D: Preparation of *N*-[2-Methyl-6-[[(1-methylethyl)amino]carbonyl]phenyl]-1-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide

A sample of 3-methylisatoic anhydride (0.30 g, 1.7 mmol) partially dissolved in pyridine (4.0 mL) was treated with 1-phenyl-3-(trifluoromethylpyrazole)-5-carboxyl chloride (i.e. the product of Step C) (0.55 g, 1.9 mmol). The mixture was heated to ~95°C for a period of 2 hours. The resulting orange solution was cooled to 29 °C, then was treated with isopropylamine (1.00 g, 16.9 mmol). The reaction mass exothermically warmed to 39 °C. It was further heated to 55 °C for a period of 30 minutes, whereupon much precipitate formed. The reaction mass was dissolved in dichloromethane (150 mL). The solution was washed with aqueous acid (5 mL of conc. HCl in 45 mL of water), then with aqueous base (2 g sodium carbonate in 50 mL of water). The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered, then concentrated on a rotary evaporator. Upon reduction to ~4 mL, product crystals had formed. The slurry was diluted with ~10 mL of ether, whereupon more product precipitated. The product was isolated by filtration, washed with ether (2x10 mL), then washed with water (2x50 mL). The wet cake was dried for 30 minutes at 70 °C *in vacuo*. The product, a compound of the present invention, consisted of 0.52 g of an off-white powder melting at 260-262 °C.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.07 (d, 6H), 2.21 (s, 3H), 4.02 (octet, 1H), 7.2-7.4 (m, 3H), 7.45-7.6 (m, 6H), 8.10 (d, 1H), 10.31 (s, 1H).

EXAMPLE 3

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

Step A: Preparation of 3-Trifluoromethyl-2-[3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]pyridine

A mixture of 2-chloro-3-trifluoromethylpyridine (3.62 g., 21 mmol), 3-trifluoromethylpyrazole (2.7 g., 20 mmol), and potassium carbonate (6.0 g, 43 mmol) were heated at 100 °C for 18 h. The cooled reaction mixture was added to ice/water (100 mL). The mixture was extracted twice with ether (100 mL) and the combined ether extracts were washed twice with water (100 mL). The organic layer was dried with magnesium sulfate and concentrated to an oil. Chromatography on silica gel with hexanes:ethyl acetate (8:1 to 4:1) as eluent gave the title compound (3.5 g) as an oil.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 6.75 (m, 1H), 7.5 (m, 1H), 8.2 (m, 2H), 8.7 (m, 1H).

Step B: Preparation of 3-(Trifluoromethyl)-1-[3-(trifluoromethyl)-2-pyridinyl]-1*H*-pyrazole-5-carboxylic acid

A mixture of the title compound of Example 3, Step A (3.4 g, 13 mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (30 mL) and cooled to -70 °C. Lithium diisopropylamide (2*N* in heptane/tetrahydrofuran, (Aldrich) 9.5 mL, 19 mmol) was added and the resulting dark mixture was stirred for 10 minutes. Dry carbon dioxide was bubbled through the mixture for 15 minutes. The mixture was allowed to warm to 23 °C and treated with water (50 mL) and 1*N* sodium hydroxide (10 mL). The aqueous mixture was extracted with ether (100 mL) and then ethyl acetate (100 mL). The aqueous layer was acidified with 6*N* hydrochloric acid to pH 1-2 and extracted twice with dichloromethane. The organic layer was dried with magnesium sulfate and concentrated to give the title compound (1.5 g).

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.6 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 8.56 (m, 1H), 8.9 (m, 1H), 14.2 (br, 1H)

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

A mixture of the title compound of Example 3, Step B (0.54 g, 1.1 mmol), the title compound from Example 1, Step B (0.44 g, 2.4 mmol) and BOP chloride (bis(2-oxo-oxazolidinyl)phosphinyl chloride, 0.54 g, 2.1 mmol) in acetonitrile (13 mL) was treated with triethylamine (0.9 mL). The mixture was shaken in a closed scintillation vial for 18 h. The reaction was partitioned between ethyl acetate (100 mL) and 1*N* hydrochloric acid. The ethyl acetate layer was washed successively with 1*N* hydrochloric acid (50 mL), 1*N* sodium hydroxide (50 mL) and saturated sodium chloride solution (50 mL). The organic layer was dried over magnesium sulfate and concentrated. The residue was subjected to column

chromatography on silica gel with hexanes/ethyl acetate (5:1 to 3:1) as eluent. The title compound (0.43 g), a compound of the present invention, was isolated as a white solid. m.p. 227-230 °C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.2 (m, 6H), 4.15 (m, 1H), 5.9 (br d, 1H), 7.1 (m, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.4 (s, 1H), 7.6 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.74 (m, 1H), 10.4 (br, 1H).

EXAMPLE 4

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

Step A: Preparation of 3-Chloro-2-[3-(trifluoromethyl)-1*H*-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 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).

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

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

To a solution of 3-chloro-2-[3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]pyridine (i.e. the product of Step A) (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 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 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 another run following similar procedures melted at 175-176 °C.)

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

Step C: Preparation of 8-Methyl-2*H*-3,1-benzoxazine-2,4(1*H*)-dione

To a solution of 2-amino-3-methylbenzoic acid (6 g) in dry 1,4-dioxane (50 mL) was added dropwise a solution of trichloromethyl chloroformate (8 mL) in dry 1,4-dioxane (25 mL), with ice-water cooling to keep the reaction temperature below 25 °C. A white precipitate began to form during the addition. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The precipitated solids were removed by filtration and washed with 1,4-dioxane (2x20 mL) and hexane (2x15 mL) and air-dried to yield 6.51 g of off-white solid.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.33 (s, 3H), 7.18 (t, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 11.0 (br s, 1H).

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

To a suspension of the carboxylic acid product prepared as in Step B (146 g, 500 mmol) in dichloromethane (approximately 2 L) was added *N,N*-dimethylformamide (20 drops) and oxalyl chloride (67 mL, 750 mmol) in approximately 5-mL portions over approximately 2 h. Vigorous gas evolution occurred during the addition. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* to provide the crude acid chloride as an opaque orange mixture. This material was taken up in dichloromethane, filtered to remove some solids and then reconcentrated and used without further purification. The crude acid chloride was dissolved in acetonitrile (250 mL) and added to a suspension of the product from Step C in acetonitrile (400 mL). Pyridine (250 mL) was added, the mixture was stirred for 15 min at room temperature, then warmed to reflux for 3 h. The resulting mixture was cooled to room temperature and stirred overnight to provide a solid mass. Additional acetonitrile was added and the mixture was mixed to form a thick slurry. The solids were collected and washed with cold acetonitrile. The solids were air-dried and the dried *in vacuo* at 90 °C for 5 h to yield 144.8 g of fluffy white solid.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.84 (s, 3H), 7.4 (t, 1H), 7.6 (m, 3H), 8.0 (dd, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.6 (d, 1H).

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

To a suspension of the benzoxazinone product of Step D (124 g, 300 mmol) in dichloromethane (500 mL) was added dropwise isopropylamine (76 mL, 900 mmol) at room temperature. The temperature of the reaction mixture rose and the suspension thinned during the addition. The reaction mixture was then warmed to reflux for 1.5 h. A new suspension formed. The reaction mixture was cooled to room temperature and diethyl ether (1.3 L) was added and the mixture stirred at room temperature overnight. The solids were collected and washed with ether. The solids were air-dried and then dried *in vacuo* at 90 °C for 5 h to

yield 122 g of the title compound, a compound of the present invention, as a fluffy white solid, melting at 194-196 °C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.23 (d, 6H), 2.21 (s, 3H), 4.2 (m, 1H), 5.9 (d, 1H), 7.2 (t, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.4 (m, 1H), 7.8 (d, 1H), 8.5 (d, 1H), 10.4 (s, 1H).

EXAMPLE 5

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

To a solution of the carboxylic acid product prepared as in Example 4, Step B (28 g, 96 mmol) in dichloromethane (240 mL) was added *N,N*-dimethylformamide (12 drops) and oxalyl chloride (15.8 g, 124 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature until gas evolution ceased (approximately 1.5 h). The reaction mixture was concentrated *in vacuo* to provide the crude acid chloride as an oil that was used without further purification. The crude acid chloride was dissolved in acetonitrile (95 mL) and added to a solution of the benzoxazin-2,4-dione prepared as in Example 4, Step C in acetonitrile (95 mL). The resulting mixture was stirred at room temperature (approximately 30 min). Pyridine (95 mL) was added and the mixture heated to about 90 °C (approximately 1 h). The reaction mixture was cooled to about 35 °C and isopropylamine (25 mL) was added. The reaction mixture exothermically warmed during the addition and then was maintained at about 50 °C (approximately 1 h). The reaction mixture was then poured into ice water and stirred. The resulting precipitate was collected by filtration, washed with water and dried *in vacuo* overnight to provide 37.5 g of the title compound, a compound of the present invention, as a tan solid.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.23 (d, 6H), 2.21 (s, 3H), 4.2 (m, 1H), 5.9 (d, 1H), 7.2 (t, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.4 (m, 1H), 7.8 (d, 1H), 8.5 (d, 1H), 10.4 (s, 1H).

EXAMPLE 6

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).

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

Step B: Preparation of 3-chloro-2-[3-(trifluoromethyl)-1*H*-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 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 title compound as a clear yellow oil (113.4 g).

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

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

To a solution of 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 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 was partitioned between ether and 0.5 N aqueous sodium hydroxide solution. The aqueous extracts were washed with ether (3x), filtered through Celite® diatomaceous 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 1N hydrochloric acid, and dried under vacuum at 50 °C to afford the title product as an off-white solid (130 g). (Product from another run following similar procedure melted at 175-176 °C.)

^{1}H NMR (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)-1*H*-pyrazol-5-yl]-8-methyl-4*H*-3,1-benzoxazin-4-one

To a solution of methanesulfonyl chloride (2.2 mL, 28.3 mmol) in acetonitrile (75 mL) was added dropwise a mixture of the carboxylic acid product from 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 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.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) 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 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.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) 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 7

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 the benzoxazinone product of Example 6, 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.

^{1}H 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 8

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 (4x500 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).

^{1}H 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 the chloropyrazole product (160 g) from Step A, and the reaction mixture was stirred at room temperature for 1.5 hours 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).

^{1}H 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).

^{1}H 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 the pyrazole product from 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 1N aqueous sodium hydroxide solution and extracted with ether (2x500 mL). The aqueous extracts were acidified with 6 N hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate (3x500 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 similar procedure melted at 198-199 °C.)

^{1}H NMR (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 the carboxylic acid product from 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 from Example 6, 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).

^{1}H 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 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.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) 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).

EXAMPLE 9

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 the benzoxazinone product of Example 8, Step E (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) melting at 225-226 °C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) 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 10

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

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 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-dibromotetrachloroethane (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 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).

^{1}H NMR ($CDCl_3$) 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 the bromopyrazole product (57.04 g) from Step A. 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.
^{1}H NMR ($CDCl_3$) 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.
^{1}H NMR ($CDCl_3$) 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 the pyrazole product from 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.)
^{1}H 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 6, Step D was used to convert the pyrazolecarboxylic acid product from Example 10, Step D (1.5 g, 4.96 mmol) and 2-amino-3-methyl-5-chlorobenzoic acid (0.92 g, 4.96 mmol) to the title product as a solid (1.21 g). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) 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 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. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) 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 11

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 the benzoxazinone product of Example 10, 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. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) 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 12 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 8 and 9.

EXAMPLE 12

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 23 °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 ^{1}H NMR.

^{1}H 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-1*H*-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 ^{1}H NMR were 1% starting material and 0.7% acetonitrile.

^{1}H 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)

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 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 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 ^{1}H NMR were about 1.9% water and 0.6% acetonitrile.

^{1}H 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)

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 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. 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 ^{1}H NMR.
^{1}H NMR (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).

The following Example 13 illustrates an alternative preparation of 3-bromo-1-(3-chloro-2-pyridinyl)-1*H*-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)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide and 3-bromo-*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 10 and 11.

EXAMPLE 13

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

Step A1: Preparation of Ethyl 3-bromo-1-(3-chloro-2-pyridinyl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazole-5-carboxylate (alternatively named ethyl 1-(3-chloro-2-pyridinyl)-3-bromo-2-pyrazoline-5-carboxylate) using phosphorus 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 12, 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 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 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 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 ^{1}H NMR was 0.3% acetonitrile.

^{1}H NMR (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).

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

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 12, 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 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 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. 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 ^{1}H NMR was 0.7% acetonitrile.

^{1}H NMR (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).

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

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-1*H*-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 ^{1}H NMR were about 1% of an unknown and 0.5% acetonitrile.

^{1}H 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 ^{1}H NMR were about 0.8% of an unknown and 0.7% ether.

^{1}H 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 14 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 13, Step B).

EXAMPLE 14

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 12, 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.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) 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 15 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 14.

EXAMPLE 15

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

^1H NMR ($CDCl_3$) 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 16

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 12, 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.

^{1}H 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.

^{1}H 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).

^{1}H 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 6, 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).

^{1}H 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 ^{1}H 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.

^{1}H 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).

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, a compound of the present invention, isolated as a white solid, melting at 195-197 °C.
^{1}H 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).

The following Example 17 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, 1-(3-chloro-2-pyridinyl)-*N*-[2-methyl-6-[[(1-methylethyl)amino]carbonyl]-phenyl]-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide, by further steps illustrated in Examples 4.

EXAMPLE 17

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

^1H NMR (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^+).

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

Ethyl hydrogen ethanedioate (3-chloro-2-pyridinyl)(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethylidene)hydrazide (i.e. the product of Step B) (5 g, 14.8 mmol) in dimethyl sulfoxide (25mL) 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 °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(1*H*)-pyridinone (2,2,2-trifluoro-1-methylethylidene)hydrazone), m.p. 78–78.5 °C (after recrystallization from ethyl acetate/hexanes).

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

^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^+).

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

Sulfuric acid (concentrated, 2 drops) was added to ethyl 1-(3-chloro-2-pyridinyl)-4,5-dihydro-5-hydroxy-3-(trifluoromethyl)-1*H*-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 °C for about 1 hour. The mixture was allowed to cool to 25 °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).

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

^1H NMR (DMSO-d_6) δ 7.61 (s, 1H), 7.77 (m, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.60 (s, 1H).

Examples 18 and 19 illustrate alternatives to reaction conditions described in Example 10, Step E and Example 8, Step E, respectively.

EXAMPLE 18

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 10, 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 6 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 mm × 25 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.

^{1}H NMR (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 19

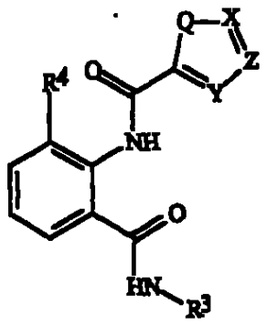
Preparation of 6-chloro-2-[3-chloro-1-(3-chloro-2-pyridinyl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-8-methyl-4*H*-3,1-benzoxazin-4-one

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)-1*H*-pyrazole-5-carboxylic acid (i.e. the carboxylic acid product of Example 8, 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 6, 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 mm × 25 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.

^{1}H NMR (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).

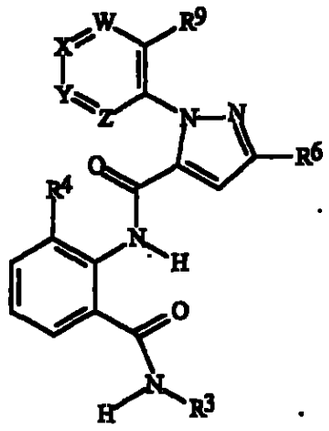
By the procedures described herein together with methods known in the art, the following compounds of Table 1 can be prepared. The following abbreviations are used in the Tables which follow: *t* means tertiary, *s* means secondary, *n* means normal, *i* means iso, Me means methyl, Et means ethyl, Pr means propyl, *i*-Pr means isopropyl, and Bu means butyl.

TABLE 1



R^3	R^4	Q	X	Y	Z	R^3	R^4	Q	X	Y	Z
i-Pr	Me	NMe	N	CH	CCF_3	*i*-Pr	Me	NMe	N	CH	CC_2F_5
i-Pr	Cl	NMe	N	CH	CCF_3	*i*-Pr	Cl	NMe	N	CH	CC_2F_5
i-Pr	Br	NMe	N	CH	CCF_3	*i*-Pr	Br	NMe	N	CH	CC_2F_5
i-Pr	I	NMe	N	CH	CCF_3	*i*-Pr	I	NMe	N	CH	CC_2F_5
i-Pr	F	NMe	N	CH	CCF_3	*i*-Pr	F	NMe	N	CH	CC_2F_5
i-Pr	H	NMe	N	CH	CCF_3	*i*-Pr	H	NMe	N	CH	CC_2F_5
i-Pr	Et	NMe	N	CH	CCF_3	*i*-Pr	Et	NMe	N	CH	CC_2F_5
i-Pr	Me	NEt	N	CH	CCF_3	*t*-Bu	Me	NMe	N	CH	CCF_3
i-Pr	Cl	NEt	N	CH	CCF_3	*t*-Bu	Cl	NMe	N	CH	CCF_3
i-Pr	Br	NEt	N	CH	CCF_3	*t*-Bu	Br	NMe	N	CH	CCF_3
i-Pr	I	NEt	N	CH	CCF_3	*t*-Bu	I	NMe	N	CH	CCF_3
i-Pr	F	NEt	N	CH	CCF_3	*t*-Bu	F	NMe	N	CH	CCF_3
i-Pr	H	NEt	N	CH	CCF_3	*t*-Bu	H	NMe	N	CH	CCF_3
i-Pr	Et	NEt	N	CH	CCF_3	*t*-Bu	Et	NMe	N	CH	CCF_3

TABLE 2



W	X	Y	Z	R^3	R^4	R^6	R^9
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Me	CF_3	Me
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Me	CF_3	Me
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Cl	CF_3	Me
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Cl	CF_3	Me
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Br	CF_3	Me
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Br	CF_3	Me
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Me	Cl	Me
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Me	Cl	Me
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Cl	Cl	Me
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Cl	Cl	Me
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Br	Cl	Me
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Br	Cl	Me
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Me	Br	Me
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Me	Br	Me
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Cl	Br	Me
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Cl	Br	Me
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Br	Br	Me
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Br	Br	Me
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Me	CN	Me
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Me	CN	Me
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Cl	CN	Me
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Cl	CN	Me
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Br	CN	Me
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Br	CN	Me
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Me	CF_3	F

W	X	Y	Z	R^3	R^4	R^6	R^9
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Me	CF_3	F
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Cl	CF_3	F
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Cl	CF_3	F
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Br	CF_3	F
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Br	CF_3	F
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Me	Cl	F
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Me	Cl	F
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Cl	Cl	F
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Cl	Cl	F
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Br	Cl	F
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Br	Cl	F
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Me	Br	F
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Me	Br	F
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Cl	Br	F
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Cl	Br	F
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Br	Br	F
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Br	Br	F
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Me	CN	F
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Me	CN	F
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Cl	CN	F
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Cl	CN	F
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Br	CN	F
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Br	CN	F
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Me	CF_3	Cl
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Me	CF_3	Cl
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Cl	CF_3	Cl
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Cl	CF_3	Cl
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Br	CF_3	Cl
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Br	CF_3	Cl
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Me	Cl	Cl
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Me	Cl	Cl
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Cl	Cl	Cl
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Cl	Cl	Cl
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Br	Cl	Cl
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Br	Cl	Cl
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Me	Br	Cl
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Me	Br	Cl

W	X	Y	Z	R^3	R^4	R^6	R^9
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Cl	Br	Cl
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Cl	Br	Cl
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Br	Br	Cl
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Br	Br	Cl
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Me	CN	Cl
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Me	CN	Cl
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Cl	CN	Cl
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Cl	CN	Cl
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Br	CN	Cl
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Br	CN	Cl
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Me	CF_3	Br
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Me	CF_3	Br
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Cl	CF_3	Br
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Cl	CF_3	Br
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Br	CF_3	Br
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Br	CF_3	Br
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Me	Cl	Br
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Me	Cl	Br
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Cl	Cl	Br
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Cl	Cl	Br
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Br	Cl	Br
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Br	Cl	Br
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Me	Br	Br
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Me	Br	Br
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Cl	Br	Br
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Cl	Br	Br
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Br	Br	Br
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Br	Br	Br
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Me	CN	Br
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Me	CN	Br
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Cl	CN	Br
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Cl	CN	Br
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Br	CN	Br
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Br	CN	Br
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Me	CF_3	CN
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Me	CF_3	CN
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Cl	CF_3	CN

W	X	Y	Z	R^3	R^4	R^6	R^9
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Cl	CF_3	CN
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Br	CF_3	CN
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Br	CF_3	CN
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Me	Cl	CN
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Me	Cl	CN
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Cl	Cl	CN
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Cl	Cl	CN
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Br	Cl	CN
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Br	Cl	CN
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Me	Br	CN
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Me	Br	CN
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Cl	Br	CN
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Cl	Br	CN
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Br	Br	CN
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Br	Br	CN
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Me	CN	CN
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Me	CN	CN
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Cl	CN	CN
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Cl	CN	CN
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Br	CN	CN
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Br	CN	CN
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Me	CF_3	Me
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Me	CF_3	Me
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Cl	CF_3	Me
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Cl	CF_3	Me
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Br	CF_3	Me
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Br	CF_3	Me
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Me	Cl	Me
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Me	Cl	Me
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Cl	Cl	Me
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Cl	Cl	Me
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Br	Cl	Me
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Br	Cl	Me
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Me	Br	Me
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Me	Br	Me
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Cl	Br	Me
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Cl	Br	Me

W	X	Y	Z	R^3	R^4	R^6	R^9
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Br	Br	Me
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Br	Br	Me
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Me	CN	Me
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Me	CN	Me
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Cl	CN	Me
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Cl	CN	Me
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Br	CN	Me
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Br	CN	Me
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Me	CF_3	F
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Me	CF_3	F
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Cl	CF_3	F
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Cl	CF_3	F
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Br	CF_3	F
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Br	CF_3	F
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Me	Cl	F
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Me	Cl	F
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Cl	Cl	F
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Cl	Cl	F
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Br	Cl	F
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Br	Cl	F
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Me	Br	F
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Me	Br	F
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Cl	Br	F
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Cl	Br	F
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Br	Br	F
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Br	Br	F
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Me	CN	F
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Me	CN	F
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Cl	CN	F
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Cl	CN	F
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Br	CN	F
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Br	CN	F
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Me	CF_3	Cl
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Me	CF_3	Cl
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Cl	CF_3	Cl
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Cl	CF_3	Cl
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Br	CF_3	Cl

W	X	Y	Z	R^3	R^4	R^6	R^9
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Br	CF_3	Cl
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Me	Cl	Cl
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Me	Cl	Cl
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Cl	Cl	Cl
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Cl	Cl	Cl
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Br	Cl	Cl
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Br	Cl	Cl
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Me	Br	Cl
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Me	Br	Cl
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Cl	Br	Cl
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Cl	Br	Cl
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Br	Br	Cl
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Br	Br	Cl
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Me	CN	Cl
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Me	CN	Cl
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Cl	CN	Cl
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Cl	CN	Cl
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Br	CN	Cl
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Br	CN	Cl
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Me	CF_3	Br
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Me	CF_3	Br
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Cl	CF_3	Br
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Cl	CF_3	Br
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Br	CF_3	Br
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Br	CF_3	Br
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Me	Cl	Br
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Me	Cl	Br
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Cl	Cl	Br
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Cl	Cl	Br
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Br	Cl	Br
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Br	Cl	Br
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Me	Br	Br
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Me	Br	Br
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Cl	Br	Br
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Cl	Br	Br
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Br	Br	Br
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Br	Br	Br

W	X	Y	Z	R^3	R^4	R^6	R^9
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Me	CN	Br
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Me	CN	Br
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Cl	CN	Br
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Cl	CN	Br
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Br	CN	Br
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Br	CN	Br
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Me	CF_3	CN
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Me	CF_3	CN
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Cl	CF_3	CN
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Cl	CF_3	CN
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Br	CF_3	CN
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Br	CF_3	CN
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Me	Cl	CN
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Me	Cl	CN
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Cl	Cl	CN
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Cl	Cl	CN
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Br	Cl	CN
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Br	Cl	CN
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Me	Br	CN
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Me	Br	CN
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Cl	Br	CN
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Cl	Br	CN
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Br	Br	CN
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Br	Br	CN
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Me	CN	CN
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Me	CN	CN
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Cl	CN	CN
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Cl	CN	CN
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Br	CN	CN
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Br	CN	CN
CH	CH	CH	CH	Me	Me	CF_3	F
CH	CH	CH	CH	Et	Me	CF_3	F
CH	CH	CH	CH	$CH(CH_3)CH_2OCH_3$	Me	CF_3	F
CH	CH	CH	CH	$CH(CH_3)CH_2SCH_3$	Me	CF_3	F
CH	CH	CH	CH	propargyl	Me	CF_3	F
CH	CH	CH	CH	Me	Me	CF_3	Cl
CH	CH	CH	CH	Et	Me	CF_3	Cl

W	X	Y	Z	R^3	R^4	R^6	R^9
CH	CH	CH	CH	$CH(CH_3)CH_2OCH_3$	Me	CF_3	Cl
CH	CH	CH	CH	$CH(CH_3)CH_2SCH_3$	Me	CF_3	Cl
CH	CH	CH	CH	propargyl	Me	CF_3	Cl
CH	CH	CH	CH	Me	Me	Br	F
CH	CH	CH	CH	Et	Me	Br	F
CH	CH	CH	CH	$CH(CH_3)CH_2OCH_3$	Me	Br	F
CH	CH	CH	CH	$CH(CH_3)CH_2SCH_3$	Me	Br	F
CH	CH	CH	CH	propargyl	Me	Br	F
CH	CH	CH	CH	Me	Me	Br	Cl
CH	CH	CH	CH	Et	Me	Br	Cl
CH	CH	CH	CH	$CH(CH_3)CH_2OCH_3$	Me	Br	Cl
CH	CH	CH	CH	$CH(CH_3)CH_2SCH_3$	Me	Br	Cl
CH	CH	CH	CH	propargyl	Me	Br	Cl
CH	CH	CH	CH	Me	Cl	CF_3	F
CH	CH	CH	CH	Et	Cl	CF_3	F
CH	CH	CH	CH	$CH(CH_3)CH_2OCH_3$	Cl	CF_3	F
CH	CH	CH	CH	$CH(CH_3)CH_2SCH_3$	Cl	CF_3	F
CH	CH	CH	CH	propargyl	Cl	CF_3	F
CH	CH	CH	CH	Me	Cl	CF_3	Cl
CH	CH	CH	CH	Et	Cl	CF_3	Cl
CH	CH	CH	CH	$CH(CH_3)CH_2OCH_3$	Cl	CF_3	Cl
CH	CH	CH	CH	$CH(CH_3)CH_2SCH_3$	Cl	CF_3	Cl
CH	CH	CH	CH	propargyl	Cl	CF_3	Cl
CH	CH	CH	CH	Me	Cl	Br	F
CH	CH	CH	CH	Et	Cl	Br	F
CH	CH	CH	CH	$CH(CH_3)CH_2OCH_3$	Cl	Br	F
CH	CH	CH	CH	$CH(CH_3)CH_2SCH_3$	Cl	Br	F
CH	CH	CH	CH	propargyl	Cl	Br	F
CH	CH	CH	CH	Me	Cl	Br	Cl
CH	CH	CH	CH	Et	Cl	Br	Cl
CH	CH	CH	CH	$CH(CH_3)CH_2OCH_3$	Cl	Br	Cl
CH	CH	CH	CH	$CH(CH_3)CH_2SCH_3$	Cl	Br	Cl
CH	CH	CH	CH	propargyl	Cl	Br	Cl
CH	CH	CH	N	Me	Me	CF_3	F
CH	CH	CH	N	Et	Me	CF_3	F
CH	CH	CH	N	$CH(CH_3)CH_2OCH_3$	Me	CF_3	F
CH	CH	CH	N	$CH(CH_3)CH_2SCH_3$	Me	CF_3	F

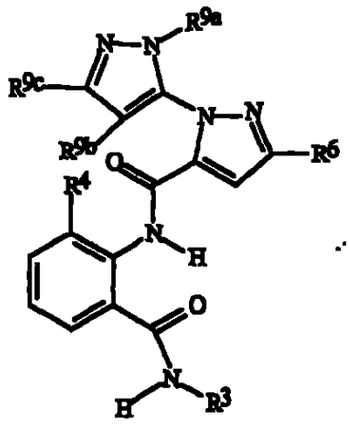
W	X	Y	Z	R^3	R^4	R^6	R^9
CH	CH	CH	N	propargyl	Me	CF_3	F
CH	CH	CH	N	Me	Me	CF_3	Cl
CH	CH	CH	N	Et	Me	CF_3	Cl
CH	CH	CH	N	$CH(CH_3)CH_2OCH_3$	Me	CF_3	Cl
CH	CH	CH	N	$CH(CH_3)CH_2SCH_3$	Me	CF_3	Cl
CH	CH	CH	N	propargyl	Me	CF_3	Cl
CH	CH	CH	N	Me	Me	Br	F
CH	CH	CH	N	Et	Me	Br	F
CH	CH	CH	N	$CH(CH_3)CH_2OCH_3$	Me	Br	F
CH	CH	CH	N	$CH(CH_3)CH_2SCH_3$	Me	Br	F
CH	CH	CH	N	propargyl	Me	Br	F
CH	CH	CH	N	Me	Me	Br	Cl
CH	CH	CH	N	Et	Me	Br	Cl
CH	CH	CH	N	$CH(CH_3)CH_2OCH_3$	Me	Br	Cl
CH	CH	CH	N	$CH(CH_3)CH_2SCH_3$	Me	Br	Cl
CH	CH	CH	N	propargyl	Me	Br	Cl
CH	CH	CH	N	Me	Cl	CF_3	F
CH	CH	CH	N	Et	Cl	CF_3	F
CH	CH	CH	N	$CH(CH_3)CH_2OCH_3$	Cl	CF_3	F
CH	CH	CH	N	$CH(CH_3)CH_2SCH_3$	Cl	CF_3	F
CH	CH	CH	N	propargyl	Cl	CF_3	F
CH	CH	CH	N	Me	Cl	CF_3	Cl
CH	CH	CH	N	Et	Cl	CF_3	Cl
CH	CH	CH	N	$CH(CH_3)CH_2OCH_3$	Cl	CF_3	Cl
CH	CH	CH	N	$CH(CH_3)CH_2SCH_3$	Cl	CF_3	Cl
CH	CH	CH	N	propargyl	Cl	CF_3	Cl
CH	CH	CH	N	Me	Cl	Br	F
CH	CH	CH	N	Et	Cl	Br	F
CH	CH	CH	N	$CH(CH_3)CH_2OCH_3$	Cl	Br	F
CH	CH	CH	N	$CH(CH_3)CH_2SCH_3$	Cl	Br	F
CH	CH	CH	N	propargyl	Cl	Br	F
CH	CH	CH	N	Me	Cl	Br	Cl
CH	CH	CH	N	Et	Cl	Br	Cl
CH	CH	CH	N	$CH(CH_3)CH_2OCH_3$	Cl	Br	Cl
CH	CH	CH	N	$CH(CH_3)CH_2SCH_3$	Cl	Br	Cl
CH	CH	CH	N	propargyl	Cl	Br	Cl
C-Cl	CH	CH	CH	*i*-Pr	Me	CF_3	Cl

W	X	Y	Z	R^3	R^4	R^6	R^9
C-F	CH	CH	CH	*i*-Pr	Me	CF_3	F
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Me	CF_3	ethynyl
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Me	CF_3	I
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Me	CF_3	SO_2Me
C-Cl	CH	CH	CH	*i*-Pr	Cl	CF_3	Cl
C-F	CH	CH	CH	*i*-Pr	Cl	CF_3	F
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Cl	CF_3	ethynyl
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Cl	CF_3	I
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Cl	CF_3	SO_2Me
C-Cl	CH	CH	CH	*i*-Pr	Me	Br	Cl
C-F	CH	CH	CH	*i*-Pr	Me	Br	F
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Me	Br	ethynyl
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Me	Br	I
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Me	Br	SO_2Me
C-Cl	CH	CH	CH	*i*-Pr	Cl	Br	Cl
C-F	CH	CH	CH	*i*-Pr	Cl	Br	F
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Cl	Br	ethynyl
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Cl	Br	I
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Cl	Br	SO_2Me
C-Cl	CH	CH	N	*i*-Pr	Me	CF_3	Cl
C-F	CH	CH	N	*i*-Pr	Me	CF_3	F
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Me	CF_3	ethynyl
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Me	CF_3	I
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Me	CF_3	SO_2Me
C-Cl	CH	CH	N	*i*-Pr	Cl	CF_3	Cl
C-F	CH	CH	N	*i*-Pr	Cl	CF_3	F
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Cl	CF_3	ethynyl
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Cl	CF_3	I
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Cl	CF_3	SO_2Me
C-Cl	CH	CH	N	*i*-Pr	Me	Br	Cl
C-F	CH	CH	N	*i*-Pr	Me	Br	F
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Me	Br	ethynyl
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Me	Br	I
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Me	Br	SO_2Me
C-Cl	CH	CH	N	*i*-Pr	Cl	Br	Cl
C-F	CH	CH	N	*i*-Pr	Cl	Br	F
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Cl	Br	ethynyl

W	X	Y	Z	R^3	R^4	R^6	R^9
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Cl	Br	I
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Cl	Br	SO_2Me
CH	N	CH	N	*i*-Pr	Me	CF_3	H
CH	N	CH	N	*i*-Pr	Me	CF_3	Me
CH	N	CH	N	*i*-Pr	Me	CF_3	Cl
CH	N	CH	N	*i*-Pr	Cl	CF_3	H
CH	N	CH	N	*i*-Pr	Cl	CF_3	Me
CH	N	CH	N	*i*-Pr	Cl	CF_3	Cl
CH	N	CH	N	*i*-Pr	Me	CN	H
CH	N	CH	N	*i*-Pr	Me	CN	Me
CH	N	CH	N	*i*-Pr	Me	CN	Cl
CH	N	CH	N	*i*-Pr	Cl	CN	H
CH	N	CH	N	*i*-Pr	Cl	CN	Me
CH	N	CH	N	*i*-Pr	Cl	CN	Cl
CH	N	CH	N	*i*-Pr	Me	Br	H
CH	N	CH	N	*i*-Pr	Me	Br	Me
CH	N	CH	N	*i*-Pr	Me	Br	Cl
CH	N	CH	N	*i*-Pr	Cl	Br	H
CH	N	CH	N	*i*-Pr	Cl	Br	Me
CH	N	CH	N	*i*-Pr	Cl	Br	Cl
CH	N	CH	N	*t*-Bu	Me	CF_3	H
CH	N	CH	N	*t*-Bu	Me	CF_3	Me
CH	N	CH	N	*t*-Bu	Me	CF_3	Cl
CH	N	CH	N	*t*-Bu	Cl	CF_3	H
CH	N	CH	N	*t*-Bu	Cl	CF_3	Me
CH	N	CH	N	*t*-Bu	Cl	CF_3	Cl
CH	N	CH	N	*t*-Bu	Me	CN	H
CH	N	CH	N	*t*-Bu	Me	CN	Me
CH	N	CH	N	*t*-Bu	Me	CN	Cl
CH	N	CH	N	*t*-Bu	Cl	CN	H
CH	N	CH	N	*t*-Bu	Cl	CN	Me
CH	N	CH	N	*t*-Bu	Cl	CN	Cl
CH	N	CH	N	*t*-Bu	Me	Br	H
CH	N	CH	N	*t*-Bu	Me	Br	Me
CH	N	CH	N	*t*-Bu	Me	Br	Cl
CH	N	CH	N	*t*-Bu	Cl	Br	H
CH	N	CH	N	*t*-Bu	Cl	Br	Me

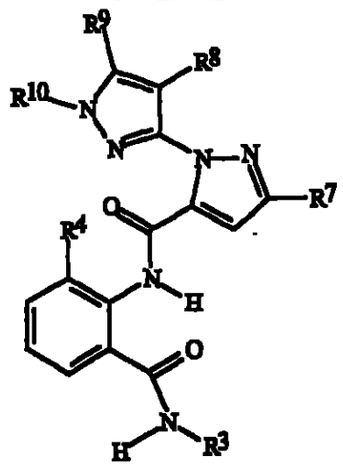
W	X	Y	Z	R^3	R^4	R^6	R^9
CH	N	CH	N	*t*-Bu	Cl	Br	Cl
CH	CH	N	N	*i*-Pr	Me	CF_3	H
CH	CH	N	N	*i*-Pr	Me	CF_3	Me
CH	CH	N	N	*i*-Pr	Me	CF_3	Cl
CH	CH	N	N	*i*-Pr	Cl	CF_3	H
CH	CH	N	N	*i*-Pr	Cl	CF_3	Me
CH	CH	N	N	*i*-Pr	Cl	CF_3	Cl
CH	CH	N	N	*i*-Pr	Me	CN	H
CH	CH	N	N	*i*-Pr	Me	CN	Me
CH	CH	N	N	*i*-Pr	Me	CN	Cl
CH	CH	N	N	*i*-Pr	Cl	CN	H
CH	CH	N	N	*i*-Pr	Cl	CN	Me
CH	CH	N	N	*i*-Pr	Cl	CN	Cl
CH	CH	N	N	*i*-Pr	Me	Br	H
CH	CH	N	N	*i*-Pr	Me	Br	Me
CH	CH	N	N	*i*-Pr	Me	Br	Cl
CH	CH	N	N	*i*-Pr	Cl	Br	H
CH	CH	N	N	*i*-Pr	Cl	Br	Me
CH	CH	N	N	*i*-Pr	Cl	Br	Cl
CH	CH	N	N	*i*-Pr	Me	CF_3	H
CH	CH	N	N	*i*-Pr	Me	CF_3	Me
CH	CH	N	N	*i*-Pr	Me	CF_3	Cl
CH	CH	N	N	*i*-Pr	Cl	CF_3	H
CH	CH	N	N	*i*-Pr	Cl	CF_3	Me
CH	CH	N	N	*i*-Pr	Cl	CF_3	Cl
CH	CH	N	N	*i*-Pr	Me	CN	H
CH	CH	N	N	*i*-Pr	Me	CN	Me
CH	CH	N	N	*i*-Pr	Me	CN	Cl
CH	CH	N	N	*i*-Pr	Cl	CN	H
CH	CH	N	N	*i*-Pr	Cl	CN	Me
CH	CH	N	N	*i*-Pr	Cl	CN	Cl
CH	CH	N	N	*i*-Pr	Me	Br	H
CH	CH	N	N	*i*-Pr	Me	Br	Me
CH	CH	N	N	*i*-Pr	Me	Br	Cl
CH	CH	N	N	*i*-Pr	Cl	Br	H
CH	CH	N	N	*i*-Pr	Cl	Br	Me
CH	CH	N	N	*i*-Pr	Cl	Br	Cl

TABLE 3



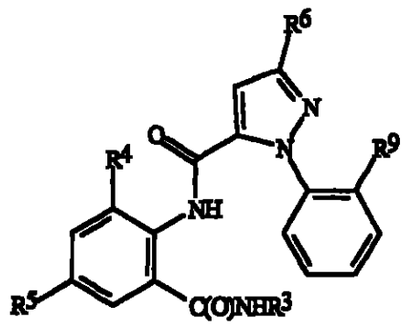
R^4	R^6	R^3	R^{9a}	R^{9b}	R^{9c}	R^4	R^6	R^3	R^{9a}	R^{9b}	R^{9c}
Me	CF_3	*i*-Pr	Me	H	H	Me	CF_3	*t*-Bu	Me	H	H
Me	CF_3	*i*-Pr	Me	H	Me	Me	CF_3	*t*-Bu	Me	H	Me
Me	CF_3	*i*-Pr	Me	Cl	H	Me	CF_3	*t*-Bu	Me	Cl	H
Me	CF_3	*i*-Pr	Me	Cl	Me	Me	CF_3	*t*-Bu	Me	Cl	Me
Me	CF_3	*i*-Pr	Me	Me	Me	Me	CF_3	*t*-Bu	Me	Me	Me
Cl	CF_3	*i*-Pr	Me	H	H	Cl	CF_3	*t*-Bu	Me	H	H
Cl	CF_3	*i*-Pr	Me	H	Me	Cl	CF_3	*t*-Bu	Me	H	Me
Cl	CF_3	*i*-Pr	Me	Cl	H	Cl	CF_3	*t*-Bu	Me	Cl	H
Cl	CF_3	*i*-Pr	Me	Cl	Me	Cl	CF_3	*t*-Bu	Me	Cl	Me
Cl	CF_3	*i*-Pr	Me	Me	Me	Cl	CF_3	*t*-Bu	Me	Me	Me

TABLE 4



R^4	R^6	R^3	R^{9a}	R^{9b}	R^{9c}	R^4	R^6	R^3	R^{9a}	R^{9b}	R^{9c}
Me	CF_3	*i*-Pr	Me	H	Me	Me	CF_3	*t*-Bu	Me	H	Me
Me	CF_3	*i*-Pr	Me	Me	Me	Me	CF_3	*t*-Bu	Me	Me	Me
Me	CF_3	*i*-Pr	Cl	H	Me	Me	CF_3	*t*-Bu	Cl	H	Me
Me	CF_3	*i*-Pr	Cl	Me	Me	Me	CF_3	*t*-Bu	Cl	Me	Me
Cl	CF_3	*i*-Pr	Me	H	Me	Cl	CF_3	*t*-Bu	Me	H	Me
Cl	CF_3	*i*-Pr	Me	Me	Me	Cl	CF_3	*t*-Bu	Me	Me	Me
Cl	CF_3	*i*-Pr	Cl	H	Me	Cl	CF_3	*t*-Bu	Cl	H	Me
Cl	CF_3	*i*-Pr	Cl	Me	Me	Cl	CF_3	*t*-Bu	Cl	Me	Me

TABLE 5



R^4	R^5	R^6	R^3	R^9	R^4	R^5	R^6	R^3	R^9
CH_3	F	CF_3	Me	Cl	Cl	Br	Cl	Me	Br
CH_3	F	CF_3	Et	Cl	Cl	Br	Cl	Et	Br
CH_3	F	CF_3	*i*-Pr	Cl	Cl	Br	Cl	*i*-Pr	Br
CH_3	F	CF_3	*t*-Bu	Cl	Cl	Br	Cl	*t*-Bu	Br
CH_3	F	CF_3	Me	Br	Cl	Br	Br	Me	Cl

R^4	R^5	R^6	R^3	R^9	R^4	R^5	R^6	R^3	R^9
CH_3	F	CF_3	Et	Br	Cl	Br	Br	Et	Cl
CH_3	F	CF_3	*i*-Pr	Br	Cl	Br	Br	*i*-Pr	Cl
CH_3	F	CF_3	*t*-Bu	Br	Cl	Br	Br	*t*-Bu	Cl
CH_3	F	Cl	Me	Cl	Cl	Br	Br	Me	Br
CH_3	F	Cl	Et	Cl	Cl	Br	Br	Et	Br
CH_3	F	Cl	*i*-Pr	Cl	Cl	Br	Br	*i*-Pr	Br
CH_3	F	Cl	*t*-Bu	Cl	Cl	Br	Br	*t*-Bu	Br
CH_3	F	Cl	Me	Br	Cl	I	CF_3	Me	Cl
CH_3	F	Cl	Et	Br	Cl	I	CF_3	Et	Cl
CH_3	F	Cl	*i*-Pr	Br	Cl	I	CF_3	*i*-Pr	Cl
CH_3	F	Cl	*t*-Bu	Br	Cl	I	CF_3	*t*-Bu	Cl
CH_3	F	Br	Me	Cl	Cl	I	CF_3	Me	Br
CH_3	F	Br	Et	Cl	Cl	I	CF_3	Et	Br
CH_3	F	Br	*i*-Pr	Cl	Cl	I	CF_3	*i*-Pr	Br
CH_3	F	Br	*t*-Bu	Cl	Cl	I	CF_3	*t*-Bu	Br
CH_3	F	Br	Me	Br	Cl	I	Cl	Me	Cl
CH_3	F	Br	Et	Br	Cl	I	Cl	Et	Cl
CH_3	F	Br	*i*-Pr	Br	Cl	I	Cl	*i*-Pr	Cl
CH_3	F	Br	*t*-Bu	Br	Cl	I	Cl	*t*-Bu	Cl
CH_3	Cl	CF_3	Me	Cl	Cl	I	Cl	Me	Br
CH_3	Cl	CF_3	Et	Cl	Cl	I	Cl	Et	Br
CH_3	Cl	CF_3	*i*-Pr	Cl	Cl	I	Cl	*i*-Pr	Br
CH_3	Cl	CF_3	*t*-Bu	Cl	Cl	I	Cl	*t*-Bu	Br
CH_3	Cl	CF_3	Me	Br	Cl	I	Br	Me	Cl
CH_3	Cl	CF_3	Et	Br	Cl	I	Br	Et	Cl
CH_3	Cl	CF_3	*i*-Pr	Br	Cl	I	Br	*i*-Pr	Cl
CH_3	Cl	CF_3	*t*-Bu	Br	Cl	I	Br	*t*-Bu	Cl
CH_3	Cl	Cl	Me	Cl	Cl	I	Br	Me	Br
CH_3	Cl	Cl	Et	Cl	Cl	I	Br	Et	Br
CH_3	Cl	Cl	*i*-Pr	Cl	Cl	I	Br	*i*-Pr	Br
CH_3	Cl	Cl	*t*-Bu	Cl	Cl	I	Br	*t*-Bu	Br
CH_3	Cl	Cl	Me	Br	Cl	CF_3	CF_3	Me	Cl
CH_3	Cl	Cl	Et	Br	Cl	CF_3	CF_3	Et	Cl
CH_3	Cl	Cl	*i*-Pr	Br	Cl	CF_3	CF_3	*i*-Pr	Cl
CH_3	Cl	Cl	*t*-Bu	Br	Cl	CF_3	CF_3	*t*-Bu	Cl
CH_3	Cl	Br	Me	Cl	Cl	CF_3	CF_3	Me	Br
CH_3	Cl	Br	Et	Cl	Cl	CF_3	CF_3	Et	Br

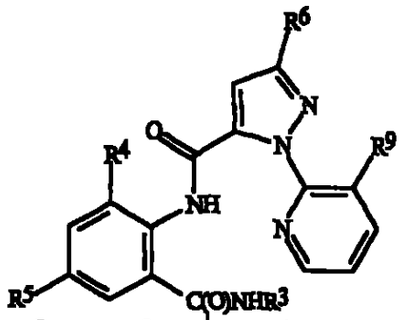
R^4	R^5	R^6	R^3	R^9	R^4	R^5	R^6	R^3	R^9
CH_3	Cl	Br	*i*-Pr	Cl	Cl	CF_3	CF_3	*i*-Pr	Br
CH_3	Cl	Br	*t*-Bu	Cl	Cl	CF_3	CF_3	*t*-Bu	Br
CH_3	Cl	Br	Me	Br	Cl	CF_3	Cl	Me	Cl
CH_3	Cl	Br	Et	Br	Cl	CF_3	Cl	Et	Cl
CH_3	Cl	Br	*i*-Pr	Br	Cl	CF_3	Cl	*i*-Pr	Cl
CH_3	Cl	Br	*t*-Bu	Br	Cl	CF_3	Cl	*t*-Bu	Cl
CH_3	Br	CF_3	Me	Cl	Cl	CF_3	Cl	Me	Br
CH_3	Br	CF_3	Et	Cl	Cl	CF_3	Cl	Et	Br
CH_3	Br	CF_3	*i*-Pr	Cl	Cl	CF_3	Cl	*i*-Pr	Br
CH_3	Br	CF_3	*t*-Bu	Cl	Cl	CF_3	Cl	*t*-Bu	Br
CH_3	Br	CF_3	Me	Br	Cl	CF_3	Br	Me	Cl
CH_3	Br	CF_3	Et	Br	Cl	CF_3	Br	Et	Cl
CH_3	Br	CF_3	*i*-Pr	Br	Cl	CF_3	Br	*i*-Pr	Cl
CH_3	Br	CF_3	*t*-Bu	Br	Cl	CF_3	Br	*t*-Bu	Cl
CH_3	Br	Cl	Me	Cl	Cl	CF_3	Br	Me	Br
CH_3	Br	Cl	Et	Cl	Cl	CF_3	Br	Et	Br
CH_3	Br	Cl	*i*-Pr	Cl	Cl	CF_3	Br	*i*-Pr	Br
CH_3	Br	Cl	*t*-Bu	Cl	Cl	CF_3	Br	*t*-Bu	Br
CH_3	Br	Cl	Me	Br	Cl	Cl	Cl	*n*-Pr	Cl
CH_3	Br	Cl	Et	Br	Cl	Cl	Cl	*n*-Bu	Cl
CH_3	Br	Cl	*i*-Pr	Br	Cl	Cl	Cl	*s*-Bu	Cl
CH_3	Br	Cl	*t*-Bu	Br	Cl	Cl	Cl	*t*-Bu	Cl
CH_3	Br	Br	Me	Cl	Br	F	CF_3	Me	Cl
CH_3	Br	Br	Et	Cl	Br	F	CF_3	Et	Cl
CH_3	Br	Br	*i*-Pr	Cl	Br	F	CF_3	*i*-Pr	Cl
CH_3	Br	Br	*t*-Bu	Cl	Br	F	CF_3	*t*-Bu	Cl
CH_3	Br	Br	Me	Br	Br	F	CF_3	Me	Br
CH_3	Br	Br	Et	Br	Br	F	CF_3	Et	Br
CH_3	Br	Br	*i*-Pr	Br	Br	F	CF_3	*i*-Pr	Br
CH_3	Br	Br	*t*-Bu	Br	Br	F	CF_3	*t*-Bu	Br
CH_3	I	CF_3	Me	Cl	Br	F	Cl	Me	Cl
CH_3	I	CF_3	Et	Cl	Br	F	Cl	Et	Cl
CH_3	I	CF_3	*i*-Pr	Cl	Br	F	Cl	*i*-Pr	Cl
CH_3	I	CF_3	*t*-Bu	Cl	Br	F	Cl	*t*-Bu	Cl
CH_3	I	CF_3	Me	Br	Br	F	Cl	Me	Br
CH_3	I	CF_3	Et	Br	Br	F	Cl	Et	Br
CH_3	I	CF_3	*i*-Pr	Br	Br	F	Cl	*i*-Pr	Br

R^4	R^5	R^6	R^3	R^9	R^4	R^5	R^6	R^3	R^9
CH_3	I	CF_3	*t*-Bu	Br	Br	F	Cl	*t*-Bu	Br
CH_3	I	Cl	Me	Cl	Br	F	Br	Me	Cl
CH_3	I	Cl	Et	Cl	Br	F	Br	Et	Cl
CH_3	I	Cl	*i*-Pr	Cl	Br	F	Br	*i*-Pr	Cl
CH_3	I	Cl	*t*-Bu	Cl	Br	F	Br	*t*-Bu	Cl
CH_3	I	Cl	Me	Br	Br	F	Br	Me	Br
CH_3	I	Cl	Et	Br	Br	F	Br	Et	Br
CH_3	I	Cl	*i*-Pr	Br	Br	F	Br	*i*-Pr	Br
CH_3	I	Cl	*t*-Bu	Br	Br	F	Br	*t*-Bu	Br
CH_3	I	Br	Me	Cl	Br	Cl	CF_3	Me	Cl
CH_3	I	Br	Et	Cl	Br	Cl	CF_3	Et	Cl
CH_3	I	Br	*i*-Pr	Cl	Br	Cl	CF_3	*i*-Pr	Cl
CH_3	I	Br	*t*-Bu	Cl	Br	Cl	CF_3	*t*-Bu	Cl
CH_3	I	Br	Me	Br	Br	Cl	CF_3	Me	Br
CH_3	I	Br	Et	Br	Br	Cl	CF_3	Et	Br
CH_3	I	Br	*i*-Pr	Br	Br	Cl	CF_3	*i*-Pr	Br
CH_3	I	Br	*t*-Bu	Br	Br	Cl	CF_3	*t*-Bu	Br
CH_3	CF_3	CF_3	Me	Cl	Br	Cl	Cl	Me	Cl
CH_3	CF_3	CF_3	Et	Cl	Br	Cl	Cl	Et	Cl
CH_3	CF_3	CF_3	*i*-Pr	Cl	Br	Cl	Cl	*i*-Pr	Cl
CH_3	CF_3	CF_3	*t*-Bu	Cl	Br	Cl	Cl	*t*-Bu	Cl
CH_3	CF_3	CF_3	Me	Br	Br	Cl	Cl	Me	Br
CH_3	CF_3	CF_3	Et	Br	Br	Cl	Cl	Et	Br
CH_3	CF_3	CF_3	*i*-Pr	Br	Br	Cl	Cl	*i*-Pr	Br
CH_3	CF_3	CF_3	*t*-Bu	Br	Br	Cl	Cl	*t*-Bu	Br
CH_3	CF_3	Cl	Me	Cl	Br	Cl	Br	Me	Cl
CH_3	CF_3	Cl	Et	Cl	Br	Cl	Br	Et	Cl
CH_3	CF_3	Cl	*i*-Pr	Cl	Br	Cl	Br	*i*-Pr	Cl
CH_3	CF_3	Cl	*t*-Bu	Cl	Br	Cl	Br	*t*-Bu	Cl
CH_3	CF_3	Cl	Me	Br	Br	Cl	Br	Me	Br
CH_3	CF_3	Cl	Et	Br	Br	Cl	Br	Et	Br
CH_3	CF_3	Cl	*i*-Pr	Br	Br	Cl	Br	*i*-Pr	Br
CH_3	CF_3	Cl	*t*-Bu	Br	Br	Cl	Br	*t*-Bu	Br
CH_3	CF_3	Br	Me	Cl	Br	Br	CF_3	Me	Cl
CH_3	CF_3	Br	Et	Cl	Br	Br	CF_3	Et	Cl
CH_3	CF_3	Br	*i*-Pr	Cl	Br	Br	CF_3	*i*-Pr	Cl
CH_3	CF_3	Br	*t*-Bu	Cl	Br	Br	CF_3	*t*-Bu	Cl

R^4	R^5	R^6	R^3	R^9	R^4	R^5	R^6	R^3	R^9
CH_3	CF_3	Br	Me	Br	Br	Br	CF_3	Me	Br
CH_3	CF_3	Br	Et	Br	Br	Br	CF_3	Et	Br
CH_3	CF_3	Br	*i*-Pr	Br	Br	Br	CF_3	*i*-Pr	Br
CH_3	CF_3	Br	*t*-Bu	Br	Br	Br	CF_3	*t*-Bu	Br
CH_3	Cl	Cl	*n*-Pr	Cl	Br	Br	Cl	Me	Cl
CH_3	Cl	Cl	*n*-Bu	Cl	Br	Br	Cl	Et	Cl
CH_3	Cl	Cl	*s*-Bu	Cl	Br	Br	Cl	*i*-Pr	Cl
CH_3	Cl	Cl	*i*-Bu	Cl	Br	Br	Cl	*t*-Bu	Cl
Cl	F	CF_3	Me	Cl	Br	Br	Cl	Me	Br
Cl	F	CF_3	Et	Cl	Br	Br	Cl	Et	Br
Cl	F	CF_3	*i*-Pr	Cl	Br	Br	Cl	*i*-Pr	Br
Cl	F	CF_3	*t*-Bu	Cl	Br	Br	Cl	*t*-Bu	Br
Cl	F	CF_3	Me	Br	Br	Br	Br	Me	Cl
Cl	F	CF_3	Et	Br	Br	Br	Br	Et	Cl
Cl	F	CF_3	*i*-Pr	Br	Br	Br	Br	*i*-Pr	Cl
Cl	F	CF_3	*t*-Bu	Br	Br	Br	Br	*t*-Bu	Cl
Cl	F	Cl	Me	Cl	Br	Br	Br	Me	Br
Cl	F	Cl	Et	Cl	Br	Br	Br	Et	Br
Cl	F	Cl	*i*-Pr	Cl	Br	Br	Br	*i*-Pr	Br
Cl	F	Cl	*t*-Bu	Cl	Br	Br	Br	*t*-Bu	Br
Cl	F	Cl	Me	Br	Br	I	CF_3	Me	Cl
Cl	F	Cl	Et	Br	Br	I	CF_3	Et	Cl
Cl	F	Cl	*i*-Pr	Br	Br	I	CF_3	*i*-Pr	Cl
Cl	F	Cl	*t*-Bu	Br	Br	I	CF_3	*t*-Bu	Cl
Cl	F	Br	Me	Cl	Br	I	CF_3	Me	Br
Cl	F	Br	Et	Cl	Br	I	CF_3	Et	Br
Cl	F	Br	*i*-Pr	Cl	Br	I	CF_3	*i*-Pr	Br
Cl	F	Br	*t*-Bu	Cl	Br	I	CF_3	*t*-Bu	Br
Cl	F	Br	Me	Br	Br	I	Cl	Me	Cl
Cl	F	Br	Et	Br	Br	I	Cl	Et	Cl
Cl	F	Br	*i*-Pr	Br	Br	I	Cl	*i*-Pr	Cl
Cl	F	Br	*t*-Bu	Br	Br	I	Cl	*t*-Bu	Cl
Cl	Cl	CF_3	Me	Cl	Br	I	Cl	Me	Br
Cl	Cl	CF_3	Et	Cl	Br	I	Cl	Et	Br
Cl	Cl	CF_3	*i*-Pr	Cl	Br	I	Cl	*i*-Pr	Br
Cl	Cl	CF_3	*t*-Bu	Cl	Br	I	Cl	*t*-Bu	Br
Cl	Cl	CF_3	Me	Br	Br	I	Br	Me	Cl

R^4	R^5	R^6	R^3	R^9	R^4	R^5	R^6	R^3	R^9
Cl	Cl	CF_3	Et	Br	Br	I	Br	Et	Cl
Cl	Cl	CF_3	*i*-Pr	Br	Br	I	Br	*i*-Pr	Cl
Cl	Cl	CF_3	*t*-Bu	Br	Br	I	Br	*t*-Bu	Cl
Cl	Cl	Cl	Me	Cl	Br	I	Br	Me	Br
Cl	Cl	Cl	Et	Cl	Br	I	Br	Et	Br
Cl	Cl	Cl	*i*-Pr	Cl	Br	I	Br	*i*-Pr	Br
Cl	Cl	Cl	*t*-Bu	Cl	Br	I	Br	*t*-Bu	Br
Cl	Cl	Cl	Me	Br	Br	CF_3	CF_3	Me	Cl
Cl	Cl	Cl	Et	Br	Br	CF_3	CF_3	Et	Cl
Cl	Cl	Cl	*i*-Pr	Br	Br	CF_3	CF_3	*i*-Pr	Cl
Cl	Cl	Cl	*t*-Bu	Br	Br	CF_3	CF_3	*t*-Bu	Cl
Cl	Cl	Br	Me	Cl	Br	CF_3	CF_3	Me	Br
Cl	Cl	Br	Et	Cl	Br	CF_3	CF_3	Et	Br
Cl	Cl	Br	*i*-Pr	Cl	Br	CF_3	CF_3	*i*-Pr	Br
Cl	Cl	Br	*t*-Bu	Cl	Br	CF_3	CF_3	*t*-Bu	Br
Cl	Cl	Br	Me	Br	Br	CF_3	Cl	Me	Cl
Cl	Cl	Br	Et	Br	Br	CF_3	Cl	Et	Cl
Cl	Cl	Br	*i*-Pr	Br	Br	CF_3	Cl	*i*-Pr	Cl
Cl	Cl	Br	*t*-Bu	Br	Br	CF_3	Cl	*t*-Bu	Cl
Cl	Br	CF_3	Me	Cl	Br	CF_3	Cl	Me	Br
Cl	Br	CF_3	Et	Cl	Br	CF_3	Cl	Et	Br
Cl	Br	CF_3	*i*-Pr	Cl	Br	CF_3	Cl	*i*-Pr	Br
Cl	Br	CF_3	*t*-Bu	Cl	Br	CF_3	Cl	*t*-Bu	Br
Cl	Br	CF_3	Me	Br	Br	CF_3	Br	Me	Cl
Cl	Br	CF_3	Et	Br	Br	CF_3	Br	Et	Cl
Cl	Br	CF_3	*i*-Pr	Br	Br	CF_3	Br	*i*-Pr	Cl
Cl	Br	CF_3	*t*-Bu	Br	Br	CF_3	Br	*t*-Bu	Cl
Cl	Br	Cl	Me	Cl	Br	CF_3	Br	Me	Br
Cl	Br	Cl	Et	Cl	Br	CF_3	Br	Et	Br
Cl	Br	Cl	*i*-Pr	Cl	Br	CF_3	Br	*i*-Pr	Br
Cl	Br	Cl	*t*-Bu	Cl	Br	CF_3	Br	*t*-Bu	Br

TABLE 6



R^4	R^5	R^6	R^3	R^9	R^4	R^5	R^6	R^3	R^9
CH_3	F	CF_3	Me	Cl	Cl	Br	Cl	Me	Br
CH_3	F	CF_3	Et	Cl	Cl	Br	Cl	Et	Br
CH_3	F	CF_3	*i*-Pr	Cl	Cl	Br	Cl	*i*-Pr	Br
CH_3	F	CF_3	*t*-Bu	Cl	Cl	Br	Cl	*t*-Bu	Br
CH_3	F	CF_3	Me	Br	Cl	Br	Br	Me	Cl
CH_3	F	CF_3	Et	Br	Cl	Br	Br	Et	Cl
CH_3	F	CF_3	*i*-Pr	Br	Cl	Br	Br	*i*-Pr	Cl
CH_3	F	CF_3	*t*-Bu	Br	Cl	Br	Br	*t*-Bu	Cl
CH_3	F	Cl	Me	Cl	Cl	Br	Br	Me	Br
CH_3	F	Cl	Et	Cl	Cl	Br	Br	Et	Br
CH_3	F	Cl	*i*-Pr	Cl	Cl	Br	Br	*i*-Pr	Br
CH_3	F	Cl	*t*-Bu	Cl	Cl	Br	Br	*t*-Bu	Br
CH_3	F	Cl	Me	Br	Cl	I	CF_3	Me	Cl
CH_3	F	Cl	Et	Br	Cl	I	CF_3	Et	Cl
CH_3	F	Cl	*i*-Pr	Br	Cl	I	CF_3	*i*-Pr	Cl
CH_3	F	Cl	*t*-Bu	Br	Cl	I	CF_3	*t*-Bu	Cl
CH_3	F	Br	Me	Cl	Cl	I	CF_3	Me	Br
CH_3	F	Br	Et	Cl	Cl	I	CF_3	Et	Br
CH_3	F	Br	*i*-Pr	Cl	Cl	I	CF_3	*i*-Pr	Br
CH_3	F	Br	*t*-Bu	Cl	Cl	I	CF_3	*t*-Bu	Br
CH_3	F	Br	Me	Br	Cl	I	Cl	Me	Cl
CH_3	F	Br	Et	Br	Cl	I	Cl	Et	Cl
CH_3	F	Br	*i*-Pr	Br	Cl	I	Cl	*i*-Pr	Cl
CH_3	F	Br	*t*-Bu	Br	Cl	I	Cl	*t*-Bu	Cl
CH_3	Cl	CF_3	Me	Cl	Cl	I	Cl	Me	Br
CH_3	Cl	CF_3	Et	Cl	Cl	I	Cl	Et	Br
CH_3	Cl	CF_3	*i*-Pr	Cl	Cl	I	Cl	*i*-Pr	Br
CH_3	Cl	CF_3	*t*-Bu	Cl	Cl	I	Cl	*t*-Bu	Br

R^4	R^5	R^6	R^3	R^9	R^4	R^5	R^6	R^3	R^9
CH_3	Cl	CF_3	Me	Br	Cl	I	Br	Me	Cl
CH_3	Cl	CF_3	Et	Br	Cl	I	Br	Et	Cl
CH_3	Cl	CF_3	*i*-Pr	Br	Cl	I	Br	*i*-Pr	Cl
CH_3	Cl	CF_3	*t*-Bu	Br	Cl	I	Br	*t*-Bu	Cl
CH_3	Cl	Cl	Me	Cl	Cl	I	Br	Me	Br
CH_3	Cl	Cl	Et	Cl	Cl	I	Br	Et	Br
CH_3	Cl	Cl	*i*-Pr	Cl	Cl	I	Br	*i*-Pr	Br
CH_3	Cl	Cl	*t*-Bu	Cl	Cl	I	Br	*t*-Bu	Br
CH_3	Cl	Cl	Me	Br	Cl	CF_3	CF_3	Me	Cl
CH_3	Cl	Cl	Et	Br	Cl	CF_3	CF_3	Et	Cl
CH_3	Cl	Cl	*i*-Pr	Br	Cl	CF_3	CF_3	*i*-Pr	Cl
CH_3	Cl	Cl	*t*-Bu	Br	Cl	CF_3	CF_3	*t*-Bu	Cl
CH_3	Cl	Br	Me	Cl	Cl	CF_3	CF_3	Me	Br
CH_3	Cl	Br	Et	Cl	Cl	CF_3	CF_3	Et	Br
CH_3	Cl	Br	*i*-Pr	Cl	Cl	CF_3	CF_3	*i*-Pr	Br
CH_3	Cl	Br	*t*-Bu	Cl	Cl	CF_3	CF_3	*t*-Bu	Br
CH_3	Cl	Br	Me	Br	Cl	CF_3	Cl	Me	Cl
CH_3	Cl	Br	Et	Br	Cl	CF_3	Cl	Et	Cl
CH_3	Cl	Br	*i*-Pr	Br	Cl	CF_3	Cl	*i*-Pr	Cl
CH_3	Cl	Br	*t*-Bu	Br	Cl	CF_3	Cl	*t*-Bu	Cl
CH_3	Br	CF_3	Me	Cl	Cl	CF_3	Cl	Me	Br
CH_3	Br	CF_3	Et	Cl	Cl	CF_3	Cl	Et	Br
CH_3	Br	CF_3	*i*-Pr	Cl	Cl	CF_3	Cl	*i*-Pr	Br
CH_3	Br	CF_3	*t*-Bu	Cl	Cl	CF_3	Cl	*t*-Bu	Br
CH_3	Br	CF_3	Me	Br	Cl	CF_3	Br	Me	Cl
CH_3	Br	CF_3	Et	Br	Cl	CF_3	Br	Et	Cl
CH_3	Br	CF_3	*i*-Pr	Br	Cl	CF_3	Br	*i*-Pr	Cl
CH_3	Br	CF_3	*t*-Bu	Br	Cl	CF_3	Br	*t*-Bu	Cl
CH_3	Br	Cl	Me	Cl	Cl	CF_3	Br	Me	Br
CH_3	Br	Cl	Et	Cl	Cl	CF_3	Br	Et	Br
CH_3	Br	Cl	*i*-Pr	Cl	Cl	CF_3	Br	*i*-Pr	Br
CH_3	Br	Cl	*t*-Bu	Cl	Cl	CF_3	Br	*t*-Bu	Br
CH_3	Br	Cl	Me	Br	Cl	Cl	Cl	*n*-Pr	Cl
CH_3	Br	Cl	Et	Br	Cl	Cl	Cl	*n*-Bu	Cl
CH_3	Br	Cl	*i*-Pr	Br	Cl	Cl	Cl	*s*-Bu	Cl
CH_3	Br	Cl	*t*-Bu	Br	Cl	Cl	Cl	*i*-Bu	Cl
CH_3	Br	Br	Me	Cl	Br	F	CF_3	Me	Cl

R^4	R^5	R^6	R^3	R^9	R^4	R^5	R^6	R^3	R^9
CH_3	Br	Br	Et	Cl	Br	F	CF_3	Et	Cl
CH_3	Br	Br	*i*-Pr	Cl	Br	F	CF_3	*i*-Pr	Cl
CH_3	Br	Br	*t*-Bu	Cl	Br	F	CF_3	*t*-Bu	Cl
CH_3	Br	Br	Me	Br	Br	F	CF_3	Me	Br
CH_3	Br	Br	Et	Br	Br	F	CF_3	Et	Br
CH_3	Br	Br	*i*-Pr	Br	Br	F	CF_3	*i*-Pr	Br
CH_3	Br	Br	*t*-Bu	Br	Br	F	CF_3	*t*-Bu	Br
CH_3	I	CF_3	Me	Cl	Br	F	Cl	Me	Cl
CH_3	I	CF_3	Et	Cl	Br	F	Cl	Et	Cl
CH_3	I	CF_3	*i*-Pr	Cl	Br	F	Cl	*i*-Pr	Cl
CH_3	I	CF_3	*t*-Bu	Cl	Br	F	Cl	*t*-Bu	Cl
CH_3	I	CF_3	Me	Br	Br	F	Cl	Me	Br
CH_3	I	CF_3	Et	Br	Br	F	Cl	Et	Br
CH_3	I	CF_3	*i*-Pr	Br	Br	F	Cl	*i*-Pr	Br
CH_3	I	CF_3	*t*-Bu	Br	Br	F	Cl	*t*-Bu	Br
CH_3	I	Cl	Me	Cl	Br	F	Br	Me	Cl
CH_3	I	Cl	Et	Cl	Br	F	Br	Et	Cl
CH_3	I	Cl	*i*-Pr	Cl	Br	F	Br	*i*-Pr	Cl
CH_3	I	Cl	*t*-Bu	Cl	Br	F	Br	*t*-Bu	Cl
CH_3	I	Cl	Me	Br	Br	F	Br	Me	Br
CH_3	I	Cl	Et	Br	Br	F	Br	Et	Br
CH_3	I	Cl	*i*-Pr	Br	Br	F	Br	*i*-Pr	Br
CH_3	I	Cl	*t*-Bu	Br	Br	F	Br	*t*-Bu	Br
CH_3	I	Br	Me	Cl	Br	Cl	CF_3	Me	Cl
CH_3	I	Br	Et	Cl	Br	Cl	CF_3	Et	Cl
CH_3	I	Br	*i*-Pr	Cl	Br	Cl	CF_3	*i*-Pr	Cl
CH_3	I	Br	*t*-Bu	Cl	Br	Cl	CF_3	*t*-Bu	Cl
CH_3	I	Br	Me	Br	Br	Cl	CF_3	Me	Br
CH_3	I	Br	Et	Br	Br	Cl	CF_3	Et	Br
CH_3	I	Br	*i*-Pr	Br	Br	Cl	CF_3	*i*-Pr	Br
CH_3	I	Br	*t*-Bu	Br	Br	Cl	CF_3	*t*-Bu	Br
CH_3	CF_3	CF_3	Me	Cl	Br	Cl	Cl	Me	Cl
CH_3	CF_3	CF_3	Et	Cl	Br	Cl	Cl	Et	Cl
CH_3	CF_3	CF_3	*i*-Pr	Cl	Br	Cl	Cl	*i*-Pr	Cl
CH_3	CF_3	CF_3	*t*-Bu	Cl	Br	Cl	Cl	*t*-Bu	Cl
CH_3	CF_3	CF_3	Me	Br	Br	Cl	Cl	Me	Br
CH_3	CF_3	CF_3	Et	Br	Br	Cl	Cl	Et	Br

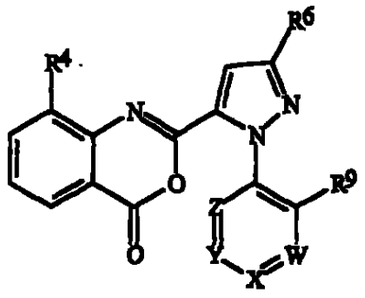
R^4	R^5	R^6	R^3	R^9	R^4	R^5	R^6	R^3	R^9
CH_3	CF_3	CF_3	*i*-Pr	Br	Br	Cl	Cl	*i*-Pr	Br
CH_3	CF_3	CF_3	*t*-Bu	Br	Br	Cl	Cl	*t*-Bu	Br
CH_3	CF_3	Cl	Me	Cl	Br	Cl	Br	Me	Cl
CH_3	CF_3	Cl	Et	Cl	Br	Cl	Br	Et	Cl
CH_3	CF_3	Cl	*i*-Pr	Cl	Br	Cl	Br	*i*-Pr	Cl
CH_3	CF_3	Cl	*t*-Bu	Cl	Br	Cl	Br	*t*-Bu	Cl
CH_3	CF_3	Cl	Me	Br	Br	Cl	Br	Me	Br
CH_3	CF_3	Cl	Et	Br	Br	Cl	Br	Et	Br
CH_3	CF_3	Cl	*i*-Pr	Br	Br	Cl	Br	*i*-Pr	Br
CH_3	CF_3	Cl	*t*-Bu	Br	Br	Cl	Br	*t*-Bu	Br
CH_3	CF_3	Br	Me	Cl	Br	Br	CF_3	Me	Cl
CH_3	CF_3	Br	Et	Cl	Br	Br	CF_3	Et	Cl
CH_3	CF_3	Br	*i*-Pr	Cl	Br	Br	CF_3	*i*-Pr	Cl
CH_3	CF_3	Br	*t*-Bu	Cl	Br	Br	CF_3	*t*-Bu	Cl
CH_3	CF_3	Br	Me	Br	Br	Br	CF_3	Me	Br
CH_3	CF_3	Br	Et	Br	Br	Br	CF_3	Et	Br
CH_3	CF_3	Br	*i*-Pr	Br	Br	Br	CF_3	*i*-Pr	Br
CH_3	CF_3	Br	*t*-Bu	Br	Br	Br	CF_3	*t*-Bu	Br
CH_3	Cl	Cl	*n*-Pr	Cl	Br	Br	Cl	Me	Cl
CH_3	Cl	Cl	*n*-Bu	Cl	Br	Br	Cl	Et	Cl
CH_3	Cl	Cl	*s*-Bu	Cl	Br	Br	Cl	*i*-Pr	Cl
CH_3	Cl	Cl	*i*-Bu	Cl	Br	Br	Cl	*t*-Bu	Cl
Cl	F	CF_3	Me	Cl	Br	Br	Cl	Me	Br
Cl	F	CF_3	Et	Cl	Br	Br	Cl	Et	Br
Cl	F	CF_3	*i*-Pr	Cl	Br	Br	Cl	*i*-Pr	Br
Cl	F	CF_3	*t*-Bu	Cl	Br	Br	Cl	*t*-Bu	Br
Cl	F	CF_3	Me	Br	Br	Br	Br	Me	Cl
Cl	F	CF_3	Et	Br	Br	Br	Br	Et	Cl
Cl	F	CF_3	*i*-Pr	Br	Br	Br	Br	*i*-Pr	Cl
Cl	F	CF_3	*t*-Bu	Br	Br	Br	Br	*t*-Bu	Cl
Cl	F	Cl	Me	Cl	Br	Br	Br	Me	Br
Cl	F	Cl	Et	Cl	Br	Br	Br	Et	Br
Cl	F	Cl	*i*-Pr	Cl	Br	Br	Br	*i*-Pr	Br
Cl	F	Cl	*t*-Bu	Cl	Br	Br	Br	*t*-Bu	Br
Cl	F	Cl	Me	Br	Br	I	CF_3	Me	Cl
Cl	F	Cl	Et	Br	Br	I	CF_3	Et	Cl
Cl	F	Cl	*i*-Pr	Br	Br	I	CF_3	*i*-Pr	Cl

R^4	R^5	R^6	R^3	R^9	R^4	R^5	R^6	R^3	R^9
Cl	F	Cl	*t*-Bu	Br	Br	I	CF_3	*t*-Bu	Cl
Cl	F	Br	Me	Cl	Br	I	CF_3	Me	Br
Cl	F	Br	Et	Cl	Br	I	CF_3	Et	Br
Cl	F	Br	*i*-Pr	Cl	Br	I	CF_3	*i*-Pr	Br
Cl	F	Br	*t*-Bu	Cl	Br	I	CF_3	*t*-Bu	Br
Cl	F	Br	Me	Br	Br	I	Cl	Me	Cl
Cl	F	Br	Et	Br	Br	I	Cl	Et	Cl
Cl	F	Br	*i*-Pr	Br	Br	I	Cl	*i*-Pr	Cl
Cl	F	Br	*t*-Bu	Br	Br	I	Cl	*t*-Bu	Cl
Cl	Cl	CF_3	Me	Cl	Br	I	Cl	Me	Br
Cl	Cl	CF_3	Et	Cl	Br	I	Cl	Et	Br
Cl	Cl	CF_3	*i*-Pr	Cl	Br	I	Cl	*i*-Pr	Br
Cl	Cl	CF_3	*t*-Bu	Cl	Br	I	Cl	*t*-Bu	Br
Cl	Cl	CF_3	Me	Br	Br	I	Br	Me	Cl
Cl	Cl	CF_3	Et	Br	Br	I	Br	Et	Cl
Cl	Cl	CF_3	*i*-Pr	Br	Br	I	Br	*i*-Pr	Cl
Cl	Cl	CF_3	*t*-Bu	Br	Br	I	Br	*t*-Bu	Cl
Cl	Cl	Cl	Me	Cl	Br	I	Br	Me	Br
Cl	Cl	Cl	Et	Cl	Br	I	Br	Et	Br
Cl	Cl	Cl	*i*-Pr	Cl	Br	I	Br	*i*-Pr	Br
Cl	Cl	Cl	*t*-Bu	Cl	Br	I	Br	*t*-Bu	Br
Cl	Cl	Cl	Me	Br	Br	CF_3	CF_3	Me	Cl
Cl	Cl	Cl	Et	Br	Br	CF_3	CF_3	Et	Cl
Cl	Cl	Cl	*i*-Pr	Br	Br	CF_3	CF_3	*i*-Pr	Cl
Cl	Cl	Cl	*t*-Bu	Br	Br	CF_3	CF_3	*t*-Bu	Cl
Cl	Cl	Br	Me	Cl	Br	CF_3	CF_3	Me	Br
Cl	Cl	Br	Et	Cl	Br	CF_3	CF_3	Et	Br
Cl	Cl	Br	*i*-Pr	Cl	Br	CF_3	CF_3	*i*-Pr	Br
Cl	Cl	Br	*t*-Bu	Cl	Br	CF_3	CF_3	*t*-Bu	Br
Cl	Cl	Br	Me	Br	Br	CF_3	Cl	Me	Cl
Cl	Cl	Br	Et	Br	Br	CF_3	Cl	Et	Cl
Cl	Cl	Br	*i*-Pr	Br	Br	CF_3	Cl	*i*-Pr	Cl
Cl	Cl	Br	*t*-Bu	Br	Br	CF_3	Cl	*t*-Bu	Cl
Cl	Br	CF_3	Me	Cl	Br	CF_3	Cl	Me	Br
Cl	Br	CF_3	Et	Cl	Br	CF_3	Cl	Et	Br
Cl	Br	CF_3	*i*-Pr	Cl	Br	CF_3	Cl	*i*-Pr	Br
Cl	Br	CF_3	*t*-Bu	Cl	Br	CF_3	Cl	*t*-Bu	Br

R^4	R^5	R^6	R^3	R^9	R^4	R^5	R^6	R^3	R^9
Cl	Br	CF_3	Me	Br	Br	CF_3	Br	Me	Cl
Cl	Br	CF_3	Et	Br	Br	CF_3	Br	Et	Cl
Cl	Br	CF_3	*i*-Pr	Br	Br	CF_3	Br	*i*-Pr	Cl
Cl	Br	CF_3	*t*-Bu	Br	Br	CF_3	Br	*t*-Bu	Cl
Cl	Br	Cl	Me	Cl	Br	CF_3	Br	Me	Br
Cl	Br	Cl	Et	Cl	Br	CF_3	Br	Et	Br
Cl	Br	Cl	*i*-Pr	Cl	Br	CF_3	Br	*i*-Pr	Br
Cl	Br	Cl	*t*-Bu	Cl	Br	CF_3	Br	*t*-Bu	Br

As shown in Scheme 7 and further illustrated in Examples 4 and 5, the benzoxazines of Formula 10a-b such as those listed in Tables 7 and 8 are useful for preparing the compounds of Formula I, including those listed in Tables 2 and 5.

Table 7



10a

W	X	Y	Z	R^4	R^6	R^9
CH	CH	CH	CH	Me	CF_3	Me
CH	CH	CH	CH	Cl	CF_3	Me
CH	CH	CH	CH	Br	CF_3	Me
CH	CH	CH	CH	Me	Cl	Me
CH	CH	CH	CH	Cl	Cl	Me
CH	CH	CH	CH	Br	Cl	Me
CH	CH	CH	CH	Me	Br	Me
CH	CH	CH	CH	Cl	Br	Me
CH	CH	CH	CH	Br	Br	Me
CH	CH	CH	CH	Me	CN	Me
CH	CH	CH	CH	Cl	CN	Me
CH	CH	CH	CH	Br	CN	Me

W	X	Y	Z	R^4	R^6	R^9
CH	CH	CH	CH	Me	CF_3	F
CH	CH	CH	CH	Cl	CF_3	F
CH	CH	CH	CH	Br	CF_3	F
CH	CH	CH	CH	Me	Cl	F
CH	CH	CH	CH	Cl	Cl	F
CH	CH	CH	CH	Br	Cl	F
CH	CH	CH	CH	Me	Br	F
CH	CH	CH	CH	Cl	Br	F
CH	CH	CH	CH	Br	Br	F
CH	CH	CH	CH	Me	CN	F
CH	CH	CH	CH	Cl	CN	F
CH	CH	CH	CH	Br	CN	F
CH	CH	CH	CH	Me	CF_3	Cl
CH	CH	CH	CH	Cl	CF_3	Cl
CH	CH	CH	CH	Br	CF_3	Cl
CH	CH	CH	CH	Me	Cl	Cl
CH	CH	CH	CH	Cl	Cl	Cl
CH	CH	CH	CH	Br	Cl	Cl
CH	CH	CH	CH	Me	Br	Cl
CH	CH	CH	CH	Cl	Br	Cl
CH	CH	CH	CH	Br	Br	Cl
CH	CH	CH	CH	Me	CN	Cl
CH	CH	CH	CH	Cl	CN	Cl
CH	CH	CH	CH	Br	CN	Cl
CH	CH	CH	CH	Me	CF_3	Br
CH	CH	CH	CH	Cl	CF_3	Br
CH	CH	CH	CH	Br	CF_3	Br
CH	CH	CH	CH	Me	Cl	Br
CH	CH	CH	CH	Cl	Cl	Br
CH	CH	CH	CH	Br	Cl	Br
CH	CH	CH	CH	Me	Br	Br
CH	CH	CH	CH	Cl	Br	Br
CH	CH	CH	CH	Br	Br	Br
CH	CH	CH	CH	Me	CN	Br
CH	CH	CH	CH	Cl	CN	Br
CH	CH	CH	CH	Br	CN	Br
CH	CH	CH	CH	Me	CF_3	CN

W	X	Y	Z	R^4	R^6	R^9
CH	CH	CH	CH	Cl	CF_3	CN
CH	CH	CH	CH	Br	CF_3	CN
CH	CH	CH	CH	Me	Cl	CN
CH	CH	CH	CH	Cl	Cl	CN
CH	CH	CH	CH	Br	Cl	CN
CH	CH	CH	CH	Me	Br	CN
CH	CH	CH	CH	Cl	Br	CN
CH	CH	CH	CH	Br	Br	CN
CH	CH	CH	CH	Me	CN	CN
CH	CH	CH	CH	Cl	CN	CN
CH	CH	CH	CH	Br	CN	CN
CH	CH	CH	N	Me	CF_3	Me
CH	CH	CH	N	Cl	CF_3	Me
CH	CH	CH	N	Br	CF_3	Me
CH	CH	CH	N	Me	Cl	Me
CH	CH	CH	N	Cl	Cl	Me
CH	CH	CH	N	Br	Cl	Me
CH	CH	CH	N	Me	Br	Me
CH	CH	CH	N	Cl	Br	Me
CH	CH	CH	N	Br	Br	Me
CH	CH	CH	N	Me	CN	Me
CH	CH	CH	N	Cl	CN	Me
CH	CH	CH	N	Br	CN	Me
CH	CH	CH	N	Me	CF_3	F
CH	CH	CH	N	Cl	CF_3	F
CH	CH	CH	N	Br	CF_3	F
CH	CH	CH	N	Me	Cl	F
CH	CH	CH	N	Cl	Cl	F
CH	CH	CH	N	Br	Cl	F
CH	CH	CH	N	Me	Br	F
CH	CH	CH	N	Cl	Br	F
CH	CH	CH	N	Br	Br	F
CH	CH	CH	N	Me	CN	F
CH	CH	CH	N	Cl	CN	F
CH	CH	CH	N	Br	CN	F
CH	CH	CH	N	Me	CF_3	Cl
CH	CH	CH	N	Cl	CF_3	Cl

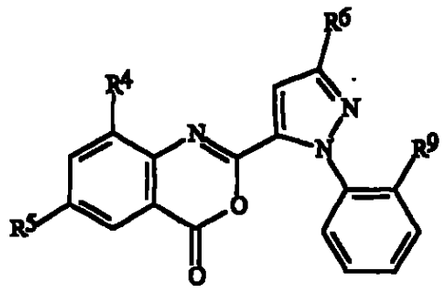
W	X	Y	Z	R^4	R^6	R^9
CH	CH	CH	N	Br	CF_3	Cl
CH	CH	CH	N	Me	Cl	Cl
CH	CH	CH	N	Cl	Cl	Cl
CH	CH	CH	N	Br	Cl	Cl
CH	CH	CH	N	Me	Br	Cl
CH	CH	CH	N	Cl	Br	Cl
CH	CH	CH	N	Br	Br	Cl
CH	CH	CH	N	Me	CN	Cl
CH	CH	CH	N	Cl	CN	Cl
CH	CH	CH	N	Br	CN	Cl
CH	CH	CH	N	Me	CF_3	Br
CH	CH	CH	N	Cl	CF_3	Br
CH	CH	CH	N	Br	CF_3	Br
CH	CH	CH	N	Me	Cl	Br
CH	CH	CH	N	Cl	Cl	Br
CH	CH	CH	N	Br	Cl	Br
CH	CH	CH	N	Me	Br	Br
CH	CH	CH	N	Cl	Br	Br
CH	CH	CH	N	Br	Br	Br
CH	CH	CH	N	Me	CN	Br
CH	CH	CH	N	Cl	CN	Br
CH	CH	CH	N	Br	CN	Br
CH	CH	CH	N	Me	CF_3	CN
CH	CH	CH	N	Cl	CF_3	CN
CH	CH	CH	N	Br	CF_3	CN
CH	CH	CH	N	Me	Cl	CN
CH	CH	CH	N	Cl	Cl	CN
CH	CH	CH	N	Br	Cl	CN
CH	CH	CH	N	Me	Br	CN
CH	CH	CH	N	Cl	Br	CN
CH	CH	CH	N	Br	Br	CN
CH	CH	CH	N	Me	CN	CN
CH	CH	CH	N	Cl	CN	CN
CH	CH	CH	N	Br	CN	CN
C-Cl	CH	CH	CH	Me	CF_3	Cl
C-F	CH	CH	CH	Me	CF_3	F
CH	CH	CH	CH	Me	CF_3	ethynyl

W	X	Y	Z	R^4	R^6	R^9
CH	CH	CH	CH	Me	CF_3	I
CH	CH	CH	CH	Me	CF_3	SO_2Me
C-Cl	CH	CH	CH	Cl	CF_3	Cl
C-F	CH	CH	CH	Cl	CF_3	F
CH	CH	CH	CH	Cl	CF_3	ethynyl
CH	CH	CH	CH	Cl	CF_3	I
CH	CH	CH	CH	Cl	CF_3	SO_2Me
C-Cl	CH	CH	CH	Me	Br	Cl
C-F	CH	CH	CH	Me	Br	F
CH	CH	CH	CH	Me	Br	ethynyl
CH	CH	CH	CH	Me	Br	I
CH	CH	CH	CH	Me	Br	SO_2Me
C-Cl	CH	CH	CH	Cl	Br	Cl
C-F	CH	CH	CH	Cl	Br	F
CH	CH	CH	CH	Cl	Br	ethynyl
CH	CH	CH	CH	Cl	Br	I
CH	CH	CH	CH	Cl	Br	SO_2Me
C-Cl	CH	CH	N	Me	CF_3	Cl
C-F	CH	CH	N	Me	CF_3	F
CH	CH	CH	N	Me	CF_3	ethynyl
CH	CH	CH	N	Me	CF_3	I
CH	CH	CH	N	Me	CF_3	SO_2Me
C-Cl	CH	CH	N	Cl	CF_3	Cl
C-F	CH	CH	N	Cl	CF_3	F
CH	CH	CH	N	Cl	CF_3	ethynyl
CH	CH	CH	N	Cl	CF_3	I
CH	CH	CH	N	Cl	CF_3	SO_2Me
C-Cl	CH	CH	N	Me	Br	Cl
C-F	CH	CH	N	Me	Br	F
CH	CH	CH	N	Me	Br	ethynyl
CH	CH	CH	N	Me	Br	I
CH	CH	CH	N	Me	Br	SO_2Me
C-Cl	CH	CH	N	Cl	Br	Cl
C-F	CH	CH	N	Cl	Br	F
CH	CH	CH	N	Cl	Br	ethynyl
CH	CH	CH	N	Cl	Br	I
CH	CH	CH	N	Cl	Br	SO_2Me

W	X	Y	Z	R^4	R^6	R^9
CH	N	CH	N	Me	CF_3	H
CH	N	CH	N	Me	CF_3	Me
CH	N	CH	N	Me	CF_3	Cl
CH	N	CH	N	Cl	CF_3	H
CH	N	CH	N	Cl	CF_3	Me
CH	N	CH	N	Cl	CF_3	Cl
CH	N	CH	N	Me	CN	H
CH	N	CH	N	Me	CN	Me
CH	N	CH	N	Me	CN	Cl
CH	N	CH	N	Cl	CN	H
CH	N	CH	N	Cl	CN	Me
CH	N	CH	N	Cl	CN	Cl
CH	N	CH	N	Me	Br	H
CH	N	CH	N	Me	Br	Me
CH	N	CH	N	Me	Br	Cl
CH	N	CH	N	Cl	Br	H
CH	N	CH	N	Cl	Br	Me
CH	N	CH	N	Cl	Br	Cl
CH	CH	N	N	Me	CF_3	H
CH	CH	N	N	Me	CF_3	Me
CH	CH	N	N	Me	CF_3	Cl
CH	CH	N	N	Cl	CF_3	H
CH	CH	N	N	Cl	CF_3	Me
CH	CH	N	N	Cl	CF_3	Cl
CH	CH	N	N	Me	CN	H
CH	CH	N	N	Me	CN	Me
CH	CH	N	N	Me	CN	Cl
CH	CH	N	N	Cl	CN	H
CH	CH	N	N	Cl	CN	Me
CH	CH	N	N	Cl	CN	Cl
CH	CH	N	N	Me	Br	H
CH	CH	N	N	Me	Br	Me
CH	CH	N	N	Me	Br	Cl
CH	CH	N	N	Cl	Br	H
CH	CH	N	N	Cl	Br	Me
CH	CH	N	N	Cl	Br	Cl
CH	CH	N	N	Me	CF_3	H

W	X	Y	Z	R^4	R^6	R^9
CH	CH	N	N	Me	CF_3	Me
CH	CH	N	N	Me	CF_3	Cl
CH	CH	N	N	Cl	CF_3	H
CH	CH	N	N	Cl	CF_3	Me
CH	CH	N	N	Cl	CF_3	Cl
CH	CH	N	N	Me	CN	H
CH	CH	N	N	Me	CN	Me
CH	CH	N	N	Me	CN	Cl
CH	CH	N	N	Cl	CN	H
CH	CH	N	N	Cl	CN	Me
CH	CH	N	N	Cl	CN	Cl
CH	CH	N	N	Me	Br	H
CH	CH	N	N	Me	Br	Me
CH	CH	N	N	Me	Br	Cl
CH	CH	N	N	Cl	Br	H
CH	CH	N	N	Cl	Br	Me
CH	CH	N	N	Cl	Br	Cl

TABLE 8



10b

R^4	R^5	R^6	R^9	R^4	R^5	R^6	R^9
CH_3	F	CF_3	Cl	Cl	Br	Cl	Br
CH_3	F	CF_3	Br	Cl	Br	Br	Cl
CH_3	F	Cl	Cl	Cl	Br	Br	Br
CH_3	F	Cl	Br	Cl	I	CF_3	Cl
CH_3	F	Br	Cl	Cl	I	CF_3	Br
CH_3	F	Br	Br	Cl	I	Cl	Cl
CH_3	Cl	CF_3	Cl	Cl	I	Cl	Br
CH_3	Cl	CF_3	Br	Cl	I	Br	Cl
CH_3	Cl	Cl	Cl	Cl	I	Br	Br

R^4	R^5	R^6	R^9
CH_3	Cl	Cl	Br
CH_3	Cl	Br	Cl
CH_3	Cl	Br	Br
CH_3	Br	CF_3	Cl
CH_3	Br	CF_3	Br
CH_3	Br	Cl	Cl
CH_3	Br	Cl	Br
CH_3	Br	Br	Cl
CH_3	Br	Br	Br
CH_3	I	CF_3	Cl
CH_3	I	CF_3	Br
CH_3	I	Cl	Cl
CH_3	I	Cl	Br
CH_3	I	Br	Cl
CH_3	I	Br	Br
CH_3	CF_3	CF_3	Cl
CH_3	CF_3	CF_3	Br
CH_3	CF_3	Cl	Cl
CH_3	CF_3	Cl	Br
CH_3	CF_3	Br	Cl
CH_3	CF_3	Br	Br
CH_3	Cl	Cl	Cl
Cl	F	CF_3	Cl
Cl	F	CF_3	Br
Cl	F	Cl	Cl
Cl	F	Cl	Br
Cl	F	Br	Cl
Cl	F	Br	Br
Cl	Cl	CF_3	Cl
Cl	Cl	CF_3	Br
Cl	Cl	Cl	Cl
Cl	Cl	Cl	Br
Cl	Cl	Br	Cl
Cl	Cl	Br	Br
Cl	Br	CF_3	Cl
Cl	Br	CF_3	Br
Cl	Br	Cl	Cl

R^4	R^5	R^6	R^9
Cl	CF_3	CF_3	Cl
Cl	CF_3	CF_3	Br
Cl	CF_3	Cl	Cl
Cl	CF_3	Cl	Br
Cl	CF_3	Br	Cl
Cl	CF_3	Br	Br
Cl	Cl	Cl	Cl
Br	F	CF_3	Cl
Br	F	CF_3	Br
Br	F	Cl	Cl
Br	F	Cl	Br
Br	F	Br	Cl
Br	F	Br	Br
Br	Cl	CF_3	Cl
Br	Cl	CF_3	Br
Br	Cl	Cl	Cl
Br	Cl	Cl	Br
Br	Cl	Br	Cl
Br	Cl	Br	Br
Br	Br	CF_3	Cl
Br	Br	CF_3	Br
Br	Br	Cl	Cl
Br	Br	Cl	Br
Br	Br	Br	Cl
Br	Br	Br	Br
Br	I	CF_3	Cl
Br	I	CF_3	Br
Br	I	Cl	Cl
Br	I	Cl	Br
Br	I	Br	Cl
Br	I	Br	Br
Br	CF_3	CF_3	Cl
Br	CF_3	CF_3	Br
Br	CF_3	Cl	Cl
Br	CF_3	Cl	Br
Br	CF_3	Br	Cl
Br	CF_3	Br	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, 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 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 214	65.0%
dodecylphenol polyethylene glycol ether	2.0%
sodium ligninsulfonate	4.0%
sodium silicoaluminate	6.0%
montmorillonite (calcined)	23.0%.

Example B

Granule

Compound 214	10.0%
attapulgite granules (low volatile matter, 0.71/0.30 mm; U.S.S. No. 25–50 sieves)	90.0%.

Example C

Extruded Pellet

Compound 214	25.0%
anhydrous sodium sulfate	10.0%
crude calcium ligninsulfonate	5.0%
sodium alkylnaphthalenesulfonate	1.0%
calcium/magnesium bentonite	59.0%.

Example D

Emulsifiable Concentrate

Compound 214	20.0%
blend of oil soluble sulfonates and polyoxyethylene ethers	10.0%
isophorone	70.0%.

Example E

Granule

Compound 214	0.5%
cellulose	2.5%
lactose	4.0%
cornmeal	93.0%.

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, forest, greenhouse, nursery, ornamentals, food and fiber, public and animal health, domestic and commercial structure, household, and stored product pests. These include larvae of the order Lepidoptera, such as armyworms, cutworms, loopers, and heliothines in the family Noctuidae (e.g., fall armyworm (*Spodoptera frugiperda* 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 (*Amyelois transitella* Walker), corn root webworm (*Crambus caligtnosellus* Clemens), sod webworm (*Herpetogramma licarsisalis* 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), pink bollworm (*Pectinophora gossyptella* 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 (*Blatella asahinai* Mizukubo), German cockroach (*Blattella germanica* Linnaeus), brownbanded cockroach (*Supella longipalpa* Fabricius), American cockroach (*Periplaneta americana* Linnaeus), brown cockroach (*Periplaneta brunnea* Burmeister), Madeira cockroach (*Leucophaea maderae* 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 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)); chafers and other beetles from the family Scaribaeidae (e.g., Japanese beetle (*Popillia japonica* Newman) and European chafer (*Rhizotrogus majalis* Razoumowsky)); 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 it includes: 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)); 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 Fulgoroidae 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 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 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., *Melanoplus 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* Nitzsch), dog biting louse (*Trichodectes canis* De Geer), fluff louse (*Goniocotes 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 Scutigeromorpha such as the house centipede (*Scutigera coleoptrata* Linnaeus). Activity also includes 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), *Cnaphalocrocis medinalis* Guenee (rice leaf roller), *Crambus caliginosellus* Clemens (corn root webworm), *Crambus teterrellus* Zincken (bluegrass webworm), *Cydia pomonella* Linnaeus (codling moth), *Earias insulana* Boisduval (spiny bollworm), *Earias 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: *Acyrthisiphon 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 spiraecola* Patch (spirea aphid), *Aulacorthum solani* Kaltenbach (foxglove aphid), *Chaetosiphon fragaefolii* Cockerell (strawberry aphid), *Diuraphis noxia* Kurdjumov/Mordvilko (Russian wheat aphid), *Dysaphis plantaginea* Passerini (rosy apple aphid), *Eriosoma lanigerum* Hausmann (woolly apple aphid), *Hyalopterus pruni* Geoffroy (mealy plum aphid), *Lipaphis erysimi* Kaltenbach (turnip aphid), *Metopolophium dirrhodum* Walker (cereal aphid), *Macrosiphum euphorbiae* Thomas (potato aphid), *Myzus persicae* Sulzer (peach-potato aphid, green peach aphid), *Nasonovia ribisnigri* Mosley (lettuce aphid), *Pemphigus* spp. (root aphids and gall aphids), *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); *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), *Macrolester quadrilineatus* Forbes (aster leafhopper), *Nephotettix cincticeps* Uhler (green leafhopper), *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, *Erythroneoura* spp. (grape leafhoppers); *Magicidada septendecim* Linnaeus (periodical cicada); *Icerya purchasi* Maskell (cottony cushion scale), *Quadraspidiotus perniciosus* Comstock (San Jose scale); *Planococcus citri* Risso (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), *Dysdercus suturellus* Herrich-Schäffer (cotton stainer), *Euchistus servus* Say (brown stink bug), *Euchistus variolarius* Palisot de Beauvois (one-spotted stink bug), *Graptosthetus* spp. (complex of seed bugs), *Leptoglossus corculus* 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 (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), *Scirthothrips 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 compositions of the present invention can further comprise a biologically effective amount of at least one additional biologically active compound or agent. 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, chlorfluazuron, 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, fenproximate, fenvalerate, fipronil, flonicamid, flucythrinate, tau-fluvalinate, flufenerim (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, thiosultap-sodium, tralomethrin, trichlorfon and triflumuron; fungicides such as acibenzolar, azoxystrobin, benomyl, blasticidin-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), diclocymet (S-2900), diclomezine, dicloran, difenoconazole, (*S*)-3,5-dihydro-5-methyl-2-(methylthio)-5-phenyl-3-(phenylamino)-4*H*-imidazol-4-one (RP 407213), dimethomorph, dimoxystrobin, diniconazole, diniconazole-M, dodine, edifenphos, epoxiconazole, famoxadone, fenamidone, fenarimol, fenbuconazole, fencaramid (SZX0722), fenpiclonil, fenpropidin, fenpropimorph, fentin acetate, fentin hydroxide, fluazinam, fludioxonil, flumetover (RPA 403397), flumorf/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 (AC 375839), myclobutanil, neo-asozin (ferric methanearsonate), nicobifen (BAS 510), orysastrobin, oxadixyl, penconazole, pencycuron, probenazole, prochloraz, propamocarb, propiconazole, proquinazid (DPX-KQ926), prothioconazole (JAU 6476), pyrifenox, pyraclostrobin, pyrimethanil, pyroquilon, quinoxyfen, spiroxamine, sulfur, tebuconazole, tetraconazole, thiabendazole, thifluzamide, thiophanate-methyl, thiram, tiadinil, triadimefon, triadimenol, 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, dienochlor, etoxazole, fenazaquin, fenbutatin oxide, fenpropathrin, fenpyroximate, hexythiazox, propargite, pyridaben and tebufenpyrad; and biological agents such as *Bacillus thuringiensis* including ssp. *aizawai* and *kurstaki*, *Bacillus thuringiensis* delta endotoxin, baculovirus, and entomopathogenic bacteria, virus and fungi.

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 include pyrethroids such as cypermethrin, cyhalothrin, cyfluthrin and 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) antagonists such as endosulfan, ethiprole and fipronil; insecticidal ureas such as flufenoxuron and triflumuron, juvenile hormone mimics such as diofenolan and pyriproxyfen; 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 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 an biologically effective amount of at least one additional invertebrate pest control compounds or agents 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 and protection of agronomic, horticultural and specialty crops, animal and human health is achieved 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 the control of foliar- and soil-inhabiting invertebrates and protection

of agronomic and/or nonagronomic crops, comprising contacting the invertebrates or their 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 a composition comprising at least one such compound and an effective amount of at least one additional biologically active compound or agent. 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 effective in delivery 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. Other methods of contact include application of a compound or a composition of the invention by direct and residual sprays, aerial sprays, seed coats, microencapsulations, systemic uptake, baits, eartags, boluses, foggers, fumigants, aerosols, dusts and many others.

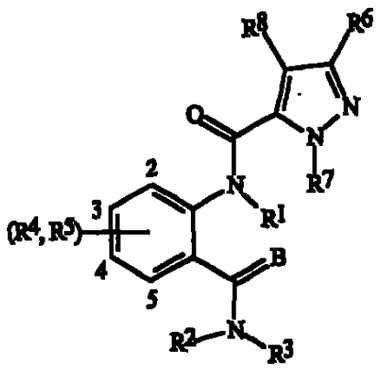
The compounds of this invention can be incorporated into baits that are consumed by the invertebrates or within devices such as traps and the like. Granules or baits comprising between 0.01–5% active ingredient, 0.05–10% moisture retaining agent(s) and 40–99% vegetable flour are effective in controlling 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 efficacy of methods of the invention for protecting plants from specific arthropod 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, *c* is cyclo, 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



R^1, R^5, and R^8 are H, except where indicated; B is O, except where indicated. "CN" is bonded through carbon, not nitrogen; for example "CN-Ph" specifies cyanophenyl, not isocyanophenyl

Compound	R^3	R^2	R^4, R^5	R^6	R^7	m.p. (°C)
1	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	CH_3	200–204
2 (Ex. 1)	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	Et	123–126
3	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_3	CH_3	233–235
4	*t*-Bu	H	2-Me	CF_3	Et	215–218
5	*i*-Pr	H	2-Me	CH_3	Ph	238–239
6	*i*-Pr	H	2-Me	CH_3	CH_3	206–208
7	*i*-Pr	H	2-Me	CH_3	CH_2CF_3	246–248
8	*i*-Pr	H	2-Cl	Et	CF_3	235–237
9	*i*-Pr	H	2-Me	CH_3	CH_3, R^8 is Cl	205–207
10	*i*-Pr	H	2-Me	CH_3	4-CF_3-Ph	256–258
11	*i*-Pr	H	2-Me	CH_3	2-CF_3-Ph	204–206
12	*t*-Bu	H	2-Me	CH_3	Ph	236–238
13	*i*-Pr	H	2-F	CH_3	Ph	227–229
14	*i*-Pr	H	5-F	CH_3	Ph	209–211
15	*i*-Pr	H	2-Cl	CH_3	Ph	233–234

Compound	R^3	R^2	R^4, R^5	R^6	R^7	m.p. (°C)
16	*i*-Pr	H	H	CH_3	Ph	215–217
17	*i*-Pr	H	2-NO_2	CH_3	Ph	236–237
18	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_3	Ph	240–242
19 (Ex. 2)	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	Ph	260–262
20	*i*-Pr	H	2-I	CH_3	Ph	250–251
21	*i*-Pr	H	2-I	CH_3	2-CF_3-Ph	251–253
22	H	H	2-Me	CH_3	Ph	253–255
23	Et	Et	2-Me	CH_3	Ph	182–184
24	*t*-Bu	H	2-Cl	CF_3	Ph	232–234
25	*i*-Pr	H	2-I	CF_3	Ph	271–273
26	*t*-Bu	H	2-I	CF_3	Ph	249–250
27	*i*-Pr	H	2-Me	CH_3	*t*-Bu	210–211
28	*i*-Pr	H	2-Br	CF_3	Ph	257–259
29	*i*-Pr	H	2-Br	CH_3	Ph	246–247
30	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2-pyridinyl	237–238
31	*i*-Pr	H	2,5-di-Cl	CF_3	Ph	>250
32	*i*-Pr, B is S	H	2-Me	CF_3	Ph	169–172
33	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2-Cl-Ph	208–209
34	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_3	2-Cl-Ph	234–235
35	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	4-Cl-Ph	289–290
36	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_3	4-Cl-Ph	276–278
37	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_3	2-pyridinyl	239–240
38	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2-pyrimidinyl	205–208
39	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2-(3-CH_3-pyridinyl)	183–187
40	*i*-Pr	H	2-Me	CF_2CF_3	Ph	231–232
41	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_2CF_3	Ph	206–207
42	*t*-Bu	H	2-Cl	CF_2CF_3	Ph	212–213
43	*i*-Pr	H	2-Br	CF_2CF_3	Ph	219–222
44	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	3-Cl-Ph	278–280
45	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_3	3-Cl-Ph	272–273
46	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2-F-Ph	217–218
47	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_3	2-F-Ph	220–221
48	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	4-F-Ph	269–270
49	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_3	4-F-Ph	279–280
52	*i*-Pr	H	2-CF_3	CF_3	Ph	247–249
53	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_3	*i*-Pr	255–258
54	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	3-F-Ph	277–278

Compound	R^3	R^2	R^4, R^5	R^6	R^7	m.p. (°C)
55	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_3	3-F-Ph	256–257
56	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2-CF_3-Ph	215–216
57	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_3	2-CF_3-Ph	230–231
58	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2-Br-Ph	207–208
59	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_3	2-Br-Ph	239–240
60	*i*-Pr	H	2-OCH_3	CF_3	Ph	215–216
61	*i*-Pr	H	5-Cl	CF_3	2-(3-CH_3-pyridinyl)	224–225
62	*i*-Pr	H	5-Me	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	179–181
63	*s*-Bu	H	2-Cl	CF_3	Ph	>240
64	*c*-Pr	H	2-Cl	CF_3	Ph	>240
65	Et	H	2-Cl	CF_3	Ph	>240
66	*t*-Bu	H	2-CF_3	CF_3	Ph	230–233
67	Et	H	2-CF_3	CF_3	Ph	246–249
68	$CH(CH_3)CH_2SCH_3$	H	2-CF_3	CF_3	Ph	215–217
69	$CH(CH_3)CH_2OCH_3$	H	2-CF_3	CF_3	Ph	220–223
70	*i*-Pr	H	5-Cl	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	230–233
71	*i*-Pr	H	5-Me	CF_3	2-thiazolyl	201-203
72	*i*-Pr	H	5-Me	CF_3	2-pyrazinyl	252-253
73	*i*-Pr	H	5-Me	CF_3	4-pyridinyl	224-228
74	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	*i*-Pr	236–243
75	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2-CH_3-Ph	211–212
76	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_3	2-CH_3-Ph	232–234
77	*i*-Pr	H	2-Br	CF_3	2-Cl-Ph	247–248
78	*t*-Bu	H	2-Me	CF_3	2-Cl-Ph	216–217
79 (Ex. 3)	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2-(3-CF_3-pyridinyl)	227–230
80	CH_2CH_2Cl	H	2-Cl	CF_3	Ph	237–242
81	$CH_2CH_2CH_2Cl$	H	2-Cl	CF_3	Ph	233–239
82	$CH(CH_3)CO_2CH_3$	H	2-Cl	CF_3	Ph	221–222
83	$CH(i\text{-Pr})CO_2CH_3$ (*S* configuration)	H	2-Cl	CF_3	Ph	212–213
84	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2,6-di-Cl-Ph	267–268
85	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_3	2,6-di-Cl-Ph	286–287
86	*i*-Pr	H	2-Me	Br	Ph	253–255
87	*i*-Pr	H	2-Cl	Br	Ph	247–248
88	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	*i*-Bu	205–210
89	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	CH_2Ph	235–237
90	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2-(3-CH_3O-pyridinyl)	221–222

Compound	R^3	R^2	R^4, R^5	R^6	R^7	m.p. (°C)
91	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	3-pyridinyl	260–261
92	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	4-quinolinyl	>260
93	*i*-Pr	H	2-Me	CN	2-(3-Cl-pyridinyl)	203–204
94	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2,4-di-F-Ph	245–246
95	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_3	2,4-di-F-Ph	252–253
96	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2-Et-Ph	207–209
97	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_3	2-Et-Ph	221–222
98	*i*-Pr	H	H	CF_3	2-Cl-Ph	206–207
99	*t*-Bu	H	H	CF_3	2-Cl-Ph	197–198
100	$CH(CH_3)CH_2OCH_3$	H	H	CF_3	2-Cl-Ph	145–148
101	$CH(CH_3)CH_2SCH_3$	H	H	CF_3	2-Cl-Ph	158–160
102	$CH(CH_3)CH_2SCH_3$	H	2-Cl	CF_3	Ph	184–186
103	$CH(CH_3)CH_2OCH_3$	H	2-Cl	CF_3	Ph	217–218
104	*n*-Pr	H	2-Cl	CF_3	Ph	247–248
105	*i*-Bu	H	2-Cl	CF_3	Ph	244–245
106	CH_3	H	2-Cl	CF_3	Ph	>250
107	*i*-Pr	Me	2-Cl	CF_3	Ph	193–194
108	$CH_2C{\equiv}CH$	H	2-Cl	CF_3	Ph	>250
109	$CH_2CH{=}CH_2$	H	2-Cl	CF_3	Ph	248–249
110	CH_2(2-furanyl)	H	2-Cl	CF_3	Ph	246–247
113	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	4-(3,5-di-Cl-pyridinyl)	239–242
114	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_3	4-(3,5-di-Cl-pyridinyl)	229–231
115	$CH(CH_3)CH_2SCH_3$	H	2-Me	CF_3	2-Cl-Ph	194–195
116	$CH(CH_3)CH_2OCH_3$	H	2-Me	CF_3	2-Cl-Ph	181–183
117	*s*-Bu	H	2-Me	CF_3	2-Cl-Ph	199–200
118	*c*-Pr	H	2-Me	CF_3	2-Cl-Ph	234–235
119	*n*-Pr	H	2-Me	CF_3	2-Cl-Ph	222–223
120	*i*-Bu	H	2-Me	CF_3	2-Cl-Ph	235–237
121	Me	H	2-Me	CF_3	2-Cl-Ph	242–243
122	*i*-Pr	Me	2-Me	CF_3	2-Cl-Ph	90–93
123	$CH_2C{\equiv}CH$	H	2-Me	CF_3	2-Cl-Ph	215–216
124	Et	H	2-Me	CF_3	2-Cl-Ph	228–229
125	$CH_2CH{=}CH_2$	H	2-Me	CF_3	2-Cl-Ph	227–228
126	CH_2(2-furanyl)	H	2-Me	CF_3	2-Cl-Ph	218–219
127	$CH(CH_3)CH_2SCH_3$	H	2-Me	CF_3	Ph	179–180
128	$CH(CH_3)CH_2OCH_3$	H	2-Me	CF_3	Ph	219–220
129	*s*-Bu	H	2-Me	CF_3	Ph	244–245

Compound	R^3	R^2	R^4, R^5	R^6	R^7	m.p. (°C)
130	*c*-Pr	H	2-Me	CF_3	Ph	>250
131	*n*-Pr	H	2-Me	CF_3	Ph	238–239
132	*t*-Bu	H	2-Me	CF_3	Ph	237–238
133	Me	H	2-Me	CF_3	Ph	263–265
134	*i*-Pr	Me	2-Me	CF_3	Ph	178–179
135	$CH_2C{\equiv}CH$	H	2-Me	CF_3	Ph	253–254
136	Et	H	2-Me	CF_3	Ph	244–245
137	$CH_2CH{=}CH_2$	H	2-Me	CF_3	Ph	240–241
138	CH_2(2-furanyl)	H	2-Me	CF_3	Ph	245–246
139	*i*-Pr	H	2-$OCHF_2$	CF_3	2-Cl-Ph	200–201
140	*i*-Pr	H	2-OCH_3	CF_3	2-Cl-Ph	206–207
141	*i*-Pr	H	2-I	CF_3	2-Cl-Ph	253–256
142	*i*-Pr	H	2-Me	Br	2-Cl-Ph	147–150
143	*i*-Pr	H	2-Cl	Br	2-Cl-Ph	246–247
144	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2-CH_3O-Ph	218–219
145	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_3	2-CH_3O-Ph	243–244
146	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	1-isoquinolinyl	252–253
147	$CH(CH_3)CH_2SCH_3$	H	2-Cl	CF_3	2-Cl-Ph	217–218
148	$CH(CH_3)CH_2OCH_3$	H	2-Cl	CF_3	2-Cl-Ph	207–208
149	*s*-Bu	H	2-Cl	CF_3	2-Cl-Ph	216–217
150	*c*-Pr	H	2-Cl	CF_3	2-Cl-Ph	261–262
151	*n*-Pr	H	2-Cl	CF_3	2-Cl-Ph	231–232
152	*t*-Bu	H	2-Cl	CF_3	2-Cl-Ph	255–256
153	Me	H	2-Cl	CF_3	2-Cl-Ph	233–235
154	*i*-Pr	Me	2-Cl	CF_3	2-Cl-Ph	127–128
155	$CH_2C{\equiv}CH$	H	2-Cl	CF_3	2-Cl-Ph	226–227
156	Et	H	2-Cl	CF_3	2-Cl-Ph	244–246
157	$CH_2CH{=}CH_2$	H	2-Cl	CF_3	2-Cl-Ph	235–236
158	CH_2(2-furanyl)	H	2-Cl	CF_3	2-Cl-Ph	207–208
160	*i*-Pr	H	$C{\equiv}CH$	CF_3	2-Cl-Ph	228–230
161	*i*-Pr	H	2-Cl	$C{\equiv}CH$	2-Cl-Ph	219–222
162	*i*-Pr	H	2-Me	H	H, R^8 is CH_3	220–223
163	*i*-Pr	H	2-Me	CH_3	Ph, R^8 is Cl	209–210
164	*i*-Pr, B is S	H	2-Cl	CF_3	Ph	169–174
165	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2,6-di-F-Ph	223–225
166	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2-Cl-6-F-Ph	203–206
167	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_3	2-Cl-6-F-Ph	218–221

Compound	R^3	R^2	R^4, R^5	R^6	R^7	m.p. (°C)
168	*i*-Pr	H	2-Me-4-Br	CF_3	2-F-Ph	232–233
169	*t*-Bu	H	2-Cl	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	250–251
170		H	2-Cl	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	>250
171	Et	Et	2-Cl	CF_3	2-Cl-Ph	252–253
172	Me	Me	2-Cl	CF_3	2-Cl-Ph	234–235
173	Et	Et	2-Me	CF_3	2-Cl-Ph	237–238
174	Me	Me	2-Me	CF_3	2-Cl-Ph	225–226
176	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_3	2-pyrazinyl	242–243
177	*t*-Bu	H	2-Me-4-Br	CF_3	2-Cl-Ph	>260
178	$CH(CH_3)CH_2OCH_3$	H	2-Me	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	176–177
179	$CH(CH_3)CH_2SCH_3$	H	2-Me	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	196–197
180	$CH(CH_3)CH_2OCH_3$	H	2-Cl	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	197–198
181	$CH(CH_3)CH_2SCH_3$	H	2-Cl	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	202–203
182	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2-I-Ph	221–222
183	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_3	2-I-Ph	238–240
184	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2-(HC≡C)-Ph	215–217
185	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_3	2-(HC≡C)-Ph	244–246
186	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2-Cl-4-F-Ph	203–205
187	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_3	2-Cl-4-F-Ph	218–219
188	Et	Et	2-Me	CF_3	2-Cl-Ph	243–247
189	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2,6-di-Me-Ph	259–260
190	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_3	2,6-di-Me-Ph	268–269
191	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2,6-di-Cl-4-CN-Ph	*
192	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2-CN-Ph	225–235
193	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2-(CF_3O)-Ph	214–215
194	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_3	2-(CF_3O)-Ph	223–224
195	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2-Br-4-F-Ph	202–203
196	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_3	2-Br-4-F-Ph	222–223
197	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2-(3-Me-pyrazinyl)	205–207
198	Me	H	2-Cl	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	215–220
199	CH_2C≡CH	H	2-Cl	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	197–198
200	Me	H	2-Me	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	193–196
201	Et	H	2-Me	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	204–206
202	CH_2C≡CH	H	2-Me	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	177–178
203	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	4-(8-Cl-quinolinyl)	>250
204	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	4-(2-Me-quinolinyl)	>250

Compound	R^3	R^2	R^4, R^5	R^6	R^7	m.p. (°C)
205	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_3	4-(2-Me-quinolinyl)	>250
206	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	4-(7-Cl-quinolinyl)	>250
207	*i*-Pr	H	2,4-Br_2	CF_3	2-Cl-Ph	233–234
208	*i*-Pr	H	2-Br	Br	2-Cl-Ph	255–258
209	Me	H	2-Me	Br	2-Cl-Ph	236–237
210	*t*-Bu	H	2-Cl	Br	2-Cl-Ph	260–261
211	Et	H	2-Me	Br	2-Cl-Ph	254–255
212	*t*-Bu	H	2-Me	Br	2-Cl-Ph	259–260
213	*c*-Bu	H	2-Cl	CN	2-(3-Cl-pyridinyl)	177–180
214 (Ex. 4, 5)	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	237–239
215	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	4-(6-Cl-quinolinyl)	>250
216	Me	Me	2-Me	CF_3	4-(6-Cl-quinolinyl)	>250
218	*i*-Pr	H	2-Cl	CN	2-(3-Cl-pyridinyl)	195–200
219	*t*-Bu	H	2-Cl	CN	2-(3-Cl-pyridinyl)	>250
220	Et	H	2-Cl	CN	2-(3-Cl-pyridinyl)	200–205
221	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_3	2-(3-Me-pyrazinyl)	225–230
222	*t*-Bu	H	2-Cl	CF_3	2-(3-Me-pyrazinyl)	235–240
223	Et	H	2-Cl	CF_3	2-(3-Me-pyrazinyl)	210–220
224	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	3-(2-Cl-pyridinyl)	*
225	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_3	2,3-di-Cl-Ph	217–219
226	*t*-Bu	H	2-Cl	CF_3	2,3-di-Cl-Ph	254–256
227	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2,3-di-Cl-Ph	208–209
228	*t*-Bu	H	2-Me	CF_3	2,3-di-Cl-Ph	232–233
229	*t*-Bu	H	2-Me-4-Br	Br	2-Cl-Ph	239–241
230	Me	H	2-Me-4-Br	Br	2-Cl-Ph	150–152
231	Et	H	2-Me-4-Br	Br	2-Cl-Ph	223–225
232	*i*-Pr	H	2-Me-4-Br	Br	2-Cl-Ph	197–198
233	Me	H	2-Me	CF_3	2-F-Ph	245–247
234	$CH_2C{\equiv}CH$	H	2-Me	CF_3	2-F-Ph	222–227
235	Me	Me	2-Cl	CF_3	2-Cl-Ph	234–236
236	$CH_2C{\equiv}CH$	H	2-Me-4-Br	Br	2-Cl-Ph	187–188
237	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_3	2-(3-Me-pyridinyl)	224–225
238	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	230–233
239	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2-pyrazinyl	252–253
240	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2-thiazolyl	201–203
241	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	4-pyridinyl	224–228
242	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	249–250

Compound	R^3	R^2	R^4, R^5	R^6	R^7	m.p. (°C)
243	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	Ph, R^8 is CH_3	246–248
244	Me	Me	2-Me	CF_3	2-Cl-Ph	234–235
245	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	$CH{=}CHCH_3$	225–228
246	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2-Cl-6-Me-Ph	
247	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_3	2-Cl-6-Me-Ph	
248	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_3	4-CN-Ph	*
249	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_3	2,6-di-Cl-4-CN-Ph	*
250	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_3	2-Cl-4-CN-Ph	*
251	*i*-Pr	H	2-Cl	CN	Ph	*
252	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	4-CN-Ph	271–272
253	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	3-CN-Ph	263–264
254	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2-Cl-4-CN-Ph	*
255	*i*-Pr	H	2-Me	CN	Ph	*
256	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_3	3-CN-Ph	*
257	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2-Me-4-F-Ph	204-206
258	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_3	2-Me-4-F-Ph	212-213
259	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2,4-di-Me-Ph	189–190
260	*t*-Bu	H	2-Me	CF_3	2,4-di-Me-Ph	197–198
261	*t*-Bu	H	2-Cl	CF_3	2,4-di-Me-Ph	234–235
262	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	*n*-Bu, R^8 is Cl	95–98
263	Me	H	2-Cl	CF_3	4-(7-Cl-quinolinyl)	>250
264	Et	H	2-Cl	CF_3	4-(7-Cl-quinolinyl)	>250
265	$CH_2CH{=}CH_2$	H	2-Cl	CF_3	4-(7-Cl-quinolinyl)	>250
266	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_3	4-(8-Cl-quinolinyl)	>250
267	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2-(3-CN-pyridinyl)	237–239
268	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	1-(6-Cl-isoquinolinyl)	>250
269	*t*-Bu	H	2-Me	CF_3	1-(6-Cl-isoquinolinyl)	227–229
270	Me	Me	2-Me	CF_3	1-(6-Cl-isoquinolinyl)	>250
271	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2-Cl-4-CN-6-Me-Ph	*
272	*i*-Pr	H	2-Me-4-Br	Br	2-Cl-Ph	187–188
273	$CH_2CH(OCH_3)_2$	H	2-Me	CF_3	2-Cl-Ph	205–207
274	$CH_2CH(OCH_3)_2$	Me	2-Me	CF_3	2-Cl-Ph	185–190
275	$CH_2CH_2CH(OCH_3)_2$	H	2-Me	CF_3	2-Cl-Ph	85–90
276	Me	H	2-Me	CF_3	2,6-di-Cl-Ph	280-282
277	Et	H	2-Me	CF_3	2,6-di-Cl-Ph	274-275
278	*t*-Bu	H	2-Me	CF_3	2,6-di-Cl-Ph	285-286
279	*t*-Bu	H	2-Cl	CF_3	2,6-di-Cl-Ph	290-291

Compound	R^3	R^2	R^4, R^5	R^6	R^7	m.p. (°C)
280	*i*-Pr	H	2-Me	H	2-Cl-Ph	*
281	*i*-Pr	H	2-Me	H	2-Me-Ph	*
282	*i*-Pr	H	2-Me	H	2-F-Ph	*
283	*i*-Pr	H	2-Me	Br	2-(3-Cl-pyridinyl)	206–209
284	CH_2CH_2CN	H	2-Me	CF_3	2-Cl-Ph	189–195
285	*i*-Pr	H	2-Me	CN	2-Cl-Ph	*
286	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2-(3-CH_3O-pyrazinyl)	195–200
287	*i*-Pr	H	2-Me	Br	2,6-di-Cl-Ph	265-267
288	*t*-Bu	H	2-Me	Br	2,6-di-Cl-Ph	282-284
289	*i*-Pr	H	2-Cl	Br	2,6-di-Cl-Ph	277-279
290	*t*-Bu	H	2-Cl	Br	2,6-di-Cl-Ph	296-298
291	*i*-Pr	H	2-Me	Br	2-Cl-4-F-Ph	236-238
292	*t*-Bu	H	2-Me	Br	2-Cl-4-F-Ph	249-250
293	*i*-Pr	H	2-Cl	Br	2-Cl-4-F	176-177
294	*t*-Bu	H	2-Cl	Br	2-Cl-4-F-Ph	257-258
295	*i*-Pr	H	2-I	Br	2-Cl-4-F	227-229
296	*c*-Bu	H	2-Cl	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	230–231
297	*i*-Pr	H	2-Cl	Br	2-(3-Cl-pyridinyl)	231–234
298	*t*-Bu	H	2-Cl	Br	2-(3-Cl-pyridinyl)	245–248
299	Et	H	2-Cl	Br	2-(3-Cl-pyridinyl)	219–222
300	Et	H	2-Me	Br	2-(3-Cl-pyridinyl)	217–220
301	*t*-Bu	H	2-Me	Br	2-(3-Cl-pyridinyl)	237–240
302	CH_2CN	H	2-Me	Br	2-(3-Cl-pyridinyl)	227–229
303	*t*-Bu	H	2-Me	CN	2-(3-Cl-pyridinyl)	215–225
304	*c*-Bu	H	2-Me	CN	2-(3-Cl-pyridinyl)	105–115
305	*c*-Bu	H	2-Me	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	187-190
306	*c*-pentyl	H	2-Me	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	190–195
307	*s*-Bu	H	2-Me	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	170–180
308	*c*-pentyl	H	2-Cl	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	215–222
309	*s*-Bu	H	2-Cl	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	210–220
313	*i*-Pr	H	2-Me	Cl	2-(3-Cl-pyridinyl)	204–206
314	*t*-Bu	H	2-Me	Cl	2-(3-Cl-pyridinyl)	210–213
315	*t*-Bu	H	2-Cl	Cl	2-(3-Cl-pyridinyl)	237–239
316	*i*-Pr	H	2-Cl	Cl	2-(3-Cl-pyridinyl)	159–162
317	$CH(CH_3)_2CH_2CH_3$	H	2-Me	CN	2-(3-Cl-pyridinyl)	165–175
318	*c*-hexyl	H	2-Cl	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	250–260
319	$CH(CH_3)_2CH_2CH_3$	H	2-Cl	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	200–210

Compound	R^3	R^2	R^4, R^5	R^6	R^7	m.p. (°C)
320	*i*-Pr	H	2,4-di-Me	CF_3	2-Cl-Ph	239–240
321	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2-Cl-5-CN-Ph	*
322	*i*-Pr	H	2-Me	H	2-(3-Cl-pyridinyl)	111–115
323	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2-CO_2Me-Ph	
324	*i*-Pr	H	2-Me-4-Br	CF_3	2,6-di-Cl-Ph	230–233
325	*t*-Bu	H	2-Me-4-Br	CF_3	2,6-di-Cl-Ph	>250
326	Me	H	2-Me-4-Br	CF_3	2,6-di-Cl-Ph	228–230
327	CH_2CN	H	2-Me-4-Br	CF_3	2,6-di-Cl-Ph	228–230
328	*i*-Pr	H	2,4-di-Cl	CF3	2-Cl-Ph	223–224
329	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2-Cl-4-CF_3-6-Cl-Ph	206–207
330	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	5-(1,3-di-Me-4-Cl-pyrazolyl)	231-232
331	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2-(4,6-di-Me-pyrimidinyl)	220–222
332	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_3	2-(4,6-di-Me-pyrimidinyl)	152–154
333	*t*-Bu	H	2-Me	CF_3	2-(4,6-di-Me-pyrimidinyl)	124–127
334	*t*-Bu	H	2-Cl	CF_3	2-(4,6-di-Me-pyrimidinyl)	179–182
335	*i*-Pr	H	4-I	CF_3	2-Cl-Ph	218–219
336	*i*-Pr	H	2-Me-4-OCH_3	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	187–188
337	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2-F-4-Cl-5-(*i*-PrO)-Ph	214–216
338	CH_2CN	H	2-Me	Cl	2-(3-Cl-pyridinyl)	190–195
339	Et	H	2-Cl	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	217–219
340	*i*-Pr	H	2-Me-4-Br	CF_3	2,3-di-Cl-Ph	>250
341	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2,5-di-Cl-Ph	>250
342	*i*-Pr	H	2-Cl-4-Br	CF_3	2,3-di-Cl-Ph	251–253
343	CH_2CN	H	2-Cl	CF_3	2,3-di-Cl-Ph	185–190
344	$CH_2CH_2SCH_2CH_3$	H	2-Me	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	197–200
345	$CH_2CH_2CH_2SCH_3$	H	2-Me	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	185–190
346	CH_2(2-furanyl)	H	2-Me	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	210–215
347	$CH_2C(=CH_2)CH_3$	H	2-Me	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	225–229
348	$CH_2CH_2OCH_3$	H	2-Me	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	215–218
349	$CH_2CH_2CH_2OH$	H	2-Me	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	210–212
350	CH_2CH_2Cl	H	2-Me	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	206–216
351	CH_2CH_2OH	H	2-Me	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	217–220
352	$CH(CH_3)CH_2OH$	H	2-Me	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	110–115
353	$CH_2CH(Br)CH_2Br$	H	2-Me	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	217–220
354	$CH_2CO_2CH_3$	H	2-Me	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	>250
355	$CH_2CH(OH)CH_2OH$	H	2-Me	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	>250

Compound	R^3	R^2	R^4, R^5	R^6	R^7	m.p. (°C)
356	$CH_2CH_2CH_2Cl$	H	2-Me	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	207–212
357	$CH(CH_2OH)CH_2CH_3$	H	2-Me	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	173–176
358	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2-(5-CF_3-pyridinyl)	270–275
359	Et	H	2-Me	CF_3	2-(3,6-di-Me-pyrazinyl)	210–215
360	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2-(3,6-di-Me-pyrazinyl)	215–220
361	*t*-Bu	H	2-Me	CF_3	2-(3,6-di-Me-pyrazinyl)	265–270
362	Et	H	2-Cl	CF_3	2-(3,6-di-Me-pyrazinyl)	214–217
363	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_3	2-(3,6-di-Me-pyrazinyl)	215–218
364	*i*-Pr	H	2-Me	OCH_3	2-Cl-Ph	137-140
365	*i*-Pr	H	2-Cl	OCH_3	2-Cl-Ph	155-158
366	*i*-Pr	H	2-Me	Me	2-Cl-Ph	151-154
367	*i*-Pr	H	2-Cl	Me	2,6-di-Cl-Ph	242-244
368	$CH_2CH(OH)CH_3$	H	2-Me	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	123–125
369	$CH_2CH(OH)CH_2CH_3$	H	2-Me	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	175–180
370	CH_2CN	H	2,4-di-Br	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	142–143
371	*c*-Pr	H	2,4-di-Br	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	213–214
372	CH_2CN	H	2,4-di-Cl	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	201–202
373	*i*-Pr	H	2,6-di-Me	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	204–205
374	*t*-Bu	H	2,6-di-Me	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	242–243
375	*t*-Bu	H	2-Me	CF_3	2-(5-CF_3-pyridinyl)	220–230
376	$C(CH_3)_2CH_2OH$	H	2-Me	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	205–210
377	CH_2CH_2F	H	2-Me	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	127–130
378	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2-(4-Me-pyrimidinyl)	196–197
379	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_3	2-(4-Me-pyrimidinyl)	208–210
380	*t*-Bu	H	2-Me	CF_3	2-(4-Me-pyrimidinyl)	180–182
381	*t*-Bu	H	2-Cl	CF_3	2-(4-Me-pyrimidinyl)	182–184
382	*s*-Bu	H	2-Me	CF_3	2-(3-Et-pyrazinyl)	160–165
383	Et	H	2-Me	CF_3	2-(3-Et-pyrazinyl)	185–190
384	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2-(3-Et-pyrazinyl)	180–183
385	$CH_2CF_2CF_3$	H	2-Cl	CF_3	2-Cl-Ph	258–260
386	*t*-Bu	H	2-Me	CF_3	2-(3-Et-pyrazinyl)	180–185
387	CH_2CF_3	H	2-Cl	CF_3	2-Cl-Ph	262–264
388	CH_2CN	H	2-Me-4-Br	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	192–193
389	$CH(CH_3)CH_2OH$	H	2-Me	CF3	2-Cl-Ph	203-205
390	*i*-Pr	H	2-Me	Cl	2-Cl-Ph	207-209
391	*i*-Pr	H	2-Cl	Cl	2-Cl-Ph	236-237
392	*i*-Pr	H	2-Me	I	2-Cl-Ph	225-226

Compound	R^3	R^2	R^4, R^5	R^6	R^7	m.p. (°C)
393	*i*-Pr	H	2-Cl	I	2-Cl-Ph	251-253
394	$CH(CH_3)CH_2Cl$	H	2-Me	CF_3	2-Cl-Ph	212–214
395	H	H	2-Me	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	217–220
396	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_3	4-(5,6-di-Me-pyrimidinyl)	218-220
397	*t*-Bu	H	2-Cl	CF_3	4-(5,6-di-Me-pyrimidinyl)	212–214
398	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_3	4-(2,5,6-tri-Me-pyrimidinyl)	162–164
399	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	4-(5,6-di-Me-pyrimidinyl)	162–164
400	$CH_2CH(OH)CH_3$	H	2-Me	CF_3	2-Cl-Ph	207–209
401	H	H	2-Me	CF_3	2-Cl-Ph	230–232
402	$CH_2CH(Cl)CH_3$	H	2-Me	CF_3	2-Cl-Ph	230–232
403	CH_2CH_2CN	H	2-Cl	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	215–217
404	CH_2CH_2F	H	2-Cl	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	212–214
405	CH_2CH_2CN	H	2-Cl	CF_3	2-Cl-Ph	*
406	*i*-Pr	H	2-Me-4-Br	CN	2-(3-Cl-pyridinyl)	*
407	CH_2CN	H	2-Me-4-CF_3	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	211–213
408	*i*-Pr	H	2-Me	CF3	2,5-di-F-Ph	179–181
409	*i*-Pr	H	2,4-di-Br	CN	2-(3-Cl-pyridinyl)	*
410	*t*-Bu	H	2,4-di-Br	CN	2-(3-Cl-pyridinyl)	145–147
411	Me	H	2,4-di-Br	CN	2-(3-Cl-pyridinyl)	165–168
412	Et	H	2,4-di-Br	CN	2-(3-Cl-pyridinyl)	179–181
413	Me	H	2-Me-4-Br	Me	2-(3-Cl-pyridinyl)	141–143
414	*t*-Bu	H	2-Me-4-Br	Me	2-(3-Cl-pyridinyl)	161–163
415	*i*-Pr	H	2-Me-4-Br	Me	2-(3-Cl-pyridinyl)	141–143
416	Et	H	2-Me-4-Br	Me	2-(3-Cl-pyridinyl)	161–163
417	*i*-Pr	H	2-Me	Me	2-(3-Cl-pyridinyl)	193–195
418	Me	H	2-Me	Me	2-(3-Cl-pyridinyl)	194–196
419	*i*-Pr	H	2-Me-4-Cl	CN	2-(3-Cl-pyridinyl)	188–190
420	*t*-Bu	H	2-Me-4-Cl	CN	2-(3-Cl-pyridinyl)	148–151
421	Me	H	2-Me-4-Cl	CN	2-(3-Cl-pyridinyl)	182–184
422	Me	H	2-Me	Br	2-(3-Cl-pyridinyl)	210–212
423	H	H	2-Cl	CF_3	2-Cl-Ph	203–205
424	H	H	2-Me-4-Br	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	243–245
425	*t*-Bu	H	2-Me	CF_3	5-(1,3-di-Me-4-Cl-pyrazolyl)	220-221
426	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_3	5-(1,3-di-Me-4-Cl-pyrazolyl)	264-266

Compound	R^3	R^2	R^4, R^5	R^6	R^7	m.p. (°C)
427	*t*-Bu	H	2-Cl	CF_3	5-(1,3-di-Me-4-Cl-pyrazolyl)	231-232
428	CH_2CN	H	2-Br-4-Me	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	149–150
429	*i*-Pr	H	2-Me-4-Cl	Cl	2-Cl-Ph	180–181
430	*i*-Pr	H	2-Me-4-Br	Br	2,6-di-Cl-Ph	238–239
431	*i*-Pr	H	2-Cl-4-Me	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	170–171
432	*t*-Bu	H	2-Cl-4-Me	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	167–169
433	Me	H	2-Cl-4-Me	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	162–164
434	H	H	2-Me-4-Br	Br	2-(3-Cl-pyridinyl)	235–237
435	Me	H	5-Cl	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	207–208
436	CH_2CN	H	5-Cl	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	178–179
437	Me	H	5-Me	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	166–167
438	CH_2CN	H	5-Me	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	191–192
439	H	H	2-Me-4-Br	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	243–244
440	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	4-pyrimidinyl	
441	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_3	4-pyrimidinyl	
442	*t*-Bu	H	2-Me	CF_3	4-pyrimidinyl	
443	*t*-Bu	H	2-Cl	CF_3	4-pyrimidinyl	
444	*i*-Pr	H	2,3-di-Me	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	173–175
445	*t*-Bu	H	2,3-di-Me	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	149–150
446	Me	H	2,3-di-Me	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	164–166
447	H	H	2,3-di-Me	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	201–203
448	H	H	2-Cl-4-Br	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	240–242
449	H	H	2-Cl-4-Me	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	223–225
450	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	4-(5-Cl-pyrimidinyl)	
451	*t*-Bu	H	2-Me	CF_3	4-(5-Cl-pyrimidinyl)	
452	*t*-Bu	H	2-Cl	CF_3	4-(5-Cl-pyrimidinyl)	
453	*c*-Pr	H	2-Cl	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	224–228
454	CH_2CN	H	2-Me-4-Br	Br	2-(3-Cl-pyridinyl)	232–234
455	CH_2CN	H	2-Me-4-I	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	221–222
456	Me	H	2,4-di-Cl	CF_3	2-Cl-Ph	232–233
457	Et	H	2,4-di-Cl	CF_3	2-Cl-Ph	247–248
458	*t*-Bu	H	2,4-di-Cl	CF_3	2-Cl-Ph	223–224
459	CH_2CN	H	2,4-di-Cl	CF_3	2-Cl-Ph	229–231
460	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	5-(1-Me-pyrazolyl)	240-241
461	*t*-Bu	H	2-Me	CF_3	5-(1-Me-pyrazolyl)	233-234
462	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_3	5-(1-Me-pyrazolyl)	247-248

Compound	R^3	R^2	R^4, R^5	R^6	R^7	m.p. (°C)
463	*t*-Bu	H	2-Cl	CF_3	5-(1-Me-pyrazolyl)	262-263
464	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	4-(2,6-di-Me-5-Cl-pyrimidinyl)	
465	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_3	4-(2,6-di-Me-5-Cl-pyrimidinyl)	
466	*t*-Bu	H	2-Me	CF_3	4-(2,6-di-Me-5-Cl-pyrimidinyl)	
467	*t*-Bu	H	2-Cl	CF_3	4-(2,6-di-Me-5-Cl-pyrimidinyl)	
468	Et	H	2-Me	Cl	2-(3-Cl-pyridinyl)	220-221
469	Me	H	2-Me	Cl	2-(3-Cl-pyridinyl)	217–218
470	$CH_2C{=}CH$	H	2,4-di-Br	Cl	2-(3-Cl-pyridinyl)	199–201
471	$CH_2C{=}CH$	H	2-Me-4-Cl	Cl	2-(3-Cl-pyridinyl)	219–221
472	H	H	2-Me-4-Cl	Cl	2-(3-Cl-pyridinyl)	231–233
473	H	H	2,4-di-Cl	Cl	2-(3-Cl-pyridinyl)	245–247
474	$CH_2C{=}CH$	H	2,4-di-Cl	Cl	2-(3-Cl-pyridinyl)	166–168
475	H	H	2-Me	Cl	2-(3-Cl-pyridinyl)	243–244
476	H	H	2-Me-4-I	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	241–242
477	CH_2CN	H	2-Me-4-Cl	Br	2-(3-Cl-pyridinyl)	225–226
478	$CH_2C{=}CH$	H	2-Me-4-Br	Cl	2-(3-Cl-pyridinyl)	218–220
479	H	H	2-Me-4-Br	Cl	2-(3-Cl-pyridinyl)	224–225
480	H	H	2,4-di-Br	Cl	2-(3-Cl-pyridinyl)	250–252
481	*i*-Pr	H	2-Me-4-Cl	CF_3	2-(3-Me-pyridinyl)	228–229
482	Me	H	2-Me-4-Cl	CF_3	2-(3-Me-pyridinyl)	226–227
483	*t*-Bu	H	2-Me	CF_3	5-(1-Me-4-Cl-pyrazolyl)	216-217
484	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	5-(1-Me-4-Cl-pyrazolyl)	220-221
485	*i*-Pr	H	2-Me-4-($HOCH_2$)	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	199–201
486	$CH_2C{=}CH$	H	2-Me-4-Cl	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	200–202
487	*i*-Pr, B is S	H	2-Me-4-Br	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	214–217
488	*i*-Pr	H	2-Me-4-CO_2Me	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	204-206
489	*i*-Pr	H	2-Me-4-CONHMe	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	168-170
490	$CH(CH_3)Ph$	H	H	CF_3	Me	212-214
491	$CH(CH_3)Ph$	H	H	CF_3	Et	202-203
492	$CH_2CH_2N(i\text{-}Pr)$	H	2-Me	CF_3	2-Cl-Ph	188-190

Compound	R^3	R^2	R^4, R^5	R^6	R^7	m.p. (°C)
494	*i*-Pr	H	2-Me-4-Br	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	197-198
495	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2-$CH_2NHC(=O)CF_3$-Ph	*
496	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2-CH_2NH_2-Ph HCl	*
497 (Ex. 6)	*i*-Pr	H	2-Me-4-Cl	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	196-197
498	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2,4-di-Cl-5-OCH_2C=CH-Ph	246-249
499	*t*-Bu	H	2-Me-4-Cl	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	223-225
500 (Ex. 7)	Me	H	2-Me-4-Cl	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	148-150
501	*i*-Pr	H	2,4-di-Br	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	192-193
502	*t*-Bu	H	2,4-di-Br	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	246-247
505	$CH_2CH_2OCH_2CH_2OH$	H	2-Me	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	132-135
506	Me	H	2,4-di-Br	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	162-163
507	$OCH(CH_3)_2$	H	2-Cl	CF_3	2-Cl-Ph	218-219
508	$OCH(CH_3)_2$	H	2-Cl	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	205-206
509	$OCH(CH_3)_2$	H	2-Me	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	210-211
510	$OCH(CH_3)_2$	H	2-Me	CF_3	2-Cl-Ph	196-198
511	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2-CONHMe-Ph	*
512	Et	H	2,4-di-Br	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	188-189
513	*i*-Pr	H	2,4-di-Cl	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	200-201
514	*t*-Bu	H	2,4-di-Cl	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	170-172
515	Me	H	2,4-di-Cl	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	155-157
516	Et	H	2,4-di-Cl	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	201-202
517	*t*-Bu	H	2-Me-4-Br	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	247-248
518	Et	H	2-Me-4-Br	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	192-193
519	*i*-Pr	H	2-Me-4-F	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	179-180
520	*i*-Pr	H	2-Me-4-Br	Br	2-(3-Cl-pyridinyl)	185-187
521	*i*-Pr	H	2-Me-4-CF_3	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	235-236
522	Et	H	2-Me-4-CF_3	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	216-217
523	*i*-Pr	H	2-Me-4-I	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	188-189
524	*t*-Bu	H	2-Me-4-CF_3	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	148-149
525	Me	H	2-Me-4-Br	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	208-210
526	*i*-Pr	H	2-Br-4-Me	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	127-128
527	*t*-Bu	H	2-Br-4-Me	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	159-160
528	Et	H	2-Br-4-Me	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	224-225
529	Me	H	2-Br-4-Me	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	208-209
530 (Ex. 10)	*i*-Pr	H	2-Me-4-Cl	Br	2-(3-Cl-pyridinyl)	159-161

Compound	R^3	R^2	R^4, R^5	R^6	R^7	m.p. (°C)
531 (Ex. 11)	Me	H	2-Me-4-Cl	Br	2-(3-Cl-pyridinyl)	162-164
532	*t*-Bu	H	2-Me-4-Cl	Br	2-(3-Cl-pyridinyl)	159-161
533	*i*-Pr	H	2,4-di-Br	Br	2-(3-Cl-pyridinyl)	162-163
534	Me	H	2,4-di-Br	Br	2-(3-Cl-pyridinyl)	166-168
535	*t*-Bu	H	2,4-di-Br	Br	2-(3-Cl-pyridinyl)	210-212
536	*i*-Pr	H	2,4-di-Cl	Br	2-(3-Cl-pyridinyl)	188-190
537	Me	H	2,4-di-Cl	Br	2-(3-Cl-pyridinyl)	179-180
538	Me	H	2-Me-4-Br	Br	2-(3-Cl-pyridinyl)	147-149
539	*i*-Pr	H	2-Cl-4-Br	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	200-202
540	*t*-Bu	H	2-Cl-4-Br	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	143-145
541	Me	H	2-Cl-4-Br	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	171-173
542	Me	H	2-Me-4-Br	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	222-223
543 (Ex. 8)	*i*-Pr	H	2-Me-4-Cl	Cl	2-(3-Cl-pyridinyl)	142-144
544 (Ex. 9)	Me	H	2-Me-4-Cl	Cl	2-(3-Cl-pyridinyl)	175-177
545	*t*-Bu	H	2-Me-4-Cl	Cl	2-(3-Cl-pyridinyl)	163-165
546	*i*-Pr	H	2-Me-4-Br	Cl	2-(3-Cl-pyridinyl)	152-153
547	Me	H	2-Me-4-Br	Cl	2-(3-Cl-pyridinyl)	140-141
548	*t*-Bu	H	2-Me-4-Br	Br	2-(3-Cl-pyridinyl)	215-221
549	Me	H	2-Me-4-I	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	199-200
550	*i*-Pr	H	2,4-di-Br	Cl	2-(3-Cl-pyridinyl)	197-199
551	Me	H	2,4-di-Br	Cl	2-(3-Cl-pyridinyl)	188-190
552	*t*-Bu	H	2,4-di-Br	Cl	2-(3-Cl-pyridinyl)	194-196
553	Et	H	2,4-di-Br	Cl	2-(3-Cl-pyridinyl)	192-194
554	*i*-Pr	H	2,4-di-Cl	Cl	2-(3-Cl-pyridinyl)	197-199
555	Me	H	2,4-di-Cl	Cl	2-(3-Cl-pyridinyl)	205-206
556	*t*-Bu	H	2,4-di-Cl	Cl	2-(3-Cl-pyridinyl)	172-173
557	Et	H	2,4-di-Cl	Cl	2-(3-Cl-pyridinyl)	206-208
558	Et	H	2-Me-4-Cl	Cl	2-(3-Cl-pyridinyl)	199-200
559	Et	H	2-Me-4-Cl	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	163-164
560	Et	H	2-Me-4-I	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	199-200
561	*t*-Bu	H	2-Me-4-I	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	242-243
562	Et	H	2-Me-4-Cl	Br	2-(3-Cl-pyridinyl)	194-195
563	Me	H	2-Me-4-F	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	213-214
564	Et	H	2-Me-4-F	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	212-213
565	*t*-Bu	H	2-Me-4-F	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	142-143
566	Me	H	2-Me-4-F	Br	2-(3-Cl-pyridinyl)	214-215
567	Et	H	2-Me-4-F	Br	2-(3-Cl-pyridinyl)	204-205

Compound	R^3	R^2	R^4, R^5	R^6	R^7	m.p. (°C)
568	*i*-Pr	H	2-Me-4-F	Br	2-(3-Cl-pyridinyl)	206-208
569	Et	H	2-Me-4-Br	Cl	2-(3-Cl-pyridinyl)	192-194
570	*i*-Pr	H	2-Me-4-F	Cl	2-(3-Cl-pyridinyl)	184-186
571	Me	H	2-Me-4-F	Cl	2-(3-Cl-pyridinyl)	180-182
572	Et	H	2-Me-4-F	Cl	2-(3-Cl-pyridinyl)	163-165
573	*t*-Bu	H	2-Me-4-Br	Cl	2-(3-Cl-pyridinyl)	224-225
574	*t*-Bu	H	2-Me-4-F	Br	2-(3-Cl-pyridinyl)	124-125
575	Et	H	2,4-di-Br	Br	2-(3-Cl-pyridinyl)	196-197
576	Me	H	2,4-di-Cl	Br	2-(3-Cl-pyridinyl)	245-246
577	Et	H	2,4-di-Cl	Br	2-(3-Cl-pyridinyl)	214-215
578	Et	H	2-Me-4-Br	Br	2-(3-Cl-pyridinyl)	194-196
579	Me	H	2-Me-4-I	Br	2-(3-Cl-pyridinyl)	229-230
580	*i*-Pr	H	2-Me-4-I	Br	2-(3-Cl-pyridinyl)	191-192
581	Me	H	2-Me-4-CF_3	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	249-250
582	Me	H	2-Me-4-I	Cl	2-(3-Cl-pyridinyl)	233-235
583	Et	H	2-Me-4-I	Cl	2-(3-Cl-pyridinyl)	196-197
584	*i*-Pr	H	2-Me-4-I	Cl	2-(3-Cl-pyridinyl)	189-190
585	*t*-Bu	H	2-Me-4-I	Cl	2-(3-Cl-pyridinyl)	228-229
586	Me	H	2-Me-4-Cl	I	2-(3-Cl-pyridinyl)	208-209
587	*i*-Pr	H	2-Me-4-Cl	I	2-(3-Cl-pyridinyl)	183-184
588	H	H	2-Me-4-Cl	I	2-(3-Cl-pyridinyl)	228-230
589	Me	H	2-Me-4-Cl	Br	2-Cl-4-F-Ph	250-251
590	H	H	2-Me-4-Cl	Br	2-Cl-4-F-Ph	229-229
591	*i*-Pr	H	2-Me-4-Cl	Br	2-Cl-4-F-Ph	189-190
592	*t*-Bu	H	2-Me-4-Cl	Br	2-Cl-4-F-Ph	247-249
593	*i*-Pr	H	2-Me-4-NO_2	CF_3	2-Cl-Ph	*
594	Ph	H	2-Me-4-Cl	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	243-244
595	2-Me-Ph	H	2-Me-4-Cl	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	249-251
596	*i*-Pr	H	2-Me-4-NO_2	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	170-172
597	*i*-Pr	H	2-Me-4-NO_2	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	*
598	Me, B is S	H	2-Me	CF_3	2-Cl-Ph	164-167
599	*i*-Pr	H	2-NO_2	CF_3	2-Cl-Ph	*
600	*i*-Pr	H	2-Me-4-Cl	$OCHF_2$	2-Cl-Ph	177-179
601	Me	Me	2,4-di-Br	Cl	2-(3-Cl-pyridinyl)	151-152
602	$CH(CH_3)CH_2OCH_3$	H	2,4-di-Br	Cl	2-(3-Cl-pyridinyl)	162-163
603	$CH(CH_3)CH_2SCH3$	H	2,4-di-Br	Cl	2-(3-Cl-pyridinyl)	174-175
604	$CH(CH_3)CH_2OH$	H	2,4-di-Br	Cl	2-(3-Cl-pyridinyl)	148-149

Compound	R^3	R^2	R^4, R^5	R^6	R^7	m.p. (°C)
605	*i*-Pr, R1 is Me	H	2-Me	Br	2-(3-Cl-pyridinyl)	223-225
606	*i*-Pr, R1 is Me	H	2-Me	Cl	2-(3-Cl-pyridinyl)	223-225
607	*i*-Pr, R1 is Me	H	2-Me	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	218-219
608	*i*-Pr, B is S	H	2-Me-4-Cl	Br	2-(3-Cl-pyridinyl)	231-235
609	$N(CH_3)_2$	H	2,4-di-Br	Cl	2-(3-Cl-pyridinyl)	149-151
611	$N(Me)_2$	H	2-Me-4-Cl	Br	2-(3-Cl-pyridinyl)	185-188
612	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_3	5-(1-Me-4-Cl-pyrazolyl)	221-222
613	*t*-Bu	H	2-Cl	CF_3	5-(1-Me-4-Cl-pyrazolyl)	217-218
614	$CH(CH_3)CH_2CO_2Et$	H	2,4-di-Br	Cl	2-(3-Cl-pyridinyl)	113-115
615	2-pyridinyl	H	2-Me-4-Br	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	244-245
616	2-(3-Me-pyridinyl)	H	2-Me-4-Br	CF_3	2-(3-Me-pyridinyl)	182-183
619	Me, B is S	H	2-Me-4-Cl	Br	2-(3-Cl-pyridinyl)	110-113
620	Me	Me	2-Me-4-Br	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	207-208
621	Et	Et	2-Me-4-Br	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	189-190
622	2-pyridinyl	H	2-Me-4-Cl	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	233-234
623	2-(3-Me-pyridinyl)	H	2-Me-4-Cl	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	202-203
624	Et	Et	2,4-di-Cl	Cl	2-(3-Cl-pyridinyl)	197-198
625	Me	Me	2,4-di-Cl	Cl	2-(3-Cl-pyridinyl)	142-143
626	$CH(CH_3)CH_2SCH_3$	H	2,4-di-Cl	Cl	2-(3-Cl-pyridinyl)	185-186
627	Et	Et	2,4-di-Br	Cl	2-(3-Cl-pyridinyl)	209-210
628	*i*-Pr	Me	2-Me-4-Br	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	133-135
629	Me	Me	2,4-di-Br	Br	2-(3-Cl-pyridinyl)	185-187
630	Et	Et	2,4-di-Br	Br	2-(3-Cl-pyridinyl)	204-205
631	$CH(CH_3)CH_2SCH_3$	H	2,4-di-Br	Br	2-(3-Cl-pyridinyl)	178-179
632	Et	H	2-Me-4-Cl	$OCHF_2$	2-(3-Cl-pyridinyl)	209-211
633	*i*-Pr	H	2-Me-4-Cl	$OCHF_2$	2-(3-Cl-pyridinyl)	179-181
634	Me	H	2-Me-4-Br	$OCHF_2$	2-(3-Cl-pyridinyl)	190-192
635	Et	H	2-Me-4-Cl	OEt	2-Cl-Ph	163-165
636	*i*-Pr	H	2-Me-4-Cl	OEt	2-Cl-Ph	173-175
637	Me	H	2-Me-4-Br	OEt	2-Cl-Ph	155-158
638	Et	Me	2,4-di-Br	Br	2-(3-Cl-pyridinyl)	181-183
639	Et	Me	2,4-di-Cl	Cl	2-(3-Cl-pyridinyl)	162-163
640	Et	Me	2-Me-4-Br	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	174-175
641	Me	Me	2,4-di-Cl	Br	2-(3-Cl-pyridinyl)	216-218
642	Et	Et	2,4-di-Cl	Br	2-(3-Cl-pyridinyl)	190-191
643	$CH(CH_3)CH_2SCH_3$	H	2,4-di-Cl	Br	2-(3-Cl-pyridinyl)	182-183
644	Et	Me	2,4-di-Cl	Br	2-(3-Cl-pyridinyl)	165-167

Compound	R^3	R^2	R^4, R^5	R^6	R^7	m.p. (°C)
645	Et	H	2-Me-4-NO_2	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	*
646	Me	Me	2-Me-4-NO_2	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	*
647	$CH_2CH{=}CH_2$	H	2-Me-4-NO_2	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	*
648	*n*-Pr	H	2-Me-4-NO_2	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	*
649	$CH(CH_3)CH_2SCH_3$	H	2-Me-4-NO_2	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	*
650	Me	H	2-Me-4-NO_2	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	*
651	*t*-Bu	H	2-Me-4-NO_2	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	*
652	$CH_2CH_2N(Me)_2$	H	2-Me-4-NO_2	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	193-195
653	$CH_2CH_2N(Me)_3^+ I^-$	H	2-Me-4-NO2	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	>250
655	$N(CH_3)_2$	H	2,4-di-Cl	Cl	2-(3-Cl-pyridinyl)	146-148
656	$N(CH_3)_2$	H	2,4-di-Br	Br	2-(3-Cl-pyridinyl)	162-164
657	$N(CH_3)_2$	H	2,4-di-Cl	Br	2-(3-Cl-pyridinyl)	208-209
658	Et	H	2-Me-4-Cl	OCH_2CF_3	2-Cl-Ph	184-186
659	*i*-Pr	H	2-Me-4-Cl	OCH_2CF_3	2-Cl-Ph	196-198
660	Me	H	2-Me-4-Br	OCH_2CF_3	2-Cl-Ph	220-223
661	$N(CH_3)_2$	H	2-Me-4-NO2	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	*
662	H	H	2-Me-4-Cl	Br	2-(3-Cl-pyridinyl)	240-242
663	*n*-Pr	*n*-Pr	2-Me-4-Br	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	201-202
664	*n*-Pr	H	2-Me-4-Br	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	188-190
665	Et	Et	2-Cl	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	242-243
666	*n*-Pr	*n*-Pr	2,4-di-Cl	Cl	2-(3-Cl-pyridinyl)	242-243
667	*n*-Pr	H	2,4-di-Cl	Cl	2-(3-Cl-pyridinyl)	218-219
668	$CH_2CO_2CH_2CH_3$	Me	2-Me-4-Br	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	227-228
669	$CH_2CO_2CH_2CH_3$	Me	2,4-di-Cl	Br	2-(3-Cl-pyridinyl)	176-177
670	$CH_2CO_2CH_2CH_3$	Me	2,4-di-Br	Cl	2-(3-Cl-pyridinyl)	198-199
671	$CH_2CO_2CH_3$	H	2-Me-4-Br	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	141-142
672	$N(CH_3)_2$	H	2,4-di-Cl	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	136-137
673	Me	Me	2,4-di-Cl	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	225-227
674	Et	Et	2,4-di-Cl	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	228-229
675	$CH_2CO_2CH_2CH_3$	Me	2,4-di-Cl	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	219-220
676	Me	H	2-Me-4-Cl	CF_3	5-(1-Me-4-Cl-pyrazolyl)	239-241
677	*i*-Pr	H	2-Me-4-Cl	CF_3	5-(1-Me-4-Cl-pyrazolyl)	252-254
678	*i*-Pr	H	2-Me-4-Br	OEt	2-(3-Cl-pyridinyl)	208-211
679	Me	H	2-Me-4-Br	OEt	2-(3-Cl-pyridinyl)	212-215
680	*i*-Pr	H	2-Me-4-Cl	OEt	2-(3-Cl-pyridinyl)	191-193
681	Et	H	2-Me-4-Cl	OEt	2-(3-Cl-pyridinyl)	207-209
682	*i*-Pr	H	2-Me-4-Br	OCH_2CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	213-215

Compound	R^3	R^2	R^4, R^5	R^6	R^7	m.p. (°C)
683	Me	H	2-Me-4-Br	OCH_2CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	206-208
684	*i*-Pr	H	2-Me-4-Cl	OCH_2CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	211-213
685	Et	H	2-Me-4-Cl	OCH_2CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	205-207
686 (Ex. 12)	Me	H	2-Me-4-Cl	OCH_2CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	195-197
687	Et	H	2-Me-4-Br	OCH_2CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	208-211
688	*t*-Bu	H	2-Me-4-Br	OCH_2CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	213-216
689	*i*-Pr	H	2-Me-4-Br	CF_3	5-(1-Me-4-Cl-pyrazolyl)	256-258
690	*t*-Bu	H	2-Me-4-Br	CF_3	5-(1-Me-4-Cl-pyrazolyl)	254-256
691	Me	Me	2,4-di-Br	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	228-229
692	*i*-Pr	H	2-Me-4-Cl	OCF_2CHF_2	2-(3-Cl-pyridinyl)	189-192
693	Et	H	2-Me-4-Cl	OCF_2CHF_2	2-(3-Cl-pyridinyl)	189-192
694	Me	H	2-Me-4-Cl	OCF_2CHF_2	2-(3-Cl-pyridinyl)	162-165
695	*i*-Pr	H	2-Me-4-Br	OCF_2CHF_2	2-(3-Cl-pyridinyl)	185-188
696	Et	H	2-Me-4-Br	OCF_2CHF_2	2-(3-Cl-pyridinyl)	195-198
697	Me	H	2-Me-4-Br	OCF_2CHF_2	2-(3-Cl-pyridinyl)	164-167
698	Me	Me	2-Cl-4-Br	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	238-239
699	Et	Me	2-Cl-4-Br	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	216-217
700	H	H	H	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	
701	Et	H	2-Me-4-Br	CF_3	5-(1-Me-4-Cl-pyrazolyl)	249-251
702	*i*-Pr	H	2,4-di-Cl	OCH_2CF3	2-(3-Cl-pyridinyl)	232-235
703	Me	H	2,4-di-Cl	OCH_2CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	192-195
704	Me	Me	2,4-di-Cl	OCH_2CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	132-135
705	*i*-Pr	H	2,4-di-Br	OCH_2CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	225-227
706	Me	H	2,4-di-Br	OCH_2CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	206-208
707	Me	Me	2,4-di-Br	OCH_2CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	175-177
708	Me	H	2-Cl-4-Br	Br	2-(3-Cl-pyridinyl)	226-227
709	Me	Me	2-Cl-4-Br	Br	2-(3-Cl-pyridinyl)	237-238
710	Me	H	2-Cl-4-Br	Cl	2-(3-Cl-pyridinyl)	228-229
711	Me	Me	2-Cl-4-Br	Cl	2-(3-Cl-pyridinyl)	236-237
712	$CH_2C(Me)_2CH_2N$-$(Me)_2$	H	2-Me	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	197-200
713	Me	H	2-Me-4-Br	CF_3	5-(1-Me-4-Cl-pyrazolyl)	242-244
714	Et	H	2-Me-4-Cl	CF_3	5-(1-Me-4-Cl-pyrazolyl)	252-254
715	*t*-Bu	H	2-Me-4-Cl	CF_3	5-(1-Me-4-Cl-pyrazolyl)	259-260
716	*i*-Pr	H	2,4-di-Cl	$OCBrF_2$	2-(3-Cl-pyridinyl)	220-222
717	Me	H	2,4-di-Cl	$OCBrF_2$	2-(3-Cl-pyridinyl)	188-191
718	Me	Me	2,4-di-Cl	$OCBrF_2$	2-(3-Cl-pyridinyl)	203-205

Compound	R^3	R^2	R^4, R^5	R^6	R^7	m.p. (°C)
719	Me	H	2-Me-4-Cl	$OCHF_2$	2-(3-Cl-pyridinyl)	210-212
720	*i*-Pr	H	2-Me-4-Cl	$OCBrF_2$	2-(3-Cl-pyridinyl)	194-196
721	Me	H	2-Me-4-Cl	$OCBrF_2$	2-(3-Cl-pyridinyl)	181-183
722	Me	H	3,4-di-F	Cl	2-(3-Cl-pyridinyl)	202-203
723	Me	Me	3,4-di-F	Cl	2-(3-Cl-pyridinyl)	251-252
724	Me	Me	2-Me-4-F	Cl	2-(3-Cl-pyridinyl)	242-243
725	Me	Me	2-Cl-4-F	Br	2-(3-Cl-pyridinyl)	245-246
726	Me	H	2-Cl-4-F	Br	2-(3-Cl-pyridinyl)	217-218
727	*i*-Pr	H	2-Cl-4-F	Br	2-(3-Cl-pyridinyl)	168-169
728	Me	Me	2-Cl-4-F	Cl	2-(3-Cl-pyridinyl)	239-240
729	Me	H	2-Cl-4-F	Cl	2-(3-Cl-pyridinyl)	248-249
730	*i*-Pr	H	2-Cl-4-F	Cl	2-(3-Cl-pyridinyl)	169-170
731	Me	Me	2-Cl-4-F	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	215-216
732	Me	H	2-Cl-4-F	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	219-220
733	Me	Me	2-Br-4-F	Br	2-(3-Cl-pyridinyl)	235-236
734	Me	H	2-Br-4-F	Br	2-(3-Cl-pyridinyl)	238-239
735	*i*-Pr	H	2-Br-4-F	Br	2-(3-Cl-pyridinyl)	236-237
736	Me	Me	2-Br-4-F	Cl	2-(3-Cl-pyridinyl)	246-247
737	Me	H	2-Br-4-F	Cl	2-(3-Cl-pyridinyl)	233-234
738	*i*-Pr	H	2-Br-4-F	Cl	2-(3-Cl-pyridinyl)	153-154
739	*i*-Pr	H	2-Me-4-Cl	$OCHMe_2$	2-(3-Cl-pyridinyl)	208-210
740	Me	H	2-Me-4-Cl	$OCHMe_2$	2-(3-Cl-pyridinyl)	207-210
741	*i*-Pr	H	2,4-di-Cl	$OCHMe_2$	2-(3-Cl-pyridinyl)	187-191
742	Me	H	2,4-di-Cl	$OCHMe_2$	2-(3-Cl-pyridinyl)	*
743	Me	Me	2-Br-4-F	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	191-192
744	Me	H	2-Br-4-F	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	228-229
745	*i*-Pr	H	2-Br-4-F	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	224-226
746	Me	Me	2-Br-4-Cl	Br	2-(3-Cl-pyridinyl)	188-189
747	Me	H	2-Br-4-Cl	Br	2-(3-Cl-pyridinyl)	248-249
748	*i*-Pr	H	2-Br-4-Cl	Br	2-(3-Cl-pyridinyl)	252-253
749	Me	Me	2-Br-4-Cl	Cl	2-(3-Cl-pyridinyl)	147-148
750	Me	H	2-Br-4-Cl	Cl	2-(3-Cl-pyridinyl)	249-250
751	*i*-Pr	H	2-Br-4-Cl	Cl	2-(3-Cl-pyridinyl)	239-240
752	Me	Me	2-Br-4-Cl	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	200-201
753	Me	H	2-Br-4-Cl	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	158-159
754	*i*-Pr	H	2-Br-4-Cl	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	250-250
755	Me	Me	2-Me-4-Cl	Cl	2-(3-Cl-pyridinyl)	232-233

Compound	R^3	R^2	R^4, R^5	R^6	R^7	m.p. (°C)
756	Me	H	2-CF_3	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	218-220
757	*i*-Pr	H	2-CF_3	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	242-246
758	Me	Me	2-CF_3	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	239-244
759	Me	Me	2-Me-4-Cl	Br	2-(3-Cl-pyridinyl)	210-211
760	Me	Me	2,4-di-Me	Cl	2-(3-Cl-pyridinyl)	223-224
761	Me	Me	2,4-di-Me	Br	2-(3-Cl-pyridinyl)	240-241
762	Me	H	2-F	Br	2-(3-Cl-pyridinyl)	215-216
763	*i*-Pr	H	2-F	Br	2-(3-Cl-pyridinyl)	213-215
764	*i*-Pr	H	2-CF_3-4-Cl	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	254-256
765	Me	Me	2-CF_3-4-Cl	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	229-231
766	Me	H	2-CF_3-4-Cl	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	235-237
767	Me	H	2,4-di-Cl	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl), R^8 is Cl	225-226
768	*i*-Pr	H	2,4-di-Cl	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl), R^8 is Cl	230-232
769	Me	Me	2,4-di-Cl	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl), R^8 is Cl	194-196
770	*i*-Pr	H	2-Me-4-Cl	CF_3	3-isoxazolyl	255-257
771	Me	H	2,4-di-F	Br	2-(3-Cl-pyridinyl)	197-198
772	Me	Me	2,4-di-F	Br	2-(3-Cl-pyridinyl)	218-222
773	Me	H	2-F	Cl	2-(3-Cl-pyridinyl)	185-187
774	Me	H	2-F-4-Cl	Br	2-(3-Cl-pyridinyl)	203-204
775	Me	Me	2-F-4-Cl	Br	2-(3-Cl-pyridinyl)	226-227
776	*i*-Pr	H	2-F-4-Cl	Br	2-(3-Cl-pyridinyl)	207-208
777	Me	H	2-F-4-Cl	Cl	2-(3-Cl-pyridinyl)	211-212
778	Me	Me	2-F, 4-Cl	Cl	2-(3-Cl-pyridinyl)	237-238
779	*i*-Pr	H	2-Me-4-CN	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	*
780	H	H	2-F-4-Cl	Cl	2-(3-Cl-pyridinyl)	116-117
781	Me	H	2,4-di-F	Cl	2-(3-Cl-pyridinyl)	159-160
782	Me	Me	2,4-di-F	Cl	2-(3-Cl-pyridinyl)	225-226
783	*i*-Pr	H	2,4-di-F	Cl	2-(3-Cl-pyridinyl)	201-202
784	H	H	2,4-di-F	Cl	2-(3-Cl-pyridinyl)	128-129
785	Et	H	2-Me-4-Cl	CF_3	5-(1-CH_2CF_3-pyrazolyl)	172-174
786	Me	H	2-Me-4-Cl	CF_3	5-(1-CH_2CF_3-pyrazolyl)	192-194
787	Me	H	2,4-di-Cl	F	2-(3-Cl-pyridinyl)	*
788	Me	H	2-F	OCH_2CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	202-203
789	Me	Me	2-F	OCH_2CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	178-179

Compound	R^3	R^2	R^4, R^5	R^6	R^7	m.p. (°C)
790	*i*-Pr	H	2-F	OCH_2CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	161-162
791	Me	H	2-F-4-Br	Br	2-(3-Cl-pyridinyl)	209-210
792	Me	Me	2-F-4-Br	Br	2-(3-Cl-pyridinyl)	225-226
793	*i*-Pr	H	2-F-4-Br	Br	2-(3-Cl-pyridinyl)	208-209
794	Me	H	2-F-4-Br	Cl	2-(3-Cl-pyridinyl)	209-210
795	Me	Me	2-F-4-Br	Cl	2-(3-Cl-pyridinyl)	244-245
796	Me	Me	2-F-4-Br	Cl	2-(3-Cl-pyridinyl)	207-208
797	Me	H	2-F-4-Br	OCH_2CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	210-211
798	Me	Me	2-F-4-Br	OCH_2CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	204-206
799	*i*-Pr	H	2,4-di-Cl	CF_3	3-(4-Cl-5-Me-isoxazolyl)	204-205
800	Me	H	2,4-di-Cl	CF_3	3-(4-Cl-5-Me-isoxazolyl)	131-132
801	*i*-Pr	H	2-Me-4-Cl	CF_3	3-(4-Cl-5-Me-isoxazolyl)	188-189
802	Me	H	2-Me-4-Cl	CF_3	3-(4-Cl-5-Me-isoxazolyl)	210-211
803	*i*-Pr	H	2,4-di-Cl	CF_3	3-(4-Cl-isoxazolyl)	212-213
804	*i*-Pr	H	2-Me-4-Cl	CF_3	3-(4-Cl-isoxazolyl)	232
805	Me	H	2-Me-4-Cl	CF_3	3-(4-Cl-isoxazolyl)	190-191
806	Me	H	2,4-di-Cl	CF_3	3-(4-Cl-isoxazolyl)	209-210
807	*i*-Pr	H	4-Cl	CF_3	3-(4-Cl-isoxazolyl)	241-242
808	*i*-Pr	H	2,4-di-Cl	CF_3	5-(1-CH_2CF_3-pyrazolyl)	212-214
809	H	H	2,4-di-Cl	F	2-(3-Cl-pyridinyl)	*
810	*i*-Pr	H	2,4-di-Cl	F	2-(3-Cl-pyridinyl)	*
811	Me	Me	2,4-di-Cl	F	2-(3-Cl-pyridinyl)	*
812	H	H	2-Me-4-Cl	F	2-(3-Cl-pyridinyl)	*
813	*i*-Pr	H	2-Me-4-Cl	F	2-(3-Cl-pyridinyl)	*
814	Me	H	2-Me-4-Cl	F	2-(3-Cl-pyridinyl)	*
815	Me	Me	2-Me-4-Cl	F	2-(3-Cl-pyridinyl)	*
816	Me	H	2,4-di-Cl	CF_3	5-(1-Me-4-Cl-pyrazolyl)	242-244
817	Et	H	2,4-di-Cl	CF_3	5-(1-Me-4-Cl-pyrazolyl)	266-268
818	*i*-Pr	H	2,4-di-Cl	CF_3	5-(1-Me-4-Cl-pyrazolyl)	241-243
819	Me	Me	2,4-di-Cl	CF_3	5-(1-Me-4-Cl-pyrazolyl)	202-204
820	*t*-Bu	H	2,4-di-Cl	CF_3	5-(1-Me-4-Cl-pyrazolyl)	128-131
821	Me	H	2,4-di-Cl	CF_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	*
822	H	H	2-F-4-Br	Br	2-(3-Cl-pyridinyl)	151-152
823	H	H	2-Cl-4-F	Cl	2-(3-Cl-pyridinyl)	133-134
824	Me	H	2,4-di-F	F	2-(3-Cl-pyridinyl)	166-167
825	H	H	2-F-4-Br	Cl	2-(3-Cl-pyridinyl)	148-149
826	H	H	2-Br-4-Cl	Br	2-(3-Cl-pyridinyl)	134-136

Compound	R^3	R^2	R^4, R^5	R^6	R^7	m.p. (°C)
827	Me	Me	2,4-di-F	F	2-(3-Cl-pyridinyl)	211-212
828	H	H	2,4-di-F	F	2-(3-Cl-pyridinyl)	115-117
829	*i*-Pr	H	2,4-di-F	F	2-(3-Cl-pyridinyl)	157-158
830	*i*-Pr	H	2-Cl-4-I	Cl	2-(3-Cl-pyridinyl)	192-195
831	*i*-Pr	H	2,4-di-Cl	OCH_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	191-194
832	Me	H	2,4-di-Cl	OCH_3	2-(3-Cl-pyridinyl)	143-145
833	Me	H	2-Me-4-Cl	Br	2-(3-Cl-5-Br-pyridinyl)	216-219
834	Me	H	2-F	F	2-(3-Cl-pyridinyl)	217-218
835	Me	H	2-Cl-4-F	F	2-(3-Cl-pyridinyl)	207-208
836	Me	Me	2-Cl-4-F	F	2-(3-Cl-pyridinyl)	221-222
837	*i*-Pr	H	2-C-4-F	F	2-(3-Cl-pyridinyl)	166-167
838	H	H	2-Cl-4-F	F	2-(3-Cl-pyridinyl)	133-134
839	Me	H	2-F-4-I	Br	2-(3-Cl-pyridinyl)	216-217
840	Me	Me	2-F-4-I	Br	2-(3-Cl-pyridinyl)	218-219
841	*i*-Pr	H	2-F-4-I	Br	2-(3-Cl-pyridinyl)	217-218
842	H	H	2,4-di-F	Br	2-(3-Cl-pyridinyl)	178-179
843	Me	H	2-I-4-F	F	2-(3-Cl-pyridinyl)	217-218
844	Me	Me	2-I-4-F	F	2-(3-Cl-pyridinyl)	238-239
845	H	H	2-Me-4-Cl	CF_3	2-(3-F-pyridinyl)	*
846	Me	H	2-Me-4-Cl	CF_3	2-(3-F-pyridinyl)	*
847	Me	Me	2-Me-4-Cl	CF_3	2-(3-F-pyridinyl)	*
848	*i*-Pr	H	2-Me-4-Cl	CF_3	2-(3-F-pyridinyl)	*
849	H	H	2,4-di-Cl	CF_3	2-(3-F-pyridinyl)	*
850	Me	Me	2,4-di-Cl	CF_3	2-(3-F-pyridinyl)	*
851	*i*-Pr	H	2,4-di-Cl	CF_3	2-(3-F-pyridinyl)	*
852	H	H	2,4-di-Cl	Br	2-(3-F-pyridinyl)	*
853	Me	H	2,4-di-Cl	Br	2-(3-F-pyridinyl)	*
854	Me	Me	2,4-di-Cl	Br	2-(3-F-pyridinyl)	*
855	*i*-Pr	H	2,4-di-Cl	Br	2-(3-F-pyridinyl)	*
856	H	H	2-Me-4-Cl	Br	2-(3-F-pyridinyl)	*
857	Me	H	2-Me-4-Cl	Br	2-(3-F-pyridinyl)	*
858	Me	Me	2-Me-4-Cl	Br	2-(3-F-pyridinyl)	*
859	*i*-Pr	H	2-Me-4-Cl	Br	2-(3-F-pyridinyl)	*
860	Me	H	2,4-di-Cl	CF_3	5-(1-CH_2CF_3-4-Cl-pyrazolyl)	181-183

*See Index Table B for ^{1}H NMR data

INDEX TABLE B

Compound	^{1}H NMR Data ($CDCl_3$ solution unless indicated otherwise)[a]
191	(DMSO-d_6) δ 1.03 (d, 6H), 2.18 (s, 3H), 3.92 (m, 1H), 7.22-7.30 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.15 (dd, 1H), 8.55 (dd, 1H), 10.34 (s, 1H).
224	(DMSO-d_6) δ 1.01 (d, 6H), 2.16 (s, 3H), 3.92 (m, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.96 (m, 1H), 8.37 (s, 2H), 10.42 (s, 1H).
248	(DMSO-d_6) δ 1.04 (d, 6H), 4.0 (m, 1H), 7.4 (m, 2H), 7.5 (m, 1H), 7.6 (m 1H), 7.78 (d, 2H), 8.0 (d; 2H), 8.2 (d, 1H), 10.7 (bs, 1H).
249	(DMSO-d_6) δ 1.16 (d, 6H), 4.1 (m, 1H), 5.9 (d, 1H), 7.1 (m, 1H), 7.2 (m, 3H), 7.69 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 10.45 (s, 1H).
250	(DMSO-d_6) δ 1.0(d, 6H), 3.9 (m, 1H), 7.4 (m, 2H), 7.6 (m, 1H), 7.8 (m, 2H), 8.0 (d, 1H), 8.1 (d, 1H), 8.3 (s, 1H), 10.6 (s, 1H).
251	(DMSO-d_6) δ 1.0 (d, 6H), 4.0 (m, 1H), 7.1 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.5 (m, 4H), 7.66 (m, 2H), 10.6 (s, 1H).
254	(DMSO-d_6) δ 1.02 (d, 6H), 2.18 (s, 3H), 3.9-4.0 (m, 1H), 7.2 (m, 1H), 7.4 (m, 1H), 7.8-7.9 (m, 2H), 8.0 (d, 2H), 8.3 (s, 1H), 10.3 (s, 1H).
255	(DMSO-d_6) δ 1.02 (d, 6H), 2.18 (s, 3H), 3.9-4.0 (m, 1H), 7.2 (m, 1H), 7.4 (m, 1H), 7.8-7.9 (m, 2H), 8.0 (d, 2H), 8.3 (s, 1H), 10.3 (s, 1H).
256	(DMSO-d_6) δ 1.04 (d, 6H), 4.0 (m, 1H), 7.4 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.7 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.9 (m, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.2 (m, 1H), 10.7 (bs, 1H).
271	(DMSO-d_6) δ 1.0 (d, 6H), 2.01 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 3.9 (m, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.3-7.4 (m, 1H), 7.8-7.9 (s, 1H), 7.9-8.0 (m, 2H), 8.1-8.2 (s, 1H), 10.3-10.4 (s, 1H).
280	(DMSO-d_6) δ 1.21 (d, 6H), 2.24 (s, 3H), 4.1-4.3 (m, 1H), 5.9 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.1-7.6 (m, 7H), 7.78 (s, 1H), 10.0 (br s, 1H).
281	(DMSO-d_6) δ 1.03 (d, 6H), 1.94 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 3.9-4.0 (m, 1H), 7.1-7.4 (m, 8H), 7.8 (s, 1H), 7.9-8.0 (d, 1H), 10.0 (s, 1H).
282	(DMSO-d_6) δ 1.04 (d, 6H), 2.18 (s, 3H), 3.9-4.0 (m, 1H), 7.2-7.4 (m, 6H), 7.4-7.6 (m, 2H), 7.9 (s, 1H), 7.9-8.0 (d, 1H), 10.1 (br s, 1H).
285	δ 1.20 (d, 6H), 2.19 (s, 3H), 4.2 (m, 1H), 5.9-6.0 (d, 1H), 7.1-7.5 (m, 8H), 10.4-10.5 (s, 1H).
321	(DMSO-d_6) δ 1.03 (d, 6H), 2.18 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.9-4.0 (m, 1H), 7.2-7.3 (m, 2H), 7.3-7.4 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.9 (d, 1H), 8.0 (br d, 1H), 8.1 (dd, 1H), 8.3 (d, 1H), 10.3 (s, 1H).
405	δ 2.57 (t, 2H), 3.57 (q, 2H), 6.25 (t, 1H), 7.18-7.53 (m, 8H), 9.17 (s, 1H)

Compound	^{1}H NMR Data ($CDCl_3$ solution unless indicated otherwise)[a]
406	δ 1.23 (d, 6H), 4.13 (m, 1H), 5.92 (d, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.39 (s, 1H) 7.42 (m, 2H), 7.92 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 10.23 (br s, 1H).
409	δ 1.13 (d, 6H), 4.15 (m, 1H), 5.99 (d, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 10.2 (br s, 1H).
495	δ 1.22 (d, 6H), 2.18 (s, 3H), 4.15 (m, 1H), 4.37 (s, 1H), 5.91 (d, 1H), 7.20 (m, 4H), 7.30 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 10.23 (s, 1H).
496	(DMSO-d_6) δ 1.05 (d, 6H), 2.15 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 3.93 (m, 1H), 7.26-7.70 (m, 8H), 8.05 (s, 1H), 8.35 (br s, 2H), 10.45 (s, 1H).
511	δ 1.20 (d, 6H), 2.01 (s, 3H), 2.72 (d, 3H), 4.13 (m, 1H), 6.01 (d, 1H), 6.45 (s, 1H), 7.17 (m, 5H), 7.51 (m, 2H), 7.63 (m, 1H), 10.41 (s, 1H).
593	(DMSO-d_6) δ 1.04 (d, 6H), 2.32 (s, 3H), 3.91 (m, 1H), 7.44-7.64 (m, 4H), 7.77 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 10.6 (s, 1H).
597	(DMSO-d_6) δ 1.03 (d, 6H), 3.88 (m, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.48-8.57 (m, 3H), 10.95 (s, 1H).
599	δ 1.24 (d, 6H), 4.22 (m, 1H), 5.98 (br d, 1H), 7.30-7.55 (m, 6H), 7.78 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 11.15 (s, 1H).
645	δ 1.30 (t, 3H), 2.32 (s, 3H), 3.55 (q, 2H), 6.23 (br t, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.20 (apparent s, 2H), 8.52 (d, 1H), 10.92 (s, 1H).
646	δ 2.21 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 7.42 (m, 2H), 7.92 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 9.92 (br s, 1H).
647	δ 2.32 (s, 3H), 4.02 (t, 2H), 5.18-5.30 (m, 2H), 5.82-5.98 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.50 (br t, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 11.12 (br s, 1H).
648	δ 0.91 (t, 3H), 1.63 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 3.40 (q, 2H), 6.83 (br t, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 11.03 (s, 1H).
649	δ 1.38 (d, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.72 (m, 2H), 4.38 (m, 1H), 6.93 (br d, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 10.93 (s, 1H).
650	(DMSO-d_6) δ 2.32 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 7.63 (m, 2H), 7.78 (br s, 1H), 8.18 (br s, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.27 (br s, 1H), 8.58 (m, 2H).
651	(DMSO-d_6) δ 1.25 (s, 9H), 2.31 (s, 3H), 7.64 (dd, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.03 (br s, 2H), 8.22 (d, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 10.62 (s, 1H).
661	δ 2.33 (s, 3H), 2.75 (br s, 6H), 6.9 (br s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.19 (br s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 10.70 (br s, 1H).
742	δ 1.39 (d, 6H), 2.81 (d, 3H), 4.95 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.62 (q, 1H), 7.12

Compound	^{1}H NMR Data ($CDCl_3$ solution unless indicated otherwise)[a]
	(s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.26 (t, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 9.56 (br s, 1H).
779	δ 1.24 (d, 6H), 2.22 (s, 3H), 4.20 (m, 1H), 6.10 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.55 (s, 2H), 7.87 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 10.7 (s, 1H).
787	δ 2.91 (d, 3H), 6.3 (m, 1H), 6.77 (d, 1H), 7.3 (obscured, 1H), 7.3-7.4 (m, 2H), 7.8-7.9 (d, 1H), 8.5 (d, 1H), 9.6-9.7 (br s, 1H).
809	(DMSO- d_6) δ 7.1 (d, 1H), 7.5-7.7 (m, 3H), 7.8 (m, 2H), 8.1-8.2 (d, 1H), 8.5 (d, 1H), 10.5 (br s, 1H).
810	(DMSO- d_6) δ 1.03 (d, 6H), 3.9 (m, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.4-7.5 (d, 1H), 7.6 (dd, 1H), 7.8 (d, 1H), 8.2 (d, 1H), 8.2 (m, 1H), 8.5 (d, 1H), 10.5 (br s, 1H).
811	δ 2.78 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 6.9 (d, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.3-7.4 (dd, 1H), 7.8-7.9 (d, 1H), 8.5 (d, 1H), 9.8 (br s, 1H).
812	δ 2.18 (s, 3H), 3.7 (br s, 1H), 6.2 (br s, 1H), 6.7 (d, 1H), 7.3 (m, 1H), 7.3-7.4 (dd, 1H), 7.8-7.9 (d, 1H), 8.4-8.5 (d, 1H), 10.0 (br s, 1H).
813	δ 1.23 (d, 6H), 2.19 (s, 3H), 4.2 (m, 1H), 5.9 (br s, 1H), 6.7 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.26 (obscured, 1H), 7.3-7.4 (dd, 1H), 7.8-7.9 (d, 1H), 8.4-8.5 (d, 1H), 10.1 (br s, 1H).
814	δ 2.20 (s, 3H), 2.96 (d, 3H), 6.1 (br s, 1H), 6.65 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.26 (obscured, 1H), 7.3-7.4 (dd, 1H), 7.8-7.9 (d, 1H), 8.4-8.5 (d, 1H), 10.1 (br s, 1H).
815	δ 2.06 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 6.9 (d, 1H), 7.0 (s, 1H), 7.1 (s, 1H), 7.3-7.4 (dd, 1H), 7.8-7.9 (d, 1H), 8.4-8.5 (d, 1H), 9.7-9.8 (br s, 1H).
821	(DMSO- d_6) δ 2.65 (d, 3H), 7.52 (d, 1H), 7.6-7.8 (m, 2H), 7.9 (d, 1H), 8.0-8.1 (t, 1H), 8.3-8.4 (m, 1H), 8.4 (d, 1H), 10.7 (br s, 1H).
845	(DMSO- d_6) δ 2.18 (s, 3H), 7.41 (d, 1H), 7.5 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.7 (m, 1H); 7.8 (s, 1H), 8.0-8.1 (t, 1H), 8.4 (d, 1H), 10.4-10.5 (br s, 1H).
846	(DMSO- d_6) δ 2.18 (s, 3H), 2.66 (d, 3H), 7.35 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.7-7.8 (m, 1H), 8.0-8.1 (t, 1H), 8.3 (m, 1H), 8.4 (d, 1H), 10.4-10.5 (br s, 1H).
847	δ 2.00 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 3.09 (s,3H), 6.99 (d, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.4-7.5 (m, 1H), 7.5-7.6 (t, 1H), 7.76 (d, 1H), 8.4 (d, 1H), 10.4-10.5 (br s, 1H).
848	(DMSO- d_6) δ 1.02 (d, 6H), 2.19 (s, 3H), 3.9 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.6-7.8 (m, 2H), 8.0 (t, 1H), 8.1 (d, 1H), 8.4 (d, 1H), 10.4 (br s, 1H).
849	(DMSO- d_6) δ 7.56 (d, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.7-7.8 (m, 2H), 7.9 (m, 2H), 8.0-8.1 (t, 1H), 8.4 (d, 1H), 10.6-10.7 (br s, 1H).
850	δ 2.79 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 7.09 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.4-7.5 (m, 1H),

Compound	^{1}H NMR Data ($CDCl_3$ solution unless indicated otherwise)[a]
	7.5-7.6 (t, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 10.5 (br s, 1H).
851	(DMSO-d_6) δ 1.01 (d, 6H), 3.9 (m, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.7 (m, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 8.0 (t, 1H), 8.2-8.3 (d, 1H), 8.4 (d, 1H), 10.6-10.7 (br s, 1H).
852	(DMSO-d_6) δ 7.39 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.4-7.5 (m, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 8.0 (t, 1H), 8.4 (d, 1H), 10.5 (br s, 1H).
853	(DMSO-d_6) δ 2.66 (d, 3H), 7.40 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.6-7.7 (m, 1H), 7.84 (d, 1H), 8.0 (t, 1H), 8.3-8.4 (m, 1H), 8.4 (d, 1H), 10.5-10.6 (br s, 1H).
854	δ 2.80 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 7.10 (s, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.4 (m, 1H), 7.5-7.6 (t, 1H), 8.4 (d, 1H), 9.5 (br s, 1H).
855	(DMSO-d_6) δ 1.02 (d, 6H), 3.9 (m, 1H), 7.45 (apparent s, 2H), 7.6-7.7 (m, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.9-8.0 (t, 1H), 8.2 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 10.5 (br s, 1H).
856	(DMSO-d_6) δ 2.17 (s, 3H), 7.33 (s, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.5 (m, 2H), 7.6-7.7 (m, 1H), 7.9 (s, 1H), 8.0 (t, 1H), 8.4 (d, 1H), 10.3 (br s, 1H).
857	(DMSO-d_6) δ 2.17 (s, 3H), 2.67 (d, 3H), 7.3-7.4 (m, 2H), 7.5 (d, 1H), 7.6-7.7 (m, 1H), 8.0 (t, 1H), 8.2-8.3 (m, 1H), 8.4 (d, 1H), 10.3 (br s, 1H).
858	δ 2.08 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 6.99 (d, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.4 (m, 1H), 7.5-7.6 (t, 1H), 8.3-8.4 (d, 1H), 9.8 (br s, 1H).
859	(DMSO-d_6) δ 1.03 (d, 6H), 2.17 (s, 3H), 3.9 (m, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.6-7.7 (m, 1H), 7.9-8.0 (t, 1H), 8.1 (d, 1H), 8.3-8.4 (d, 1H), 10.2-10.3 (br s, 1H).

[a] ^{1}H NMR data are in ppm downfield from tetramethylsilane. Couplings are designated by (s)-singlet, (d)-doublet, (t)-triplet, (q)-quartet, (m)-multiplet, (dd)-doublet of doublets, (dt)-doublet of triplets, (br s)-broad singlet.

BIOLOGICAL EXAMPLES OF THE INVENTION

TEST A

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 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 alkylarylpolyoxyethylene, 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): 5, 11, 18, 19, 24, 28, 30, 32, 33, 34, 37, 38, 39, 40, 45, 46, 47, 48, 56, 57, 58, 59, 63, 64, 75, 76, 77, 78, 79, 84, 85, 86, 87, 91, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 108, 113, 114, 116, 115, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 133, 135, 136, 141, 142, 143, 144, 145, 147, 148, 149, 150, 151, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 160, 161, 164, 165, 166, 168, 169, 170, 174, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 218, 219, 220, 221, 222, 224, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 236, 237, 238, 244, 246, 247, 250, 257, 258, 259, 267, 268, 270, 271, 272, 273, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 305, 306, 307, 309, 313, 314, 315, 316, 319, 320, 321, 322, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 335, 336, 338, 339, 341, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 351, 352, 356, 364, 365, 366, 367, 370, 371, 372, 373, 374, 376, 377, 384, 387, 388, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 401, 402, 404, 405, 406, 407, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 426, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 446, 449, 453, 454, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 481, 482, 483, 484, 486, 487, 488, 489, 494, 497, 499, 500, 501, 502, 505, 506, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 611, 612, 613, 615, 616, 619, 620, 621, 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 647, 648, 649, 650, 651, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698, 699, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 757, 759, 762, 763, 766, 767, 768, 769, 771, 772, 773, 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 787, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 801,

804, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816, 817, 818, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 829, 830, 831, 832 and 833.

TEST B

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): 8, 11, 18, 24, 28, 30, 32, 33, 34, 37, 39, 46, 47, 48, 53, 56, 57, 58, 59, 60, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 82, 84, 85, 86, 87, 88, 91, 93, 94, 95, 96, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 141, 142, 143, 145, 147, 150, 151, 153, 154, 155, 156, 158, 160, 161, 164, 165, 166, 168, 169, 170, 171, 174, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 216, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 236, 237, 238, 239, 240, 244, 246, 247, 250, 257, 258, 267, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 304, 305, 306, 307, 309, 313, 314, 315, 316, 319, 320, 321, 322, 324, 325, 326, 327, 328, 336, 338, 339, 341, 345, 346, 348, 353, 356, 357, 364, 366, 367, 370, 371, 372, 373, 374, 377, 381, 383, 384, 385, 387, 388, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 397, 399, 401, 402, 404, 405, 406, 407, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 444, 445, 446, 447, 449, 453, 454, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 468, 469, 470, 471, 472, 474, 473, 475, 476, 477, 478, 479, 481, 482, 483, 484, 486, 487, 488, 489, 494, 497, 499, 500, 501, 502, 506, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 600, 601, 602, 603, 605, 608, 609, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 619, 620, 621, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 647, 648, 649, 650, 651, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698, 699, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730,

731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 742, 743, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754 and 755.

TEST C

For evaluating control of beet armyworm (*Spodoptera exigua*) 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): 5, 8, 11, 18, 19, 24, 28, 30, 32, 33, 34, 37, 38, 39, 46, 47, 48, 53, 56, 57, 58, 59, 60, 63, 64, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 84, 85, 86, 87, 88, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 101, 102, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 133, 135, 136, 137, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 160, 161, 164, 165, 166, 168, 169, 170, 174, 176, 177, 178, 179, 180, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 195, 196, 197, 198, 199, 201, 202, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 214, 218, 219, 221, 224, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 236, 237, 238, 239, 240, 244, 246, 247, 250, 257, 258, 267, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 304, 305, 307, 309, 313, 314, 315, 316, 319, 320, 321, 322, 324, 325, 326, 327, 328, 330, 336, 338, 339, 341, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 351, 352, 356, 364, 365, 366, 367, 370, 371, 372, 373, 374, 376, 377, 380, 384, 385, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 401, 402, 404, 405, 406, 407, 409, 410, 413, 414, 418, 420, 422, 423, 424, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 449, 453, 454, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 481, 482, 483, 484, 486, 487, 488, 494, 497, 499, 500, 501, 502, 506, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 595, 596, 597, 598, 600, 601, 603, 605, 606, 607, 608, 609, 611, 612, 613, 614, 616, 619, 620, 621, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 647, 648, 650, 651, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 669, 671, 672, 673, 674, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698, 699, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 713, 714, 715, 719, 720,

721, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754 and 755.

TEST D

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 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 alkylarylpolyoxyethylene, 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 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 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: 283, 297, 370, 371, 372, 388, 431, 434, 469, 470, 472, 473, 474, 476, 479, 486, 494, 497, 499, 500, 501, 502, 506, 512, 514, 515, 516, 517, 518, 520, 530, 531, 532, 533, 534, 536, 537, 538, 539, 540, 542, 543, 544, 546, 548, 549, 550, 551, 553, 554, 555, 557, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 569, 571, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 582, 584, 590, 596, 597, 601, 602, 603, 604, 609, 611, 614, 619, 620, 621, 624, 625, 626, 627, 629, 630, 631, 633, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 650, 651, 655, 656, 657, 661, 664, 669, 671, 672, 673, 674, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 691, 698, 699, 703, 708, 709, 710, 711, 719, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 771, 776, 779, 780, 781, 783, 784, 787, 793, 809, 810, 811, 812, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 830, 831, 832 and 833.

TEST E

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 D, 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 D. 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 D.

Of the compounds tested, the following resulted in at least 80% mortality: 370, 371, 372, 388, 431, 470, 472, 474, 476, 486, 494, 497, 500, 501, 506, 512, 514, 515, 516, 517, 518, 520, 530, 531, 532, 533, 534, 536, 537, 538, 539, 540, 542, 543, 544, 546, 548, 549, 550, 551, 553, 554, 555, 557, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 566, 567, 568, 575, 576, 577, 578, 579, 582, 596, 601, 602, 603, 604, 609, 611, 620, 621, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 655, 656, 657, 661, 672, 673, 679, 681, 686, 687, 691, 698, 699, 703, 704, 706, 708, 709, 710, 711, 719, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 743, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 771, 774, 776, 777, 779, 780, 783, 784, 787, 791, 793, 794, 809, 811, 812, 821, 822, 823, 825 and 826.

TEST F

For evaluating control of corn planthopper (*Peregrinus maidis*) through contact and/or systemic means, the test unit consisted of a small open container with a 3-4 day old corn (maize) plant (spike) inside. White sand was added to the top of the soil prior to application. Test compounds were formulated and sprayed at 250 ppm and replicated three times as described for Test D. After spraying, the test units were allowed to dry for 1 hour before they were post-infested with 10-20 corn planthoppers (18 to 20 day old) nymphs) by sprinkling them onto the sand with a salt shaker. A black, screened cap was placed on the top of the cylinder. 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: 370, 371, 372, 388, 431, 469, 470, 472, 474, 476, 486, 489, 494, 497, 500, 501, 506, 512, 514, 515, 516, 517, 518, 520, 530, 531, 532, 533, 534, 536, 537, 538, 539, 540, 542, 543, 544, 546, 548, 549, 550, 551, 553, 554, 555, 557, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 566, 567, 568, 575, 576, 577, 578, 579, 582, 596, 601, 602, 603, 604, 609, 611, 620, 621, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 655, 656, 657, 661, 672, 673, 679, 681, 686, 687, 691, 698, 699, 703, 704, 706, 708, 709, 710, 711, 719, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 743, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 771, 774, 776, 777, 779, 780, 781, 783, 784, 787, 791, 793, 794, 809, 811, 812, 814, 821, 822, 823, 825 and 826.

TEST G

For evaluating control of potato leafhopper (*Empoasca fabae* Harris) through contact and/or systemic means, the test unit consisted of a small open container with a 5-6 day old Longio bean plant (primary leaves emerged) inside. White sand was added to the top of the

soil and one of the primary leaves was excised prior to application. Test compounds were formulated and sprayed at 250 ppm and replicated three times as described for Test D. After spraying, the test units were allowed to dry for 1 hour before they were post-infested with 5 potato leafhoppers (18 to 21 day old) adults). A black, screened cap is placed on the top of the cylinder. 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: 200, 233, 236, 283, 313, 316, 324, 370, 371, 372, 434, 456, 457, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 482, 486, 494, 497, 499, 500, 501, 502, 506, 512, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 530, 531, 533, 534, 536, 537, 538, 539, 542, 543, 544, 549, 550, 551, 553, 554, 555, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 566, 567, 568, 575, 576, 577, 578, 579, 582, 584, 601, 603, 609, 611, 614, 619, 621, 625, 626, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 639, 640, 641, 643, 644, 655, 656, 657, 662, 664, 672, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 685, 686, 687, 703, 706, 708, 710, 719, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 766, 771, 776, 777, 779, 780, 781, 784, 787, 793, 794, 796, 809, 810, 811, 812, 814, 821, 822, 824, 825, 826, 828, 831, 832 and 833.

TEST H

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. 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 the dead and live nymphs were counted to calculate percent mortality.

Of the compounds tested, the following resulted in at least 80% mortality: 494, 497, 499, 500, 501, 502, 506, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 520, 523, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 540, 542, 543, 544, 549, 550, 551, 553, 554, 555, 557, 560, 575, 576, 577, 578, 579, 601, 620, 625, 629, 641, 673, 686, 691 and 703.

TEST I

For evaluating soil systemic control of tobacco budworm (*Heliothis virescens*), cotton plants were grown in sassafras 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.

Test compounds were formulated in 0.25 mL of acetone and then diluted with water to provide solutions of 10 ppm. Ten mL of the treatment solutions was 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) with excellent protection of squares and bolls including no or minimal sepal damage: 214, 283 and 520.

TEST I

Test H 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 cm^2 and lower leaves at approximately third node from bottom and with area greater than 25 cm^2. 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; wells were sealed and held at 25 °C and provided with 16 hours of light per day

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: 497, 530 and 543.

TEST K

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 provide solutions of 1, 10, 50 and 200 ppm. One 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

ay 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 locks 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 at 25 °C with 16 hours of light per day. Mortality was observed after four days.

LC_{90} 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 LC_{90} values of 10 ppm or less: 200, 202, 313, 494, 497, 500, 513, 515, 516, 518, 520, 531, 533, 535, 538, 542, 543 and 544.

TEST L

For evaluating soil systemic control of Colorado potato beetle (*Leptinotarsa decemlineata*), transplanted tomato plants were grown in 6-cm pots for 5 days until they were at the two true leaf stage.

Test compounds were dissolved in 0.25 mL of acetone and diluted with water provide solutions of 5 ppm. Five mL of the appropriate test solution was applied by pipette to the surface of the soil in each pot, followed by 5 mL of water, 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 4 days, one leaf from each plant was excised and placed into a well of a test tray as described in Test H. One 5-day old Colorado potato beetle (*Leptinotarsa decemlineata*) was placed in each well, the tray was covered and then the test units were held at at 25 °C with 16 hours of light per day. Mortality was observed after four days.

Of the compounds tested, the following provided excellent levels of mortality and feeding inhibition at 5 ppm: 214.

TEST M

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 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): 530 and 531.

TEST N

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.

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.

Of the compounds tested, the following resulted in at least 90% mortality at 10 ppm: 542.

TEST O

Test O followed an alternative protocol for evaluating control of Colorado potato beetle (*Leptinotarsa decemlineate*). Several hours prior to spraying, 5 mg (100% active ingredient, ai) of the test compounds were dissolved in 1 mL of acetone. Using the aqueous solution of 500 ppm of Ortho X-77™, the sample bottle was rinsed and added to the test compounds. This sample solution was then brought to 100 mL with the aqueous solution. Serial dilutions are made to obtain 50 mL of 10 ppm.

Formulated experimental 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). Once the plants were dried, leaves were excised from the treated plant. The leaves were cut, and then the pieces were placed singly into a 5.5 cm-by-3.5 cm cell of a sixteen-well plastic tray. Each cell contained a 2.5 square of moistened chromatography paper to prevent desiccation. One second instar larvae was placed in each cell. At three days after infestation total number of dead Colorado potato beetles was recorded.

Of the compounds tested, the following resulted in at least 90% mortality at 10 ppm: 497, 500, 530, 543, 544, 558, 562 and 684.

TEST P

Seventy-eight cotton plants were grown in the greenhouse with natural lighting in Sassafras soil in six inch pots. When six true leaves were on the plant (approximately 36 cm tall) the soil was drenched with a solution of Compound 497, 500, 530, 531 or 543. Each of the 5 compounds was dissolved in 2 mL of acetone, and distilled water was added to make 300 ppm solutions of each of the compounds. The pots were divided into six groups (13 plants / treatment), and 10 mL of each solution was applied over the soil surface of each group with one group left untreated. The plants were arranged in the greenhouse in a randomized block design. Each treatment was divided into three groups for sampling at 24, 48, and 96 hours.

Leaves were taken from the base and terminal of the plants. The leaves from the third node and the terminal leaves greater than 15 cm^2 were sampled per plant. One clipped leaf from each plant was cut into four pieces and each piece was placed into an well with one second-instar larvae of *Heliothis virescens* (tobacco budworm). Larval mortality (%M) was recorded 96 hours after sampling. The percentage of leaf feeding (%FF) was also recorded. Consumption of the leaf in the well was reported as 0 – 100% (0 equals no feeding). Results are listed in Table P.

TABLE P

Percent Larval Mortality and Feeding of Cotton Leaves Over Time

Compound	Leaf position	24 h		48 h		96 h	
		% M	% FF	% M	% FF	% M	% FF
497	terminal	29	50	65	50	81	10
	base	13	80	46	100	59	20
500	terminal	4	60	38	60	30	30
	base	4	80	54	80	30	30
530	terminal	46	50	79	20	96	5
	base	33	80	63	50	70	5
531	terminal	25	40	42	40	55	10
	base	13	60	33	80	29	10
543	terminal	46	20	63	20	74	5
	base	33	30	58	30	17	5
Untreated	terminal	0	90	0	90	0	100
	base	0	90	0	100	0	95

TEST Q

For evaluating german cockroach (*Blatella germanica*), Compound 531 was mixed with water, and then blended into a slurry with equal amounts (by weight) of peanut butter. The mixture was air dried leaving a peanut butter bait with final concentration of the test

substance as indicated in the following table. Approximately 1 gram of bait was placed into each test cage. Ten German cockroaches (*Blatella germanica*) were then placed into each cage, and provided water via a saturated cotton ball. The cages were held indoors, with indirect sunlight, and temperatures ranging from 22 to 31 °C. Four test replicates were set up per rate. Evaluations were conducted 1, 2, 3, 5, and 7 days after treatment (DAT) by counting and removing the killed roaches found in each cage.

TABLE Q

German Cockroach Bait Test

Average of Killed Cockroaches					
Rate	1 DAT	2 DAT	3 DAT	5 DAT	7 DAT
untreated	0.3	0.3	0.3	1	2
400 ppm	3.8	5.8	6.3	7	7
2000 ppm	6.3	8	8.8	9	9
10000 ppm	9.5	9.5	9.5	9.5	9.5

TEST R

For evaluating control of fire ant (*Solenopsis xyloni*), Compound 531 was mixed with water and then mixed into a slurry with equal amounts (by weight) of Niban granular bait with no active ingredient (supplied by Nisus Corp.). The mixture was air dried, leaving a dry granular bait with final concentration of the test substance as indicated in the following table. The baits were uniformly sprinkled onto the sand substrate in each test cage. Fifty field-collected southern fire ants (*Solenopsis xyloni*) were then placed into each cage and provided water via a saturated cotton ball. The cages were held indoors with indirect sunlight and temperatures ranging from 22 to 31 °C. Four test replicates were set up per rate. Evaluations were conducted at 1, 3, 7, 10, and 14 days after treatment (DAT) by counting and removing the killed ants found in each cage.

TABLE R

Fire Ant Bait Test

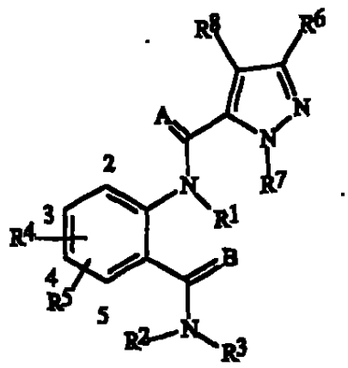
Average of Killed Fire Ants					
Rate	1 DAT	3 DAT	7 DAT	10 DAT	14 DAT
untreated	0.8	1.3	3.5	5.5	8.5
400 ppm	0.5	1.3	40.5	50	50
2,000 ppm	1	2	43	49.8	50
10,000 ppm	0	2.3	42.8	50	50

CLAIMS

What is claimed is:

1. A method for controlling for controlling lepidopteran, homopteran, hemipteran, thysanopteran and coleopteran insect pests, compriaing:

contacting the insects or their environment with an arthropodicidally effective amount of a compound of Formula I, an *N*-oxide or an agriculturally suitable salt thereof



I

wherein

A and B are independently O or S;

R^1 is H, C_1–C_6 alkyl, C_2–C_6 alkoxycarbonyl or C_2–C_6 alkylcarbonyl;

R^2 is H or C_1–C_6 alkyl;

R^3 is H; C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, or C_3-C_6 cycloalkyl, each optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of halogen, CN, NO_2, hydroxy, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_4 haloalkoxy, C_1-C_4 alkylthio, C_1-C_4 alkylsulfinyl, C_1-C_4 alkylsulfonyl, C_2-C_6 alkoxycarbonyl, C_2-C_6 alkylcarbonyl, C_3-C_6 trialkylsilyl, phenyl, phenoxy, 5-membered heteroaromatic rings, and 6-membered heteroaromatic rings; each phenyl, phenoxy, 5-membered heteroaromatic ring, and 6-membered heteroaromatic ring optionally substituted with one to three substituents independently selected from the group consisting of C_1-C_4 alkyl, C_2-C_4 alkenyl, C_2-C_4 alkynyl, C_3-C_6 cycloalkyl, C_1-C_4 haloalkyl, C_2-C_4 haloalkenyl, C_2-C_4 haloalkynyl, C_3-C_6 halocycloalkyl, halogen, CN, NO_2, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_4 haloalkoxy, C_1-C_4 alkylthio, C_1-C_4 alkylsulfinyl, C_1-C_4 alkylsulfonyl, C_1-C_4 alkylamino, C_2-C_8 dialkylamino, C_3-C_6 cycloalkylamino, C_4-C_8 (alkyl)(cycloalkyl)amino, C_2-C_4 alkylcarbonyl, C_2-C_6 alkoxycarbonyl, C_2-C_6 alkylaminocarbonyl, C_3-C_8 dialkylaminocarbonyl and C_3-C_6 trialkylsilyl; C_1-C_4

alkoxy; C_1-C_4 alkylamino; C_2-C_8 dialkylamino; C_3-C_6 cycloalkylamino; C_2-C_6 alkoxycarbonyl or C_2-C_6 alkylcarbonyl;

R^4 is H, C_1–C_6 alkyl, C_2–C_6 alkenyl, C_2–C_6 alkynyl, C_3–C_6 cycloalkyl, C_1–C_6 haloalkyl, CN, halogen, C_1–C_4 alkoxy, C_1–C_4 haloalkoxy or NO_2;

R^5 is H, C_1–C_6 alkyl, C_1–C_6 haloalkyl, C_1–C_4 alkoxyalkyl, C_1–C_4 hydroxyalkyl, $C(O)R^{10}$, CO_2R^{10}, $C(O)NR^{10}R^{11}$, halogen, C_1–C_4 alkoxy, C_1–C_4 haloalkoxy, $NR^{10}R^{11}$, $N(R^{11})C(O)R^{10}$, $N(R^{11})CO_2R^{10}$ or $S(O)_nR^{12}$;

R^6 is H, C_1–C_6 alkyl, C_1–C_6 haloalkyl, halogen, CN, C_1–C_4 alkoxy or C_1–C_4 haloalkoxy;

R^7 is C_1–C_6 alkyl, C_2–C_6 alkenyl, C_2–C_6 alkynyl, C_3–C_6 cycloalkyl, C_1–C_6 haloalkyl, C_2–C_6 haloalkenyl, C_2–C_6 haloalkynyl or C_3–C_6 halocycloalkyl; or

R^7 is a phenyl ring, a benzyl ring, a 5- or 6-membered heteroaromatic ring, a naphthyl ring system or an aromatic 8-, 9- or 10-membered fused heterobicyclic ring system, each ring or ring system optionally substituted with one to three substituents independently selected from R^9;

R^8 is H, C_1–C_6 alkyl, C_1–C_6 haloalkyl, halogen, C_1–C_4 alkoxy or C_1–C_4 haloalkoxy;

each R^9 is independently C_1–C_4 alkyl, C_2–C_4 alkenyl, C_2–C_4 alkynyl, C_3–C_6 cycloalkyl, C_1–C_4 haloalkyl, C_2–C_4 haloalkenyl, C_2–C_4 haloalkynyl, C_3–C_6 halocycloalkyl, halogen, CN, NO_2, C_1–C_4 alkoxy, C_1–C_4 haloalkoxy, C_1–C_4 alkylthio, C_1–C_4 alkylsulfinyl, C_1–C_4 alkylsulfonyl, C_1–C_4 alkylamino, C_2–C_8 dialkylamino, C_3–C_6 cycloalkylamino, C_4–C_8 (alkyl)(cycloalkyl)amino, C_2–C_4 alkylcarbonyl, C_2–C_6 alkoxycarbonyl, C_2–C_6 alkylaminocarbonyl, C_3–C_8 dialkylaminocarbonyl or C_3–C_6 trialkylsilyl;

R^{10} is H, C_1–C_4 alkyl or C_1–C_4 haloalkyl;

R^{11} is H or C_1–C_4 alkyl;

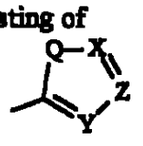
R^{12} is C_1–C_4 alkyl or C_1–C_4 haloalkyl; and

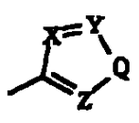
n is 0, 1 or 2.

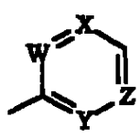
2. The method of Claim 1 wherein

A and B are both O;

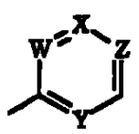
R^7 is a phenyl ring or a 5- or 6-membered heteroaromatic ring selected from the group consisting of


J-1


J-2


J-3

and


J-4

each ring optionally substituted with one to three substituents independently selected from R^9;

Q is O, S, NH or NR^9; and

W, X, Y and Z are independently N, CH or CR^9, provided that in J-3 and J-4 at least one of W, X, Y or Z is N.

3. The method of Claim 2 wherein
R^1, R^2 and R^8 are all H;
R^3 is C_1–C_4 alkyl optionally substituted with halogen, CN, OCH_3 or $S(O)_pCH_3$;
R^4 group is attached at position 2;
R^4 is CH_3, CF_3, OCF_3, $OCHF_2$, CN or halogen;
R^5 is H, CH_3 or halogen;
R^6 is CH_3, CF_3 or halogen;
R^7 is phenyl or 2-pyridinyl, each optionally substituted; and
p is 0, 1 or 2.

4. The method of Claim 3 wherein
R^3 is C_1-C_4 alkyl and R^6 is CF_3.

5. The method of Claim 3 wherein
R^3 is C_1–C_4 alkyl and R^6 is Cl or Br.

6. The method of Claim 1 wherein the compound of Formula I is included in a composition further comprising an effective amount of at least one additional biologically active compound or agent.

7. The method of Claim 6 wherein the 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.

8. The method of Claim 6 wherein the at least one additional biologically active compound or agent is selected from the group consisting of abamectin, acephate, acetamiprid, amidoflumet (S-1955), avermectin, azadirachtin, azinphos-methyl, bifenthrin, binfenazate, buprofezin, carbofuran, chlorfenapyr, chlorfluazuron, 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, fenproximate, fenvalerate, fipronil, flonicamid, flucythrinate, tau-fluvalinate, flufenerim (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,

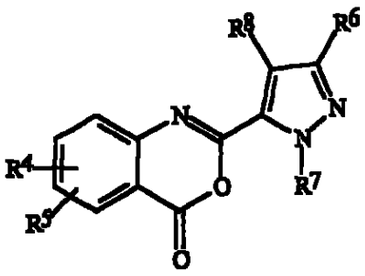
profenofos, pymetrozine, pyridalyl, pyriproxyfen, rotenone, spinosad, spiromesifin (BSN 2060), sulprofos, tebufenozide, teflubenzuron, tefluthrin, terbufos, tetrachlorvinphos, thiacloprid, thiamethoxam, thiodicarb, thiosultap-sodium, tralomethrin, trichlorfon and triflumuron, aldicarb, oxamyl, fenamiphos, amitraz, chinomethionat, chlorobenzilate, cyhexatin, dicofol, dienochlor, etoxazole, fenazaquin, fenbutatin oxide, fenpropathrin, fenpyroximate, hexythiazox, propargite, pyridaben, tebufenpyrad; and biological agents such as *Bacillus thuringiensis* including ssp. *aizawai* and *kurstaki*, *Bacillus thuringiensis* delta endotoxin, baculovirus, and entomopathogenic bacteria, virus and fungi.

9. The method of Claim 6 wherein the at least one additional biologically active compound or agent is selected from the group consisting of cypermethrin, cyhalothrin, cyfluthrin and beta-cyfluthrin, 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.

10. The method of Claim 1 wherein at least one of the insect pests controlled is selected from the group consisting of *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), *Earias insulana* Boisduval (spiny bollworm), *Earias vittella* Fabricius (spotted bollworm), *Helicoverpa armigera* Hübner (American bollworm), *Helicoverpa zea* Boddie (corn earworm), *Hellothis 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), *Acyrthisiphon 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 spiraecola* Patch (spirea aphid), *Aulacorthum solani* Kaltenbach (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), *Hyalopterus pruni* Geoffroy

(mealy plum aphid), *Lipaphis erysimi* Kaltenbach (turnip aphid), *Metopolophium dirrhodum* Walker (cereal aphid), *Macrosiphum euphorbiae* Thomas (potato aphid), *Myzus persicae* Sulzer (peach-potato aphid, green peach aphid), *Nasonovia ribisnigri* Mosley (lettuce aphid), *Pemphigus* spp. (root aphids and gall aphids), *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); *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), *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, *Erythroneoura* spp. (grape leafhoppers); *Magicidada septendecim* Linnaeus (periodical cicada); *Icerya purchasi* Maskell (cottony cushion scale), *Quadraspidiotus perniciosus* Comstock (San Jose scale); *Planococcus citri* Risso (citrus mealybug); *Pseudococcus* spp. (other mealybug complex); *Cacopsylla pyricola* Foerster (pear psylla), *Trioza diospyri* Ashmead (persimmon psylla), *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), *Dysdercus suturellus* Herrich-Schäffer (cotton stainer), *Euchistus servus* Say (brown stink bug), *Euchistus variolarius* Palisot de Beauvois (one-spotted stink bug), *Graptosthetus* spp. (complex of seed bugs), *Leptoglossus corculus* 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 (large milkweed bug), *Pseudatomoscelis seriatus* Reuter (cotton fleahopper), *Frankliniella occidentalis* Pergande (western flower thrip), *Scirthothrips citri* Moulton (citrus thrip), *Sericothrips variabilis* Beach (soybean thrip), and *Thrips tabaci* Lindeman (onion thrip), *Leptinotarsa decemlineata* Say (Colorado potato beetle), *Epilachna varivestis* Mulsant (Mexican bean beetle) and wireworms of the genera *Agriotes*, *Athous* or *Limonius*).

11. A benzoxazinone compound of Formula 10



10

wherein

R^4 is H, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 cycloalkyl, C_1-C_6 haloalkyl, CN, halogen, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_4 haloalkoxy or NO_2;

R^5 is H, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_1-C_4 alkoxyalkyl, C_1-C_4 hydroxyalkyl, $C(O)R^{10}$, CO_2R^{10}, $C(O)NR^{10}R^{11}$, halogen, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_4 haloalkoxy, $NR^{10}R^{11}$, $N(R^{11})C(O)R^{10}$, $N(R^{11})CO_2R^{10}$ or $S(O)_nR^{12}$;

R^6 is H, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, halogen, CN, C_1-C_4 alkoxy or C_1-C_4 haloalkoxy;

R^7 is C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 cycloalkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_2-C_6 haloalkenyl, C_2-C_6 haloalkynyl or C_3-C_6 halocycloalkyl; or

R^7 is a phenyl ring, a benzyl ring, a 5- or 6-membered heteroaromatic ring, a naphthyl ring system or an aromatic 8-, 9- or 10-membered fused heterobicyclic ring system, each ring or ring system optionally substituted with one to three substituents independently selected from R^9;

R^8 is H, C_1–C_6 alkyl, C_1–C_6 haloalkyl, halogen, C_1–C_4 alkoxy or C_1–C_4 haloalkoxy;

each R^9 is independently C_1–C_4 alkyl, C_2–C_4 alkenyl, C_2–C_4 alkynyl, C_3–C_6 cycloalkyl, C_1–C_4 haloalkyl, C_2–C_4 haloalkenyl, C_2–C_4 haloalkynyl, C_3–C_6 halocycloalkyl, halogen, CN, NO_2, C_1–C_4 alkoxy, C_1–C_4 haloalkoxy, C_1–C_4 alkylthio, C_1–C_4 alkylsulfinyl, C_1–C_4 alkylsulfonyl, C_1–C_4 alkylamino, C_2–C_8 dialkylamino, C_3–C_6 cycloalkylamino, C_4–C_8 (alkyl)(cycloalkyl)amino, C_2–C_4 alkylcarbonyl, C_2–C_6 alkoxycarbonyl, C_2–C_6 alkylaminocarbonyl, C_3–C_8 dialkylaminocarbonyl or C_3–C_6 trialkylsilyl;

R^{10} is H, C_1–C_4 alkyl or C_1–C_4 haloalkyl;

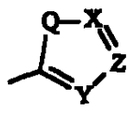
R^{11} is H or C_1–C_4 alkyl;

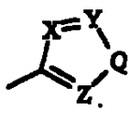
R^{12} is C_1–C_4 alkyl or C_1–C_4 haloalkyl; and

n is 0, 1 or 2.

12. The compound of Claim 11 wherein

R^7 is a phenyl ring or a 5- or 6-membered heteroaromatic ring selected from the group consisting of


J-1


J-2


J-3

and


J-4

each ring optionally substituted with one to three substituents independently selected from R^9;

Q is O, S, NH or NR^9; and

W, X, Y and Z are independently N, CH or CR^9, provided that in J-3 and J-4 at least one of W, X, Y or Z is N.

13. The compound of Claim 12 wherein

R^8 is H;

R^4 group is attached at position 2;

R^4 is CH_3, CF_3, OCF_3, $OCHF_2$, CN or halogen;

R^5 is H, CH_3 or halogen;

R^6 is CH_3, CF_3 or halogen; and

R^7 is phenyl or 2-pyridinyl, each optionally substituted.

14. The compound of Claim 13 wherein R^6 is CF_3.

15. The compound of Claim 13 wherein R^6 is Cl or Br.

16. The compounds of Claim 11 wherein

R^4 is at the 2 position and is CH_3, Cl or Br;

R^5 is at the 4 position and is F, Cl, Br, I or CF_3;

R^6 is CF_3, Cl or Br;

R^7 is 3-Cl-2-pyridinyl or 3-Br-2-pyridinyl; and

R^8 is H.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 02/25613

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A01N43/56 C07D401/04 C07D231/16 C07D231/14 C07D413/04

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 (RIJKSLANDBOUWHOGESCHOOL) 16 June 1994 (1994-06-16) cited in the application the whole document	1-10
X	JP 2001 019691 A (NISSAN CHEM IND LTD) 23 January 2001 (2001-01-23) examples	11-13,15
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) table 9	1-10

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] 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 claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

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

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

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

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

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

'&' document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
7 November 2002	15/11/2002

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31–70) 340–2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31–70) 340–3016	De Jong, B

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

ıational Application No
PCT/US 02/25613

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication,where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 02 48115 A (MYERS BRIAN JAMES ;SELBY THOMAS PAUL (US); STEVENSON THOMAS MARTIN) 20 June 2002 (2002-06-20) scheme 7 example 2	11-16

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US 02/25613

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
NL 9202078 A	16-06-1994	NONE	
JP 2001019691 A	23-01-2001	NONE	
WO 0170671 A	27-09-2001	AU 5094601 A WO 0170671 A2	03-10-2001 27-09-2001
WO 0248115 A	20-06-2002	AU 2724302 A WO 0248115 A2	24-06-2002 20-06-2002

000165 168

(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 03/015518 A1

---

(51) Clasificación de Patente Internacional[7]:

A01N 43/56, D07D 401/04, 231/16, 231/14, 413/04

DUN169
169

(21) Número de Solicitud Internacional:

PCT/US/02/25613

(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
60/324,176	21 Septiembre 2001 (21.08.2001)	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). **MCCANN, Stephen, Frederick** [US/US]; 11 Old Stable Lane, Newark, DE 19711 (US). **PATEL, Kanu, Maganbhai** [US/US]; 149 Fairhill Drive, Wilmington, DE 19808(US). **SELBY, Thomas, Paul** [US/US]; 116 Hunter Court,

170
000177

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:

000171

- *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 publicación temprana (Regla 4.17 (iii)) para todas las designaciones*

- *De inventoría (Regla 4.17 (iv)) solo para US*

Publicado:

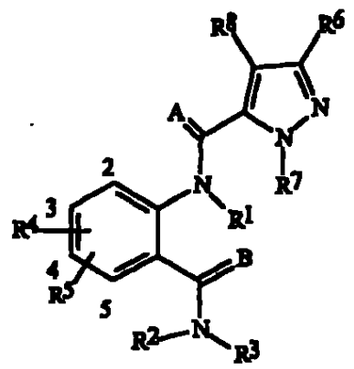
- *con reporte de búsqueda internacional*

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

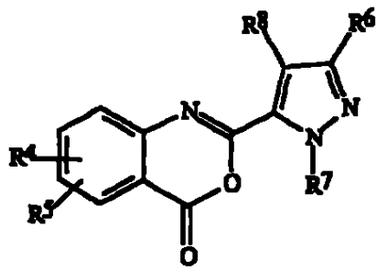
---

(54) Título: MÉTODO PARA CONTROLAR UNA PLAGA PARTICULAR DE INSECTOS POR MEDIO DE LA APLICACIÓN DE COMPUESTOS DE ANTRALINAMIDA

(57) Resumen: Esta Invención pertenece a un método para controlar pestes de insectos lepidópteros, homópteros, hemípteros, tisanópteros y coleópteros que comprende poner en contacto los insectos o su medio ambiente con una cantidad efectiva antropodicidamente de un compuesto de Fórmula I, su N-óxido o una sal adecuada agrícolamente de esta o en donde A y B y R_1 hasta R_8 son como se definió en la descripción. Esta invención se relaciona además con un compuesto de benzoxazinona de Fórmula (10), en donde R_4 hasta R_9 son como se definió en la descripción, útiles para la preparación de un compuesto de Fórmula I.



(I)



(X)

TITULO

METODO PARA CONTROLAR UNA PLAGA PARTICULAR DE INSECTOS POR MEDIO DE LA APLICACIÓN DE COMPUESTOS DE ANTRANILAMIDA

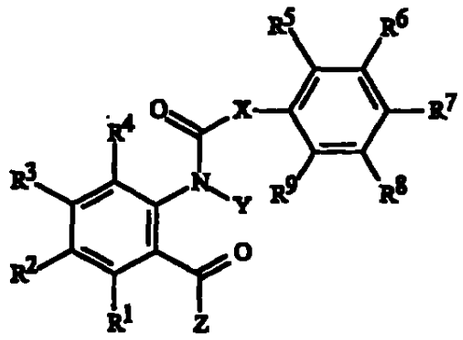
ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Esta invención se relaciona con un método de uso de ciertas antranilamidas, sus N-óxidos, sales apropiadas para agricultura y composiciones, para el control de plagas de invertebrados tanto en el medio agronómico como no agronómico.

El control de plagas de invertebrados es extremadamente importante para lograr alta eficiencia en un cultivo. El daño por plagas de invertebrados en el crecimiento y almacenamiento de cultivos agronómicos puede causar una significativa merma en la productividad, resultando por lo tanto en costos más altos para el consumidor. El control de plagas de invertebrados es también importante en silvicultura, cultivos de invernadero, ornamentales, viveros, alimentos almacenados y productos de fibra, ganado, hogares y salud pública y animal. Muchos productos están comercialmente disponibles para estos

propósitos, pero continua la necesidad de nuevos compuestos que sean más efectivos, menos costosos, menos tóxicos, ambientalmente seguros o que tengan diferentes modos de acción.

La patente NL 9202078 describe como insecticidas a los ácidos N-acil antranílicos derivados de la Fórmula i



i

En donde, entre otros,

X es un enlace directo;

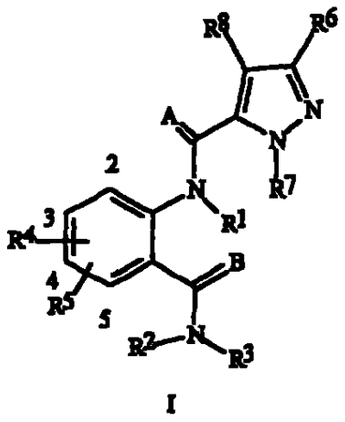
Y es H o un alquilo C_1-C_6;

Z es NH_2, NH(alquilo C_1-C_3) o N(alquilo C_1-C_3)$_2$; y

R^1 hasta R^9 son independientemente H, halógeno, alquilo C_1-C_6, fenilo, hidroxi, alcoxi C_1-C_6 o aciloxi C_1-C_7.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Esta invención se relaciona con un método para controlar plagas de insectos lepidópteros, homópteros, hemípteros, tisanópteros y coleópteros, el cual comprende poner en contacto a los insectos o su medio ambiente con una cantidad artropódicamente activa de un compuesto de Fórmula I, su N-oxido o una sal adecuada para la agricultura del mismo



I

en donde

A y B son independientemente O o S;

R^1 es H, alquilo C_1-C_6, alcoxicarbonilo C_2-C_6 o alquilcarbonilo C_2-C_6;

R^2 es H, o alquilo C_1-C_6 ;

R^3 es H; alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, o cicloalquilo C_3-C_6, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, CN, NO_2, hidroxi, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, haloalcoxi C_1-C_4, alquiltio C_1-C_4, alquilsulfinilo C_1-C_4, alquilsulfonilo C_1-C_4, alcoxicarbonilo C_2-C_6, alquilcarbonilo C_2-C_6, trialquisililo C_3-C_6, fenilo, fenoxi, anillos heteroaromáticos de 5- miembros, y anillos heteroaromáticos de 6- miembros; cada fenilo, fenoxi, anillo heteroaromático de 5- miembros, y anillo heteroaromático de 6- miembros opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de alquilo C_1-C_4, alquenilo C_2-C_4, alquinilo C_2-C_4, cicloalquilo C_3-C_6, haloalquilo C_1-C_4, haloalquenilo C_2-C_4, haloalquinilo C_2-C_4, halocicloalquilo C_3-C_6, halógeno, CN, NO_2, alcoxi C_1-C_4, haloalcoxi C_1-C_4, alquiltio C_1-C_4, alquilsulfinilo C_1-C_4, alquilsulfonilo C_1-C_4, alquilamino C_1-C_4, dialquilamino C_2-C_8, cicloalquilamino C_3-C_6, (alquil)(cicloalquil)amino C_4-C_8, alquilcarbonilo C_2-C_4, alcoxicarbonilo C_2-C_6,

alquilaminocarbonilo C_2-C_6, dialquilaminocarbonilo C_3-C_8, y trialquilsilil C_3-C_6; alcoxicarbonilo C_2-C_6, o alquilcarbonilo C_2-C_6;

R^4 es H, alquilo C_1-C_6, alquenil C_2-C_6, alquinil C_2-C_6, cicloalquil C_3-C_6, haloalquil C_1-C_6, CN, halógeno, alcoxi C_1-C_4, haloalcoxi C_1-C_4 o NO_2;

R^5 es H, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxialquilo C_1-C_4, hidroxialquilo C_1-C_4, $C(O)R^{10}$, CO_2R^{10}, $C(O)NR^{10}R^{11}$, Halógeno, alcoxi C_1-C_4, haloalcoxi C_1-C_4, $NR^{10}R^{11}$, $N(R^{11})C(O)R^{10}$, $N(R^{11})CO_2R^{10}$ o $S(O)_nR^{12}$;

R^6 es H, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, halógeno, CN, alcoxi o haloalcoxi C_1-C_4;

R^7 es alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_2-C_6, haloalquinilo C_2-C_6 o halocicloalquilo C_3-C_6; o

R^7 es un anillo fenilo, un anillo benzílico, un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros, un sistema de anillo naftílico o un sistema de anillo heterocíclico fusionado de 8-, 9- 0 10 miembros, cada anillo o sistema de anillos opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de R^9;

R^8 es H, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, halógeno, alcoxi C_1-C_4 o haloalcoxi C_1-C_4; cada R^9 es independientemente alquilo C_1-C_4, alquenilo C_2-C_4, alquinilo C_2-C_4,

cicloalquilo C_3-C_6, haloalquilo C_1-C_4, haloalquenilo C_2-C_4, haloalquinilo C_2-C_4, halocicloalquilo C_3-C_6, halógeno, CN, NO_2, alcoxi C_1-C_4, haloalcoxi C_1-C_4, alquiltio C_1-C_4, alquilsulfinilo C_1-C_4, alquilsulfonilo C_1-C_4, alquilamino C_1-C_4, dialquilamino C_2-C_8, cicloalquilamino C_3-C_6, (alquil)(cicloalquil)amino C_4-C_8, alquilcarbonilo C_2-C_4, alcoxicarbonilo C_2-C_6, alquilaminocarbonilo C_2-C_5, dialquilaminocarbonilo C_3-C_8 o trialquilsilil C_3-C_6;

R^{10} es H, alquilo C_1-C_4 o haloalquilo C_1-C_4;

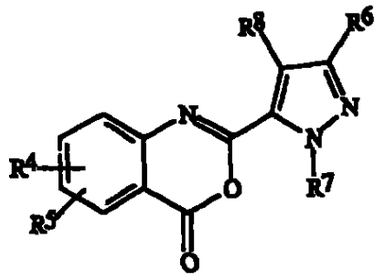
R^{11} es H, alquilo C_1-C_4;

R^{12} es alquilo C_1-C_4 o haloalquilo C_1-C_4; y

n es 0, 1 o 2.

Esta invención también se relaciona con un método tal que cuando una plaga de invertebrados o su medio ambiente se pone en contacto con una composición que comprende una cantidad biológicamente efectiva de un compuesto de Fórmula I o una composición que comprende un compuesto de Fórmula I y una cantidad biológicamente efectiva de al menos un compuesto biológicamente activo adicional.

Esta invención se relaciona además con un compuesto de benzoxazinona de Fórmula 10



10

En donde

R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 están definidos como anteriormente en la Fórmula I.

El compuesto de Fórmula 10 es utilizado como un intermediario sintético para la preparación de un compuesto de Fórmula I.

DETALLES DE LA INVENCIÓN

En las anteriores descripciones, el término "alquilo" usado ya sea solo o en palabras de compuestos tales como "alquiltio" o "haloalquilo" incluye alquilo de cadena recta o ramificada, tal como, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo o los diferentes isómeros butilo, pentilo o hexilo. "Alquenilo" incluye alquenos de cadena recta o

ramificada tales como 1-propenilo, 2-propenilo, y los diferentes isómeros butenilo, pentenilo y hexenilo. "Alquenilo" también incluye polienos tales como 1,2-propadienilo y 2,4-hexadienilo. "Alquinilo" incluye alquinos de cadena recta o ramificada tales como 1-propinilo, 2-propinilo y los diferentes isómeros butinilo, pentinilo y hexinilo. "Alquinilo" también puede incluir mitades compuestas de múltiples triples enlaces tales como 2,5-hexadiinilo. "Alcoxi" incluye, por ejemplo, metoxi, etoxi, *n*-propiloxi, isopropiloxi, y los diferentes isómeros butoxi, pentoxi y hexiloxi. "Alcoxialquilo" denota sustitución alcoxi sobre alquilo. Ejemplos de "alcoxialquilo" incluten CH_3OCH_2, $CH_3OCH_2CH_2$, $CH_3CH_2OCH_2$, CH_3CH_2 CH_2 CH_2OCH_2, y $CH_3CH_2OCH_2CH_2$. "Alquiltio" incluye mitades alquiltio de cadena ramificada o recta tales como metiltio, etiltio, y los diferentes isómeros propiltio, butiltio, pentiltio y hexiltio. "Cicloalquilo" incluye, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El término "anillo heterocíclico" o "sistema de anillo heterocíclico" denota anillos o sistemas de anillos en los cuales por lo menos un átomo del anillo no es carbono y comprende de 1 a 4 heteroátomos independientemente

000182

seleccionados del grupo que concite de nitrógeno, oxigeno y azufre, estipulado que cada anillo heterocíclico contiene no más que 4 nitrógenos, no más que 2 oxígenos y no más que 2 azufres. El anillo heterocíclico puede estar unido a través de cualquier carbono o nitrógeno disponible por reemplazo de hidrógeno sobre dicho carbono o nitrógeno. El término "sistema de anillo aromático" denota carbociclos y heterociclos completamente insaturados en los cuales por lo menos un anillo del sistema de anillo policíclico es aromático (donde aromático indica que la regla de Hückel está satisfecha por el sistema de anillo). El término "anillo heteroatómico" denota anillos completamente aromáticos en los cuales por lo menos un átomo del anillo no es carbono y comprende de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre, estipulado que cada anillo heterocíclico contiene no más que 4 nitrógenos, no más que 2 oxígenos y no más que 2 azufres (donde aromático indica que la regla de Hückel está satisfecha). El anillo heterocíclico puede esta unido a través de cualquier carbono o nitrógeno disponible por reemplazo de hidrógeno sobre dicho carbono o nitrógeno. El término "sistema de anillo heterocíclico aromático" incluye heterociclos

completamente aromáticos y heterociclos en los cuales por lo menos un anillo del sistema de anillo policíclico es aromático (donde aromático indica que la regla de Hückel está satisfecha). El término "sistema de anillo heterocíclico fusionado" incluye un sistema de anillo que comprende 2 anillos fusionados en los cuales por lo menos un átomo del anillo no es carbono y puede ser aromático o no aromático, como se definió antes.

El término "halógeno", ya sea solo o en palabras de compuestos tales como "haloalquilo" incluye flúor, cloro, bromo o yodo. Además, cuando se utiliza en palabras de compuestos tales como "haloalquilo", dicho alquilo puede estar parcial o completamente sustituido con átomos de halógeno los cuales pueden ser el mismo o diferentes. Ejemplos de "haloalquilos" incluyen F_3C, $ClCH_2$, CF_3CH_2 y CF_3CCl_2. Los términos " haloalquenilo", "haloalquinilo", "haloalcoxi", y semejantes, están definidos análogamente al término "haloalquilo". Ejemplos de "haloalquenilo" incluyen $(Cl)_2C=CHCH_2$ y $CF_3CH_2CH=CHCH_2$. Ejemplos de "haloalquinilo" incluyen $HC\equiv CCHCl$, $CF_3C\equiv C$, $CCl_3C\equiv C$ y $FCH_2C\equiv CCH_2$. Ejemplos de "haloalcoxi" incluyen CF_3O, CCl_3CH_2O, $HCF_2CH_2CH_2O$ y CF_3CH_2O.

El número total de átomos de carbono en un grupo sustituyente está indicado por el prefijo "C_i-C_j" donde i y j son números de 1 a 8. Por ejemplo, alquilsulfonilo C_1-C_4 designan al metilsulfonilo hasta butilsulfonilo; alcoxialquilo C_2 designan al CH_3OCH_2; alcoxialquil C_3 designan, por ejemplo, al $CH_3CH(OCH_3)$, $CH_3OCH_2CH_2$ o $CH_3CH_2OCH_2$; y alcoxialquilo C_4 designa los varios isómeros de un grupo alquilo sustituido con un grupo alcoxi conteniendo un total de cuatro átomos de carbono, ejemplos que incluyen al $CH_3CH_2CH_2OCH_2$ y $CH_3CH_2OCH_2CH_2$. En lo anteriormente descrito, cuando un compuesto de Fórmula I comprende un anillo heterocíclico, todos los sustituyentes están unidos a este anillo a través de cualquier carbono o nitrógeno disponibles por reemplazo de un hidrógeno sobre dicho carbono o nitrógeno.

El término "opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes" indica que una a tres de las posiciones disponibles sobre el grupo puede ser sustituida. Cuando un grupo contiene un sustituyente que puede ser hidrógeno, por ejemplo R^6, entonces, cuando este sustituyente se toma como hidrógeno, se reconoce que éste es equivalente a dicho grupo siendo no sustituido.

Los compuestos de Fórmula I pueden existir como uno o más estereoisómeros. Los diferentes estereoisómeros incluyen enantiómeros, diasterómeros, atropisómeros e isómeros geométricos. Una persona entrenada en la técnica apreciara que un estereoisómero puede ser más activo y/o puede exhibir efectos beneficiosos cuando esta enriquecido con respecto al otro estereoisómero(s) o cuando esta separado del otro estereoisómero(s). Adicionalmente, el técnico entrenado sabe como separar, enriquecer, y/o preparar selectivamente dichos estereoisómeros. Por lo tanto, los compuestos de Fórmula I pueden estar presentes como una mezcla de estereoisómeros, estereoisómeros individuales, o como una forma ópticamente activa. Similarmente, los compuestos de Fórmula 10 pueden existir como uno o más estereoisómeros. Los diferentes estereoisómeros incluyen enantiómeros, diasterómeros, atropisómeros e isómeros geométricos. Una persona entrenada en la técnica apreciara que un estereoisómero de un compuesto de Fórmula 10 puede ser más útil en la preparación de un estereoisómero específico de Fórmula I. Adicionalmente, el técnico entrenado sabe como separar, enriquecer, y/o preparar selectivamente dichos estereoisómeros. Por lo tanto, los compuestos de Fórmula 10 pueden estar presentes como una

mezcla de estereoisómeros, estereoisómeros individuales, o como una forma ópticamente activa.

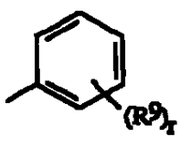
Las sales de los compuestos de Fórmula I incluyen sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos u orgánicos tales como los ácidos bromhídrico, clorhídrico, nítrico, fosfórico, sulfúrico, acético, butírico, fumárico, láctico, maléico, masónico, oxálico, propiónico, salicílico, tartárico, 4-toluenosulfónico o valérico.

Como se vio antes, R^7 es (entre otros) un fenilo, un bencilo, un anillo heteroaromático de 5- o 6- miembros, un sistema de anillo naftílico o un sistema de anillo heterobicíclico aromático fusionado de 8-, 9- o 10- miembros, cada anillo o sistema de anillo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de R^9. El término "opcionalmente sustituido" en conexión con esos grupos R^7, se refiere a grupos que no están sustituidos o tienen al menos un sustituyente diferente al hidrógeno que no suprime la actividad en el control de plagas de invertebrados poseída por el análogo no sustituido. Nótese también que J-1 hasta J-4 más abajo, designan anillos heteroaromáticos de 5- o 6- miembros. Un ejemplo

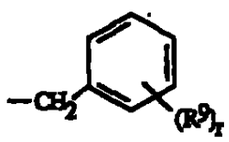
de un anillo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^9 es el anillo ilustrado como J-5 en el Apartado 1, donde r es un entero de 0 a 3. Un ejemplo de un anillo bencílico opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^9 es el anillo ilustrado como J-6 en el Apartado 1, donde r es un entero de 0 a 3. Un ejemplo de un sistema de anillo naftílico opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^9 es ilustrado como J-59 en el Apartado 1, donde r es un entero de 0 a 3. Ejemplos de un anillo heteroaromático de 5- o 6- miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^9 incluyen los anillos J-7 hasta J-58 ilustrados en el Apartado 1, donde r es un entero de 0 a 3. Obsérvese que J-7 hasta J-26 son ejemplos de J-1, J-27 hasta J-41 son ejemplos de J-2, y J-46 hasta J-58 son ejemplos de J-3 y J-4. Los átomos de nitrógeno que requieren sustitución para llenar sus valencias están sustituidos con H o R^9. Obsérvese que algunos grupos J solamente pueden estar sustituidos con menos de 3 R^9 grupos (esto es, J-19, J-20, J-23 hasta J-26 y J-37 hasta J-40 solamente pueden estar sustituidos con un R^9). Ejemplos de sistemas de anillos heterobicíclicos aromáticos fusionados de 8-,9- o 10-miembros opcionalmente sustituidos con 1 a 3 R^9 incluyen J-60 hasta J-90 ilustrados en el Apartado 1 donde r es un entero de 0 a 3. Aunque los grupos R^9 son mostrados en las

estructuras J-5 hasta J-90, se observa que ellos no necesitan estar presentes ya que son sustituyentes opcionales. Obsérvese que cuando el punto de unión entre $(R^9)_r$ y el grupo J está ilustrado como flotante, $(R^9)_r$ puede estar unido a cualquier átomo de carbono disponible del grupo J. Obsérvese que cuando el punto de unión sobre el grupo J está ilustrado como flotante, el grupo J puede estar unido al la parte restante de la Fórmula I a través de cualquier carbono disponible del grupo J por reemplazo de un átomo de hidrógeno.

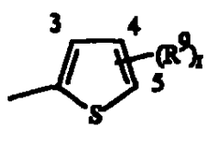
Apartado 1



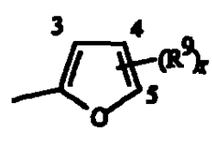
J-5



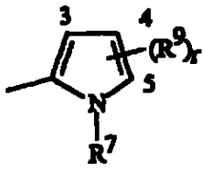
J-6



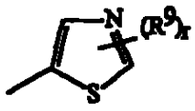
J-7



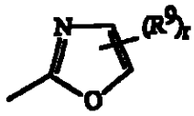
J-8



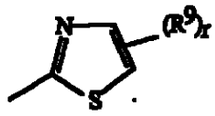
J-9



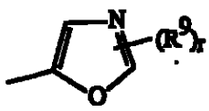
J-10



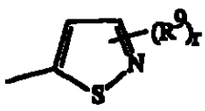
J-11



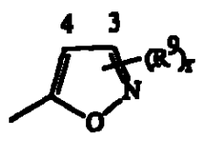
J-12



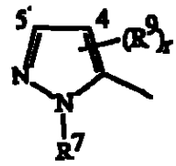
J-13



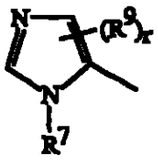
J-14



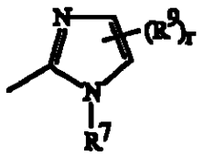
J-15



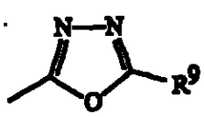
J-16



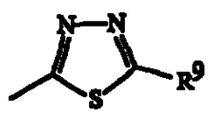
J-17



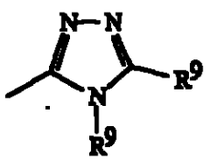
J-18



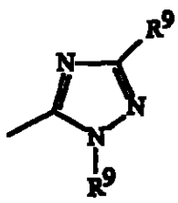
J-19



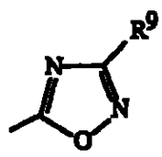
J-20



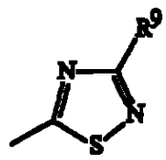
J-21



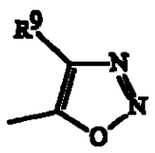
J-22



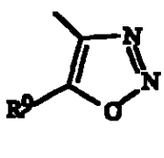
J-23



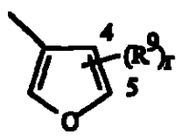
J-24



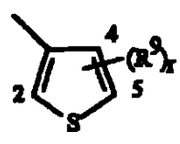
J-25



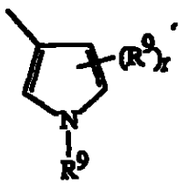
J-26



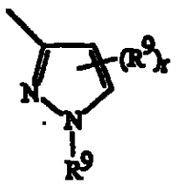
J-27



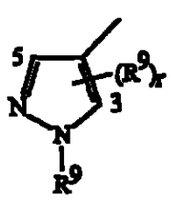
J-28



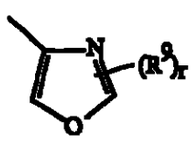
J-29



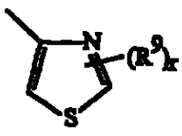
J-30



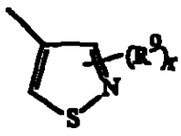
J-31



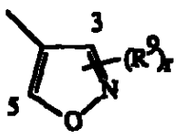
J-32



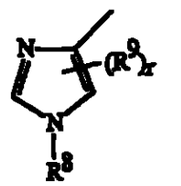
J-33



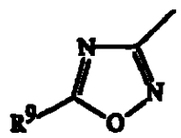
J-34



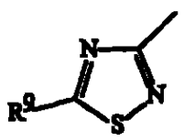
J-35



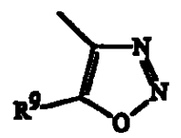
J-36



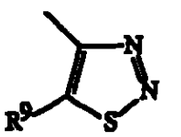
J-37



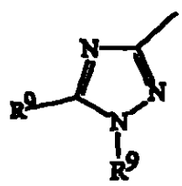
J-38



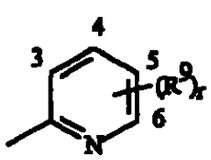
J-39



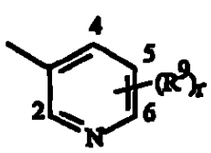
J-40



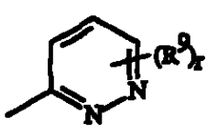
J-41



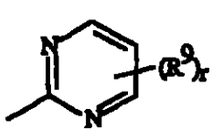
J-46



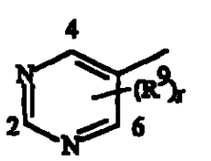
J-47



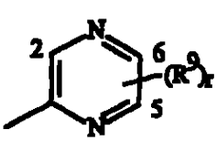
J-48



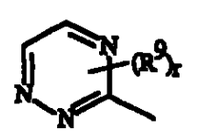
J-49



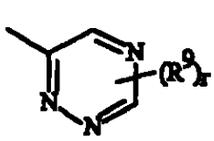
J-50



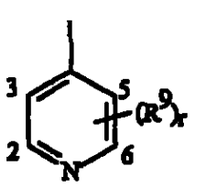
J-51



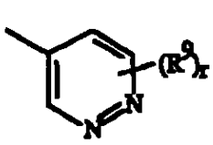
J-52



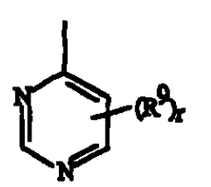
J-53



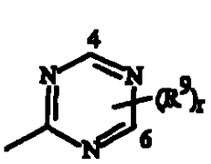
J-54



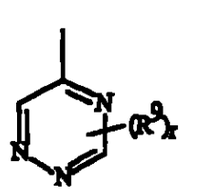
J-55



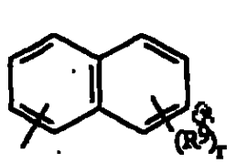
J-56



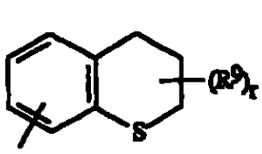
J-57



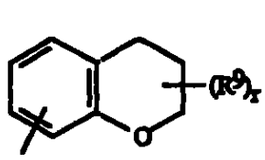
J-58



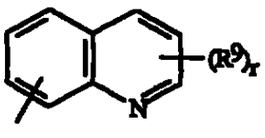
J-59



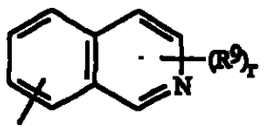
J-60



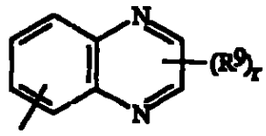
J-61



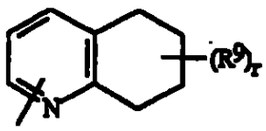
J-62



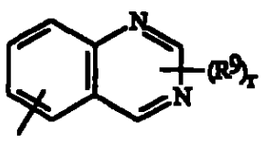
J-63



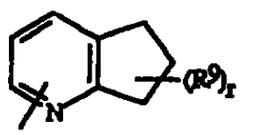
J-64



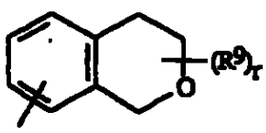
J-65



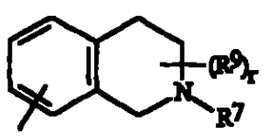
J-66



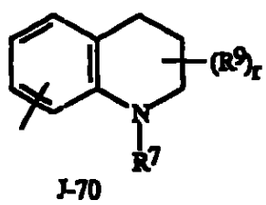
J-67



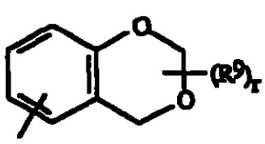
J-68



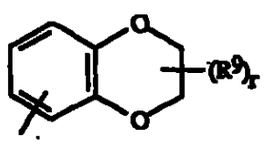
J-69



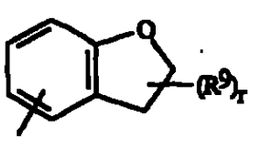
J-70



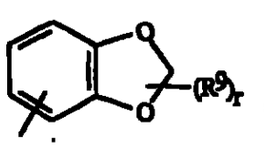
J-71



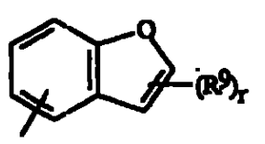
J-72



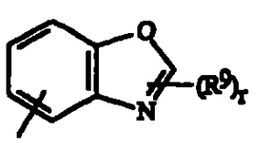
J-73



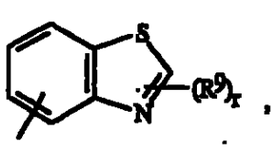
J-74



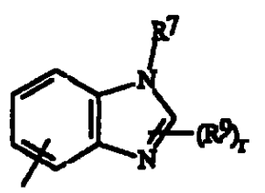
J-75



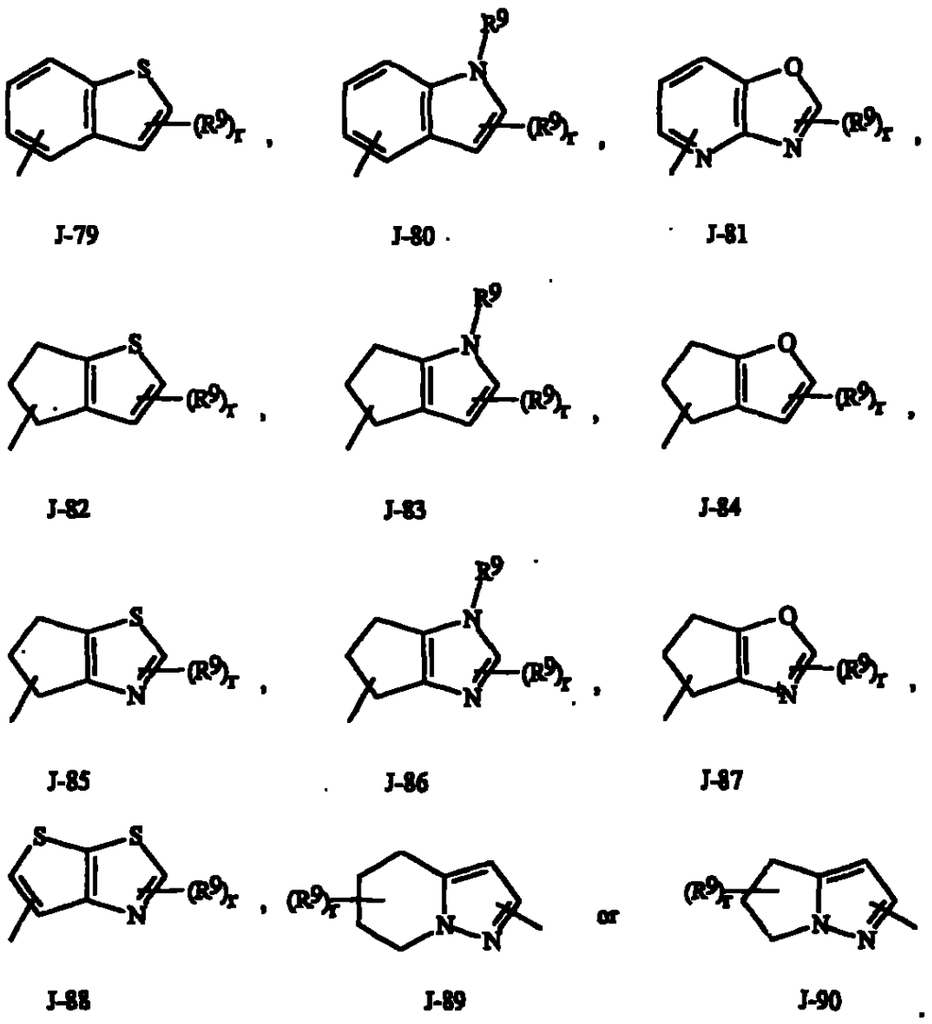
J-76



J-77



J-78



J-79 J-80 J-81

J-82 J-83 J-84

J-85 J-86 J-87

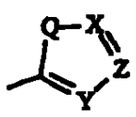
J-88 J-89 or J-90

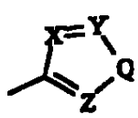
Los métodos preferidos por razones de costo, de fácil síntesis o aplicación, y/o eficacia biológica son:

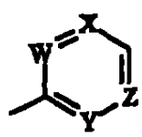
Preferido 1. Métodos que comprenden un compuesto de Fórmula I en donde

A y B son ambos O;

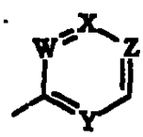
R^7 es un anillo fenilo o un anillo heteroaromático de 5- o 6- miembros, seleccionado del grupo que consiste de


J-1


J-2


J-3

y


J-4

cada anillo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de R^9;

Q es O, S, NH o NR^9; y

W, X, Y y Z son independientemente N, CH o CR^9, estipulado que en J-3 y

J-4, por lo menos uno entre W, X, Y o Z es N.

Preferido 2. Los métodos del Preferido 1 en donde

R^1, R^2 y R^8 son todos H;

R^3 es alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con halógeno, CN, OCH_3 o

$S(O)_pCH_3$;

El grupo R^4 está unido a la posición 2;

R^4 es CH_3, CF_3, OCF_3, $OCHF_2$, CN o halógeno;

R^5 es H, CH_3 o halógeno;

R^6 es CH_3, CF_3 o halógeno;

R^7 es fenilo o 2- piridinilo, cada uno opcionalmente sustituido; y

P es 0, 1 o 2.

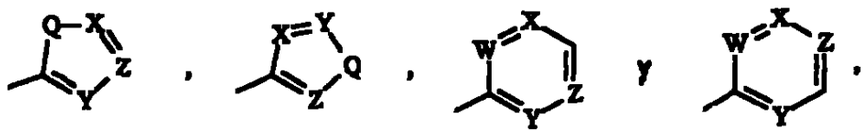
Preferido 3. Los métodos de Preferido 2 en donde R^3 es alquilo C_1-C_4 y R^6 es CF_3.

Preferido 4. Un compuesto de Preferido 2 en donde R^3 es alquilo C_1-C_4 y R^6 es Cl o Br.

Los compuestos Preferidos de Fórmula 10 son:

Preferido A. Los compuestos de Fórmula 10 en donde

R^7 es un anillo fenílico o un anillo heteroaromático de 5- o 6- miembros seleccionado del grupo que consiste de



J-1 J-2 J-3 J-4

cada anillo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de R^9;

Q es O, S, NH o NR^9; y

W, X, Y y Z son independientemente N, CH o CR^9, estipulado que en J-3 y

J-4, por lo menos uno entre W, X, Y o Z es N.

Preferido B. Los compuestos de Preferido A en donde

R^8 es H;

El grupo R^4 está unido a la posición 2;

R^4 es CH_3, CF_3, OCF_3, $OCHF_2$, CN o halógeno;

R^5 es H, CH_3 o halógeno;

R^6 es CH_3, CF_3 o halógeno;

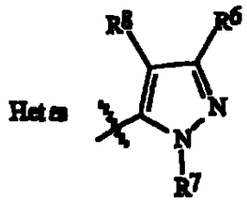
R^7 es fenilo o 2- piridinilo, cada uno opcionalmente sustituido.

Preferido C. Los compuestos de Preferido B en donde R^6 es CF_3.

Preferido D. Los compuestos de Preferido B en donde R^6 es Cl o Br.

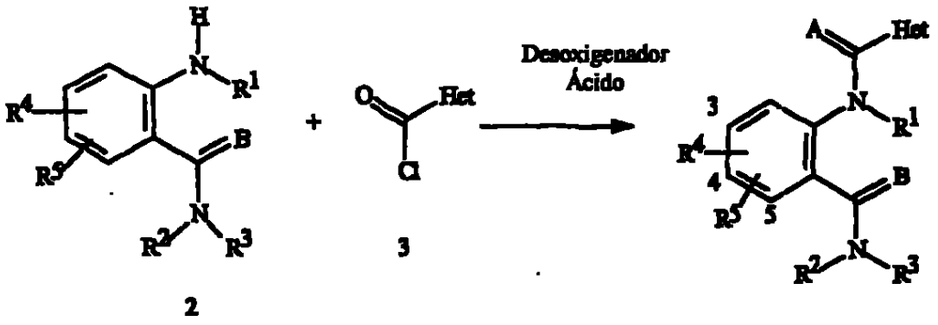
Los señalados son compuestos de Fórmula 10 en donde R^4 está en las 2 posiciones y es CH_3, Cl o Br; R^5 está en la Posición 4 y es F, Cl, Br, I, o CF_3; R^6 es CF_3, Cl o Br; R^7 es 3-Cl-2-piridinilo o 3-Br-2-piridinilo; y R^8 es H.

Uno o más de los siguientes métodos y variaciones como se describieron en los Esquemas 1-22 pueden ser usados para preparar los compuestos de Fórmula I. Las definiciones de A, B y R^1 hasta R^9 en los compuestos de Formulas 2-40 anteriores son como se definieron antes en el Resumen de la Invención a menos que se indique otra cosa. Los compuestos de Formulas Ia-d, 2a-d, 3a, 4a-d, 5a-b, 17a-c, 18a, y 32a-b son varios sub-juegos de los compuestos de Fórmula I, 2, 3, 4, 5, 17, 18 y 32. En los esquemas, Het es la mitad mostrada adelante:



Un método típico para la preparación de un compuesto de Fórmula Ia es descrito en el Esquema 1

Esquema 1



2 3

Ia (A es O)

Ib (A es S)

El método del Esquema 1 implica el acoplamiento de una amina de Fórmula 2 con un cloruro ácido de Fórmula 3 en presencia de un depurador ácido para producir el compuesto de Fórmula Ia. Los típicos ácidos depuradores

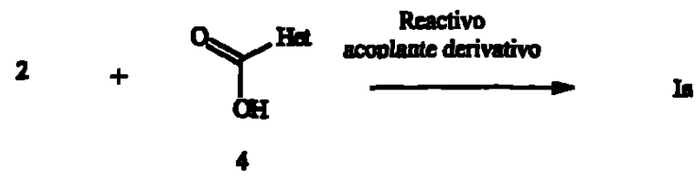
incluyen aminas básicas tales como la trietilamina, N,N-diisopropiletilamina y piridina; otros depuradores incluyen hidróxidos tales como hidróxido de sodio y de potasio, y carbonatos tales carbonato de sodio y carbonato de potasio. En ciertos casos, es útil usar depuradores ácidos soportados en un polímero tales como el polímero al cual está ligado la N,N-diisopropiletilamina y el polímero al cual esta ligado la 4-(dimetilamino)piridina. El acoplamiento puede llevarse acabo en un solvente inerte adecuado tal como el tetrahidrofurano, dioxano, dietileter, o diclorometano para producir la anilida de la Fórmula **Ia**.

Una tioamida de Fórmula **Ib** puede ser obtenida en una Etapa subsiguiente a partir de la correspondiente amida de la Fórmula **Ia** por tratamiento con una de las variedades de reactivos de tiotransferencia incluyendo al pentasulfuro de fósforo y al reactivo de Lawesson (2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetano-2,4-disulfuro).

Como se muestra en el Esquema 2, un procedimiento alterno para la preparación de compuestos de Fórmula **Ia** implica el acoplamiento de una amina de Fórmula **2** con un ácido de

Fórmula 4 en presencia de un agente deshidratante tal como la diciclohexilcarbodiimida (DCC por sus siglas en inglés), 1,1'-carbonil-diimidazol, cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico o benzotriazol-1-iloxi-tris-(dimetilamino) fosfonio hexafluorofosfato.

Esquema 2

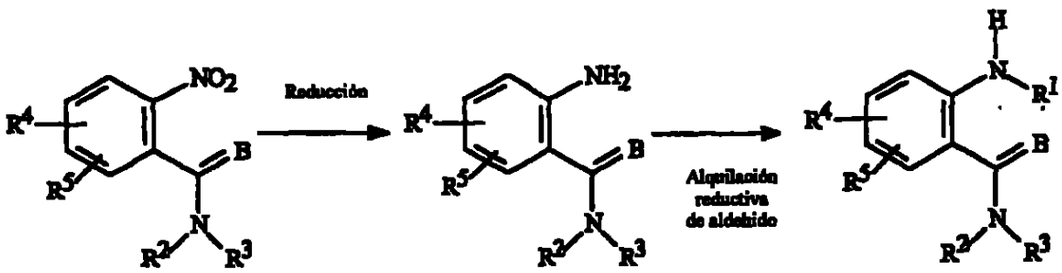


Los reactivos soportados sobre un polímero son nuevamente útiles aquí, tales como el polímero al cual esta enlazado la ciclohexilcarbodiimida. El aclopamiento puede llevarse acabo en un solvente inerte adecuado tal como el diclometano o la N,N-dimetilformamida. Los métodos sintéticos de los Esquemas 1 y 2 son simplemente ejemplos representativos de una gran variedad de métodos de acoplamiento utilizados para la preparación de los compuestos de Fórmula I; la literatura de éstos sintéticos es extensiva para este tipo de reacciones de acoplamiento.

Una persona experta en la técnica se dará cuenta también que los cloruros ácidos de Fórmula **3** pueden ser preparados a partir de ácidos de Fórmula **4** por numerosos métodos bien conocidos. Por ejemplo, los cloruros ácidos de Fórmula **3** son elaborados fácilmente a partir de ácidos carboxílicos de Fórmula **4** por reacción del ácido carboxílico **4** con cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo en un solvente inerte tal como el tolueno o el diclorometano en presencia de una cantidad catalítica de N,N-dimetilformamida.

Como se muestra en el Esquema 3, aminas de Fórmula **2a** están típicamente disponibles a partir de las correspondientes 2-nitrobenzamidas de Fórmula **5** a través de hidrogenación catalítica del grupo nitro.

Esquema 3

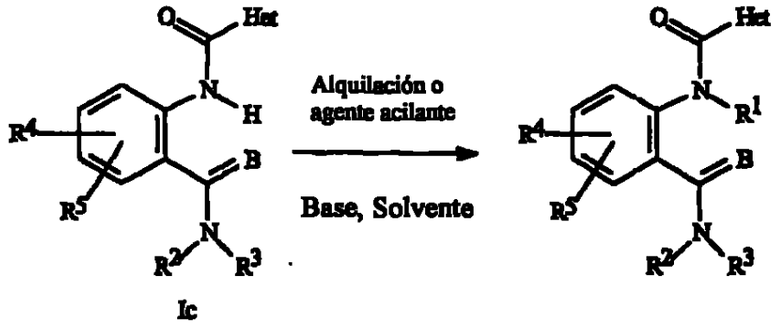


Los procedimientos típicos implican una reducción con hidrógeno en presencia de un catalizador metálico tal como el paladio sobre carbono o oxido de platino y en solventes hidroxílicos tales como etanol e isopropanol. Aminas de Fórmula **2a** también pueden ser preparadas por reducción con zinc en ácido acético. Estos procedimientos están bien documentados en la literatura química. Los sustituyentes R^1 tales como alquilo C_1-C_6 pueden ser introducidos en esta Etapa a través de metodologías bien conocidas incluyendo ya sea la alquilación directa o a través del método preferido generalmente de alquilación reductiva de la amina. Como es mostrado adicionalmente en el Esquema 3, un procedimiento comúnmente empleado es el de combinar la amina **2a** con una aldehido en presencia de

un agente reductor tal como cianoborohidruro de sodio para producir los compuestos de Fórmula 2b donde R^1 es alquilo C_1-C_6.

El Esquema 4 muestra que los compuestos de formula Ic pueden ser alquilados o acilados con un agente de alquilación o acilación adecuado tal como un haluro de alquilo, cloroformato de alquilo o cloruro de acilo en presencia de una base tal como hidruro de sodio o *n*-butilitio en un solvente inerte tal como tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida para producir anilidas de Fórmula Id en donde R^1 es diferente de hidrógeno.

Esquema 4

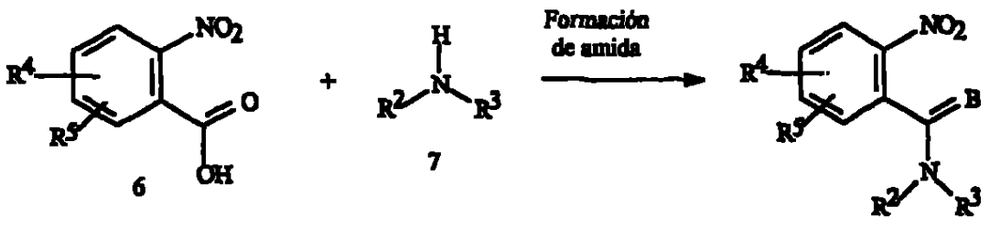


Ic

Id (R^1 no es otro que H)

Las amidas intermedias de Fórmula 5a son fácilmente preparadas a partir de ácidos 2-nitrobenzoicos disponibles comercialmente. Los métodos típicos para la formación de amida pueden ser utilizados. Como se muestra en el Esquema 5, esos métodos incluyen acoplamiento deshidratante directo de ácidos de Fórmula 6 con aminas de Fórmula 7 usando por ejemplo DCC, y conversión de los ácidos a formas activadas tales como los cloruros ácidos o anhidros y el acoplamiento subsiguiente con aminas para formar amidas de Fórmula 5a.

Esquema 5



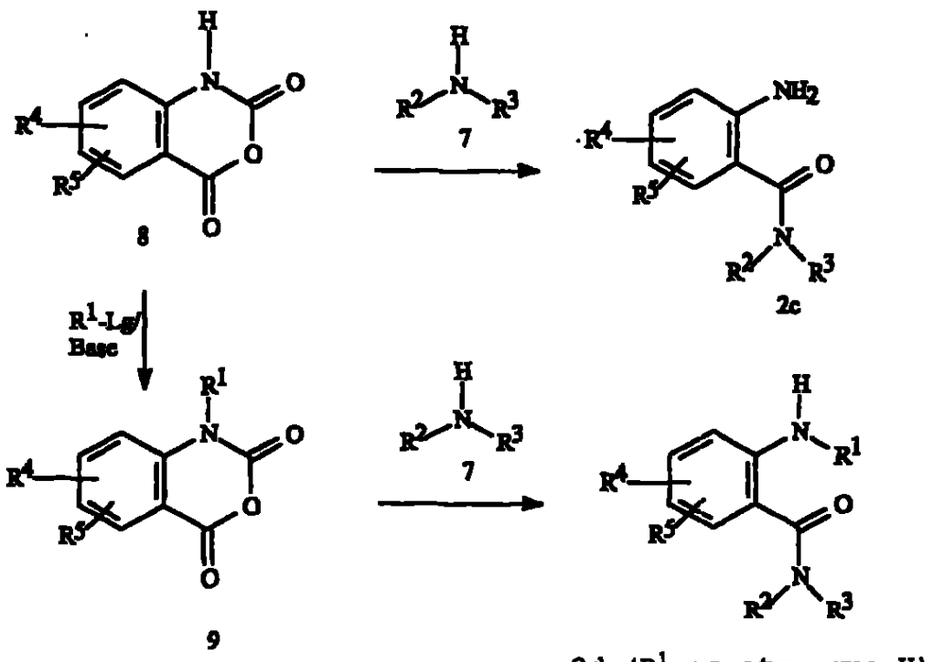
5a (B es O)
5b (B es S)

Los cloroformatos de alquilo, tales como el cloroformato de etilo o el cloroformato de isopropilo, son reactivos especialmente útiles para este tipo de reacciones que

involucran activación del ácido. La literatura química es extensa en relación con los métodos para la formación de amidas. Las amidas de Fórmula **5a** son rápidamente convertidas a tioamidas de Fórmula **5b** utilizando reactivos de tiotransferencia disponibles comercialmente tales como el pentasulfuro de fósforo y el reactivo de Lawesson.

Las amidas antranílicas intermedias de Fórmula **2c** o **2d** pueden también ser reparadas a partir de anhídridos isatoicos de Fórmula **8** o **9**, respectivamente, como es mostrado en el Esquema 6.

Esquema 6

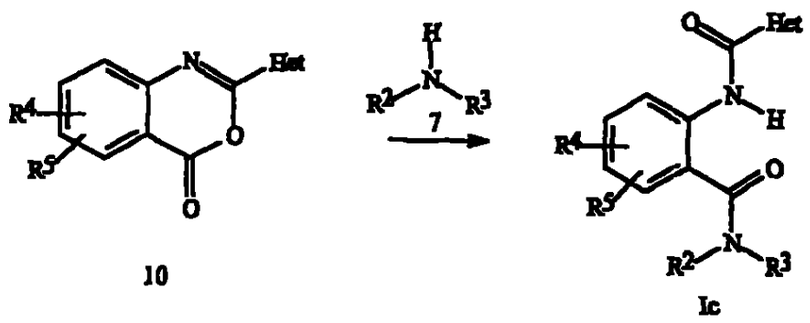


Los procedimientos típicos involucran la combinación de cantidades equimolares de la amina 7 con el anhídrido isatoico en solventes apróticos polares tales como piridina y N,N-dimetilformamida a temperaturas que van desde temperatura ambiente hasta 100°C. Los sustituyentes R^1 tales como alquilo y alquilo sustituido pueden ser introducidos por la alquilación catalizada de la base del anhídrido isatoico 8 con reactivos de alquilación conocidos R^1-Lg (donde Lg es un grupo saliente por

desplazamiento nucleofílico tal como haluro, alquilo o aril sulfonato o alquilo sulfato) para proveer el alquilo sustituido intermedio 9. Los anhidridos isatoicos de Fórmula 8 pueden ser elaborados por los métodos descritos en Coppola, *Synthesis* 1980, 505-36.

Como se muestra en el Esquema 7, un procedimiento alterno para la preparación de los compuestos específicos de Fórmula Ic implican la reacción de una amina 7 con una benzoxazinona de Fórmula 10.

Esquema 7



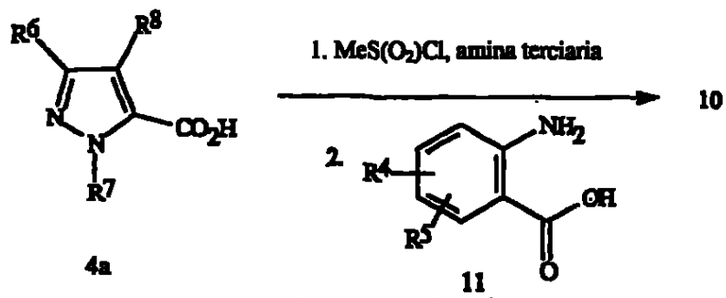
La reacción del Esquema 7 puede llevarse a cabo en forma pura o en una variedad de solventes apropiados incluyendo tetrahidrofurano, éter dietílico, piridina, diclorometano o cloroformo con temperaturas óptimas en el rango desde

006207

temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del solvente. La reacción general de las benzoxazinonas con aminas para producir antranilamidas está bien documentada en la literatura química. Para una revisión de la química de la benzoxazinona ver Jakobsen y colaboradores, *Biorganic and Medicinal Chemestry* **1999**, 36, 563-588.

Las benzoxazinonas de Fórmula 10 pueden ser preparadas por una variedad de procedimientos. Dos procedimientos que son especialmente útiles están detallados en los Esquemas 8-9. En el Esquema 8, una benzoxazinona de Fórmula 10 es preparada directamente por medio del acoplamiento de un ácido pirazolcarbonilico de Fórmula 4a con un ácido antranílico de Fórmula 11.

Esquema 8

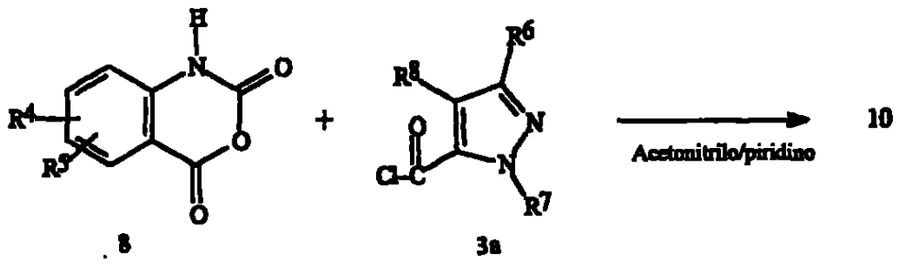


3. amina terciaria
4. $MeS(O_2)Cl$

Esto implica una adición secuencial de metanosulfonilo cloruro en presencia de una amina terciaria tal como trietilamina o piridina a un ácido pirazolcarboxílico de Fórmula **4a**, seguido por la adición de un ácido antranílico de Fórmula **11**, seguido por una segunda adición de amina terciaria y metanosulfonil cloruro. Este procedimiento generalmente produce buenos rendimientos de la benzoxazinona y es ilustrada en gran detalle en los Ejemplos 6 y 8.

El Esquema 9 describe una preparación alterna para benzoxazinonas de Fórmula **10** que implican el acoplamiento de un cloruro pirazolico ácido de Fórmula **3a** con un anhídrido isatoico de Fórmula **8** para obtener la benzoxazinona de Fórmula **10** directamente.

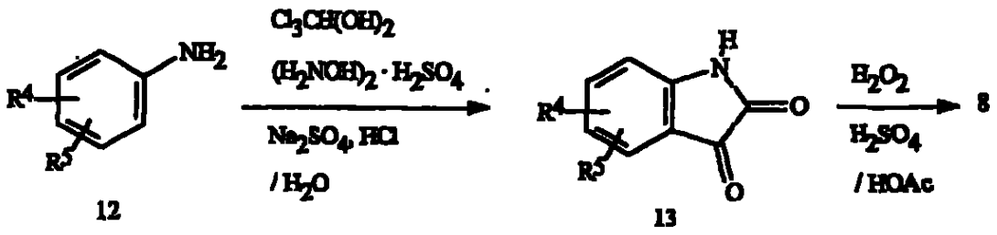
Esquema 9



Los solventes tale como piridina o piridina/acetonitrilo son adecuados para esta reacción. Los cloruros ácidos de Fórmula **3a** están disponibles a partir de los ácidos correspondientes de Fórmula **4a** por medio de una variedad de métodos sintéticos tales como la clorinación con cloruro de tionilo o cloruro oxálico.

Los anhídridos isatoicos de Fórmula **8** pueden ser preparados a partir de isatinas de Fórmula **13** como esta reseñado en el Esquema 10.

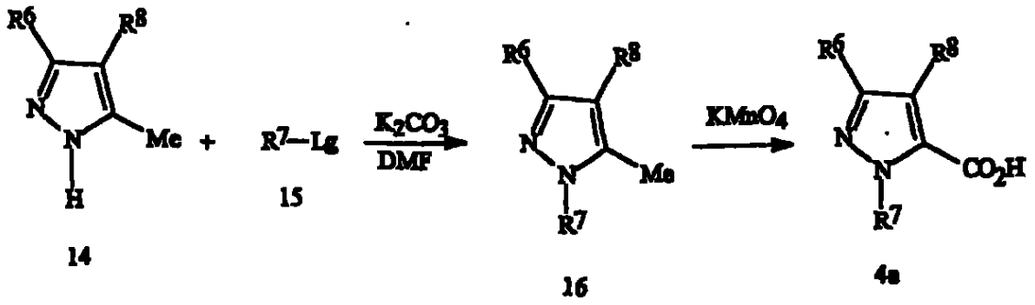
Esquema 10



Las isatinas de Fórmula **13** son obtenidas a partir de derivados de anilina de Fórmula **12** usando métodos conocidos en la literatura. La oxidación de la isatina **13** con peróxido de hidrógeno generalmente produce buenos rendimientos del correspondiente anhídrido isatoico **8** (Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **1980**, 19, 222-223). Los anhídridos isatoicos también están disponibles a partir de ácidos antranílicos **11** por medio de muchos procedimientos conocidos que involucran la reacción de **11** con fosgeno o un equivalente del mismo.

La síntesis de ácidos representativos de Fórmula **4** están descritos en los Esquemas 11-16. La síntesis de pirazoles de Fórmula **4a** son mostradas en el Esquema 11.

Esquema 11

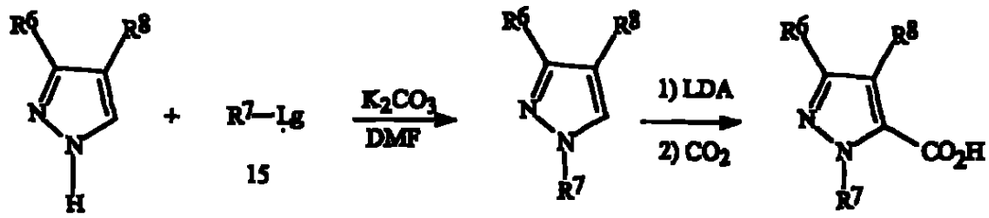


Lg es un grupo saliente

La síntesis de compuestos de Fórmula **4a** en el Esquema 11 implica como su Etapa principal la introducción del sustituyente R^7 a través de alquilación o arilación del pirazol de Fórmula **14** con compuestos de Fórmula **15** (en donde Lg es un grupo saliente como se definió anteriormente). La oxidación del grupo metilo produce el ácido pirazol carboxílico. Algunos de los grupos más preferidos R^6 incluyen haloalquilo.

La síntesis de pirazoles de Fórmula **4a** es también mostrada en el esquema 12.

Esquema 12



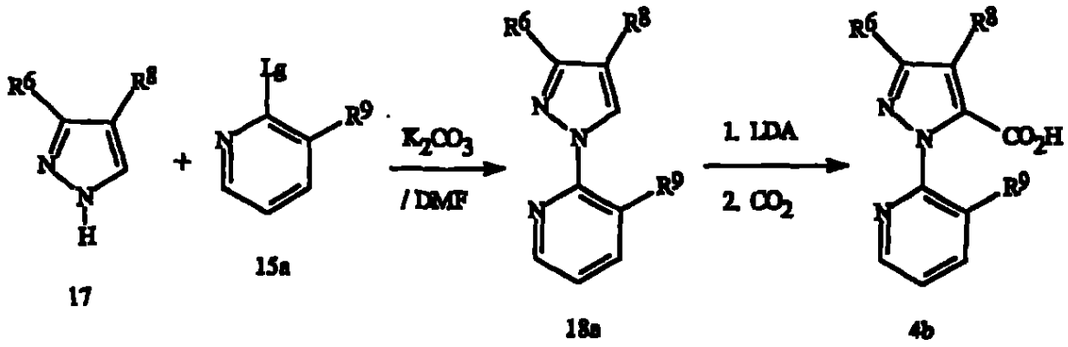
17 18 4a

Lg es un grupo saliente

Esos ácidos pueden ser preparados por medio de metalación y carboxilación de compuestos de Fórmula 18 como la Etapa principal. El grupo R^7 es introducido en forma similar que como en el Esquema 11, esto es, por medio de alquilación o arilación con un compuesto de Fórmula 15. Los grupos representativos R^6 incluyen por ejemplo ciano, haloalquil y halógeno.

Este procedimiento es particularmente útil para preparar ácidos 1-(2-piridinil)pirazolcarboxílicos de Fórmula 4b como es mostrado en el Esquema 13.

Esquema 13

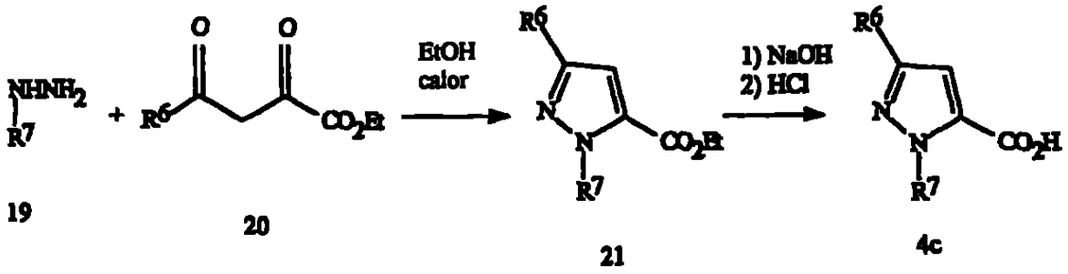


(Lg es Cl o Br)

La reacción de un pirazol de Fórmula **17** con una 2,3-dihalopiridina de Fórmula **15a** produce buenos rendimientos del 1-piridilpirazol de Fórmula **18a** con buena especificidad para la regioquímica deseada. La metalación de **18a** con diisopropilamida de litio (LDA por sus siglas en inglés) seguida por apagamiento de la sal de litio con dióxido de carbono produce el ácido 1-(2-piridinil)pirazol-carboxílico de Fórmula **4b**. Los detalles adicionales de estos procedimientos se suministran en los Ejemplos 1, 3, 6, 8 y 10.

La síntesis de pirazoles de Fórmula **4c** se describe en el Esquema 14.

Esquema 14

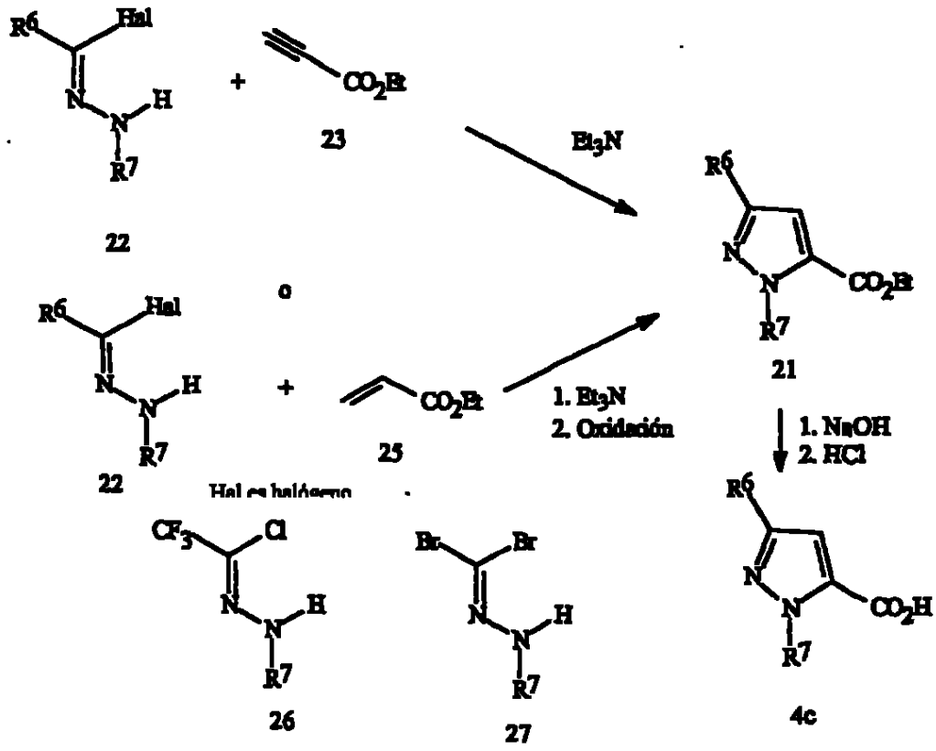


19 20 21 4c

El Esquema 14 implica la reacción de una fenil hidracina opcionalmente sustituida de Fórmula **19** con un cetopiruvato de Fórmula **20** para dar pirazol ésteres de Fórmula **21**. La hidrólisis de los ésteres produce los ácidos del pirazol de Fórmula **4c**. Este procedimiento es particularmente útil para la preparación de compuestos en los cuales R^7 está fenil sustituido opcionalmente y R^6 es haloalquilo.

Una síntesis alternativa de ácidos de pirazol de Fórmula **4c** está descrita en el Esquema 15.

Esquema 15

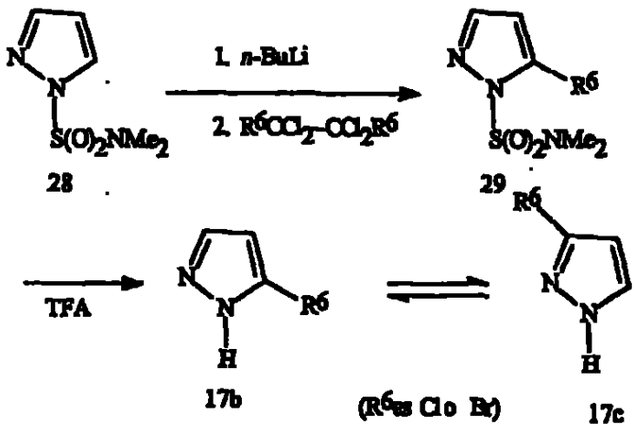


El método del Esquema 15 implica la cicloadición 3+2 de un iminohaluro apropiadamente sustituido **22** ya sea con propiolatos sustituidos de Fórmula **23** o acrilatos de Fórmula **25**. La cicloadición con un acrilato requiere oxidación adicional de la pirazonila intermedia al pirazol. La hidrólisis de los ésteres produce los ácidos de pirazol de Fórmula **4c**. Los iminohaluros preferidos para esta reacción incluyen al trifluorometil

iminocloruro de Fórmula 26 y la imninodibromida de Fórmula 27. Los compuestos tales como el 26 son conocidos (J. Heterocycl. Chem. 1985, 22(2), 565-8). Los compuestos tales como el 27 están disponibles por métodos conocidos (Tetrahedron Letters 1999, 40, 2605). Estos procedimientos son particularmente útiles para la preparación de compuestos donde R^7 esta fenil sustituido opcionalmente y R^6 es haloalquilo o bromo.

Los pirazoles iniciales de Fórmula 17 son compuestos conocidos o pueden ser preparados de acuerdo con métodos conocidos. El pirazol de Fórmula 17a (el compuesto de Fórmula 17 donde R^6 es CF_3 y R^8 es H) puede ser preparado por procedimientos de la literatura (J. Fluorine Chem. 1991, 53(1), 61-70). Los pirazoles de Fórmula 17c (compuestos de Fórmula 17 en donde R^6 es Cl oBr y R^8 es H) pueden también ser preparados por procedimientos de la literatura (Chem. Ber. 1966, 99(10), 3350-7). Un útil método alternativo para la preparación del compuesto 17c esta descrito en el Esquema 16.

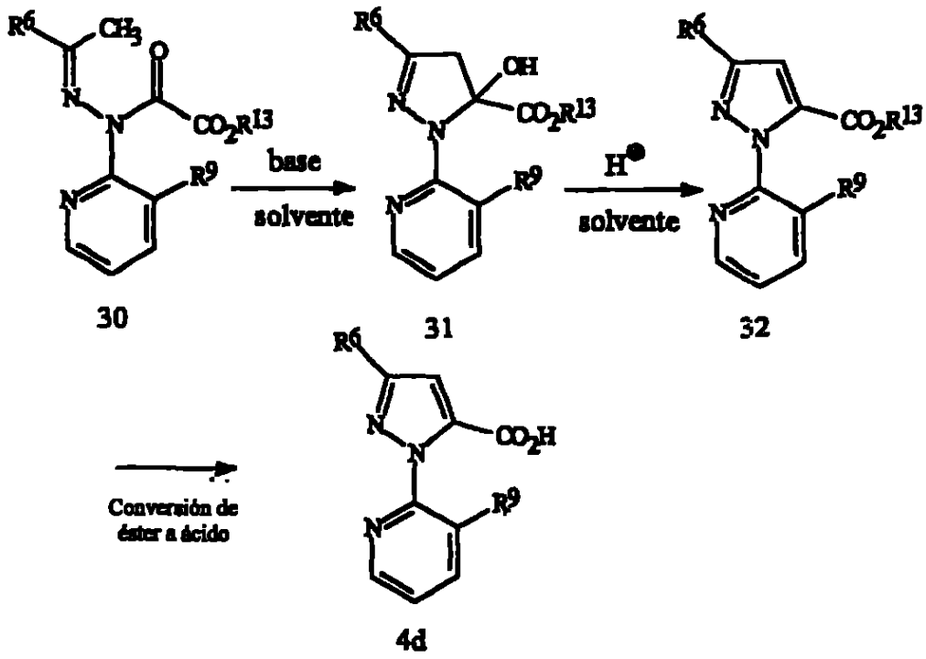
Esquema 16



En el método del Esquema 16, la metalación del sulfamoil pirazol de Fórmula **28** con *n*-butillitio seguido por halogenación directa del anión ya sea con hexacloroetano (para R^6 siendo Cl) o 1,2-dibromotetracloroetano (para R^6 siendo Br) produce los derivados halogenados de Fórmula **29**. La remoción del grupo sulfamoilo con ácido trifluoroacético (TFA por sus siglas en inglés) a temperatura ambiente procede limpiamente y con buen rendimiento para producir los pirazoles de Fórmula **17c**. Una persona entrenada en la técnica reconocerá que la Fórmula **17c** es un tautómero de la Fórmula **17b**. Detalles experimentales adicionales de estos procedimientos están descritos en los Ejemplos 8 y 10.

Los ácidos pirazolcarboxílicos de Fórmula **4d** en donde R^6 es H, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6 pueden ser preparados por el método reseñado en el Esquema 17.

Esquema 17



La reacción de un compuesto de Fórmula **30** en donde R^{13} es alquilo C_1-C_4 con una base adecuada en un solvente orgánico adecuado produce el producto ciclizado de Fórmula **31** después de la neutralización con un ácido tal como el ácido acético. La base adecuada puede ser, por

ejemplo pero no limitada a, hidruro de sodio, t-butóxido de potasio, sodio dimisilo ($CH_3S(O)CH_2$-Na+), metal alcalino (tal como litio, sodio o potasio) carbonatos o hidróxidos, tetraalquilo (tal como metilo, etilo o butilo) fluoruros de amonio o hidróxidos, o 2-ter-butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetil-perhidro-1,3,2-diazafosfonina. El solvente orgánico adecuado puede ser, por ejemplo pero no limitado a, acetona, acetonitrilo, tetrahidrofurano, diclorometano, dimetilsulfóxido, o N,N-dimetilformamida. La reacción de ciclización es usualmente llevada a cabo en un rango de temperatura desde alrededor de 0 hasta 120°C. Los efectos del solvente, la base, la temperatura y tiempo adicional son todos interdependientes, y la escogencia de las condiciones de reacción es importante para minimizar la formación de subproductos. Una base preferida es fluoruro de tetrabutilamonio.

La deshidratación del compuesto de Fórmula **31** para dar el compuesto de Fórmula **32**, seguido por la conversión de la función éster carboxílica a ácido carboxílico, produce el compuesto de Fórmula **4d**. La deshidratación es efectuada por tratamiento con una cantidad catalítica de un ácido adecuado. Este ácido catalítico puede ser, por ejemplo

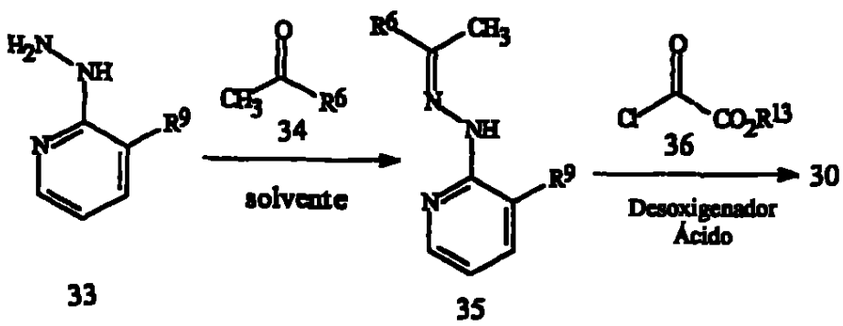
pero no limitado a, ácido sulfúrico. La reacción es generalmente llevadas a cabo usando un solvente orgánico. Como una persona entrenada en la técnica se dará cuenta, las reacciones de deshidratación pueden ser llevadas a cabo en una gran variedad de solventes en un rango de temperatura generalmente entre alrededor de 0 hasta 200°C, más preferiblemente entre alrededor de 0 y 100°C. Para la deshidratación el método del Esquema 17, se prefiere un solvente que comprenda ácido acético y temperaturas de alrededor de 65°C. Los compuestos éster carboxílico pueden ser convertidos a compuestos de ácido carboxílico por numerosos métodos incluyendo descomposición nucleofílica bajo condiciones anhidras o métodos hidrolíticos que involucran el uso ya sea de ácidos o de bases (ver T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2ª Ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991, páginas 224-269 para la revisión de métodos). Para el método del Esquema 17, se prefieren los métodos hidrolíticos catalizados por una base. Las bases adecuadas incluyen 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 el etanol. Por el tratamiento con hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, el éster

000221

es saponificado para dar la sal de sodio o de potasio del ácido carboxílico. La acidificación con un ácido fuerte, tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, produce el ácido carboxílico de Fórmula **4d**. El ácido carboxílico puede ser aislado por métodos conocidos por aquellos entrenados en la técnica, incluyendo la cristalización, extracción y destilación.

Los compuestos de Fórmula **30** pueden ser preparados por el método reseñado en el Esquema 18.

Esquema 18

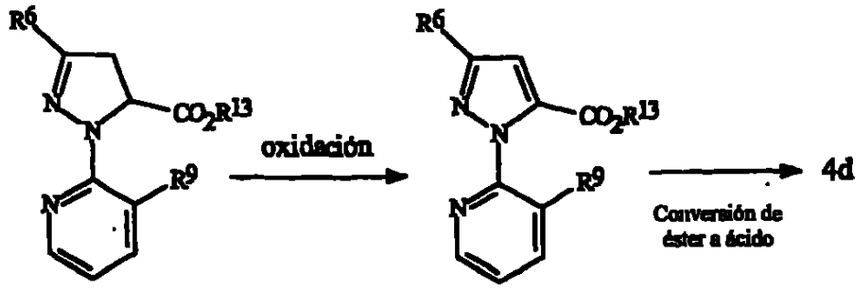


El tratamiento de un compuesto de hidrazina de Fórmula **33** con una cetona de Fórmula **34** en un solvente tal como agua, metanol o ácido acético produce la hidrazona de

Fórmula 35. Una persona entrenada en la técnica reconocerá que esta reacción puede requerir catálisis con un ácido opcional y puede también requerir temperaturas elevadas dependiendo del patrón de sustitución molecular de la hidrazona de Fórmula 35. La reacción de la hidrazona de Fórmula 35 con el compuesto de Fórmula 36 en un solvente orgánico adecuado tal como, por ejemplo pero no limitado a, diclorometano o tetrahidrofurano en presencia de un ácido depurador tal como trietilamina produce el compuesto de Fórmula 30. La reacción es usualmente llevada a cabo a una temperatura entre alrededor de 0 y 100°C. Detalles experimentales adicionales para el método del Esquema 18 son ilustrados en el Ejemplo 17. Los compuestos de hidrazina de Fórmula 33 pueden ser preparados por métodos estándar, tales como poniendo en contacto el correspondiente halo compuesto de Fórmula 15a con hidrazina.

Los ácidos pirazolcarboxílicos de Fórmula 4d en donde R^6 es halógeno pueden ser preparados por el método descrito en el Esquema 19.

Esquema 19



37 32

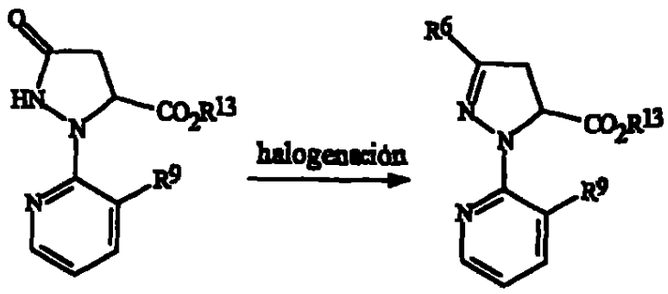
La oxidación del compuesto de Fórmula **37** opcionalmente en presencia de ácido para dar el compuesto de Fórmula **32** seguido por la conversión de la función éster carboxílica al ácido carboxílico produce el compuesto de Fórmula **4d**. El agente oxidante puede ser peróxido de hidrógeno, peróxidos orgánicos, persulfato de potasio, persulfato de sodio, persulfato de amonio, monopersulfato de potasio (por ejemplo, Oxone®) o permanganato de potasio. Para obtener la conversión completa, por lo menos debe ser usado un equivalente del agente de oxidación versus el compuesto de Fórmula **37**, preferiblemente entre alrededor de uno a dos equivalentes. Esta oxidación es típicamente llevada a cabo en la presencia de un solvente. El solvente puede ser un éter, tal como tetrahidrofurano, *p*-

dioxano y similares, un éster orgánico, tal como acetato de etilo, dimetil carbonato y similares, o un orgánico aprótico polar tal como N,N-dimetilformamida, acetonitrilo y similares. Los ácidos adecuados para ser usados en la Etapa de oxidación incluyen ácidos inorgánicos, tal como ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos, tal como ácido acético, ácido benzoico y similares. El ácido, cuando es usado, debe hacerse en cantidades mayores a 0,1 equivalentes versus el compuesto de Fórmula **37**. Para obtener una conversión completa, pueden ser usados de uno a cinco equivalentes de ácido. El oxidante preferido es persulfato de potasio y la oxidación se lleva a cabo preferiblemente en presencia de ácido sulfúrico. La reacción puede ser llevada a cabo mezclando el compuesto de Fórmula **37** en el solvente deseado y, el ácido, si se usa. El oxidante puede ser entonces adicionado a una velocidad conveniente. La temperatura de reacción se varía típicamente desde tan baja como 0°C hasta el punto de ebullición del solvente para poder obtener un tiempo de reacción razonable hasta que ésta se complete, preferiblemente menos de 8 horas. El producto deseado, un compuesto de Fórmula **32** puede ser aislado por métodos conocidos por aquellos entrenados en la técnica,

incluyendo cristalización, extracción y destilación. Los métodos adecuados para convertir al éster de Fórmula **32** en el ácido carboxílico de Fórmula **4d** ya fueron descritos en el Esquema 17. Los detalles experimentales adicionales para el método del Esquema 19 son ilustrados en los Ejemplos 12 y 13.

Los compuestos de Fórmula **37** pueden ser preparados a partir de los correspondientes compuestos de Fórmula **38** como es mostrado en el Esquema 20.

Esquema 20



38 **37**

El tratamiento de un compuesto de Fórmula **38** con un reactivo halogenante, usualmente en presencia de un solvente, produce el correspondiente halo compuesto de

Fórmula 37. Los reactivos halogenantes que pueden ser utilizados incluyen oxihaluros de fósforo, trihaluros de fósforo, pentahaluros de fósforo, cloruro de tionilo, dihalotrialquilfosforanos, dihalodifenilfosforanos, cloruro de oxalilo y fosgeno. Los preferidos son los oxihaluros de fósforo y los pentahaluros de fósforo. Para obtener una conversión completa, deben ser usados por lo menos 0,33 equivalentes de oxihaluro de fósforo versus el compuesto de Fórmula 38 (esto es, la relación de moles de oxihaluro de fósforo de Fórmula 18 es por lo menos de 0,33), preferiblemente entre alrededor de 0,33 y 1,2 equivalentes. Para obtener conversión completa, deben ser usados por lo menos 0,20 equivalentes de pentahaluro de fósforo versus el compuesto de Fórmula 38, preferiblemente entre alrededor de 0,20 y 1,0 equivalentes. Los compuestos de Fórmula 38 en donde R^{13} es alquilo C_1-C_4 son preferidos para esta reacción. Los solventes típicos para esta halogenación incluyen alcanos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, clorobutano y similares, solventes aromáticos, tales como benceno, xileno, clorobenceno y similares, éteres, tales como tetrahidrofurano, p-dioxano, dietil éter, y similares, y solventes apróticos polares tales como acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, y similares.

Opcionalmente, una base orgánica, tal como trietilamina, piridina, N,N-dietilamina o similares, pueden ser añadidas. La adición de un catalizador, tal como N,N-dimetilformamida es también una opción. Se prefiere el proceso en el cual el solvente es acetonitrilo y no hay base presente. Típicamente, ni base ni catalizador se requieren cuando se utiliza el solvente acetonitrilo. El proceso preferido es llevado a cabo mezclando el compuesto de Fórmula 38 en acetonitrilo. El reactivo halogenante es entonces añadido durante un tiempo conveniente, y la mezcla es mantenida a la temperatura deseada hasta que la reacción se complete. La temperatura de reacción está típicamente entre 20°C y el punto de ebullición del acetonitrilo, y el tiempo de reacción es típicamente 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 acetato d sodio. El producto deseado, un compuesto de Fórmula 37 puede ser aislado por métodos conocidos por una persona entrenada en la técnica, incluidos cristalización, extracción y destilación.

Alternativamente, los compuestos de Fórmula 37 en donde R^6 es halógeno, pueden ser preparados tratando los correspondientes compuestos de Fórmula 37 en donde R^6 es un halógeno diferente (por ejemplo, Cl para elaborar la Fórmula 37 en donde R^3 es Br) o un grupo sulfonato tales cómo *p*-toluensulfonato, bencenosulfonato y metanosulfonato con el apropiado haluro de hidrógeno. Por este método el halógeno R^6 o el sustituyente sulfonato sobre el compuesto de partida de Fórmula 37 es reemplazado con, por ejemplo, Br o Cl a partir de bromuro de hidrógeno o cloruro de hidrógeno, respectivamente. La reacción es llevada acabo en un solvente adecuado tal como dibromometano, diclorometano o acetonitrilo. La reacción puede ser llevada a cabo en o cerca de la presión atmosférica o por debajo de ésta en un recipiente a presión. Cuando R^6 en el compuesto de partida de Fórmula 37 es un halógeno tal como Cl, la reacción es conducida preferiblemente en tal forma que el haluro de hidrógeno generado a partir de la reacción por rocío u otros medios adecuados. La reacción puede ser llevada a cabo entre alrededor de 0 y 100°C, más convenientemente cerca de la temperatura ambiente (por ejemplo, entre 10 y 40°C), y más preferiblemente entre alrededor de 20 y 30°C. la adición de un catalizador ácido de Lewis (tal

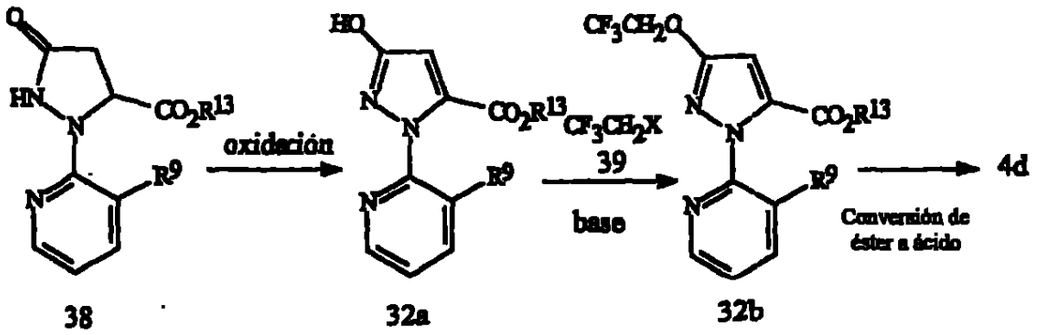
como tribromuro de aluminio para preparar la Fórmula 37 en donde R^6 es Br) puede facilitar la reacción. El producto de Fórmula 37 es aislado por los métodos usuales conocidos por aquellos entrenados en la técnica, incluyendo extracción, destilación y cristalización. Detalles adicionales de este proceso son ilustrados en el Ejemplo 14.

Los compuestos de partida de Fórmula 37 donde R^6 es Cl o Br pueden se preparados a partir de los correspondientes compuestos de Fórmula 38 como ya se describió. Los compuestos de partida de Fórmula 37 donde R^6 es un grupo sulfonato pueden también ser preparados a partir de los correspondientes compuestos de Fórmula 38 por métodos estándar tales como el tratamiento con cloruro de sulfonilo (por ejemplo, cloruro de *p*-toluensulfonilo) y una base tal como una amina terciaria (por ejemplo, trietilamina) en un solvente adecuado tal como diclorometano; detalles adicionales de este proceso son ilustrados en el Ejemplo 15.

Los ácidos pirazolcarboxílicos de Fórmula 4d en donde R^6 es alcoxi C_1-C_4 o haloalcoxi C_1-C_4 pueden también ser preparados por el método descrito en el Esquema 21.

006227
200

Esquema 21



En donde R^{13} es alquilo C_1-C_4, y X es un grupo saliente.

En este método, en vez de ser halogenado como se muestra en el Esquema 20, el compuesto de Fórmula **38** es oxidado al compuesto de Fórmula **32a**. Las condiciones de reacción para esta oxidación son las ya descritas para la conversión del compuesto de Fórmula **37** al compuesto de Fórmula **32** en el Esquema 19.

El compuesto de Fórmula **32a** es entonces alquilado para formar el compuesto de Fórmula **32b** por contacto con un agente alquilante CF_3CH_2X (**39**) en presencia de una base en

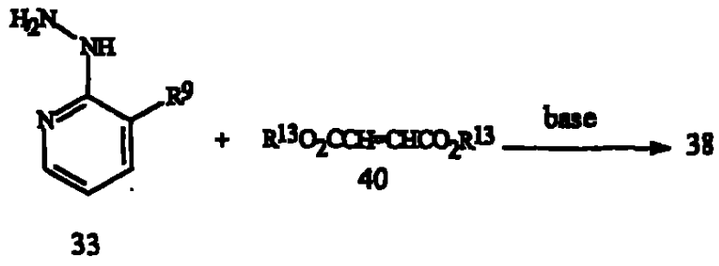
el agente alquilante **39**, X es un grupo saliente de reacción nucleofílica tal como un halógeno (por ejemplo, Br, I), $OS(O)_2CH_3$ (metanosulfonato), $OS(O)_2CF_3$, $OS(O)_2Ph$-*p*-CH_3 (*p*-toluensulfonato), y similares; el metanosulfonato trabaja bien. La reacción es llevada a cabo en presencia de por lo menos un equivalente de una base. Las bases adecuadas incluyen bases inorgánicas, tales como carbonatos e hidróxidos de metal alcalino (tales como litio, sodio o potasio), y bases orgánicas, tales como trietilamina, diisopropiletilamina y 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno. La reacción es generalmente llevada a cabo en un solvente que puede comprender alcoholes, tal como metanol y etanol, alcanos halogenados, tales como diclorometano, solventes aromáticos, tales como benceno, tolueno y clorobenceno, éteres, tales como tetrahidrofurano, y solventes apróticos polares, tales como acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, y similares. Los alcoholes y los solventes apróticos polares se prefieren para ser usados con bases inorgánicas. El carbonato de potasio como base y el acetonotrilo como solvente son preferidos. La reacción es generalmente llevada a cabo entre alrededor de 0 y 150°C, y más típicamente entre temperatura ambiente y 100°C. El producto de Fórmula **32b** puede ser

000232

aislado por técnicas convencionales tales como extracción. El éster de Fórmula **32b** puede entonces ser convertido al ácido carboxílico de Fórmula **4d** por los métodos ya descritos para la conversión de Fórmula **32** a Formula **4d** en el Esquema 17. detalles experimentales adicionales para el método del Esquema 21 son ilustrados en el Ejemplo 16.

Los compuestos de Fórmula **38** pueden ser preparados a partir de compuestos de Fórmula **33** como se describe en el Esquema 22.

Esquema 22



en donde R^{13} es alquilo C_1-C_4.

En este método, un compuesto de hidrazina de Fórmula **33** es puesto en contacto con un compuesto de Fórmula **40** (un

éster fumarato o maleato o una mezcla de ambos puede ser usada) en presencia de una base y un solvente. La base es típicamente una sal alcóxida de metal, tal como metóxido de sodio, metóxido de potasio, etóxido de sodio, etóxido de potasio, *ter*-butóxido de potasio, *ter*-butóxido de litio, y similares. Deben usarse cantidades mayores que 0,5 equivalentes de base versus el compuesto de Fórmula 33, preferiblemente entre 0,9 y 1,3 equivalentes. Deben usarse cantidades mayores que 1,0 equivalentes del compuesto de Fórmula 40, preferiblemente entre 1,0 y 1,3 equivalentes. Los solventes orgánicos apróticos polares y próticos polares pueden ser usados, tales como alcoholes, acetonitrilo, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido y similares. Lo solventes preferidos son alcoholes tales como metanol y etanol. Se prefiere especialmente que el alcohol sea el mismo que compone el éster fumarato o maleato y la base alcóxida. La reacción se lleva a cabo típicamente mezclando el compuesto de Fórmula 33 y la base en el solvente. La mezcla puede se calentada o enfriada a la temperatura deseada y el compuesto de Fórmula 40 es añadido durante un período de tiempo. Las temperaturas típicas de reacción están entre 0°C y el punto de ebullición del solvente utilizado. La reacción puede ser llevada a cabo a presiones superiores

a la atmosférica para incrementar el punto de ebullición del solvente. Las temperaturas entre 30 y 90°C son generalmente las preferidas. La adición de tiempo puede ser tan rápida como la transferencia de calor lo permita. Los tiempos de adición típicos están entre 1 minuto y dos horas. La temperatura de reacción óptima y el tiempo de adición varían dependiendo de la identidad de los compuestos de Fórmula 33 y Formula 40. Después de la adición, la mezcla de reacción puede mantenerse por un tiempo a la temperatura de reacción. Dependiendo de la temperatura de reacción, el tiempo de permanencia puede estar entre 0 y 2 horas. Los tiempos típicos de permanencia están entre 10 a 60 minutos. La masa de reacción puede entonces ser acidificada por la adición de 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, la función $-CO_2R^{13}$ en el compuesto de Fórmula 38 puede ser hidrolizada a $-CO_2H$; por ejemplo, la presencia de agua en la mezcla de reacción puede promover tal hidrólisis. Si el ácido carboxílico ($-CO_2H$) se forma, puede ser nuevamente convertido a $-CO_2R^{13}$ en donde R^{13} es alquilo C_1-C_4 usando métodos de esterificación bien conocidos en el

estado de la técnica. El producto deseado, un compuesto de Fórmula 38, puede ser aislado por métodos conocidos por aquellos versados en la técnica, tales como cristalización, extracción o destilación.

Es reconocido que algunos reactivos y condiciones de reacción descritas antes para preparar compuestos de Fórmula I pueden no ser compatibles con ciertas funcionalidades presentes en los intermediarios. En estas instancias, la incorporación de secuencias de protección/desprotección o las interconversiones de grupo funcional dentro de la síntesis ayudará en la obtención de los productos deseados. El uso y escogencia de los grupos de protección serán evidentes para una persona entrenada en síntesis químicas (ver, por ejemplo, Greene, T.W.; Wutz, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*,2ª ed.; Wiley: New Cork, 1991). Una persona entrenada en la técnica reconocerá que, en algunos casos, después de la introducción de un reactivo dado como está descrito en cualquier esquema individual, puede ser necesario realizar Etapas de síntesis de rutina adicionales no descritas en detalle para completar la síntesis de compuestos de Fórmula I. Una persona entrenada en la técnica también reconocerá que puede ser

necesario realizar una combinación de las Etapas ilustradas en los anteriores esquemas, en un orden diferente al implicado en la secuencia particular presentada para preparar los compuestos de Fórmula I.

Se cree que una persona entrenada en la técnica, usando la descripción precedente pude preparar compuestos de Fórmula I de la presente invención en forma completa. Los siguientes Ejemplos son, por lo tanto, desarrollados como meramente ilustrativos, y no son de ninguna manera una limitación de la descripción. Los porcentajes son en peso excepto por las mezclas de solventes cromatográficos, o donde se indique lo contrario. Las partes y porcentajes para las mezclas de solventes cromatográficos son en volumen a menos que se indique lo contrario. Los espectros RMN ^1H se reportan en ppm campo bajo de tetrametilsilano; s significa singlete, d significa doblete, t significa triple, q significa cuarteto, m significa múltiple, dd significa doble de dobletes, dt significa doble de triples, br s significa singlete ancho.

EJEMPLO 1

Preparación de 2-[1-Etil-3-trifluorometilpirazol-5-il carbamoil]-3-metil-N-(1-, Metiletil)benzamida

Etapa A: Preparación de 3-Metil-N-(1-metiletil)-2-nitrobenzamida

Una solución de ácido 3-metil-2-nitrobenzoico (2,00 g, 11,0 mmol) y trietilamina (1,22 g, 12,1 mmol) en 25 ml de cloruro de metileno fue enfriada a 10°C. El cloroformato de etilo fue cuidadosamente añadido y un precipitado sólido se formó. Después de agitar durante 30 minutos, se le añadió isopropilamina (0,94 g, 16,0 mmol) resultando una solución homogénea. La reacción fue agitada durante una hora adicional, vertida en agua y extraída con acetato de etilo. Los extractos orgánicos fueron lavados con agua, secados sobre sulfato de magnesio y evaporados a presión reducida para producir 1,96 g del intermediario deseado como un sólido blanco que funde a 126-128°C.

RMN ^1H ($CDCl_3$) δ 1,24 (d, 6H); 2,38 (s, 3H); 4,22 (m, 1H); 5,80 (br s, 1H); 7,40 (m, 3H).

000283
230

Etapa B: Preparación de 2-Amino-3-metil-N-(1-metiletil)benzamida

La 2-nitrobenzamida del Etapa A (1,70 g, 7,6 mmol) fue hidrogenada sobre 5% Pd/C en 40 ml de etanol a 50 psi. Cuando cesó la presión de hidrógeno, la reacción fue filtrada a través de un filtro de apoyo de diatomáceas Celite® y luego se lavó a éste con éter. El filtrado se evaporó a presión reducida para producir 1,41 g del compuesto del título como un sólido que funde a 149-151°C.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 1,24 (dd, 6H); 2,16 (s, 3H); 4,25(m, 1H); 5,54 (br s, 2H); 5,85 (br s, 1H); 6,59 (t, 1H); 7,13 (d, 1H); 7,17 (d, 1H).

Etapa C: Preparación de Ácido 1-Etil-3-trifluorometilpirazol-5-il carboxílico

A una mezcla de 3-trifluorometilpirazol (5 g, 37 mmol) y carbonato de potasio en polvo (10 g, 72 mmol) agitados en 30 ml de N,N-dimetilformamida, se le añadió yodoetano (8 g, 51 mmol) gota a gota. Después de un exotérmico

000285
239

moderado, la reacción fue agitada durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue repartida entre 100 ml de éter dietílico y 100 ml de agua. La capa de éter fue separada, lavada con agua (3X) y solución salina, y secada sobre sulfato de magnesio. La evaporación del solvente al vacío rindió 4 g de aceite.

A 3,8 g de este aceite agitados en 40 ml de tetrahidrofurano bajo atmósfera de nitrógeno en un baño de hielo seco/acetona, se le añadieron gota a gota 17 ml de una solución 2,5 M de *n*-butillitio en tetrahidrofurano (43 mmol), y la solución fue agitada durante 20 minutos a -78°C. Un exceso de dióxido de carbono gaseoso se burbujeó dentro de la solución agitada a una velocidad moderada durante 10 minutos. Después de la adición de dióxido de carbono, se le permitió a la reacción alcanzar lentamente la temperatura ambiente y se la agitó durante la noche. La mezcla de reacción fue repartida entre éter dietílico (100 ml) e hidróxido de sodio acuoso 0,5 N (100 ml). La capa básica fue separada y acidificada con ácido clorhídrico concentrado hasta un pH de 2-3. La mezcla acusa fue extraída con acetato de etilo (100 ml) y el extracto orgánico fue lavado con agua y solución salina y secada sobre sulfato de magnesio. El residuo oleoso, que

quedó después de la evaporación del solvente al vacío, fue triturado a un sólido a partir de una pequeña cantidad de 1-clorobutano. Después de filtrado y secado, una muestra ligeramente impura del ácido 1-etil-3-trifluorometil-pirazol-5-il carboxílico (1,4 g) fue obtenida como un sólido que funde en un rango.

RMN ^1H ($CDCl_3$) δ 1,51 (t, 3H); 4,68 (q, 2H); 7,23(s, 1H); 9,85 (br s, 1H).

Etapa D: Preparación de 2-[1-Etil-3-trifluorometilpirazol-5-il carbamoil]-3-metil-N-(1-metiletil)benzamida

A una solución de ácido 1-etil-3-trifluorometil-pirazol-5-il carboxílico (esto es, el producto del Etapa C) (0,5 g, 2,4 mmol) agitada en 20 ml de cloruro de metileno, se le añadió cloruro de oxalilo (1,2 ml, 14 mmol). Después de la adición de 2 gotas de N,N-dimetilformamida, se presentó espuma y burbujeo. La mezcla de reacción fue calentada a reflujo durante 1 hora como una solución amarilla. Después de enfriar, el solvente fue removido al vacío y el residuo resultante disuelto en 20 ml de tetrahidrofurano. A la solución agitada, se le añadió 2-

amino-3-metil-N-(1-metiletil)benzamida (esto es, el producto de la Etapa B) (0,7 g, 3,6 mmol) seguido por una adición gota a gota de N.N-diisopropiletilamina (3 ml, 17 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción fue repartida entre acetato de etilo (100 ml) y ácido clorhídrico acuoso 1N (75 ml). La capa orgánica separada fue lavada con agua y solución salina y secada sobre sulfato de magnesio. La evaporación al vacío dejó un residuo sólido blanco, el cual después de purificación en columna cromatográfica instantánea sobre sílica gel (2:1 hexanos/acetato de etilo) produjo 0,5 g del compuesto del título, un compuesto de la presente invención, que funde a 223-226°C.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 1,06 (d, 6H); 1,36 (t, 3H); 2,45(s, 3H); 3,97 (m, 1H); 4,58 (q, 2H); 7,43-7,25 (m, 3H); 7,45 (s, 1H); 8,05 (d, 1H); 10,15 (s, 1H).

EJEMPLO 2

Preparación de N-[2-Metil-6-[[(1-metiletil)amino]carboxil]fenil]-1-fenil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida

Etapa A: Preparación de 2-Metil-1-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol

Una solución de 1,1,1-trifluoropentano-2,4-diona (20,0 g, 0,130 moles) en ácido acético glacial (60 ml) fue enfriada a 7°C usando un baño de hielo/agua. La fenilhidrazina (14,1 g, 0,130 moles) fue añadida gota a gota durante un período d 60 minutos. La masa de reacción incrementó su temperatura a 15°C durante la adición. La solución de color naranja resultante fue mantenida a condición ambiente durante 60 minutos. La mayor parte del ácido acético fue removido en un rotaevaporador en un baño de temperatura a 65°C. El residuo fue disuelto en cloruro de metileno (150 ml). La solución fue lavada con bicarbonato de sodio acuoso (3 g en 50 ml de agua). La capa orgánica de color rojo púrpura fue separada, tratada con carbón activado (2 g) y $MgSO_4$, y luego filtrada. Los volátiles fueron removidos en un rotaevaporador. El producto crudo consistió de 28,0 g de un aceite de color rosa, el cual contenía ~89% del producto deseado y 11% de 1-fenil-5-(trifluorometil)-3-metilpirazol.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 2,35 (s, 3H); 6,76 (s, 1H); 7,6-7,5 (m, 5H).

Etapa B: Preparación del ácido 1-Fenil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico

Una muestra de 2-metil-1-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol crudo (esto es, el producto del Etapa A) (~89%, 50,0 g, 0,221 moles) fue mezclada con agua (400 ml) y cloruro de cetiltrimetilamonio (4,00 g, 0,011 moles). La mezcla fue calentada a 95°C. El permanganato de potasio fue añadido en 10 porciones iguales, separados en intervalos ~8 minutos. La masa de reacción fue mantenida a 95-100°C, durante este período. Después de que la última porción fue añadida, la mezcla fue mantenida ~15 minutos a 95-100°C, después de lo cual el color púrpura del permanganato se ha disipado. La masa de reacción fue filtrada mientras estaba caliente (~75°C) con la ayuda de un lecho de 1 cm de un filtro de apoyo de diatomáceas Celite® sobre un embudo con frita de vidrio gruesa de 150 ml. La torta del filtro fue lavada con agua caliente (~50°C) (3x100 ml). El filtrado combinado y los lavados fueron extraídos con éter (2x100 ml) para remover una pequeña cantidad de material insoluble en agua de color

amarillo. La capa acuosa fue purgada con nitrógeno para remover el éter residual. La solución alcalina incolora y clara fue acidificada añadiéndole ácido clorhídrico concentrado gota a gota hasta que el pH alcanzó ~1,3 (28 g, 0,28 moles). La salida de gas fue vigorosa durante los primeros dos tercios de la adición. El producto fue recolectado por filtración, lavado con agua (3x40 ml), luego secado durante la noche a 55°C al vacío. El producto consistió de 11,7 g de un polvo cristalino blanco, el cual era esencialmente puro basado en RMN ^{1}H. RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7,33 (s, 1H); 7,4-7,5 (m, 5H).

Etapa C: Preparación de Cloruro de 1-fenil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carbonilo

Una muestra de ácido 1-fenil-3-(trifluorometil)pirazol-5-carboxílico crudo (esto es, el producto del paso B) (4,13 g, 16,1 mmol) fue disuelta en cloruro de metileno (45 ml). La solución fue tratada con cloruro de oxalilo (1,80 ml, 20,6 mmol), seguida por N,N-dimetilformamida (0,010 ml, 0,13 mmol). La liberación de gas comenzó tan pronto se añadió el catalizador N,N-dimetilformamida. La mezcla de reacción fue agitada por ~20 minutos bajo condiciones ambientales, luego fue calentada a reflujo por un período

de 35 minutos. Los volátiles fueron removidos colocando la mezcla de reacción en un rotaevaporador con una temperatura de baño de 55°C. El producto consistió en 4,43 g de un aceite amarillo claro. La única impureza observada por RMN ^{1}H fue N,N-dimetilformamida.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7,40 (m, 1H); 7,42 (s, 1H); 7,50-7,53 (m, 4H).

Etapa D: Preparación de N-[2-Metil-6-[[(1-metiletil)amino]carbonil]fenil]-1-fenil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida

Una muestra de anhídrido 3-metilisatoico (0,30 g, 1,7 mmol) parcialmente disuelta en piridina (4,0 ml) fue tratada con cloruro de 1-fenil-3-(trifluorometilpirazol)-5-carboxilo (esto es, el producto del Etapa C) (0,55 g, 1,9 mmol). La mezcla fue calentada a ~95°C por un período de 2 horas. La solución naranja resultante fue enfriada a 29°C, luego fue tratada con isopropilamina (1,00 g, 16,9 mmol). La masa de reacción se calentó exotérmicamente a 39°C. Fue adicionalmente calentada a 55°C por un período de 30 minutos, después de lo cual se formó mucho precipitado. La masa de reacción fue disuelta en

diclorometano (150 ml). La solución fue lavada con ácido acuoso (5 ml de HCl concentrado en 45 ml de agua), luego con base acuosa (2 g de carbonato de sodio en 50 ml de agua). La capa orgánica fue secada sobre $MgSO_4$, filtrada y luego concentrada en un rotaevaporador. Luego de reducir hasta ~4 ml, los cristales del producto se habían formado. La suspensión fue diluida con ~10 ml de éter, después de lo cual más producto se precipitó. El producto fue aislado por filtración, lavado con éter (2x10 ml), luego lavado con agua (2x50 ml). La torta húmeda fue secada durante 30 minutos a 70°C al vacío. El producto, un compuesto de la presente invención, consistente en 0,52 g de un polvo completamente blanco que funde a 260-262°C.

RMN ^1H (DMSO-d_6) δ 1,07 (d, 6H); 2,21 (s, 3H); 4,02 (octeto, 1H); 7,2-7,4 (m, 3H); 7,45-7,6 (m, 6H); 8,10 (d, 1H); 10,31 (s, 1H).

EJEMPLO 3

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

Etapa A: Preparación de 3-Trifluorometil-2-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1- il]piridina

Una mezcla de 2-cloro-3-trifluorometilpiridina (3,62 g, 21 mmol), 3-trifluoro-metilpirazol (2,7 g, 20 mmol), y carbonato de potasio (6,0 g, 43 mmol) fue calentada a 100°C durante 18 horas. La mezcla de reacción enfriada fue añadida a hielo/agua (100 ml). La mezcla fue extraída dos veces con éter (100 ml) y éstos extractos combinados fueron lavados dos veces con agua (100 ml). La capa orgánica fue secada con sulfato de magnesio y concentrada a un aceite. La cromatografía sobre sílica gel con hexanos:acetato de etilo (8:1 a 4:1) como eluyente rindió el compuesto del título (3,5 g) como un aceite.

RMN ^1H ($CDCl_3$) δ 6,75 (m, 1H); 7,5 (m, 1H); 8,2 (m, 2H); 8,7 (m, 1H).

Etapa B: Preparación de Ácido 3-(Trifluorometil)-1-[3-(trifluorometil)-2-piridinil]-1H-pirazol-5-carboxílico

Una mezcla del compuesto del título del Ejemplo 3, Etapa A (3,4 g, 13 mmol) fue disuelta en tetrahidrofurano (30 ml) y enfriada a -70°C. Se le añadió diisopropilamina de

litio (2N en heptano/tetrahidrofurano, (Aldrich) 9,5 ml, 19 mmol) y la mezcla oscura resultante fue agitada durante 10 minutos. Dióxido de carbono seco fue burbujeado a través de la mezcla durante 15 minutos. A la mezcla se le permitió calentarse hasta 23°C y fue tratada con agua (50 ml) e hidróxido de sodio 1N (10 ml). La mezcla acuosa fue extraída con éter (100 ml) y luego acetato de etilo (100 ml). La capa acuosa fue acidificada con ácido clorhídrico 6N hasta pH 1-2 y extraída dos veces con diclorometano. La capa orgánica fue secada con sulfato de magnesio y concentrada para dar el compuesto del título (1,5 g).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7,6 (m, 1H); 7,95 (m, 1H); 8,56 (m, 1H); 8,9 (m, 1H); 14,2 (br, 1H).

Etapa C: Preparación de N-[2-Metil-6-[[(1-metiletil)amino]carbonil]fenil]-3-(trifluorometil)-1-[3-(trifluorometil)-2-piridinil]-1H-pirazol-5-carboxamida

Una mezcla del compuesto del título del Ejemplo 3, Etapa B (0,54 g, 1,1 mmol), el compuesto del título del Ejemplo 1, Etapa B (0,44 g, 2,4 mmol) y cloruro de BOP (por sus siglas en inglés) (bis(2-oxo-oxazolidinil)fosfinil

cloruro, 0,54 g, 2,1 mmol) en acetonitrilo (13 ml) fue tratada con trietilamina (0,9 ml). La mezcla fue agitada en un vial de centelleo cerrado por 18 horas. La reacción fue repartida entre acetato de etilo (100 ml) y ácido clorhídrico 1N. La capa de acetato de etilo fue lavada sucesivamente con ácido clorhídrico 1N (50 ml), hidróxido de sodio 1N (50 ml) y solución saturada de cloruro de sodio (50 ml). La capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio y concentrada. El residuo fue sometido a una columna de cromatografía sobre sílica gel con hexanos/acetato de etilo (5:1 a 3:1) como eluyente. El compuesto del título (0,43 g), un compuesto de la presente invención, fue aislado como un sólido blanco. p.f. 227-230°C.

RMN ^1H ($CDCl_3$) δ 1,2 (m, 6H); 4,15 (m, 1H); 5,9 (br d, 1H); 7,1 (m, 1H); 7,2 (m, 2H); 7,4 (s, 1H); 7,6 (m, 1H); 8,15 (m, 1H); 8,74 (m, 1H); 10,4 (br, 1H).

EJEMPLO 4

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

Etapa A: Preparación de 3-Cloro-2-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]piridina

A una mezcla de 2,3-dicloropiridina (99,0 g, 0,67 mol) y 3-(trifluorometil)-pirazol (83 g, 0,61 mol) en N,N-dimetilformamida seca (300 ml) se le añadió carbonato de potasio (166,0 g, 1,2 mol) y la reacción fue entonces calentada a 110-125°C durante 48 horas. La reacción fue enfriada a 100°C y filtrada a través de un filtro de apoyo de diatomáceas Celite® para ayudar a remover sólidos. La N,N-dimetilformamida y un exceso de dicloropiridina fueron removidos por destilación a presión atmosférica. La destilación del producto a presión reducida (p.e. 139-141°C, 7 mm) produjo el intermediario deseado como un aceite amarillo claro (113,4 g)

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

Etapa B: Preparación del 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 (esto es, el producto del Etapa A) (105,0 g, 425 mmol) en tetrahidrofurano seco (700 ml) a -75°C se le añadió por medio de una cánula a -30°C, solución de diisopropilamida de litio (425 mmol) en tetrahidrofurano seco (300 ml). La solución rojo profundo fue agitada durante 15 minutos, después de lo cual el dióxido de carbono fue burbujeado a su través a -63°C hasta que la solución se hace amarillo pálido y el proceso exotérmico cesa. La reacción fue agitada por 20 minutos adicionales y luego sofocada con agua (20 ml). El solvente fue removido a presión reducida, y la mezcla de reacción repartida entre éter y solución de hidróxido de sodio acuosa 0,5N. Los extractos acuosos fueron lavados con éter (3x), filtrados a través de un filtro de apoyo de diatomáceas Celite® para remover los residuos sólidos, y luego acidificados hasta un pH de aproximadamente 4, en cuyo punto un aceite naranja es formado. La mezcla acuosa fue agitada vigorosamente y se le añadió ácido adicional para bajar el pH a 2,5-3. El aceite naranja congelado dentro de un sólido granular, el cual fue filtrado, lavado sucesivamente con agua y ácido clorhídrico 1N, y secado al vacío a 50°C para producir el producto del título como un sólido completamente blanco (130 g). (El

producto de otro proceso siguiendo procedimientos similares fundió a 175-176°C).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 7,61 (s, 1H); 7,76(dd, 1H); 8,31(d, 1H); 8,60 (d, 1H).

Etapa C: Preparación de 8-Metil-2H-3,1-benzoxazina-2,4(1H)-diona

A una solución de ácido 2-amino-3-metilbenzioco (6 g) en 1,4-dioxano seco (50 ml) se le añadió gota a gota una solución de triclorometil cloroformato (8 ml) en 1,4-dioxano seco (25 ml), con enfriamiento hielo-agua para mantener la temperatura de la reacción por debajo de 25°C. Un precipitado blanco comenzó a formarse durante la adición. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. Los sólidos precipitados fueron removidos por filtración y lavados con en 1,4-dioxano (2x20 ml) y hexano (2x15 ml) y secados al aire para dar 6, 51 g de un sólido completamente blanco.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 2,33 (s, 3H); 7,18(t, 1H); 7,59(d, 1H); 7,78 (d, 1H); 11,0 (br s, 1H).

Etapa D: Preparación de 2-[1-(3-Cloro-2-piridinil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]-8-metil-4H-3,1-benzoxazina-4-ona

A una suspensión del producto ácido carboxílico preparado como en el Etapa B (146 g, 500 mmol) en diclorometano (aproximadamente 2 L) se le añadió N,N-dimetilformamida (20 gotas) y cloruro de oxalilo (67 ml, 750 mmol) en porciones de aproximadamente 5 ml durante aproximadamente 2 horas. Una vigorosa evolución de gas ocurrió durante la adición. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue concentrada al vacío para dar el cloruro ácido crudo como una mezcla naranja opaco. Este material fue recogido en diclorometano, filtrado para remover algunos sólidos y luego reconcentrado y usado sin una purificación adicional. El cloruro ácido crudo fue disuelto en acetonitrilo (250 ml) y añadido a una suspensión del producto del Etapa C en acetonitrilo (400 ml). Se le añadió piridina (250 ml); la mezcla fue agitada durante 15 minutos a temperatura ambiente, luego calentada hasta reflujo durante 3 horas. La mezcla resultante fue enfriada a temperatura ambiente y agitada durante la noche para dar una masa sólida. Se le añadió acetonitrilo

adicionalmente y la mezcla fue nuevamente mezclada para formar una suspensión gruesa. Los sólidos fueron recolectados y lavados con acetonitrilo frío. Los sólidos fueron secados al aire y al vacío a 90°C durante 5 horas para dar 144,8 g de un sólido blanco esponjoso.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 1,84 (s, 3H); 7,4 (t, 1H); 7,6 (m, 3H); 8,0 (dd, 1H); 8,1 (s, 1H); 8,6 (d, 1H).

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

A una suspensión del producto benzoxazinona del Etapa D (124 g, 300 mmol) en diclorometano (500 ml) se le añadió gota a gota isopropilamina (76 ml, 900 mmol) a temperatura ambiente. La temperatura de la mezcla de reacción de color rosa y de la suspensión disminuyó durante la adición. La mezcla de reacción fue entonces calentada a reflujo durante 1,5 horas. Se formó una nueva suspensión. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y se le añadió éter dietílico (1,3 L), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los sólidos fueron recolectados y lavados con

éter. Los sólidos fueron secados al aire y luego al vacío a 90°C durante 5 horas para dar 122 g del compuesto del título, un compuesto de la presente invención, como un sólido blanco esponjoso, que funde a 194-196°C.

RMN ^1H ($CDCl_3$) δ 1,23 (d, 6H); 2,21 (s, 3H); 4,2 (m, 1H); 5,9 (d, 1H); 7,2 (t, 1H); 7,3 (m, 2H); 7,31 (s, 1H); 7,4 (m, 1H); 7,8 (d, 1H); 8,5 (d, 1H); 10,4 (s, 1H).

EJEMPLO 5

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

A una solución del producto ácido carboxílico preparado como en el Ejemplo 4, Etapa B (28 g, 96 mmol) en diclorometano (240 ml) se le añadió N,N-dimetilformamida (12 gotas) y cloruro de oxalilo (15,8 g, 124 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente hasta que cesó la evolución de gas (aproximadamente 1,5 horas). La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el cloruro ácido crudo como un aceite que fue utilizado sin purificación adicional. El cloruro ácido

crudo fue disuelto en acetonitrilo (95 ml) y se añadió a una solución de la benzoxazina-2,4-diona preparada como en el Ejemplo 4, Etapa C en acetonitrilo (95 ml). La mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente (aproximadamente 30 minutos). Se le añadió piridina (95 ml) y la mezcla se calentó hasta alrededor de 90°C (aproximadamente 1 hora). La mezcla de reacción fue enfriada hasta alrededor de 35°C y se le añadió isopropilamina (25 ml). La mezcla de reacción se calentó exotérmicamente durante la adición y luego fue mantenida alrededor de 50°C (aproximadamente 1 hora). La mezcla de reacción fue entonces vertida en agua hielo y agitada. El precipitado resultante fue recolectado por filtración, lavado con agua y secado al vacío durante la noche para dar 37,5 g del compuesto del título, un compuesto de la presente invención, como un sólido tostado.

RMN ^1H ($CDCl_3$) δ 1,23 (d, 6H); 2,21 (s, 3H); 4,2 (m, 1H); 5,9 (d, 1H); 7,2 (t, 1H); 7,3 (m, 2H); 7,31 (s, 1H); 7,4 (m, 1H); 7,8 (d, 1H); 8,5 (d, 1H); 10,4 (s, 1H).

EJEMPLO 6

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 del ácido 2-Amino-3-metil-5-clorobezoico

A una solución de ácido 2-amino-3-metilbenzoico (Aldrich, 15,0 g, 99,2 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se le añadió N-clorosuccinimida (13,3 g, 99,2 mmol) y la mezcla de reacción fue calentada a 100°C durante 30 minutos. El calor fue removido, la reacción fue enfriada a temperatura ambiente y así permaneció durante la noche. La mezcla de reacción fue entonces vertida lentamente en hielo-agua (250 ml) hasta precipitar un sólido blanco. El sólido fue filtrado y lavado cuatro veces con agua y luego recogido en acetato de etilo (900 ml). La solución de acetato de etilo fue secada sobre sulfato de magnesio evaporada a presión reducida y el sólido residual fue lavado con éter para producir el intermediario deseado como un sólido blanco(13,9 g).

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

Etapa 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 mol) y 3-trifluorometil pirazol (83 g, 0,61 mol) en N,N-dimetilformamida seca (300 ml) se le añadió carbonato de potasio (166,0 g, 1,2 mol) y la reacción fue entonces calentada a 110-125°C durante 48 horas. La reacción fue enfriada a 100°C y filtrada a través de un filtro de apoyo de diatomáceas Celite® para remover los sólidos. La N,N-dimetilformamida y el exceso de dicloropiridina fueron removidos por destilación a presión atmosférica. La destilación del producto a presión reducida (p.e.139-141°C, 7 mm) produjo el compuesto del título como un aceite amarillo claro (113,4 g).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) 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 del producto pirazol del Etapa B (105,0 g, 425 mmol) en tetrahidrofurano seco (700 ml) a -75°C se le añadió a través de una cánula a menos -30°C, una solución de diisopropilamida de litio (425 mmol) en tetrahidrofurano seco (300 ml). La solución de color rojo profundo fue agitada durante 15 minutos, después de lo cual se le burbujeó a su través dióxido de carbono a -63°C hasta que la solución se tornó de color amarillo pálido y cesó de se exotérmico. La reacción fue agitada durante 20 minutos adicionales y luego apagada con agua (20 ml) el solvente fue removido a presión reducida, y la mezcla de reacción fue repartida entre éter y solución de hidróxido de sodio acuosa 0,5N. Los extractos acuosos fueron lavados con éter (3x), filtrados a través de un filtro de apoyo de diatomáceas Celite® para remover los sólidos residuales, y luego acidificados hasta un pH de aproximadamente 4, en cuyo punto se formo un aceite naranja. La mezcla acuosa fue agitada vigorosamente y se le añadió más ácido hasta bajar el pH a 2,5-3. El aceite naranja fue congelado en un sólido granulado, el cual fue filtrado, lavado sucesivamente con agua y ácido clorhídrico 1N, y secado al vacío a 50°C para dar el producto del título como un sólido completamente blanco

(130 g). (El producto obtenido a partir de un procedimiento similar fundió a 175-176°C).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 7,61 (s, 1H); 7,76 (dd, 1H); 8,31 (d, 1H); 8,60 (d, 1H).

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

A una solución de cloruro de metanosulfonilo (2,2 ml, 28,3 mmol) en acetonitrilo (75 ml) se le añadió gota a gota una mezcla del ácido carboxílico producto del Etapa C (7,5 g, 27,0 mmol) en trietilamina (3,75 ml, 27,0 mmol) en acetonitrilo (75 ml) a 0-5°C. La temperatura de reacción fue entonces mantenida a 0°C durante las sucesivas adiciones de reactivos. Después de agitar durante 20 minutos, el ácido 2-amino-3-metil-5-clorobenzoico del Etapa A (5,1 g, 27,0 mmol) fue añadido y se continuó con la agitación durante otros 5 minutos adicionales. Una solución de trietilamina (7,5 ml, 54,0 mmol) en acetonitrilo (15 ml) fue entonces añadida gota a gota, y la mezcla de reacción fue agitada durante 45 minutos, seguido por la adición de cloruro de

metanosulfonilo (2,2 ml, 28,3 mmol). La mezcla de reacción fue entonces calentada a temperatura ambiente y agitada durante la noche se añadieron entonces aproximadamente 75 ml de agua para precipitar 5,8 g de un sólido amarillo. 1 gramo adicional del producto fue asilado por extracción sobre el filtrado para producir un total de 6,8 g del compuesto del título como un sólido amarillo.

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

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

A una solución del producto benzoxazinona del Etapa D (5,0 g, 11,3 mmol) en tetrahidrofurano (35 ml), se le añadió gota a gota isopropilamina (2,9 ml, 34,0 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue entonces calentada hasta que todos los sólidos se disolvieron y se agitó durante 5 minutos adicionales, en donde la cromatografía de capa delgada sobre sílica gel confirmó que la reacción se completó. El

solvente tetrahidrofurano fue evaporado a presión reducida, y el sólido residual fue purificado por cromatografía sobre sílica gel, seguido por trituración con éter/hexano para producir el compuesto del título, un compuesto de la presente invención, como un sólido (4,6 g), que funde a 195-196°C.

RMN ^1H ($CDCl_3$) 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 7

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

A una solución del producto benzoxazinona del Ejemplo 6, Etapa D (4,50 g, 10,18 mmol) en tetrahidrofurano (THF; 70 ml) se le añadió metilamina gota a gota (solución 2,0 M en THF, 15 ml, 30,0 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 5 minutos. El solvente tetrahidrofurano fue evaporado a presión reducida y el sólido residual fue purificado por

cromatografía sobre sílica gel para producir 4,09 g del compuesto del título, un compuesto de la presente invención, como un sólido blanco que funde a 185-186°C.

RMN ^{1}H (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).

EJEMPLO 8

Preparación de 3-Cloro-N-[4-cloro-2-metil-6-[[(1-metiletil)amino]carbonil]fenil]-1-(3-cloro-2-piridinil)-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 mol) en tetrahidrofurano seco (1500 ml) a - 78°C se le añadió gota a gota una solución de *n*-butillitio 2,5 M (472 ml, 1,18 mol) en hexano mientras se mantenía la temperatura por debajo de - 65°C. Luego de completar la adición, la mezcla de reacción fue mantenida a - 78°C por 45 minutos adicionales, después de los cuales se añadió

gota agota una solución de hexacloroetano (279 g, 1,18 mol) en tetrahidrofurano (120 ml). La mezcla de reacción fue mantenida durante una hora a - 78°C, calentada a - 20°C y luego apagada con agua (1 L). La mezcla de reacción fue extraída con cloruro de metileno (4x500 ml); los extractos orgánicos fueron secados sobre sulfato de magnesio y concentrados. El producto crudo fue además purificado sobre sílica gel usando cloruro de metileno como eluyente para producir el compuesto del título como un aceite amarillo (160 g).

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

Etapa B: Preparación de 3-Cloropirazol

Al ácido trifluoroacético (290 ml) se le añadió gota a gota el producto (160 g) del Etapa A, y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 1,5 horas y luego concentrada a presión reducida. El residuo fue recuperado en hexano, los sólidos insolubles fueron filtrados completamente, y el hexano fue concentrado para rendir el producto crudo como un aceite. El producto crudo fue además purificado por cromatografía sobre sílica gel usando éter/hexano (40:60) como eluyente para

rendir el producto del título como un aceite amarillo (64,44 g).

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

Etapa 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 mol) y 3-cloropirazol (esto es, el producto de Etapa B) (64,44 g, 0,629 mol) en N,N-dimetilformamida (400 ml) se le añadió carbonato de potasio (147,78 g, 1,06 mol), 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 sobre hielo agua. Los sólidos precipitados fueron filtrados y lavados con agua. La torta sólida del filtro fue recogida en acetato de etilo, secada sobre sulfato de magnesio y concentrada. El sólido crudo fue cromatografiado sobre sílica gel usando acetato de etilo/ hexano al 20% como eluyente para rendir el producto del título como un sólido blanco (39,75 g).

RMN ^1H ($CDCl_3$) δ 6,43 (s, 1H); 7,26 (m, 1H); 7,90 (d, 1H); 8,09 (s, 1H); 8,41 (d, 1H).

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

A una solución del producto pirazol del Etapa C (39,75 g, 186 mmol) en tetrahidrofurano seco (400 ml) a - 78°C se le adicionó gota a gota una solución de diisopropilamida de litio 2,0 M en tetrahidrofurano. Se burbujeó dióxido de carbono a través de la solución ámbar durante 14 minutos después de los cuales la solución se torno amarilla oscura pálida. La reacción se hizo básica con solución de hidróxido de sodio acuosa 1N y extraída con éter (2x500 ml). Los extractos acuosos fueron acidificados con ácido clorhídrico 6N y extraídos con acetato de etilo (3x500 ml). Los extractos de acetato de etilo fueron secados sobre sulfato de magnesio y concentrados para rendir el producto del título como un sólido completamente blanco (42,96 g). (El producto obtenido a partir de un procedimiento similar fundió a 198-199°C).

RMN ^{1}H (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 metanosulfonil cloruro (6,96 g, 61,06 mmol) en acetonitrilo (150 ml) se le añadió gota a gota una mezcla del ácido carboxílico producto del Etapa D (15,0 g, 58,16 mmol) y trietilamina (5,88 g, 58,16 mmol) en acetonitrilo (150 ml) a - 5°C. La mezcla de reacción fue entonces agitada durante 30 minutos a 0°C. Luego, se añadió el ácido 2-amino-3-metil-5-clorobenzoico del Ejemplo 6, Etapa A (10,79 g, 58,16 mmol), y la agitación se continuo por 10 minutos más. Una solución de trietilamina (11,77 g, 116,5 mmol) en acetonitrilo fue entonces añadida gota a gota mientras se mantenía la temperatura por debajo de 10°C. La mezcla de reacción fue agitada durante 60 minutos a 0°C, y luego se le añadió metanosulfonil cloruro (6,96 g, 61,06 mmol). La mezcla de reacción fue entonces calentada a temperatura ambiente y agitada durante 2 horas más. La mezcla de reacción fue entonces concentrada y el producto crudo fue

cromatografiado sobre sílica gel usando cloruro de metileno como eluyente para rendir el producto del título como un sólido amarillo (9,1 g).

(El producto obtenido a partir de un procedimiento similar fundió a 175-176°C).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) 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-metietil)amino]-carbonil]fenil]-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazol-5-carboxamida

A una solución del producto benzoxazinona del Etapa E (6,21 g, 15,21 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se le añadió isopropilamina (4,23 g, 72,74 mmol) y la mezcla de reacción fue entonces calentada a 60°C, agitada durante 1 hora y luego enfriada a temperatura ambiente. El solvente tetrahidrofurano fue evaporado a presión reducida, y el residuo sólido fue purificado por cromatografía sobre sílica gel para rendir el compuesto del título, un compuesto de la presente invención, como un sólido blanco (5,05 g) que funde a 173-175°C.

RMN ^1H ($CDCl_3$) 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 9

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

A una solución del producto benzoxazinona del Ejemplo 8, Etapa E (6,32 g, 15,47 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se le añadió metilamina (solución 2,0 M en THF, 38 ml, 77,38 mmol) y la mezcla de reacción fue calentada a 60°C, agitada durante 1 hora y luego enfriada a temperatura ambiente. El solvente tetrahidrofurano fue evaporado a presión reducida, y el residuo sólido fue purificado por cromatografía sobre sílica gel para rendir el compuesto del título, un compuesto de la presente invención, como un sólido blanco (4,57 g) que funde a 225-226°C.

000271

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) 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 10

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

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

A una solución de N-dimetilsulfamoilpirazol (44,0 g, 0,251 mol) en tetrahidrofurano seco (500 ml) a - 78°C se le añadió gota agota una solución de *n*-butilitio (2,5 M en hexano, 105,5 ml, 0,264 mol) mientras se mantiene la temperatura por debajo de -60°C. Un sólido grueso se formó durante la adición. Luego de completar la adición, la mezcla de reacción se mantuvo durante 1,5 minutos adicionales, luego de los cuales se añadió gota a gota una solución de 1,2-dibromo-tetracloroetano(90 g, 0,276 mol) en tatrahidrofurano (150 ml) mientras se mantenía la temperatura por debajo de -70°C. La mezcla de reacción se

tornó de color naranja claro; la agitación se continuó durante 15 minutos más. El baño a -78°C se retiró y la reacción se apagó con agua (600 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 además purificado por cromatografía sobre sílica gel usando cloruro de metileno/hexano (50:50) como eluyente para rendir el producto del título como un aceite claro e incoloro (57,04 g).

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

Etapa B: Preparación de 3-Bromopirazol

Al ácido trifluoroacético (70 ml) se le añadió lentamente el producto bromopirazol (57,04 g) del Etapa A. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego concentrada a presión reducida. El residuo fue recuperado en hexano, los sólidos insolubles fueron filtrados y el hexano se evaporó para lograr el producto crudo como un aceite. El producto crudo se purificó adicionalmente mediante cromatografía sobre sílica gel utilizando acetato de etilo/diclorometano

(10:90) como eluente para lograr un aceite. El aceite se tomó en diclorometano, se neutralizó con una solución de bicarbonato de sodio acuosa, se extrajo con cloruro de metileno (3x), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para lograr el producto del titulo como un sólido blanco (25,9 g), p.f. 61-64° C.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 6,37 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 12,4 (br s, 1H).

Etapa C: Preparación de 2-(3-Bromo-1H-pirazol-1-il)-3-cloropiridina

A una mezcla de 2, 3-dicloropiridina (27,4 g, 185 mmol) y 3-bromopirazol (es decir el producto de la Etapa B) (25,4 g, 176 mmol) en N, N-dimetilformamida seca (88 mL) se agregó carbonato de potasio (48,6 g, 152 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 125° C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió y la mezcla de reacción se calentó a 125° C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente de cuarto y se virtió en agua de hielo (800 ml). Se formó un precipitado. Los sólidos precipitados se agitaron durante 1, 5 horas, se filtraron y se lavaron con agua (2x100

ml). La torta de filtró sólido se tomó en cloruro de metileno y se lavó secuencialmente con agua, ácido clorhídrico 1N, solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, y agua soluble. Los extractos orgánicos fueron entonces secados sobre sulfato de magnesio y concentrados para lograr 39,9 g de un sólido rosado. El sólido crudo se suspendió en hexano y se agitó vigorosamente durante una hora. Los sólidos se filtraron, se lavaron con hexano y se secaron para lograr el producto del titulo como un polvo blanco apagado (30,4 g) determinándose que era >94% puro mediante RMN. Este material se utilizó sin purificación adicional en la Etapa D.

^{1}H 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 del producto de pirazol de la Etapa C (30, 4 g, 118 mmol) en tetrahidrofurano seco (250 ml) a -76° se agregó gota a gota una solución de diisopropilamida de litio (118 mmol) en tetrahidrofurano en una proporción tal para mantener la temperatura por

debajo de -71° C. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a -76° C, y entonces se burbujeo dióxido de carbono durante 10 minutos, causando un calentamiento hasta -57° C. la mezcla de reacción se calentó hasta -20° C y se apagó con agua. La mezcla de reacción se concentró y se tomó 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 acuosos se lavaron con éter y se acidificaron con ácido clorhídrico. Los sólidos precipitados se filtraron, se lavaron con agua y se secaron para lograr el producto del titulo como un sólido bronceado (27,7 g). (El producto de otro proceso siguió similar procedimiento fundido a 200-201° C.)

^{1}H RMN (DMSO-D_6) δ 7,25 (S, 1H), 7,68 (dd, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,56 (d, 1H).

Etapa 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 aquel del ejemplo 6, Etapa D se utilizó para convertir el producto de ácido

pirazolocarboxílico del ejemplo 10, Etapa D (1,5 g, 4,96 mmol) y ácido 2-amino-3-metil-5-clorobenzoico (0,92 g, 4, 96 mmol) al producto del titulo como un sólido (1,21 g).

^{1}H RMN($CDCl_3$) 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).

Etapa 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 del producto de la Etapa E (0, 20 g, 0, 44 mmol) en tetrahidrofurano se agregó isopropilamina (0, 122 ml, 1, 42 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 60° C durante 90 minutos y luego se enfrió a temperatura ambiente de cuarto. El solvente de tetrahidrofurano se evaporó bajo presión reducida, y el sólido se trituro con éter, se filtró, y se secó para lograr el compuesto del titulo, un compuesto de la presente invención, o como un sólido (150 mg), p.f. 159-161° C.

^{1}H RMN ($CDCl_3$)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 11

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

---

A una solución del producto benzoxazinona del ejemplo 10, Etapa E (0, 20 g, 0, 44 mmol) en tetrahidrofurano se agregó metilamina (solución 2, 0 m en THF, 0, 514 ml, 1, 02 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 60° C durante 90 minutos y luego se enfrió a temperatura ambiente de cuarto. El solvente de tetrahidrofurano se evaporó bajo presión reducida, y el sólido residual se trituró con éter, se filtró, y se secó para lograr el compuesto del titulo, un compuesto de la presente invención, como un sólido (40 mg), p.f., 162-164° C.

^{1}H RMN($CDCl_3$) 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 12 ilustra una preparación alternativa de ácido 3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazol-5-carboxílico que se puede utilizar 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-[(metilamino)carbonil]fenil]-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazol-5-carboxamida, mediante etapas adicionales ilustradas en los ejemplos 8 y 9.

EJEMPLO 12

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

Etapa A: Preparación de etilo 2-(3-cloro-2-piridinil)-5-oxo-3-pirazolidinocarboxilato (alternativamente nominado etilo 1-(-3-cloro-2-piridinil)-3-pirazolidinona-5-carboxilato)

Un matraz de cuatro cuellos de 2-l equipado con un agitador mecánico, termómetro, embudo de adicción condensador de reflujo y entrada de nitrógeno se cargó con etanol absoluto (250 ml) y se calentó hasta reflujo aproximadamente 83° C. Este fue entonces tratado con 3-cloro-2(1H)-piridinona hidrazona (68,0 g, 0,474 mol). La mezcla se recalentó hasta reflujo durante un periodo de cinco minutos. La lechada amarilla fue entonces tratada gota a gota con dietil maleato (88,0 ml, 0,544 mol) durante un periodo de cinco minutos. El índice de reflujo se incremento marcadamente durante la adición. Hacia el final de la adición se había disuelto todo el material de partida. La solución naranja-rojo resultante se mantuvo en reflujo durante 10 minutos. Después de ser enfriada hasta 65° C la mezcla de reacción se trato con ácido acético glacial (50,0 ml, 0,863 mol) se formó un precipitado. La mezcla se diluyó con agua (650 ml), originando la disolución del precipitado. La solución naranja se enfrío en un baño de hielo. El producto comenzó a precipitarse a los 28° c. la lechada se mantuvo aproximadamente 2° C durante 2 horas. El producto se aisló vía filtración se lavó con etanol acuoso (40%, 3 X

50 ml), y luego se secó con aire sobre el filtró durante aproximadamente una hora se obtuvo el compuesto del producto del compuesto del titulo como un polvo naranja claro, altamente cristalino (70,3 g, 55% de rendimiento). No se observaron impurezas significativas mediante ^{1}H RMN

^{1}H RMN(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).

A un matraz de cuatro cuellos de 2-l equipado con un agitador mecánico, termómetro, condensador de reflujo, y una entrada de nitrógeno se cargó acetonitrilo (1000 ml) etilo 2-(3-cloro-2-piridinil)-5-oxo-3-pirazolidinocarboxilato (es decir el producto de la etapa A) (91,0g, 0,337 mol) y oxicloruro de fósforo (35,0 ml, 0,375 mol). Luego de agregar el oxicloruro de fósforo, la mezcla de autocalentó de 22 a 25° c y se formó precipitado. La lechada amarillo clara se calentó hasta reflujo a 83° c durante un periodo de 35 minutos, luego de lo cual se disolvió el precipitado. La solución naranja resultante se mantuvo en reflujo durante 45 minutos, luego de lo cual esta se volvió negra-verde. El condensador de reflujo se reemplazo con una cabeza de

destilación, y se removieron 650 ml de solvente mediante destilación. Un segundo matraz de cuatro cuellos de 2-l equipado con un agitador mecánico se cargó con bicarbonato de sodio (130 g, 1,55 mol) y agua (400 ml). A la mezcla de reacción concentrada se agregó a una lechada de bicarbonato de sodio durante un periodo de 15 minutos. La mezcla resultante de dos fases se agitó vigorosamente durante 20 minutos, tiempo durante el cual la evolución del gas había terminado. La mezcla de diluyó con diclorometano (250 ml) y luego se agitó durante 50 minutos. La mezcla se trato con aguda del filtró de tierra de diatomáceas celite® 545 (11 g) y luego se filtró para remover una sustancia negra, alquitranada que inhibiera separación de fase. En razón a que el filtrado fue lento de separar en diferentes fases, este se diluyó con diclorometano (200 ml) y agua (200 ml) y se trato con más celite® 545 (15 g). La mezcla se filtró, y el filtrado se transfirió aun embudo separatorio. La capa orgánica más pesada verde profundo se separo. Una capa de borde (50 ml) se filtró y luego se agregó a la capa orgánica. La solución orgánica (800 ml) se trato con sulfato de magnesio (30 g, y sílica (12 g), y la lechada se agitó magnéticamente durante 30 minutos. La lechada se filtró para remover el sulfato de magnesio y la sílica

gel, que se había convertido en azul-verde profundo. La torta de filtró se lavó con diclorometano (100 ml). El filtrado se concentró sobre un evaporador rotatorio. El producto consistió de un aceite ámbar oscuro (92,0 g, 93% de rendimiento). Las únicas impurezas apreciables observadas mediante ^{1}H RMN fueron material de partida 1% y acetonitrilo 0,7%.

^{1}H 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 etilo 3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazol- 5-carboxilato (alternativamente denominado etilo 1-(3-cloro-2-piridinil)-3-cloropirazol-5-carboxilato.

A un matraz de cuatro cuellos de 2-l equipado con un agitador mecánico, termómetro, condensador de reflujo, y entrada de nitrógeno se cargó con etilo 3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato (es decir el producto de la etapa B) (95% de pureza, 99,5.g, 0,328 mol) acetonitrilo (1000 ml) y ácido sulfúrico 98%, (35,0 ml, 0,661 mol). La mezcla de

autocalentó de 22 a 35° c luego de agregar el ácido sulfúrico. Después de ser agitado durante varios minutos, la mezcla se trato con persulfato de potasio (140 g, 0,518 mol). La lechada se calentó hasta reflujo a 84° c durante 4,5 horas. La lechada naranja resultante a un caliente (50-65° c) se filtró para remover un precipitado fino, blanco. La torta de filtró se lavó con acetonitrilo (50 ml). El filtrado se concentró hasta aproximadamente 500 ml sobre un evaporador rotatorio. Un segundo matraz de cuatro cuello de 2-l equipado con un agitador mecánico se cargó con agua (1250 ml). La masa de reacción concentrada se agregó al agua durante un periodo de aproximadamente 5 minutos. El producto se disolvía a filtración, se lavó con acetonitrilo acuoso (25%, 3 X 125 ml), se lavó una vez con agua (100 ml), y luego se secó durante toda la noche in vacuo a temperatura ambiente de cuarto. El producto consistió de un polvo cristalino, naranja (79,3 g, 8,2% de rendimiento). Las únicas impureza apreciables observadas mediante una ^{1}H RMN fueron aproximadamente 1, 9% de agua y 0,6 % de acetonitrilo.

^{1}H 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).

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

Un matraz de cuatro cuellos de 1-l equipado con un agitador mecánico, termómetro, condensador de reflujo, y entrada de nitrógeno se cargó con etilo 3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazol-5-carboxilato (es decir el producto de la etapa C) (97,5% puro, 79,3.g, 0,270 mol) metanol (260 ml), agua (140 ml) y glóbulos de hidróxido de sodio (13,0 g, 0,325 mol). Luego de agregar el hidróxido de sodio la mezcla se autocalentó de 22 a 35° c y el material de partida comenzó a disolverse. Después de ser agitado durante 45 minutos bajo condiciones ambiente, todo el material de partida se disolvió. La solución naranja-café profunda resultante se concentró hasta aproximadamente 250 ml sobre un evaporador rotatoria. La mezcla de reacción concentrada fue entonces diluida con agua (400 ml). La solución acuosa de extrajo con éter (200 ml). Luego la capa acuosa se transfirió a un matraz erlenmeyer de 1-l equipado con un agitador magnético. La solución se trató gota a gota con ácido clorhídrico

concentrado (36,0 g, 0,355 mol) durante un periodo de aproximadamente 10 minutos. El producto se asiló por vía de filtración, se re-lechó con agua (2 X 100 ml), se una vez lavado con agua se cubrió (100 ml) y luego se secó con aire sobre el filtró durante 1, 5 horas. El producto consistió de un polvo cristalino, café claro (58, 1 g, 83% de rendimiento). Aproximadamente 0,7% de éter fue la única impureza apreciable observada mediante ^{1}H RMN.

^{1}H RMN(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).

El siguiente Ejemplo 13 ilustra una preparación alternativa de ácido 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazol-5-carboxílico, que se puede utilizar para preparar, por ejemplo, 3-bromo-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-[(metilamino)carbonil]fenil]-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazol-5-carboxamida, mediante etapas adicionales ilustradas en los ejemplos 10 y 11.

EJEMPLO 13

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

Etapa A1: preparación de etilo 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-4, 5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato (alternativamente denominado etilo 1-(3-cloro-2-piridinil)-3-bromo-2-pirazolino-5-carboxilato) utilizando oxibromuro de fósforo.

Un matraz de cuatro cuellos de 1-l equipado con un agitador mecánico, termómetro, condensador de reflujo, y entrada de nitrógeno se cargó con acetonitrilo (400 ml), etilo 2-(3-cloro-2-piridinil)-5-oxo-3-pirazolidinecarboxilato (es decir el producto del ejemplo 12, etapa A) (50,0 g, 0,185 mol) y oxibromuro de fósforo (34,0 g, 0,119 mol), la lechada naranja se calentó hasta reflujo 83° C durante un periodo de 20 minutos. La solución naranja turbia resultante se mantuvo a reflujo durante 75 minutos, en cuyo momento se formó un precipitado cristalino denso bronceado. El condensador de reflujo se reemplazo con una cabeza de destilación, y un destilado incoloro nuboso (300 ml) se recolecto. Un

segundo matraz de cuatro cuellos de 1-l equipado con un agitador mecánico se cargó con bicarbonato de sodio (45 g, 0,54 mol) y agua (200 ml). La mezcla de reacción concentrada se agregó a la lechada de bicarbonato de sodio durante un periodo de 5 minutos. La mezcla resultante de dos fases se agitó vigorosamente durante 5 minutos, tiempo durante el cual la devolución del gas había terminado. La mezcla se diluyó con diclorometano (200 ml) y luego se agitó durante 75 minutos. La mezcla se trato con la ayuda de un filtró de diatomáceas Celite® 545 y luego se filtró para remover una sustancia café, alquitranada. El filtrado se transfirió a un embudo separatorio la capa orgánica café (400 ml) se separó y luego se trato con sulfato de magnesio (15 g) y carbón vegetal activado Darco® G60 (2,0 g). La lechada resultante se agitó magnéticamente durante 15 minutos y luego se filtró para remover el sulfato de magnesio y el carbón vegetal. El filtrado verde se trató con sílica gel (3 g) y se agitó durante varios minutos. La sílica gel azul-verde profunda se removió mediante filtración, y el filtrado se concentró sobre un evaporador rotatorio. El producto consistió de un aceite ámbar claro (58,6 g, 95% de rendimiento), que se cristalizo luego de reposo. La

única impureza aplicable observada mediante ^{1}H RMN fue 0, 3% acetonitrilo.

^{1}H 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 2: Preparación de etilo 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-4, 5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato utilizando pentabromuro de fósforo.

Un matraz de cuatro cuello de 1-l equipado con un agitador mecánico, termómetro, condensador de reflujo, y entrada de nitrógeno se cargó con acetonitrilo (330 ml), etilo 2-(3-cloro-2-piridinil)-5-oxo-3-pirazolidinocarboxilato (es decir el producto del ejemplo 12, etapa A) (52,0 g, 0, 193 mol), y pentabromuro de fósforo (41,0 g, 0,0952 mol). La lechada naranja se calentó hasta reflujo 84° C durante un periodo de 20 minutos. La mezcla resultante rojo ladrillo se mantuvo en reflujo durante 90 minutos, tiempo durante el cual se formó un precipitado cristalino denso bronceado. El condensador de reflujo se reemplazo con una cabeza de

destilación, y un se conectó un destilado incoloro nuboso (220 ml) un segundo matraz de cuatro cuellos de 1-l equipado con un agitador mecánico se cargó con bicarbonato de sodio (40 g, 0,48 mol) y agua (200 ml). La mezcla de reacción concentrada se agregó a la lechada de bicarbonato de sodio durante un periodo de 5 minutos. La mezcla resultante de dos fases se agitó vigorosamente durante 10 minutos, tiempo durante el cual la evolución del gas había terminado. La mezcla se diluyó con diclorometano (200 ml) y luego se agitó durante 10 minutos. La mezcla se trato con ayuda de filtró de diatomáceas Celite® 545 (5 g) y luego se filtró para remover la sustancia alquitranada por púrpura. La torta de filtró se lavó con diclorometano (50 ml). El filtrado se transfirió a un embudo separatorio. La capa orgánica púrpura-rojo (400 ml) se separó y luego se trato con sulfato de magnesio (15 g) y carbón vegetal activado Darco® G60 (2,2 g). La lechada se agitó magnéticamente durante 40 minutos. La lechada se filtró para remover el sulfato de magnesio y el carbón vegetal. El filtrado se concentró sobre un evaporador rotatorio. El producto consistió de un aceite ámbar oscuro (61,2 g, 95% de rendimiento), que cristalizo luego de reposo. La única

impureza apreciable observada mediante una ^{1}H RMN fue 0,7% acetonitrilo.

^{1}H 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 etilo 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazol-5-carboxilato (alternativamente denominado etilo 1-(3-cloro-2-piridinil)-3-bromopirazol-5-carboxilato)

Un matraz de cuarto cuellos de un 1-l equipado con un agitador mecánico, termómetro, condensador de reflujo, y entrada de nitrógeno se cargó etilo 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-4, 5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato (es decir el producto de las etapas A1 y A2) (40,2 g, 0,121 mol), acetonitrilo (300 ml) y ácido sulfúrico (98%, 13,0 ml, 0,245 mol). La mezcla se autocalentó desde 22 a 36° C luego de agregar el ácido sulfúrico. Después de ser agitado durante varios minutos, la mezcla se trato con sulfato de potasio (48,0 g, 0,178 mol). La lechada se calentó hasta reflujo a 84° C durante 2 horas. La lechada

naranja resultante aun caliente (50-65° C) se filtró para remover el precipitado blanco. La torta de filtró se lavó con acetonitrilo (2 x 50 ml). El filtrado se concentró aproximadamente 200 ml sobre un evaporador rotatorio. Un segundo matraz de cuatro cuellos de 1-l equipado con un agitador mecánico se cargó con agua (400 ml). La masa de reacción concentrada se agregó al agua durante un periodo de aproximadamente 5 minutos. El producto se aisló vía filtración, se lavó secuencialmente con acetonitrilo acuoso (20%, 100 ml) y agua (75 ml), y luego entonces se secó con aire sobre el filtró durante 1 hora. El producto consistió de un polvo cristalino, naranja (36,6 g, 90% de rendimiento). Las únicas impurezas apreciables observadas mediante ^{1}H RMN fueron aproximadamente 1% de un desconocido y 0,5% acetonitrilo.

^{1}H 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 de ácido 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazol-5-carboxílico (alternativamente denominado ácido 1-(3-cloro-2-piridinil)-3-bromopirazol-5-carboxílico).

Un matraz de cuatro cuellos de 300 ml equipado con un agitador mecánico, termómetro, y entrada de nitrógeno se cargó con etilo 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazol-5-carboxilato (es decir del producto de la etapa B), (98,5% puro, 25,0 g, 0,0756 mol), metanol (75 ml), agua (50 ml), y glóbulos de hidróxido de sodio (3,30 g, 0,0825 mol), luego de agregar el hidróxido de sodio la mezcla se autocalentó desde 29 a 34° C y el material de partida comenzó a disolverse. Después de ser agitado durante 90 minutos bajo condiciones ambiente, todo el material de partida se había disuelto. La solución naranja oscura resultante se concentró hasta aproximadamente 90 ml sobre un evaporador rotatorio. La mezcla de reacción concentrada se diluyó entonces con agua (160 ml). La solución acuosa se extrajo con éter (100 ml). Luego la capa acuosa se transfirió a un matraz erlenmeyer de 500 ml equipado con un agitador magnético. La solución fue entonces tratada gota a gota con ácido clorhídrico concentrado (8,50 g, 0,0839 mol) durante un periodo de aproximadamente 10 minutos. El producto se disolvió por vía filtración, se re-lechó con agua (2 x 40 ml), la cubierta lavada un vez con agua (25 ml), y luego

secada al aire sobre el filtró durante 2 horas. El producto consistió de un polvo cristalino, bronceado (20,9 g, 91% de rendimiento). Las únicas impurezas apreciables observadas mediante ^{1}H RMN fueron aproximadamente 0,8% de un desconocido y 0,7% éter.

^{1}H 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 14 ilustra una preparación alternativa de etilo 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-4, 5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato, que se puede utilizar o preparar, por ejemplo, etilo 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazol-5-carboxilato (es decir el producto del ejemplo 13, etapa B),

EJEMPLO 14

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

El bromuro de hidrógeno se paso a través de una solución de etilo 3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato (es decir el producto del ejemplo 12, etapa B) (8,45 g, 29,3 mmol) en dibromometano (85 ml). Después de 90 minutos el flujo de gas se termino, y la mezcla de reacción se lavó con solución de bicarbonato de sodio acuoso (100 ml). La fase orgánica se secó y se evaporó bajo presión reducida para dar el producto del titulo como un aceite (9,7 g, 99% de rendimiento), que cristalizo en reposo.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 1,19 (t, 3H), 3,24 (1/2 de AB en un patrón de ABX, j= 9,3, 17,3 Hz, 1H), 3,44 (1/2 de AB en un patrón de ABX, 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 15 ilustra la preparación de etilo 1-(3-cloro-2-piridinil)-4, 5-dihidro-3-[[(4-metilfenil)sulfonil]oxi]-1H-pirazol-5-carboxilato, que se puede utilizar para prepara etilo 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-4, 5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato mediante

procedimientos similares aquellos descritos en el ejemplo 14.

EJEMPLO 15

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

Se agregó trietilamina (3,75 g, 37,1 mmol) gota a gota a una mezcla de etilo 2-(3-cloro-2-piridinil)-5-oxo-3-pirazolidinocarboxilato (es decir el producto del ejemplo 12, etapa A) (10,0 g, 37,1 mmol) y cloruro de p-toluenosulfonilo (7,07 g, 37,1 mmol) en diclorometano (100 ml) a 0° C. Las porciones adicionales de cloruro de p-toluenosulfonilo (0,35 g, 1,83 mmol) y trietilamina (0,19 g, 1,88 mmol) se agregaron. La mezcla de reacción se le permitió entonces calentarse hasta temperatura ambiente de cuarto y luego se agitó durante toda la noche. La mezcla fue entonces diluida con diclorometano (200 ml) y lavada con agua con agua (3 x 70 ml). La fase orgánica se secó y se evaporó para dejar el producto del titulo como un aceité (13,7 g, 87% de rendimiento), que lentamente formo cristales. El producto recristalizado de acetato etilo/hexanos fundido a 99,5- 100° C.

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

^1H RMN (CDC3) δ 1,19 (t, 3H), 2,45 (s, 3H), 3,12 (1/2 de AB en un patrón ABX, j= 17,3, 9 Hz, 1H), 3,33 (1/2 de AB en un patrón de ABX, j = 17,5, 11,8 Hz, 1H), 4,16 (q, 2H), 5,72 (X de 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).

EJEMPLO 16

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

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

A una suspensión de etilo 2-(3-cloro-2-piridinil)-5-oxo-3-pirazolidinocarboxilato (es decir el producto del ejemplo 12, etapa A) (27 g, 100 mmol) agitado en acetonitrilo (200 ml) se agregó ácido sulfúrico (20 g, 200 mmol) en una porción. La mezcla de reacción adelgazada una solución aproximadamente clara verde pálido antes de espesamiento de nuevo para formar una suspensión amarilla pálido. Se agregó persulfato de potasio (33 g, 120 mmol) en una porción, y luego la mezcla de reacción se calentó a reflujo suave durante 3, 5 horas. Después de enfriamiento utilizado un baño de hielo, se removió un precipitado de sólido blanco mediante filtración y descargue. El filtrado se diluyó con agua (400 ml) y luego se extrajo tres veces con éter de etilo (700 ml total). La concentración de los extractos de éter combinados a un volumen reducido (75 ml) causo la precipitación de un sólido blanco apagado (3,75 g), que se recolectó mediante filtración. El líquido madre éter fue adicionalmente concentrado para producir un segundo cultivo de un precipitado blanco apagado (4,2 g), que también fue recolectado mediante filtración. Un sólido blanco apagado también se precipitó de la fase acuosa; este sólido (4,5 g) se recolectó mediante filtración tras de proporcional un total

combinado de 12,45 g del compuesto del titulo.

^{1}H 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 etilo 1-(3-cloro-2-piridinil)-3-(2, 2, 2-trifluoroetoxi)-1hpirazol-5-caxboxilato

A una suspensión etilo 1-(3-cloro-2-piridinil)-2, 3-dihidro-3-oxo-1H-pirazol-5-carboxilato (es decir el producto de la etapa A) (0,8 g, 3 mmol) agitados en acetonitrilo seco (15 ml) a -5° C se agregó carbonato de potasio (0,85 g, 6,15 mmol). La suspensión se agitó durante 15 minutos a 20° C. la suspensión agitada fue entonces enfriada a 5° C y se agregó gota a gota 2,2,2-trifluoro-etil trifluorometanosulfonato (0,8 g, 3,45 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente de cuarto y luego se calentó hasta reflujo, tiempo en el cual la capa delgada cromatografiada mostró que la reacción estaba completa. Se agregó agua (25 ml) a

la mezcla de reacción, que fue entonces extraída con éter de etilo, el extracto de éter se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para producir el compuesto del producto del titulo (1,05 g) como un aceite amarillo pálido.

^{1}H 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).

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

A una solución agitada de etilo 1-(3-cloro-2-piridinil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-pirazol-5-carboxilato (es decir al producto de la etapa B) (0,92 g, 2,8 mmol) en metanol (15 ml) se agregó agua (5 ml), que origino que la mezcla de reacción se volviera 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 se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, tiempo durante

el cual la mezcla de reacción se volvió de nuevo clara. Se agregó agua (20 ml) y la mezcla de reacción se extrajo con éter de etilo, el cual se había descartado. La fase acuosa fue acidificada a un pH 2 utilizando ácido clorhídrico concentrado y luego extraída con acetato de etilo (50 ml) el extracto de acetato de etilo, que fue lavado con agua (20 ml) y agua soluble (20 ml), secada sobre sulfato de magnesio y concentrada para el compuesto del titulo, se aislo como un sólido blanco (0,8 g).

^{1}H RMN (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).

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

A una suspensión de ácido 2-amino-3-metil-5-clorobenzoico (es decir el producto del ejemplo 6, etapa A) (97 g, 520 mmol) se agitó en dioxano seco (750 ml) a temperatura ambiente, se agregó gota a gota diclorometil cloroformato (63 g, 320 mmol). La mezcla de reacción se calentó exotérmicamente lentamente a 42° C, y el sólido casi se disolvió completamente antes de que se formara de nuevo

una suspensión espesa. Después de que la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas, el compuesto del titulo se aislo mediante filtración, se lavó con éter de etilo y se secó para producir el compuesto del producto del titulo, obtenido como un sólido blanco (98 g),

^{1}H 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 (es decir el producto de la etapa C) (7,9 g, 24 mmol) agitado en diclorometano (100 ml) se agregó N, N-dimetilformamida (4 gotas).Se agregó cloruro de Oxalilo (4,45 g, 35 mmol) gota a gota durante un periodo de 45 minutos. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y luego se concentró bajo vacío. El cloruro ácido aislado se disolvió en acetonitrilo seco (10 ml) y se

agregó a una suspensión de 6-cloro-8-metil-2H-3, 1-benzoxazina-2,4 (1H)-diona (es decir el producto de la etapa D) (4,9 g, 23 mmol) agitado en acetonitrilo seco (14 ml). Se agregó Piridina (10 ML) y la solución se calentó a reflujo 6 horas. Después de enfriar utilizando un baño se hielo, se recolectó un precipitado sólido blanco (9,15 g). El espectro ^{1}H RMN del precipitado recolectado mostró picos consistentes con el compuesto del titulo y material de partida 6-cloro-8-metil-2H-3, 1-benzoxazina-2,4 (1H)-diona residual. Una porción pequeña del precipitado recolectado se recristalizó de acetonitrilo para producir el producto del titulo puro fundiendo a 178-180° C.

^{1}H 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 N-[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 (es decir el producto precipitado de la etapa E) (3,53 g, 7,5 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml), se agregó gota a gota metilamina (una solución de 2,0 M en THF, 11 ml, 22 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La capa delgada cromatografiada entonces mostró que la reacción estaba completa. Se agregó éter de etilo (100 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas mientras se formó un precipitado. El precipitado se recolectó mediante filtración y luego se recristalizó de acetonitrilo para producir un sólido blanco (0,82 g). Un segundo cultivo del sólido blanco (0,35 g) se precipitó del licor madre de acetonitrilo y luego se recolectó por filtración. El licor madre de éter/tetrahidrofurano inicial se concentró hasta sequedad, y el sólido residual se recristalizó de acetonitrilo para producir un tercer cultivo de sólido blanco (0,95 g). los tres cultivos se combinaron, totalizando 2,12 g (después de secado) del compuesto del titulo, un compuesto de la presente invención, aislado como un sólido blanco, fundiendo a 195-197° C.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) 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).

El siguiente ejemplo 17 ilustra una preparación alternativa de ácido 1-(3-cloro-2-piridinil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico, que pudo ser utilizada para preparar, por ejemplo, 1-(3-cloro-2-piridinil)-N-[2-metil-6-[[(1-metiletil)amino]carbonil]-fenil]-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida, mediante etapas adicionales ilustradas en los ejemplos 4.

EJEMPLO 17

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 mmol) se agregó a 3-cloro-2 (1H)-piridinona hidrazona (alternativamente denominada (3-cloro-piridin-2-yl)-hidrazina) (10 g, 69,7 mmol) a 20- 25° C. después de que la adición se completó la mezcla se agitó durante aproximadamente 10 minutos. El solvente se removió bajo presión reducida y la mezcla se particionó entre acetato de etilo (100 ml) y solución de carbonato de sodio acuosa saturada (100 ml). La capa orgánica se secó y evaporó. La Cromatografía sobre silicua gel (eludida con acetato de etilo) dio el producto como un sólido blanco apagado (11 g, 66% de rendimiento), p.f. 64-64, 5° C (después de cristalización de acetato etilo/ hexanos).

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

^1H RMN ($CDCl_3$) 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^+).

Etapa B: Preparación de etilo hidrógeno etanodioato (3-cloro-2-piridinil) (2,2,2-trifluoro-1-metiletilideno) hidrazida (alternativamente denominada etilo hidrógeno

etanedioato (3-cloro-2-piridinil) (2,2,2-trifluoro-1-metiletilideno) hidrazino) trietilamina (20,81 g, 0,206 mol) se agregó a 3-cloro-2 (1H)-piridinona (2,2,2-trifluoro-1-metiletilideno) hidrazona (es decir el producto de la etapa A) (32,63 g, 0,137 mol) en diclorometano (68 ml) a 0° C. etilo clorooxoacetato (18,75 g, 0,137 mol) 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 aproximadamente 2 horas. La mezcla se enfrío hasta 0° C y una porción adicional de clorooxoacetato (3,75 g, 27,47 mmol) en diclorometano (14 ml) se agregó gota a gota. Después de aproximadamente 1 hora adicional, la mezcla se diluyó con diclorometano (aproximadamente 450 ml), y la mezcla se lavó con agua (2 X 150 ml).

La capa orgánica se secó y se evaporó. La Cromatografía sobre sílica gel (eludida con acetato etilo-hexanos 1:1) dio el producto como un sólido (42,06 g, 90% de rendimiento), P.f. 73,0-73,5° C (después de cristalización de acetato de etilo/hexanos).

IR (nujol) v 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^+).

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

Etilo hidrogenó etanodioato (3-cloro-2-piridinil) (2,2,2-trifluoro-1-metil-etilideno) hidrazida (es decir el producto de la etapa B) (5 g, 14,8 mmol) en dimetil sulfóxido (25 ml) se agregaron a fluoruro hidrato de tetrabutilamonio (10 g) en dimetil sulfóxido (25 ml) durante 8 horas. Cuando se completó la adición, la mezcla fue entonces vertida en ácido acético (3,25 g) en agua (25 ml). Después de agitar a 25° C durante toda la noche, la mezcla se extrajo entonces con tolueno (4 x 25 ml), y

los extracto de tolueno combinados fueron lavados con agua (50 ml), secados y evaporados para dar un sólido. Cromatografía sobre sílica gel (eludida con acetato de etilo-hexanos 1: 2) dio el producto como un sólido (2,91 g, 50% de rendimiento, que contenía aproximadamente 5% de 3-cloro-2(1h)-piridinona(2,2,2-trifluoro-1-metiletilidenO)hidrazona), P.f. 78-78,5° c (después de recristalización del acetato 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 del patrón ABZ, J= 18 Hz, 1H), 3,42 (1/2 del patrón ABZ, 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^+).

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

Se agregó ácido sulfúrico (concentrado, 2 gotas) a etilo 1-(3-cloro-2-piridinil)-4,5-dihidro-5-hidroxi-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato (es decir el producto de la etapa C) (1 g, 2,96 mmol) en ácido acético (10 ml) y la mezcla se calentó a 65° C durante aproximadamente 1 hora. La mezcla se le permitió enfriarse a 25° C y la mayoría del ácido acético se removió bajo presión reducida. La mezcla se particionó entre solución de carbonato de sodio acuoso saturado (100 ml) y acetato de etilo (100 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se evaporaron para dar el producto como un aceite (0,66 g, 77% de rendimiento).

IR (neto) V 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 (s, 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^+).

Etapa E: Preparación de ácido 1-(3-cloro-2-piridinil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilaco.

Hidróxido de potasio (0,5g, 85%, 2,28 mmol) en agua (1 ml) se agregó a etilo 1-(3-cloro-2-piridinil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato (es decir el producto de la etapa D) (0,66 g, 2,07 mmol) en etanol (3 ml). Después de aproximadamente 30 minutos, el solvente se removió bajo presión reducida, la mezcla se disolvió en agua (40 ml). La solución se lavó con acetato de etilo (20 ml). La capa acuosa se acidifico con ácido clorhídrico concentrado y luego se extrajo con acetato de etilo (3 X 20 ml). Los extractos combinados se secaron y se evaporaron para dar el producto como un sólido (0,53 g, 93% de rendimiento), P.f. 178-179° C (después de cristalización de hexanos-acetato de etilo).

IR (nujol) V 1711, 1586, 1565, 1550, 1440, 1425, 1292, 1247, 1219, 1170, 1135, 1087, 1059, 1031, 972, 843, 816

cm^{-1}.

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

Los ejemplos 18 y 19 ilustran alternativas a las condiciones de reacción descritas del ejemplo 10, Etapa E y el ejemplo 8, etapa E, respectivamente.

EJEMPLO 18

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

Se disolvió cloruro de metanosulfonilo (1,0 ml, 1,5 g, 13 mmol) en acetonitrilo (10 ml), y la mezcla se enfrío a -5° C. una solución de ácido 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazol-5-carboxílico (es decir, el producto de ácido pirazolecarboxílico del ejemplo 10, etapa D) (3,02 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 a -5° C. una lechada se formó durante la adición. La mezcla se agitó 5 minutos a esta temperatura, y luego una mezcla de ácido 2-amino-3-metil-5-clorobenzoico (es decir el producto del ejemplo 6 etapa A) (1,86 g, 10 mmol) y piridina (2,8 ml, 2,7 g, 35 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se agregó, enjuagando con más acetonitrilo (5 ml). La mezcla fue agitada 15 minutos a -5° C, y luego se agregó cloruro de metano sulfonilo (1,0 ml, 1,5 ml, 13 mmol) en acetonitrilo (5 ml) gota a gota durante 5 minutos a una temperatura de -5° C. la mezcla de reacción se agitó 15 minutos más a esta temperatura, luego se le permitió calentarse lentamente a temperatura ambiente, y se agitó 4 h. se agregó agua (20 ml) gota a gota, y la mezcla se agitó 15 minutos. Luego la mezcla se filtró, y los sólidos se lavaron con acetonitrilo-agua 2:1 (3 X 3 ml), luego con acetonitrilo (2 X 3 ml), y se secó bajo nitrógeno para labrar el producto del titulo como un polvo amarillo claro, 4,07 g (90,2% de rendimiento crudo), fundiendo a 203-205° C. El HPLC es el producto utilizado una columna de cromatografía Zordax® RX-C8 (4,6 mm X 25 cm, eluante 25-95% de acetonitrilo/agua pH 3) mostró un pico mayor al correspondiente al compuesto del titulo y que tiene 95,7%

del área del pico del cromatograma total.

^{1}H RMN (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).

EJEMPLO 19

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

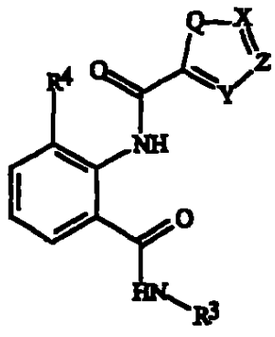
Se disolvió cloruro de metanosulfonilo (1,0 ml, 1,5 g, 13 mmol) en acetonitrilo (10 ml), y la mezcla se enfrío a -5° C. una solución de ácido 3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazol-5-carboxílico (es decir, el producto de ácido carboxílico del ejemplo 8, etapa D) (2,58 g, 10 mmol) y piridina (1,4 ml, 1,4 g, 17 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se agregó gota a gota durante 5 minutos a -5° C. una lechada se formó durante la adición. La mezcla se agitó 5 minutos a esta temperatura, y luego se agregó ácido 2-amino-3-metil-5-clorobenzoico (es decir el producto del ejemplo 6 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 5 min a -5 a ° C. La mezcla se agito 15 minutos a -5 a ° C, y luego cloruro de metano sulfonilo (1,0 ml, 1,5 ml, 13 mmol) en acetonitrilo (5 ml) gota a gota en 5 min a -5 a ° C. la mezcla de reacción se agitó 15 minutos a esta temperatura, luego se le permitió calentarse lentamente hasta temperatura ambiente de cuarto, y se agitó 4 h. se agregó agua (15 ml) gota a gota, y la mezcla se agitó 15 minutos. Luego la mezcla se filtró, y los sólidos se lavaron con acetonitrilo-agua 2:1 (3 X 3 ml), luego con acetonitrilo (2 X 3 ml), y se secó bajo nitrógeno para lograr el producto del titulo como un polvo amarillo pálido, 3,83 g (94,0% de producción de crudo), fundiendo a 199-201° C. el HPLC del producto utilizando una columna de cromatografía Zordax® RX-C8 (4, 6mm X 25cm, eluante 25-95% de acetonitrilo/agua pH 3) mostró un pico mayor al correspondiente al compuesto del titulo y que tiene 97,8% del área del pico del cromatograma total.

^{1}H RMN (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).

Mediante los procedimientos descritos aquí junto con los métodos conocidos en la técnica, los siguientes compuestos de la tabla 1 se pueden preparar. Las siguientes abreviaturas son utilizadas 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.

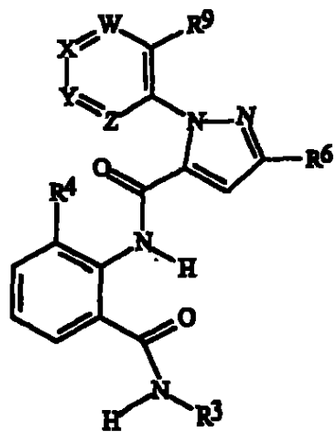
TABLA 1



R^3	R^4	Q	Z	Y	Z	R^3	R^3	R^4	Q	Z	Y	Z
i-Pr	Me	NMe	N	CH	CCF_3	*i*-Pr	*i*-Pr	Me	NMe	N	CH	CCF_3
i-Pr	Cl	NMe	N	CH	CCF_3	*i*-Pr	*i*-Pr	Cl	NMe	N	CH	CCF_3
i-Pr	Br	NMe	N	CH	CCF_3	*i*-Pr	*i*-Pr	Br	NMe	N	CH	CCF_3
i-Pr	I	NMe	N	CH	CCF_3	*i*-Pr	*i*-Pr	I	NMe	N	CH	CCF_3
i-Pr	F	NMe	N	CH	CCF_3	*i*-Pr	*i*-Pr	F	NMe	N	CH	CCF_3
i-Pr	H	NMe	N	CH	CCF_3	*i*-Pr	*i*-Pr	H	NMe	N	CH	CCF_3
i-Pr	Et	NMe	N	CH	CCF_3	*i*-Pr	*i*-Pr	Et	NMe	N	CH	CCF_3
i-Pr	Me	NEt	N	CH	CCF_3	*i*-Pr	t-Bu	Me	NMe	N	CH	CCF_3
i-Pr	Cl	NEt	N	CH	CCF_3	*i*-Pr	t-Bu	Cl	NMe	N	CH	CCF_3
i-Pr	Br	NEt	N	CH	CCF_3	*i*-Pr	t-Bu	Br	NMe	N	CH	CCF_3
i-Pr	I	NEt	N	CH	CCF_3	*i*-Pr	t-Bu	I	NMe	N	CH	CCF_3
i-Pr	F	NEt	N	CH	CCF_3	*i*-Pr	t-Bu	F	NMe	N	CH	CCF_3
i-Pr	H	NEt	N	CH	CCF_3	*i*-Pr	t-Bu	H	NMe	N	CH	CCF_3
i-Pr	Et	NEt	N	CH	CCF_3	*i*-Pr	t-Bu	Et	NMe	N	CH	CCF_3

000316

TABLA 2



W	X	Y	Z	R^3	R^4	R^6	R^9
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Me	CF_3	Me
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Me	CF_3	Me
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Cl	CF_3	Me
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Cl	CF_3	Me
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Br	CF_3	Me
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Br	CF_3	Me
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Me	Cl	Me
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Me	Cl	Me
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Cl	Cl	Me
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Cl	Cl	Me

CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Br	Cl	Me
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Br	Cl	Me
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Me	Br	Me
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Me	Br	Me
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Cl	Br	Me
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Cl	Br	Me
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Br	Br	Me
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Br	Br	Me
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Me	CN	Me
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Me	CN	Me
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Cl	CN	Me
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Cl	CN	Me
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Br	CN	Me
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Br	CN	Me
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Me	CF_3	F
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Me	CF_3	F
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Cl	CF_3	F
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Cl	CF_3	F
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Br	CF_3	F
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Br	CF_3	F
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Me	Cl	F
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Me	Cl	F
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Cl	Cl	F

CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Cl	Cl	F
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Br	Cl	F
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Br	Cl	F
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Me	Br	F
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Me	Br	F
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Cl	Br	F
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Cl	Br	F
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Br	Br	F
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Br	Br	F
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Me	CN	F
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Me	CN	F
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Cl	CN	F
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Cl	CN	F
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Br	CN	F
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Br	CN	F
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Me	CF_3	Cl
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Me	CF_3	Cl
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Cl	CF_3	Cl
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Cl	CF_3	Cl
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Br	CF_3	Cl
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Br	CF_3	Cl
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Me	Cl	Cl
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Me	Cl	Cl

319
000319

CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Cl	Cl	Cl
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Cl	Cl	Cl
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Br	Cl	Cl
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Br	Cl	Cl
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Me	Br	Cl
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Me	Br	Cl
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Cl	Br	Cl
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Cl	Br	Cl
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Br	Br	Cl
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Br	Br	Cl
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Me	CN	Cl
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Me	CN	Cl
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Cl	CN	Cl
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Cl	CN	Cl
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Br	CN	Cl
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Br	CN	Cl
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Me	CF_3	Br
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Me	CF_3	Br
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Cl	CF_3	Br
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Cl	CF_3	Br
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Br	CF_3	Br
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Br	CF_3	Br
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Me	Cl	Br

CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Me	Cl	Br
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Cl	Cl	Br
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Cl	Cl	Br
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Br	Cl	Br
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Br	Cl	Br
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Me	Br	Br
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Me	Br	Br
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Cl	Br	Br
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Cl	Br	Br
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Br	Br	Br
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Br	Br	Br
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Me	CN	Br
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Me	CN	Br
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Cl	CN	Br
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Cl	CN	Br
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Br	CN	Br
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Br	CN	Br
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Me	CF_3	CN
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Me	CF_3	CN
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Cl	CF_3	CN
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Cl	CF_3	CN
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Br	CF_3	CN
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Br	CF_3	CN

CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Me	Cl	CN
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Me	Cl	CN
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Cl	Cl	CN
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Cl	Cl	CN
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Br	Cl	CN
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Br	Cl	CN
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Me	Br	CN
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Me	Br	CN
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Cl	Br	CN
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Cl	Br	CN
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Br	Br	CN
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Br	Br	CN
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Me	CN	CN
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Me	CN	CN
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Cl	CN	CN
CH	CH	CH	CH	*t*-Bu	Cl	CN	CN
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Br	CN	CN
CH	CH	CH	CH	t-Bu	Br	CN	CN
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Me	CF_3	Me
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Me	CF_3	Me
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Cl	CF_3	Me
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Cl	CF_3	Me
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Br	CF_3	Me

CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Br	CF_3	Me
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Me	Cl	Me
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Me	Cl	Me
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Cl	Cl	Me
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Cl	Cl	Me
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Br	Cl	Me
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Br	Cl	Me
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Me	Br	Me
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Me	Br	Me
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Cl	Br	Me
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Cl	Br	Me
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Br	Br	Me
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Br	Br	Me
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Me	CN	Me
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Me	CN	Me
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Cl	CN	Me
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Cl	CN	Me
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Br	CN	Me
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Br	CN	Me
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Me	CF_3	F
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Me	CF_3	F
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Cl	CF_3	F
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Cl	CF_3	F

CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Br	CF_3	F
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Br	CF_3	F
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Me	Cl	F
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Me	Cl	F
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Cl	Cl	F
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Cl	Cl	F
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Br	Cl	F
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Br	Cl	F
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Me	Br	F
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Me	Br	F
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Cl	Br	F
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Cl	Br	F
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Br	Br	F
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Br	Br	F
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Me	CN	F
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Me	CN	F
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Cl	CN	F
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Cl	CN	F
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Br	CN	F
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Br	CN	F
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Me	CF_3	Cl
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Me	CF_3	Cl
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Cl	CF_3	Cl

CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Cl	CF_3	Cl
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Br	CF_3	Cl
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Br	CF_3	Cl
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Me	Cl	Cl
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Me	Cl	Cl
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Cl	Cl	Cl
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Cl	Cl	Cl
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Br	Cl	Cl
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Br	Cl	Cl
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Me	Br	Cl
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Me	Br	Cl
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Cl	Br	Cl
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Cl	Br	Cl
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Br	Br	Cl
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Br	Br	Cl
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Me	CN	Cl
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Me	CN	Cl
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Cl	CN	Cl
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Cl	CN	Cl
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Br	CN	Cl
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Br	CN	Cl
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Me	CF_3	Br
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Me	CF_3	Br

CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Cl	CF_3	Br
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Cl	CF_3	Br
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Br	CF_3	Br
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Br	CF_3	Br
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Me	Cl	Br
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Me	Cl	Br
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Cl	Cl	Br
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Cl	Cl	Br
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Br	Cl	Br
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Br	Cl	Br
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Me	Br	Br
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Me	Br	Br
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Cl	Br	Br
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Cl	Br	Br
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Br	Br	Br
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Br	Br	Br
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Me	CN	Br
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Me	CN	Br
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Cl	CN	Br
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Cl	CN	Br
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Br	CN	Br
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Br	CN	Br
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Me	CF_3	CN

CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Me	CF_3	CN
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Cl	CF_3	CN
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Cl	CF_3	CN
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Br	CF_3	CN
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Br	CF_3	CN
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Me	Cl	CN
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Me	Cl	CN
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Cl	Cl	CN
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Cl	Cl	CN
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Br	Cl	CN
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Br	Cl	CN
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Me	Br	CN
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Me	Br	CN
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Cl	Br	CN
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Cl	Br	CN
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Br	Br	CN
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Br	Br	CN
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Me	CN	CN
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Me	CN	CN
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Cl	CN	CN
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Cl	CN	CN
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Br	CN	CN
CH	CH	CH	N	*t*-Bu	Br	CN	CN

CH	CH	CH	CH	Me	Me	CF_3	F
CH	CH	CH	CH	Et	Me	CF_3	F
CH	CH	CH	CH	$CH(CH_3)CH_2OCH_3$	Me	CF_3	F
CH	CH	CH	CH	$CH(CH_3)CH_2SCH_3$	Me	CF_3	F
CH	CH	CH	CH	propargilo	Me	CF_3	F
CH	CH	CH	CH	Me	Me	CF_3	Cl
CH	CH	CH	CH	Et	Me	CF_3	Cl
CH	CH	CH	CH	$CH(CH_3)CH_2OCH_3$	Me	CF_3	Cl
CH	CH	CH	CH	$CH(CH_3)CH_2SCH_3$	Me	CF_3	Cl
CH	CH	CH	CH	propargilo	Me	CF_3	Cl
CH	CH	CH	CH	Me	Me	Br	F
CH	CH	CH	CH	Et	Me	Br	F
CH	CH	CH	CH	$CH(CH_3)CH_2OCH_3$	Me	Br	F
CH	CH	CH	CH	$CH(CH_3)CH_2SCH_3$	Me	Br	F
CH	CH	CH	CH	propargilo	Me	Br	F
CH	CH	CH	CH	Me	Me	Br	Cl
CH	CH	CH	CH	Et	Me	Br	Cl
CH	CH	CH	CH	$CH(CH_3)CH_2OCH_3$	Me	Br	Cl
CH	CH	CH	CH	$CH(CH_3)CH_2SCH_3$	Me	Br	Cl
CH	CH	CH	CH	propargilo	Me	Br	Cl
CH	CH	CH	CH	Me	Cl	CF_3	F
CH	CH	CH	CH	Et	Cl	CF_3	F
CH	CH	CH	CH	$CH(CH_3)CH_2OCH_3$	Cl	CF_3	F

CH	CH	CH	CH	$CH(CH_3)CH_2SCH_3$	Cl	CF_3	F
CH	CH	CH	CH	propargilo	Cl	CF_3	F
CH	CH	CH	CH	Me	Cl	CF_3	Cl
CH	CH	CH	CH	Et	Cl	CF_3	Cl
CH	CH	CH	CH	$CH(CH_3)CH_2OCH_3$	Cl	CF_3	Cl
CH	CH	CH	CH	$CH(CH_3)CH_2SCH_3$	Cl	CF_3	Cl
CH	CH	CH	CH	propargilo	Cl	CF_3	Cl
CH	CH	CH	CH	Me	Cl	Br	F
CH	CH	CH	CH	Et	Cl	Br	F
CH	CH	CH	CH	$CH(CH_3)CH_2OCH_3$	Cl	Br	F
CH	CH	CH	CH	$CH(CH_3)CH_2SCH_3$	Cl	Br	F
CH	CH	CH	CH	propargilo	Cl	Br	F
CH	CH	CH	CH	Me	Cl	Br	Cl
CH	CH	CH	CH	Et	Cl	Br	Cl
CH	CH	CH	CH	$CH(CH_3)CH_2OCH_3$	Cl	Br	Cl
CH	CH	CH	CH	$CH(CH_3)CH_2SCH_3$	Cl	Br	Cl
CH	CH	CH	CH	propargilo	Cl	Br	Cl
CH	CH	CH	N	Me	Me	CF_3	F
CH	CH	CH	N	Et	Me	CF_3	F
CH	CH	CH	N	$CH(CH_3)CH_2OCH_3$	Me	CF_3	F
CH	CH	CH	N	$CH(CH_3)CH_2SCH_3$	Me	CF_3	F
CH	CH	CH	N	Propargilo	Me	CF_3	F
CH	CH	CH	N	Me	Me	CF_3	Cl

CH	CH	CH	N	Et	Me	CF_3	Cl
CH	CH	CH	N	$CH(CH_3)CH_2OCH_3$	Me	CF_3	Cl
CH	CH	CH	N	$CH(CH_3)CH_2SCH_3$	Me	CF_3	Cl
CH	CH	CH	N	Propargilo	Me	CF_3	Cl
CH	CH	CH	N	Me	Me	Br	F
CH	CH	CH	N	Et	Me	Br	F
CH	CH	CH	N	$CH(CH_3)CH_2OCH_3$	Me	Br	F
CH	CH	CH	N	$CH(CH_3)CH_2SCH_3$	Me	Br	F
CH	CH	CH	N	Propargilo	Me	Br	F
CH	CH	CH	N	Me	Me	Br	Cl
CH	CH	CH	N	Et	Me	Br	Cl
CH	CH	CH	N	$CH(CH_3)CH_2OCH_3$	Me	Br	Cl
CH	CH	CH	N	$CH(CH_3)CH_2SCH_3$	Me	Br	Cl
CH	CH	CH	N	Propargilo	Me	Br	Cl
CH	CH	CH	N	Me	Cl	CF_3	F
CH	CH	CH	N	Et	Cl	CF_3	F
CH	CH	CH	N	$CH(CH_3)CH_2OCH_3$	Cl	CF_3	F
CH	CH	CH	N	$CH(CH_3)CH_2SCH_3$	Cl	CF_3	F
CH	CH	CH	N	Propargilo	Cl	CF_3	F
CH	CH	CH	N	Me	Cl	CF_3	Cl
CH	CH	CH	N	Et	Cl	CF_3	Cl
CH	CH	CH	N	$CH(CH_3)CH_2OCH_3$	Cl	CF_3	Cl
CH	CH	CH	N	$CH(CH_3)CH_2SCH_3$	Cl	CF_3	Cl

CH	CH	CH	N	Propargilo	Cl	CF_3	Cl
CH	CH	CH	N	Me	Cl	Br	F
CH	CH	CH	N	Et	Cl	Br	F
CH	CH	CH	N	$CH(CH_3)CH_2OCH_3$	Cl	Br	F
CH	CH	CH	N	$CH(CH_3)CH_2SCH_3$	Cl	Br	F
CH	CH	CH	N	Propargilo	Cl	Br	F
CH	CH	CH	N	Me	Cl	Br	Cl
CH	CH	CH	N	Et	Cl	Br	Cl
CH	CH	CH	N	$CH(CH_3)CH_2OCH_3$	Cl	Br	Cl
CH	CH	CH	N	$CH(CH_3)CH_2SCH_3$	Cl	Br	Cl
CH	CH	CH	N	Propargilo	Cl	Br	Cl
C-Cl	CH	CH	CH	*i*-Pr	Me	CF_3	Cl
C-F	CH	CH	CH	*i*-Pr	Me	CF_3	F
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Me	CF_3	Etinilo
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Me	CF_3	I
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Me	CF_3	SO_2Me
C-Cl	CH	CH	CH	*i*-Pr	Cl	CF_3	Cl
C-F	CH	CH	CH	*i*-Pr	Cl	CF_3	F
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Cl	CF_3	Etinilo
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Cl	CF_3	I
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Cl	CF_3	SO_2Me
C-Cl	CH	CH	CH	*i*-Pr	Me	Br	Cl
C-F	CH	CH	CH	*i*-Pr	Me	Br	F

CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Me	Br	Etinilo
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Me	Br	I
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Me	Br	SO_2Me
C-Cl	CH	CH	CH	*i*-Pr	Cl	Br	Cl
C-F	CH	CH	CH	*i*-Pr	Cl	Br	F
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Cl	Br	Etinilo
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Cl	Br	I
CH	CH	CH	CH	*i*-Pr	Cl	Br	SO_2Me
C-Cl	CH	CH	N	*i*-Pr	Me	CF_3	Cl
C-F	CH	CH	N	*i*-Pr	Me	CF_3	F
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Me	CF_3	Etinilo
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Me	CF_3	I
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Me	CF_3	SO_2Me
C-Cl	CH	CH	N	*i*-Pr	Cl	CF_3	Cl
C-F	CH	CH	N	*i*-Pr	Cl	CF_3	F
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Cl	CF_3	Etinilo
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Cl	CF_3	I
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Cl	CF_3	SO_2Me
C-Cl	CH	CH	N	*i*-Pr	Me	Br	Cl
C-F	CH	CH	N	*i*-Pr	Me	Br	F
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Me	Br	Etinilo
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Me	Br	I
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Me	Br	SO_2Me

C-Cl	CH	CH	N	*i*-Pr	Cl	Br	Cl
C-F	CH	CH	N	*i*-Pr	Cl	Br	F
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Cl	Br	Etinilo
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Cl	Br	I
CH	CH	CH	N	*i*-Pr	Cl	Br	SO_2Me
CH	N	CH	N	*i*-Pr	Me	CF_3	H
CH	N	CH	N	*i*-Pr	Me	CF_3	Me
CH	N	CH	N	*i*-Pr	Me	CF_3	Cl
CH	N	CH	N	*i*-Pr	Cl	CF_3	H
CH	N	CH	N	*i*-Pr	Cl	CF_3	Me
CH	N	CH	N	*i*-Pr	Cl	CF_3	Cl
CH	N	CH	N	*i*-Pr	Me	CN	H
CH	N	CH	N	*i*-Pr	Me	CN	Me
CH	N	CH	N	*i*-Pr	Me	CN	Cl
CH	N	CH	N	*i*-Pr	Cl	CN	H
CH	N	CH	N	*i*-Pr	Cl	CN	Me
CH	N	CH	N	*i*-Pr	Cl	CN	Cl
CH	N	CH	N	*i*-Pr	Me	Br	H
CH	N	CH	N	*i*-Pr	Me	Br	Me
CH	N	CH	N	*i*-Pr	Me	Br	Cl
CH	N	CH	N	*i*-Pr	Cl	Br	H
CH	N	CH	N	*i*-Pr	Cl	Br	Me
CH	N	CH	N	*i*-Pr	Cl	Br	Cl

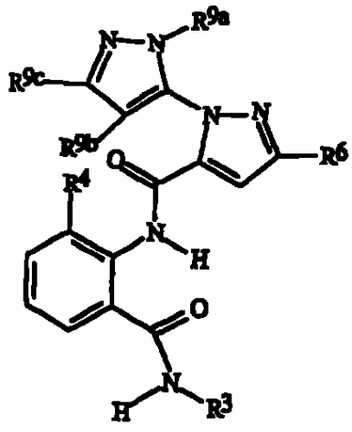
CH	N	CH	N	*t*-Bu	Me	CF_3	H
CH	N	CH	N	*t*-Bu	Me	CF_3	Me
CH	N	CH	N	*t*-Bu	Me	CF_3	Cl
CH	N	CH	N	*t*-Bu	Cl	CF_3	H
CH	N	CH	N	*t*-Bu	Cl	CF_3	Me
CH	N	CH	N	*t*-Bu	Cl	CF_3	Cl
CH	N	CH	N	*t*-Bu	Me	CN	H
CH	N	CH	N	*t*-Bu	Me	CN	Me
CH	N	CH	N	*t*-Bu	Me	CN	Cl
CH	N	CH	N	*t*-Bu	Cl	CN	H
CH	N	CH	N	*t*-Bu	Cl	CN	Me
CH	N	CH	N	*t*-Bu	Cl	CN	Cl
CH	N	CH	N	*t*-Bu	Me	Br	H
CH	N	CH	N	*t*-Bu	Me	Br	Me
CH	N	CH	N	*t*-Bu	Me	Br	Cl
CH	N	CH	N	*t*-Bu	Cl	Br	H
CH	N	CH	N	*t*-Bu	Cl	Br	Me
CH	N	CH	N	*t*-Bu	Cl	Br	Cl
CH	CH	N	N	*i*-Pr	Me	CF_3	H
CH	CH	N	N	*i*-Pr	Me	CF_3	Me
CH	CH	N	N	*i*-Pr	Me	CF_3	Cl
CH	CH	N	N	*i*-Pr	Cl	CF_3	H
CH	CH	N	N	*i*-Pr	Cl	CF_3	Me

CH	CH	N	N	*i*-Pr	Cl	CF_3	Cl
CH	CH	N	N	*i*-Pr	Me	CN	H
CH	CH	N	N	*i*-Pr	Me	CN	Me
CH	CH	N	N	*i*-Pr	Me	CN	Cl
CH	CH	N	N	*i*-Pr	Cl	CN	H
CH	CH	N	N	*i*-Pr	Cl	CN	Me
CH	CH	N	N	*i*-Pr	Cl	CN	Cl
CH	CH	N	N	*i*-Pr	Me	Br	H
CH	CH	N	N	*i*-Pr	Me	Br	Me
CH	CH	N	N	*i*-Pr	Me	Br	Cl
CH	CH	N	N	*i*-Pr	Cl	Br	H
CH	CH	N	N	*i*-Pr	Cl	Br	Me
CH	CH	N	N	*i*-Pr	Cl	Br	Cl
CH	CH	N	N	*i*-Pr	Me	CF_3	H
CH	CH	N	N	*i*-Pr	Me	CF_3	Me
CH	CH	N	N	*i*-Pr	Me	CF_3	Cl
CH	CH	N	N	*i*-Pr	Cl	CF_3	H
CH	CH	N	N	*i*-Pr	Cl	CF_3	Me
CH	CH	N	N	*i*-Pr	Cl	CF_3	Cl
CH	CH	N	N	*i*-Pr	Me	CN	H
CH	CH	N	N	*i*-Pr	Me	CN	Me
CH	CH	N	N	*i*-Pr	Me	CN	Cl
CH	CH	N	N	*i*-Pr	Cl	CN	H

000335

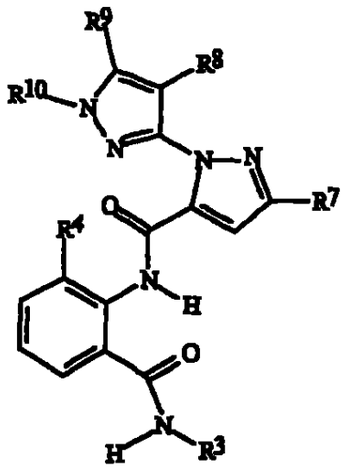
CH	CH	N	N	*i*-Pr	Cl	CN	Me
CH	CH	N	N	*i*-Pr	Cl	CN	Cl
CH	CH	N	N	*i*-Pr	Me	Br	H
CH	CH	N	N	*i*-Pr	Me	Br	Me
CH	CH	N	N	*i*-Pr	Me	Br	Cl
CH	CH	N	N	*i*-Pr	Cl	Br	H
CH	CH	N	N	*i*-Pr	Cl	Br	Me
CH	CH	N	N	*i*-Pr	Cl	Br	Cl

TABLA 3



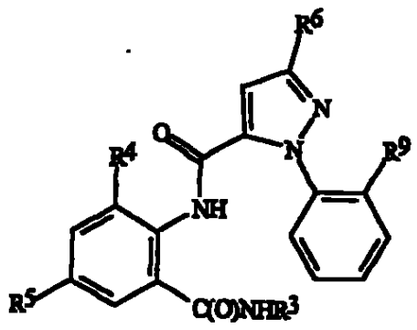
R^4	R^6	R^3	R^{9a}	R^{9b}	R^{9c}	R^4	R^6	R^3	R^{9a}	R^{9b}	R^{9c}
Me	CF_3	*i*-Pr	Me	Me	H	Me	CF_3	*t*-Bu	Me	H	H
Me	CF_3	*i*-Pr	Me	Me	Me	Me	CF_3	*t*-Bu	Me	H	Me
Me	CF_3	*i*-Pr	Me	Me	H	Me	CF_3	*t*-Bu	Me	Cl	H
Me	CF_3	*i*-Pr	Me	Me	Me	Me	CF_3	*t*-Bu	Me	Cl	Me
Me	CF_3	*i*-Pr	Me	Me	Me	Me	CF_3	*t*-Bu	Me	Me	Me
Cl	CF_3	*i*-Pr	Me	H	H	Cl	CF_3	*t*-Bu	Me	H	H
Cl	CF_3	*i*-Pr	Me	H	Me	Cl	CF_3	*t*-Bu	Me	H	Me
Cl	CF_3	*i*-Pr	Me	Cl	H	Cl	CF_3	*t*-Bu	Me	Cl	H
Cl	CF_3	*i*-Pr	Me	Cl	Me	Cl	CF_3	*t*-Bu	Me	Cl	Me
Cl	CF_3	*i*-Pr	Me	Me	Me	Cl	CF_3	*t*-Bu	Me	Me	Me

TABLA 4



R^4	R^5	R^3	R^{9a}	R^{9b}	R^{9c}	R^4	R^5	R^3	R^{9a}	R^{9b}	R^{9c}
Me	CF_3	*i*-Pr	Me	H	Me	Me	CF_3	*t*-Bu	Me	H	Me
Me	CF_3	*i*-Pr	Me	Me	Me	Me	CF_3	*t*-Bu	Me	Me	Me
Me	CF_3	*i*-Pr	Cl	H	Me	Me	CF_3	*t*-Bu	Cl	H	Me
Me	CF_3	*i*-Pr	Cl	Me	Me	Me	CF_3	*t*-Bu	Cl	Me	Me
Cl	CF_3	*i*-Pr	Me	H	Me	Cl	CF_3	*t*-Bu	Me	H	Me
Cl	CF_3	*i*-Pr	Me	Me	Me	Cl	CF_3	*t*-Bu	Me	Me	Me
Cl	CF_3	*i*-Pr	Cl	H	Me	Cl	CF_3	*t*-Bu	Cl	H	Me
Cl	CF_3	*i*-Pr	Cl	Me	Me	Cl	CF_3	*t*-Bu	Cl	Me	Me

TABLA 5



R^4	R^5	R^6	R^3	R^9	R^4	R^5	R^6	R^3	R^9
CH_3	F	CF_3	Me	Cl	Cl	Br	Cl	Me	Br
CH_3	F	CF_3	Et	Cl	Cl	Br	Cl	Et	Br
CH_3	F	CF_3	*i*-Pr	Cl	Cl	Br	Cl	*i*-Pr	Br
CH_3	F	CF_3	*t*-Bu	Cl	Cl	Br	Cl	*t*-Bu	Br
CH_3	F	CF_3	Me	Br	Cl	Br	Br	Me	Cl
CH_3	F	CF_3	Et	Br	Cl	Br	Br	Et	Cl
CH_3	F	CF_3	*i*-Pr	Br	Cl	Br	Br	*i*-Pr	Cl
CH_3	F	CF_3	*t*-Bu	Br	Cl	Br	Br	*t*-Bu	Cl
CH_3	F	Cl	Me	Cl	Cl	Br	Br	Me	Br
CH_3	F	Cl	Et	Cl	Cl	Br	Br	Et	Br
CH_3	F	Cl	*i*-Pr	Cl	Cl	Br	Br	*i*-Pr	Br
CH_3	F	Cl	*t*-Bu	Cl	Cl	Br	Br	*t*-Bu	Br
CH_3	F	Cl	Me	Br	Cl	I	CF_3	Me	Cl
CH_3	F	Cl	Et	Br	Cl	I	CF_3	Et	Cl
CH_3	F	Cl	*i*-Pr	Br	Cl	I	CF_3	*i*-Pr	Cl
CH_3	F	Cl	*t*-Bu	Br	Cl	I	CF_3	*t*-Bu	Cl
CH_3	F	Br	Me	Cl	Cl	I	CF_3	Me	Br
CH_3	F	Br	Et	Cl	Cl	I	CF_3	Et	Br
CH_3	F	Br	*i*-Pr	Cl	Cl	I	CF_3	*i*-Pr	Br
CH_3	F	Br	*t*-Bu	Cl	Cl	I	CF_3	*t*-Bu	Br
CH_3	F	Br	Me	Br	Cl	I	Cl	Me	Cl

CH_3	F	Br	Et	Br	Cl	I	Cl	Et	Cl
CH_3	F	Br	*i*-Pr	Br	Cl	I	Cl	*i*-Pr	Cl
CH_3	F	Br	*t*-Bu	Br	Cl	I	Cl	*t*-Bu	Cl
CH_3	Cl	CF_3	Me	Cl	Cl	I	Cl	Me	Br
CH_3	Cl	CF_3	Et	Cl	Cl	I	Cl	Et	Br
CH_3	Cl	CF_3	*i*-Pr	Cl	Cl	I	Cl	*i*-Pr	Br
CH_3	Cl	CF_3	*t*-Bu	Cl	Cl	I	Cl	*t*-Bu	Br
CH_3	Cl	CF_3	Me	Br	Cl	I	Br	Me	Cl
CH_3	Cl	CF_3	Et	Br	Cl	I	Br	Et	Cl
CH_3	Cl	CF_3	*i*-Pr	Br	Cl	I	Br	*i*-Pr	Cl
CH_3	Cl	CF_3	*t*-Bu	Br	Cl	I	Br	*t*-Bu	Cl
CH_3	Cl	Cl	Me	Cl	Cl	I	Br	Me	Br
CH_3	Cl	Cl	Et	Cl	Cl	I	Br	Et	Br
CH_3	Cl	Cl	*i*-Pr	Cl	Cl	I	Br	*i*-Pr	Br
CH_3	Cl	Cl	*t*-Bu	Cl	Cl	I	Br	*t*-Bu	Br
CH_3	Cl	Cl	Me	Br	Cl	CF_3	CF_3	Me	Cl
CH_3	Cl	Cl	Et	Br	Cl	CF_3	CF_3	Et	Cl
CH_3	Cl	Cl	*i*-Pr	Br	Cl	CF_3	CF_3	*i*-Pr	Cl
CH_3	Cl	Cl	*t*-Bu	Br	Cl	CF_3	CF_3	*t*-Bu	Cl
CH_3	Cl	Br	Me	Cl	Cl	CF_3	CF_3	Me	Br
CH_3	Cl	Br	Et	Cl	Cl	CF_3	CF_3	Et	Br
CH_3	Cl	Br	*i*-Pr	Cl	Cl	CF_3	CF_3	*i*-Pr	Br
CH_3	Cl	Br	*t*-Bu	Cl	Cl	CF_3	CF_3	*t*-Bu	Br

CH_3	Cl	Br	Me	Br	Cl	CF_3	Cl	Me	Cl
CH_3	Cl	Br	Et	Br	Cl	CF_3	Cl	Et	Cl
CH_3	Cl	Br	*i*-Pr	Br	Cl	CF_3	Cl	*i*-Pr	Cl
CH_3	Cl	Br	*t*-Bu	Br	Cl	CF_3	Cl	*t*-Bu	Cl
CH_3	Br	CF_3	Me	Cl	Cl	CF_3	Cl	Me	Br
CH_3	Br	CF_3	Et	Cl	Cl	CF_3	Cl	Et	Br
CH_3	Br	CF_3	*i*-Pr	Cl	Cl	CF_3	Cl	*i*-Pr	Br
CH_3	Br	CF_3	*t*-Bu	Cl	Cl	CF_3	Cl	*t*-Bu	Br
CH_3	Br	CF_3	Me	Br	Cl	CF_3	Br	Me	Cl
CH_3	Br	CF_3	Et	Br	Cl	CF_3	Br	Et	Cl
CH_3	Br	CF_3	*i*-Pr	Br	Cl	CF_3	Br	*i*-Pr	Cl
CH_3	Br	CF_3	*t*-Bu	Br	Cl	CF_3	Br	*t*-Bu	Cl
CH_3	Br	Cl	Me	Cl	Cl	CF_3	Br	Me	Br
CH_3	Br	Cl	Et	Cl	Cl	CF_3	Br	Et	Br
CH_3	Br	Cl	*i*-Pr	Cl	Cl	CF_3	Br	*i*-Pr	Br
CH_3	Br	Cl	*t*-Bu	Cl	Cl	CF_3	Br	*t*-Bu	Br
CH_3	Br	Cl	Me	Br	Cl	Cl	Cl	*n*-Pr	Cl
CH_3	Br	Cl	Et	Br	Cl	Cl	Cl	*n*-Bu	Cl
CH_3	Br	Cl	*i*-Pr	Br	Cl	Cl	Cl	*s*-Bu	Cl
CH_3	Br	Cl	*t*-Bu	Br	Cl	Cl	Cl	*i*-Bu	Cl
CH_3	Br	Br	Me	Cl	Br	F	CF_3	Me	Cl
CH_3	Br	Br	Et	Cl	Br	F	CF_3	Et	Cl
CH_3	Br	Br	*i*-Pr	Cl	Br	F	CF_3	*i*-Pr	Cl

CH_3	Br	Br	*t*-Bu	Cl	Br	F	CF_3	*t*-Bu	Cl
CH_3	Br	Br	Me	Br	Br	F	CF_3	Me	Br
CH_3	Br	Br	Et	Br	Br	F	CF_3	Et	Br
CH_3	Br	Br	*i*-Pr	Br	Br	F	CF_3	*i*-Pr	Br
CH_3	Br	Br	*t*-Bu	Br	Br	F	CF_3	*t*-Bu	Br
CH_3	I	CF_3	Me	Cl	Br	F	Cl	Me	Cl
CH_3	I	CF_3	Et	Cl	Br	F	Cl	Et	Cl
CH_3	I	CF_3	*i*-Pr	Cl	Br	F	Cl	*i*-Pr	Cl
CH_3	I	CF_3	*t*-Bu	Cl	Br	F	Cl	*t*-Bu	Cl
CH_3	I	CF_3	Me	Br	Br	F	Cl	Me	Br
CH_3	I	CF_3	Et	Br	Br	F	Cl	Et	Br
CH_3	I	CF_3	*i*-Pr	Br	Br	F	Cl	*i*-Pr	Br
CH_3	I	CF_3	*t*-Bu	Br	Br	F	CF_3	*t*-Bu	Br
CH_3	I	Cl	Me	Cl	Br	F	CF_3	Me	Cl
CH_3	I	Cl	Et	Cl	Br	F	CF_3	Et	Cl
CH_3	I	Cl	*i*-Pr	Cl	Br	F	CF_3	*i*-Pr	Cl
CH_3	I	Cl	*t*-Bu	Cl	Br	F	CF_3	*t*-Bu	Cl
CH_3	I	Cl	Me	Br	Br	F	CF_3	Me	Br
CH_3	I	Cl	Et	Br	Br	F	CF_3	Et	Br
CH_3	I	Cl	*i*-Pr	Br	Br	F	CF_3	*i*-Pr	Br
CH_3	I	Cl	*t*-Bu	Br	Br	F	CF_3	*t*-Bu	Br
CH_3	I	Br	Me	Cl	Br	Cl	CF_3	Me	Cl
CH_3	I	Br	Et	Cl	Br	Cl	CF_3	Et	Cl

CH_3	I	Br	*i*-Pr	Cl	Br	Cl	CF_3	*i*-Pr	Cl
CH_3	I	Br	*t*-Bu	Cl	Br	Cl	CF_3	*t*-Bu	Cl
CH_3	I	Br	Me	Br	Br	Cl	CF_3	Me	Br
CH_3	I	Br	Et	Br	Br	Cl	CF_3	Et	Br
CH_3	I	Br	*i*-Pr	Br	Br	Cl	CF_3	*i*-Pr	Br
CH_3	I	Br	*t*-Bu	Br	Br	Cl	CF_3	*t*-Bu	Br
CH_3	CF_3	CF_3	Me	Cl	Br	Cl	Cl	Me	Cl
CH_3	CF_3	CF_3	Et	Cl	Br	Cl	Cl	Et	Cl
CH_3	CF_3	CF_3	*i*-Pr	Cl	Br	Cl	Cl	*i*-Pr	Cl
CH_3	CF_3	CF_3	*t*-Bu	Cl	Br	Cl	Cl	*t*-Bu	Cl
CH_3	CF_3	CF_3	Me	Br	Br	Cl	Cl	Me	Br
CH_3	CF_3	CF_3	Et	Br	Br	Cl	Cl	Et	Br
CH_3	CF_3	CF_3	*i*-Pr	Br	Br	Cl	Cl	*i*-Pr	Br
CH_3	CF_3	CF_3	*t*-Bu	Br	Br	Cl	Cl	*t*-Bu	Br
CH_3	CF_3	Cl	Me	Cl	Br	Cl	Br	Me	Cl
CH_3	CF_3	Cl	Et	Cl	Br	Cl	Br	Et	Cl
CH_3	CF_3	Cl	*i*-Pr	Cl	Br	Cl	Br	*i*-Pr	Cl
CH_3	CF_3	Cl	*t*-Bu	Cl	Br	Cl	Br	*t*-Bu	Cl
CH_3	CF_3	Cl	Me	Br	Br	Cl	Br	Me	Br
CH_3	CF_3	Cl	Et	Br	Br	Cl	Br	Et	Br
CH_3	CF_3	Cl	*i*-Pr	Br	Br	Cl	Br	*i*-Pr	Br
CH_3	CF_3	Cl	*t*-Bu	Br	Br	Cl	Br	*t*-Bu	Br
CH_3	CF_3	Br	Me	Cl	Br	Br	CF_3	Me	Cl

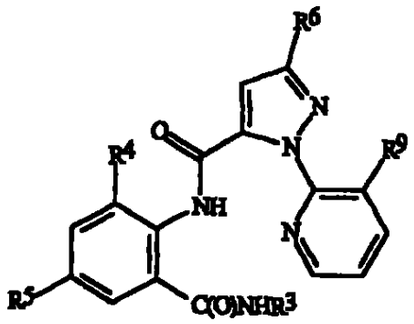
CH_3	CF_3	Br	Et	Cl	Br	Br	CF_3	Et	Cl
CH_3	CF_3	Br	*i*-Pr	Cl	Br	Br	CF_3	*i*-Pr	Cl
CH_3	CF_3	Br	*t*-Bu	Cl	Br	Br	CF_3	*t*-Bu	Cl
CH_3	CF_3	Br	Me	Br	Cl	Br	CH_3	Me	Br
CH_3	CF_3	Br	Et	Br	Cl	Br	CH_3	Et	Br
CH_3	CF_3	Br	*i*-Pr	Br	Cl	Br	CH_3	*i*-Pr	Br
CH_3	CF_3	Br	*t*-Bu	Br	Cl	Br	CH_3	Bu	Br
CH_3	Cl	Cl	n-Pr	Cl	Cl	Br	Cl	Me	Cl
CH_3	Cl	Cl	n-Bu	Cl	Cl	Br	Cl	Et	Cl
CH_3	Cl	Cl	s-Bu	Cl	Cl	Br	Cl	*i*-Pr	Cl
CH_3	Cl	Cl	*i*-Bu	Cl	Cl	Br	Cl	*t*-Bu	Cl
Cl	F	CF_3	Me	Cl	Cl	Br	Cl	Me	Br
Cl	F	CF_3	Et	Cl	Cl	Br	Cl	Et	Br
Cl	F	CF_3	*i*-Pr	Cl	Cl	Br	Cl	*i*-Pr	Br
Cl	F	CF_3	*t*-Bu	Cl	Cl	Br	Cl	*t*-Bu	Br
Cl	F	CF_3	Me	Br	Cl	Br	Br	Me	Cl
Cl	F	CF_3	Et	Br	Cl	Br	Br	Et	Cl
Cl	F	CF_3	*i*-Pr	Br	Cl	Br	Br	*i*-Pr	Cl
Cl	F	CF_3	*t*-Bu	Br	Cl	Br	Br	*t*-Bu	Cl
Cl	F	Cl	Me	Cl	Cl	Br	Br	Me	Br
Cl	F	Cl	Et	Cl	Cl	Br	Br	Et	Br
Cl	F	Cl	*i*-Pr	Cl	Cl	Br	Br	*i*-Pr	Br
Cl	F	Cl	*t*-Bu	Cl	Cl	Br	Br	*t*-Bu	Br

Cl	F	Cl	Me	Br	Cl	Br	CF_3	Me	Cl
Cl	F	Cl	Et	Br	Cl	Br	CF_3	Et	Cl
Cl	F	Cl	*i*-Pr	Br	Cl	Br	CF_3	*i*-Pr	Cl
Cl	F	Cl	*t*-Bu	Br	Cl	Br	CF_3	*t*-Bu	Cl
Cl	F	Br	Me	Cl	Cl	Br	CF_3	Me	Br
Cl	F	Br	Et	Cl	Cl	Br	CF_3	Et	Br
Cl	F	Br	*i*-Pr	Cl	Cl	Br	CF_3	*i*-Pr	Br
Cl	F	Br	*t*-Bu	Cl	Cl	Br	CF_3	*t*-Bu	Br
Cl	F	Br	Me	Br	Cl	Br	Cl	Me	Cl
Cl	F	Br	Et	Br	Cl	Br	Cl	Et	Cl
Cl	F	Br	*i*-Pr	Br	Cl	Br	Cl	*i*-Pr	Cl
Cl	F	Br	*t*-Bu	Br	Cl	Br	Cl	*t*-Bu	Cl
Cl	Cl	CF_3	Me	Cl	Cl	Br	Cl	Me	Br
Cl	Cl	CF_3	Et	Cl	Cl	Br	Cl	Et	Br
Cl	Cl	CF_3	*i*-Pr	Cl	Cl	Br	Cl	*i*-Pr	Br
Cl	Cl	CF_3	*t*-Bu	Cl	Cl	Br	Cl	*t*-Bu	Br
Cl	Cl	CF_3	Me	Br	Cl	Br	Br	Me	Cl
Cl	Cl	CF_3	Et	Br	Br	I	Br	Et	Cl
Cl	Cl	CF_3	*i*-Pr	Br	Br	I	Br	*i*-Pr	Cl
Cl	Cl	CF_3	*t*-Bu	Br	Br	I	Br	*t*-Bu	Cl
Cl	Cl	Cl	Me	Cl	Br	I	Br	Me	Br
Cl	Cl	Cl	Et	Cl	Br	I	Br	Et	Br
Cl	Cl	Cl	*i*-Pr	Cl	Br	I	Br	*i*-Pr	Br

Cl	Cl	Cl	*t*-Bu	Cl	Br	I	Br	*t*-Bu	Br
Cl	Cl	Cl	Me	Br	Br	CF_3	CF_3	Me	Cl
Cl	Cl	Cl	Et	Br	Br	CF_3	CF_3	Et	Cl
Cl	Cl	Cl	*i*-Pr	Br	Br	CF_3	CF_3	*i*-Pr	Cl
Cl	Cl	Cl	*t*-Bu	Br	Br	CF_3	CF_3	*t*-Bu	Cl
Cl	Cl	Br	Me	Cl	Br	CF_3	CF_3	Me	Br
Cl	Cl	Br	Et	Cl	Br	CF_3	CF_3	Et	Br
Cl	Cl	Br	*i*-Pr	Cl	Br	CF_3	CF_3	*i*-Pr	Br
Cl	Cl	Br	*t*-Bu	Cl	Br	CF_3	CF_3	*t*-Bu	Br
Cl	Cl	Br	Me	Br	Br	CF_3	Cl	Me	Cl
Cl	Cl	Br	Et	Br	Br	CF_3	Cl	Et	Cl
Cl	Cl	Br	*i*-Pr	Br	Br	CF_3	Cl	*i*-Pr	Cl
Cl	Cl	Br	t-Bu	Br	Br	CF_3	Cl	t-Bu	Cl
Cl	CF_3	CF_3	Me	Cl	Br	CF_3	Cl	Me	Br
Cl	CF_3	CF_3	Et	Cl	Br	CF_3	Cl	Et	Br
Cl	CF_3	CF_3	*i*-Pr	Cl	Br	CF_3	Cl	*i*-Pr	Br
Cl	CF_3	CF_3	*t*-Bu	Cl	Br	CF_3	Cl	*t*-Bu	Br
Cl	CF_3	CF_3	Me	Br	Br	CF_3	Br	Me	Cl
Cl	CF_3	CF_3	Et	Br	Br	CF_3	Br	Et	Cl
Cl	CF_3	CF_3	*i*-Pr	Br	Br	CF_3	Br	*i*-Pr	Cl
Cl	CF_3	CF_3	*t*-Bu	Br	Br	CF_3	Br	*t*-Bu	Cl
Cl	Cl	Cl	Me	Cl	Br	CF_3	Br	Me	Br
Cl	Cl	Cl	Et	Cl	Br	CF_3	Br	Et	Br

Cl	Cl	Cl	*i*-Pr	Cl	Br	CF_3	Br	*i*-Pr	Br
Cl	Cl	Cl	*t*-Bu	Cl	Br	CF_3	Br	*t*-Bu	Br

TABLA 6



R^4	R^5	R^6	R^3	R^9	R^4	R^5	R^6	R^3	R^9
CH_3	F	CF_3	Me	Cl	Cl	Br	Cl	Me	Br
CH_3	F	CF_3	Et	Cl	Cl	Br	Cl	Et	Br
CH_3	F	CF_3	*i*-Pr	Cl	Cl	Br	Cl	*i*-Pr	Br
CH_3	F	CF_3	*t*-Bu	Cl	Cl	Br	Cl	t-Bu	Br
CH_3	F	CF_3	Me	Br	Cl	Br	Br	Me	Cl
CH_3	F	CF_3	Et	Br	Cl	Br	Br	Et	Cl
CH_3	F	CF_3	*i*-Pr	Br	Cl	Br	Br	*i*-Pr	Cl
CH_3	F	CF_3	*t*-Bu	Br	Cl	Br	Br	*t*-Bu	Cl

CH_3	F	Cl	Me	Cl	Cl	Br	Br	Me	Br
CH_3	F	Cl	Et	Cl	Cl	Br	Br	Et	Br
CH_3	F	Cl	*i*-Pr	Cl	Cl	Br	Br	*i*-Pr	Br
CH_3	F	Cl	*t*-Bu	Cl	Cl	Br	Br	*t*-Bu	Br
CH_3	F	Cl	Me	Br	Cl	I	CF_3	Me	Cl
CH_3	F	Cl	Et	Br	Cl	I	CF_3	Et	Cl
CH_3	F	Cl	*i*-Pr	Br	Cl	I	CF_3	*i*-Pr	Cl
CH_3	F	Cl	*t*-Bu	Br	Cl	I	CF_3	*t*-Bu	Cl
CH_3	F	Br	Me	Cl	Cl	I	CF_3	Me	Br
CH_3	F	Br	Et	Cl	Cl	I	CF_3	Et	Br
CH_3	F	Br	*i*-Pr	Cl	Cl	I	CF_3	*i*-Pr	Br
CH_3	F	Br	*t*-Bu	Cl	Cl	I	CF_3	*t*-Bu	Br
CH_3	F	Br	Me	Br	Cl	I	Cl	Me	Cl
CH_3	F	Br	Et	Br	Cl	I	Cl	Et	Cl
CH_3	F	Br	*i*-Pr	Br	Cl	I	Cl	*i*-Pr	Cl
CH_3	F	Br	*t*-Bu	Br	Cl	I	Cl	*t*-Bu	Cl
CH_3	Cl	CF_3	Me	Cl	Cl	I	Cl	Me	Br
CH_3	Cl	CF_3	Et	Cl	Cl	I	Cl	Et	Br
CH_3	Cl	CF_3	*i*-Pr	Cl	Cl	Br	Cl	*i*-Pr	Br
CH_3	Cl	CF_3	*t*-Bu	Cl	Cl	Br	Cl	*t*-Bu	Br
CH_3	Cl	CF_3	Me	Br	Cl	I	Br	Me	Cl
CH_3	Cl	CF_3	Et	Br	Cl	I	Br	Et	Cl
CH_3	Cl	CF_3	*i*-Pr	Br	Cl	I	Br	*i*-Pr	Cl

CH_3	Cl	CF_3	*t*-Bu	Br	Cl	I	Br	*t*-Bu	Cl
CH_3	Cl	Cl	Me	Cl	Cl	I	Br	Me	Br
CH_3	Cl	Cl	Et	Cl	Cl	I	Br	Et	Br
CH_3	Cl	Cl	*i*-Pr	Cl	Cl	I	Br	*i*-Pr	Br
CH_3	Cl	Cl	*t*-Bu	Cl	Cl	I	Br	*t*-Bu	Br
CH_3	Cl	Cl	Me	Br	Cl	CF_3	CF_3	Me	Cl
CH_3	Cl	Cl	Et	Br	Cl	CF_3	CF_3	Et	Cl
CH_3	Cl	Cl	*i*-Pr	Br	Cl	CF_3	CF_3	*i*-Pr	Cl
CH_3	Cl	Cl	*t*-Bu	Br	Cl	CF_3	CF_3	*t*-Bu	Cl
CH_3	Cl	Br	Me	Cl	Cl	CF_3	CF_3	Me	Br
CH_3	Cl	Br	Et	Cl	Cl	CF_3	CF_3	Et	Br
CH_3	Cl	Br	*i*-Pr	Cl	Cl	CF_3	CF_3	*i*-Pr	Br
CH_3	Cl	Br	*t*-Bu	Cl	Cl	CF_3	CF_3	*t*-Bu	Br
CH_3	Cl	Br	Me	Br	Cl	CF_3	Cl	Me	Cl
CH_3	Cl	Br	Et	Br	Cl	CF_3	Cl	Et	Cl
CH_3	Cl	Br	*i*-Pr	Br	Cl	CF_3	Cl	*i*-Pr	Cl
CH_3	Cl	Br	*t*-Bu	Br	Cl	CF_3	Cl	*t*-Bu	Cl
CH_3	Br	CF_3	Me	Cl	Cl	CF_3	Cl	Me	Br
CH_3	Br	CF_3	Et	Cl	Cl	CF_3	Cl	Et	Br
CH_3	Br	CF_3	*i*-Pr	Cl	Cl	CF_3	Cl	*i*-Pr	Br
CH_3	Br	CF_3	*t*-Bu	Cl	Cl	CF_3	Cl	*t*-Bu	Br
CH_3	Br	CF_3	Me	Br	Cl	CF_3	Br	Me	Cl
CH_3	Br	CF_3	Et	Br	Cl	CF_3	Br	Et	Cl

CH_3	Br	CF_3	*i*-Pr	Br	Cl	CF_3	Br	*i*-Pr	Cl
CH_3	Br	CF_3	*t*-Bu	Br	Cl	CF_3	Br	*t*-Bu	Cl
CH_3	Br	Cl	Me	Cl	Cl	CF_3	Br	Me	Br
CH_3	Br	Cl	Et	Cl	Cl	CF_3	Br	Et	Br
CH_3	Br	Cl	*i*-Pr	Cl	Cl	CF_3	Br	*i*-Pr	Br
CH_3	Br	Cl	*t*-Bu	Cl	Cl	CF_3	Br	*t*-Bu	Br
CH_3	Br	Cl	Me	Br	Cl	Cl	Cl	n-Pr	Cl
CH_3	Br	Cl	Et	Br	Cl	Cl	Cl	n-Bu	Cl
CH_3	Br	Cl	*i*-Pr	Br	Cl	Cl	Cl	*s*-Bu	Cl
CH_3	Br	Cl	*t*-Bu	Br	Cl	Cl	Cl	i-Bu	Cl
CH_3	Br	Br	Me	Cl	Br	F	CF_3	Me	Cl
CH_3	Br	Br	Et	Cl	Br	F	CF_3	Et	Cl
CH_3	Br	Br	*i*-Pr	Cl	Br	F	CF_3	*i*-Pr	Cl
CH_3	Br	Br	*t*-Bu	Cl	Br	F	CF_3	t-Bu	Cl
CH_3	Br	Br	Me	Br	Br	F	CF_3	Me	Br
CH_3	Br	Br	Et	Br	Br	F	CF_3	Et	Br
CH_3	Br	Br	*i*-Pr	Br	Br	F	CF_3	*i*-Pr	Br
CH_3	Br	Br	*t*-Bu	Br	Br	F	CF_3	t-Bu	Br
CH_3	I	CF_3	Me	Cl	Br	F	Cl	Me	Cl
CH_3	I	CF_3	Et	Cl	Br	F	Cl	Et	Cl
CH_3	I	CF_3	*i*-Pr	Cl	Br	F	Cl	*i*-Pr	Cl
CH_3	I	CF_3	*t*-Bu	Cl	Br	F	Cl	*t*-Bu	Cl
CH_3	I	CF_3	Me	Br	Br	F	Cl	Me	Br

CH_3	I	CF_3	Et	Br	Br	F	Cl	Et	Br
CH_3	I	CF_3	*i*-Pr	Br	Br	F	Cl	*i*-Pr	Br
CH_3	I	CF_3	*t*-Bu	Br	Br	F	Cl	*t*-Bu	Br
CH_3	I	Cl	Me	Cl	Br	F	Br	Me	Cl
CH_3	I	Cl	Et	Cl	Br	F	Br	Et	Cl
CH_3	I	Cl	*i*-Pr	Cl	Br	F	Br	*i*-Pr	Cl
CH_3	I	Cl	*t*-Bu	Cl	Br	F	Br	*t*-Bu	Cl
CH_3	I	Cl	Me	Br	Br	F	Br	Me	Br
CH_3	I	Cl	Et	Br	Br	F	Br	Et	Br
CH_3	I	Cl	*i*-Pr	Br	Br	F	Br	*i*-Pr	Br
CH_3	I	Cl	*t*-Bu	Br	Br	F	Br	*t*-Bu	Br
CH_3	I	Br	Me	Cl	Br	Cl	CF_3	Me	Cl
CH_3	I	Br	Et	Cl	Br	Cl	CF_3	Et	Cl
CH_3	I	Br	*i*-Pr	Cl	Br	Cl	CF_3	*i*-Pr	Cl
CH_3	I	Br	*t*-Bu	Cl	Br	Cl	CF_3	*t*-Bu	Cl
CH_3	I	Br	Me	Br	Br	Cl	CF_3	Me	Br
CH_3	I	Br	Et	Br	Br	Cl	CF_3	Et	Br
CH_3	I	Br	*i*-Pr	Br	Br	Cl	CF_3	*i*-Pr	Br
CH_3	I	Br	*t*-Bu	Br	Br	Cl	CF_3	*t*-Bu	Br
CH_3	CF_3	CF_3	Me	Cl	Br	Cl	Cl	Me	Cl
CH_3	CF_3	CF_3	Et	Cl	Br	Cl	Cl	Et	Cl
CH_3	CF_3	CF_3	*i*-Pr	Cl	Br	Cl	Cl	*i*-Pr	Cl
CH_3	CF_3	CF_3	*t*-Bu	Cl	Br	Cl	Cl	*t*-Bu	Cl

CH_3	CF_3	CF_3	Me	Br	Br	Cl	Cl	Me	Br
CH_3	CF_3	CF_3	Et	Br	Br	Cl	Cl	Et	Br
CH_3	CF_3	CF_3	*i*-Pr	Br	Br	Cl	Cl	*i*-Pr	Br
CH_3	CF_3	CF_3	*t*-Bu	Br	Br	Cl	Cl	*t*-Bu	Br
CH_3	CF_3	Cl	Me	Cl	Br	Cl	Br	Me	Cl
CH_3	CF_3	Cl	Et	Cl	Br	Cl	Br	Et	Cl
CH_3	CF_3	Cl	*i*-Pr	Cl	Br	Cl	Br	*i*-Pr	Cl
CH_3	CF_3	Cl	*t*-Bu	Cl	Br	Cl	Br	*t*-Bu	Cl
CH_3	CF_3	Cl	Me	Br	Br	Cl	Br	Me	Br
CH_3	CF_3	Cl	Et	Br	Br	Cl	Br	Et	Br
CH_3	CF_3	Cl	*i*-Pr	Br	Br	Cl	Br	*i*-Pr	Br
CH_3	CF_3	Cl	*t*-Bu	Br	Br	Cl	Br	*t*-Bu	Br
CH_3	CF_3	Br	Me	Cl	Br	Br	CF_3	Me	Cl
CH_3	CF_3	Br	Et	Cl	Br	Br	CF_3	Et	Cl
CH_3	CF_3	Br	*i*-Pr	Cl	Br	Br	CF_3	*i*-Pr	Cl
CH_3	CF_3	Br	*t*-Bu	Cl	Br	Br	CF_3	*t*-Bu	Cl
CH_3	CF_3	Br	Me	Br	Br	Br	CF_3	Me	Br
CH_3	CF_3	Br	Et	Br	Br	Br	CF_3	Et	Br
CH_3	CF_3	Br	*i*-Pr	Br	Br	Br	CF_3	*i*-Pr	Br
CH_3	CF_3	Br	*t*-Bu	Br	Br	Br	CF_3	*t*-Bu	Br
CH_3	Cl	Cl	n-Pr	Cl	Br	Br	Cl	Me	Cl
CH_3	Cl	Cl	*n*-Bu	Cl	Br	Br	Cl	Et	Cl
CH_3	Cl	Cl	*s*-Bu	Cl	Br	Br	Cl	*i*-Pr	Cl

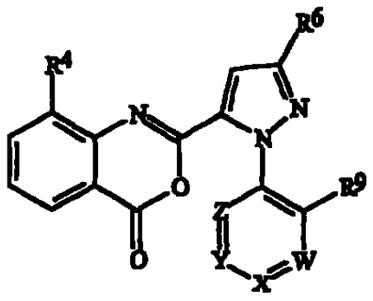
CH_3	Cl	Cl	*i*-Bu	Cl	Br	Br	Cl	*t*-Bu	Cl
Cl	F	CF_3	Me	Cl	Br	Br	Cl	Me	Br
Cl	F	CF_3	Et	Cl	Br	Br	Cl	Et	Br
Cl	F	CF_3	*i*-Pr	Cl	Br	Br	Cl	*i*-Pr	Br
Cl	F	CF_3	*t*-Bu	Cl	Br	Br	Cl	*t*-Bu	Br
Cl	F	CF_3	Me	Br	Br	Br	Br	Me	Cl
Cl	F	CF_3	Et	Br	Br	Br	Br	Et	Cl
Cl	F	CF_3	*i*-Pr	Br	Br	Br	Br	*i*-Pr	Cl
Cl	F	CF_3	*t*-Bu	Br	Br	Br	Br	*t*-Bu	Cl
Cl	F	Cl	Me	Cl	Br	Br	Br	Me	Br
Cl	F	Cl	Et	Cl	Br	Br	Br	Et	Br
Cl	F	Cl	*i*-Pr	Cl	Br	Br	Br	*i*-Pr	Br
Cl	F	Cl	*t*-Bu	Cl	Br	Br	Br	*t*-Bu	Br
Cl	Cl	Cl	Me	Br	Br	I	CF_3	Me	Cl
Cl	Cl	Cl	Et	Br	Br	I	CF_3	Et	Cl
Cl	F	Cl	*i*-Pr	Br	Br	I	CF_3	*i*-Pr	Cl
Cl	F	Cl	*t*-Bu	Br	Br	I	CF_3	*t*-Bu	Cl
Cl	F	Br	Me	Cl	Br	I	CF_3	Me	Br
Cl	F	Br	Et	Cl	Br	I	CF_3	Et	Br
Cl	F	Br	*i*-Pr	Cl	Br	I	CF_3	*i*-Pr	Br
Cl	F	Br	*t*-Bu	Cl	Br	I	CF_3	*t*-Bu	Br
Cl	F	Br	Me	Br	Br	I	Cl	Me	Cl
Cl	F	Br	Et	Br	Br	I	Cl	Et	Cl

Cl	F	Br	*i*-Pr	Br	Br	I	Cl	*i*-Pr	Cl
Cl	F	Br	*t*-Bu	Br	Br	I	Cl	*t*-Bu	Cl
Cl	Cl	CF_3	Me	Cl	Br	I	Cl	Me	Br
Cl	Cl	CF_3	Et	Cl	Br	I	Cl	Et	Br
Cl	Cl	CF_3	*i*-Pr	Cl	Br	I	Cl	*i*-Pr	Br
Cl	Cl	CF_3	*t*-Bu	Cl	Br	I	Cl	*t*-Bu	Br
Cl	Cl	CF_3	Me	Br	Br	I	Br	Me	Cl
Cl	Cl	CF_3	Et	Br	Br	I	Br	Et	Cl
Cl	Cl	CF_3	*i*-Pr	Br	Br	I	Br	*i*-Pr	Cl
Cl	Cl	CF_3	*t*-Bu	Br	Br	I	Br	*t*-Bu	Cl
Cl	Cl	Cl	Me	Cl	Br	I	Br	Me	Br
Cl	Cl	Cl	Et	Cl	Br	I	Br	Et	Br
Cl	Cl	Cl	*i*-Pr	Cl	Br	I	Br	*i*-Pr	Br
Cl	Cl	Cl	*t*-Bu	Cl	Br	I	Br	*t*-Bu	Br
Cl	Cl	Cl	Me	Br	Br	CF_3	CF_3	Me	Cl
Cl	Cl	Cl	Et	Br	Br	CF_3	CF_3	Et	Cl
Cl	Cl	Cl	*i*-Pr	Br	Br	CF_3	CF_3	*i*-Pr	Cl
Cl	Cl	Cl	*t*-Bu	Br	Br	CF_3	CF_3	*t*-Bu	Cl
Cl	Cl	Br	Me	Cl	Br	CF_3	CF_3	Me	Br
Cl	Cl	Br	Et	Cl	Br	CF_3	CF_3	Et	Br
Cl	Cl	Br	*i*-Pr	Cl	Br	CF_3	CF_3	*i*-Pr	Br
Cl	Cl	Br	*t*-Bu	Cl	Br	CF_3	CF_3	*t*-Bu	Br
Cl	Cl	Br	Me	Br	Br	CF_3	Cl	Me	Cl

Cl	Cl	Br	Et	Br	Br	CF_3	Cl	Et	Cl
Cl	Cl	Br	*i*-Pr	Br	Br	CF_3	Cl	*i*-Pr	Cl
Cl	Cl	Br	*t*-Bu	Br	Br	CF_3	Cl	*t*-Bu	Cl
Cl	Br	CF_3	Me	Cl	Br	CF_3	Cl	Me	Br
Cl	Br	CF_3	Et	Cl	Br	CF_3	Cl	Et	Br
Cl	Br	CF_3	*i*-Pr	Cl	Br	CF_3	Cl	*i*-Pr	Br
Cl	Br	CF_3	*t*-Bu	Cl	Br	CF_3	Cl	*t*-Bu	Br
Cl	Br	CF_3	Me	Br	Br	CF_3	Br	Me	Cl
Cl	Br	CF_3	Et	Br	Br	CF_3	Br	Et	Cl
Cl	Br	CF_3	*i*-Pr	Br	Br	CF_3	Br	*i*-Pr	Cl
Cl	Br	CF_3	*t*-Bu	Br	Br	CF_3	Br	*t*-Bu	Cl
Cl	Br	Cl	Me	Cl	Br	CF_3	Br	Me	Br
Cl	Br	Cl	Et	Cl	Br	CF_3	Br	Et	Br
Cl	Br	Cl	*i*-Pr	Cl	Br	CF_3	Br	*i*-Pr	Br
Cl	Br	Cl	*t*-Bu	Cl	Br	CF_3	Br	*t*-Bu	Br

Como se muestra en el Esquma 7 e ilustra adicionalmente en los Ejemplos 4 y 5, las benzoxaninas de Fórmula 10a-b tales como aquellos listados en las Tablas 7 y 8 son útiles para preparar los compuestos de Fórmula I, incluyen aqullos listados en las TABLAs 2 y 5

TABLA 7



10a

W	X	Y	Z	R^4	R^6	R^9
CH	CH	CH	CH	Me	CF_3	Me
CH	CH	CH	CH	Cl	CF_3	Me
CH	CH	CH	CH	Br	CF_3	Me
CH	CH	CH	CH	Me	Cl	Me
CH	CH	CH	CH	Cl	Cl	Me
CH	CH	CH	CH	Br	Cl	Me
CH	CH	CH	CH	Me	Br	Me
CH	CH	CH	CH	Cl	Br	Me
CH	CH	CH	CH	Br	Br	Me
CH	CH	CH	CH	Me	CN	Me
CH	CH	CH	CH	Cl	CN	Me

CH	CH	CH	CH	Br	CN	Me
CH	CH	CH	CH	Me	CF_3	F
CH	CH	CH	CH	Cl	CF_3	F
CH	CH	CH	CH	Br	CF_3	F
CH	CH	CH	CH	Me	Cl	F
CH	CH	CH	CH	Cl	Cl	F
CH	CH	CH	CH	Br	Cl	F
CH	CH	CH	CH	Me	Br	F
CH	CH	CH	CH	Cl	Br	F
CH	CH	CH	CH	Br	Br	F
CH	CH	CH	CH	Me	CN	F
CH	CH	CH	CH	Cl	CN	F
CH	CH	CH	CH	Br	CN	F
CH	CH	CH	CH	Me	CF_3	Cl
CH	CH	CH	CH	Cl	CF_3	Cl
CH	CH	CH	CH	Br	CF_3	Cl
CH	CH	CH	CH	Me	Cl	Cl
CH	CH	CH	CH	Cl	Cl	Cl
CH	CH	CH	CH	Br	Cl	Cl
CH	CH	CH	CH	Me	Br	Cl
CH	CH	CH	CH	Cl	Br	Cl
CH	CH	CH	CH	Br	Br	Cl
CH	CH	CH	CH	Me	CN	Cl

CH	CH	CH	CH	Cl	CN	Cl
CH	CH	CH	CH	Br	CN	Cl
CH	CH	CH	CH	Me	CF_3	Br
CH	CH	CH	CH	Cl	CF_3	Br
CH	CH	CH	CH	Br	CF_3	Br
CH	CH	CH	CH	Me	Cl	Br
CH	CH	CH	CH	Cl	Cl	Br
CH	CH	CH	CH	Br	Cl	Br
CH	CH	CH	CH	Me	Br	Br
CH	CH	CH	CH	Cl	Br	Br
CH	CH	CH	CH	Br	Br	Br
CH	CH	CH	CH	Me	CN	Br
CH	CH	CH	CH	Cl	CN	Br
CH	CH	CH	CH	Br	CN	Br
CH	CH	CH	CH	Me	CF_3	CN
CH	CH	CH	CH	Cl	CF_3	CN
CH	CH	CH	CH	Br	CF_3	CN
CH	CH	CH	CH	Me	Cl	CN
CH	CH	CH	CH	Cl	Cl	CN
CH	CH	CH	CH	Br	Cl	CN
CH	CH	CH	CH	Me	Br	CN
CH	CH	CH	CH	Cl	Br	CN
CH	CH	CH	CH	Br	Br	CN

CH	CH	CH	CH	Me	CN	CN
CH	CH	CH	CH	Cl	CN	CN
CH	CH	CH	CH	Br	CN	CN
CH	CH	CH	N	Me	CF_3	Me
CH	CH	CH	N	Cl	CF_3	Me
CH	CH	CH	N	Br	CF_3	Me
CH	CH	CH	N	Me	Cl	Me
CH	CH	CH	N	Cl	Cl	Me
CH	CH	CH	N	Br	Cl	Me
CH	CH	CH	N	Me	Br	Me
CH	CH	CH	N	Cl	Br	Me
CH	CH	CH	N	Br	Br	Me
CH	CH	CH	N	Me	CN	Me
CH	CH	CH	N	Cl	CN	Me
CH	CH	CH	N	Br	CN	Me
CH	CH	CH	N	Me	CF_3	F
CH	CH	CH	N	Cl	CF_3	F
CH	CH	CH	N	Br	CF_3	F
CH	CH	CH	N	Me	Cl	F
CH	CH	CH	N	Cl	Cl	F
CH	CH	CH	N	Br	Cl	F
CH	CH	CH	N	Me	Br	F
CH	CH	CH	N	Cl	Br	F

CH	CH	CH	N	Br	Br	F
CH	CH	CH	N	Me	CN	F
CH	CH	CH	N	Cl	CN	F
CH	CH	CH	N	Br	CN	F
CH	CH	CH	N	Me	CF_3	Cl
CH	CH	CH	N	Cl	CF_3	Cl
CH	CH	CH	N	Br	CF_3	Cl
CH	CH	CH	N	Me	Cl	Cl
CH	CH	CH	N	Cl	Cl	Cl
CH	CH	CH	N	Br	Cl	Cl
CH	CH	CH	N	Me	Br	Cl
CH	CH	CH	N	Cl	Br	Cl
CH	CH	CH	N	Br	Br	Cl
CH	CH	CH	N	Me	CN	Cl
CH	CH	CH	N	Cl	CN	Cl
CH	CH	CH	N	Br	CN	Cl
CH	CH	CH	N	Me	CF_3	Br
CH	CH	CH	N	Cl	CF_3	Br
CH	CH	CH	N	Br	CF_3	Br
CH	CH	CH	N	Me	Cl	Br
CH	CH	CH	N	Cl	Cl	Br
CH	CH	CH	N	Br	Cl	Br
CH	CH	CH	N	Me	Br	Br

CH	CH	CH	N	Cl	Br	Br
CH	CH	CH	N	Br	Br	Br
CH	CH	CH	N	Me	CN	Br
CH	CH	CH	N	Cl	CN	Br
CH	CH	CH	N	Br	CN	Br
CH	CH	CH	N	Me	CF_3	CN
CH	CH	CH	N	Cl	CF_3	CN
CH	CH	CH	N	Br	CF_3	CN
CH	CH	CH	N	Me	Cl	CN
CH	CH	CH	N	Cl	Cl	CN
CH	CH	CH	N	Br	Cl	CN
CH	CH	CH	N	Me	Br	CN
CH	CH	CH	N	Cl	Br	CN
CH	CH	CH	N	Br	Br	CN
CH	CH	CH	N	Me	CN	CN
CH	CH	CH	N	Cl	CN	CN
CH	CH	CH	N	Br	CN	CN
C-Cl	CH	CH	CH	Me	CF_3	Cl
C-F	CH	CH	CH	Me	CF_3	F
CH	CH	CH	CH	Me	CF_3	Etinilo
CH	CH	CH	CH	Me	CF_3	I
CH	CH	CH	CH	Me	CF_3	SO_2Me
C-Cl	CH	CH	CH	Cl	CF_3	Cl

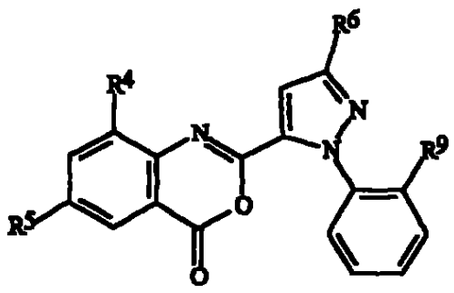
C-F	CH	CH	CH	Cl	CF_3	F
CH	CH	CH	CH	Cl	CF_3	Etinilo
CH	CH	CH	CH	Cl	CF_3	I
CH	CH	CH	CH	Cl	CF_3	SO_2Me
C-Cl	CH	CH	CH	Me	Br	Cl
C-F	CH	CH	CH	Me	Br	F
CH	CH	CH	CH	Me	Br	Etinilo
CH	CH	CH	CH	Me	Br	I
CH	CH	CH	CH	Me	Br	SO_2Me
C-Cl	CH	CH	CH	Cl	Br	Cl
C-F	CH	CH	CH	Cl	Br	F
CH	CH	CH	CH	Cl	Br	Etinilo
CH	CH	CH	CH	Cl	Br	I
CH	CH	CH	CH	Cl	Br	SO_2Me
C-Cl	CH	CH	N	Me	CF_3	Cl
C-F	CH	CH	N	Me	CF_3	F
CH	CH	CH	N	Me	CF_3	Etinilo
CH	CH	CH	N	Me	CF_3	I
CH	CH	CH	N	Me	CF_3	SO_2Me
C-Cl	CH	CH	N	Cl	CF_3	Cl
C-F	CH	CH	N	Cl	CF_3	F
CH	CH	CH	N	Cl	CF_3	Etinilo
CH	CH	CH	N	Cl	CF_3	I

CH	CH	CH	N	Cl	CF_3	SO_2Me
C-Cl	CH	CH	N	Me	Br	Cl
C-F	CH	CH	N	Me	Br	F
CH	CH	CH	N	Me	Br	Etinilo
CH	CH	CH	N	Me	Br	I
CH	CH	CH	N	Me	Br	SO_2Me
C-Cl	CH	CH	N	Cl	Br	Cl
C-F	CH	CH	N	Cl	Br	F
CH	CH	CH	N	Cl	Br	Etinilo
CH	CH	CH	N	Cl	Br	I
CH	CH	CH	N	Cl	Br	SO_2Me
CH	N	CH	N	Me	CF_3	H
CH	N	CH	N	Me	CF_3	Me
CH	N	CH	N	Me	CF_3	Cl
CH	N	CH	N	Cl	CF_3	H
CH	N	CH	N	Cl	CF_3	Me
CH	N	CH	N	Cl	CF_3	Cl
CH	N	CH	N	Me	CN	H
CH	N	CH	N	Me	CN	Me
CH	N	CH	N	Me	CN	Cl
CH	N	CH	N	Cl	CN	H
CH	N	CH	N	Cl	CN	Me
CH	N	CH	N	Cl	CN	Cl

CH	N	CH	N	Me	Br	H
CH	N	CH	N	Me	Br	Me
CH	N	CH	N	Me	Br	Cl
CH	N	CH	N	Cl	Br	H
CH	N	CH	N	Cl	Br	Me
CH	N	CH	N	Cl	Br	Cl
CH	CH	N	N	Me	CF_3	H
CH	CH	N	N	Me	CF_3	Me
CH	CH	N	N	Me	CF_3	Cl
CH	CH	N	N	Cl	CF_3	H
CH	CH	N	N	Cl	CF_3	Me
CH	CH	N	N	Cl	CF_3	Cl
CH	CH	N	N	Me	CN	H
CH	CH	N	N	Me	CN	Me
CH	CH	N	N	Me	CN	Cl
CH	CH	N	N	Cl	CN	H
CH	CH	N	N	Cl	CN	Me
CH	CH	N	N	Cl	CN	Cl
CH	CH	N	N	Me	Br	H
CH	CH	N	N	Me	Br	Me
CH	CH	N	N	Me	Br	Cl
CH	CH	N	N	Cl	Br	H
CH	CH	N	N	Cl	Br	Me

CH	CH	N	N	Cl	Br	Cl
CH	CH	N	N	Me	CF_3	H
CH	CH	N	N	Me	CF_3	Me
CH	CH	N	N	Me	CF_3	Cl
CH	CH	N	N	Cl	CF_3	H
CH	CH	N	N	Cl	CF_3	Me
CH	CH	N	N	Cl	CF_3	Cl
CH	CH	N	N	Me	CN	H
CH	CH	N	N	Me	CN	Me
CH	CH	N	N	Me	CN	Cl
CH	CH	N	N	Cl	CN	H
CH	CH	N	N	Cl	CN	Me
CH	CH	N	N	Cl	CN	Cl
CH	CH	N	N	Me	Br	H
CH	CH	N	N	Me	Br	Me
CH	CH	N	N	Me	Br	Cl
CH	CH	N	N	Cl	Br	H
CH	CH	N	N	Cl	Br	Me
CH	CH	N	N	Cl	Br	Cl

TABLA 8



10b

R^4	R^5	R^6	R^9	R^4	R^5	R^6	R^9
CH_3	F	CF_3	Cl	Cl	Br	Cl	Br
CH_3	F	CF_3	Br	Cl	Br	Br	Cl
CH_3	F	Cl	Cl	Cl	Br	Br	Br
CH_3	F	Cl	Br	Cl	I	CF_3	Cl
CH_3	F	Br	Cl	Cl	I	CF_3	Br
CH_3	F	Br	Br	Cl	I	Cl	Cl
CH_3	Cl	CF_3	Cl	Cl	I	Cl	Br
CH_3	Cl	CF_3	Br	Cl	I	Br	Cl
CH_3	Cl	Cl	Cl	Cl	I	Br	Br
CH_3	Cl	Cl	Br	Cl	CF_3	CF_3	Cl
CH_3	Cl	Br	Cl	Cl	CF_3	CF_3	Br

000365

CH_3	Cl	Br	Br	Cl	CF_3	Cl	Cl
CH_3	Br	CF_3	Cl	Cl	CF_3	Cl	Br
CH_3	Br	CF_3	Br	Cl	CF_3	Br	Cl
CH_3	Br	Cl	Cl	Cl	CF_3	Br	Br
CH_3	Br	Cl	Br	Cl	Cl	Cl	Cl
CH_3	Br	Br	Cl	Br	F	CF_3	Cl
CH_3	Br	Br		Br	F	CF_3	Br
CH_3	I	CF_3	Cl	Br	F	Cl	Cl
CH_3	I	CF_3	Br	Br	F	Cl	Br
CH_3	I	Cl	Cl	Br	F	Br	Cl
CH_3	I	Cl	Br	Br	F	Br	Br
CH_3	I	Br	Cl	Br	Cl	CF_3	Cl
CH_3	I	Br	Br	Br	Cl	CF_3	Br
CH_3	CF_3	CF_3	Cl	Br	Cl	Cl	Cl
CH_3	CF_3	CF_3	Br	Br	Cl	Cl	Br
CH_3	CF_3	Cl	Cl	Br	Cl	Br	Cl
CH_3	CF_3	Cl	Br	Br	Cl	Br	Br
CH_3	CF_3	Br	Cl	Br	Br	CF_3	Cl
CH_3	CF_3	Br	Br	Br	Br	CF_3	Br
CH_3	CL	CL	Cl	Br	Br	Cl	Cl
CL	F	CF_3	Cl	Br	Br	Cl	Br
CL	F	CF_3	Br	Br	Br	Br	Cl

CL	F	CL	Cl	Br	Br	Br	Br
CL	F	CL	Br	Br	I	CF_3	Cl
CL	F	Br	Cl	Br	I	CF_3	Br
CL	F	Br	Br	Br	I	Cl	Cl
CL	CL	CF_3	Cl	Br	I	Cl	Br
CL	CL	CF_3	Br	Br	I	Br	Cl
CL	CL	CL	Cl	Br	I	Br	Br
CL	CL	CL	Br	Br	CF_3	CF_3	Cl
CL	CL	Br	Cl	Br	CF_3	CF_3	Br
CL	CL	Br	Br	Br	CF_3	Cl	Cl
CL	Br	CF_3	Cl	Br	CF_3	Cl	Br
CL	Br	CF_3	Br	Br	CF_3	Br	Cl
CL	Br	CL	Cl	Br	CF_3	Br	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 disersables 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 "sobrerecubrir"). La encapsulación pude 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

	Ingrediente Activo	Diluyente	Tensoactivo
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, alquinofenoles 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, parafinas, alquilbencenos, alquilnaftalenos, aceites de

oliva, castor, lince, detung, sésamo, maíz, maní, semilla de algodón, soya, 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 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 Enginer'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 preparer 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-enviroment challenge, T. Brooks and T. R. Roberts, Eds., Procedimientos del 9° 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; andHance 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 214	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 B

Granulado

Compuesto 214	10.0%
Gránulos de atapulgita (sustancia con baja volatilidad, 0,71/0,30 mm; U.S.S. tamices No. 25-50)	90,0%.

Ejemplo C

Glóbulo extruído

Compuesto 214	25,0%
sulfato de sodio	10,0%
lignosulfonato de sodio crudo	5,0%
alquilonaftalenosulfonato de sodio	1,0%
calcio/bentonita demagnesio	59,0%.

Example D

Concentrado Emulsificable

Compuesto 214	20,0%
mezcla de sulfonatos solubles y éteres de polioxietileno	10,0%
isoforona	70,0%.

Ejemplo E

Granulado

Compuesto 214	0,5%
celulosa	2,5%
lactosa	4,0%
Harina de maíz	93,0%.

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 incluye 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 la

000377

estructura agronómica, forestal, de invernadero, de almácigo, ornamentales, madera y fibra, salud pública y animal, doméstica y estructura comercial, plagas de casa, y productos almacenados. Estos 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

000373

ejemplo, la mariposa diamondback (*Plutella* xylostella Linnaeus), gusano de cápsula rosado (*Pectinophora gossypiella* Saunders), mariposa egipcia (*Lymantria dispar* Linnaeus) ; ninfas y adultos del orden Blatodea que incluyen cucarachas de la familia Blatelidae y Blatidae (por ejemplo, cucaracha oriental (*Blatta orietztalis* Linnaeus), cucaracha asiática (*Blatella asahinai* Mizukubo), cucaracha alemana (*Blattella* germanica Linnaeus), cucaracha de bandas café (*Supella longipalpa* Fabricius), cucaracha americana (*Periplaneta americana* Linnaeus), cucaracha café (*Periplaneta bruszfzea* Burmeister), cucaracha madeira (*Leucophaea maderae* Fabricius); larvas de alimentación y adultos del orden coleoptera que incluyen gorgojos (*Allthonomus 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 decenalineata* 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 famila Dermestidae; gusanos alambre de la familia Elateridae; escarabajos de corteza de la familia Sscolytidae 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, Cílidos 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,

388
000387

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 soldadores

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 frilinnaeus*), gusanos de suelo, voladores de casa (por ejemplo, *Musca domestica* Linnaeus), voladores de casa menores (por ejemplo, *Fannia cafzicularis* Linnaeus, F. femoralis Stein), voladores estables (por ejemplo, *Stomoxis 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, Pfosimulium 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 flavepes* Kollar), termitas subterraneas (*Reticulitermes hesperus* Banks), termitas subterraneas de formosa (*Coptotermes formosanus* Shiraki), termita de madera seca de la india occidental (Incisitermes

immigrans Snyder) y otros termitas de importancia economica; Plagas de insectos del orde 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* Nitszch), 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

000384

arácnido tales como la arena reclusa café (loxosceles reclusa Gertsch & Mulaik) y la arena viuda negra (*latrodectus mactans* Fabricius), y centípodos del orden Scutigeromorpha tales como el centípodo de casa (*Scutigera coleoptrata* Linnaeus). La actividad también incluye miembros de las clases tremátoda y céstoda, trematoda, y acantocefala que incluye miembros economicamente importantes del orden Strongylida, Aascaridida, Oxyurida, Rhabditida, Spirura y Enoplida tales como pero no limitados a plagas agrícolamente 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 cafzis* en perros, Haemonchus *contorts* 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

000385

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: *Acyrthisiphon pisum* Harris (áfido del guisante), *Aphis craccivora* Koch (áfido del guisante vaca), *Aphisfabae 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), *Chaetosiphonfragaefolii 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 ezysimi* KLaltenbach (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), *Rhopalosiphasm maidis* Fitch (áfido de la hoja

del maíz), *Rhopalosiphum padi* Linnaeus (áfido de hojuela de cereza-pájaro), *Schizaplais 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), *Benisia 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 cinticeps* 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); *Magicidada septendeciin* Linnaeus (cicada periódica); *Icefya purchasi* Maskell] (escamador de almohada algodonera), *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 hemíptera 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), *Scirthothrips citri* Moulton (chupador cítrico), *Sericothrips variabilis* Beach (chupador de la soya), 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 como las composiciones de la siguiente invención pueden comprender adicionalmente una cantidad biológicamente efectiva de al menos un compuesto u agente biológicamente activo. Ejemplos de tales compuestos biológicamente activos con los cuales los compuestos de esta invención se pueden formular son: insecticidas tales como abamectina, acefato, acetamiprida, amidoflumet (S-1955), avermectina, azadiractina, azinfos-metil, bifentrina, binfenazato, buprofezina, carbofurano, clorfenapyr, clorfluazurón, clorpirifos, clorpirifos-metil, cromafenozida, clotianidina, ciflutrina, beta-ciflutrina, cihalotrina, lamda-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, oxicloruro de cobre, sales de cobre, ciflufenamida, cimoxanil, ciproconazol, ciprodinil, (S)-3,5-dicloro-N-(3-chloro-1-etil-1-metil-2-oxopropil)-4-metilbenzamidae (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), fenpiclonil, 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 entomopatogéenica , virus y hongos.

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 y-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 thuringiellsis* delta endotoxin así como también insecticidas virales de ocurrencia natural y geneticamente 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 pimetrozina; 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 B*acillus 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 más amplio expectoro de protección de la planta y ser ventajoso para el manejo de resistencia.

Las plagas de invertebrados son controladas y la proyección de cultivos agronómicos, articulas y especiales, salud animal y humana se logra al aplicar uno o más de los compuestos de esta invención en una cantidad efectiva, al ambiente de las plagas incluyendo el locus de infestación agronómico y /o no agronómico, en el área a ser protegida o directamente a las plagas a ser controladas. De esta manera, la presente invención comprende adicionalmente un método para controlar invertebrados que habitan las hojas y el suelo y protección de cultivos agronómicas y/o no agronómicos, que comprenden poner en contacto los vertebrados o su ambiente una cantidad biológicamente efectiva de un o más 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. Un metodo 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 invenciójn son efectivos para el suministro a través de

la toma de la planta al poner el contacto la planta con una composición que comprende un compuesto de esta invención aplicado como un empapamiento del suelo de una formulación liquida, una formulación granular al suelo, un tratamiento encaja de almacigo o una inversión de transplantes. Otros métodos de contacto incluyen la aplicación de un compuesto o una composición de la invención mediante rociados directo y residual, rociados aéreos, recubrimientos de semilla, microencapsulación, toma sistemita, cebos, píldoras, nebulizadores, fumigantes, aerosoles, polvos y muchos otros.

Los compuestos de esta inversión se pueden incorporar en cebos que son consumidos por los invertebrados o dentro de dispositivos tales como trampas y similares. Los granulas o cebos que comprenden entre 0,01-5% de ingrediente activo, 0,05-10% de agente o agentes de retención húmedos y 40,99% de harina vegetal son efectivos para controlar insectos del suelo con muy bajos índices de aplicación, particularmente la dosis de ingrediente activo que son letales por ingestión en lugar de por contacto directo.

000393 398

Los compuestos de esta invención se pueden aplicar en su estado puro, pero la más frecuente aplicación Serra de una formulación que comprende uno o más compuestos con portadores adecuados, diluyentes, tenso activos y posiblemente con un alimento que depende del uso final contemplado. Un método preferido de aplicación involucra rociar una dispersión de agua o una solución de aceite refinados de los compuestos. Las combinaciones con aceites de rociado, concentraciones de aceites de rociado, adherentes de aspersión, ayudantes, otros solventes, y sinérgicos tales como butóxido de piperonilo a menudo mejoran la eficacia del compuesto.

El índice de aplicación requerido para el control efectivo (es decir "cantidad biológicamente efectiva") dependerá de tales factores como las especies de invertebrados a ser controlados, el ciclo de vida de las plagas, la etapa de vida, su tamaño localización, época del año, cultivo o animal huésped comportamiento de alimentación, comportamiento de apareamiento, humedad ambiental, temperatura, y similares. Bajo sircustancias normales, los índices de aplicación de aproximadamente 0,01 a 2 kg de ingrediente activo por hectárea son suficientes para controlar las plagas en ecosistemas

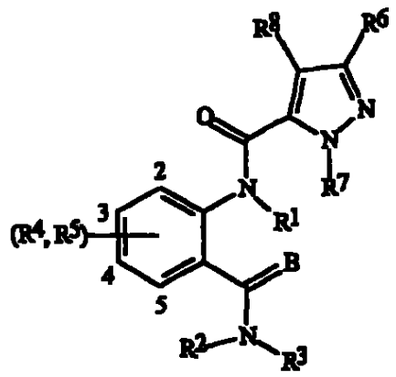
agronómicos, pero tampoco como 0.0001 kg/hectárea puede ser suficiente o tanto como 8 kg/hectárea se puede requerir. Para aplicaciones no agronómicas, los índices de uso efectivo variaran desde aproximadamente 1,0 a 50 mg/ metro cuadrado pero como 0,1 mg/metro cuadrado puede ser suficiente o tanto como 150 mg/metro cuadrado se puede requerir. Un experto en la técnica puede determinar fácilmente la cantidad biológicamente efectiva necesaria para el nivel deseado de control de plagas de invertebrados.

Los siguientes ensayos de los ejemplos biológicos de la invención demuestran la eficacia de los métodos de la invención para proteger plantas de plagas de artrópodos específicos. "La eficacia del control" se representa la inhibición del desarrollo de artrópodos (incluyendo mortalidad) que originan alimentación significativamente reducida. La protección con el control de plagas lograda por los compuestos no esta limitada, sin embargo, a esas especies. Ver tabla de índice A para las descripciones del compuesto. Las siguientes abreviaturas son utilizadas en la tabla índice que sigue. *t* es terciario, n es normal, *i* es iso, s es secundario, c es ciclo, Me es metilo, Et es etilo, Pr es propilo y Bu es butilo; además

000409

i-Pr es isoproplo, *s*-Bu es butilo secundario, etc. La abreviatura "Ej" representa "ejemplos" y es seguida por un numero que indica en que ejemplo se prepara el compuesto.

TABLA DE INDICE A



R^1, R^5, R^8 son H excepto donde se indica; B es O, excepto donde se indica. "CN" esta unido a través de carbono, sin nitrógeno; por ejemplo "CN-Ph" especifica cianofenilo, no isocianofenilo

Compuesto	R^3	R^2	R^4, R^5	R^6	R^7	P.f. (°C)
1	i-Pr	H	2-Me	CF_3	CH_3	200-204
2(Ej.1)	i-Pr	H	2-Me	CF_3	Et	123-126
3	i-Pr	H	2-Cl	CF_3	CH_3	233-235
4	t-Bu	H	2-Me	CF_3	Et	215-218
5	i-Pr	H	2-Me	CF_3	Ph	238-239
6	i-Pr	H	2-Me	CF_3	CH_3	206-208
7	i-Pr	H	2-Me	CF_3	CH_2CF^3	246-248
8	i-Pr	H	2-Cl	Et	CF_3	235-237
9	i-Pr	H	2-Me	CH_3	CH_3,R^8 es Cl	205-207
10	i-Pr	H	2-Me	CH_3	4-CF_3-Ph	256-258
11	i-Pr	H	2-Me	CH_3	2-CF_3-Ph	204-206
12	t-Bu	H	2-Me	CH_3	Ph	236-238
13	i-Pr	H	2-F	CH_3	Ph	227-229
14	i-Pr	H	5-F	CH_3	Ph	209-211
15	i-Pr	H	2-Cl	CH_3	Ph	233-234
16	*i*-Pr	H	H	CH_3	Ph	215-217
17	*i*-Pr	H	2-NO_2	CH_3	Ph	236-237
18	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_3	Ph	240-242

000402

19 (Ej.2)	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	Ph	260-262
20	*i*-Pr	H	2-I	CH_3	Ph	250-251
21	*i*-Pr	H	2-I	CH_3	2-CF_3-Ph	251-253
22	H	H	2-Me	CH_3	Ph	253-255
23	Et	Et	2-Me	CH_3	Ph	182-184
24	t-Bu	H	2-Cl	CF_3	Ph	232-234
25	*i*-Pr	H	2-I	CF_3	Ph	271-273
26	t-Bu	H	2-I	CF_3	Ph	249-250
27	*i*-Pr	H	2-Me	CH_3	t-Bu	210-211
28	*i*-Pr	H	2-Br	CF_3	Ph	257-259
29	*i*-Pr	H	2-Br	CH_3	Ph	246-247
30	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2-piridinilo	237-238
31	*i*-Pr	H	2,5-di-Cl	CF_3	Ph	>250
32	*i*-Pr, B es S	H	2-Me	CF_3	Ph	169-172
33	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2-Cl-Ph	208-209
34	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_3	2-Cl-Ph	234-235
35	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	4-Cl-Ph	289-290
36	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_3	4-Cl-Ph	276-278
37	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_3	2-piridinilo	239-240

000403

38	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2-pirimidinilo	205-208
39	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2-(-CH_3-piridinilo)	183-187
40	*i*-Pr	H	2-Me	CF_2CF_3	Ph	231-232
41	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_2CF_3	Ph	206-207
42	*t*-Bu	H	2-Cl	CF_2CF_3	Ph	212-213
43	*i*-Pr	H	2-Br	CF_2CF_3	Ph	219-222
44	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	3-Cl-Ph	278-280
45	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_3	3-Cl-Ph	272-273
46	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2-F-Ph	217-218
47	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_3	2-F-Ph	220-221
48	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	4-F-Ph	269-270
49	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_3	4-F-Ph	279-280
52	*i*-Pr	H	2-CF_3	CF_3	Ph	247-249
53	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_3	*i*-Pr	255-258
54	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	3-f-Ph	277-278
55	i-Pr	H	2-Cl	CF_3	3-F-Ph	256-257
56	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2-CF_3-Ph	215-216
57	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_3	2-CF_3-Ph	230-231

58	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2-Br-Ph	207-208
59	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_3	2-Br-Ph	239-240
60	*i*-Pr	H	2-OCH_3	CF_3	Ph	215-216
61	*i*-Pr	H	5-Cl	CF_3	2-(3-CH_3-piridinilo)	224-225
62	*i*-Pr	H	5-Me	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	179-181
63	*s*-Bu	H	2-Cl	CF_3	Ph	>240
64	*c*-Pr	H	2-Cl	CF_3	Ph	>240
65	Et	H	2-Cl	CF_3	Ph	>240
66	*t*-Bu	H	2-CF_3	CF_3	Ph	230-233
67	Et	H	2-CF_3	CF_3	Ph	246-249
68	$CH(CH_3)CH_2SCH_3$	H	2-CF_3	CF_3	Ph	215-217
69	$CH(CH_3)CH_2OCH_3$	H	2-CF_3	CF_3	Ph	220-223
70	*i*-Pr	H	5-Cl	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	230-233
71	*i*-Pr	H	5-Me	CF_3	2-tiazolilo	201-203
72	*i*-Pr	H	5-Me	CF_3	2-pirazinilo	252-253
73	*i*-Pr	H	5-Me	CF_3	4-pirazinilo	224-228
74	i-Pr	H	5-Me	CF_3	*i*-Pr	236-243
75	i-Pr	H	5-Me	CF_3	2-Ch_3-Ph	211-212

000405

76	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_3	2-Ch_3-Ph	232-234
77	*i*-Pr	H	2-Br	CF_3	2-Cl-Ph	247-248
78	*t*-Bu	H	2-Me	CF_3	2-Cl-Ph	216-217
79 (Ej.3)	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2-(3-CF_3-piridinilo)	227-230
80	CH_2CH_2Cl	H	2-Cl	CF_3	Ph	237-242
81	$CH_2CH_2CH_2Cl$	H	2-Cl	CF_3	Ph	233-239
82	$CH(CH_3)CO_2CH_3$	H	2-Cl	CF_3	Ph	221-222
83	CH(*i*-Pr)CO_2CH_3 (config. S)	H	2-Cl	CF_3	Ph	212-213
84	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2,6-di-Cl-Ph	267-268
85	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_3	2,6-di-Cl-Ph	286-287
86	*i*-Pr	H	2-Me	Br	Ph	253-255
87	*i*-Pr	H	2-Cl	Br	Ph	247-248
88	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	*i*-Bu	205-210
89	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	CH_2Ph	235-237
90	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2-(3-CH_3-O-piridinilo)	221-222
91	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	3-piridinilo	260-261

000406

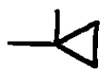
92	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	4-quinolinilo	>260
93	*i*-Pr	H	2-Me	CN	2-(3-Cl-piridinilo)	203-204
94	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2,4-di-F-Ph	245-246
95	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_3	2,4-di-F-Ph	252-253
96	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2-Et-Ph	207-209
97	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_3	2-Et-Ph	221-222
98	*i*-Pr	H	H	CF_3	2-Cl-Ph	206-207
99	*t*-Bu	H	H	CF_3	2-Cl-Ph	197-198
100	$CH(CH_3)CH_2OCH_3$	H	H	CF_3	2-Cl-Ph	145-148
101	$CH(CH_3)CH_2SCH_3$	H	H	CF_3	2-Cl-Ph	158-160
102	$CH(CH_3)CH_2SCH_3$	H	2-Cl	CF_3	Ph	184-186
103	$CH(CH_3)CH_2OCH_3$	H	2-Cl	CF_3	Ph	217-218
104	*n*-Pr	H	2-Cl	CF_3	Ph	247-248
105	*i*-Bu	H	2-Cl	CF_3	Ph	244-245
106	CH_3	H	2-Cl	CF_3	Ph	>250
107	*i*-Pr	ME	2-Cl	CF_3	Ph	193-194
108	$CH_2C{\equiv}CH$	H	2-Cl	CF_3	Ph	>250
109	$CH_2CH{=}CH_2$	H	2-Cl	CF_3	Ph	248-249
110	CH_2(2-furanilo)	H	2-Cl	CF_3	Ph	246-247

113	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	4-(3,5-di-Cl-piridinilo)	239-242
114	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_3	4-(3,5-di-Cl-piridinilo)	229-231
115	$CH(CH_3)CH_2SCH_3$	H	2-Me	CF_3	2-Cl-Ph	194-195
116	$CH(CH_3)CH_2OCH_3$	H	2-Me	CF_3	2-Cl-Ph	181-183
117	*s*-Bu	H	2-Me	CF_3	2-Cl-Ph	199-200
118	*c*-Pr	H	2-Me	CF_3	2-Cl-Ph	234-235
119	*n*-Pr	H	2-Me	CF_3	2-Cl-Ph	222-223
120	*i*-Bu	H	2-Me	CF_3	2-Cl-Ph	235-237
121	Me	H	2-Me	CF_3	2-Cl-Ph	242-243
122	*i*-Pr	Me	2-Me	CF_3	2-Cl-Ph	90-93
123	$CH_2C{\equiv}CH$	H	2-Me	CF_3	2-Cl-Ph	215-216
124	Et	H	2-Me	CF_3	2-Cl-Ph	228-229
125	$CH_2CH{=}CH_2$	H	2-Me	CF_3	2-Cl-Ph	227-228
126	CH_2(2-furanilo)	H	2-Me	CF_3	2-Cl-Ph	218-219
127	$CH(CH_3)CH_2SCH_3$	H	2-Me	CF_3	Ph	179-180
128	$CH(CH_3)CH_2OCH_3$	H	2-Me	CF_3	Ph	219-220
129	*s*-Bu	H	2-Me	CF_3	Ph	244-245

130	*c*-Pr	H	2-Me	CF_3	Ph	>250
131	*n*-Pr	H	2-Me	CF_3	Ph	238-239
132	*i*-Bu	H	2-Me	CF_3	Ph	237-238
133	Me	H	2-Me	CF_3	Ph	263-265
134	*i*-Pr	Me	2-Me	CF_3	Ph	178-179
135	$CH_2C{\equiv}CH$	H	2-Me	CF_3	Ph	253-254
136	Et	H	2-Me	CF_3	Ph	244-245
137	$CH_2CH{=}CH_2$	H	2-Me	CF_3	Ph	240-241
138	CH_2(2-furanilo)	H	2-Me	CF_3	Ph	246-246
139	*i*-Pr	H	2-$OCHF_2$	CF_3	2-Cl-Ph	200-201
140	*i*-Pr	H	2-OCH_3	CF_3	2-Cl-Ph	206-207
141	*i*-Pr	H	2-I	CF_3	2-Cl-Ph	253-256
142	*i*-Pr	H	2-Me	Br	2-Cl-Ph	147-150
143	*i*-Pr	H	2-Cl	Br	2-Cl-Ph	246-247
144	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2-CH_3O-Ph	218-219
145	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_3	2-CH_3O-Ph	243-244
146	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	1-isoquinolinilo	252-253
147	$CH(CH_3)CH_2SCH_3$	H	2-Cl	CF_3	2-Cl-Ph	217-218
148	$CH(CH_3)CH_2OCH_3$	H	2-Cl	CF_3	2-Cl-Ph	207-208

149	*s*-Bu	H	2-Cl	CF_3	2-Cl-Ph	216-217
150	*c*-Pr	H	2-Cl	CF_3	2-Cl-Ph	261-262
151	*n*-Pr	H	2-Cl	CF_3	2-Cl-Ph	231-232
152	*i*-Bu	H	2-Cl	CF_3	2-Cl-Ph	255-256
153	Me	H	2-Cl	CF_3	2-Cl-Ph	233-235
154	*i*-Pr	Me	2-Cl	CF_3	2-Cl-P	127-128
155	$CH_2C{\equiv}CH$	H	2-Cl	CF_3	2-Cl-Ph	226-227
156	Et	H	2-Cl	CF_3	2-Cl-Ph	244-246
157	$CH_2CH{=}CH_2$	H	2-Cl	CF_3	2-Cl-Ph	235-236
158	CH_2(2-furanilo)	H	2-Cl	CF_3	2-Cl-Ph	207-208
160	*i*-Pr	H	$C{\equiv}CH$	CF_3	2-Cl-Ph	228-230
161	*i*-Pr	H	2-Cl	$C{\equiv}CH$	2-Cl-Ph	219-222
162	*i*-Pr	H	2-Me	H	H,R^8esCH_3	220-223
163	*i*-Pr	H	2-Me	CH_3	Ph,r^8isCl	209-210
164	*i*-Pr-B es S	H	2-Cl	CF_3	Ph	169-174
165	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2,6di-F-Ph	223-225
166	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2-Cl-6-F-Ph	203-206
167	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_3	2-Cl-6-F-Ph	218-221
168	*i*-Pr	H	2-Me-4-Br	CF_3	2-F-Ph	232-233
169	*t*-Bu	H	2-Cl	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	250-251

000413

170	Me 	H	2-Cl	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	>250
171	Et	Et	2-Cl	CF_3	2-Cl-Ph	252-253
172	Me	Me	2-Cl	CF_3	2-Cl-Ph	234-235
173	Et	Et	2-Me	CF_3	2-Cl-Ph	237-238
174	Me	Me	2-Me	CF_3	2-Cl-Ph	225-226
176	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_3	2-pirizinilo	242-243
177	*t*-Bu	H	2-Me-4-Br	CF_3	2-Cl-Ph	>260
178	$CH(CH_3)CH_2OCH_3$	H	2-Me	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	176-177
179	$CH(CH_3)CH_2OCH_3$	H	2-Me	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	196-197
180	$CH(CH_3)CH_2OCH_3$	H	2-Cl	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	197-198
181	$CH(CH_3)CH_2OCH_3$	H	2-Cl	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	202-203
182	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2-I-Ph	221-222
183	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_3	2-I-Ph	238-240
184	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2(HC≡C)-Ph	215-217
185	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_3	2(HC≡C)-Ph	244-246
186	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2-CL-4-F-Ph	203-205
187	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_3	2-CL-4-F-Ph	218-219
188	Et	Et	2-Me	CF_3	2-CL-Ph	243-247
189	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2,6-di-Me-Ph	259-260

190	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_3	2,6-di-Me-Ph	268-269
191	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2,6-di-Cl-4-CN-Ph	*
192	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2-CN-Ph	225-235
193	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2-(CF_3O)Ph	214-215
194	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_3	2-(CF_3O)Ph	223-224
195	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2-Br-4-F-Ph	202-203
196	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_3	2-Br-4-F-Ph	222-223
197	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2-(3-Me-pirizinilo)	205-207
198	Me	H	2-Cl	CF_3	2-(3-Cl-pirizinilo)	215-220
199	$CH_2C{\equiv}CH$	H	2-Cl	CF_3	2-(3-Cl-pirizinilo)	197-198
200	Me	H	2-Me	CF_3	2-(3-Cl-pirizinilo)	193-196
201	Et	H	2-Me	CF_3	2-(3-Cl-pirizinilo)	204-206
202	$CH_2C{\equiv}CH$	H	2-Me	CF_3	2-(3-Cl-pirizinilo)	177-178
203	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	4-(8-Cl-quinolinilo)	>250
204	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	4-(2-Me-quinolinilo)	>250
205	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_3	4-(2-Me-quinolinilo)	>250

206	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	4-(7-Cl-quinolinilo)	>250
207	*i*-Pr	H	2,4-Br_2	CF_3	2-Cl-Ph	233-234
208	*i*-Pr	H	2-Br	Br	2-Cl-Ph	255-258
209	Me	H	2-Me	Br	2-Cl-Ph	236-237
210	*t*-Bu	H	2-Cl	Br	2-Cl-Ph	260-261
211	Et	H	2-Me	Br	2-Cl-Ph	254-255
212	*t*-Bu	H	2-Me	Br	2-Cl-Ph	259-260
213	*c*-Bu	H	2-Cl	CN	2-(3-Cl-piridinilo)	177-180
214 (Ej.4,5)	Me	H	2-Me	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	237-239
215	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	4-(6-Cl-quinolinilo)	>250
216	Me	Me	2-Me	CF_3	4-(6-Cl-quinolinilo)	>250
218	*i*-Pr	H	2-Cl	CN	2-(3-Cl-piridinilo)	195-200
219	*i*-Pr	H	2-Cl	CN	2-(3-Cl-piridinilo)	>250
220	Et	H	2-Cl	CN	2-(3-Cl-piridinilo)	200-205
221	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_3	2-(3-Me-pirazinilo)	225-230
222	*t*-Bu	H	2-Cl	CF_3	2-(3-Me-pirazinilo)	235-240

223	Et	H	2-Cl	CF_3	2-(3-Me-pirazinilo)	210-220
224	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	3-(2-Cl-piradinilo)	*
225	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_3	2,3-di-Cl-Ph	217-219
226	*t*-Bu	H	2-Cl	CF_3	2,3-di-Cl-Ph	254-256
227	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2,3-di-Cl-Ph	208-209
228	*t*-Bu	H	2-Me	CF_3	2,3-di-Cl-Ph	232-233
229	*t*-Bu	H	2-Me-4-Br	Br	2-Cl-Ph	239-241
230	Me	H	2-Me-4-Br	Br	2-Cl-Ph	150-152
231	Et	H	2-Me-4-Br	Br	2-Cl-Ph	223-225
232	*i*-Pr	H	2-Me-4-Br	Br	2-Cl-Ph	197-198
233	Me	H	2-Me	CF_3	2-F-Ph	245-247
234	$CH_2C{\equiv}CH$	H	2-Me	CF_3	2-F-Ph	222-227
235	Me	Me	2-Cl	CF_3	2-Cl-Ph	234-236
236	$CH_2C{\equiv}CH$	H	2-Me-4-Br	Br	2-Cl-Ph	187-188
237	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_3	2-(3-Me-piridinilo)	224-225
238	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	230-233
239	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2-piridinilo	252-253
240	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2-tiazolilo	201-203
241	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	4-piridinilo	224-228

242	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	249-250
243	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	PH, R^8 es Ch_3	246-248
244	Me	Me	2-Me	CF_3	2-Cl-Ph	234-235
245	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	$CH=CHCH_3$	225-228
246	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2-Cl-6-Me Ph	
247	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_3	2-Cl-6-Me Ph	
248	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_3	4-CN-Ph	*
249	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_3	2,6-di-Cl-4-CN-Ph	*
250	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_3	2-Cl-4-CN-Ph	*
251	*i*-Pr	H	2-Cl	CN	Ph	*
252	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	4-CN-Ph	271-272
253	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	3-CN-Ph	263-264
254	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2-Cl-4-CN-Ph	*
255	*i*-Pr	H	2-Me	CN	Ph	*
256	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_3	3-CN-Ph	*
257	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2-Me-4-F-Ph	204-206
258	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_3	2-Me-4-F-Ph	212-213
259	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2,4-di-Me-Ph	189-190
260	*t*-Bu	H	2-Me	CF_3	2,4-di-Me-Ph	197-198
261	*t*-Bu	H	2-Cl	CF_3	2,4-di-Me-Ph	234-235

262	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	n-Bu, R^8 es CL	95-98
263	Me	H	2-Cl	CF_3	4-(7-Cl-quinolinilo)	>250
264	Et	H	2-Cl	CF_3	4-(7-Cl-quinolinilo)	>250
265	$CH_2CH{=}CH_2$	H	2-Cl	CF_3	4-(7-Cl-quinolinilo)	>250
266	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_3	4-(8-Cl-quinolinilo)	>250
267	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	4-(3-CN-piridinilo)	237-239
268	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	1-(6-CL-isoquinolinilo	>250
269	*t*-Bu	H	2-Me	CF_3	1-(6-CL-isoquinolinilo	227-229
270	Me	Me	2-Me	CF_3	1-(6-Cl-isoquinolinilo	>250
271	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2-Cl-4-CN-6-Me-Ph	*
272	*i*-Pr	H	2-Me-4-Br	Br	2-Cl-Ph	187-188
273	$CH_2CH(OCH_3)_2$	H	2-Me	CF_3	2-Cl-Ph	205-207
274	$CH_2CH(OCH_3)_2$	Me	2-Me	CF_3	2-Cl-Ph	185-190
275	CH_2 $CH_2CH(OCH_3)_2$	H	2-Me	CF_3	2-Cl-Ph	85-90
276	Me	H	2-Me	CF_3	2,6-di-CL-	280-282

					Ph	
277	Et	H	2-Me	CF_3	2,6-di-CL-Ph	274-275
278	*t*-Bu	H	2-Me	CF_3	2,6-di-CL-Ph	285-286
279	*t*-Bu	H	2-Cl	CF_3	2,6-di-CL-Ph	290-291
280	*i*-Pr	H	2-Me	H	2-Cl-Ph	*
281	*i*-Pr	H	2-Me	H	2-Me-Ph	*
282	*i*-Pr	H	2-Me	H	2-F-Ph	*
283	*i*-Pr	H	2-Me	Br	4-(3-Cl-piridinilo)	206-209
284	CH_2CH_2CN	H	2-Me	CF_3	2-Cl-Ph	189-195
285	*i*-Pr	H	2-Me	CN	2-Cl-Ph	*
286	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2-(3-CH_3O-pirazinilo)	195-200
287	*i*-Pr	H	2-Me	Br	2,6-di-CL-Ph	265-267
288	*t*-Bu	H	2-Me	Br	2,6-di-CL-Ph	282-284
289	*i*-Pr	H	2-Cl	Br	2,6-di-CL-Ph	277-279
290	*t*-Bu	H	2-Cl	Br	2,6-di-Cl-Ph	296-298

291	*i*-Pr	H	2-Me	Br	2-Cl-4-F-Ph	236-238
292	*t*-Bu	H	2-Me	Br	2-Cl-4-F-Ph	249-250
293	*i*-Pr	H	2-Cl	Br	2-Cl-4-F-	176-177
294	*t*-Bu	H	2-Cl	Br	2-Cl-4-F-Ph	257-258
295	*i*-Pr	H	2-I	Br	2-Cl-4-F-P	227-229
296	*c*-Bu	H	2-Cl	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	230-231
297	*i*-Pr	H	2-Cl	Br	2-(3-Cl-piridinilo)	231-234
298	*t*-Bu	H	2-Cl	Br	2-(3-Cl-piridinilo)	245-248
299	Et	H	2-Cl	Br	2-(3-Cl-piridinilo)	219-222
300	Et	H	2Me	Br	2-(3-Cl-piridinilo)	217-220
301	*t*-Bu	H	2Me	Br	2-(3-Cl-piridinilo)	237-240
302	CH_2 CN	H	2Me	Br	2-(3-Cl-piridinilo)	227-229
303	*t*-Bu	H	2Me	CN	2-(3-Cl-piridinilo)	215-225
304	*c*-Bu	H	2Me	CN	2-(3-Cl-piridinilo)	105-115
305	*c*-Bu	H	2Me	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	187-190
306	*c*-pentilo	H	2Me	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	190-195
307	*s*-Bu	H	2Me	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	170-180

308	*c*-pentilo	H	2Cl	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	215-222
309	*s*-Bu	H	2Cl	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	210-220
313	*i*-Pr	H	2-Me	Cl	2-(3-Cl-piridinilo)	204-206
314	*t*-Bu	H	2-Me	Cl	2-(3-Cl-piridinilo)	210-213
315	*t*-Bu	H	2Cl	Cl	2-(3-Cl-piridinilo)	237-239
316	*i*-Pr	H	2Cl	Cl	2-(3-Cl-piridinilo)	159-162
317	$CH(CH_3)_2CH_2CH_3$	H	2-Me	CN	2-(3-Cl-piridinilo)	165-175
318	*c*-hexilo	H	2Cl	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	250-260
319	$CH(CH_3)_2CH_2CH_3$	H	2Cl	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	200-210
320	*i*-Pr	H	2,4-di-Me	CF_3	2-Cl-Ph	239-240
321	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2-Cl-CN-Ph	*
322	*i*-Pr	H	2-Me	H	2-(3-Cl-piridinilo)	111-115
323	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2-CO_2-Me-Ph	
324	*i*-Pr	H	2-Me-4-Br	CF_3	2,6-di-Cl-Ph	230-233
325	*t*-Bu	H	2-Me-4-Br	CF_3	2,6-di-Cl-Ph	>250
326	Me	H	2-Me-4-Br	CF_3	2,6-di-Cl-Ph	228-230

327	CH_2CN	H	2-Me-4-Br	CF_3	2,6-di-Cl-Ph	228-230
328	*i*-Pr	H	2,4-di-Cl	CF_3	2-di-Cl-Ph	223-224
329	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2-Cl-4-CF_3-6-Cl-Ph	206-207
330	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	5-(1,3-di-Me-4-Cl-pirazolilo)	231-232
331	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2-(4,6-di-Me-pirimidinilo)	220-222
332	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_3	2-(4,6-di-Me-pirimidinilo)	152-154
333	*t*-Bu	H	2-Me	CF_3	2-(4,6-di-Me-pirimidinilo)	124-127
334	*t*-Bu	H	2-Cl	CF_3	2-(4,6-di-Me-pirimidinilo)	179-182
335	*i*-Pr	H	2-I	CF_3	2-Cl-Ph	218-19
336	*i*-Pr	H	2-Me-4-OCH_3	CF_3	2-(3-Cl-pirimidinilo)	187-188
337	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2-F-4-Cl-	214-216

					5(i-PrO)-Ph	
338	CH_2CN	H	2-Me	Cl	2-(3-Cl-pirimidinilo)	190-195
339	Et	H	2-Cl	CF_3	2-(3-Cl-pirimidinilo)	217-219
340	*i*-Pr	H	2-Me-4-Br	CF_3	2,3-di-Cl-Ph	>250
341	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2,5-di-Cl-Ph	>250
342	*i*-Pr	H	2-Cl-4-Br	CF_3	2,3-di-Cl-Ph	251-253
343	CH_2CN	H	2-Cl	CF_3	2,3-di-Cl-Ph	185-190
344	$CH_2CH_2SCH_2CH_3$	H	2-Me	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	197-200
345	$CH_2CH_2CH_2SCH_3$	H	2-Me	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	185-190
346	CH_2(2-furanilo)	H	2-Me	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	210-215
347	$CH_2C(=CH_2)CH_3$	H	2-Me	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	225-229
348	$CH_2CH_2OCH_3$	H	2-Me	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	215-218
349	$CH_2CH_2CH_2OH$	H	2-Me	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	210-212
350	CH_2CH_2Cl	H	2-Me	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	206-216

351	CH_2CH_2OH	H	2-Me	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	217-220
352	$CH(CH_3)CH_2OH$	H	2-Me	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	110-115
353	$CH_2CH(Br)CH_2OH$	H	2-Me	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	217-220
354	$CH_2CO_3CH_3$	H	2-Me	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	>250
355	$CH_2CH(OH)CH_2OH$	H	2-Me	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	>250
356	$CH_2CH_2CH_2Cl$	H	2-Me	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	207-212
357	$CH(CH_2OH)CH_2CH_3$	H	2-Me	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	173-176
358	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2-(5-CF_3-piridinilo)	270-275
359	Et	H	2-Me	CF_3	2-(3,6-di-Me-piridinilo)	210-215
360	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2-(3,6-di-Me-piridinilo)	215-220
361	*t*-Bu	H	2-Me	CF_3	2-(3,6-di-Me-piridinilo)	265-270
362	Et	H	2-Cl	CF_3	2-(3,6-di-Me-piridinilo)	214-217
363	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_3	2-(3,6-di-Me-piridinilo)	215-218

364	*i*-Pr	H	2-Me	OCH_3	2-Cl-Ph	137-140
365	*i*-Pr	H	2-Cl	OCH_3	2-Cl-Ph	155-158
366	*i*-Pr	H	2-Me	Me	2-Cl-Ph	151-154
367	*i*-Pr	H	2-Cl	Me	2,6-di-Cl-Ph	242-244
368	$CH_2CH(OH)CH_3$	H	2-Me	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	123-125
369	$CH_2CH(OH)CH_2CH_3$	H	2-Me	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	175-180
370	CH_2CN	H	2,4-di-Br	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	142-143
371	*c*-Pr	H	2,4-di-Br	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	213-214
372	CH_2CN	H	2,4-di- Cl	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	201-202
373	*i*-Pr	H	2,6-di-Me	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	204-205
374	*t*-Bu	H	2,6-di-Me	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	242-243
375	*t*-Bu	H	2-Me	CF_3	2-(5-CF_3-piridinilo)	220-230
376	$C(CH_3)_2CH_2OH$	H	2-Me	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	205-210
377	CH_2CH_2F	H	2-Me	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	127-130
378	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2-(4-Me-piridinilo)	196-197
379	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_3	2-(4-Me-piridinilo)	208-210
380	*t*-Bu	H	2-Me	CF_3	2-(4-Me-	180-182

000423

					piridinilo)	
381	*t*-Bu	H	2-Cl	CF_3	2-(4-Me-piridinilo)	182-184
382	*s*-Bu	H	2-Me	CF_3	2-(3-Et-piridinilo)	160-165
383	Et	H	2-Me	CF_3	2-(3-Et-piridinilo)	185-190
384	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2-(3-Et-. piridinilo)	180-183
385	$CH_2CH_2F_3$	H	2-Cl	CF_3	2-Cl-Ph	258-260
386	*t*-Bu	H	2-Me	CF_3	2-(3-Et-piridinilo)	180-185
387	CH_2CF_3	H	2-Cl	CF_3	2-Cl-Ph	262-624
388	CH_2CN	H	2-Me-4-Br	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo	192-193
389	$CH(CH_3)$ CH_2OH	H	2-Me	I	2-Cl-Ph	203-205
390	*i*-Pr	H	2-Me	Cl	2-Cl-Ph	207-209
391	*i*-Pr	H	2-Cl	Cl	2-Cl-Ph	236-237
392	*i*-Pr	H	2-Me	I	2-Cl-Ph	225-226
393	*i*-Pr	H	2-Cl	I	2-Cl-Ph	251-253
394	$CH(CH_3)CH_2Cl$	H	2-Me	CF_3	2-Cl-Ph	212-214
395	H	H	2-Me	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	217-220
396	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_3	4-(5,6-di-Me-pirazolilo)	218-220
397	*t*-Bu	H	2-Cl	CF_3	4-(5,6-di-	212-214

					Me-pirazolilo)	
398	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_3	4-(2,5,6-tri-Me-pirazolilo)	162-164
399	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	4-(5,6-di-Me-pirazolilo)	162-164
400	$CH_2CH(OH)CH_3$	H	2-Me	CF_3	2-Cl-Ph	207-209
401	H	H	2-Me	CF_3	2-Cl-Ph	230-232
402	$CH_2CH(Cl)CH_3$	H	2-Me	CF_3	2-Cl-Ph	230-232
403	CH_2CH_2CN	H	2-Cl	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	215-217
404	CH_2CH_2F	H	2-Cl	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	*
405	CH_2CH_2CN	H	2-Cl	CF_3	2-Cl-Ph	*
406	*i*-Pr	H	2-Me-4-Br	CN	2-(3-Cl-piridinilo)	211-213
407	CH_2CN	H	2-Me-4-CF_3	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	179-181
408	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3		*
409	*i*-Pr	H	2,4-di-Br	CN	2-(3-Cl-piridinilo)	145-147
410	*t*-Bu	H	2,4-di-Br	CN	2-(3-Cl-piridinilo)	165-168
411	Me	H	2,4-di-Br	CN	2-(3-Cl-piridinilo)	179-181
412	Et	H	2,4-	CN	2-(3-Cl-	141-143

			di-Br		piridinilo)	
413	Me	H	2-Me-4-Br	Me	2-(3-Cl-piridinilo)	141-143
414	*t*-Bu	H	2-Me-4-Br	Me	2-(3-Cl-piridinilo)	161-163
415	*i*-Pr	H	2-Me-4-Br	Me	2-(3-Cl-piridinilo)	141-143
416	Et	H	2-Me-4-Br	Me	2-(3-Cl-piridinilo)	161-163
417	*i*-Pr	H	2-Me	Me	2-(3-Cl-piridinilo)	193-195
418	Me	H	2-Me	Me	2-(3-Cl-piridinilo)	194-196
419	*i*-Pr	H	2-Me-4-Cl	CN	2-(3-Cl-piridinilo)	188-190
420	*t*-Bu	H	2-Me-4-Cl	CN	2-(3-Cl-piridinilo)	148-151
421	Me	H	2-Me-4-Cl	CN	2-(3-Cl-piridinilo)	182-184
422	Me	H	2-Me	Br	2-(3-Cl-piridinilo)	210-212
423	H	H	2-Cl	CF_3	2-Cl-Ph	203-205
424	H	H	2-Me-4-Br	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	243-245
425	*t*-Bu	H	2-Me	CF_3	5-(1,3-di-Me-4-Cl-pirazolilo)	220-221
426	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_3	5-(1,3-di-Me-4-Cl-pirazolilo)	264-266

427	*t*-Bu	H	2-Cl	CF_3	5-(1,3-di-Me-4-Cl-pirazolilo)	231-232
428	CH_2CN	H	2-Br-4-Me	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	149-150
429	*i*-Pr	H	2-Me-4-Cl	Cl	2-Cl-Ph	180-181
430	*i*-Pr	H	2-Me-4- Br	Br	2,6 di-Cl-Ph	238-239
431	*i*-Pr	H	2-Cl-4- Me	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	170-171
432	*t*-Bu	H	2-Cl-4- Me	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	167-169
433	Me	H	2-Cl-4- Me	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	162-164
434	H	H	2-Me-4- Br	Br	2-(3-Cl-piridinilo)	235-237
435	Me	H	5-Cl	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	207-208
436	CH_2CN	H	5-Cl	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	178-179
437	Me	H	5-Me	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	166-167
438	CH_2CN	H	5-Me	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	191-192
439	H	H	2-Me-4- Br	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	243-244
440	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	4-pirimidinilo	
441	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_3	4-pirimidinilo	

442	*t*-Bu	H	2-Me	CF_3	4-pirimidinilo	
443	*t*-Bu	H	2-Cl	CF_3	4-pirimidinilo	
444	*i*-Pr	H	2,3-di-Me	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	173-175
445	*t*-Bu	H	2,3-di-Me	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	149-150
446	Me	H	2,3-di-Me	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	164-166
447	H	H	2,3-di-Me	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	201-203
448	H	H	2-Cl-4-Br	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	240-242
449	H	H	2-Cl-4-Me	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	223-225
450	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	4-(5-Cl-pirimidinilo)	
451	*t*-Bu	H	2-Me	CF_3	4-(5-Cl-pirimidinilo)	
452	*t*-Bu	H	2-Cl	CF_3	4-(5-Cl-pirimidinilo)	
453	*c*-Pr	H	2-Cl	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	224-228
454	CH_2CN	H	2-Me-4- Br	Br	2-(3-Cl-piridinilo)	232-234
455	CH_2CN	H	2-Me-4-I	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	221-222
456	Me	H	2,4-	CF_3	2-Cl-Ph	232-233

000428

			di-Cl			
457	Et	H	2,4-di-Cl	CF_3	2-Cl-Ph	247-248
458	*t*-Bu	H	2,4-di-Cl	CF_3	2-Cl-Ph	223-224
459	CH_2CN	H	2,4-di-Cl	CF_3	2-Cl-Ph	229-231
460	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	5-(1-Me-pirirazolilo)	240-241
461	*t*-Bu	H	2-Me	CF_3	5-(1-Me-pirirazolilo)	233-234
462	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_3	5-(1-Me-pirirazolilo)	247-248
463	*t*-Bu	H	2-Cl	CF_3	5-(1-Me-pirirazolilo)	262-263
464	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	4-(2,6-di-Me-Cl-pirirazolilo)	
465	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_3	4-(2,6-di-Me-Cl-pirirazolilo	
466	*t*-Bu	H	2-Me	CF_3	4-(2,6-di-Me-Cl-pirirazolilo	
467	*t*-Bu	H	2-Cl	CF_3	4-(2,6-di-Me-Cl-pirirazolilo	
468	Et	H	2-Me	Cl	2-(3-Cl-	220-221

					piridinilo)	
469	Me	H	2-Me	Cl	2-(3-Cl-piridinilo)	217-218
470	$CH_2C=CH$	H	2,4-di-Br	Cl	2-(3-Cl-piridinilo)	199-201
471	$CH_2C=CH$	H	2-Me-4-Cl	Cl	2-(3-Cl-piridinilo)	219-221
472	H	H	2-Me-4-Cl	Cl	2-(3-Cl-piridinilo)	231-233
473	H	H	2,4-di-Cl	Cl	2-(3-Cl-piridinilo)	245-247
474	$CH_2C=CH$	H	2,4-di-Cl	Cl	2-(3-Cl-piridinilo)	166-168
475	H	H	2-Me	Cl	2-(3-Cl-piridinilo)	243-244
476	H	H	2-Me-4-I	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	241-242
477	CH_2CN	H	2-Me-4-Cl	Br	2-(3-Cl-piridinilo)	225-226
478	$CH_2C=CH$	H	2-Me-4-Br	Cl	2-(3-Cl-piridinilo)	218-220
479	H	H	2-Me-4-Br	Cl	2-(3-Cl-piridinilo)	224-225
480	H	H		Cl	2-(3-Cl-piridinilo)	250-252
481	*i*-Pr	H	2-Me-4-Cl	Cl	2-(3-Me-piridinilo)	228-229
482	Me	H	2-Me-4-Cl	CF_3	2-(3-Me-piridinilo)	226-227
483	*t*-Bu	H	2-Me	CF_3	5-(1-Me-4-	216-217

					Cl-pirazolilo)	
484	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	5-(1-Me-4-Cl-pirazolilo)	220-221
485	*i*-Pr	H	2-Me-4-($HOCH_2$)	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	199-210
486	$CH_2C{=}CH$	H	2-Me-4-Cl	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	199-201
487	*i*-Pr,B es S	H	2-Me-4-Br	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	200-202
488	*i*-Pr	H	2-Me-4-CO^2Me	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	214-217
489	*i*-Pr	H	2-Me-CONHMe	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	168-170
490	$CH(CH_3)Ph$	H	H	CF_3	Me	212-214
491	$CH(CH_3)Ph$	H	H	CF_3	Et	202-203
492	CH_2CH_2N(i-Pr)	H	2-Me	CF_3	2-Cl-Ph	188-190
494	*i*-Pr	H	2-Me-4-Br	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	197-198
495	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2-$CH_2NHC(=O)CF_3$-Ph	*
496	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2-CH_2NH_2-Ph HCl	*
497 (Ej. 6)	*i*-Pr	H	2-Me-4-Cl	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	196-197

498	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2,4-di-Cl-5-$OCH_2C{\equiv}CH$-Ph	246-249
499	*t*-Bu	H	2-Me-4-Cl	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	223-225
500 (Ej.7)	Me	H	2-Me-4-Cl	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	148-150
501	*i*-Pr	H	2,4-di-Br	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	192-193
502	*t*-Bu	H	2,4-di-Br	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	246-247
505	$CH_2CH_2OCH_2CH_2OH$	H	2-Me	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	132-135
506	Me	H	2,4-di-Br	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	162-163
507	$OCH(CH_3)_2$	H	2-Cl	CF_3	2- Cl-Ph	218-219
508	$OCH(CH_3)_2$	H	2-Cl	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	205-206
509	$OCH(CH_3)_2$	H	2-Me	CF_3 C	2-(3-Cl-piridinilo)	210-211
510	$OCH(CH_3)_2$	H	2-Me	CF_3	2-Cl-Ph	196-198
511	*i*-Pr	H	2-Me	CF_3	2-CONHMe-Ph	*
512	Et	H	2,4-di-Br	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	188-189
513	*i*-Pr	H	2,4-di-Cl	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	200-201
514	*t*-Bu	H	2,4-di-Cl	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	170-172
515	Me	H	2,4-	CF_3 C	2-(3-Cl-	155-157

			di-Cl		piridinilo)	
516	Et	H	2,4-di-Cl	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	201-202
517	*t*-Bu	H	2-Me-4-Br	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	247-248
518	Et	H	2-Me-4-Br	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	192-193
519	*i*-Pr	H	2-Me-4- F	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	179-180
520	*i*-Pr	H	2-Me-4-Br	Br	2-(3-Cl-piridinilo)	185-187
521	*i*-Pr	H	2-Me-4- CF_3	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	235-236
522	Et	H	2-Me-4- CF_3	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	216-217
523	*i*-Pr	H	2-Me-4-I	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	188-183
524	*t*-Bu	H	2-Me-4- CF_3	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	148-149
525	Me	H	2-Me-4-Br	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	208-210
526	*i*-Pr	H	2-Br-4-Me	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	127-128
527	*t*-Bu	H	2-Br-4-Me	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	159-160
528	Et	H	2-Br-4-Me	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	224-225
529	Me	H	2-Br-4-Me	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	208-209
530	*i*-Pr	H	2-Me-	Br	2-(3-Cl-	159-161

000433

(Ej.10)			4-Cl		piridinilo)	
531 (Ej.11	Me	H	2-Me-4-Cl	Br	2-(3-Cl-piridinilo)	162-164
532	*t*-Bu	H	2-Me-4-Cl	Br	2-(3-Cl-piridinilo)	159-161
533	*i*-Pr	H	2,4-di-Br	Br	2-(3-Cl-piridinilo)	162-163
534	Me	H	2,4-di-Br	Br	2-(3-Cl-piridinilo)	166-168
535	*t*-Bu	H	2,4-di-Br	Br	2-(3-Cl-piridinilo)	210-212
536	*i*-Pr	H	2,4-di-CL	Br	2-(3-Cl-piridinilo)	188-190
537	Me	H	2,4-di-CL	Br	2-(3-Cl-piridinilo)	179-180
538	Me	H	2-Me-4-Br	Br	2-(3-Cl-piridinilo)	147-149
539	*i*-Pr	H	2-Cl-4-Br	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	200-202
540	*t*-Bu	H	2-Cl-4-Br	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	143-145
541	Me	H	2-Cl-4-Br	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	171-173
542	Me	H	2-Me-4-Br	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	222-223
543 (Ej.8)	*i*-Pr	H	2-Me-4-Cl	Cl	2-(3-Cl-piridinilo)	142-144
544 (Ej.9)	Me	H	2-Me-4-Cl	Cl	2-(3-Cl-piridinilo)	175-177
545	*t*-Bu	H	2-Me-	Cl	2-(3-Cl-	163-165

			4-Cl		piridinilo)	
546	*i*-Pr	H	2-Me-4-Br	Cl	2-(3-Cl-piridinilo)	152-153
547	Me	H	2-Me-4-Br	Cl	2-(3-Cl-piridinilo)	140-141
548	*t*-Bu	H	2-Me-4-Br	Br	2-(3-Cl-piridinilo)	215-221
549	Me	H	2-Me-4-I	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	199-200
550	*i*-Pr	H	2,4-di-Br	Cl	2-(3-Cl-piridinilo)	197-199
551	Me	H	2,4-di-Br	Cl	2-(3-Cl-piridinilo)	188-190
552	*t*-Bu	H	2,4-di-Br	Cl	2-(3-Cl-piridinilo)	194-196
553	Et	H	2,4-di-Br	Cl	2-(3-Cl-piridinilo)	192-194
554	*i*-Pr	H	2,4-di-CL	Cl	2-(3-Cl-piridinilo)	197-199
555	Me	H	2,4-di-CL	Cl	2-(3-Cl-piridinilo)	205-206
556	*t*-Bu	H	2,4-di-CL	Cl	2-(3-Cl-piridinilo)	172-173
557	Et	H	2,4-di-CL	Cl	2-(3-Cl-piridinilo)	206-208
558	Et	H	2-Me-4-Cl	Cl	2-(3-Cl-piridinilo)	199-200
559	Et	H	2-Me-4-Cl	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	163-164
560	Et	H	2-Me-	CF_3	2-(3-Cl-	199-200

			4-I		piridinilo)	
561	*t*-Bu	H	2-Me-4-I	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	242-243
562	Et	H	2-Me-4-Cl	Br	2-(3-Cl-piridinilo)	194-195
563	Me	H	2-Me-4-F	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	213-214
564	Et	H	2-Me-4-F	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	212-213
565	*t*-Bu	H	2-Me-4-F	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	142-143
566	Me	H	2-Me-4-F	Br	2-(3-Cl-piridinilo)	214-215
567	Et	H	2-Me-4-F	Br	2-(3-Cl-piridinilo)	204-205
568	*i*-Pr	H	2-Me-4-F	Br	2-(3-Cl-piridinilo)	206-208
569	Et	H	2-Me-4-Br	Cl	2-(3-Cl-piridinilo)	192-194
570	*i*-Pr	H	2-Me-4-F	Cl	2-(3-Cl-piridinilo)	184-186
571	Me	H	2-Me-4-F	Cl	2-(3-Cl-piridinilo)	180-182
572	Et	H	2-Me-4-F	Cl	2-(3-Cl-piridinilo)	163-165
573	*t*-Bu	H	2-Me-4-Br	Cl	2-(3-Cl-piridinilo)	224-225
574	*t*-Bu	H	2-Me-4-F	Br	2-(3-Cl-piridinilo)	124-125
575	Et	H	2,4-	Br	2-(3-Cl-	196-197

			di-Br		piridinilo)	
576	Me	H	2,4-di-CL	Br	2-(3-Cl-piridinilo)	245-246
577	Et	H	2,4-di-CL	Br	2-(3-Cl-piridinilo)	214-215
578	Et	H	2-Me-4-Br	Br	2-(3-Cl-piridinilo)	194-196
579	Me	H	2-Me-4-I	Br	2-(3-Cl-piridinilo)	229-230
580	*i*-Pr	H	2-Me-4-I	Br	2-(3-Cl-piridinilo)	191-192
581	Me	H	2-Me-4-CF_3	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	249-250
582	Me	H	2-Me-4-I	Cl	2-(3-Cl-piridinilo)	233-235
583	Et	H	2-Me-4-I	Cl	2-(3-Cl-piridinilo)	196-197
584	*i*-Pr	H	2-Me-4-I	Cl	2-(3-Cl-piridinilo)	189-190
585	*t*-Bu	H	2-Me-4-I	Cl	2-(3-Cl-piridinilo)	228-229
586	Me	H	2-Me-4-Cl	I	2-(3-Cl-piridinilo)	208-209
587	*i*-Pr	H	2-Me-4-Cl	I	2-(3-Cl-piridinilo)	183-184
588	H	H	2-Me-4-Cl	I	2-(3-Cl-piridinilo)	228-230
589	Me	H	2-Me-4-Cl	Br	2-Cl-4-F-Ph	250-251
590	H	H	2-Me-	Br	2-Cl-4-F-Ph	229-229

			4-Cl			
591	*i*-Pr	H	2-Me-4-Cl	Br	2-Cl-4-F-Ph	189-190
592	*t*-Bu	H	2-Me-4-Cl	Br	2-Cl-4-F-Ph	247-249
593	*i*-Pr	H	2-Me-4-4NO_2	CF_3	2-Cl-Ph	*
594	Ph	H	2-Me-4-Cl	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	243-244
595	2-Me-Ph	H	2-Me-4-Cl	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	249-251
596	*i*-Pr	H	2-Me-4-F	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	170-172
597	*i*-Pr	H	2-Me-4-F	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	*
598	Me, B es S	H	2-Me	CF_3	2-Cl-Ph	164-167
599	*i*-Pr	H	2-NO_2	CF_3	2-Cl-Ph	*
600	*i*-Pr	H	2-Me-4-Cl	$OCHF_2$	2-Cl-Ph	177-179
601	Me	Me	2,4-di-Br	Cl	2-(3-Cl-piridinilo)	151-152
602	$CH(CH_3)CH_2OCH_3$	H	2,4-di-Br	Cl	2-(3-Cl-piridinilo)	162-163
603	$CH(CH_3)CH_2SCH_3$	H	2,4-di-Br	Cl	2-(3-Cl-piridinilo)	174-175
604	$CH(CH_3)CH_2OH$	H	2,4-di-Br	Cl	2-(3-Cl-piridinilo)	148-149
605	*i*-Pr, R1 es Me	H	2-Me	Br	2-(3-Cl-piridinilo)	223-225
606	*i*-Pr, R1 es	H	2-Me	Cl	2-(3-Cl-	223-225

	Me				piridinilo)	
607	*i*-Pr, R1 es Me	H	2-Me	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	218-219
608	*i*-Pr, B es S	H	2-Me-4-Cl	Br	2-(3-Cl-piridinilo)	231-235
609	$N(CH_3)_2$	H	2,4-di-Br	Cl	2-(3-Cl-piridinilo)	149-151
611	$N(Me)_2$	H	2-Me-4-Cl	Br	2-(3-Cl-piridinilo)	185-188
612	*i*-Pr	H	2-Cl	CF_3	5-(-Me-4-Cl-pirazolilo)	221-222
613	*t*-Bu	H	2-Cl	CF_3	5-(-Me-4-Cl-pirazolilo)	217-218
614	$CH(CH_3)CH_2CO_2Et$	H	2,4-di-Br	Cl	2-(3-Cl-piridinilo)	113-115
615	2-piridinilo	H	2-Me-4-Br	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	244-245
616	2-(3-Me-piridinilo)	H	2-Me-4-Br	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	182-183
619	Me, B es S	H	2-Me-4-Cl	Br	2-(3-Cl-piridinilo)	110-113
620	Me	Me	2-Me-4-Br	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	207-208
621	Et	Et	2-Me-4-Br	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	189-190
622	2-piridinilo	H	2-Me-4-Cl	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	233-234
623	2-(3-Me-piridinilo)	H	2-Me-	CF_3	2-(3-Cl-	202-203

			4-Cl		piridinilo)	
624	Et	Et	2,4-di-CL	Cl	2-(3-Cl-piridinilo)	197-198
625	Me	Me	2,4-di-CL	Cl	2-(3-Cl-piridinilo)	142-143
626	$CH(CH_3)CH_2SCH_3$	H	2,4-di-CL	Cl	2-(3-Cl-piridinilo)	185-186
627	Et	H	2,4-di-Br	Cl	2-(3-Cl-piridinilo)	209-210
628	*i*-Pr	Me	2-Me-4-Br	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	133-135
629	Me	Me	2,4-di-Br	Br	2-(3-Cl-piridinilo)	185-187
630	Et	Et	2,4-di-Br	Br	2-(3-Cl-piridinilo)	204-205
631	$CH(CH_3)CH_2SCH_3$	H	2,4-Di-Br	Br	2-(3-Cl-piridinilo)	178-179
632	Et	Et	2-Me-4-Cl	$OCHF_2$	2-(3-Cl-piridinilo)	209-211
633	*i*-Pr	H	2-Me-4-Cl	$OCHF_2$	2-(3-Cl-piridinilo)	179-181
634	Me	H	2-Me-4-Br	$OCHF_2$	2-(3-Cl-piridinilo)	190-192
635	Et	H	2-Me-4-Cl	OEt	2-Cl-Ph	163-165
636	*i*-Pr	H	2-Me-4-Cl	OEt	2-Cl-Ph	173-175
637	Me	H	2-Me-4-Br	OEt	2-Cl-Ph	155-158
638	Et	Me	2,4-	Br	2-(3-Cl-	181-183

			di-Br		piridinilo)	
639	Et	Me	2,4-di-CL	Cl	2-(3-Cl-piridinilo)	162-163
640	Et	Me	2-Me-4-Br	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	174-175
641	Me	Me	2,4-di-CL	Br	2-(3-Cl-piridinilo)	216-218
642	Et	Et	2,4-di-CL	Br	2-(3-Cl-piridinilo)	190-191
643	$CH(CH_3)CH_2SCH_3$	H	2,4-di-CL	Br	2-(3-Cl-piridinilo)	182-183
644	Et	Me	2,4-di-CL	Br	2-(3-Cl-piridinilo)	165-167
645	Et	H	2-Me-4-F	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	*
646	Me	Me	2-Me-4-F	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	*
647	$CH_2CH=CH_2$	H	2-Me-4-F	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	*
648	*n*-Pr	H	2-Me-4-F	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	*
649	$CH(CH_3)CH_2SCH_3$	H	2-Me-4-F	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	*
650	Me	H	2-Me-4-F	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	*
651	t-Bu	H	2-Me-4-F	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	*
652	$CH_2CH_2N(Me)_2$	H	2-Me-4-F	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	193-195
653	$CH_2CH_2N(Me)_3^+I^-$	H	2-Me-	CF_3	2-(3-Cl-	>250

941

			4-F		piridinilo)	
655	*i*-Pr, R^1 es Me	H	2,4-di-CL	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	146-148
656	*i*-Pr, R^1 es Me	H	2,4-di-Br	Br	2-(3-Cl-piridinilo)	162-164
657	*i*-Pr, R^1 es Me	H	2,4-di-CL	Br	2-(3-Cl-piridinilo)	208-209
658	Et	H	2-Me-4-Cl	OCH_2CF_3	2-Cl-Ph	184-186
659	*i*-Pr	H	2-Me-4-Cl	OCH_2CF_3	2-Cl-Ph	196-198
660	Me	H	2-Me-4-Br	OCH_2CF_3	2-Cl-Ph	220-223
661	*i*-Pr, R^1 es Me	H	2-Me-4-F	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	*
662	H	H	2-Me-4-Cl	Br	2-(3-Cl-piridinilo)	240-242
663	*n*-Pr	*n*-Pr	2-Me-4-Br	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	201-202
664	*n*-Pr	H	2-Me-4-Br	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	188-190
665	Et	H	2-Cl	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	242-243
666	*n*-Pr	*n*-Pr	2,4-di-CL	Cl	2-(3-Cl-piridinilo)	242-243
667	*n*-Pr	H	2,4-di-CL	Cl	2-(3-Cl-piridinilo)	218-219
668	$CH_2CO_2CH_2CH_3$	Me	2-Me-4-Br	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	227-228
669	$CH_2CO_2CH_2CH_3$	Me	2,4-	Br	2-(3-Cl-	176-177

			di-CL		piridinilo)	
670	$CH_2CO_2CH_2CH_3$	Me	2,4-di-Br	Cl	2-(3-Cl-piridinilo)	198-199
671	$CH_2CO_2CH_3$	H	2,4-di-Br	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	141-142
672	*i*-Pr, R^1 es Me	H	2,4-di-CL	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	136-137
673	Me	Me	2,4-di-CL	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	225-227
674	Et	Et	2,4-di-CL	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	228-229
675	$CH_2CO_2CH_2CH_3$	Me	2,4-di-CL	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	219-220
676	Me	H	2-Me-4-Cl	CF_3	5-(1-Me-4-Cl-pirazolilo)	239-241
677	*i*-Pr	H	2-Me-4-Cl	CF_3	5-(1-Me-4-Cl-pirazolilo)	252-254
678	*i*-Pr	H	2-Me-4-Br	OEt	2-(3-Cl-piridinilo)	208-211
679	Me	H	2-Me-4-Br	OEt	2-(3-Cl-piridinilo)	212-215
680	*i*-Pr	H	2-Me-4-Cl	OEt	2-(3-Cl-piridinilo)	191-193
681	Et	H	2-Me-4-Cl	OEt	2-(3-Cl-piridinilo)	207-209
682	*i*-Pr	H	2-Me-4-Br	OCH_2CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	213-215
683	Me	H	2-Me-	OCH_2C	2-(3-Cl-	260-208

			4-Br	F_3	piridinilo)	
684	*i*-Pr	H	2-Me-4-Cl	OCH_2CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	221-213
685	Et	H	2-Me-4-Cl	OCH_2CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	205-207
686 (Ej 12)	Me	H	2-Me-4-Cl	OCH_2CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	195-197
687	Et	H	2-Me-4-Br	OCH_2CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	208-211
688	*t*-Bu	H	2-Me-4-Br	OCH_2CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	213-216
689	*i*-Pr	H	2-Me-4-Br	CF_3	5-(1-Me-4-Cl-pirazolilo)	256-258
690	*t*-Bu	H	2-Me-4-Br	CF_3	5-(1-Me-4-Cl-pirazolilo)	254-256
691	Me	Me	2,4-di-Br	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	228-229
692	*i*-Pr	H	2-Me-4-Cl	OCH_2CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	189-192
693	Et	H	2-Me-4-Cl	OCH_2CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	189-192
694	Me	H	2-Me-4-Cl	OCH_2CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	162-165
695	*i*-Pr	H	2-Me-4-Br	OCH_2CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	185-188
696	Et	H	2-Me-4-Br	OCH_2CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	195-198
697	Me	H	2-Me-	OCH_2C	2-(3-Cl-	164-167

			4-Br	F_3	piridinilo)	
698	Me	Me	2-Cl-4-Br	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	238-239
699	Et	Me	2-Cl-4-Br	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	216-217
700	H	H	H	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	
701	Et	H	2-Me-4-Br	CF_3	5-(1-Me-4-Cl-pirazolilo)	249-251
702	*i*-Pr	H	2,4-di-Cl	OCH_2CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	232-235
703	Me	H	2,4-di-Cl	OCH_2CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	192-195
704	Me	Me	2,4-di-Cl	OCH_2CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	132-135
705	*i*-Pr	H	2,4-di-Br	OCH_2CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	225-227
706	Me	H	2,4-di-Br	OCH_2CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	206-208
707	Me	Me	2,4-di-Br	OCH_2CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	175-177
708	Me	H	2-Cl-4-Br	Br	2-(3-Cl-piridinilo)	226-227
709	Me	Me	2-Cl-4-Br	Br	2-(3-Cl-piridinilo)	237-238
710	Me	H	2-Cl-4-Br	Cl	2-(3-Cl-piridinilo)	228-229
711	Me	Me	2-Cl-4-Br	CL	2-(3-Cl-piridinilo)	236-237

712	$CH_2C(Me)_2CH_2N-(Me)_2$	H	2-Me	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	197-200
713	Me	H	2-Me-4-Br	CF_3	5-(1-Me-4-Cl-pirazolilo)	242-244
714	Et	H	2-Me-4-Cl	CF_3	5-(1-Me-4-Cl-pirazolilo)	252-254
715	*t*-Bu	H	2-Me-4-Cl	CF_3	5-(1-Me-4-Cl-pirazolilo)	259-260
716	*i*-Pr	H	2,4-di-Cl	$OCBrF^2$	2-(3-Cl-piridinilo)	220-222
717	Me	H	2,4-di-Cl	$OCBrF^2$	2-(3-Cl-piridinilo)	188-191
718	Me	Me	2,4-di-Cl	$OCBrF^2$	2-(3-Cl-piridinilo)	203-205
719	Me	H	2-Me-4-Cl	$OCHF_2$	2-(3-Cl-piridinilo)	210-212
720	*i*-Pr	H	2-Me-4-Cl	$OCBrF^2$	2-(3-Cl-piridinilo)	194-196
721	Me	H	2-Me-4-Cl	$OCBrF^2$	2-(3-Cl-piridinilo)	181-183
722	Me	H	3,4-di-F	Cl	2-(3-Cl-piridinilo)	202-203
723	Me	Me	3,4-di-F	Cl	2-(3-Cl-piridinilo)	251-252
724	Me	Me	2-Me-4-F	Cl	2-(3-Cl-piridinilo)	242-243
725	Me	Me	2-Cl-		2-(3-Cl-	245-246

			4-F		piridinilo)	
726	Me	H	2-Cl-4-F		2-(3-Cl-piridinilo)	217-218
727	*i*-Pr	H	2-Cl-4-F		2-(3-Cl-piridinilo)	168-169
728	Me	Me	2-Cl-4-F	Cl	2-(3-Cl-piridinilo)	239-240
729	Me	H	2-Cl-4-F	Cl	2-(3-Cl-piridinilo)	248-249
730	*i*-Pr	H	2-Cl-4-F	Cl	2-(3-Cl-piridinilo)	169-170
731	Me	Me	2-Cl-4-F	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	215-216
732	Me	H	2-Cl-4-F	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	219-220
733	Me	Me	2-Br-4-F	Br	2-(3-Cl-piridinilo)	235-236
734	Me	Me	2-Br-4-F	Br	2-(3-Cl-piridinilo)	238-239
735	*i*-Pr	H	2-Br-4-F	Br	2-(3-Cl-piridinilo)	236-237
736	Me	Me	2-Br-4-F	Cl	2-(3-Cl-piridinilo)	246-247
737	Me	H	2-Br-4-F	Cl	2-(3-Cl-piridinilo)	233-234
738	*i*-Pr	H	2-Br-4-F	Cl	2-(3-Cl-piridinilo)	153-154
739	*i*-Pr	H	2-Me-4-Cl	$OCHMe_2$	2-(3-Cl-piridinilo)	208-210
740	Me	H	2-Me-	OCHM	2-(3-Cl-	207-210

			4-Cl	e_2	piridinilo)	
741	*i*-Pr	H	2,4-di-Cl	OCHMe_2	2-(3-Cl-piridinilo)	187-191
742	Me	H	2,4-di-Cl	OCHMe_2	2-(3-Cl-piridinilo)	*
743	Me	Me	2-Br-4-F	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	191-192
744	Me	H	2-Br-4-F	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	228-229
745	*i*-Pr	H	2-Br-4-F	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	224-226
746	Me	Me	2-Br-4-Cl	Br	2-(3-Cl-piridinilo)	188-189
747	Me	H	2-Br-4-Cl	Br	2-(3-Cl-piridinilo)	248-249
748	*i*-Pr	H	2-Br-4-Cl	Br	2-(3-Cl-piridinilo)	252-253
749	Me	Me	2-Br-4-Cl	Cl	2-(3-Cl-piridinilo)	147-148
750	Me	H	2-Br-4-Cl	Cl	2-(3-Cl-piridinilo)	249-250
751	*i*-Pr	H	2-Br-4-Cl	Cl	2-(3-Cl-piridinilo)	239-240
752	Me	Me	2-Br-4-Cl	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	200-201
753	Me	Me	2-Br-4-Cl	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	158-159
754	*i*-Pr	H	2-Br-4-Cl	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	250-250
755	Me	Me	2-Me-	Cl	2-(3-Cl-	232-233

000448

			4-Cl		piridinilo)	
756	Me	H	2-CF_3	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	218-220
757	*i*-Pr	H	2-CF_3	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	242-246
758	Me	Me	2-CF_3	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	239-244
759	Me	Me	2-Me-4-Cl	Br	2-(3-Cl-piridinilo)	210-211
760	Me	Me	2,4-di-Me	Cl	2-(3-Cl-piridinilo)	223-224
761	Me	Me	2,4-di-Me	Br	2-(3-Cl-piridinilo)	240-241
762	Me	H	2-F	Br	2-(3-Cl-piridinilo)	215-216
763	*i*-Pr	H	2-F	Br	2-(3-Cl-piridinilo)	213-215
764	*i*-Pr	H	2-CF_3-4-Cl	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	254-256
765	Me	Me	2-CF_3-4-Cl	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	229-231
766	Me	H	2-CF_3-4-Cl	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	235-237
667	Me	H	2,4-di-Cl	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo) ,R8 es Cl	225-226
768	*i*-Pr	H	2,4-di-Cl	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo) ,R8 es Cl	230-232
769	Me	Me	2,4-	CF_3	2-(3-Cl-	194-196

			di-Cl		piridinilo) ,R8 es Cl	
770	*i*-Pr	H	2-Me-4-Cl	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	255-257
771	Me	H	2,4-di-F	Br	2-(3-Cl-piridinilo)	197-198
772	Me	Me	2,4-di-F	Br	2-(3-Cl-piridinilo)	218-222
773	Me	H	2-F	Cl	2-(3-Cl-piridinilo)	185-187
774	Me	H	2-F-4-Cl	Br	2-(3-Cl-piridinilo)	203-204
775	Me	Me	2-F-4-Cl	Br	2-(3-Cl-piridinilo)	226-227
776	*i*-Pr	H	2-F-4-Cl	Br	2-(3-Cl-piridinilo)	207-208
777	Me	H	2-F-4-Cl	Cl	2-(3-Cl-piridinilo)	211-212
778	Me	Me	2-F-4-Cl	Cl	2-(3-Cl-piridinilo)	237-238
779	*i*-Pr	H	2-Me-4CN	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	*
780	H	H	2-F-4-Cl	Cl	2-(3-Cl-piridinilo)	116-117
781	Me	H	2,4-di-F	Cl	2-(3-Cl-piridinilo)	159-160
782	Me	Me	2,4-di-F	Cl	2-(3-Cl-piridinilo)	225-226
783	*i*-Pr	H	2,4-di-F	Cl	2-(3-Cl-piridinilo)	201-202

784	H	H	2,4-di-F	Cl	2-(3-Cl-piridinilo)	128-129
785	Et	H	2-F-4-Cl	CF_3	5-(1-CH_2CF_3-pirazolilo)	172-174
786	Me	H	2-F-4-Cl	CF_3	5-(1-CH_2CF_3-pirazolilo)	192-194
787	Me	H	2,4-di-Cl	F	2-(3-Cl-piridinilo)	*
788	Me	H	2F	OCH_2CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	202-203
789	Me	Me	2F	OCH_2CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	178-179
790	*i*-Pr	H	2F	OCH_2CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	161-162
791	Me	H	2F-4-Br	Br	2-(3-Cl-piridinilo)	209-210
792	Me	Me	2F-4-Br	Br	2-(3-Cl-piridinilo)	225-226
793	*i*-Pr	H	2F-4-Br	Br	2-(3-Cl-piridinilo)	208-209
794	Me	H	2F-4-Br	Cl	2-(3-Cl-piridinilo)	209-210
795	Me	Me	2F-4-Br	Cl	2-(3-Cl-piridinilo)	244-245
796	Me	H	2F-4-Br	Cl	2-(3-Cl-piridinilo)	207-208
797	Me	H	2F-4-Br	OCH_2CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	210-211

798	Me	Me	2F-4-Br	OCH_2CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	204-206
799	*i*-Pr	H	2,4-di-Cl	CF_3	3-(4-Cl-5-Me-isoxazolilo)	204-205
800	Me	H	2,4-di-Cl	CF_3	3-(4-Cl-5-Me-isoxazolilo)	131-132
801	*i*-Pr	H	2-Me-4-Cl	CF_3	3-(4-Cl-5-Me-isoxazolilo)	188-189
802	Me	H	2-Me-4-Cl	CF_3	3-(4-Cl-5-Me-isoxazolilo)	210-211
803	*i*-Pr	H	2,4-di-Cl	CF_3	3-(4-Cl-isoxazolilo)	212-213
804	*i*-Pr	H	2-Me-4-Cl	CF_3	3-(4-Cl-isoxazolilo)	232
805	Me	H	2-Me-4-Cl	CF_3	3-(4-Cl-isoxazolilo)	190-191
806	Me	H	2,4-di-Cl	CF_3	3-(4-Cl-isoxazolilo)	209-210
807	*i*-Pr	H	4-Cl	CF_3	3-(4-Cl-isoxazolilo)	241-242
808	*i*-Pr	H	2,4-di-Cl	CF_3	5-(1-CH_2CF_3-pirazolilo)	212-214
809	Me	H	2,4-di-Cl	F	2-(3-Cl-piridinilo)	*
810	*i*-Pr	H	2,4-di-Cl	F	2-(3-Cl-piridinilo)	*
811	Me	Me	2,4-	F	2-(3-Cl-	*

			di-Cl		piridinilo)	
812	H	H	2-Me-4-Cl	F	2-(3-Cl-piridinilo)	*
813	*i*-Pr	H	2-Me-4-Cl	F	2-(3-Cl-piridinilo)	*
814	Me	H	2-Me-4-Cl	F	2-(3-Cl-piridinilo)	*
815	Me	Me	2-Me-4-Cl	F	2-(3-Cl-piridinilo)	*
816	Me	H	2,4-di-Cl	CF_3	5-(1-Me-4-Cl-pirazolilo)	242-244
817	Et	H	2,4-di-Cl	CF_3	5-(1-Me-4-Cl-pirazolilo)	266-268
818	*i*-Pr	H	2,4-di-Cl	CF_3	5-(1-Me-4-Cl-pirazolilo)	241-243
819	Me	Me	2,4-di-Cl	CF_3	5-(1-Me-4-Cl-pirazolilo)	202-204
820	*t*-Bu	H	2,4-di-Cl	CF_3	5-(1-Me-4-Cl-pirazolilo)	128-131
821	Me	H	2,4-di-Cl	CF_3	2-(3-Cl-piridinilo)	*
822	H	H	2F-4-Br	Br	2-(3-Cl-piridinilo)	151-152
823	H	H	2-Cl-4-F	Cl	2-(3-Cl-piridinilo)	133-134

824	Me	H	2,4-di-F	F	2-(3-Cl-piridinilo)	166-167
825	H	H	2F-4-Br	Cl	2-(3-Cl-piridinilo)	148-149
826	H	H	2-Br-4-Cl	Br	2-(3-Cl-piridinilo)	134-136
827	Me	Me	2,4-di-F	F	2-(3-Cl-piridinilo)	211-212
828	H	H	2,4-di-F	F	2-(3-Cl-piridinilo)	115-117
829	*i*-Pr	H	2,4-di-F	F	2-(3-Cl-piridinilo)	157-158
830	*i*-Pr	H	2-Cl-4-I	Cl	2-(3-Cl-piridinilo)	192-195
831	*i*-Pr	H	2,4-di-Cl	OCH_3	2-(3-Cl-piridinilo)	191-194
832	Me	H	2,4-di-Cl	OCH_3	2-(3-Cl-piridinilo)	143-145
833	Me	H	2-Me-4-Cl	Br	2-(3-Cl-5-Br-piridinilo)	216-219
834	Me	H	2-F	F	2-(3-Cl-piridinilo)	217-218
835	Me	H	2-Cl-4-F	F	2-(3-Cl-piridinilo)	207-208
836	Me	Me	2-Cl-4-F	F	2-(3-Cl-piridinilo)	221-222
837	*i*-Pr	H	2-Cl-4-F	F	2-(3-Cl-piridinilo)	166-167
838	H	H	2-Cl-	F	2-(3-Cl-	133-134

			4-F		piridinilo)	
839	Me	H	2-F-4-I	Br	2-(3-Cl-piridinilo)	216-217
840	Me	Me	2-F-4-I	Br	2-(3-Cl-piridinilo)	218-219
841	*i*-Pr	H	2-F-4-I	Br	2-(3-Cl-piridinilo)	217-218
842	H	H	2,4-di-F	Br	2-(3-Cl-piridinilo)	178-179
843	Me	H	2-I-4-F	F	2-(3-Cl-piridinilo)	217-218
844	Me	Me	2-I-4-F	F	2-(3-Cl-piridinilo)	238-239
845	H	H	2-Me-4-Cl	CF_3	2-(3-F-piridinilo)	*
846	Me	H	2-Me-4-Cl	CF_3	2-(3-F-piridinilo)	*
847	Me	Me	2-Me-4-Cl	CF_3	2-(3-F-piridinilo)	*
848	*i*-Pr	H	2-Me-4-Cl	CF_3	2-(3-F-piridinilo)	*
849	H	H	2,4-di-Cl	CF_3	2-(3-F-piridinilo)	*
850	Me	Me	2,4-di-Cl	CF_3	2-(3-F-piridinilo)	*
851	*i*-Pr	H	2,4-di-Cl	CF_3	2-(3-F-piridinilo)	*
852	H	H	2,4-di-Cl	Br	2-(3-F-piridinilo)	*
853	Me	H	2,4-	Br	2-(3-F-	*

			di-Cl		piridinilo)	
854	Me	Me	2,4-di-Cl	Br	2-(3-F-piridinilo)	*
855	*i*-Pr	H	2,4-di-Cl	Br	2-(3-F-piridinilo)	*
856	H	H	2-Me-4-Cl	Br	2-(3-F-piridinilo)	*
857	Me	H	2-Me-4-Cl	Br	2-(3-F-piridinilo)	*
858	Me	Me	2-Me-4-Cl	Br	2-(3-F-piridinilo)	*
859	*i*-Pr	H	2-Me-4-Cl	Br	2-(3-F-piridinilo)	*
860	Me	H	2,4-di-Cl	CF_3	5-(1-CH_2CF_3-4-Cl-pirazolilo)	181-183

* ver Tabla de Índice B para ^{1}H RMN

Compuestos	datos ^{1}H RMN (solución $CDCl_3$ a menos que se indique otra cosa)[a]
191	(DMSO-d_6) δ 1,03 (d, 6H), 2,18 (s, 3H), 3,92 (m, 1H), 7,22-7,30 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,62(dd, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,15 (dd, 1H), 8,55 (dd, 1H), 10,34 (s, 1H).
224	(DMSO-d_6) δ 1,01 (d, 6H), 2,16 (s, 3H), 3,92 (m, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,96 (m, 1H), 8,37 (s, 2H), 10,42 (s, 1H).
248	(DMSO-d_6) δ 1,04 (d, 6H), 4,0 (m, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,5 (m, 1H), 7,6 (m, 1H), 7,78 (d, 2H), 8,0 (d, 2H), 8,2 (d, 1H), 10,7 (bs, 1H).
249	(DMSO-D_6) δ 1,16 (d, 6H), 4,1 (M, 1H), 5,9 (d, 1H), 7,1 (m, 1H), 7,2 (m, 3H), 7,69 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 10,45 (s, 1H).
250	(DMSO-d_6) δ 1,0 (d, 6H), 3,9 (m, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,6 (m, 1H), 7,8 (m, 2H), 8,0 (d, 1H), 8,1 (d, 1H), 8,3 (s, 1H), 10,6 (s, 1H).

251 (DMSO-D_6) δ 1,0 (d, 6H), 4,0 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 7,43 (M, 2H), 7,5 (m, 4H), 7,66 (m, 2H), 10,6 (s, 1H).

254 (DMSO-D_6) δ 1,02 (d, 6H), 2,18 (s, 3H), 3,9-4,0 (m, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,8-7,9 (m, 2H), 8, 0 (d, 2H), 8,3 (s, 1H), 10,3 (s, 1H).

255 (DMSO-D_6) δ 1,02 (d, 6H), 2,18 (S, 3H), 3,9-4,0 (m, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,8-7,9 (m, 2H), 8,0 (d, 2H), 8,3 (s, 1H), 10,3 (s, 1H).

256 (DMSO-d_6) δ 1,04 (d, 6H), 4,0 (m, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,9 (m, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,2 (m, 1H), 10,7 (bs, 1H).

271 (DMSO-D_6) δ 1,0 (d, 6H), 2,01 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 3,9 (m, 1H), 7,3 (m, 2H), 7,3-7,4 (m, 1H), 7,8-7,9 (s, 1H), 7,9-8,0 (m, 2H), 8,1-8,2 (s, 1H), 10,3-10,4 (s, 1H).

280 (DMSO-D_6) δ 1,21 (d, 6H), 2,24 (s, 3H), 4,1-4,3 (m, 1H), 5,9 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,1-7,6

(m, 7H), 7, 78 (s, 1H), 10,0 (br s, 1H).

281 (DMSO-D_6) δ 1,03 (d, 6H), 1,94 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 3,9-4,0 (m, 1H), 7,1-7,4 (m, 8H), 7,8 (s, 1H), 7,9-8,0 (d, 1H), 10,0 (s, 1H).

282 (DMSO-D_6) δ 1,04 (d, 6H), 2,18 (s, 3H), 3,9-4,0 (m, 1H), 7,2-7,4 (m, 6H), 7,4-7,6 (m, 2H), 7,9 (s, 1H), 7,9-8,0 (d, 1H), 10,1 (br s, 1H).

285 δ 1,20 (d, 6H), 2,19 (s, 3H), 4,2 (m, 1H), 5,9-6,0 (d, 1H), 7,1-7,5 (m, 8H), 10,4-10,5 (s, 1H).

321 (DMSO-D_6) δ 1,03 (d, 6H), 2,18 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,9-4,0 (m, 1H), 7,2-7,3 (m, 2H), 7,3-7,4 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,9 (d, 1H), 8,0 (amplio, 1H), 8,1 (dd, 1H), 8,3 (d, 1H), 10,3 (s, 1H).

405 δ 2,57 (t, 2H), 3,57 (q, 2H), 6,25 (t, 1H), 7,18-7,53 (m, 8H), 9,17 (s, 1H),

406 δ 1,23 (d, 6H), 4,13 (m, 1H), 5,92 (d, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,39 (s, 1H) 7,42 (m, 2H), 7,92 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 10,23 (br s, 1H).

409 δ 1,13 (d, 6H), 4,15 (m, 1H), 5,99 (d, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 10,2 (br s, 1H).

495 δ 1,22 (d, 6H), 2,18 (s, 3H), 4,15 (m, 1H), 4,37 (s, 1H), 5,91 (d, 1H), 7,20 (m, 4H), 7,30 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 10,23 (s, 1H).

496 (DMSO-D_6) δ 1,05 (d, 6H), 2,15 (s, 3H), 3,74 (s, 2H), 3,93 (m, 1H), 7,26- 7,70 (m, 8H), 8,05 (s, 1H), 8,35 (br s, 2H), 1,45 (s, 1H).

511 δ 1,20 (D, 6H), 2,01 (s, 3H), 2,72 (d, 3H), 4,13 (m, 1H), 6,01 (d, 1H), 6,45 (s, 1H), 7,17 (m, 5H), 7,51 (m, 2H), 7,63 (m, 1H), 10,41 (s, 1H).

593 (DMSO-d_6) δ 1,04 (d, 6H), 2,32 (s, 3H), 3,91 (m, 1H), 7,44-7,64 (m, 4H), 7,77 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 10,6 (s, 1H).

597 (DMSO-d_6) δ 1,03 (d, 6H), 3,88 (m, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,22 (d,

1H), 8,48-8,57 (m, 3H), 10,95 (s, 1H).

599 δ 1,24 (d, 6H), 4,22 (m, 1H), 5,98 (br d, 1H), 7,30-7,55 (m, 6H), 7,78 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 11,15 (s, 1H).

645 δ 1,30 (t, 3H), 2,32 (s, 3H), 3,55 (q, 2H), 6,23 (br t, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,20 (aparente s, 2H), 8,52 (d, 1H), 10,92 (s, 1H).

646 δ 2,21 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 7,42 (m, 2H), 7,92 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 9,92 (br s, 1H).

647 δ 2,32 (s, 3H), 4,02 (t, 2H), 5,18-5,30 (m, 2H), 5,82-5,98 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,50 (br t, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 11,12 (br s, 1H).

648 δ 0,91 (t, 3H), 1,63 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 3,40 (q, 2H), 6,83 (br t, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 11,03 (s, 1H).

649 δ 1,38 (d, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,35 (s, 3H),

2,72 (m, 2H), 4,38 (m, 1H), 6,93 (br d, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 10,93 (s, 1H).

650 (DMSO-d_6) δ 2,32 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 7,63 (m, 2H), 7,78 (br s, 1H), 8,18 (br s, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,27 (br s, 1H), 8,58 (m, 2H).

651 (DMSO-d_6) δ 1,25 (s, 9H), 2,31 (s, 3H), 7,64 (dd, IM, 7,79 (s, 1H), 8,03 (br S, 2H), 8,22 (d, 1H), 8,28 (S, 1H), 8,54 (d, 1H), 10,62 (s, 1H).

661 δ 2,33 (s, 3H), 2,75 (br s, 6H), 6,9 (br s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,19 (br s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 10,70 (br s, 1H).

742 δ 1,39 (d, 6H), 2,81 (d, 3H), 4,95 (m, 1H), 6,59 (S, 1H), 6,62 (q, 1R), 7,12 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,26 (t, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 9,56 (br s, 1H).

779 δ 1,24 (d, 6H), 2,22 (s, 3H), 4,20 (m, 1H), 6,10 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,55

(s, 2H), 7,87 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 10,7 (s, 1H).

787 δ 2,91 (d, 3H), 6,3 (m, 1H), 6,77 (d, 1H), 7,3 (oscuro, 1H), 7,3-7,4 (m, 2H), 7,8-7,9 (d, 1H), 8,5 (d, 1H), 9,6-9,7 (br s, 1H).

809 (DMSO-d_6) δ 7,1 (d, 1H), 7,5-7,7 (m, 3H), 7,8 (m, 2H), 8,1-8,2 (d, 1H), 8,5 (d, 1H), 10,5 (br s, 1H).

810 (DMSO-d_6) δ 1,03 (d, 6H), 3,9 (m, 1H), 7,1 (d, 1H), 7,4-7,5 (d, 1H), 7,6 (dd, 1H), 7,8 (d, 1H), 8,2 (d, 1H), 8,2 (m, 1H), 8,5 (d, 1H), 10,5 (br s, 1H).

811 δ 2,78 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 6,9 (d, 1H), 7,1 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,3-7,4 (dd, 1H), 7,8-,9 (d, 1H), 8,5 (d, 1H), 9,8 (br s, 1H).

812 δ 2,18 (s, 3H), 5,7 (br s, 1H), 6,2 (br s, 1H), 6,7 (d, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,3- 7,4 (dd, 1H), 7,8-7,9 (d, 1H), 8,4-8,5 (d, 1H), 10,0 (br s, 1H).

813 δ 1,23 (d, 6H), 2,19 (s, 3H), 4,2 (m, 2H), 5,9 (br s, 1H), 6,7 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,26

000463

(oscuro, 1H), 7,3-7,4 (dd, 1H), 7,8-7,9 (d, 1H), 8,4-8,5 (d, 1H), 10,1 (br s, 1H).

814 δ 2,20 (s, 3H), 2,96 (d, 3H), 6,1 (br s, 1H), 6,65 (d, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,26 (oscuro, 1H), 7,3-7,4 (dd, 1H), 7,8-7,9 (d, 1H), 8,4-8,5 (d, 1H), 10,1 (br S, 1H).

815 δ 2,06 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 6,9 (d, 1H), 7,0 (s, 1H), 7,1 (s, 1H), 7,3-7,4 (dd, 1H), 7,8-7,9 (d, 1H), 8,4-8,5 (d, 1H), 9,7-9,8 (br s, 1H).

821 (DMSO-D_6) δ 2,65 (d, 3H), 7,52 (d, 1H), 7,6-7,8 (m, 2H), 7,9 (d, 1H), 8,0-8,1 (t, 1H), 8,3-8,4 (M, 1H), 8,4 (d, 1H), 10,7 (br s, 1H).

845 (DMSO-d_6) δ 2,18 (s, 3H), 7,41 (d, 1H), 7,5 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,8 (s, 1H), 8,0-8,1 (t, 1H), 8,4 (d, 1H), 10,4-10,5 (br s, 1H).

846 (DMSO-D_6) δ 2,18 (s, 3H), 2,66 (d, 3H), 7,35 (D, 1H), 7,49 (D, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,7-7,8 (m, 1H), 8,0-8, 1 (t, 1H), 8,3 (m, 1H), 8,4 (d, 1H), 10,4- 10,5 (br s, 1H).

847 δ 2,00 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 6, 99 (d, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,4-7,5 (m, 1H), 7,5-7,6 (t, 1H), 7,76 (d, 1H), 8,4 (d, 1H), 10,4-10,5 (br s, 1H).

848 (DMSO-d_6) δ 1,02 (d, 6H), 2,19 (s, 3H), 3,9 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,0 (t, 1H), 8,1 (d, 1H), 8,4 (d, 1H), 10,4 (br s, 1H).

849 (DMSO-d_6) δ 7,56 (d, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,7-7,8 (m, 2H), 7,9 (m, 2H), 8,0- 8,1 (t, 1H), 8,4 (d, 1H), 10,6-10,7 (br s, 1H).

850 δ 2,79 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 7,09 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,4-7,5 (m, 1H), 7,5-7,6 (t, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,4 (d, 1H), 10,5 (br s, 1H),

851 (DMSO-d_6) δ 1,01 (d, 6H), 3,9 (m, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,8 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,0 (t, 1H), 8,2-8,3 (d, 1H), 8,4 (d, 1H), 10,6-10,7 (br s, 1H).

852 (DMSO-d_6) δ 7-39 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,4-7,5 (M, 1H), 7,8 (s, 1H), 7,85 (D, 1H), 8,0 (t, 1H), 8,4 (d, 1H), 10,5 (BR S, 1H).

853 (DMSO-D_6) δ 2,66 (d, 3H), 7,40 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,6-7,7 (m, 1H), 7,84 (d, 1H), 8,0 (t, 1H), 8, 3-8,4 (m, 1H), 8,4 (d, 1H), 10,5-10,6 (br s, 1H).

854 δ 2,80 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 7,10 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,5-7,6 (t, 1H), 8,4 (d, 1H), 9,5 (br s, 1H).

855 (DMSO-D_6) δ 1,02 (d, 6H), 3,9 (m, 1H), 7,45 (aparente s, 2H), 7,6-7,7 (m, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,9-8,0 (t, 1H), 8,2 (D, 1H), 8,36 (d, 1H), 10,5 (br s, 1H).

856 (IDMSO-D_6) δ 2,17 (S, 3H), 7,33 (s, 1h), 7,4 (d, 1H), 7,5 (m, 2H), 7,6-7,7 (m, 1H), 7,9 (s, 1H), 8,0 (t, 1H), 8,4 (d, 1H), 10,3 (br s, 1H).

857 (DMSO-D_6) δ 2,17 (s, 3H), 2,67 (d, 3H), 7,3-7,4 (m, 2H), 7,5 (d, 1H), 7,6- 7,7 (m, 1H), 8,0 (t, 1H), 8, 2-8,3 (m, 1H), 8,4 (d, 1H), 10,3 (br s, 1H).

858 δ 2,08 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 6,99 (d, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,5-7,6 (t, 1H), 8,3-8,4 (d, 1H), 9,8

(br s, 1H).

859 (DMSO-D_6) δ 1,03 (d, 6H), 2,17 (s, 3H), 3,9 (m, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,5 (d, 1H), 7,6-7,7 (m, 1H), 7,9-8,0 (t, 1H), 8,1 (d, 1H), 8,3-8,4 (d, 1H), 10,2-10,3 (br s, 1H).

[a]Los datos ^{1}H RMN están en ppm campo abajo del tetrametilsilano, los acoples de designan mediante (s)-sencillo, (d)-dobleta, (t)-tripleta, (q)-cuartteta, (m)-múltipple, (dd)-doble dobleta, (dt) -doble de tripleta, (br s)-amplio sencillo.

EJEMPLOS BIOLÓGICOS DE LA INVENCIÓN

ENSAYO A

Para evaluar el control de la caída del gusano guerrero (Spodoptera Frugiperda) la unidad de ensayo consistió de un pequeño contenedor abierto con una planta de maíz en su interior de 4-5 días (maíz). Esta fue pre-infestada con larvas de 10-15 días de nacida sobre una pieza de

dieta de insecto mediante el uso de un núcleo de sacamuestras para remover un tapón de una hoja de la dieta de insecto habitual que tiene muchas larvas creciendo en esta y transfieren el tapón que contiene la larva y la dieta a la unidad de ensayo. La larva movida sobre la planta de ensayo así como el tapón de dieta son secados.

Los compuestos se formularon utilizando una solución que contiene 10% acetona, 90% de agua y 300 ppm de tenso activo no-iónico X-77® Spreader Lo-Foam Formula contiene alquilarilpolioxietileno, ácidos grasos libres, glicoles e isopropanol (Loveland Industrias, Inc.). A menos que se indique otro cosa. Los compuestos formulados se aplicaron en 1 ml de líquido a través de una boquilla de atomizador SUJ2 con un cuerpo habitual 1/8 JJ (Spraying Systems Co.) Posicionado 1,27 cm (0,5 pulgadas) arriba de la parte superior de cada unidad de ensayo. Todos los compuestos experimentales en esta pantalla fueron rociados 50 ppm y se repitió tres veces. Después de rociado del compuesto de ensayo formulado, cada unidad de ensayo se le permitió secarse durante una 1 hora y luego una tapa negra de tamizado se colocó en la parte superior las unidades de

ensayo fueron mantenidas durante 6 días en una cámara de crecimiento a 25° C y humedad relativa de 70%. El daño a la planta de alimentación fue evaluado visualmente.

De los compuestos ensayados, los siguientes suministraron excelentes niveles de protección a la planta (10% o menos de daño de alimentación): 5, 11, 18, 19, 24, 28, 30, 32, 33, 34, 37, 38, 39, 40, 45, 46, 47, 48, 56, 57, 58, 59, 63, 64, 75, 76, 77, 78, 79, 84, 85, 86, 87, 91, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 108, 113, 114, 116, 115, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 133, 135, 136, 141, 142, 143, 144, 145, 147, 148, 149, 150, 151, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 160, 161, 164, 165, 166, 168, 169, 170, 174, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 218, 219, 220, 221, 222, 224, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 236, 237, 238, 244, 246, 247, 250, 257, 258, 259, 267, 268, 270, 271, 272, 273, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 305, 306, 307, 309, 313, 314, 315, 316, 319, 320, 321, 322, 324, 325, 326,

327, 328, 329, 330, 335, 336, 338, 339, 341, 344, 345,
346, 347, 348, 349, 351, 352, 356, 364, 365, 366, 367,
370, 371, 372, 373, 374, 376, 377, 384, 387, 388, 390,
391, 392, 393, 394, 395, 396, 401, 402, 404, 405, 406,
407, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418,
419, 420, 421, 422, 423, 424, 426, 428, 429, 430, 431,
432, 433, 434, 446, 449, 453, 454, 456, 457, 458, 459,
460, 461, 462, 463, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474,
475, 476, 477, 478, 479, 481, 482, 483, 484, 486, 487,
488, 489, 494, 497, 499, 500, 501, 502, 505, 506, 512,
513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523,
524, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535,
536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546,
547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557,
558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568,
569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579,
580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590,
591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 600, 601, 602,
603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 611, 612, 613, 615,
616, 619, 620, 621, 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628,
629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639,
640, 641, 642, 643, 644, 645, 647, 648, 649, 650, 651,
655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665,
666, 667, 668, 669, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677,

678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698, 699, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 757, 759, 762, 763, 766, 767, 768, 769, 771, 772, 773, 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 787, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 801, 804, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816, 817, 818, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 829, 830, 831, 832 y 833.

ENSAYO B

Para evaluar el control de gusano de brote del tabaco (Heliothis Virescens) la unidad de ensayo consistió de un pequeño contenedor abierto con una planta de algodón de 6-7 días de edad en su interior. Esta fue pre-infestada con 8 larvas de 2 días de edad sobre una pieza de dieta de insecto mediante el uso de un núcleo de saca- muestra como se describió para el ensayo A.

Los compuestos de ensayo se formularon y se rociaron a 50 ppm como se describió para el ensayo A. las aplicaciones se repitieron tres veces. Después de rociado, las unidades de ensayo se mantuvieron en una cámara de crecimiento y luego evaluadas visualmente como se describió para el ensayo A.

De los compuestos evaluados, los siguientes suministraron excelentes niveles de protección de la planta (10% o menos de daño de alimentación): 8, 11, 18, 24, 28, 30, 32, 33, 34, 37, 39, 46, 47, 48, 53, 56, 57, 58, 59, 60, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 82, 84, 85, 86, 87, 88, 91, 93, 94, 95, 96, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 141, 142, 143, 145, 147, 150, 151, 153, 154, 155, 156, 158, 160, 161, 164, 165, 166, 168, 169, 170, 171, 174, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 216, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 236, 237, 238, 239, 240, 244, 246, 247, 250, 257, 258, 267,

270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280,
281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291,
292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302,
304, 305, 306, 307, 309, 313, 314, 315, 316, 319, 320,
321, 322, 324, 325, 326, 327, 328, 336, 338, 339, 341,
345, 346, 348, 353, 356, 357, 364, 366, 367, 370, 371,
372, 373, 374, 377, 381, 383, 384, 385, 387, 388, 390,
391, 392, 393, 394, 395, 397, 399, 401, 402, 404, 405,
406, 407, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417,
418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 428, 429, 430, 431,
432, 433, 434, 444, 445, 446, 447, 449, 453, 454, 456,
457, 458, 459, 460, 461, 462, 468, 469, 470, 471, 472,
474, 473, 475, 476, 477, 478, 479, 481, 482, 483, 484,
486, 487, 488, 489, 494, 497, 499, 500, 501, 502, 506,
511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521,
522, 523, 524, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533,
534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544,
545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555,
556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566,
567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577,
578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588,
589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 600,
601, 602, 603, 605, 608, 609, 611, 612, 613, 614, 615,
616, 619, 620, 621, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630,

631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 647, 648, 649, 650, 651, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698, 699, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 742, 743, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754 y 755.

ENSAYO C

Para evaluar el control del gusano guerrero de la remolacha (Spodoptera Exigua) la unidad de ensayo consistió de un pequeño contenedor abierto con una planta de maíz en su interior de 4-5 días de nacida (maíz). Esta fue pre-infestada con 10-15 larvas de 1 día de nacida sobre una pieza de dieta de insecto mediante el uso de un núcleo de sacamuestras como se describió para el ensayo A.

Los compuestos de ensayo se formularon y rociaron a 50 ppm como se describió para el ensayo A. Las aplicaciones se repitieron tres veces. Después de rociado, las unidades de ensayo se mantuvieron en una cámara de crecimiento y luego se evaluaron visualmente como se describió para el ensayo A.

De los compuestos de ensayo, los siguientes suministraron excelentes niveles de protección de la planta (10% o menos de daño de alimentación): 5, 8, 11, 18, 19, 24, 28, 30, 32, 33, 34, 37, 38, 39, 46, 47, 48, 53, 56, 57, 58, 59, 60, 63, 64, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 84, 85, 86, 87, 88, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 101, 102, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 133, 135, 136, 137, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 160, 161, 164, 165, 166, 168, 169, 170, 174, 176, 177, 178, 179, 180, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 195, 196, 197, 198, 199, 201, 202, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 214, 218, 219, 221, 224, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 236,

237, 238, 239, 240, 244, 246, 247, 250, 257, 258, 267,
270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280,
281, 282, 283, 284, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292,
293, 294, 295, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 304, 305,
307, 309, 313, 314, 315, 316, 319, 320, 321, 322, 324,
325, 326, 327, 328, 330, 336, 338, 339, 341, 343, 344,
345, 346, 347, 348, 351, 352, 356, 364, 365, 366, 367,
370, 371, 372, 373, 374, 376, 377, 380, 384, 385, 387,
388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 401, 402, 404,
405, 406, 407, 409, 410, 413, 414, 418, 420, 422, 423,
424, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 449, 453, 454,
456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 468, 469, 470, 471,
472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 481, 482, 483,
484, 486, 487, 488, 494, 497, 499, 500, 501, 502, 506,
512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522,
523, 524, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534,
535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545,
546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556,
557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567,
568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578,
579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589,
590, 591, 592, 593, 595, 596, 597, 598, 600, 601, 603,
605, 606, 607, 608, 609, 611, 612, 613, 614, 616, 619,
620, 621, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632,

633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 647, 648, 650, 651, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 669, 671, 672, 673, 674, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698, 699, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 713, 714, 715, 719, 720, 721, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754 y 755.

ENSAYO D

Para evaluar el control del áfido de durazno verde (Myzus Persicae) a través de medios sistemáticos y o de contacto, la unidad de ensayo consistió de un contenedor pequeño abierto con una planta de rábano en su interior de 12 a 15 días de nacida. Esta fue pre-infestada colocando sobre una hoja de la planta de ensayo 30-40 insectos sobre una pieza de la hoja cortado de la planta de cultivo (método de corte-hoja). Las larvas movidas sobre la planta de ensayo así como la pieza de hoja

fueron disecados. Después de pre-infestación, la tierra de la unidad de ensayo fue cubierta con una capa de arena.

Los compuesto de ensayo fueron formulados utilizando una solución de contiene 10% acetona, 90% de agua y 300 ppm de tenso activo no-iónico X-77® Spreader Lo-Foam Formula que contienen alquilarilpolioxietileno, ácidos grasos, glicoles e isopropanol (Loveland Industries, Inc.). A menos que se indique otra cosa. Los compuestos formulados fueron aplicados en 1 ml de líquido a través de una boquilla de atomizador de SUJ2 con cuerpo habitual 1/8 jj (Spraying Systems Co.) Posicionado 1,27 cm (0,5 pulgadas) arriba de la parte superior de cada unidad de ensayo. Todos los compuestos experimentales en esta pantalla fueron rociados a 250 ppm y repetidos tres veces. Después del rociado del compuesto de ensayo formulado, cada unidad de ensayo se le permitió secarse durante una hora y luego una tapa negra de tamiz fue colocada en la parte superior. Las unidades de ensayo se mantuvieron durante 6 días en una cámara de crecimiento a 19-21° C y humedad relativa de 50-70%. Cada unidad de ensayo fue evaluada visualmente para mortalidad de insectos.

470...000473

De los compuestos ensayados, el siguiente resultó en una mortalidad de al menos el 80%: 283, 297, 370, 371, 372, 388, 431, 434, 469, 470, 472, 473, 474, 476, 479, 486, 494, 497, 499, 500, 501, 502, 506, 512, 514, 515, 516, 517, 518, 520, 530, 531, 532, 533, 534, 536, 537, 538, 539, 540, 542, 543, 544, 546, 548, 549, 550, 551, 553, 554, 555, 557, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 569, 571, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 582, 584, 590, 596, 597, 601, 602, 603, 604, 609, 611, 614, 619, 620, 621, 624, 625, 626, 627, 629, 630, 631, 633, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 650, 651, 655, 656, 657, 661, 664, 669, 671, 672, 673, 674, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 691, 698, 699, 703, 708, 709, 710, 711, 719, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 771, 776, 779, 780, 781, 783, 784, 787, 793, 809, 810, 811, 812, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 830, 831, 832 y 833.

ENSAYO E

Para evaluar el control del áfido de melón de algodón (Aphis Gossypii) a través de medios sistemáticos y/o de contacto la unidad de ensayo consistió de un pequeño contenedor abierto con una planta de algodón en su interior de 6-7 días de nacida. Esta fue pre-infesrada con 30-40 insectos sobre una pieza de hoja de acuerdo con el método de corte-hoja descrito para el ensayo D, y la tierra de la unidad de ensayo fue cubierta con una capa de arena.

Los compuestos de ensayo fueron formulados y rociados a 250 ppm como se describió para el ensayo D. Las aplicaciones fueron repetidas tres veces. Después de rociado, las unidades de ensayo se mantuvieron en una cámara de crecimiento y luego fueron evaluadas visualmente como se describió para el ensayo D.

De los compuestos ensayados, el siguiente resultó en una mortalidad de al menos el 80%: 370, 371, 372, 388, 431,

470, 472, 474, 476, 486, 494, 497, 500, 501, 506, 512, 514, 515, 516, 517, 518, 520, 530, 531, 532, 533, 534, 536, 537, 538, 539, 540, 542, 543, 544, 546, 548, 549, 550, 551, 553, 554, 555, 557, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 566, 567, 568, 575, 576, 577, 578, 579, 582, 596, 601, 602, 603, 604, 609, 611, 620, 621, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 655, 656, 657, 661, 672, 673, 679, 681, 686, 687, 691, 698, 699, 703, 704, 706, 708, 709, 710, 711, 719, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 743, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 771, 774, 776, 777, 779, 780, 783, 784, 787, 791, 793, 794, 809, 811, 812, 821, 822, 823, 825 y 826.

ENSAYO F

Para evaluar el control de maíz del saltador (Peregrinus Maidis) a través de medios sistemáticos y/o de contacto, la unidad de ensayo consistió de un pequeño recipiente abierto con una planta de maíz (maíz) (espiga) en su interior. Se agregó arena blanca a la parte superior de

la tierra antes de aplicación.

Los compuestos de ensayo se formularon y se rociaron a 250 ppm y se repitió tres veces como se describió para el ensayo D. Después de rociado, las unidades de ensayo se les permitió secarse durante 1 hora antes de que ellas fueran dos infestada con 10-20 saltador de maíz (ninfas de 18 a 20 días de nacidas) salpicándolas sobre la arena con un agitador de sal. Una tapa negra, de tamizado fue colocada sobre la parte superior del cilindro. Las unidades de ensayo se mantuvieron durante 6 días en una cámara de crecimiento a 19-21 °C y humedad relativa de 50-70%. Cada unidad de ensayo fue luego evaluada visualmente para mortalidad de insectos.

De los compuestos ensayados el siguiente resultado de mortalidad en al menos el 80%: 370, 371, 372, 388, 431, 469, 470, 472, 474, 476, 486, 489, 494, 497, 500, 501, 506, 512, 514, 515, 516a 517, 518, 520, 530, 531, 532, 533, 534, 536, 537, 538, 539, 540, 542, 543, 544, 546, 548, 549, 550, 551, 553, 554, 555, 557, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 566, 567, 568, 575, 576, 577, 578, 57,

582, 596, 601, 602, 603, 604, 609, 611, 620, 621, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 655, 656, 657, 661, 672, 673, 679, 681, 686, 687, 691, 698, 699, 703, 704, 706, 708, 709, 710, 711, 719, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 743, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 771, 774, 776, 777, 779, 780, 781, 783, 784, 787, 791, 793, 794, 809, 811, 812, 814, 821, 822, 823, 825 y 826.

ENSAYO G

Para evaluar el control de saltador de hoja de la de papa (Empoascafabae Harris) a través de medios sistemáticos y/o de contacto, la unidad de ensayo consistió de un recipiente pequeño abierto con una planta de frijol de 5-6 días de nacida (hojas-primarias emergidas) en su interior. Se agregó arena blanca a la parte superior de la tierra y una de las hojas primarias fue extraída antes de la aplicación. Los compuestos del ensayo se formularon y rociaron a 250 ppm y se repitió tres veces como se describió para el ensayo D. Después de rociar, las

unidades de ensayo se les permitió secarse durante una hora antes de que fueran pos-infestadas con 5 saltadores de hoja de papa (adultos 18 a 21 días de edad). Una tapa negra de tamizado se colocó sobre la parte superior del cilindro. Las unidades de ensayo fueron mantenidas durante 6 días en una cámara de crecimiento a 19-21° C y humedad relativa del 50- 70%. Cada unidad de ensayo fue luego evaluada visualmente para mortalidad de insectos.

De los compuestos ensayados, el siguiente resultado de mortalidad en al menos del 80%: 200, 233, 236, 283, 313, 316, 324, 370, 371, 372, 434, 456, 457, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 482, 486, 494, 497, 499, 500, 501, 502, 506, 512, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 530, 531, 533, 534, 536, 537, 538, 539, 542, 543, 544, 549, 550, 551, 553, 554, 555, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 566, 567, 568, 575, 576, 577, 578, 579, 582, 584, 601, 603, 609, 611, 614, 619, 621, 625, 626, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 639, 640, 641, 643, 644, 655, 656, 657, 662, 664, 672, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 685, 686, 687, 703, 706, 708, 710, 719, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752,

753, 754, 755, 766, 771, 776, 777, 779, 780, 781, 784, 787, 793, 794, 796, 809, 810, 811, 812, 814, 821, 822, 824, 825, 826, 828, 831, 832 y 833.

ENSAYO H

Para evaluar el control de volador blanco de hoja plateada (Befzisia Tabaci), la unidad de ensayo consistió de una planta de algodón de 14-21 días de nacidas que creció en un medio Redi-earth® (Scotts Co.). Con al menos dos hojas verdaderas infestadas con segundos y terceras ninfas sobre el reverso de las hojas.

Los compuestos de ensayo se formularon en no más de 2 ml de acetona y luego diluidos con agua a 25-30 ml. Los compuestos formulados se aplicaron utilizando un ventilador plano de boquilla asistida por aire (Spraying Systems 122440) a 10 psi (69 kPa). Las plantas fueron rociadas sobre un tornamesa rociador. Todos los compuestos experimentales en esta pantalla fueron rociadas a 250 ppm y repetido tres veces. Después de

rociar el compuesto de ensayo, las unidades de ensayo fueron mantenida durante 6 días en una cámara de crecimiento a humedad relativa del 50-60% y 28° C durante el día y 24° C de temperatura durante la noche. Luego las hojas se removieron y las ninfas vivas y muertas se contaron para calcular el porcentaje de mortalidad.

De los compuestos ensayados, el siguiente resultó en al menos una mortalidad del 80%: 494, 497, 499, 500, 501, 502, 506, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 520, 523, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 540, 542, 543, 544, 549, 550, 551, 553, 554, 555, 557, 560, 575, 576, 577, 578, 579, 601, 620, 625, 629, 641, 673, 686, 691 y 703.

ENSAYO I

Para evaluar el control sistémico de la tierra del gusano de brote del tabaco (Heliothis Virescens), se hicieron crecer plantas de algodón en tierra de sasafrás en materas de 15-cm en bandejas de aluminio. Cuando las

plantas alcanzaron una etapa cuadrada (formación de brote en la planta) las plantas se trataron con los compuestos de ensayo.

Los compuestos de ensayo se formularon en 0,25 mL de acetona y luego se diluyeron con agua para suministrar soluciones de 10 ppm. Diez ml de las soluciones de tratamiento se agregó a las materas semanalmente durante cuatro semanas, con cuatro repeticiones de la proporción de tratamiento. Un día después del segundo, tercero y cuarto tratamiento, 35-50 de las primeras crisálidas *Heliotis virescens* fueron cepilladas sobre cada planta con brochas y colocadas sobre el área terminal, cuadrados, y cápsulas. Cinco días después de la última infestación con larvas, las plantas evaluadas para el daño. De los compuestos evaluados, el siguiente suministro excelentes niveles de protección a la planta a 10 ppm (10 % o menos de daño de alimentación) con excelente protección de cuadrados y cápsulas que no incluyen daño mínimo al sépalo: 214,283 y 520

000487

ENSAYO J

Al ensayo H siguió un protocolo alternativo para evaluar el control sistémico de la tierra del gusano de brote del tabaco (*Heliotis virescens*). Plantas de algodón crecieron en tierra de sasafrás en materas de 15 cm bajo condiciones de invernadero. Cuando las plantas alcanzaron la etapa cuadrado *(formación de brote en la planta)* la superficie del suelo fue tratada con los compuestos de ensayo.

Los compuestos se formularon en 0,25 mL de acetona y luego diluidos con agua. 10 mL de la solución de tratamiento contiene 3 mg del compuesto se agregó a la superficie del suelo de cada matera. Las plantas fueron mojadas el siguiente día y siguiendo cada día según se necesitara. En 1,2 y 4 días después de tratamiento, las hojas fueron cortadas para evaluación. Dos ensayos de hojas fueron seleccionados de cada planta: hojas superiores en aproximadamente en el segundo nodo del terminal y con un área superior a 25 cm cuadrados y hojas inferiores en el tercer nodo desde la parte inferior y con área superior a 25 cm cuadrados. Los cortes de la hojas se hicieron en secciones de 3 cm por 2 cm y

colocadas en bandejas de ensayo hechas de estireno de alto impacto que consiste en 16 pozos contiguos, cada uno de ancho de 6 cm, largo 4 cm y 3 cm de profundidad, con una tapa plástica clara moldeada de tal forma que asegura por fricción en cada pozo. Se colocó Agar solidificado en el fondo de cada pozo para mantener la humedad para el material de la planta. Una segunda crisálida de gusano de brote del tabaco fue colocada en cada pozo con material de la planta, los pozos fueron sellados y se mantuvieron a 25 grados C y se suministró con 16 horas de luz por día.

De los compuestos ensayados, los siguientes compuestos suministraron excelentes niveles de mortalidad (mortalidad superior al 70 %)sobre hojas superiores cortadas 4 días después de tratamiento en el índice de ensayo: 467, 530 y 543.

ENSAYO K

Para evaluar el control sistémico de la tierra de la caída del gusano guerrero (*Spodoptera frugiperda*), plantas de (maíz) (Pionero # 3394) crecieron en materas

pequeñas durante 5 días hasta que ellas tuvieron al menos 4 cm de altura, no se recolectaron.

Los compuestos de ensayo fueron disueltos en 0,25 mL de acetona y diluidos con agua para suministra soluciones, 1, 10, 50 y 200 ppm. Un mL de la solución de ensayo se aplicó mediante pipeta a superficie de la tierra en cada matera con 8 plantas para cada uno de los índices/ compuestos. Las materas fueron cubiertas y se mantuvieron a 25° C con 16 horas de luz por día. Las plantas fueron mojadas el siguiente día y cada día siguiendo se necesite. Después de 6 días, la primera hoja de la planta mencionada anteriormente fue cortada en longitudes de 3 cm. Agar solidificado (2 a 4 mL), fue colocado en el fondo de cada pozo para mantener la humedad en los pozos durante el ensayo. Cada 3 cm de longitud de la planta de maíz fue colocada en una bandeja de tal forma que la planta fue contenida entre 2 pozos. Una segunda crisálida de caída de la larva del gusano guerrero fue colocada en cada pozo, la bandeja fue cubierta y luego las unidades de ensayo se mantuvieron a 25° C con 16 horas de luz por día. Se observo la mortalidad después de 4 días.

Concentraciones LC_{90} (concentraciones del compuesto de ensayo dieron 90 % de muerte de larvas) fueron calculadas con base en un análisis probatorio (regresión del logaritmo lineal) utilizando un modelo linearizado general (GLIM) del producto de Análisis por Computador Estadístico SAS del SAS Institute (Cary, NC, U.S.A). De los compuestos ensayados, el siguiente suministro excelentes niveles de mortalidad, con valores LC_{90} de 10 ppm o menos: 210, 202, 313, 494, 497, 500, 513, 515, 516, 518, 520, 531, 533, 535, 538, 542, 543, y 544.

ENSAYO L

Para evaluar el control sistémico de la tierra del escarabajo de la papa de Colorado (*Leptinotarsa decemlineata)*, plantas de tomate transplantado crecieron en materas de 6 cm durante 5 días hasta que ellas estuvieron en una etapa de dos hojas.

Los compuestos se disolvieron en 0,25 mL de acetona y diluyeron con agua para suministrar soluciones de 5 ppm. 5 mL de la solución apropiada fue aplicada mediante pipeta a la superficie del suelo en cada matera seguido por 5 mL de agua, con 8 plantas por cada

índice/compuesto. Las materas fueron cubiertas mantenidas a 25 grados C con 16 horas de luz por día. Las plantas fueron mojadas al siguiente día y luego cada día según se necesitara. Después de 4 días, una hoja de cada planta fue cortada y colocada en un pozo de la bandeja de ensayo como se describió en el ensayo H. Un escarabajo de la papa de colorado de 5 días de nacido (*Leptinotarsa decemlineata)* fue colocado en cada pozo, la bandeja fue cubierta y luego las unidades ensayo fueron mantenidas a 25° C con 16 horas de luz por día. La mortalidad fue observada después de 4 días.

De los compuestos ensayados, los siguientes suministraron unos excelentes resultados de mortalidad e inhibición de alimentación a 5 ppm: 214.

ENSAYO M

Para evaluar el control del novato (*Anthonomus g. grandis*), se disolvieron muestras de los compuestos de ensayo en 1 mL de acetona. Esta solución fue diluida luego a 100 mL de volumen total utilizando una solución acuosa de 500 pmm de tensoactivo Ortho X-77™ se hicieron

dilusiones seriales para obtener 50 mL de una concentración de 50 ppm.

Las soluciones diluidas de los compuestos de ensayo fuero rociadas a plantas de algodón de 3 semanas de vida. Las plantas fueron colocadas en rociador de tornamesa giratorio (10 rpm). Se aplicaron soluciones de ensayo utilizando un ventilador plano con boquilla asistida por aire (Spraying Systems 122440) a 10 psi (69 kPa). Las plantas rociadas y secadas fueron encasilladas en un cilindro plástico. 20 novatos fueron colocados en cada cilindro que contenía una planta de algodón completa. 3 días después de la infestación un índice de daño de alimentación fue tomado.

De los compuestos ensayados, el siguiente suministró excelentes niveles de protección a la planta a 50 ppm (10% o menos de daño de alimentación): 530 y 531.

ENSAYO N

Para evaluar el control de trisanoptero *(Frankliniella sp.)* , Muestras de compuesto de ensayo se disolvieron en 1 mL de acetona. Esta solución fue luego diluida a 100 mL

de volumen total utilizando una solución acuosa de 500 ppm de tensoactivo Ortho X-77™ Diluciones seriales se hicieron para obtener 50 mL de concentración de 10 ppm.

Las soluciones diluidas de los compuestos de ensayo fueron rociadas sobre plantas de soya o de algodón de tres semanas de vida infestadas con tisanópteros. Las plantas fueron colocadas sobre un rociador de tornamesa giratoria (10 rpm). Las soluciones se aplicaron utilizando un ventilador plano con de boquilla asistida por aire (Spraying Systems 122440) a 10 psi a(69 kPa).Las plantas rociadas y secadas fueron encasilladas en un cilindro plástico. A 4 días después de la aplicación el número total de tisanópteros muertos fue registrado.

De los compuestos ensayados, el siguiente resultó en una mortalidad de al menos del 90% a 10 ppm: 542.

ENSAYO O

El ensayo O siguió un protocolo alternativo para evaluar el control del escarabajo de la papa de Colorado (*Leptinotarsa decemlineata*). Varias horas antes de rociar, 5 mg (100% de ingrediente activo ai),de los

000494

compuestos de ensayo se disolvieron en un mL de acetona. Utilizando la solución acuosa de 500 ppm de Ortho X-77™, la botella de la muestra fue enjuagada y adherida a los compuestos de ensayo. Esta muestra de solución fue luego traída a 100 mL con una solución acuosa. Se hicieron soluciones seriales para obtener 50 mL de 10 ppm.

Compuestos experimentales fueron rociados a plantas de tomate o papa de 3 semanas de vida. Las plantas fueron colocadas en un rociador de tornamesa giratoria (10 rpm). Los ensayos de solución se aplicaron utilizando un ventilador plano de boquilla asistida por aire (Spraying Systems 122440) a 10 psi a(69 kPa). Una vez las plantas fueron secadas las hojas fueron cortadas de la planta tratada las hojas fueron cortadas y luego las piezas fueron colocadas una a una en celdas de 5,5 cm por 3,5 cm de una bandeja plástica de 16 pozos cada celda contenía un papel de cromatografía húmedo 2,5 cuadrado para prevenir la desecación. Una segunda crisálida fue colocada en cada celda tres días después de la infestación en número total de escarabajos de la papa de colorado muertos fue registrados.

000495

De los compuestos evaluados el siguiente resultó en una mortalidad de al menos el 90% a 10 ppm: 497, 500, 530, 543, 544, 558, 562, y 684.

ENSAYO P

Setente y ocho plantas de algodón crecieron en un invernadero con luz natural en aceite de Sasafrás en 6 en materas de 6 pulgadas. Cuando las plantas tuvieron 6 hojas (aproximadamente 36 cm de largo) la tierra fue empapada con una solución de un compuesto 497, 500, 530, 531, ó 543. Cada uno de los 5 compuestos se disolvió en 2 ml de acetona, y se agregó agua destilada para hacer soluciones de 300 ppm de cada uno de los compuestos. Las materas fueron divididas en 6 grupos (13 plantas/tratamiento), y 10 mL de cada solución se aplicó sobre la superficie de la tierra de cada de los grupos con un grupo de hojas no tratado. Las plantas se dispusieron en un invernadero en un bloque de diseño aleatorio. Cada tratamiento fue dividido en 3 grupos para muestras 24, 48, y 96 horas.

Se tomaron hojas de la base y terminal de las plantas. Las hojas de tercer nudo y las hojas terminales más

000496

grandes de 15 Cm cuadrados fueron muestreadas por planta. Una hoja recortada de cada planta fue cortada en 4 piezas y cada una de las piezas fue colocada en un pozo con una segunda crisálida *Heliothis virescens* (gusano de brote del tabaco). Mortalidad larvaria (%M) se registro 96 horas después del muestreo el porcentaje de alimentación de hoja (%FF) fue también registrado. El consumo de la hoja en el pozo se reporto como 0-100% (0 igual a no alimentación). Los resultados se listan en tabla p

TABLA P

Porcentaje de mortalidad larvaria y alimentación de hojas de algodón sobre el tiempo.

Compuesto	posición de la hoja	24h		48h		96h	
		% M	%FF	% M	%FF	% M	%FF
497	Base	29	50	65	50	81	10
	terminal	13	80	46	100	59	20
500	Base	4	60	38	60	30	30
	terminal	4	80	54	80	30	30
530	Base	46	50	79	20	96	5
	terminal	33	80	63	50	70	5

531	Base	25	40	42	40	55	10
	terminal	13	60	33	80	29	10
543	Base	46	20	63	20	74	5
	terminal	33	30	58	30	17	5
No tratada	Base	0	90	0	90	0	100
	terminal	0	90	0	100	0	95

ENSAYO Q

Para evaluar la cucaracha alemana *(Blatella germanica)*, el compuesto 531 fue mezclado con agua, y luego mezclado en una agitación de cantidades iguales (por peso) de mantequilla de cacahuate. La mezcla fue secada por aire dejando un pedazo de mantequilla de cacahuate con una concentración final de la sustancia de ensayo como se indica en la siguiente tabla. Aproximadamente un gramo de pedazo fue colocado en cada caja de ensayo 10 cucarachas alemanas *(Blatella germanica)* fueron colocadas en cada caja y se suministró agua vía bola de algodón saturado. Las cajas fueron mantenidas bajo techo, con luz solar indirecta, y temperaturas que varían de 22 a 31 grados C. se establecieron 4 réplicas de ensayo por proporción. Se

condujeron evaluaciones 1, 2, 3, 5, y 7 días después del tratamiento (DAT)mediante conteo y remoción de cucarachas muertas encontradas en cada caja.

TABLA Q

Ensayo de carnada para cucaracha alemana

Promedio de cucarachas muertas					
Indice	1 DAT	3 DAT	7 DAT	10 DAT	14 DAT
No tratado	0,3	0,3	0,3	1	2
400 ppm	3,8	5,8	6,3	7	7
2,000 ppm	6,3	8	8,8	9	9
10,000 ppm	9,5	9,5	9,5	9,5	9,5

ENSAYO R

Para evaluar el control de la hormiga de fuego *(Sdolenopsis xyloni)*, el compuesto 531 fue mezclado con agua y luego mezclado en una solución con cantidades iguales (por peso) de cebo granular Niban sin ingredientes activos (suministrado por Nisus Corp.). La

mezcla fue secada al aire dejando un sebo granular seco con una concentración final de la sustancia de ensayo como se indica en la siguiente tabla. Esparcidas sobre el sustrato de arena en cada caja de ensayo. 50 hormigas del fuego del sur recolectadas en campo (*Solenopsis xyloni*) fueron luego colocadas en cada caja y se suministró agua vía bola de algodón saturada. Las cajas fueron mantenidas bajo techo con iluminación indirecta y temperaturas que varían entre 22 y 31° C. Cuatro réplicas de ensayo se establecieron por proporción. Se condujeron evaluaciones a 1, 3, 7, 10 y 14 días después de tratamiento (DAT) por conteo y remoción de hormigas muertas encontradas en cada caja.

TABLA R

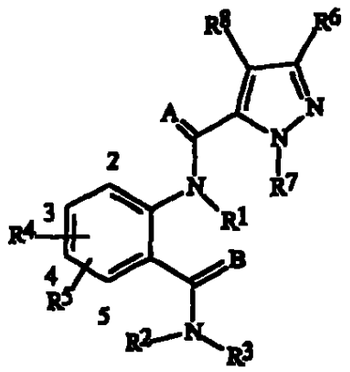
Ensayo de cebo para la hormiga de fuego

Promedio de hormigas del fuego muertas					
Índice	1 DAT	3 DAT	7 DAT	10 DAT	14 DAT
No tratado	0,8	1,3	3,5	5,5	8,5
400 ppm	0,5	1,3	40,5	50	50
2.000 ppm	1	2	43	49,8	50
10.000 ppm	0	2,3	42,8	50	50

REIVINDICACIONES

1. Un método para controlar plagas de insectos lepidópteros, homópteros, hemípteros, tisanópteros y coleópteros, que comprende:

Poner en contactos los insectos o su ambiente con una cantidad artropodicidamente efectiva de un compuesto de formula I, y un N-oxido de una sal agrícolamente adecuada de esta



I

En donde

A y B son independientemente O o S;

R^1 es H, alquilo C_1-C_6, alcoxicarbonilo C_2-C_6 o alquilcarbonil C_2-C_6;

R^2 es H o alquilo C_1-C_6;

R^3 es H; alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, o cicloalquilo C_3-C_6, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, CN, NO_2, hidroxi, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, Haloalcoxi C_1-C_4, alqultio, C_1-C_4, alquilsulfinilo C_1-C_4, alquilsulfonilo C_1-C_4, alcoxicarbonilo C_2-C_6, alquilcarbonilo C_2-C_6, trialquilsilil C_3-C_6, fenilo, fenoxi, anillos heteroaromaticos de 5 miembros, anillos heteroaromaticos de 6 miembros; cada fenilo, fenoxi, anillo heteroeromatico de 5 miembros, y anillo heteroeromatico de 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionado del grupo que consiste de alquilo C_1-C_4, alquenilo C_1-C_4, alquinilo C_2-C_4, cicloalquilo C_3-C_6, haloalquilo C_1-C_4, haloalquenilo C_2-C_4, haloalquinilo C_2-C_4, halocicloalquilo C_3-C_6, halógeno, CN, NO_2, alcoxi C_1-C_4, haloalcoxi C_1-C_4, alquitio C_1-C_4, alquisulfinilo

000502

C_1-C_4, alqusulfonilo C_1-C_4, alquilanlo C_1-C_4, dialquilamino C_2-C_8, cicloalquilamino C_3-C_6, (alquil) (cicloalquil) amino C_4-C_8, alquilcarbonilo C_2-C_4, alcoxicarbonilo C_2-C_6, alquilaminocarbonilo C_2-C_6, y alquilaminocarbonilo C_3-C_8 y trialquilsililo C_3-C_6; alcoxi C_1-C_4; alquilamino C_1-C_4; dialquilamino C_2-C_8; cicloalquilamino C_3-C_6; alcoxicarbonilo C_2-C_6 o alquilcarbonilo C_2-C_6;

R^4 es H, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, haloalquilo C_1-C_6, CN, halógeno, alcoxi C_1-C_4, haloalcoxi C_1-C_4 o NO_2;

R^5 es H, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1 -C_6, alcoxialquilo C_1-C_4, Hidroxialquilo C_1-C_4, $C(O)R^{10}$, CO_2R^{10}, $C(O)NR^{10}R^{11}$, halógeno, alcoxi C_1-C_4, haloalcoxi C_1-C_4, $NR^{10}R^{11}$, $N(R^{11})C(O)R^{10}$, $N(R^{11})CO_2R^{10}$ o $S(O)nR^{12}$;

R^6 es H, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, halógeno, CN, alcoxi C_1-C_4 o haloalcoxi C_1-C_4;

R^7 es alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_2-C_6, Haloalquinilo C_2-C_6 o halocicloalquilo C_3-C_6; o

R^7 es un anillo fenilo, un anillo bencilo, un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros, un sistema de anillo naftilo o un sistema de anillo heterocíclico fusionado de 8,9 o 10 miembros, cada anillo o sistema de anillo opcionalmente sustituido con uno de estos sustituyentes in dependientemente seleccionado de R^9;

R^8 es H, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, halógeno, alcoxi C_1-C_4 o haloalcoxi C_1-C_4;

Cada R^9 es independientemente alquilo C_1-C_4, alquenilo C_2-C_4, alquinilo C_2-C_4, cicloalquilo C_3-C_6, haloalquilo C_1-C_4, haloalquenilo C_2-C_4, haloalquinilo C_2-C_4, halocicloalquilo C_3-C_6, halógeno CN, NO_2, alcoxi C_1-C_4, haloalcoxi C_1-C_4, alquiltio C_1-C_4, alquilsulfinilo C_1-C_4, alquilsulfonilo C_1-C_4, alquilamino C_1-C_4, dialquilamino C_2-C_8, cicloalquilamino C_3-C_6, (alquil) (cicloalquil) amino C_4-C_8, alquilcarbonilo C_2-C_4, alcoxicarbonilo C_2-C_6, alquilaminocarbonilo C_2-C_6, dialquilaminocarbonilo C_3-C_8 o trialquisililo C_3-C_6;

000504

R^{10} es H, alquilo C_1-C_4 o haloalquil C_1-C_4;

R^{11} es H o alquilo C_1-C_4;

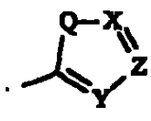
R^{12} es alquilo C_1-C_4 o haloalquio C_1-C_4;

N es 0,1 o 2.

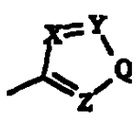
2. El método de la Reivindicación 1 en donde

A y B son ambos O;

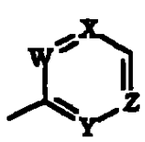
R^7 es un anillo fenilo o un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros seleccionados del grupo que consiste de



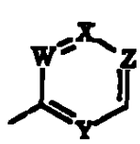
J-1



J-2



J-3



J-4

Cada anillo opcionalmente sustituido a tres sustituyentes independientemente seleccionados de R^9;

Q es O, S, NH o NR^9; y

W, X, Y y Z son independientemente N, CH o CR^9, siempre y cuando en J-3 y J-4 al menos uno de W,X,Y o Z sea N.

3. El método de la reivindicación 2 en donde

R^1, R^2 y R^8 sean todos H;

R^3 es alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con halógeno, CN, OCH_3 o $S(O)_pCH_3$;

El grupo R^4 esta unido en la posición 2;

R^4 es CH_3, CF_3, OCF_3, $OCHF_2$,CN o halógeno

R^5 es H, CH_3 o halógeno;

R^6 es CH_3, CF_3 o halógeno;

R^7 es fenilo o 2-piridinilo, cada uno opcionalmente sustituido; y

P es 0,1 o 2.

4. El método de la reivindicación 3 en donde R^3 es alquilo C_1-C_4 y R^6 es CF_3.

5. El método de la reivindicación 3 en donde R^3 es alquilo C_1-C_4 y R^6 es Cl o Br.

6 El metodo de la reivindicación 1 en donde el compuesto de formula 1 se incluye en una composición que comprende además una cantidad efectiva de al menos un compuesto o agente biológicamente activo adicional.

7. El método de la reivindicación 6 en donde al menos un compuesto o agente biologicamente activo

adicional se selecciona de artropodicidas del grupo que consiste de piretroides, carbamatos, neonicotinoides, bloqueadores del canal de sodio neuronal, lactonas macrociclicas insecticidas, antagonistas de ácido γ-aminobutirico (GABA), ureas insecticidas y mimeticos de hormona juvenil.

8. El método de la reivindicación 6 en donde al menos un compuesto o agente biológicamente activo se selecciona del grupo que consiste de abamectina, acefato, acetamiprid, amidoflumet (s-1955), avermectina, azadiractin, azinfos-metil, bifentrin, binfenazato, buprofezin, carbofuran, clorfenapir, clorfluazuron, clorpirifos, clorpirifos-metil, cromafenozida, clotianidin, ciflutrin, beta-ciflutrin, cihalotrin, lambda-cihalotrin, cipermetrina, ciromazina, deltametrin, diafentiuron, diazinon, diflubenzuron, dimetoato, diofenolan, emamectina, endosulfan, esfenvalerato, etiprol, fenoticar, fenoxicar, fenpropatrin, fenproximato, fenvalerato, fipronil, flonicamid, flucitrinato, tau-fluvalinato, flufenerim (ur-50701), flufenoxuron, fonofos, halofenozide, hexaflumuron,

imidacloprid, indoxacar, isofenfos, lufenuron, malation, mataldehido, metamidofos, metidation, metil, metopreno, metoxiclor, menocrotofos, metoxifenozida, nitiazin, novaluron, noviflumuron (xde-007), oxamil, paration, paration-metil, permetrina, forato, fosalone, fosmet, fosfamidon, pirimicar, profenofos, pimetrozina, piridalylo, piriproxifen, rotenona, spinosad, spiromesifin (bsn 2060), sulprofos, tebufenozida, teflubenzuron, teflutrina, terbufos, tetraclorvinfos, tiacloprid, tiametoxam, tiodicar, tiosultap-sodio, tralometrina, triclorfon and triflumuron, aldicar, oxamil, fenamifos, amitraz, cinometionat, clorobenzilato, cihexatin, dicofol, dienoclor, etoxazol, fenazaquin, fenbutatin oxido, fenpropatrin, fenpiroximato, hexitiazox, propargita, piridabeno, tebufenpirad; and agentes biologicos tales como bacilos turingienses que incluyen ssp. aizawai and kurstaki, bacillus thuringieiisis delta endotoxina, baculovirus, y bacterias entomopatogenicas, virus y hongos.

000509

9. El método de la reivindicación 6 en donde en almenos un compuesto o agente biológicamente activo adicinal se selecciona del grupo que consiste de cipermetrina, cialotrina, ciflutrin y beta-ciflutrin, es fenvalerato, fenvalerato, tralometrina, fenoticar, metomil, oxamil, tiodicar, clotianidin, imidacloprid, tiacloprid, indoxacar, spinosad, abamectina, avermectina, emamectina, endosulfan, etiprol, fipronil, flufenoxuron, triflumuron, diofenolan, piriproxifeno, pimetrozina, amitraz, bacilos turigienses, bacilos turigienses delta endotoxina y hongos entomofagos.

10. El método de la reivindicación 1 en donde al menos una de las plagas de insectos controlada se selecciona del grupo que consiste de *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 *ArChips, Chilo suppressalis* Walker (perforador del tallo del arroz), *Cnaphalocrosis medinalis* Guenee (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 giratorio), *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), Acyrthisiphon pisum Harris (áfido del guisante), Aphis craccivora Koch (áfido del guisante

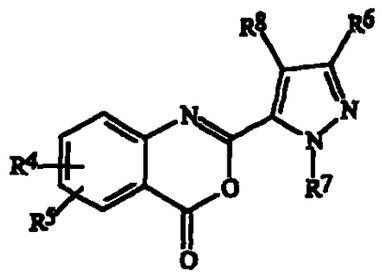
vaca), Aphis fabae Scopoli (áfido del frijol negro), Aphis gossypii Glover (áfido del algodón, áfido del melon), Aphis pomi De Geer (áfido de la manzana), Aphis spiraecola Patch (áfido spirea), Aulacorthum solani Kaltenbach (áfido guante de zorro), Chaetosiphon · fragaefolii Cockerell (áfido de la fresa), Diuraphis noxia Kurdjumov/Mordvilko (áfido del trigo ruso) Dysaphis plantaginea Paaserini (apido de la manzana rosa), Eriosoma lanigerum Asuman (áfido de la manzana lanosa), Hyalopterus pruna Geoffroy (áfido de la ciruela de harina), *Lipaphis erysimi* KLaltenbach (áfido del nabo), *Metopolophium dirrhodum* Walker (áfido del cereal), *Macrosipum euphorbiae* Thomas (áfido de la papa), *Myzus persicae* Sulzer (áfido del melocotón - papa, áfido del melocotón verde), *Nasonovia ribisnigfi* Mosley (áfido de la lechuga), Pemphigus spp. (áfidos de raíz y áfidos de agalla), *Rhopalosiphasm maidis* Fitch (áfido de la hoja del maíz), *Rhopalosiphum padi* Linnaeus (áfido de hojuela de cereza pájaro), *Schizaplais 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. (adelgidos); *Phylloxera devastatrix* Pergande (filopsera pacana); *Bemisia tabaci* Gennadius (volador blanco del tabaco, volador blanco de la papa dulce), *Benisia 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 (soltador de planta café pequeño), *Macrolestes quadrilineatus* Forbes (soltador de hoja aster), *Nephotettix cinticeps* 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 de maíz), *Sogatella furcifera* Horvath (saltador de planta reverso blanco), *Sogatodes orizicola* Muir (salteador delfácido del arroz), *Typhlocyba pomaria* Mcatee saltador de la hoja de manzana blanca, Erythroneoura spp. (saltador de hoja de uva); *Magicidada septendeciin* Linnaeus (cicada periódica); *Icefya purchasi* Maskell] (escamador de

almohada algodonera), *Quadraspidiotus perziciosus* Comstock (escamador san Jose); *Planococcus citri* Risso (chinches harinero citrico); Pseudococcus spp. (otros complejos de chinche de harina); *Cacopsylla pyricola* Foerster (sila de la pera), *Trioza diospyri* Ashmead (sila del nispero), *Acrosternim hilare* Say (chinches hediondos verdes), *Anasa tristis* DE Geer (Chinche de calabaza), *Blissus leucopterus* leucopterus Say (chinche de cincha), *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), *Frankliniella occidentalis* Pergande

(chupador de la flor del oeste), *Scirthothrips citri* Moulton (chupador cítrico), *Sericothrips variabilis* Beach (chupador de la soya), y *Thrips tabaci* Lindeman (chupador de la cebolla), *Leptinotarsa decemlineata* Say (escarabajo de la papa colorada), *Epilachna varivestis* Mulsant (escarabajo del frijol mexicano) y gusanos alambre del género agriotes, Athous o Limonius).

11. Un compuesto benzoxazinona de fórmula 10



10

En donde

R^4 es H, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_6,haloalquilo C_1-C_6, CN, halógeno, alcoxi C_1-C_4, haloalcoxi C_1-C_4 o NO_2;

R^5 es H, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1 -C_6, alcoxialquilo C_1-C_4, Hidroxialquilo C_1-C_4, $C(O)R^{10}$, CO_2R^{10}, $C(O)NR^{10}R^{11}$, halógeno, alcoxi C_1-C_4, haloalcoxi C_1-C_4, $NR^{10}R^{11}$, $N(R^{11})C(O)R^{10}$, $N(R^{11})CO_2R^{10}$ o $S(O)nR^{12}$;

R^6 es H, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, halógeno, CN, alcoxi C_1-C_4 o haloalcoxi C_1-C_4;

R^7 es alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_2-C_6, Haloalquinilo C_2-C_6 o halocicloalquilo C_3-C_6; o

R^7 es un anillo fenilo, un anillo bencilo, un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros, un sistema de anillo naftilo o un sistema de anillo heterobicíclico fusionado de 8,9 o 10 miembros, cada anillo o sistema de anillo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionado de R^9;

R^8 es H, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, halógeno, alcoxi C_1-C_4 o haloalcoxi C_1-C_4;

Cada R^9 es independientemente alquilo C_1-C_4, alquenilo C_2-C_4, alquinilo C_2-C_4, cicloalquilo C_3-C_6, haloalquilo C_1-C_4, haloalquenilo C_2-C_4, haloalquinilo C_2-C_4, cicloalquilo C_3-C_6, halógeno CN, NO_2, alcoxi C_1-C_4, haloalcoxi C_1-C_4, alquiltio C_1-C_4, alquilsulfinilo C_1-C_4, alquilsulfonilo C_1-C_4, alquilamino C_1-C_4, dialquilamino C_2-C_8, cicloalquilamino C_3-C_6, (alquil) (cicloalquil) amino C_4-C_8, alquilcarbonilo C_2-C_4, alcoxicarbonilo C_2-C_6, alquilaminocarbonilo C_2-C_6, dialquilaminocarbonilo C_3-C_8 o trialquisililo C_3-C_6;

R^{10} es H, alquilo C_1-C_4 o haloalquilo C_1-C_4;

R^{11} es H o alquilo C_1-C_4;

R^{12} es alquilo C_1-C_4 o haloalquio C_1-C_4; y

Q es O, S, NH o NR^9; y

W, X, Y y Z son independientemente, N,CH, o CR^9, siempre y cuando en J-3 y J-4 al menos uno de W,X,Y o Z se N.

13. El compuesto de la reivindicación 12 en donde

R^8 es H;

El grupo R^4 está unido en la Posición 2;

R^4 es Ch_3, CF_3, OCF_3, $OCHR_3$, CN o halógeno

R^5 es H CH_3, o halógeno;

R^6 es CH_3, CF_3, o halógeno; y

R^7 es fenilo o 2-piridinilo, cada uno opcionalmente sustituido.

14. El compuesto de la reivindicación 13 en donde R^6 es CF_3.

15. El compuesto de la reivindicación 13 en donde R6 es Cl o Br.

16. Los compuestos de la reivindicación 11 en donde

R^4 esta en la posición 2 y es CH_3, Cl o Br;

R^5 esta en la posición 4 y es F, Cl, Br, I o CF_3;

R^6 es CF_3, Cl o Br,

R^7 es 3-Cl-2-piridinilo o 3-Br-2-piridinilo; y

R^8 es H.

PATENT COOPERATION TREATY

000519

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

~~Heiser, David E.~~ LDB
E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY
Legal Patent Records Center
4417 Lancester Pike
Wilmington, DE 19805
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

RECEIVED
NOV 14 2003
PATENT RECORDS CENTER

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Rule 71.1)

Date of mailing *(day/month/year)*	07.11.2003
Applicant's or agent's file reference: BA9286PCT	IMPORTANT NOTIFICATI N

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US02/25613	13.08.2002	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.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

EEL NOTED

13 Feb 2004

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:	Authorized Officer
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	Janzing, M Tel. +31 70 340-4140

Form PCT/IPEA/416 (July 1992)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

000520

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference BA9286PCT	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
International application No. PCT/US02/25613	International filing date *(day/month/year)* 13.08.2002	Priority date *(day/month/year)* 13.08.2001
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC A01N43/56		
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 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

   These annexes consist of a total of 1 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

   - I ☒ Basis of the opinion
   - 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 Rule 66.2(a)(ii) 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	Date of completion of this report
03.03.2003	07.11.2003
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 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Authorized Officer De Jong, B Telephone No. +31 70 340-2833

Form PCT/IPEA/409 (Cover Sheet) (January 1994)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/US02/25613

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

1-138 as originally filed

Claims, Numbers

1-10, 11 (part), 12 (part), 13-16 as originally filed

11 (part), 12 (part) received on 15.09.2003 with letter of 10.09.2003

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)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/US02/25613

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	1-10,14,16
	No:	Claims	11-13,15
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	1-10,14,16
	No:	Claims	11-13,15
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-16
	No:	Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item V

Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Reference is made to the following documents:

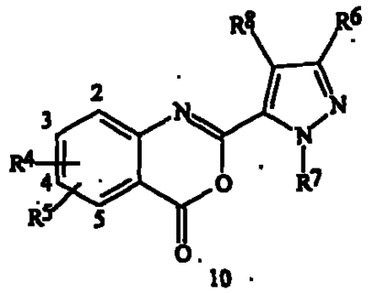
D1: NL-A-9 202 078 (RIJKSLANDBOUWHOGESCHOOL) 16 June 1994 (1994-06-16) cited in the application

D2: JP 2001 019691 A (NISSAN CHEM IND LTD) 23 January 2001 (2001-01-23)

Document D2 seems to be novelty destroying for a part of the subject-matter of claims 11-13,15. A translation of D2 is necessary to come to a final conclusion.

The present application relates to a novel method for controlling invertebrate pests in which (novel) pyrazolyl compounds of formula (I) are used. Closest prior art is D1 which discloses a similar method using anthranilic acid derivatives (not having a pyrazolyl group). The skilled man would not come to the method according to the present application starting from D1., therefore the subject-matter of claims 1-10 is inventive. The intermediates according to claims 11-16 are inventive insofar they are novel.

000524



wherein

R^4 is H, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 cycloalkyl, C_1-C_6 haloalkyl, CN, halogen, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_4 haloalkoxy or NO_2;

R^5 is H, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_1-C_4 alkoxyalkyl, C_1-C_4 hydroxyalkyl, $C(O)R^{10}$, CO_2R^{10}, $C(O)NR^{10}R^{11}$, halogen, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_4 haloalkoxy, $NR^{10}R^{11}$, $N(R^{11})C(O)R^{10}$, $N(R^{11})CO_2R^{10}$ or $S(O)_nR^{12}$;

R^6 is H, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, halogen, CN, C_1-C_4 alkoxy or C_1-C_4 haloalkoxy;

R^7 is C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 cycloalkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_2-C_6 haloalkenyl, C_2-C_6 haloalkynyl or C_3-C_6 halocycloalkyl; or

R^7 is a phenyl ring, a benzyl ring, a 5- or 6-membered heteroaromatic ring, a naphthyl ring system or an aromatic 8-, 9- or 10-membered fused heterobicyclic ring system, each ring or ring system optionally substituted with one to three substituents independently selected from R^9;

R^8 is H, C_1–C_6 alkyl, C_1–C_6 haloalkyl, halogen, C_1–C_4 alkoxy or C_1–C_4 haloalkoxy;

each R^9 is independently C_1–C_4 alkyl, C_2–C_4 alkenyl, C_2–C_4 alkynyl, C_3–C_6 cycloalkyl, C_1–C_4 haloalkyl, C_2–C_4 haloalkenyl, C_2–C_4 haloalkynyl, C_3–C_6 halocycloalkyl, halogen, CN, NO_2, C_1–C_4 alkoxy, C_1–C_4 haloalkoxy, C_1–C_4 alkylthio, C_1–C_4 alkylsulfinyl, C_1–C_4 alkylsulfonyl, C_1–C_4 alkylamino, C_2–C_8 dialkylamino, C_3–C_6 cycloalkylamino, C_4–C_8 (alkyl)(cycloalkyl)amino, C_2–C_4 alkylcarbonyl, C_2–C_6 alkoxycarbonyl, C_2–C_6 alkylaminocarbonyl, C_3–C_8 dialkylaminocarbonyl or C_3–C_6 trialkylsilyl;

R^{10} is H, C_1–C_4 alkyl or C_1–C_4 haloalkyl;

R^{11} is H or C_1–C_4 alkyl;

R^{12} is C_1–C_4 alkyl or C_1–C_4 haloalkyl; and

n is 0, 1 or 2.

12. The compound of Claim 11 wherein

R^7 is a phenyl ring or a 5- or 6-membered heteroaromatic ring selected from the group consisting of

AMENDED SHEET

000525

525

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES

PCT

CONCEPTO ESCRITO

(Regla 66 PCT)

De la

AUTORIDAD EXAMINADORA PRELIMINAR INTERNACIONAL

A:

Heiser, David E.
E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY
Legal Patents Records Center
4417 Lancester Pike
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Fecha de correspondencia (día/mes/año)

25.07.2003

Archivo de referencia del agente o solicitante

BA9286PCT

RESPUESTA OPORTUNA

Dentro de 2 mes(es) de la fecha de correspondencia

Solicitud Internacional No.

PCT/US02/25613

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 ambas, clasificación nacional e IPC

A01N43/56

Solicitante

E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY et al

1. Este concepto escrito es la **primero** emitido por la Autoridad Examinadora Preliminar Internacional.

2. Este concepto contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems.

I	☒	Base del concepto
II	☐	Prioridad
III	☐	Concepto de sin fundamento con respeto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial
IV	☐	Falta de unidad de invención
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
VI	☐	Ciertos documentos citados
VII	☐	Ciertos defectos en la solicitud internacional
VIII	☐	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

3. Por medio de la presente se **invita al solicitante a responder** este concepto.

Cuando? Ver el límite de tiempo indicado anteriormente. El solicitante puede, antes de ese límite de tiempo de expiración, solicitar a esta Autoridad la cesión de una extensión. Ver regla 66.2 (d).

Cómo? Mediante presentación de respuesta escrita, acompañada, donde sea apropiado, por correcciones, de acuerdo con la regla 66.3. Para la forma e idioma de las correcciones, ver reglas 66.8 y 66.9.

También Para presentación de correcciones adicionales oportunas, ver regla 66.4.

Para considerar las correcciones y/o argumentos de obligación del examinador, ver regla 66.4 *bis.*

Para comunicación informal con el examinador ver regla 66.6.

Si no se presenta respuesta, el reporte de examen preliminar internacional se establecerá sobre la base de este concepto.

4. La fecha final por medio de la cual el reporte de examen preliminar internacional se debe establecer de acuerdo a la regla 69.2 es: 13.12.2003

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

Oficial de Formalidades (incluye extensiones de límites de tiempo)

Janzing, M

Teléfono No. +31 70 340 - 4140

(Aparece sello de la oficina de Patentes Europea)

CONCEPTO ESCRITO

Solicitud Internacional No.

PCT/US02/25613

I. Bases del Concepto

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 concepto como "presentadas originalmente"):

Descripción, páginas:

1-138 como se presentó originalmente

Reivindicaciones, No.:

1-16 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 examen preliminar internacional se llevó a cabo 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(d)).

(Cualquier hoja de reemplazo que contengan dichas correcciones se debe referir de acuerdo al ítem 1 y anexadas a este concepto)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

CONCEPTO ESCRITO

Solicitud Internacional No.

PCT/US02/25613

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

1. Declaración

Novedad (N)

Reivindicaciones 11-13,15

Nivel inventivo (IS)

Reivindicaciones

Aplicabilidad industrial (IA)

Reivindicaciones

2. Citaciones y Explicaciones

Ver hoja separada

CONCEPTO ESCRITO

HOJA SEPARADA

Solicitud Internacional No.

PCT/US02/25613

Re Item 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 (RIJKSLANDBOUWHOGESCHOOL) 16 Junio 1994 (1994-06-16) citados en la solicitud

D2: JP 2001 019691 A (NISSAN CHEM IND LTD) 23 Enero 2001 (2001)-01-23)

El Documento D2 destruye la novedad para la materia objeto de las reivindicaciones 11-13, 15.

La presente solicitud se relaciona a un método novedoso para controlar pestes de invertebrados en la cuales los compuestos (novedosos) de pirazolilo de fórmula (I) se utilizan. El estado de la técnica más cercano es D1 que describe un método similar utilizando derivados de ácido antranílico (no tiene un grupo pirazolilo). El experto en la técnica no llegará al método de acuerdo con la presente solicitud partiendo de D1., Por lo tanto la materia objeto de las reivindicaciones 1-10 es inventiva. Los intermediarios de acuerdo con las reivindicaciones 11-16 solo son inventivos en tanto que ellos sean novedosos.

En las reivindicaciones 13 y 16 no es claro lo que significa la "posición 2" o "posición 4".

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES

De la

AUTORIDAD EXAMINADORA PRELIMINAR INTERNACIONAL

A:
Heiser, David E.
E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY
Legal Patent Records Center
4417 Lancester Pike
Wilmington, DE 19805
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Aparece Sello: (RECIBIDO
Nov 14 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)
07.11.2003

Archivo de referencia del agente o solicitante

BA9286PCT

NOTIFICACIÓN IMPORTANTE

Solicitud Internacional No.

PCT/US02/25613

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 Oficia 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 3382) a (4) sirven únicamente para propósitos de examen preliminar internacional y que "cualesquier "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)

·000541

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

Janzing, M

Tel. +31 70 340-4140

(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

BA9286PCT

PARA ACCIÓN COMPLEMENTARIA

Ver Notificación de Reporte de Examen Preliminar Internacional (del PCT/IPEA/416)

Solicitud Internacional No.

PCT/US02/25613

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 1 hojas.

3. Este Reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

I ☒ Base del Concepto

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 la Regla 66.2(a)(ii) 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

07.11.2003

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)

REPORTE DE EXAMEN

PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.

PCT/US02/25613

I. Bases del Reporte

5. 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:

1-138 como se presentó originalmente

Reivindicaciones, No.:

1-10, 11 (parte), 12 (parte), 13-16
como se presentó originalmente

11 (parte), 12 (parte)
recibido en 15.09.2003 con carta de 10.09.2003

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)).

(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:

REPORTE DE EXAMEN

PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.

PCT/US02/25613

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:	Reivindicaciones	1-10-14,16
NO:	Reivindicaciones	11-13,15

Nivel Inventivo (IS)

SI:	Reivindicaciones	1-10-14,16
NO:	Reivindicaciones	11-13,15

Aplicabilidad Industrial (IA)

SI: Reivindicaciones 1-16

NO: Reivindicaciones

3. Citaciones y Explicaciones

Ver hoja separada

REPORTE DE EXAMEN

PRELIMINAR INTERNACIONAL – HOJA 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

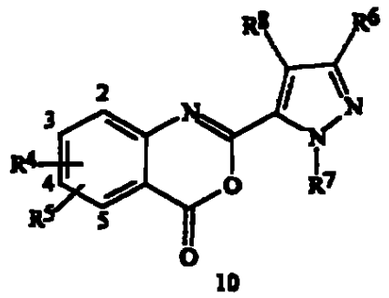
Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: NL-A9 202 078 (RIJKSLANDBOUWHOGESCHOOL) 16 Junio 1994 (1994-06-16) citados en la solicitud

D2: JP 2001 019691 A (NISSAN CHEM IND LTD) 23 Enero 2001 (2001)-01-23)

El Documento D2 es para destruir una parte de la materia objeto de las reivindicaciones 11-13, 15. Una traducción de D2 es necesaria para llegar a una conclusión final.

La presente solicitud se relaciona con un método novedoso para controlar pestes de invertebrados en la cuales los compuestos (novedosos) de pirazolilo de fórmula (I) se utilizan. El estado de la técnica más cercano es D1 que describe un método similar utilizando derivados de ácido antranílico (no tiene un grupo pirazolilo). El experto en la técnica no llegará al método de acuerdo con la presente solicitud partiendo de D1., Por lo tanto la materia objeto de las reivindicaciones 1-10 es inventiva. Los intermediarios de acuerdo con las reivindicaciones 11-16 solo son inventivos en tanto que ellos sean novedosos.



10

En donde

R^4 es H, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, haloalquilo C_1-C_6, CN, halógeno, alcoxi C_1-C_4, haloalcoxi C_1-C_4 o NO_2;

R^5 es H, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxialquilo C_1-C_4, hidroxialquilo C_1-C_4, $C(O)R^{10}$, CO_2R^{10}, $C(O)NR^{10}R^{11}$, Halógeno, alcoxi C_1-C_4, haloalcoxi C_1-C_4, $NR^{10}R^{11}$, $N(R^{11})C(O)R^{10}$, $N(R^{11})CO_2R^{10}$ o $S(O)_nR^{12}$;

R^6 es H, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, halógeno, CN, alcoxi C_1-C_4 o haloalcoxi C_1-C_4;

R^7 es alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_2-C_6, haloalquinilo C_2-C_6 o halocicloalquilo C_3-C_6; o

R^7 es un anillo fenilo, un anillo benzilo, un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros, un sistema de anillo naftilo o un sistema de anillo heterobicíclico fusionado de 8-, 9- o 10 miembros, cada

anillo o sistema de anillos opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de R^8;

R^8 es H, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, halógeno, alcoxi C_1-C_4 o haloalcoxi C_1-C_4; cada R^9 es independientemente alquilo C_1-C_4, alquenilo C_2-C_4, alquinilo C_2-C_4, cicloalquilo C_3-C_6, haloalquilo C_1-C_4, haloalquenilo C_2-C_4, haloalquinilo C_2-C_4, halocicloalquilo C_3-C_6, halógeno, CN, NO_2, alcoxi C_1-C_4, haloalcoxi C_1-C_4, alquiltio C_1-C_4, alquilsulfinilo C_1-C_4, alquilsulfonilo C_1-C_4, alquilamino C_1-C_4, dialquilamino C_2-C_8, cicloalquilamino C_3-C_6, (alquilo)(cicloalquilo)amino C_4-C_8, alquilocarbonilo C_2-C_4, alcoxicarbonilo C_2-C_6, alquilaminocarbonilo C_2-C_6, dialquilaminocarbonilo C_3-C_8 o trialquilsililo C_3-C_6;

R^{10} es H, alquilo C_1-C_4 o haloalquilo C_1-C_4;

R^{11} es H, alquilo C_1-C_4;

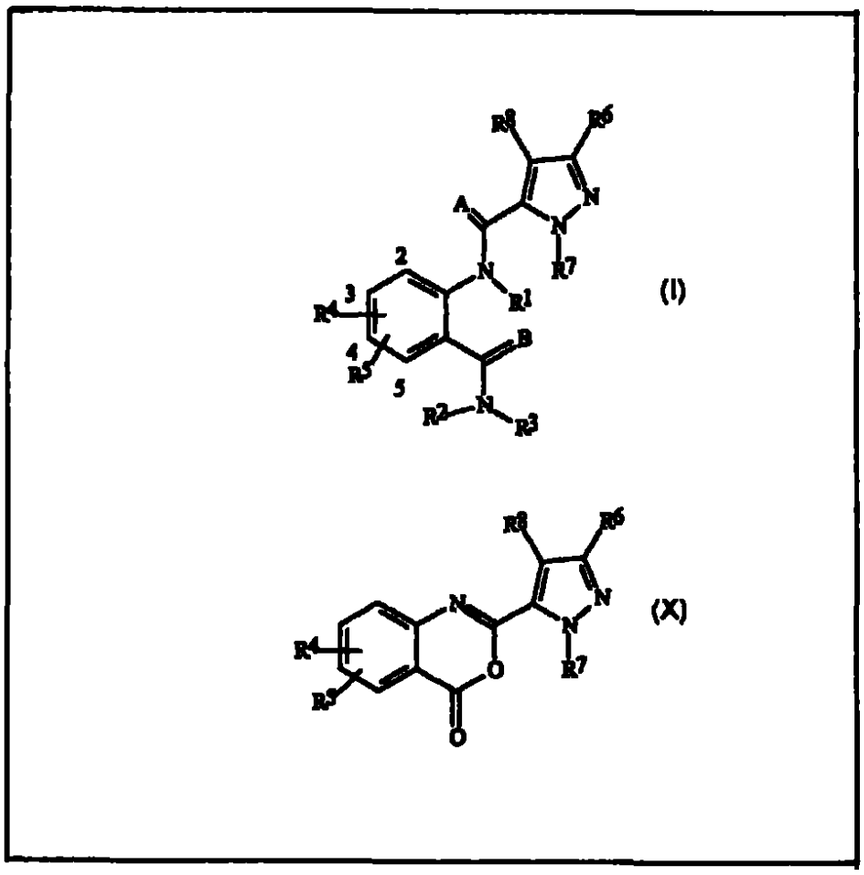
R^{12} es alquilo C_1-C_4 o haloalquilo C_1-C_4; y

n es 0, 1 o 2.

12. el compuesto de la Reivindicación 11 en donde

R7 es un anillo fenilo o un anillo heteroaromático seleccionado del grupo que consiste de

ARTE FINAL 12 x 12



REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCIÓN MODELO DE UTILIDAD	( )	( )
Indicación de que se solicita la concesión de una patente	( )	( )
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud	( )	( )
Descripcion 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 grafica y fotografica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño	( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas	( )	( )
COMPLETA ( ) INCOMPLETA	( )	( )
ESQUEMA DE TRAZADO ( )		
Indicacion de que solicita el registro de un Esquema de trazado	( )	( )
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud	( )	( )
Representacion grafica del esquema de trazado	( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas	( )	( )
COMPLETA ( ) INCOMPLETA	( )	( )

Firma Responsable

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Fecha Radicacion : 04000462 20040202 Folios 556

Fecha (AMD) 2004-02-04 11 10:36

Tramite 011 PCT-PATENT 379 FASE NAC1 411 PRESENTAC

Dependencia 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

558

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
ALVARO CORREA ORDOÑEZ
Apoderado
E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY

Oficio N° 05184

ASUNTO:

Radicación N°	04-8464
Solicitud internacional	PCT/US02/25613
Fecha inicio fase nacional	13/03/2004
Trámite	011
Evento	379
Actuación	430
Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento el 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 del inventor LAHM GEORGE referido en la solicitud internacional se encuentra mal diligenciado en la solicitud nacional.

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 12 MAYO 2004

202060