

Q.K.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

- PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL -

04-86944

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO

"O-CICLOPROPIL-CARBOXANILIDAS Y SU USO COMO FUNGICIDAS"

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 31/165

71. SOLICITANTE

SYNGENTA PARTICIPATIONS AG

DOMICILIO

Schwarzwaldallee 215, CH-4058 Basilea - SUIZA

74. APODERADO

DRA. MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

22. BOGOTA, D.C.,

16 de SEPT. 2004

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

①



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I



Capítulo II

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: SYNGENTA PARTICIPATIONS AG

Dirección: Schwarzwaldallee 216, CH-4058 Basilea,
SUIZA

Nacionalidad o Domicilio: Basilea, SUIZA

Lugar de Constitución: Basilea, SUIZA

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO (74)

Nombre: MARGARITA CASTELLANOS A.

Dirección: CARRERA 9 No. 93-09

Teléfono: 010 74 80 Fax: 010 07 06

E-mail: acastell@impost.net.co

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Número 38779.654 TPA 70.819

④

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: JOSEF EHRENFREUND; HANS TOBLER; HARALD WALTER

Dirección: Schwarzwaldallee 216, CH-4058 Basilea, SUIZA

Nacionalidad o Domicilio SUIZOS

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No.

PCT/IB03/00687

Fecha

21/02/2003

Publicación Internacional No.

WO 03/074491 A1

Fecha

12/09/2003

⑥

Título (54)

"O-CICLOPROPIL-CARBOXANILIDAS Y SU USO COMO FUNGICIDAS"

⑦

Clasificación Internacional (51)

A01K 31/165

⑧

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒NO ☐

GB

GB

06/03/2002

13/01/2003

0208127.4

0300705.1

⑨

Comprobante de pago No.

04-87.087

Fecha

Agosto 26, 2004

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

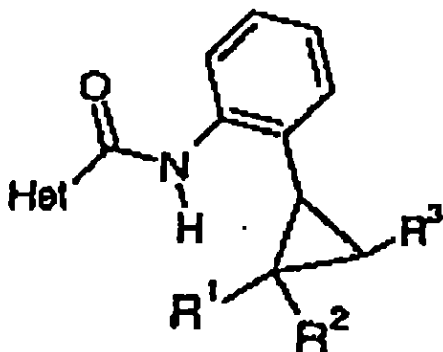
10

Anexos

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

11

FIGURA CARACTERISTICA:



(I)

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

FIRMA:

Margarita Castellanos

C.C. No. 39.779.654 Usaquén - TPA 70.819 C.S.J.

2011.08.23

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04006944 00000000 Folios: 100
Fecha (IMP): 2004-09-03 17:43:52
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NRC1 411 PRESENTAR
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

MIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 67,097
FECHA : AGOSTO 25 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	VT. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	6687328	25/08/2004	1,491,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	422,000.00

SOM: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

4

**ALVARO CASTELLANOS M. & CIA.
A B O G A D O S
Carrera 9 No. 93-09
Apartado 6349
Bogotá, D.C. – COLOMBIA**

Señor

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Desarrollo, Industria y Turismo

E. S. D.

Ref.: PODER conferido por la sociedad SYNGENTA PARTICIPATIONS AG

Yo, XIMENA CASTELLANOS ABONDANO, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, atentamente manifiesto a Uds. que sustituyo en la Dra. MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO, el poder que me confirió SYNGENTA PARTICIPATIONS AG, con domicilio en Basilea, SUIZA.-----

debidamente legalizado por Apostilla bajo el No. 8117 el día 1 de Abril, 2004, con las mismas facultades que me fueron conferidas, para tramitar la solicitud de Patente PCT, Entrada en Fase Nacional, para: "O-CICLOPROPIL-CARBOXANILIDAS Y SU USO COMO FUNGICIDAS".-

Del Señor Jefe,

Acepto


**Ximena Castellanos Abondano
C.C. No. 39.773.330 de Usaquén
T.P.A. No. 58.236 del C.S.J.
Carrera 9 No. 93-09 – Bogotá, D.C.
Teléfonos: 6107420 – 6107480**

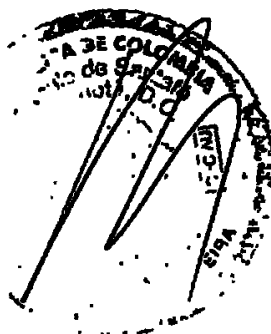

**Margarita Castellanos Abondano
C.C. No. 39.779.654 de Usaquén
T.P.A. No. 70.819 del C.S.J.
Carrera 9 No. 93-09 – Bogotá, D.C.
Teléfonos: 6107420 – 6107480**

**Bogotá, D.C.
XCAMCA /4938-FNPCT**

AUTENTICACION DE FIRMA
MEDIANTE COMPARECENCIA PERSONAL
 (Art. 84 C.R.C. mod. Decr. 2282 de 1989, art. 1 mod. 36)
 Ante el Notario Cuarenta y Uno (41) del círculo
 de esta ciudad compareció personalmente:
Ximenes Castellanos
 identificado con C.C. **39.173.333**
 expedida en: **Wacá** y tarjeta profesio-
 nal de abogado(a) No. **23112** del Consejo
 Superior de la Judicatura, con documento di-
 rigido a **Super Int. Econ**
 y declaró que la firma puesta en este escrito es
 suya.

Ximenes Castellanos
 Firma del declarante

En Bogotá D.C. a **09 SET 2003**
 AUTORIZO ESTA DILIGENCIA EL SUSCRITO NOTARIO



AUTENTICACION DE FIRMA
MEDIANTE COMPARECENCIA PERSONAL
 (Art. 84 C.R.C. mod. Decr. 2282 de 1989, art. 1 mod. 36)
 Ante el Notario Cuarenta y Uno (41) del círculo
 de esta ciudad compareció personalmente:
Margaret Castellanos
 identificado con C.C. **39.173.333**
 expedida en: **Wacá** y tarjeta profesio-
 nal de abogado(a) No. **23112** del Consejo
 Superior de la Judicatura, con documento di-
 rigido a **Super Int. Econ**
 y declaró que la firma puesta en este escrito es
 suya.

Margaret Castellanos
 Firma del declarante

En Bogotá D.C. a **09 SET 2003**
 AUTORIZO ESTA DILIGENCIA EL SUSCRITO NOTARIO



COLOMBIA

PODER

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

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

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

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

Dado y firmado hoy 24 de Marzo de 2004

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

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

(Se requiere legalización consular)

POWER OF ATTORNEY

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

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

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

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

Given and signed this 24th March 2004

In Research Triangle Park, North Carolina 27709

by Gregory W. Warren *Gregory W. Warren*

(Notary shall execute on the other side)

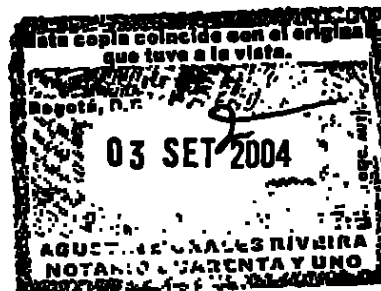
(Consular legalization required)

ALVARO CASTELLANOS M. & CIA.

ABOGADOS COLOMBIA

Carrera 9 No. 93-09 - P.O.Box 93-09 - Bogotá, Colombia
Tels.: (571) 910 74 20 / 90 / 99 - Fax (571) 910 67 06 - e-mail: acaufal@impresat.net.co

XC/om



CERTIFICADO NOTARIAL (Sociedad)

Hoy 24 de ~~Marzo~~ del año 2004

compareció (eron) personalmente Gregory W. Warren a quienes conozco como la(s) persona(s) que firma(n) en representación de la Sociedad (Compañía denominada

Certifico: Syngenta Participations AG

a) Que es una sociedad/Compañía legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de

b) Que el domicilio de dicha Sociedad/Compañía es Basel, Suiza

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

d) Que el Sr. Gregory W. Warren está autorizado para otorgar el presente poder. Lo anterior está probado por medio de los siguientes documentos, que certifico he visto*

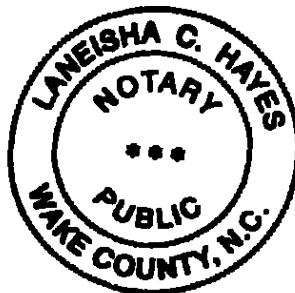
(Ciudad) REsearch Triangle Park

(Estado) Carolina del Norte 27709

Hoy del 24 de Marzo de 2004

(Notario Público) LANEISHA C. HAYES

*Los documentos debe identificarse con fecha y origen.

**NOTARIAL (Corporation)**

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

I certify:

a) That Syngenta Participations AG is a corporation (Company legally constituted and in existence in accordance with the laws of Basel, Switzerland

b) That the domicile of said Corporation/Company is Basel, Switzerland

c) That the purpose or purposes for which the present Power of Attorney is granted are comprised within the object set forth in the charter of the mentioned Corporation/Company.

d) That Mr. Gregory W. Warren

is (are) authorized to grant the present Power of Attorney. The aforementioned was duly proven through the following documents and I duly certify having seen them*: on the 24th day of March, 2004 in Research Triangle Park, North Carolina 27709.

(City) Research Triangle Park

(State) North Carolina, 27709

this 24th day of March of the year 2004

(Notary Public)

Laneisha C. Hayes

*Documents must be identified with date and origin

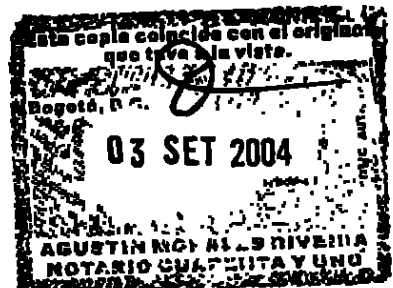
3/24/04 - Research Triangle Park, North Carolina 27709 - Syngenta Biotech, Inc.

ALVARO CASTELLANOS M. & CIA.

ABOGADOS COLOMBIA

Carrera 9 No. 93-09 - P.O. Box 8349 - Bogotá, Colombia
Tels.: (871) 610 74 20 / 80 / 80 - Fax (871) 610 07 06 - e-mail: accastan@imposal.net.co

XC/tn





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

Laura M. Riddick
Register Of Deeds

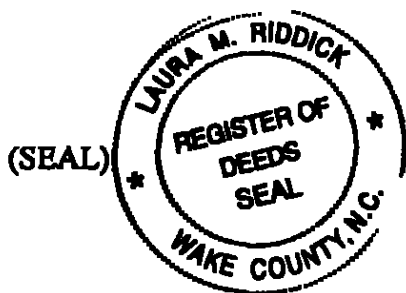
STATE OF NORTH CAROLINA

WAKE COUNTY

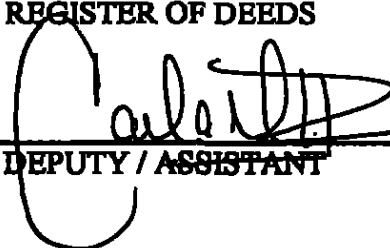
**CERTIFICATE OF REGISTER OF DEEDS THAT
NOTARY PUBLIC WAS ACTING NOTARY
AT TIME OF SIGNATURE**

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

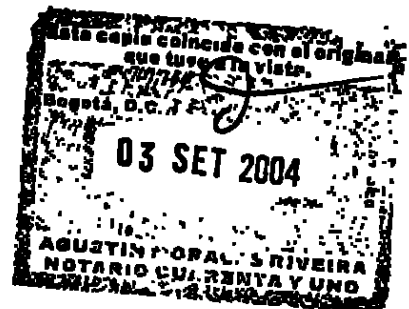
IN TESTIMONY WHEREOF, I HAVE HEREUNTO SET MY HAND AND SEAL OF OFFICE THIS, THE 30TH DAY OF MARCH, 2004.





REGISTER OF DEEDS


DEPUTY / ASSISTANT

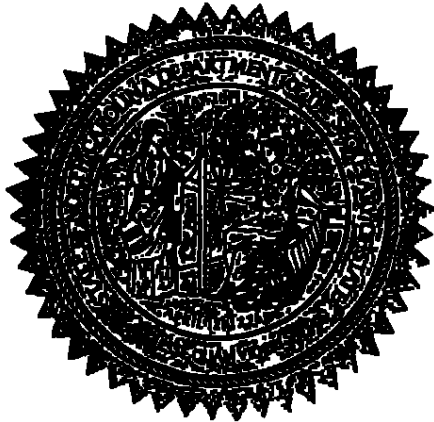


APOSTILLE
(Convention de La Haye 5 octobre 1961)

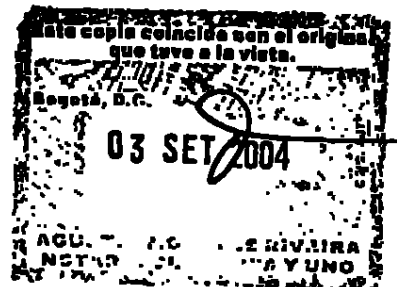
1. COUNTRY: **UNITED STATES OF AMERICA**
2. This Public Document has been signed by CARLA N. BROWN
3. acting in the capacity of DEPUTY REGISTER OF DEEDS
LAURA M. RIDDICK, REGISTER OF DEEDS
4. bears the seal/stamp of COUNTY OF WAKE, NORTH CAROLINA

CERTIFIED

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



Robyn S. Medalet



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

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

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

Participations AG)

(fdo) ilegible

3/24/04 Research Triangle Park, NC 27709

ESTADO DE CAROLINA DEL NORTE

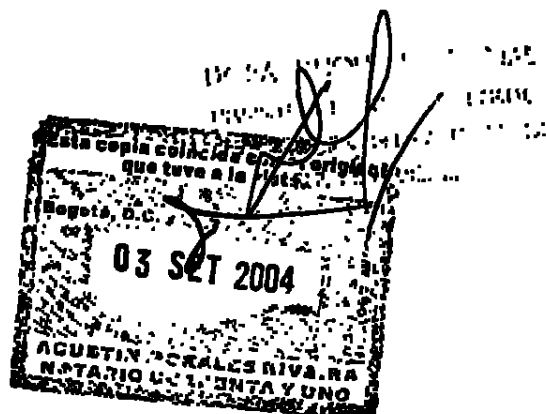
CONDADO DE WAKE

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

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

Laura M. Riddick, Registrador de Escrituras

Por (fdo) ilegible



Delegado

APOSTILLA

(Convención de La Haya de octubre 5, 1961)

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

CERTIFICADO

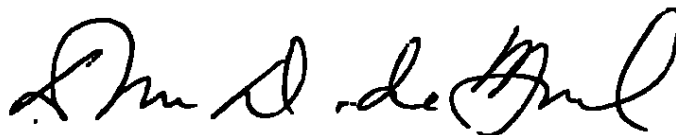
5. En Raleigh, Carolina del Norte
6. el día 1 de Abril de 2004
7. por el Secretario de Estado Delegado, Estado de Carolina del Norte
8. No. 8117
9. Sello: (sello en oblea ocre)

10. Firma

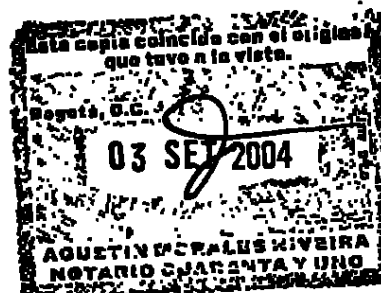
(fdo) Rodney S. Maddox

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

Bogotá, Abril 15, 2004



DORA PUQUE DE OBREAL
 TRADUCTORA E INTERPRETE JURADA
 RES. 02755/04 Y 01144/02 - HONORARIO
 REP. DE COLOMBIA





MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

718902
Dora Duque
Cuya firma aparece en el
documento de la página
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE PUEDE
EL TEXTO
2:42
FIRMES

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
12 September 2003 (12.09.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/074491 A1(51) International Patent Classification: C07D 231/14,
231/16, 409/12, 405/12, 307/34, 277/56, 417/12, 213/82,
327/06, 411/12, A01N 43/56, 43/36, 43/78, 43/40, 43/32(74) Agent: OSBORN, Martin, Keith; Intellectual Property
Dept., Syngenta Limited, P.O. Box 3538, Jealott's Hill Re-
search Centre, Bracknell, RG42 6YA (GB).

(21) International Application Number: PCT/IB03/00687

(22) International Filing Date: 21 February 2003 (21.02.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0205127.4 5 March 2002 (05.03.2002) GB
0300705.1 13 January 2003 (13.01.2003) GB(71) Applicant (for all designated States except US): SYN-
GENTA PARTICIPATIONS AG (CH/CH); Intellectual
Property Department, Schwarzwaldallee 215, 4058 Basel
(CH).

(72) Inventors; and

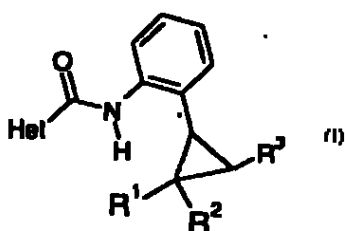
(75) Inventors/Applicants (for US only): EHRENFREUND,
Josef (AT/CH); Schwarzwaldallee 215, CH-4058 Basel
(CH). TOBLER, Hans (CH/CH); Schwarzwaldallee
215, 4058 Basel (CH). WALTER, Harald (DE/CH);
Schwarzwaldallee 215, CH-4058 Basel (CH).(81) Designated States (national): AE, AG, AI, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GI, GL,
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, PI, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,
SG, SK, SI, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GI, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HU, IL, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI,
SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

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

(54) Title: (1-CYCLOPROPYL)-CARBOXANILIDES AND THEIR USE AS FUNGICIDES

(57) Abstract: A compound of formula (I): In Het is a 5- or 6-membered heterocyclic
ring containing one to three heteroatoms, each independently selected from oxygen, ni-
trogen and sulphur, the ring being substituted by groups R¹, R² and R³; R¹ is hydrogen
or halo; R² is hydrogen or halo; R³ is optionally substituted C₁₋₁₂ alkyl, optionally sub-
stituted C₂₋₁₂ alkenyl, optionally substituted C₂₋₁₂ alkynyl, optionally substituted C₃₋₁₂ cy-
cloalkyl, optionally substituted phenyl or optionally substituted heterocyclyl; and R⁴, R⁵
and R⁶ are, independently, selected from hydrogen, halo, cyano, nitro, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄
alkoxy (C₁₋₄ alkoxy (C₁₋₄) alkyl and C₁₋₄ haloalkoxy (C₁₋₄) alkyl, provided that at least
one of R⁴, R⁵ and R⁶ is not hydrogen. The compounds of formula (I) have plant-protective
properties and are suitable for protecting plants against infestations by phytopathogenic microorganisms.

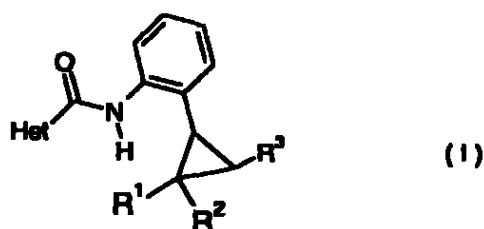
WO 03/074491 A1

O-CYCLOPROPYL-CARBOXANILIDES AND THEIR USE AS FUNGICIDES

The present invention relates to novel ortho-substituted-cyclopropyl-azol-carboxamides which have microbiocidal activity, in particular fungicidal activity. The invention also relates to the preparation of these compounds, to novel intermediates used in the preparation of these compounds, to agrochemical compositions which comprise at least one of the novel compounds as active ingredient, to the preparation of the compositions mentioned and to the use of the active ingredients or compositions in agriculture or horticulture for controlling or preventing infestation of plants by phytopathogenic microorganisms, preferably fungi.

EP0545099A2, JP06220035 and JP02129171 disclose certain ortho-unsubstituted-cyclopropyl-azol-carboxamides

The present invention provides a compound of formula (I):



Het is a 5- or 6-membered heterocyclic ring containing one to three heteroatoms, each independently selected from oxygen, nitrogen and sulphur, the ring being substituted by groups R^4 , R^5 and R^6 ; R^1 is hydrogen or halo; R^2 is hydrogen or halo; R^3 is optionally substituted C_{2-12} alkyl, optionally substituted C_{2-12} alkenyl, optionally substituted C_{2-12} alkynyl, optionally substituted C_{3-12} cycloalkyl, optionally substituted phenyl or optionally substituted heterocyclyl; and R^4 , R^5 and R^6 are, independently, selected from hydrogen, halo, cyano, nitro, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy(C_{1-4})alkyl and C_{1-4} haloalkoxy(C_{1-4})alkyl, provided that at least one of R^4 , R^5 and R^6 is not hydrogen.

Halo is fluoro, chloro or bromo.

Each alkyl moiety is a straight or branched chain and is, for example, methyl, ethyl, *n*-propyl, *n*-butyl, *n*-pentyl, *n*-hexyl, *iso*-propyl, *n*-butyl, *sec*-butyl, *iso*-butyl, *tert*-butyl or *neo*-pentyl.

When present, each optional substituent on an alkyl moiety is, independently, selected from halo, hydroxy, cyano, C_{1-4} alkoxyC(=O), formyl, nitro, C_{1-4} alkoxy,

- 2 -

C₁₋₄ haloalkoxy, C₁₋₄ alkylthio, C₁₋₄ haloalkylthio, HC(OR')=N and R'R''NN=C(H); where R' and R'' are, independently, hydrogen or C₁₋₄ alkyl.

Alkenyl and alkynyl moieties can be in the form of straight or branched chains. The alkenyl moieties, where appropriate, can be of either the (E)- or (Z)-configuration.

5 Examples are vinyl, allyl and propargyl.

When present, each optional substituent on alkenyl or on alkynyl is, independently, selected from those optional substituents given above for an alkyl moiety.

Cycloalkyl includes cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl.

When present, each optional substituent on cycloalkyl is, independently, selected from C₁₋₃ alkyl and those optional substituents given above for an alkyl moiety.

The term heterocyclyl refers to a non-aromatic or aromatic ring containing up to 10 atoms including one or more (preferably one or two) heteroatoms selected, each independently, from O, S and N. Examples of such rings include 1,3-dioxolanyl, tetrahydrofuranyl, morpholiny, thienyl and furyl.

15 When present, each optional substituent on phenyl or on heterocyclyl is, independently, selected from C₁₋₆ alkyl and those optional substituents given above for an alkyl moiety. When present, there are up to four optional substituents on phenyl, each independently selected.

When present, each optional substituent on an alkyl moiety is, independently, selected from the preferred list of halo, hydroxy, methoxy, trifluoromethoxy, difluoromethoxy, cyano and nitro.

When present, each optional substituent on alkenyl or on alkynyl is, independently, selected from the preferred list of halo and cyano.

When present, each optional substituent on cycloalkyl is, independently, selected from the preferred list of methyl, ethyl, trifluoromethyl, methoxy, trifluoromethoxy and cyano.

When present, each optional substituent on phenyl or on a heterocyclyl group is, independently, selected from the preferred list of halo, hydroxy, methoxy, trifluoromethoxy, difluoromethoxy and cyano.

30 It is preferred that Het is pyrrolyl, pyrazolyl, thiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, thiophenyl, furyl, isothiazolyl or isoxazolyl (more preferably pyrrolyl, pyrazolyl or thiazolyl), each being substituted by groups R⁴, R⁵ and R⁶.

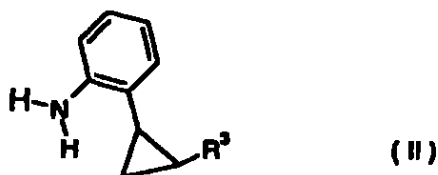
Preferably R^1 and R^2 are, independently, hydrogen or fluoro.

Preferably R^3 is C_{2-6} alkyl, optionally substituted C_{3-8} cycloalkyl, phenyl, thienyl or furyl.

Preferably R^4 , R^5 and R^6 are, independently, selected from hydrogen, halogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl and C_{1-4} alkoxy(C_{1-4})alkyl; provided that at least one of R^4 , R^5 and R^6 is not hydrogen. More preferably R^4 , R^5 and R^6 are, independently, selected from hydrogen, halogen, methyl, C_{1-2} haloalkyl and methoxymethyl; provided that at least one of R^4 , R^5 and R^6 is not hydrogen.

Compounds of formula (II):

10



where R^3 is as defined above for a compound of formula (I), are also novel and are useful as intermediates in the preparation of compounds of formula (I).

Therefore, in another aspect the present invention provides a compound of formula (II) where R^3 is as defined above for a compound of formula (I).

The compounds of formula (I) and of formula (II) may exist as different geometric or optical isomers or in different tautomeric forms. This invention covers all such isomers and tautomers and mixtures thereof in all proportions as well as isotopic forms such as deuterated compounds.

The compounds in Tables 1 to 6 below illustrate compounds of the invention.

Table 1 provides 22 compounds of formula (II) wherein R^3 is as defined in Table 1.

Table 1

Compound Number	R^3
1.1	CH_2CH_3
1.2	$CH_2CH_2CH_3$
1.3	$CH(CH_3)_2$
1.4	$CH_2CH_2CH_2CH_3$
1.5	$CH_2CH(CH_3)_2$

1.6	C(CH ₃) ₃
1.7	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
1.8	CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂
1.9	CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂
1.10	cyclopropyl
1.11	cyclobutyl
1.12	cyclopentyl
1.13	cyclohexyl
1.14	cycloheptyl
1.15	cyclooctyl
1.16	phenyl
1.17	p-Cl-phenyl
1.18	p-F-phenyl
1.19	p-Br-phenyl
1.20	thienyl
1.21	furyl
1.22	α-methylcyclopropyl

Table X represents Table 2 (when X is 2) and represents Table 3 (when X is 3).

Table X

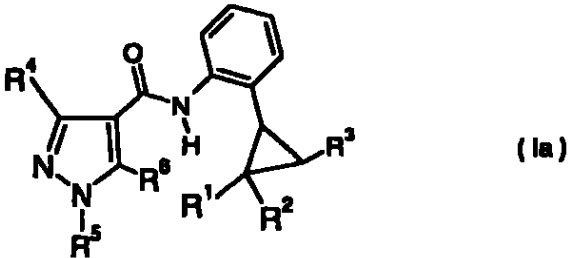
Compound Number	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
X.1	H	H	CH ₂ CH ₃	CF ₃	CH ₃	H
X.2	H	H	CH ₂ CH ₃	CF ₃	CH ₂ OCH ₃	H
X.3	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CF ₃	CH ₃	H
X.4	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CF ₂ H	CH ₃	H
X.5	H	H	CH(CH ₃) ₂	CF ₃	CH ₃	H
X.6	H	H	CH(CH ₃) ₂	CF ₂ H	CH ₃	H
X.7	H	H	CH(CH ₃) ₂	CFH ₂	CH ₃	H
X.8	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	Cl
X.9	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₂ CH ₃	Cl

Compound Number	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
X.10	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	F
X.11	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₂ CH ₃	F
X.12	H	H	CH(CH ₃) ₂	CF ₂ Cl	CH ₃	F
X.13	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CF ₃	CH ₃	H
X.14	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CF ₂ H	CH ₃	H
X.15	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	F
X.16	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	Cl
X.17	H	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CF ₃	CH ₃	H
X.18	H	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CF ₂ H	CH ₃	H
X.19	H	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CFH ₂	CH ₃	H
X.20	H	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CF ₃	CH ₂ OCH ₃	H
X.21	H	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	F
X.22	H	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	Cl
X.23	H	H	C(CH ₃) ₃	CF ₃	CH ₃	H
X.24	H	H	C(CH ₃) ₃	CF ₂ H	CH ₃	H
X.25	H	H	C(CH ₃) ₃	CF ₂ H	CH ₃	H
X.26	H	H	C(CH ₃) ₃	CH ₃	CH ₃	F
X.27	H	H	C(CH ₃) ₃	CH ₃	CH ₃	Cl
X.28	H	H	C(CH ₃) ₃	CF ₂ Cl	CH ₃	H
X.29	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CF ₃	CH ₃	H
X.30	H	H	CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CF ₃	CH ₃	H
X.31	H	H	CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CF ₂ H	CH ₃	H
X.32	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CF ₃	CH ₃	H
X.33	H	H	cyclopropyl	CF ₃	CH ₃	H
X.34	H	H	cyclopropyl	CF ₂ H	CH ₃	H
X.35	H	H	cyclopropyl	CH ₃	CH ₃	F
X.36	H	H	cyclopropyl	CH ₃	CH ₃	Cl
X.37	H	H	cyclobutyl	CF ₃	CH ₃	H
X.38	H	H	cyclobutyl	CF ₂ H	CH ₃	H

Compound Number	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
X.39	H	H	cyclopentyl	CF ₃	CH ₃	H
X.40	H	H	cyclopentyl	CF ₂ H	CH ₃	H
X.41	H	H	cyclopentyl	CFH ₂	CH ₃	H
X.42	H	H	cyclopentyl	CF ₂ Cl	CH ₃	H
X.43	H	H	cyclopentyl	CH ₃	CH ₃	F
X.44	H	H	cyclopentyl	CH ₃	CH ₃	Cl
X.45	H	H	cyclohexyl	CF ₃	CH ₃	H
X.46	H	H	cyclohexyl	CF ₂ H	CH ₃	H
X.47	H	H	cyclohexyl	CFH ₂	CH ₃	H
X.48	H	H	cyclohexyl	CF ₂ Cl	CH ₃	H
X.49	F	F	cyclohexyl	CF ₃	CH ₃	H
X.50	H	H	cyclohexyl	CH ₃	CH ₃	F
X.51	H	H	cyclohexyl	CH ₃	CH ₃	Cl
X.52	H	H	cycloheptyl	CF ₃	CH ₃	H
X.53	H	H	cycloheptyl	CF ₃	CH ₂ CH ₃	H
X.54	H	H	cycloheptyl	CF ₂ H	CH ₃	H
X.55	H	H	cycloheptyl	CFH ₂	CH ₃	H
X.56	H	H	cycloheptyl	CF ₂ Cl	CH ₃	F
X.57	H	H	cycloheptyl	CH ₃	CH ₃	F
X.58	H	H	cycloheptyl	CH ₃	CH ₃	Cl
X.59	H	H	cyclooctyl	CF ₃	CH ₃	H
X.60	H	H	cyclooctyl	CF ₂ H	CH ₃	H
X.61	H	H	phenyl	CF ₃	CH ₃	H
X.62	H	H	phenyl	CF ₂ H	CH ₃	H
X.63	H	H	phenyl	CFH ₂	CH ₃	H
X.64	H	H	phenyl	CH ₃	CH ₃	F
X.65	H	H	phenyl	CH ₃	CH ₃	Cl
X.66	H	H	4-fluorophenyl	CF ₃	CH ₃	H
X.67	H	H	4-fluorophenyl	CF ₂ H	CH ₃	H

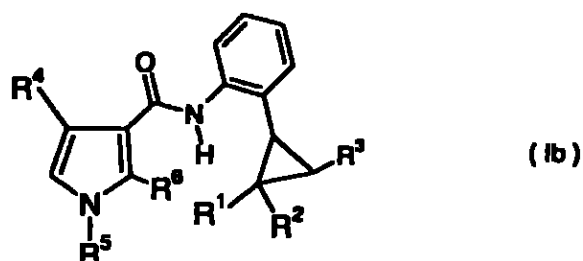
Compound Number	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
X.68	H	H	4-chlorophenyl	CF ₃	CH ₃	H
X.69	H	H	4-chlorophenyl	CF ₂ H	CH ₃	H
X.70	H	H	4-bromophenyl	CF ₃	CH ₃	H
X.71	H	H	4-bromophenyl	CF ₂ H	CH ₃	H
X.72	H	H	2-thienyl	CF ₃	CH ₃	H
X.73	H	H	3-thienyl	CF ₃	CH ₃	H
X.74	H	H	2-furyl	CF ₃	CH ₃	H
X.75	H	H	2-furyl	CF ₃	CH ₃	H
X.76	H	H	α -methylcyclopropyl	CF ₃	CH ₃	H
X.77	H	H	α -methylcyclopropyl	CF ₂ H	CH ₃	H
X.78	H	H	α -methylcyclopropyl	CH ₃	CH ₃	F
X.79	H	H	α -methylcyclopropyl	CH ₃	CH ₃	Cl
X.80	H	H	α -methylcyclopropyl	CF ₃	CH ₃	Cl

Table 2 provides 80 compounds of formula (1a):



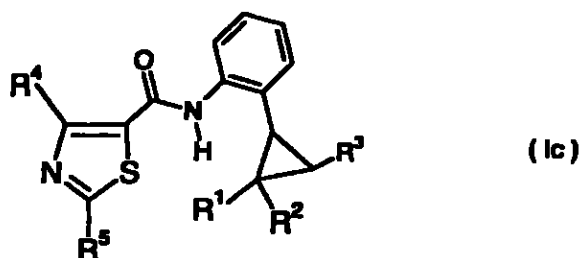
wherein R¹, R², R³, R⁴, R⁵ and R⁶ are as defined in Table 2.

Table 3 provides 80 compounds of formula (1b):



wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 and R^6 are as defined in Table 3.

5 Table 4 provides 50 compounds of formula (1c):



wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 and R^5 are as defined in Table 4.

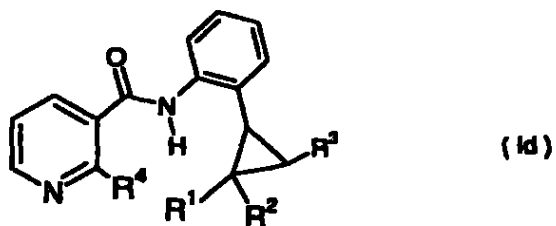
Table 4

Compound Number	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5
4.1	H	H	CH_2CH_3	CF_3	CH_3
4.2	H	H	CH_2CH_3	CH_3	CH_3
4.3	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	CF_3	CH_3
4.4	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	CH_3	CH_3
4.5	H	H	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CF_3	CH_3
4.6	H	H	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_3	CH_3
4.7	H	H	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_2CH_3	CH_3
4.8	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	CF_3	CH_3
4.9	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	CH_3	CH_3
4.10	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CF_3	CH_3
4.11	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_3	CH_3
4.12	H	H	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	CF_3	CH_3

Compound Number	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
4.13	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CF ₃	CH ₃
4.14	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃
4.15	H	H	CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CF ₃	CH ₃
4.16	H	H	CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃
4.17	H	H	CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₂ CH ₃
4.18	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CF ₃	CH ₃
4.19	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃
4.20	H	H	cyclopropyl	CF ₃	CH ₃
4.21	H	H	cyclopropyl	CH ₃	CH ₃
4.22	H	H	cyclobutyl	CF ₃	CH ₃
4.23	H	H	cyclobutyl	CH ₃	CH ₃
4.24	H	H	cyclopentyl	CF ₃	CH ₃
4.25	H	H	cyclopentyl	CH ₃	CH ₃
4.26	H	H	cyclohexyl	CF ₃	CH ₃
4.27	H	H	cyclohexyl	CH ₃	CH ₃
4.28	H	H	cyclohexyl	CF ₃	CH ₂ CH ₃
4.29	H	H	cycloheptyl	CF ₃	CH ₃
4.30	H	H	cycloheptyl	CH ₃	CH ₃
4.31	H	H	cyclooctyl	CF ₃	CH ₃
4.32	H	H	cyclooctyl	CH ₃	CH ₃
4.33	H	H	phenyl	CF ₃	CH ₃
4.34	H	H	phenyl	CH ₃	CH ₃
4.35	H	H	4-fluorophenyl	CF ₃	CH ₃
4.36	H	H	4-fluorophenyl	CH ₃	CH ₃
4.37	H	H	4-chlorophenyl	CF ₃	CH ₃
4.38	H	H	4-chlorophenyl	CH ₃	CH ₃
4.39	H	H	4-bromophenyl	CF ₃	CH ₃
4.40	H	H	4-bromophenyl	CH ₃	CH ₃
4.41	H	H	2-thienyl	CF ₃	CH ₃

Compound Number	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
4.42	H	H	2-thienyl	CH ₃	CH ₃
4.43	H	H	3-thienyl	CF ₃	CH ₃
4.44	H	H	3-thienyl	CH ₃	CH ₃
4.45	H	H	2-furyl	CF ₃	CH ₃
4.46	H	H	2-furyl	CH ₃	CH ₃
4.47	H	H	3-furyl	CF ₃	CH ₃
4.48	H	H	3-furyl	CH ₃	CH ₃
4.49	H	H	α -methylcyclopropyl	CF ₃	CH ₃
4.50	H	H	α -methylcyclopropyl	CH ₃	CH ₃

Table 5 provides 54 compounds of formula (1d):



wherein R¹, R², R³ and R⁴ are as defined in Table 5.

5

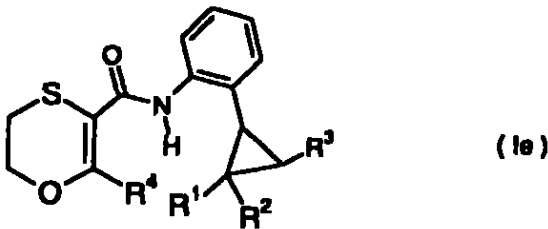
Table 5

Compound Number	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
5.1	H	H	CH ₂ CH ₃	Cl
5.2	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl
5.3	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	Br
5.4	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CF ₃
5.5	H	H	CH(CH ₃) ₂	Cl
5.6	H	H	CH(CH ₃) ₂	Br
5.7	H	H	CH(CH ₃) ₂	CF ₃
5.8	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl
5.9	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	Br

Compound Number	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
5.10	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CF ₃
5.11	H	H	C(CH ₃) ₃	Cl
5.12	H	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	Cl
5.13	H	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	Br
5.14	H	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CF ₃
5.15	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl
5.16	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	Br
5.17	H	H	CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	Cl
5.18	H	H	CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	Br
5.19	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl
5.20	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	Br
5.21	H	H	cyclopropyl	Cl
5.22	H	H	cyclopropyl	Br
5.23	H	H	cyclobutyl	Cl
5.24	H	H	cyclobutyl	Br
5.25	H	H	cyclopentyl	Cl
5.26	H	H	cyclopentyl	Br
5.27	F	F	cyclopentyl	CF ₃
5.28	H	H	cyclohexyl	Cl
5.29	H	H	cyclohexyl	Br
5.30	H	H	cyclohexyl	CF ₃
5.31	H	H	cycloheptyl	Cl
5.32	H	H	cycloheptyl	Br
5.33	H	H	cycloheptyl	CF ₃
5.34	H	H	cyclooctyl	Cl
5.35	H	H	phenyl	Cl
5.36	H	H	phenyl	Br
5.37	H	H	4-fluorophenyl	Cl
5.38	H	H	4-fluorophenyl	Br

Compound Number	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
5.39	H	H	4-fluorophenyl	CF ₃
5.40	H	H	4-chlorophenyl	Cl
5.41	H	H	4-chlorophenyl	Br
5.42	H	H	4-chlorophenyl	CF ₃
5.43	H	H	4-bromophenyl	Cl
5.44	H	H	2-thienyl	Cl
5.45	H	H	2-thienyl	Br
5.46	H	H	3-thienyl	Cl
5.47	H	H	3-thienyl	Cl
5.48	H	H	2-furyl	Cl
5.49	H	H	2-furyl	Br
5.50	H	H	3-furyl	Cl
5.51	H	H	3-furyl	Br
5.52	H	H	2-pyridyl	Cl
5.53	H	H	α -methylcyclopropyl	Cl
5.54	H	H	α -methylcyclopropyl	Br

Table 6 provides 45 compounds of formula (1e):



wherein R¹, R², R³ and R⁴ are as defined in Table 6.

5

Table 6

Compound Number	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
-----------------	----------------	----------------	----------------	----------------

Compound Number	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
6.1	H	H	CH ₂ CH ₃	CH ₃
6.2	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CF ₃
6.3	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃
6.4	H	H	CH(CH ₃) ₂	CF ₃
6.5	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃
6.6	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CF ₃
6.7	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃
6.8	H	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CF ₃
6.9	H	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃
6.10	H	H	C(CH ₃) ₃	CF ₃
6.11	H	H	C(CH ₃) ₃	CH ₃
6.12	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CF ₃
6.13	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃
6.14	H	H	CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CF ₃
6.15	H	H	CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃
6.16	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CF ₃
6.17	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃
6.18	H	H	cyclopropyl	CF ₃
6.19	H	H	cyclopropyl	CH ₃
6.20	H	H	cyclobutyl	CF ₃
6.21	H	H	cyclobutyl	CH ₃
6.22	H	H	cyclohexyl	CF ₃
6.23	H	H	cyclohexyl	CH ₃
6.24	H	H	cycloheptyl	CF ₃
6.25	F	F	cycloheptyl	CH ₃
6.26	H	H	cyclooctyl	CF ₃
6.27	H	H	cyclooctyl	CH ₃
6.28	F	F	cyclooctyl	CF ₃
6.29	H	H	phenyl	CF ₃

Compound Number	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
6.30	H	H	phenyl	CH ₃
6.31	H	H	4-fluorophenyl	CF ₃
6.32	H	H	4-fluorophenyl	CH ₃
6.33	H	H	4-chlorophenyl	CF ₃
6.34	H	H	4-chlorophenyl	CH ₃
6.35	H	H	4-bromophenyl	CF ₃
6.36	H	H	2-thienyl	CF ₃
6.37	H	H	2-thienyl	CH ₃
6.38	H	H	3-thienyl	CF ₃
6.39	H	H	3-thienyl	CH ₃
6.40	H	H	2-furyl	CF ₃
6.41	H	H	3-furyl	CF ₃
6.42	H	H	2-pyridyl	CF ₃
6.43	H	H	4-pyridyl	CF ₃
6.44	H	H	α -methylcyclopropyl	CF ₃
6.45	H	H	α -methylcyclopropyl	CH ₃

Throughout this description, temperatures are given in degrees Celsius; "NMR" means nuclear magnetic resonance spectrum; MS stands for mass spectrum; and "%" is percent by weight, unless corresponding concentrations are indicated in other units.

5 The following abbreviations are used throughout this description:

- | | |
|----------------------|--------------------------|
| m.p. = melting point | b.p.= boiling point. |
| S = singlet | br = broad |
| d = doublet | dd = doublet of doublets |
| t = triplet | q = quartet |
| m = multiplet | ppm = parts per million |

Table 7 shows selected melting point and selected NMR data, all with CDCl₃ as the solvent (unless otherwise stated; if a mixture of solvents is present, this is indicated as, for example, (CDCl₃ / d₆-DMSO)), (no attempt is made to list all characterising data

in all cases) for compounds of Tables 1 to 6. Unless otherwise stated, the data relate to a cis/trans mixture of each compound; a compound number which ends with the letter 'c' relates only to its cis-isomer and a compound number which ends with the letter 't' relates only to its trans-isomer.

5

Table 7

Compound Number	¹ H-NMR data: (ppm/multiplicity/number of Hs).	m.p. / (°C)
1.3	0.6-0.90/m/8H(cis and trans); 1.02/d/6H(cis); 1.11/6H(trans); 1.48/m/1H(trans); 1.78/m/1H(cis); 3.83/s/4H(NH ₂ cis and trans); 6.68/m/4H(cis and trans); 7.0/m/4H(cis and trans).	oil
1.5	0.6-1.1/m/6H(cis and trans); 0.95-1.01/2d/12H(cis and trans); 1.25/m/2H(cis or trans); 1.40/m/2H(cis or trans); 1.78/m/2H(cis or trans); 3.85/s/4H(NH ₂ cis and trans); 6.70/m/4H(cis and trans); 7.0/m/4H(cis and trans).	oil
1.6t	0.52/m/1H; 0.80/m/1H; 0.97/s/9H; 1.08/m/1H; 1.57/m/1H; 3.85/s/2H; 6.68/m/2H; 7.0/m/2H.	oil
1.10c	0.01/m/2H, 0.11/m/1H; 0.22/m/1H; 0.58/m/1H; 0.69/m/1H; 0.85/m/1H; 1.67/m/1H; 3.75/s/2H(NH ₂); 6.49-6.60/m/2H; 6.82-7.00/m/2H.	oil
1.10t	0.01/m/2H; 0.30/m/2H; 0.55/m/2H; 0.72/m/2H; 1.28/m/1H; 3.70/s/2H(NH ₂); 6.45-6.55/m/2H; 6.77-6.85/m/2H.	oil
1.12	0.75/m/4H (cis and trans); 0.97/m/2H (cis and trans); 1.3-1.95/m/20H (cis and trans); 3.88/s/4H (cis and trans); 6.68/m/4H (cis and trans); 7.01/m/4H (cis and trans).	oil
1.13	0.62-1.98/m/30H(cis and trans); 3.80/s/4H(cis and trans); 6.65/m/4H(cis and trans); 6.97/m/4H(cis and trans).	oil
1.17c		110-112
1.17t		69-70
1.18c	1.29/m/1H; 1.52/m/1H; 2.20/m/1H; 2.42/m/1H; 3.55/s/2H; 6.50/d/1H; 6.65-6.85/m/5H; 6.99/v/1H; 7.09/d/1H.	oil

1.18t	-	95-97
1.22c		60-62
1.22t	0.01-0.1/m/4H; 0.42/m/2H; 0.99/s/3H; 1.01/m/1H; 1.21/m/1H; 3.55/s/2H; 6.45/m/2H; 6.78/m/2H.	oil
2.5		99-102
2.17		75-78
2.18		74-79
2.23		134-136
2.24		110-112
2.33		88-92
2.34c		111-113
2.34t		116-118
2.35c		93-95
2.35t		134-136
2.45	0.6-1.90/m/30H(cis and trans); 4.0/s/6H(cis and trans); 7.0-7.28/m/6H(cis and trans); 8.0/s/1H(trans); 8.05/s/1H(cis); 8.12/d/2H(trans); 8.20/d/2H(cis).	resin
2.46t		116-118
2.52		116-118
2.54		129-131
2.57		107-109
2.66c		resin
2.66t		145-147
2.67c		104-106
2.67t		160-161
2.68c		resin
2.68t		148-150
2.69c		145-147
2.69t		149-150
2.76c		119-121

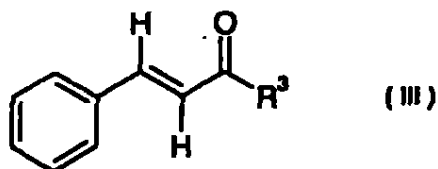
2.76t		107-108
2.77c		82-84
2.77t		109-111
2.78c		119-122
2.78t		96-97
3.5		74-78
3.17		61-65
3.23		92-96
3.33	-0.1-0.90/m/16H(cis and trans); 1.45/m/1H(trans); 1.79/m/1H(cis); 3.58/s/6H (cis and trans); 6.82-7.13/m/10H(cis and trans); 7.92/s/1 (NH-trans); 8.03/dd/1H(trans); 8.10/s/1H(NH-cis); 8.19/dd/1H (cis).	resin
3.39	0.63-1.83/m/26H(cis and trans); 3.72/s/6H(cis and trans); 6.95-7.38/m/10H(cis and trans); 8.05/s/1H(NH-trans); 8.18/dd/1H(trans); 8.30/dd/1H(cis).	resin
3.45	0.6-1.90/m/30H(cis and trans); 3.70/s/6H(cis and trans); 6.98-7.35/m/8H(cis and trans); 8.08/s(broad)/2H(cis and trans); 8.17/d/2H(trans); 8.25/d/2H(cis).	resin
3.66c	1.40/m/1H; 1.50-1.65/m/1H; 2.37/m/1H, 2.50/m/1H; 3.73/s/3H; 6.60-6.70/m/5H; 6.97/m/2H; 7.18/m/3H; 7.82/s/1H(NH); 8.02/d/1H.	resin
3.66t		146-148
3.68c	1.40/m/1H; 1.57/m/1H; 2.40/m/2H; 3.72/s/3H; 6.68/d/2H; 6.90-7.08/m/4H; 7.18/m/3H; 7.80/s/1H; 8.02/d/1H.	resin
3.68t		150-152
3.76		resin
3.80c		123-126
3.80t		94-96
4.10		69-74
4.12		resin

4.24		113-115
4.26		138-142
5.5		resin
5.12		83-86
5.21c		75-77
5.21t		80-82
5.25		131-133
5.28		115-119
5.37c		164-166
5.37t		133-135
5.40c		160-162
5.40t		136-138
5.53c	-0.25/m/1H; -0.01-0.03/m/3H; 0.60/s/3H; 0.65/m/1H; 0.79/m/1H; 1.25/m/1H; 1.80/m/1H; 6.95/t/1H; 7.08/m/2H; 7.28/m/1H; 8.15/d/2H; 8.38/m/1H; 8.62/s/1H(NH).	resin
5.53t	0.01/m/4H; 0.58/m/2H; 0.94/s/3H; 1.11/m/1H; 1.44/m/1H; 6.98/m/2H; 7.09/m/1H; 7.23/m/1H; 8.01/dd/1H; 8.10/d/1H; 8.35/dd/1H; 8.40/s/1H.	resin
6.10		resin

The compounds according to formula (I) may be prepared according to the following reaction schemes.

Scheme 1A

- 5 A compound of formula (II) [where R^3 is as defined above for a compound of formula (I)] may be prepared by a reaction sequence starting with a crossed-aldol condensation of benzaldehyde with a ketone of formula $CH_3C(O)R^3$ [where R^3 is as defined above for a compound of formula (I)] in the presence of NaOH or KOH in a solvent (such as water or ethanol) and usually under reflux conditions or alternatively by
- 10 reaction of benzaldehyde with a Wittig reagent under standard conditions. The resulting α,β -unsaturated ketone of formula (III) [where R^3 is as defined above for a compound of formula (I)]:

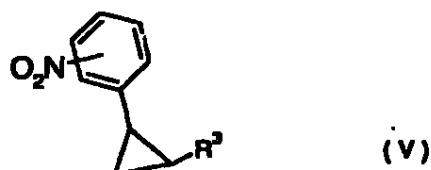


may then be converted into a compound of formula (IV) [where R³ is as defined above for a compound of formula (I)]:



- 5 by reacting first with hydrazine hydrate in ethanol under reflux conditions and then heating (in the range 150 to 250°C) in the presence of KOH (distilling off the solvent). After nitration with HNO₃/H₂O or HNO₃/acetic anhydride in a cooled vessel (in the range -30°C to 0°C), the resultant o/p-mixture of nitrobenzene of formula (V) [where R³ is as defined above for a compound of formula (I)]:

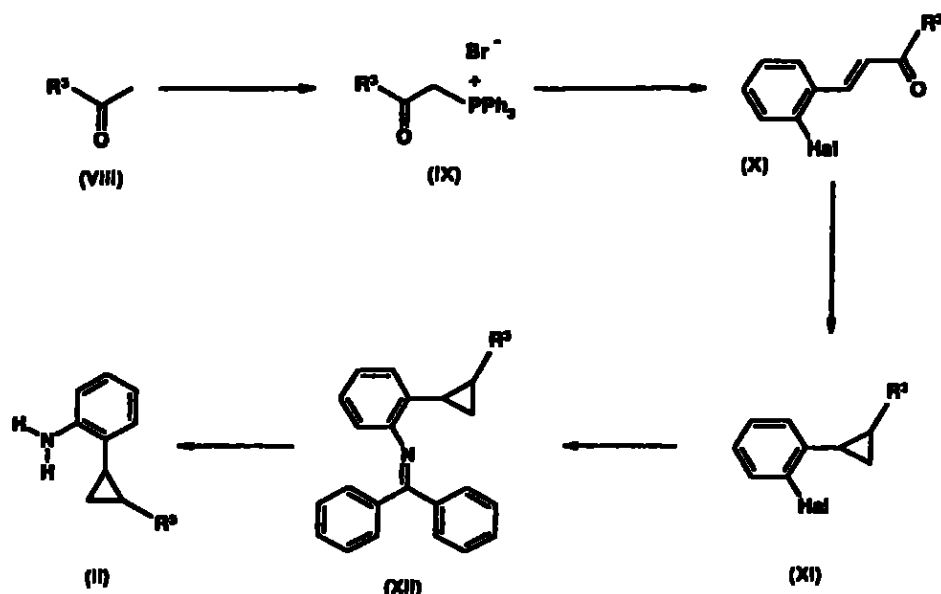
10



may then be separated and catalytically reduced (Pt/C/H₂ or Ra-Ni/H₂) in a solvent (such as methanol, ethanol or THF) at room temperature, to produce a crude o/p-mixture of a compound of formula (II), which may be further purified by standard techniques.

- 15 Alternatively, a compound of formula (II) [where R³ is as defined above for a compound of formula (I)] may be prepared by a process as illustrated by the following reaction sequence and which involves a Pd(II)-catalysed imination step.

Scheme 1B



- A compound of formula (VIII) [where R^3 is as defined above for a compound of formula (I)] is added to bromine and methanol at a temperature of 5-10°C, after which triphenylphosphine in a solvent [such as tetrahydrofuran] is added, to produce a compound of formula (IX) [where R^3 is as defined above for a compound of formula (I)], which in turn is added to sodium hydride, in a solvent [such as DMSO], and then reacted with 2-bromobenzaldehyde or 2-iodobenzaldehyde to yield a compound of formula (X) [where R^3 is as defined above for a compound of formula (I) and Hal is bromo or iodo]. The resultant compound of formula (X) is then mixed with hydrazine hydrate in a solvent [such as ethanol] and heated to reflux, after which potassium hydroxide is added and the resultant reaction mixture is maintained at 200-220°C for several hours. A standard extraction and purification procedure yields a compound of formula (XI) [where R^3 is as defined above for a compound of formula (I) and Hal is bromo or iodo] which may then be converted to a compound of formula (II) by mixing with benzophenone imine, sodium tertiary butoxide, tris-dibenzylideneacetone-dipalladium (Pd_2dba_3), racemic 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (BINAP) and a solvent [such as benzene or toluene] and heating at reflux temperature, typically for several hours, and adding the resultant [usually crude isolated] imine to a mixture of hydroxylamine hydrochloride, sodium acetate and a solvent [such as methanol]. The resultant mixture is stirred, preferably for about an hour at room temperature, after which

a *cis*-/*trans*-mixture of a compound of formula (II) may be extracted and subsequent separation of the *cis*- and *trans*-isomers achieved by using flash chromatography.

In the above illustrated Pd-catalysed imination process, instead of the catalyst-ligand-system Pd₂dba₃/BINAP, the system palladium diacetate/1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene (dppf) could be used as an alternative.

Reaction scheme 1B is novel and inventive, particularly the use of a Pd(II)-catalysed imination step. Therefore in a still further aspect the present invention provides a process for preparing a compound of formula (II), where R³ is as defined above, comprising at least one of the steps of reaction scheme 1B; in particular a step using a Pd(II)catalyst-ligand-system [where the ligand is selected from a suitable sterically demanding phosphine (for example BINAP or dppf)] to react a compound of formula (XI) [where Hal is bromo or iodo; and R³ is as defined above] with benzophenone imine optionally in the presence of a base [such as sodium-*tert*-butanolate, potassium-*tert*-butanolate, sodium carbonate, potassium carbonate or cesium carbonate] to produce a compound of formula (XII) [where R³ is as defined above].

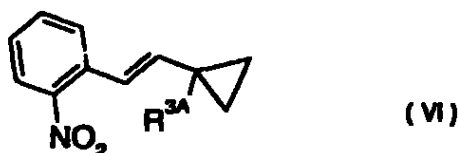
Examples of imination reactions with benzophenone imine are provided in the literature (Journal of Organometallic Chemistry, 1999, 576, 125-146 and Tetrahedron Letters 1997, 38, 6367-6370).

Scheme 2

The synthesis of an amine of formula (IIA)



[where R^{3A} is hydrogen or methyl] may be accomplished by a reaction sequence started by a Wittig reaction of *o*-nitrobenzaldehyde with an ylide [prepared from a cyclopropylmethyltriphenylphosphonium bromide in the presence of a strong base, such as NaH in a solvent such as DMSO, in the range 0-85°C]. The resulting *E/Z*-mixture of a compound of formula (VI)



[where R^{3A} is hydrogen or methyl] may be converted to a compound of formula (VII)



by the application of the Simmons Smith reaction (Zn/Cu, CH₂I₂, ether as solvent) to the
 5 olefin group of the compound of formula (VI). The reduction of the nitro group of the
 corresponding compound of formula (VII) may be performed using the conditions
 described in Scheme 1, to produce a compound of formula (IIA).

Scheme 3

A compound of formula (I) may be prepared by reacting a compound of formula
 10 Het-C(=O)-R* [where R* is halogen, hydroxy or C₁₋₆ alkoxy, but preferably chloro] with
 a compound of formula (II) as prepared above in the presence of a base (such as
 triethylamine, Hunig base, sodium bicarbonate, sodium carbonate, potassium carbonate,
 pyridine or quinoline, but preferably triethylamine) and in a solvent (such as
 diethylether, TBME, THF, dichloromethane, chloroform, DMF or NMP) for between
 15 10minutes and 48hours (preferably 12 to 24hours) and between 0°C and reflux
 (preferably 20 to 25°C). When R* is hydroxy, a coupling agent [such as benzotriazol-1-
 yloxytris(dimethylamino) phosphoniumhexafluorophosphate, bis-(2-oxo-3-
 oxazolidinyl)-phosphinic acid chloride, N,N'-dicyclohexylcarbodiimide or 1,1'-
 carbonyl-diimidazole] may be used.

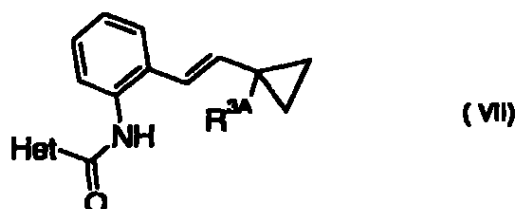
Scheme 4

A compound of formula (IA)



[where R^{3A} is hydrogen or methyl] may be prepared by the reduction of the nitro group of a compound of formula (VI) [where R^{3A} is hydrogen or methyl] using standard conditions (for example, catalytic reduction or Béchamp-reduction) followed by amidation with an acid chloride to provide a compound of formula (VII) [where R^{3A} is

5 hydrogen or methyl]



which is subsequently used in a Simmons-Smith reaction ($\text{Zn/Cu}, \text{CH}_2\text{I}_2$, ether as solvent) to provide a compound of formula (IA).

Surprisingly, it has now been found that the novel compounds of formula (I) have, for practical purposes, a very advantageous spectrum of activities for protecting plants against diseases that are caused by fungi as well as by bacteria and viruses.

10

The compounds of formula (I) can be used in the agricultural sector and related fields of use as active ingredients for controlling plant pests. The novel compounds are distinguished by excellent activity at low rates of application, by being well tolerated by plants and by being environmentally safe. They have very useful curative, preventive and systemic properties and are used for protecting numerous cultivated plants. The compounds of formula I can be used to inhibit or destroy the pests that occur on plants or parts of plants (fruit, blossoms, leaves, stems, tubers, roots) of different crops of useful plants, while at the same time protecting also those parts of the plants that grow later e.g. from phytopathogenic microorganisms.

15

20

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

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

25

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

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

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

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

5 The compounds of formula (I) are normally used in the form of compositions and can be applied to the crop area or plant to be treated, simultaneously or in succession with further compounds. These further compounds can be e.g. fertilizers or micronutrient donors or other preparations which influence the growth of plants. They can also be selective herbicides as well as insecticides, fungicides, bactericides,
10 nematicides, molluscicides or mixtures of several of these preparations, if desired together with further carriers, surfactants or application promoting adjuvants customarily employed in the art of formulation.

 The compounds of formula (I) can be mixed with other fungicides, resulting in some cases in unexpected synergistic activities. Mixing components which are
15 particularly preferred are azoles, such as azaconazole, BAY 14120, bitertanol, bromuconazole, cyproconazole, difenoconazole, diniconazole, epoxiconazole, fenbuconazole, fluquinconazole, flusilazole, flutriafol, hexaconazole, imazalil, imibenconazole, ipconazole, metconazole, myclobutanil, pefurazoate, penconazole, pyrifenoxy, prochloraz, propiconazole, simeconazole, tebuconazole, tetraconazole, triadimefon,
20 triadimenol, triflumizole, triticonazole; pyrimidinyl carbinole, such as ancymidol, fenarimol, nuarimol; 2-amino-pyrimidines, such as bupirimate, dimethirimol, ethirimol; morpholines, such as dodemorph, fenpropidine, fenpropimorph, spiroxamine, tridemorph; anilinopyrimidines, such as cyprodinil, mepanipyrim, pyrimethanil; pyrroles, such as fenpiclonil, fludioxonil; phenylamides, such as benalaxyl, furalaxyl,
25 metalaxyl, R-metalaxyl, ofurace, oxadixyl; benzimidazoles, such as benomyl, carbendazim, debacarb, fuberidazole, thiabendazole; dicarboximides, such as chlozolate, dichlozoline, iprodione, myclozoline, procymidone, vinclozoline; carboxamides, such as carboxin, fenfuram, flutolanil, mepronil, oxycarboxin, thifluzamide; guanidines, such as guazatine, dodine, iminoctadine; strobilurines, such as
30 azoxystrobin, kresoxim-methyl, metominostrobin, SSF-129, trifloxystrobin, picoxystrobin, BAS 500F (proposed name pyraclostrobin), BAS 520; dithiocarbamates, such as ferbam, mancozeb, maneb, metiram, propineb, thiram, zineb, ziram; N-

halomethylthiotetrahydrophthalimides, such as captafol, captan, dichlofluanid, fluoromides, folpet, tolyfluanid; Cu-compounds, such as Bordeaux mixture, copper hydroxide, copper oxychloride, copper sulfate, cuprous oxide, mancozeb, oxine-copper; nitrophenol-derivatives, such as dinocap, nitrothal-isopropyl; organo-p-derivatives, such as edifenphos, iprobenphos, isoprothiolane, phosdiphen, pyrazophos, tolclofos-methyl; various others, such as acibenzolar-S-methyl, anilazine, benthiavalicarb, blasticidin-S, chinomethionate, chloroneb, chlorothalonil, cyflufenamid, cymoxanil, dichlone, diclomezine, dicloran, diethofencarb, dimethomorph, SYP-LI90 (proposed name: flumorph), dithianon, ethaboxam, etridiazole, famoxadone, fenamidone, fenoxanil, fentin, ferimzone, fluazinam, flusulfamide, fenhexamid, fosetyl-aluminium, hymexazol, iprovalicarb, IKF-916 (cyazofamid), kasugamycin, methasulfocarb, metrafenone, nicobifen, pencycuron, phthalide, polyoxins, probenazole, propamocarb, pyroquilon, quinoxifen, quintozone, sulfur, triazoxide, tricyclazole, triforine, validamycin, zoxamide (RH7281).

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

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

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

Advantageous rates of application are normally from 5g to 2kg of active ingredient (a.i.) per hectare (ha), preferably from 10g to 1kg a.i./ha, most preferably from 20g to 600g a.i./ha. When used as seed drenching agent, convenient dosages are from 10mg to 1g of active substance per kg of seeds.

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

The following non-limiting Examples illustrate the above-described invention in more detail.

EXAMPLE 1

10 This Example illustrates the preparation of Compound No. 1.5.

To a mixture of 17.4g (0.1mol) (2-isobutyl-cyclopropyl)benzene and 80ml of acetic acid anhydride was added a solution of 6.0g (0.095mol) nitric acid and 40ml acetic acid anhydride in such a manner that the internal temperature was kept constant at -30°C. The resulting reaction mixture was stirred for 1 hour at -30°C and then for 2 hours
15 at 0°C. Then the mixture was poured onto 500ml of ice water and extracted three times with hexane. The hexane phases were combined and twice washed with 5% aqueous bicarbonate solution. After drying of the organic phase over sodium sulphate and distilling off the solvent in a water jet vacuum, the crude reaction product was obtained. Purification by flash chromatography over silica gel (eluant: ethylacetate/hexane 1:10)
20 yielded 10.5g of a yellow oil (mixture of para- and ortho-nitroisomers) which was directly used in the next step. This isomeric mixture [consisting of 10.5g (0.048mol) 1-(2-isobutyl-cyclopropyl)2-nitrobenzene and 1-(2-isobutyl-cyclopropyl)-4-nitrobenzene] was dissolved in 110ml of ethanol and hydrogenated over 5%Pt/C catalyst for 45 minutes. After the theoretical uptake of hydrogen had occurred, the catalyst was
25 filtered off and the solvent was removed in vacuo. The crude isomeric aniline mixture was purified by flash chromatography (eluant: ethylacetate/hexane 1:2).

Yield: 6.38g of 2-(2-isobutyl-cyclopropyl)phenyl amine was obtained as a yellow oil (cis/trans mixture).

EXAMPLE 2

30 This Example illustrates the preparation of Compound 3.17.

A solution of 0.35g (0.0018mol) 1-methyl-4-trifluoromethyl-pyrrole-3-carboxylic acid and 0.24g (0.0019mol) oxalylchloride in 15ml methylenechloride was stirred for

3hours at room temperature in the presence of two drops of absolute DMF. Then the acid chloride solution was slowly added to a solution of 0.34g (0.0018mol) 2-(2-isobutyl-cyclopropyl) phenylamine, 0.27g (0.0027mol) triethylamine and 10ml methylene chloride. The resulting mixture was then stirred for 16hours at room
5 temperature. After removal of the solvent in vacuo, the crude material was taken up in ca. 100ml ethylacetate. The ethylacetate phase was twice washed with water and after drying the organic phase, the solvent was again distilled off in a water jet vacuum. The crude product was purified by flash chromatography (eluant: hexane/ethylacetate/methylene chloride 1:2:2).

10 Yield: 0.52g 1-methyl-4-trifluoromethyl-1H-pyrrole-3-carboxylic acid [2-(2-isobutyl-cyclopropyl)phenyl]amide in the form of a white powder (cis/trans-mixture).

EXAMPLE 3

This Example illustrates the preparation of Compound Nos. 1.10c and 1.10t.

15 Step 1:

In a sulfonation flask, NaH (12.8g; 0.32mol) was added to absolute DMSO (600ml). After heating at 80°C for 90minutes, cyclopropylcarbonylmethyltriphenyl phosphoniumbromide (136.5g; 0.32mol) was added portionwise at room temperature. The resultant suspension was stirred for 30minutes at room temperature and then a
20 solution of 2-bromobenzaldehyde (59.4g; 0.32mol) in absolute DMSO (100ml) was added dropwise. After heating the resultant mixture for 4hours at 50°C, the mixture was poured onto 2.5litres of ice water. Extraction with ethylacetate, drying over sodium sulfate and distilling off the solvent in a water jet vacuum yielded the crude product. Purification was achieved by vacuum distillation.

25 Yield: 77.6g of E-3-(2-bromophenyl)-1-cyclopropylpropenone as a yellow oil (b.p.: 125-130°C at 0.3mbar).

Step 2:

In a sulfonation flask, a mixture of of E-3-(2-bromophenyl)-1-cyclopropylpropenone (77.6g; 0.309mol) and hydrazine hydrate (23.2g; 0.464mol) in ethanol
30 (25ml) was heated at reflux temperature for 2hours. Then powdered potassium hydroxide (85%) (24.4g; 0.37mol) was added and the excesses of hydrazine hydrate and solvent were distilled out of the flask. The remaining mixture was then heated at a

temperature of 205-210°C for 3 hours. The resultant resin was dissolved in ethylacetate (500ml) at a temperature of 50°C and the organic phase was washed twice with water. Drying of the ethylacetate phase over sodium sulfate and distilling off the solvent in a water jet vacuum gave the raw material, which was purified by flash chromatography over silica gel (eluant: hexane/methylene chloride 7:1).

Yield: 61.2g of 2-(2-bromophenyl)bicyclopropyl in the form of a slightly yellowish oil (cis/trans-mixture).

Step 3:

A mixture of 2-(2-bromophenyl)bicyclopropyl (28.5g; 0.12mol), benzophenoneimine (26.1g; 0.144mol), sodium tertiary butoxide (16.1g; 0.168 mol), tris-dibenzyl-ideneacetonedipalladium (Pd_2dba_3) (0.43g; 0.474mmol), racemic 2,2'-bis(diphenylphosphino)1,1'-binaphthyl (BINAP) (0.83g; 1.34mmol) and absolute toluene (450ml) was heated at reflux temperature under an atmosphere of nitrogen for 6 hours. Then the solvent was removed in a water jet vacuum and the residue was taken up in ethylacetate (750ml). The organic layer was washed three times with brine and then dried over sodium sulfate. After evaporation of the solvent, the crude product was obtained. Purification was achieved by using flash chromatography over silica gel (eluant: hexane/methylene chloride 5:1).

Yield: 39.9g of cis-/trans-mixture of benzhydrylidene (2-bi-cyclopropyl-2-yl-phenyl)amine in the form of a brownish oil.

Step 4:

In a sulfonation flask, hydroxylamine hydrochloride (0.35g; 0.0048mol), sodium acetate (0.53g; 0.0064mol) and absolute methanol (30ml) were stirred at room temperature for about 15 minutes. Then a solution of benzhydrylidene (2-bi-cyclopropyl-2-yl-phenyl)amine (0.9g; 0.00267 mol) in methanol (15ml) was added dropwise. The resultant mixture was stirred for 1 hour at room temperature. After dilution with ethylacetate (250ml), the organic phase was washed twice with water. After drying the organic phase (sodium sulfate) and distilling off the solvent in a water jet vacuum, the crude product was obtained. The final purification and separation of the cis- and trans-isomers was achieved by using flash chromatography (eluant: hexane/ethylacetate 5:1).

Yield: 0.21g of trans- and 0.15g of cis- 2-bicyclopropyl-2-yl-phenylamine in the form of brownish oils.

FORMULATION EXAMPLES FOR COMPOUNDS OF FORMULA (I)

- 5 Working procedures for preparing formulations of the compounds of formula I such as Emulsifiable concentrates, Solutions, Granulates, Dusts and Wettable powders are described in WO 97/33890.

BIOLOGICAL EXAMPLES: FUNGICIDAL ACTIONS

10 **Example B-1: Action against *Puccinia recondita* / wheat (Brownrust on wheat)**

- 1 week old wheat plants cv. Arina are treated with the formulated test compound (0.02% active ingredient) in a spray chamber. One day after application wheat plants are inoculated by spraying a spore suspension (1×10^5 uredospores/ml) on the test plants. After an incubation period of 2 days at 20°C and 95% r. h. plants are kept in a
15 greenhouse for 8 days at 20°C and 60% r.h. The disease incidence is assessed 10 days after inoculation.

- Compounds of Tables 2, 3, 4 and 5 show good activity in this test (<20% infestation). Infestation is prevented virtually completely (0-5% infestation) with each of compounds 2.5, 2.17, 2.18, 2.23, 2.24, 2.33, 2.45, 2.46t, 2.76c, 2.76t, 2.77c, 2.77t, 3.5,
20 3.17, 3.23, 3.33, 3.45, 3.76, 4.10, 4.12, 4.26, 5.5, 5.12, 5.21c and 5.37c.

Example B-2: Action against *Podosphaera leucotricha* / apple (Powdery mildew on apple)

- 5 week old apple seedlings cv. McIntosh are treated with the formulated test compound (0.002% active ingredient) in a spray chamber. One day after application
25 apple plants are inoculated by shaking plants infected with apple powdery mildew above the test plants. After an incubation period of 12 days at 22°C and 60% r.h. under a light regime of 14/10 hours (light/dark) the disease incidence is assessed.

- Compounds of Tables 2, 3 and 4 show good activity in this test. The compounds 2.5, 2.17, 2.18, 2.23, 2.24, 2.33, 2.45, 2.46t, 3.5, 3.17, 3.23, 3.33, 3.45, 4.10 and 4.12
30 each exhibit strong efficacy (<20% infestation).

Example B-3: Action against *Venturia inaequalis* / apple (Scab on apple)

4 week old apple seedlings cv. McIntosh are treated with the formulated test compound (0.02% active ingredient) in a spray chamber. One day after application apple plants are inoculated by spraying a spore suspension (4×10^5 conidia/ml) on the test plants. After an incubation period of 4 days at 21°C and 95%r.h. the plants are placed for 4 days at 21°C and 60%r.h. in a greenhouse. After another 4 day incubation period at 21°C and 95%r.h. the disease incidence is assessed.

Compounds of Tables 2 and 3 show good activity in this test. The compounds 2.5, 2.17, 2.18, 2.23, 2.24, 2.33, 2.45, 2.46t, 3.5, 3.17, 3.23, 3.33 and 3.45 each exhibit strong efficacy (<20% infestation).

Example B-4: Action against *Erysiphe graminis* / barley (Powdery mildew on barley)

1 week old barley plants cv. Express are treated with the formulated test compound (0.02% active ingredient) in a spray chamber. One day after application barley plants are inoculated by shaking powdery mildew infected plants above the test plants. After an incubation period of 6 days at 20°C / 18°C (day/night) and 60%r. h. in a greenhouse the disease incidence is assessed.

Compounds of Tables 2, 3 and 4 show good activity in this test. The compounds 2.5, 2.17, 2.18, 2.23, 2.24, 2.45, 2.46t, 2.77c, 2.77t, 3.5, 3.17, 3.23, 3.45, 4.10 and 4.12 each exhibit strong efficacy (<20% infestation).

Example B-5: Action against *Botrytis cinerea* / apple (Botrytis on apple fruits)

In an apple fruit cv. Golden Delicious 3 holes are drilled and each filled with 30µl droplets of the formulated test compound (0.002% active ingredient). Two hours after application 50 µl of a spore suspension of *B. cinerea* (4×10^5 conidia/ml) are pipetted on the application sites. After an incubation period of 7 days at 22°C in a growth chamber the disease incidence is assessed.

Compounds of Tables 2, 3, 4, 5 and 6 show good activity in this test. The compounds 2.5, 2.17, 2.18, 2.23, 2.24, 2.33, 2.45, 2.46t, 2.76c, 2.76t, 2.77c, 2.77t, 3.5, 3.17, 3.23, 3.33, 3.76, 3.45, 3.76, 4.10, 4.12, 4.26, 5.5, 5.12, 5.21c and 5.37 each exhibit very strong efficacy (<10% infestation).

Example B-6: Action against *Botrytis cinerea* / grape (Botrytis on grapes)

5 week old grape seedlings cv. Gutedel are treated with the formulated test compound (0.002% active ingredient) in a spray chamber. Two days after application

grape plants are inoculated by spraying a spore suspension (1×10^6 conidia/ml) on the test plants. After an incubation period of 4 days at 21°C and 95%r.h. in a greenhouse the disease incidence is assessed.

Compounds of Tables 2, 3, 4, 5 and 6 show good activity in this test. The
5 compounds 2.5, 2.17, 2.18, 2.23, 2.24, 2.45, 2.46t, 2.76c, 2.76t, 2.77c, 2.77t, 3.5, 3.17, 3.23, 3.33, 3.39, 3.76, 4.10, 4.12, 4.26, 5.5, 5.12, 5.21c and 5.37c each exhibit very strong efficacy (<10% infestation).

Example B-7: Action against *Botrytis cinerea* / tomato (Botrytis on tomatoes)

4 week old tomato plants cv. Roter Gnom are treated with the formulated test
10 compound (0.002% active ingredient) in a spray chamber. Two days after application tomato plants are inoculated by spraying a spore suspension (1×10^5 conidia/ml) on the test plants. After an incubation period of 4 days at 20°C and 95%r.h. in a growth chamber the disease incidence is assessed.

Compounds of Tables 2, 3, 4, 5 and 6 show good activity in this test. The
15 compounds 2.5, 2.17, 2.18, 2.23, 2.24, 2.33, 2.45, 2.46t, 2.76c, 2.76t, 2.77c, 2.77t, 3.5, 3.17, 3.23, 3.39, 3.45, 3.76, 4.10, 4.12, 4.26, 5.5, 5.12, 5.21c and 5.37c each exhibit very strong efficacy (<10% infestation).

Example B-8: Action against *Pyrenophora teres* / barley (Net blotch on barley)

1 week old barley plants cv. Express are treated with the formulated test compound
20 (0.002% active ingredient) in a spray chamber. Two days after application barley plants are inoculated by spraying a spore suspension (3×10^4 conidia/ml) on the test plants. After an incubation period of 2 days at 20°C and 95%r.h. plants are kept for 2 days at 20°C and 60%r.h. in a greenhouse. The disease incidence is assessed 4 days after inoculation.

Compounds of Tables 2, 3, 4, 5 and 6 show good activity in this test. The
25 compounds 2.5, 2.17, 2.18, 2.23, 2.24, 2.33, 2.45, 2.46t, 2.76c, 2.76t, 2.77c, 2.77t, 3.5, 3.17, 3.23, 3.39, 3.45, 3.76, 4.10, 4.12, 4.26, 5.5, 5.12, 5.21c and 5.37c each exhibit very strong efficacy (<20% infestation).

Example B-9: Action against *Septoria nodorum* / wheat (Septoria leaf spot on wheat)

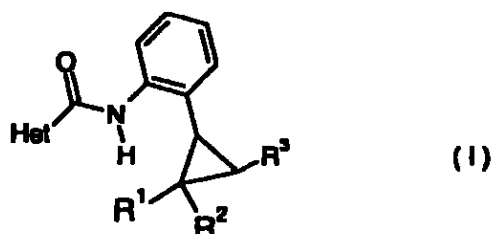
1 week old wheat plants cv. Arina are treated with the formulated test compound
30 (0.02% active ingredient) in a spray chamber. One day after application wheat plants are inoculated by spraying a spore suspension (5×10^5 conidia/ml) on the test plants. After an

incubation period of 1 day at 20°C and 95%r.h. plants are kept for 10 days at 20°C and 60%r.h. in a greenhouse. The disease incidence is assessed 11 days after inoculation.

Compounds of Tables 2, 3 and 4 show good activity in this test. The compounds 2.5, 2.17, 2.18, 2.23, 2.24, 2.33, 2.45, 2.46t, 2.76c, 2.76t, 2.77c, 2.77t, 3.5, 3.17, 3.23, 3.33, 3.39, 3.45, 3.76, 4.10 and 4.12 each exhibit strong efficacy (<20% infestation).

CLAIMS

1. A compound of formula (I):



Het is a 5- or 6-membered heterocyclic ring containing one to three heteroatoms,
 each independently selected from oxygen, nitrogen and sulphur, the ring being
 substituted by groups R^4 , R^5 and R^6 ; R^1 is hydrogen or halo; R^2 is hydrogen or
 halo; R^3 is optionally substituted C_{2-12} alkyl, optionally substituted C_{2-12} alkenyl,
 optionally substituted C_{2-12} alkynyl, optionally substituted C_{3-12} cycloalkyl,
 optionally substituted phenyl or optionally substituted heterocyclyl; and R^4 , R^5
 and R^6 are, independently, selected from hydrogen, halo, cyano, nitro, C_{1-4} alkyl,
 C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} alkoxy(C_{1-4})alkyl and C_{1-4} haloalkoxy(C_{1-4})alkyl, provided
 that at least one of R^4 , R^5 and R^6 is not hydrogen.

2. A compound of formula (I) as claimed in claim 1 where Het is pyrrolyl,
 pyrazolyl, thiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, thiophenyl, furyl, isothiazolyl or
 isoxazolyl, each being substituted by groups R^4 , R^5 and R^6 .
3. A compound of formula (I) as claimed in claim 1 or 2 where R^1 is hydrogen or
 fluoro.
4. A compound of formula (I) as claimed in claim 1, 2 or 3 where R^2 is hydrogen or
 fluoro.
5. A compound of formula (I) as claimed in claim 1, 2, 3 or 4 where R^3 is
 C_{2-6} alkyl, optionally substituted C_{3-8} cycloalkyl, phenyl, thienyl or furyl.

6. A compound of formula (I) as claimed in claim 1, 2, 3, 4 or 5 where R^4 , R^5 and R^6 are, independently, selected from hydrogen, halogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl and C_{1-4} alkoxy(C_{1-4})alkyl; provided that at least one of R^4 , R^5 and R^6 is not hydrogen.

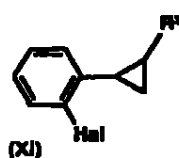
5

7. A compound of formula (II):



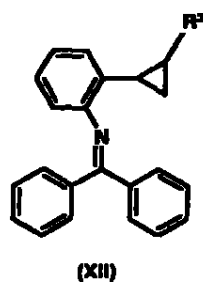
where R^3 is as defined in claim 1 or 5.

8. A process for preparing a compound of formula (II) as claimed in claim 7 which comprises a step using a Pd(II)catalyst-ligand-system where the ligand is selected from a suitable sterically demanding phosphine to react a compound of formula (XI)



15

with benzophenone imine optionally in the presence of a base to produce a compound of formula (XII)



20

where Hal is bromo or iodo; and R^3 is as defined in claim 7.

9. A composition for controlling microorganisms and preventing attack and infestation of plants therewith, wherein the active ingredient is a compound of formula (I) as claimed in claim 1 together with a suitable carrier.
- 5 10. A method of controlling or preventing infestation of cultivated plants by phytopathogenic microorganisms by application of a compound of formula (I) as claimed in claim 1 to plants, to parts thereof or the locus thereof.

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D231/14 C07D231/16 C07D409/12 C07D405/12 C07D207/34
 C07D277/56 C07D417/12 C07D213/82 C07D327/06 C07D411/12
 A01N43/56 A01N43/36 A01N43/78 A01N43/40 A01N43/32

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 C07C 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, BEILSTEIN Data, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
X	EP 0 545 099 A (BASF AKTIENGESELLSCHAFT) 9 June 1993 (1993-06-09) cited in the application the whole document ---	1-10
X	WO 01 53259 A (SYNGENTA PARTICIPATIONS AG) 26 July 2001 (2001-07-26) the whole document ---	1-10
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 199026 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class C02, AN 1990-196872 XP002241837 - & JP 02 129171 A (NISSAN CHEM IND LTD), 17 May 1990 (1990-05-17) cited in the application abstract -----	1-10

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

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority 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

20 May 2003

Date of mailing of the international search report

10/06/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5618 Patentkan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Allard, M

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D333/20 C07D307/52 C07C211/45

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)

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)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority 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.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 May 2003

Date of mailing of the international search report

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Allard, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/IB 03/00687

50

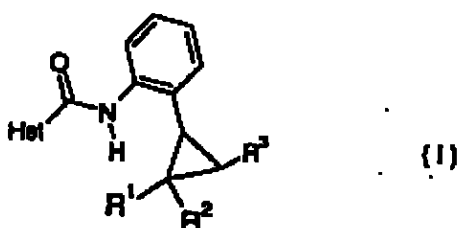
Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 545099	A	09-06-1993	AT 149487 T	15-03-1997
			AU 656243 B2	27-01-1995
			AU 2855492 A	27-05-1993
			CA 2081935 A1	23-05-1993
			CZ 9203448 A3	13-10-1993
			CZ 289478 B6	16-01-2002
			DE 59208113 D1	10-04-1997
			DK 545099 T3	24-03-1997
			EP 0545099 A2	09-06-1993
			ES 2098421 T3	01-05-1997
			GR 3023336 T3	29-08-1997
			HU 62861 A2	28-06-1993
			IL 103614 A	24-09-1998
			JP 3202079 B2	27-08-2001
			JP 5221994 A	31-08-1993
			JP 2001253802 A	18-09-2001
			JP 2001316210 A	13-11-2001
			KR 267518 B1	16-10-2000
			NZ 245194 A	27-02-1996
			PL 296677 A1	18-10-1993
			SK 344892 A3	08-03-1995
			US 5480897 A	02-01-1996
			US 5556988 A	17-09-1996
			US 5589493 A	31-12-1996
			US 5330995 A	19-07-1994
			ZA 9208977 A	19-05-1994
WO 0153259	A	26-07-2001	AU 3543301 A	31-07-2001
			BR 0107738 A	22-10-2002
			CA 2397008 A1	26-07-2001
			CZ 20022496 A3	16-10-2002
			WO 0153259 A1	26-07-2001
			EP 1252140 A1	30-10-2002
			HU 0203960 A2	28-03-2003
JP 2129171	A	17-05-1990	NONE	

O-CICLOPROPIL-CARBOXANILIDAS Y SU USO COMO FUNGICIDAS

La presente invención se relaciona con nuevas ciclopropil-azol-carboxamidas orto-sustituidas que tienen actividad microbicida, en particular, actividad fungicida. La invención además se refiere a la preparación de estos compuestos, a nuevos intermediarios utilizados en la preparación de estos compuestos, a composiciones agroquímicas que comprenden por lo menos uno de los nuevos compuestos como ingrediente activo, a la preparación de las composiciones mencionadas y al uso de los ingredientes activos o composiciones en agricultura u horticultura, a fin de controlar o prevenir la infestación de plantas por microorganismos fitopatógenos, en especial, hongos.

EP 0545099A2, JP06220035 y JP02129171 describen ciertas ciclopropil-azol-carboxamidas orto-no-sustituidas.

La presente invención provee un compuesto de fórmula (I):



Het es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene uno a tres heteroátomos, en donde cada uno se selecciona de manera independiente entre oxígeno, nitrógeno y azufre; el anillo está sustituido con grupos R^4 , R^5 y R^6 ; R^1 es hidrógeno o halo; R^2 es hidrógeno o halo; R^3 es alquilo C_{2-12} opcionalmente sustituido, alquenilo C_{2-12} opcionalmente sustituido, alquinilo C_{2-12} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-12} opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido; y R^4 , R^5 y R^6 se seleccionan, de manera independiente, entre hidrógeno, halo, ciano, nitro, alquilo C_{1-4} ,

haloalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} alquilo(C_{1-4}) y haloalcoxi C_{1-4} alquilo(C_{1-4}), siempre que por lo menos uno de R^4 , R^5 y R^6 no sea hidrógeno.

Halo es flúor, cloro o bromo.

Cada porción alquilo es una cadena recta o ramificada, y es, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *n*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo, *ter*-butilo o *neo*-pentilo.

Cuando se presentan, cada sustituyente opcional en una porción alquilo se selecciona, en forma independiente, entre halo, hidroxilo, ciano, alcoxi $C_{1-4}C(=O)$, formilo, nitro, alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , haloalquiltio C_{1-4} , $HC(OR')=N$ y $R'R''NN=C(H)$; donde R' y R'' son, independientemente, hidrógeno o alquilo C_{1-4} .

Las porciones alqueno y alquino pueden presentarse en forma de cadenas rectas o ramificadas. En caso de ser apropiado, las porciones alqueno pueden tener o bien la configuración (*E*) o (*Z*). Ejemplos comprenden vinilo, alilo y propargilo.

Cuando se presentan, cada sustituyente opcional en alqueno o alquino se selecciona, en forma independiente, entre aquellos sustituyentes opcionales mencionados anteriormente para una porción alquilo.

Cicloalquilo abarca ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Cuando se presentan, cada sustituyente opcional en cicloalquilo se selecciona, en forma independiente, entre alquilo C_{1-3} y aquellos sustituyentes opcionales mencionados anteriormente para una porción alquilo.

El término "heterociclo" se refiere a un anillo aromático o no aromático que contiene hasta 10 átomos, entre ellos, uno o más (preferentemente, uno o dos) heteroátomos seleccionados, cada uno en forma independiente, entre O, S y N. Ejemplos de dichos anillos comprenden 1,3-dioxolano, tetrahidrofuranilo, morfolinilo, tienilo y furilo.

Cuando se presentan, cada sustituyente opcional en fenilo o heterociclilo se selecciona, en forma independiente, entre alquilo C₁₋₆ y aquellos sustituyentes opcionales mencionados anteriormente para una porción alquilo. En caso de presentarse, hay hasta cuatro sustituyentes opcionales en fenilo, en donde cada uno se selecciona independientemente.

Cuando se presentan, cada sustituyente opcional en una porción alquilo se selecciona, en forma independiente, entre la lista preferida de halo, hidroxí, metoxi, trifluormetoxi, difluormetoxi, ciano y nitro.

Cuando se presentan, cada sustituyente opcional en alquenilo o alquinilo se selecciona, en forma independiente, entre la lista preferida de halo y ciano.

Cuando se presentan, cada sustituyente opcional en cicloalquilo se selecciona, en forma independiente, entre la lista preferida de metilo, etilo, trifluormetilo, metoxi, trifluormetoxi y ciano.

Cuando se presentan, cada sustituyente opcional en fenilo o un grupo heterociclilo se selecciona, en forma independiente, entre la lista preferida de halo, hidroxí, metoxi, trifluormetoxi, difluormetoxi y ciano.

Se prefiere que Het sea pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, tiofenilo, furilo, isotiazolilo o isoxazolilo (más preferentemente, pirrolilo, pirazolilo o tiazolilo), en donde cada uno está sustituido con grupos R⁴, R⁵ y R⁶.

Preferentemente, R¹ y R² son, en forma independiente, hidrógeno o flúor.

Preferentemente, R³ es alquilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, fenilo, tienilo o furilo.

Preferentemente, R⁴, R⁵ y R⁶ se seleccionan, de manera independiente, entre hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y alcoxiC₁₋₄alquilo(C₁₋₄); siempre que por lo menos uno de R⁴, R⁵ y R⁶ no sea hidrógeno. Más preferentemente, R⁴, R⁵ y R⁶ se seleccionan, de manera independiente, entre

hidrógeno, halógeno, metilo, haloalquilo C₁₋₁₂ y metoximetilo, siempre que por lo menos uno de R⁴, R⁵ y R⁶ no sea hidrógeno.

Además son novedosos los compuestos de fórmula (II):



donde R³ se define según lo descrito anteriormente para un compuesto de fórmula (I); estos compuestos son útiles como intermediarios en la preparación de compuestos de fórmula (I).

Por lo tanto, en otro aspecto, la presente invención provee un compuesto de fórmula (II), donde R³ se define según lo descrito anteriormente para un compuesto de fórmula (I).

Los compuestos de fórmula (I) y de fórmula (II) pueden presentarse como diferentes isómeros ópticos o geométricos, o en distintas formas tautómeras. Esta invención cubre todos dichos isómeros y tautómeros y sus mezclas en todas las proporciones, como así también, formas isotópicas tales como compuestos deuterados.

Los compuestos de las Tablas 1 a 6 a continuación ilustran compuestos de la invención.

La Tabla 1 provee 22 compuestos de fórmula (II), donde R³ se define según la Tabla.

Tabla 1

Compuesto Nro.	R ³
1.1	CH ₂ CH ₃
1.2	CH ₂ CH ₂ CH ₃
1.3	CH(CH ₃) ₂
1.4	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
1.5	CH ₂ CH(CH ₃) ₂
1.6	C(CH ₃) ₃
1.7	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
1.8	CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂
1.9	CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂
1.10	ciclopropilo
1.11	ciclobutilo
1.12	ciclopentilo
1.13	ciclohexilo
1.14	cicloheptilo
1.15	ciclooctilo
1.16	fenilo
1.17	p-Cl-fenilo
1.18	p-F-fenilo
1.19	p-Br-fenilo
1.20	tienilo
1.21	furilo
1.22	α-metilciclopropilo

La Tabla X representa la Tabla 2 (cuando X es 2) y representa la Tabla 3 (cuando X es 3).

Tabla X

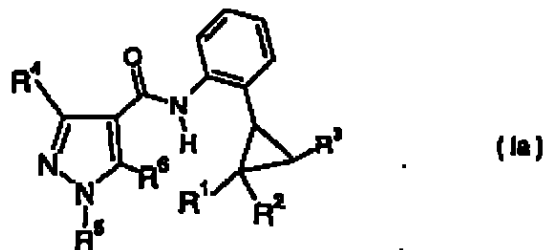
Comp. Nro.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
X.1	H	H	CH ₂ CH ₃	CF ₃	CH ₃	H
X.2	H	H	CH ₂ CH ₃	CF ₃	CH ₂ OCH ₃	H
X.3	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CF ₃	CH ₃	H
X.4	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CF ₂ H	CH ₃	H
X.5	H	H	CH(CH ₃) ₂	CF ₃	CH ₃	H
X.6	H	H	CH(CH ₃) ₂	CF ₂ H	CH ₃	H
X.7	H	H	CH(CH ₃) ₂	CFH ₂	CH ₃	H
X.8	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	Cl
X.9	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₂ CH ₃	Cl
X.10	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	F
X.11	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₂ CH ₃	F
X.12	H	H	CH(CH ₃) ₂	CF ₂ Cl	CH ₃	F
X.13	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CF ₃	CH ₃	H
X.14	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CF ₂ H	CH ₃	H
X.15	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	F
X.16	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	Cl
X.17	H	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CF ₃	CH ₃	H
X.18	H	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CF ₂ H	CH ₃	H
X.19	H	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CFH ₂	CH ₃	H
X.20	H	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CF ₃	CH ₂ OCH ₃	H
X.21	H	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	F

X.22	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_3	CH_3	Cl
X.23	H	H	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	CF_3	CH_3	H
X.24	H	H	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	CF_2H	CH_3	H
X.25	H	H	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	CF_2H	CH_3	H
X.26	H	H	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	CH_3	CH_3	F
X.27	H	H	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	CH_3	CH_3	Cl
X.28	H	H	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	CF_2Cl	CH_3	H
X.29	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	CF_3	CH_3	H
X.30	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CF_3	CH_3	H
X.31	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CF_2H	CH_3	H
X.32	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	CF_3	CH_3	H
X.33	H	H	ciclopropilo	CF_3	CH_3	H
X.34	H	H	ciclopropilo	CF_2H	CH_3	H
X.35	H	H	ciclopropilo	CH_3	CH_3	F
X.36	H	H	ciclopropilo	CH_3	CH_3	Cl
X.37	H	H	ciclobutilo	CF_3	CH_3	H
X.38	H	H	ciclobutilo	CF_2H	CH_3	H
X.39	H	H	ciclopentilo	CF_3	CH_3	H
X.40	H	H	ciclopentilo	CF_2H	CH_3	H
X.41	H	H	ciclopentilo	CFH_2	CH_3	H
X.42	H	H	ciclopentilo	CF_2Cl	CH_3	H
X.43	H	H	ciclopentilo	CH_3	CH_3	F
X.44	H	H	ciclopentilo	CH_3	CH_3	Cl
X.45	H	H	ciclohexilo	CF_3	CH_3	H
X.46	H	H	ciclohexilo	CF_2H	CH_3	H
X.47	H	H	ciclohexilo	CFH_2	CH_3	H
X.48	H	H	ciclohexilo	CF_2Cl	CH_3	H

X.49	F	F	ciclohexilo	CF ₃	CH ₃	H
X.50	H	H	ciclohexilo	CH ₃	CH ₃	F
X.51	H	H	ciclohexilo	CH ₃	CH ₃	Cl
X.52	H	H	cicloheptilo	CF ₃	CH ₃	H
X.53	H	H	cicloheptilo	CF ₃	CH ₂ CH ₃	H
X.54	H	H	cicloheptilo	CF ₂ H	CH ₃	H
X.55	H	H	cicloheptilo	CFH ₂	CH ₃	H
X.56	H	H	cicloheptilo	CF ₂ Cl	CH ₃	F
X.57	H	H	cicloheptilo	CH ₃	CH ₃	F
X.58	H	H	cicloheptilo	CH ₃	CH ₃	Cl
X.59	H	H	ciclooctilo	CF ₃	CH ₃	H
X.60	H	H	ciclooctilo	CF ₂ H	CH ₃	H
X.61	H	H	fenilo	CF ₃	CH ₃	H
X.62	H	H	fenilo	CF ₂ H	CH ₃	H
X.63	H	H	fenilo	CFH ₂	CH ₃	H
X.64	H	H	fenilo	CH ₃	CH ₃	F
X.65	H	H	fenilo	CH ₃	CH ₃	Cl
X.66	H	H	4-fluorfenilo	CF ₃	CH ₃	H
X.67	H	H	4-fluorfenilo	CF ₂ H	CH ₃	H
X.68	H	H	4-clorofenilo	CF ₃	CH ₃	H
X.69	H	H	4-clorofenilo	CF ₂ H	CH ₃	H
X.70	H	H	4-bromofenilo	CF ₃	CH ₃	H
X.71	H	H	4-bromofenilo	CF ₂ H	CH ₃	H
X.72	H	H	2-tienilo	CF ₃	CH ₃	H
X.73	H	H	3-tienilo	CF ₃	CH ₃	H
X.74	H	H	2-furilo	CF ₃	CH ₃	H
X.75	H	H	2-furilo	CF ₃	CH ₃	H

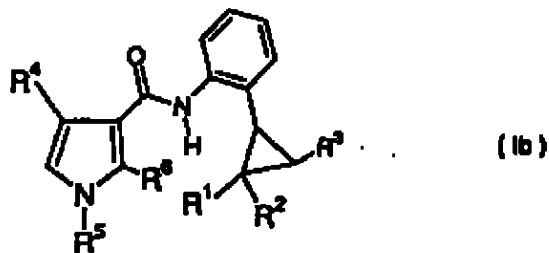
X.76	H	H	α -metilciclopropilo	CF ₃	CH ₃	H
X.77	H	H	α -metilciclopropilo	CF ₂ H	CH ₃	H
X.78	H	H	α -metilciclopropilo	CH ₃	CH ₃	F
X.79	H	H	α -metilciclopropilo	CH ₃	CH ₃	Cl
X.80	H	H	α -metilciclopropilo	CF ₃	CH ₃	Cl

La Tabla 2 provee 80 compuestos de fórmula (1a):



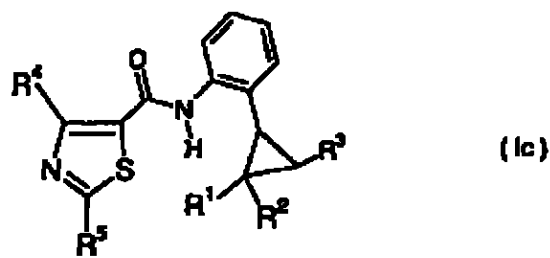
en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ se definen según la Tabla 2.

La Tabla 3 provee 80 compuestos de fórmula (1b):



en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ se definen según la Tabla 3.

La Tabla 4 provee 50 compuestos de fórmula (1c):



en donde R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ se definen según la Tabla 4.

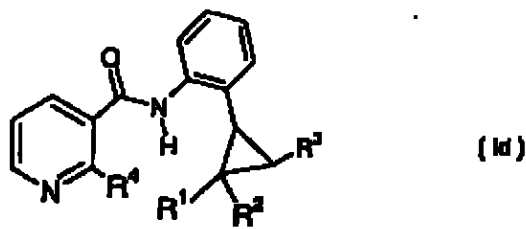
Tabla 4

Comp. Nro.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
4.1	H	H	CH ₂ CH ₃	CF ₃	CH ₃
4.2	H	H	CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃
4.3	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CF ₃	CH ₃
4.4	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃
4.5	H	H	CH(CH ₃) ₂	CF ₃	CH ₃
4.6	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃
4.7	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₃	CH ₃
4.8	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CF ₃	CH ₃
4.9	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃
4.10	H	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CF ₃	CH ₃
4.11	H	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃
4.12	H	H	C(CH ₃) ₃	CF ₃	CH ₃
4.13	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CF ₃	CH ₃
4.14	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃
4.15	H	H	CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CF ₃	CH ₃

4.16	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_3	CH_3
4.17	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_3	CH_2CH_3
4.18	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	CF_3	CH_3
4.19	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	CH_3	CH_3
4.20	H	H	ciclopropilo	CF_3	CH_3
4.21	H	H	ciclopropilo	CH_3	CH_3
4.22	H	H	ciclobutilo	CF_3	CH_3
4.23	H	H	ciclobutilo	CH_3	CH_3
4.24	H	H	ciclopentilo	CF_3	CH_3
4.25	H	H	ciclopentilo	CH_3	CH_3
4.26	H	H	ciclohexilo	CF_3	CH_3
4.27	H	H	ciclohexilo	CH_3	CH_3
4.28	H	H	ciclohexilo	CF_3	CH_2CH_3
4.29	H	H	cicloheptilo	CF_3	CH_3
4.30	H	H	cicloheptilo	CH_3	CH_3
4.31	H	H	ciclooctilo	CF_3	CH_3
4.32	H	H	ciclooctilo	CH_3	CH_3
4.33	H	H	fenilo	CF_3	CH_3
4.34	H	H	fenilo	CH_3	CH_3
4.35	H	H	4-fluorfenilo	CF_3	CH_3
4.36	H	H	4-fluorfenilo	CH_3	CH_3
4.37	H	H	4-clorofenilo	CF_3	CH_3
4.38	H	H	4-clorofenilo	CH_3	CH_3
4.39	H	H	4-bromofenilo	CF_3	CH_3
4.40	H	H	4-bromofenilo	CH_3	CH_3
4.41	H	H	2-tienilo	CF_3	CH_3
4.42	H	H	2-tienilo	CH_3	CH_3

4.43	H	H	3-tienilo	CF ₃	CH ₃
4.44	H	H	3-tienilo	CH ₃	CH ₃
4.45	H	H	2-furilo	CF ₃	CH ₃
4.46	H	H	2-furilo	CH ₃	CH ₃
4.47	H	H	3-furilo	CF ₃	CH ₃
4.48	H	H	3-furilo	CH ₃	CH ₃
4.49	H	H	α-metilciclopropilo	CF ₃	CH ₃
4.50	H	H	α-metilciclopropilo	CH ₃	CH ₃

La Tabla 5 provee 54 compuestos de fórmula (1d):



en donde R¹, R², R³ y R⁴ se definen según la Tabla 5.

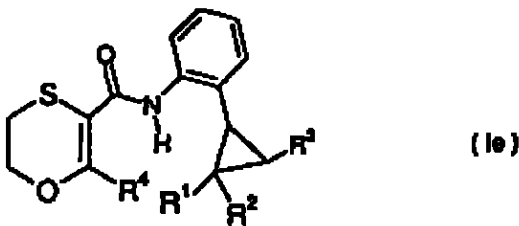
Tabla 5

Comp. Nro.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
5.1	H	H	CH ₂ CH ₃	Cl
5.2	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl
5.3	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	Br
5.4	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CF ₃
5.5	H	H	CH(CH ₃) ₂	Cl
5.6	H	H	CH(CH ₃) ₂	Br
5.7	H	H	CH(CH ₃) ₂	CF ₃

5.8	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl
5.9	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	Br
5.10	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CF ₃
5.11	H	H	C(CH ₃) ₃	Cl
5.12	H	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	Cl
5.13	H	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	Br
5.14	H	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CF ₃
5.15	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl
5.16	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	Br
5.17	H	H	CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	Cl
5.18	H	H	CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	Br
5.19	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl
5.20	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	Br
5.21	H	H	ciclopropilo	Cl
5.22	H	H	ciclopropilo	Br
5.23	H	H	ciclobutilo	Cl
5.24	H	H	ciclobutilo	Br
5.25	H	H	ciclopentilo	Cl
5.26	H	H	ciclopentilo	Br
5.27	F	F	ciclopentilo	CF ₃
5.28	H	H	ciclohexilo	Cl
5.29	H	H	ciclohexilo	Br
5.30	H	H	ciclohexilo	CF ₃
5.31	H	H	cicloheptilo	Cl
5.32	H	H	cicloheptilo	Br
5.33	H	H	cicloheptilo	CF ₃
5.34	H	H	ciclooctilo	Cl

5.35	H	H	fenilo	Cl
5.36	H	H	fenilo	Br
5.37	H	H	4-fluorfenilo	Cl
5.38	H	H	4-fluorfenilo	Br
5.39	H	H	4-fluorfenilo	CF ₃
5.40	H	H	4-clorofenilo	Cl
5.41	H	H	4-clorofenilo	Br
5.42	H	H	4-clorofenilo	CF ₃
5.43	H	H	4-bromofenilo	Cl
5.44	H	H	2-tienilo	Cl
5.45	H	H	2-tienilo	Br
5.46	H	H	3-tienilo	Cl
5.47	H	H	3-tienilo	Cl
5.48	H	H	2-furilo	Cl
5.49	H	H	2-furilo	Br
5.50	H	H	3-furilo	Cl
5.51	H	H	3-furilo	Br
5.52	H	H	2-piridilo	Cl
5.53	H	H	α -metilciclopropilo	Cl
5.54	H	H	α -metilciclopropilo	Br

La Tabla 6 provee 45 compuestos de fórmula (1e):



en donde R¹, R², R³ y R⁴ se definen según la Tabla 6.

Tabla 6

Comp. Nro.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
6.1	H	H	CH ₂ CH ₃	CH ₃
6.2	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CF ₃
6.3	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃
6.4	H	H	CH(CH ₃) ₂	CF ₃
6.5	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃
6.6	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CF ₃
6.7	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃
6.8	H	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CF ₃
6.9	H	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃
6.10	H	H	C(CH ₃) ₃	CF ₃
6.11	H	H	C(CH ₃) ₃	CH ₃
6.12	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CF ₃
6.13	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃
6.14	H	H	CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CF ₃
6.15	H	H	CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃
6.16	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CF ₃

6.17	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	CH_3
6.18	H	H	ciclopropilo	CF_3
6.19	H	H	ciclopropilo	CH_3
6.20	H	H	ciclobutilo	CF_3
6.21	H	H	ciclobutilo	CH_3
6.22	H	H	ciclohexilo	CF_3
6.23	H	H	ciclohexilo	CH_3
6.24	H	H	cicloheptilo	CF_3
6.25	F	F	cicloheptilo	CH_3
6.26	H	H	ciclooctilo	CF_3
6.27	H	H	ciclooctilo	CH_3
6.28	F	F	ciclooctilo	CF_3
6.29	H	H	fenilo	CF_3
6.30	H	H	fenilo	CH_3
6.31	H	H	4-fluorfenilo	CF_3
6.32	H	H	4-fluorfenilo	CH_3
6.33	H	H	4-clorofenilo	CF_3
6.34	H	H	4-clorofenilo	CH_3
6.35	H	H	4-bromofenilo	CF_3
6.36	H	H	2-tienilo	CF_3
6.37	H	H	2-tienilo	CH_3
6.38	H	H	3-tienilo	CF_3
6.39	H	H	3-tienilo	CH_3
6.40	H	H	2-furilo	CF_3
6.41	H	H	3-furilo	CF_3
6.42	H	H	2-piridilo	CF_3
6.43	H	H	4-piridilo	CF_3

6.44	H	H	α -metilciclopropilo	CF ₃
6.45	H	H	α -metilciclopropilo	CH ₃

En toda la presente descripción, las temperaturas se presentan en grados Celsius; "RMN" significa "espectro de resonancia magnética nuclear"; "MS" significa "espectro de masa"; y "%" es porcentaje en peso, a menos que se indiquen las concentraciones correspondientes en otras unidades.

Se usan las siguientes abreviaturas en toda la descripción:

p. f.	=	punto de fusión
p. e.	=	punto de ebullición
S	=	singulete
d	=	doblete
t	=	triplete
m	=	multiplete
br	=	amplio
dd	=	doblete de dobletes
q	=	cuartete
ppm	=	partes por millón

La Tabla 7 muestra la información de puntos de ebullición seleccionados y de RMN seleccionado, en donde el solvente es CDCl₃ en todos los casos (a menos que se establezca lo contrario; si se presenta una mezcla de solventes, ésta se indica, por ejemplo, como (CDCl₃/d₆-DMSO)) (no se intenta citar toda la información de caracterización en todos los casos), para compuestos de las Tablas 1 a 6. A menos que se establezca lo contrario, la información se relaciona con una mezcla cis/trans de cada compuesto; un número de compuesto que termina con la letra "c" se refiere sólo a su isómero cis, y un número de compuesto que termina con la letra "t" se relaciona solamente con su isómero trans.

Tabla 7

Comp. Nro.	Información ^1H RMN: (ppm/multiplicidad/número de H)	p. f. /(°C)
1.3	0,6-0,90/m/8H (cis y trans); 1,02/d/6H (cis); 1,11/6H (trans); 1,48/m/1H (trans); 1,78/m/1H (cis); 3,83/s/4H (NH ₂ cis y trans); 6,68/m/4H (cis y trans); 7,0/m/4H (cis y trans).	aceite
1.5	0,6-1,1/m/6H (cis y trans); 0,95-101/2d/12H (cis y trans); 1,25/m/2H (cis o trans); 1,40/m/2H (cis o trans); 1,78/m/2H (cis o trans); 3,85/s/4H (NH ₂ cis y trans); 6,70/m/4H (cis y trans); 7,0/m/4H (cis y trans).	aceite
1.6t	0,52/m/1H; 0,80/m/1H; 0,97/s/9H; 1,08/m/1H; 1,57/m/1H; 3,85/s/2H; 6,68/m/2H; 7,0/m/2H.	aceite
1.10c	0,01/m/2H; 0,11/m/1H; 0,22/m/1H; 0,58/m/1H; 0,69/m/1H; 0,85/m/1H; 1,67/m/1H; 3,75/s/2H(NH ₂); 6,49-6,60/m/2H; 6,82-7,00/m/2H.	aceite
1.10t	0,01/m/2H; 0,30/m/2H; 0,55/m/2H; 0,72/m/2H; 1,28/m/1H; 3,70/s/2H(NH ₂); 6,45-6,55/m/2H; 6,77-6,85/m/2H.	aceite
1.12	0,75/m/4H (cis y trans); 0,97/m/2H (cis y trans); 1,3-1,95/m/20H (cis y trans); 3,88/s/4H (cis y trans); 6,68/m/4H (cis y trans); 7,01/m/4H (cis y trans).	aceite
1.13	0,62-1,98/m/30H (cis y trans); 3,80/s/4H (cis y trans); 6,65/m/4H (cis y trans); 6,97/m/4H (cis y trans).	aceite
1.17c		110-112
1.17t		69-70
1.18c	1,29/m/1H; 1,52/m/1H; 2,20/m/1H; 2,42/m/1H; 3,55/s/2H; 6,50/d/1H; 6,65-6,85/m/5H; 6,99/t/1H; 7,09/d/1H.	aceite

1.18t		95-97
1.22c		60-62
1.22t	0,01-0,1/m/4H; 0,42/m/2H; 0,99/s/3H; 1,01/m/1H; 1,21/m/1H; 3,55/s/2H; 6,45/m/2H; 6,78/m/2H.	aceite
2.5		99-102
2.17		75-78
2.18		74-79
2.23		134-136
2.24		110-112
2.33		88-92
2.34c		111-113
2.34t		116-118
2.35c		93-95
2.35t		134-136
2.45	0,6-1,90/m/30H (cis y trans); 4,0/s/6H (cis y trans); 7,0-7,28/m/6H (cis y trans); 8,0/s/1H (trans); 8,05/s/1H (cis); 8,12/d/2H (trans); 8,20/d/2H (cis).	resina
2.46t		116-118
2.52		116-118
2.54		129-131
2.57		107-109
2.66c		resina
2.66t		145-147
2.67c		104-106
2.67t		160-161
2.68c		resina
2.68t		148-150

2,69c		145-147
2,69t		149-150
2,76c		119-121
2,76t		107-108
2,77c		82-84
2,77t		109-111
2,78c		119-122
2,78t		96-97
3,5		74-78
3,17		61-65
3,23		92-96
3.33	-0,1-0,90/m/16H (cis y trans); 1,45/m/1H (trans); 1,79/m/1H (cis); 3,58/s/6H (cis y trans); 6,82-7,13/m/10H (cis y trans); 7,92/s/1 (NH-trans); 8,03/dd/1H (trans); 8,10/s/1H (NH-cis); 8,19/dd/1H (cis).	resina
3.39	0,63-1,83/m/26H (cis y trans); 3,72/s/6H (cis y trans); 6,95-7,38/m/10H (cis y trans); 8,05/s/1H (NH-trans); 8,18/dd/1H (trans); 8,30/dd/1H (cis).	resina
3.45	0,6-1,90/m/30H (cis y trans); 3,70/s/6H (cis y trans); 6,98-7,35/m/8H (cis y trans); 8,08/s(amplio)/2H (cis y trans); 8,17/d/2H (trans); 8,25/d/2H (cis).	resina
3.66c	1,40/m/1H; 1,50-1,65/m/1H; 2,37/m/1H; 2,50/m/1H; 3,73/s/3H; 6,60-6,70/m/5H; 6,97/m/2H; 7,18/m/3H; 7,82/s/1H(NH); 8,02/d/1H.	resina
3,66t		146-148

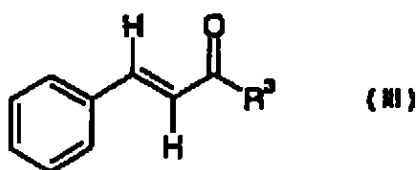
3.68c	1,40/m/1H; 1,57/m/1H; 2,40/m/2H; 3,72/s/3H; 6,68/d/2H; 6,90-7,08/m/4H; 7,18/m/3H; 7,80/s/1H; 8,02/d/1H.	resina
3.68t		150-152
3.76		resina
3.80c		123-126
3.80t		94-96
4.10		69-74
4.12		resina
4.24		113-115
4.26		138-142
5.5		resina
5.12		83-86
5.21c		75-77
5.21t		80-82
5.25		131-133
5.28		115-119
5.37c		164-166
5.37t		133-135
5.40c		160-162
5.40t		136-138
5.53c	-0,25/m/1H; -0,01-0,03/m/3H; 0,60/s/3H; 0,65/m/1H; 0,79/m/1H; 1,25/m/1H; 1,80/m/1H; 6,95/t/1H; 7,08/m/2H; 7,28/m/1H; 8,15/d/2H; 8,38/m/1H; 8,62/s/1H(NH).	resina

5.53t	0,01/m/4H; 0,58/m/2H; 0,94/s/3H; 1,11/m/1H; 1,44/m/1H; 6,98/m/2H; 7,09/m/1H; 7,23/m/1H; 8,01/dd/1H; 8,10/d/1H; 8,35/dd/1H; 8,40/s/1H.	resina
6.10		resina

Los compuestos conforme a la fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con los siguientes esquemas de reacción.

Esquema 1A

Se puede preparar un compuesto de fórmula (II) (donde R^3 se define según lo descrito anteriormente para un compuesto de fórmula (I)), mediante una secuencia de reacción que comienza con una condensación de aldol entrecruzado de benzaldehído con una cetona de fórmula $CH_3C(O)R^3$ (donde R^3 se define según lo descrito anteriormente para un compuesto de fórmula (I)), en presencia de NaOH o KOH, en un solvente (tal como agua o etanol), y en general, en condiciones de reflujo; o alternativamente, mediante la reacción de benzaldehído con un reactivo de Wittig, en condiciones convencionales. La cetona alfa,beta-insaturada resultante de fórmula (III) (donde R^3 se define según lo descrito anteriormente para un compuesto de fórmula (I)):



luego se puede convertir en un compuesto de fórmula (IV) (donde R^3 se define según lo descrito anteriormente para un compuesto de fórmula (I)):

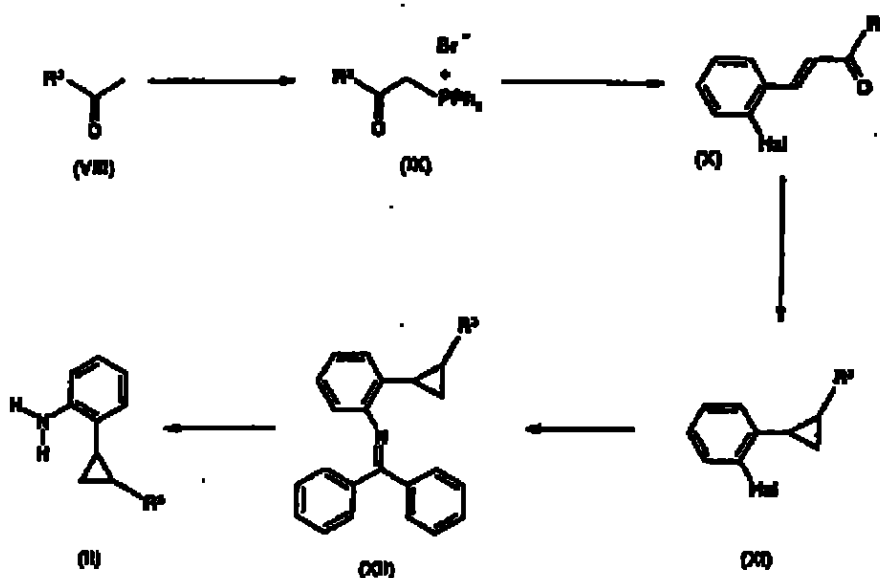


haciendo reaccionar en primer lugar con hidrato de hidrazina en etanol, en condiciones de reflujo, y luego calentando (en la gama de 150 a 250°C) en presencia de KOH (separando el solvente por destilación). Después de la nitración con $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{O}$ o $\text{HNO}_3/\text{anhídrido acético}$ en un recipiente enfriado (en la gama de -30°C a 0°C), la mezcla o/p resultante de nitrobenzeno de fórmula (V) (donde R^3 se define según lo descrito anteriormente para un compuesto de fórmula (I)):



puede entonces separarse y reducirse catalíticamente ($\text{Pt/C}/\text{H}_2$ o $\text{Ra-Ni}/\text{H}_2$) en un solvente (tal como metanol, etanol o THF) a temperatura ambiente, a fin de lograr una mezcla o/p bruta de un compuesto de fórmula (II), que puede purificarse adicionalmente mediante técnicas convencionales.

Alternativamente, un compuesto de fórmula (II) (donde R^3 se define según lo descrito anteriormente para un compuesto de fórmula (I)) se puede preparar mediante un proceso ilustrado por la siguiente secuencia de reacción, que involucra una etapa de iminación catalizada con Pd(II) .

Esquema 1B

Se agrega un compuesto de fórmula (VIII) (donde R^3 se define según lo descrito anteriormente para un compuesto de fórmula (I)) a bromo y metanol, a una temperatura de 5 a $10^\circ C$; luego se añade trifenilfosfina en un solvente (tal como tetrahidrofurano), a fin de obtener un compuesto de fórmula (IX) (donde R^3 se define según lo descrito anteriormente para un compuesto de fórmula (I)), que a su vez, se agrega a hidruro de sodio en un solvente (tal como DMSO), y luego se hace reaccionar con 2-bromobenzaldehído o 2-yodobenzaldehído para lograr un compuesto de fórmula (X) (donde R^3 se define según lo descrito anteriormente para un compuesto de fórmula (I) y Hal es bromo o yodo). El compuesto resultante de fórmula (X) luego se mezcla con hidrato de hidrazina en un solvente (por ejemplo, etanol) y se calienta hasta reflujo; después se agrega hidróxido de potasio y la mezcla de reacción resultante se mantiene a $200-220^\circ C$ durante varias horas. Un procedimiento de extracción y purificación convencional logra un compuesto de fórmula (XI) (donde R^3 se define según lo descrito

anteriormente para un compuesto de fórmula (I) y Hal es bromo o yodo), el que entonces puede convertirse en un compuesto de fórmula (II) mezclando con benzofenona imina, butóxido terciario de sodio, tris-dibencilidenoacetona-dipaladio (Pd_2dba_3), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP) racémico y un solvente (tal como benceno o tolueno), calentando a temperatura de reflujo, en general durante varias horas, y agregando la imina resultante (habitualmente en forma bruta aislada) a una mezcla de clorhidrato de hidroxilamina, acetato de sodio y un solvente (tal como metanol). La mezcla resultante se agita, preferentemente, durante alrededor de una hora a temperatura ambiente; luego puede extraerse una mezcla *cis*-/*trans*- de un compuesto de fórmula (II); la posterior separación de los isómeros *cis*- y *trans*- puede lograrse usando cromatografía instantánea.

En el proceso de iminación catalizada con Pd ilustrado anteriormente, en lugar del sistema de ligando catalizador Pd_2dba_3 /BINAP, se podría utilizar el sistema de paladio diacetato/1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (dppf), como una alternativa.

El esquema de reacción 1B es novedoso y constituye una invención, en particular, el uso de una etapa de iminación catalizada con Pd(II). Por lo tanto, en aun otro aspecto la presente invención provee un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (II), donde R^3 se define según lo descrito anteriormente, que comprende por lo menos una de las etapas del esquema de reacción 1B, en particular, una etapa en donde se emplea un sistema de ligando catalizador Pd(II) (en donde el ligando se selecciona de una fosfina adecuada estéricamente demandante (por ejemplo, BINAP o dppf)) para hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XI) (donde Hal es bromo o yodo; y R^3 se define según lo expuesto anteriormente) con benzofenona imina, en forma opcional, en presencia de una base (tal como *ter*-butanolato de sodio, *ter*-butanolato de

potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio) a fin de producir un compuesto de fórmula (XII) (donde R^3 se define según lo descrito anteriormente).

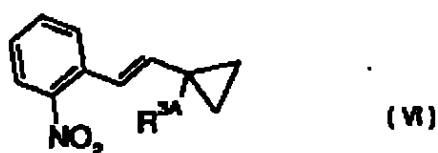
En la literatura se proveen ejemplos de reacciones de iminación con benzofenona imina (*Journal of Organometallic Chemistry*, 1999, 576, 125-146 y *Tetrahedron Letters* 1997, 38, 6367-6370).

Esquema 2

La síntesis de una amina de fórmula (IIA)



(donde R^{3A} es hidrógeno o metilo) se puede efectuar por medio de una secuencia de reacción que comienza con una reacción de Wittig de o-nitrobenzaldehído con una ilida (preparada a partir de un bromuro de ciclopropilmetiltrifenilfosfonio, en presencia de una base fuerte tal como NaH, en un solvente tal como DMSO, en la gama de 0 a 85°C). La mezcla E/Z resultante de un compuesto de fórmula (VI)



(donde R^{3A} es hidrógeno o metilo) se puede convertir en un compuesto de fórmula (VII)



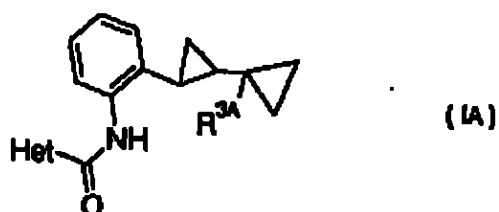
aplicando la reacción de Simmons Smith ($Zn/Cu, CH_2I_2$, éter como solvente) al grupo olefina del compuesto de fórmula (VI). La reducción del grupo nitró del correspondiente compuesto de fórmula (VII) se puede llevar a cabo en las condiciones descritas en el Esquema 1, a fin de producir un compuesto de fórmula (IIA).

Esquema 3

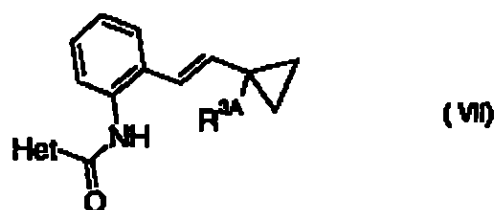
Se puede preparar un compuesto de fórmula (I) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula $Het-C(=O)-R^*$ (donde R^* es halógeno, hidroxil o alcoxi C_{1-8} , preferentemente, cloro) con un compuesto de fórmula (II) preparado conforme a lo establecido anteriormente, en presencia de una base (tal como trietilamina, base de Hunig, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, piridina o quinolina, preferentemente, trietilamina) y en un solvente (tal como éter dietílico, TBME, THF, diclorometano, cloroformo, DMF o NMP) durante entre 10 minutos y 48 horas (preferentemente, 12 a 24 horas) y a entre $0^\circ C$ y reflujo (preferentemente, 20 a $25^\circ C$). Cuando R^* es hidroxil, se puede utilizar un agente de acoplamiento (tal como benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio hexafluorofosfato, cloruro de ácido bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosfínico, N,N'-díciclohexilcarbodiimida o 1,1'-carbonil-diimidazol).

Esquema 4

Un compuesto de fórmula (IA)



(donde R^{3A} es hidrógeno o metilo) se puede preparar mediante la reducción del grupo nitro de un compuesto de fórmula (VI) (donde R^{3A} es hidrógeno o metilo), usando condiciones convencionales (por ejemplo, reducción catalítica o reducción de Béchamp), seguida de amidación con un cloruro ácido para obtener un compuesto de fórmula (VII) (donde R^{3A} es hidrógeno o metilo)



que posteriormente se usa en una reacción de Simmons-Smith ($Zn/Cu, CH_2I_2$, éter como solvente), a fin de lograr un compuesto de fórmula (IA).

Sorprendentemente, ahora se ha hallado que los nuevos compuestos de fórmula (I), para propósitos prácticos, tienen un espectro muy conveniente de actividades para la protección de plantas contra enfermedades causadas por hongos, como así también, por bacterias y virus.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden emplear en el sector agrícola y áreas relacionadas de uso, como ingredientes activos para el control de plagas de

plantas. Los nuevos compuestos se distinguen por su excelente actividad a bajas proporciones de aplicación, por ser bien tolerados por las plantas y por ser seguros para el ambiente. Poseen propiedades curativas, preventivas y generales muy convenientes, y se usan para proteger numerosos cultivos de plantas. Los compuestos de fórmula I se pueden utilizar a fin de inhibir o destruir las plagas en plantas o partes de plantas (frutos, flores, hojas, tallos, tubérculos, raíces) de diferentes cultivos útiles, mientras que al mismo tiempo, protegen las partes de plantas que crecen más tarde, por ejemplo, contra microorganismos fitopatógenos.

Además, es posible utilizar los compuestos de fórmula (I) como agentes de abono para el tratamiento de material de propagación de plantas, en particular, de semillas (frutos, tubérculos, granos) y mugrones (por ejemplo, arroz), para la protección contra las infecciones fungales, como así también, contra hongos fitopatógenos del suelo.

Adicionalmente, los compuestos conforme a la presente invención se pueden emplear para el control de hongos en áreas relacionadas, a saber, en la protección de materiales técnicos, por ejemplo, madera y productos técnicos asociados con madera, en el almacenamiento de alimentos, en el abordaje de la higiene, etc.

A modo de ejemplo, los compuestos de fórmula (I) son eficaces contra los hongos fitopatógenos de las siguientes clases: *Fungi imperfecti* (por ejemplo, *Botrytis*, *Pyricularia*, *Helminthosporium*, *Fusarium*, *Septoria*, *Cercospora* y *Alternaria*) y *Basidiomycetes* (por ejemplo, *Rhizoctonia*, *Hemileia*, *Puccinia*). Adicionalmente, también son eficaces contra las clases *Ascomycetes* (por ejemplo, *Venturia* y *Erysiphe*, *Podosphaera*, *Monilinia*, *Uncinula*), y las clases *Oomycetes* (por ejemplo, *Phytophthora*, *Pythium*, *Plasmopara*). Se ha observado actividad sobresaliente contra mildiú polvoroso (género *Erysiphe*). Además, los

nuevos compuestos de fórmula I son eficaces contra virus y bacterias fitopatógenas (por ejemplo, contra el género *Xanthomonas*, género *Pseudomonas*, *Erwinia amylovora*, como así también contra el virus mosaico del tabaco).

Dentro del alcance de la presente invención, los cultivos objetivo por ser protegidos en general abarcan las siguientes especies de plantas: cereales (trigo, cebada, centeno, avena, arroz, maíz, sorgo y especies relacionadas); remolacha (remolacha azucarera y remolacha de forraje); bayas, frutas de pepitas y pomos (manzanas, peras, ciruelas, duraznos, almendras, cerezas, frutillas, frambuesas y moras); plantas leguminosas (habas, lentejas, arvejas, habas de soja); plantas oleaginosas (colza, mostaza, amapola, olivos, girasoles, coco, plantas de aceite de ricino, granos de cacao, maníes); plantas de pepinos (calabazas, pepinos, melones); plantas de fibra (algodón, lino, yute, cáñamo); frutos cítricos (naranjas, limones, pomelos, mandarinas); vegetales (espinaca, lechuga, espárragos, repollos, zanahorias, cebollas, tomates, papas, pimientos); lauráceas (palta, canela, alcanfor) o plantas tales como tabaco, nueces, café, berenjenas, caña de azúcar, té, pimienta, vid, lúpulos, bananas y plantas de caucho natural, como así también, ornamentales.

Los compuestos de fórmula (I) se usan en forma no modificada, o preferentemente, junto con coadyuvantes empleados convencionalmente en el arte de la formulación. Para tal propósito, los compuestos son formulados de modo conveniente de manera conocida, a fin de formar concentrados de emulsión, pastas de revestimiento, soluciones para dilución o directamente pulverizables, emulsiones diluidas, polvos para mezclar con agua, polvos solubles, polvos para espolvoreo, gránulos, y además, encapsulaciones, por ejemplo, en sustancias poliméricas. Al igual que el tipo de composición, los métodos de aplicación, tales como pulverización, atomización, espolvoreo,

diseminación, revestimiento o volcado, se seleccionan de conformidad con los objetivos propuestos y las circunstancias predominantes. Las composiciones además pueden contener otros coadyuvantes, tales como estabilizadores, antiespumantes, reguladores de la viscosidad, aglutinantes o reguladores de la pegajosidad, como así también fertilizantes, donantes de micronutrientes u otras formulaciones para la obtención de efectos especiales.

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

Los compuestos de fórmula (I) se usan normalmente en forma de composiciones, y se pueden aplicar al área de cultivo o a la planta por tratar, en forma simultánea o sucesiva con otros compuestos. Estos otros compuestos pueden ser, por ejemplo, fertilizantes, donantes de micronutrientes u otras preparaciones que afectan el crecimiento de las plantas. Además pueden ser herbicidas selectivos, como así también insecticidas, fungicidas, bactericidas, nematocidas, moluscicidas o mezclas de varias de estas preparaciones, si se desea, junto con otros portadores, surfactantes o coadyuvantes promotores de la aplicación empleados habitualmente en el arte de la formulación.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden mezclar con otros fungicidas, lo que en algunos casos, produce actividad sinérgica inesperada. Los componentes de mezcla particularmente preferidos son azoles, tales como azaconazol, BAY 14120, bitertanol, bromuconazol, ciproconazol, difenoconazol, diniconazol, epoxiconazol, fenbuconazol, fluquinconazol, flusilazol, flutriafol, hexaconazol, imazalil, imibenconazol, ipconazol, metconazol, miclobutanil, pefurazoato, penconazol, pirifenox, procloraz, propiconazol, simeconazol, tebuconazol,

tetraconazol, triadimefon, triadimenol, triflumizol, triticonazol, pirimidinil carbinol, tal como ancimidol, fenarimol, nuarimol; 2-amino-pirimidinas, tales como bupirimato, dimetirimol, etirimol; morfollnas tales como dodemorph, fenpropidina, fenpropimorph, espiroxamina, tridemorph; anilinopirimidinas, tales como clprodinil, mepanipirim, pirimetanil; pirroles, tales como fempiclonil, fludioxonil; fenilamidas, tales como benalaxil, furalaxil, metalaxil, R-metalaxil, ofurace, oxadixil; benzimidazoles, tales como benomil, carbendazim, debacarb, fuberidazol, tiabendazol; dicarboximidas, tales como clozolinato, diclozolina, iprodiona, miclozolina, procimidona, vinclozolina; carboxamidas, tales como carboxina, fenfuram, flutolanil, mepronil, oxicarboxina, tifulzamida; guanidinas, tales como guazatina, dodina, iminoctadina; estrobilurinas, tales como azoxiestrobina, kresoxim-metilo, metominoestrobina, SSF-129, trifloxiestrobina, picoxiestrobina, BAS 500F (nombre propuesto, piraclosestrobina), BAS 520; ditiocarbarnatos, tales como ferbam, mancozeb, maneb, metiram, propineb, tiram, zineb, ziram; N-halometiltiotetrahidronaftalimidas, tales como captafol, captano, diclofluanid, fluoromidas, folpet, tolifluanid; compuestos de Cu, tales como mezcla Bordeaux, hidróxido de cobre, oxiclورو de cobre, sulfato de cobre, óxido cuproso, mancobre, oxina-cobre; derivados de nitrofenol, tales como dinocap, nitrotal-isopropilo; derivados organo-p, tales como edifenphos, iprobenphos, isoprotiolano, fosdifeno, pirazophos, tolclofos-metilo; varios otros, tales como acibenzolar-S-metilo, anilazina, bentiavalicarb, blasticidin-S, quinometionato, cloroneb, clorotalonil, ciflufenamid, cimoxanil, diclona, diclomezina, diclorano, dietofencarb, dimetomorph, SYP-L190 (nombre propuesto, flumorph), ditianona, etaboxam, etridiazol, famoxadona, fenamidona, fenoxanil, fentina, ferimzona, fluazinam, flusulfamida, fenhexamid, fosetil-aluminio, himexazol, iprovalicarb, IKF-916 (ciazofamid), kasugamicina, metasulfocarb, metrafenona, nicobifeno, pencicurona,

ftalida, polioxinas, probenazol, propamocarb, piroquilona, quinoxifeno, quintozeno, azufre, triazóxido, tricloclazol, triforina, validamlicina, zoxamida (RH7281).

Un método preferido para la aplicación de un compuesto de fórmula (I), o una composición agroquímica que contiene por lo menos uno de dichos compuestos, es la aplicación foliar. La frecuencia de aplicación y el índice de aplicación dependerán del riesgo de infestación del correspondiente patógeno. Sin embargo, los compuestos de fórmula I también pueden penetrar en la planta a través de las raíces, por medio del suelo (acción generalizada), mojando el sitio de la planta con una formulación líquida, o aplicando los compuestos en forma sólida al suelo, por ejemplo, en forma de gránulos (aplicación de suelo). En cultivos de arrozales, dichos gránulos se pueden aplicar al campo de arroz inundado. Los compuestos de fórmula I también se pueden aplicar a semillas (revestimiento), impregnando las semillas o tubérculos con una formulación líquida del fungicida, o bien revistiéndolas con una formulación sólida.

Una formulación (es decir, una composición que contiene el compuesto de fórmula (I)), y si se desea, un coadyuvante sólido o líquido, se prepara de manera conocida, en general, mezclando íntimamente o moliendo el compuesto con extendedores, por ejemplo, solventes, portadores sólidos y opcionalmente, compuestos tensioactivos (surfactantes).

Las formulaciones agroquímicas habitualmente contendrán desde 0,1 hasta 99% en peso, preferentemente, desde 0,1 hasta 95% en peso del compuesto de fórmula I, 99,9 a 1% en peso, preferentemente, 99,8 a 5% en peso de un coadyuvante sólido o líquido, y desde 0 hasta 25% en peso, preferentemente, desde 0,1 hasta 25% en peso de un surfactante.

Los índices de aplicación convenientes normalmente son desde 5 g hasta 2 kg de ingrediente activo (i. a.) por hectárea (ha), preferentemente, desde 10 g hasta 1 kg i. a./ha, más preferentemente, desde 20 g hasta 600 g i. a./ha. Cuando

se usan como agente de remojo para semillas, las dosificaciones convenientes son desde 10 mg hasta 1 g de sustancia activa por kg de semillas.

Si bien se prefiere formular productos comerciales en forma de concentrados, el usuario final normalmente utilizará formulaciones diluidas.

Los siguientes Ejemplos no limitativos ilustran en más detalle la Invención arriba descripta.

EJEMPLO 1

Este Ejemplo ilustra la preparación de Compuesto Nro. 1.5.

A una mezcla de 17,4 g (0,1 mol) de (2-isobutil-ciclopropil)benceno y 80 ml de anhídrido de ácido acético se agregó una solución de 6,0 g (0,095 mol) de ácido nítrico y 40 ml de anhídrido de ácido acético, de manera tal que la temperatura interna se mantuvo constante a -30°C. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 1 hora a -30°C y luego durante 2 horas a 0°C. Luego se volcó la mezcla en 500 ml de agua helada y se extrajo tres veces con hexano. Las fases de hexano se combinaron y se lavaron dos veces con solución de bicarbonato acuoso al 5%. Después de secar la fase orgánica sobre sulfato de sodio y de separar por destilación el solvente en un vacío de chorro de agua, se obtuvo el producto de reacción bruto. La purificación por cromatografía instantánea sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano, 1:10) logró 10,5 g de un aceite de color amarillo (mezcla de para- y orto-nitroisómeros), que se usó directamente en la siguiente etapa. Esta mezcla de isómeros (que consistía en 10,5 g (0,048 mol) de 1-(2-isobutil-ciclopropil)2-nitrobenceno y 1-(2-isobutil-ciclopropil)-4-nitrobenceno) se disolvió en 110 ml de etanol y se hidrogenó sobre catalizador Pt 5%/C durante 45 minutos. Luego de la absorción teórica de hidrógeno, el catalizador se separó por filtración y el solvente se eliminó al vacío.

La mezcla de anilina isómera bruta se purificó por cromatografía instantánea (eluyente: acetato de etilo/hexano, 1:2).

Rendimiento: se obtuvieron 6,38 g de 2-(2-isobutil-ciclopropil)fenil amina en forma de un aceite de color amarillo (mezcla cis/trans).

EJEMPLO 2

Este Ejemplo ilustra la preparación del Compuesto 3.17.

Una solución de 0,35 g (0,0018 mol) de ácido 1-metil-4-trifluometil-pirrol-3-carboxílico y 0,24 g (0,0019 mol) de cloruro de oxalilo en 15 ml de cloruro de metileno se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente, en presencia de dos gotas de DMF absoluta. Luego la solución de cloruro ácido se agregó lentamente a una solución de 0,34 g (0,0018 mol) de 2-(2-isobutil-ciclopropil)fenilamina, 0,27 g (0,0027 mol) de trietilamina y 10 ml de cloruro de metileno. La mezcla resultante luego se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Después de eliminar el solvente al vacío, el material bruto absorbió 100 ml de acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se lavó dos veces con agua y después de secar la fase orgánica, el solvente se separó por destilación nuevamente en un vacío de chorro de agua. El producto bruto se purificó por cromatografía instantánea (eluyente: hexano/acetato de etilo/cloruro de metileno; 1:2:2).

Rendimiento: 0,52 g de ácido 1-metil-4-trifluometil-1H-pirrol-3-carboxílico, [2-(2-isobutil-ciclopropil)fenil]amida, en forma de un polvo de color blanco (mezcla cis/trans).

EJEMPLO 3

Este Ejemplo ilustra la preparación de los Compuestos Nros. 1.10c y 1.10t.

Etapas 1:

En un frasco de sulfonación, se agregó NaH (12,8 g; 0,32 mol) a DMSO absoluto (600 ml). Después de calentar a 80°C durante 90 minutos, se agregó en porciones bromuro de ciclopropilcarbonilmetiltrifenilfosfonio (136,5 g, 0,32 mol) a temperatura ambiente. La suspensión resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y luego se agregó por goteo una solución de 2-bromobenzaldehído (59,4 g; 0,32 mol) en DMSO absoluto (100 ml). Después de calentar la mezcla resultante durante 4 horas a 50°C, la mezcla se volcó en 2,5 litros de agua helada. La extracción con acetato de etilo, el secado sobre sulfato de sodio y la separación del solvente por destilación en un vacío de chorro de agua lograron el producto bruto. La purificación se obtuvo por destilación al vacío.

Rendimiento: 77,6 g de E-3-(2-bromofenil)-1-ciclopropilpropenona en forma de un aceite de color amarillo (p. e.: 125-130°C a 30 Pa (0,3 mbar)).

Etapas 2:

En un frasco de sulfonación, una mezcla de E-3-(2-bromofenil)-1-ciclopropilpropenona (77,6 g, 0,309 mol) e hidrato de hidrazina (23,2 g; 0,464 mol) en etanol (25 ml) se calentó a temperatura de reflujo durante 2 horas. Luego se agregó hidróxido de potasio en polvo (85%) (24,4 g, 0,37 mol) y el exceso de hidrato de hidrazina y solvente se separaron del frasco por destilación. La mezcla restante luego se calentó a una temperatura de 205-210°C durante 3 horas. La resina resultante se disolvió en acetato de etilo (500 ml) a una temperatura de 50°C, y la fase orgánica se lavó dos veces con agua. El secado de la fase de acetato de etilo sobre sulfato de sodio y la separación del solvente por destilación en un vacío de chorro de agua lograron el material bruto, el cual se purificó por

cromatografía instantánea sobre gel de sílice (eluyente: hexano/cloruro de metileno, 7:1).

Rendimiento: 61,2 g de 2-(2-bromofenil)biciclopropilo en forma de un aceite levemente amarillento (mezcla cis/trans).

Etapas 3:

Una mezcla de 2-(2-bromofenil)biciclopropilo (28,5 g, 0,12 mol), benzofenonaimina (26,1 g; 0,144 mol), butóxido terciario de sodio (16,1 g; 0,168 mol), tris-dibencil-idenoacetona dipaladio (Pd_2dba_3) (0,43 g, 0,474 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfina)1,1'-binaftilo (BINAP) racémico (0,83 g, 1,34 mmol) y tolueno absoluto (450 ml) se calentó a temperatura de reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 6 horas. Luego se eliminó el solvente en un vacío de chorro de agua y el residuo absorbió acetato de etilo (750 ml). La capa orgánica se lavó tres veces con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio. Después de la evaporación del solvente, se obtuvo el producto bruto. La purificación se logró por cromatografía instantánea en gel de sílice (eluyente: hexano/cloruro de metileno, 5:1).

Rendimiento: 39,9 g de mezcla cis/trans de benzhidrilideno (2-bi-ciclopropil-2-il-fenil)amina en forma de un aceite amarronado.

Etapas 4:

En un frasco de sulfonación, se agitaron clorhidrato de hidroxilamina (0,35 g, 0,0048 mol), acetato de sodio (0,53 g, 0,0064 mol) y metanol absoluto (30 ml) a temperatura ambiente, durante aproximadamente 15 minutos. Luego se agregó por goteo una solución de benzhidrilideno (2-biciclopropil-2-il-fenil)amina (0,9 g, 0,00267 mol) en metanol (15 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego de la dilución con acetato de etilo (250 ml), la fase orgánica se lavó dos veces con agua. Después de secar la fase orgánica (sulfato de sodio) y de separar el solvente por destilación en un vacío de chorro

de agua, se obtuvo el producto bruto. La purificación final y la separación de los isómeros cis y trans se lograron por medio de la cromatografía instantánea (eluyente: hexano/acetato de etilo, 5:1).

Rendimiento: 0,21 g de trans- y 0,15 g de cis-2-biciclopropil-2-il-fenilamina en forma de aceites amarronados.

EJEMPLOS DE FORMULACIÓN PARA COMPUESTOS DE FÓRMULA (I)

Los procedimientos de trabajo para la preparación de formulaciones de los compuestos de fórmula I, tales como concentrados de emulsión, soluciones, gránulos, polvos de espolvoreo y polvos para mezclar con agua, se describen en WO 97/33890.

EJEMPLOS BIOLÓGICOS: ACCIONES FUNGICIDAS

Ejemplo B-1: Acción contra *Puccinia recondita*/trigo (roya marrón en trigo)

Se tratan plantas de trigo, cv. *Arina*, de 1 semana de edad, con el compuesto de ensayo formulado (0,02% ingrediente activo) en una recámara de pulverización. Un día después de la aplicación, las plantas de trigo son inoculadas por pulverización de una suspensión de esporas (1×10^5 uredosporas/ml) sobre las plantas de ensayo. Después de un período de incubación de 2 días a 20°C y 95% de h. r., las plantas se mantienen en un invernadero durante 8 días a 20°C y 60% h. r. Se evalúa la incidencia de la enfermedad 10 días luego de la inoculación.

Los compuestos de las Tablas 2, 3, 4 y 5 muestran buena actividad en este ensayo (<20% infestación). La infestación se previene prácticamente por completo (0-5% infestación) con cada uno de los compuestos 2.5, 2.17, 2.18, 2.23, 2.24, 2.33, 2.45, 2.46t, 2.76c, 2.76t, 2.77c, 2.77t, 3.5, 3.17, 3.23, 3.33, 3.45, 3.76, 4.10, 4.12, 4.26, 5.5, 5.12, 5.21c y 5.37c.

Ejemplo B-2: Acción contra *Podosphaera leucotricha*/manzana (mildíu polvoroso en manzana)

Se tratan plántulas de manzana, cv. *McIntosh*, de 5 semanas de edad, con el compuesto de ensayo formulado (0,002% ingrediente activo) en una recámara de pulverización. Un día después de la aplicación, las plantas de manzana son inoculadas sacudiendo las plantas infectadas con mildíu polvoroso de manzana. Después de un período de incubación de 12 días a 22°C y 60% de h. r., con un régimen de luz de 14/10 horas (luz/oscuridad), se evalúa la incidencia de la enfermedad.

Los compuestos de las Tablas 2, 3 y 4 muestran buena actividad en este ensayo. Los compuestos 2.5, 2.17, 2.18, 2.23, 2.24, 2.33, 2.45, 2.46t, 3.5, 3.17, 3.23, 3.33, 3.45, 4.10 y 4.12 exhiben, cada uno, fuerte eficacia (<20% infestación).

Ejemplo B-3: Acción contra *Venturia inaequalis*/manzana (costra en manzana)

Se tratan plántulas de manzana, cv. *McIntosh*, de 4 semanas de edad, con el compuesto de ensayo formulado (0,02% ingrediente activo) en una recámara de pulverización. Un día después de la aplicación, las plantas de manzana son inoculadas mediante la pulverización de una suspensión de esporas (4×10^5 conidios/ml) sobre las plantas de ensayo. Después de un período de incubación de 4 días a 21°C y 95% de h. r., las plantas se colocan durante 4 días a 21°C y 60% de h. r. en un invernadero. Después de otros 4 días de incubación a 21°C y 95% de h. r., se evalúa la incidencia de la enfermedad.

Los compuestos de las Tablas 2 y 3 muestran buena actividad en este ensayo. Los compuestos 2.5, 2.17, 2.18, 2.23, 2.24, 2.33, 2.45, 2.46t, 3.5, 3.17, 3.23, 3.33 y 3.45 exhiben, cada uno, fuerte eficacia (<20% infestación).

Ejemplo B-4: Acción contra *Erysiphe graminis*/cebada (mildíu polvoroso en cebada)

Se tratan plantas de cebada, cv. *Express*, de 1 semana de edad, con el compuesto de ensayo formulado (0,02% ingrediente activo) en una recámara de pulverización. Un día después de la aplicación, las plantas de cebada son inoculadas sacudiendo las plantas infectadas con mildíu polvoroso. Después de un período de incubación de 6 días a 20°C/18°C (día/noche) y 60% de h. r. en un invernadero, se evalúa la incidencia de la enfermedad.

Los compuestos de las Tablas 2, 3 y 4 muestran buena actividad en este ensayo. Los compuestos 2.5, 2.17, 2.18, 2.23, 2.24, 2.45, 2.46t, 2.77c, 2.77t, 3.5, 3.17, 3.23, 3.45, 4.10 y 4.12 exhiben, cada uno, fuerte eficacia (<20% infestación).

Ejemplo B-5: Acción contra *Botrytis cinerea*/manzana (*Botrytis* en frutos de manzana)

En un fruto de manzana cv. *Golden Delicious* se perforan 3 agujeros, y cada uno se llena con 30 µl de gotas del compuesto de ensayo formulado (0,002% ingrediente activo). Dos horas después de la aplicación, se vuelcan por medio de una pipeta 50 µl de una suspensión de esporas de *B. cinerea* (4×10^5 conidios/ml) sobre los sitios de aplicación. Después de un período de incubación de 7 días a 22°C en una recámara de crecimiento, se evalúa la incidencia de la enfermedad.

Los compuestos de las Tablas 2, 3, 4, 5 y 6 muestran buena actividad en este ensayo. Los compuestos 2.5, 2.17, 2.18, 2.23, 2.24, 2.33, 2.45, 2.46t, 2.76c, 2.76t, 2.77c, 2.77t, 3.5, 3.17, 3.23, 3.33, 3.76, 3.45, 3.76, 4.10, 4.12, 4.26, 5.5, 5.12, 5.21c y 5.37 exhiben, cada uno, muy fuerte eficacia (<10% infestación).

Ejemplo B-6: Acción contra *Botrytis cinerea*/uvas (*Botrytis* en uvas)

Se tratan plántulas de uvas, cv. *Gutedel*, de 5 semanas de edad, con el compuesto de ensayo formulado (0,002% ingrediente activo) en una recámara de

pulverización. Dos días después de la aplicación, las plantas de uva son inoculadas mediante la pulverización de una suspensión de esporas (1×10^6 conidios/ml) sobre las plantas de ensayo. Después de un período de incubación de 4 días a 21°C y 95% de h. r. en un invernadero, se evalúa la incidencia de la enfermedad.

Los compuestos de las Tablas 2, 3, 4, 5 y 6 muestran buena actividad en este ensayo. Los compuestos 2.5, 2.17, 2.18, 2.23, 2.24, 2.45, 2.46t, 2.76c, 2.76t, 2.77c, 2.77t, 3.5, 3.17, 3.23, 3.33, 3.39, 3.76, 4.10, 4.12, 4.26, 5.5, 5.12, 5.21c y 5.37c exhiben, cada uno, muy fuerte eficacia (<10% infestación).

Ejemplo B-7: Acción contra *Botrytis cinerea*/tomate (*Botrytis* en tomate)

Se tratan plantas de tomate, cv. *Roter Gnom*, de 4 semanas de edad, con el compuesto de ensayo formulado (0,002% ingrediente activo) en una recámara de pulverización. Dos días después de la aplicación, las plantas de tomate son inoculadas mediante la pulverización de una suspensión de esporas (1×10^5 conidios/ml) sobre las plantas de ensayo. Después de un período de incubación de 4 días a 20°C y 95% de h. r. en una recámara de crecimiento, se evalúa la incidencia de la enfermedad.

Los compuestos de las Tablas 2, 3, 4, 5 y 6 muestran buena actividad en este ensayo. Los compuestos 2.5, 2.17, 2.18, 2.23, 2.24, 2.33, 2.45, 2.46t, 2.76c, 2.76t, 2.77c, 2.77t, 3.5, 3.17, 3.23, 3.39, 3.45, 3.76, 4.10, 4.12, 4.26, 5.5, 5.12, 5.21c y 5.37c exhiben, cada uno, muy fuerte eficacia (<10% infestación).

Ejemplo B-8: Acción contra *Pyrenophora teres*/cebada (tizón de la hoja de cebada)

Se tratan plantas de cebada, cv. *Express*, de 1 semana de edad, con el compuesto de ensayo formulado (0,002% ingrediente activo) en una recámara de pulverización. Dos días después de la aplicación, las plantas de cebada son inoculadas mediante la pulverización de una suspensión de esporas (3×10^4

conidios/ml) sobre las plantas de ensayo. Después de un período de incubación de 2 días a 20°C y 95% de h. r., las plantas se mantienen durante 2 días a 20°C y 60% de h. r. en un invernadero. Cuatro días después de la inoculación, se evalúa la incidencia de la enfermedad.

Los compuestos de las Tablas 2, 3, 4, 5 y 6 muestran buena actividad en este ensayo. Los compuestos 2.5, 2.17, 2.18, 2.23, 2.24, 2.33, 2.45, 2.46t, 2.76c, 2.76t, 2.77c, 2.77t, 3.5, 3.17, 3.23, 3.39, 3.45, 3.76, 4.10, 4.12, 4.26, 5.5, 5.12, 5.21c y 5.37c exhiben, cada uno, muy fuerte eficacia (<20% infestación).

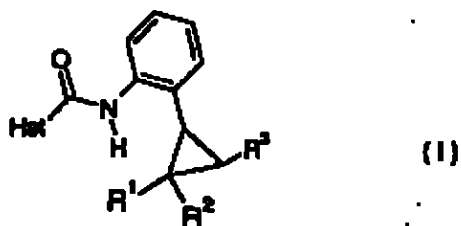
Ejemplo B-9: Acción contra *Septoria nodorum*/trigo (mancha de la hoja *Septoria* en trigo)

Se tratan plantas de trigo, cv. *Arina*, de 1 semana de edad, con el compuesto de ensayo formulado (0,02% ingrediente activo) en una recámara de pulverización. Un día después de la aplicación, las plantas de trigo son inoculadas mediante la pulverización de una suspensión de esporas (5×10^5 conidios/ml) sobre las plantas de ensayo. Después de un período de incubación de 1 día a 20°C y 95% de h. r., las plantas se mantienen durante 10 días a 20°C y 60% de h. r. en un invernadero. Once días después de la inoculación, se evalúa la incidencia de la enfermedad.

Los compuestos de las Tablas 2, 3 y 4 muestran buena actividad en este ensayo. Los compuestos 2.5, 2.17, 2.18, 2.23, 2.24, 2.33, 2.45, 2.46t, 2.76c, 2.76t, 2.77c, 2.77t, 3.5, 3.17, 3.23, 3.33, 3.39, 3.45, 3.76, 4.10 y 4.12 exhiben, cada uno, fuerte eficacia (<20% infestación).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



Het es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene uno a tres heteroátomos, en donde cada uno se selecciona de manera independiente entre oxígeno, nitrógeno y azufre; el anillo está sustituido con grupos R^4 , R^5 y R^6 ; R^1 es hidrógeno o halo; R^2 es hidrógeno o halo; R^3 es alquilo C_{2-12} opcionalmente sustituido, alquenilo C_{2-12} opcionalmente sustituido, alquinilo C_{2-12} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-12} opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido; y R^4 , R^5 y R^6 se seleccionan, de manera independiente, entre hidrógeno, halo, ciano, nitro, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} alquilo(C_{1-4}) y haloalcoxi C_{1-4} alquilo(C_{1-4}), siempre que por lo menos uno de R^4 , R^5 y R^6 no sea hidrógeno.

2. Un compuesto de fórmula (I) según se reivindica en la reivindicación 1, donde Het es pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, tiofenilo, furilo, isotiazolilo o isoxazolilo, en donde cada uno está sustituido con grupos R^4 , R^5 y R^6 .

3. Un compuesto de fórmula (I) según se reivindica en la reivindicación 1 ó 2, donde R^1 es hidrógeno o flúor.

4. Un compuesto de fórmula (I) según se reivindica en la reivindicación 1, 2 ó 3, donde R^2 es hidrógeno o flúor.

5. Un compuesto de fórmula (I) según se reivindica en la reivindicación 1, 2, 3 ó 4, donde R^3 es alquilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, fenilo, tienilo o furilo.

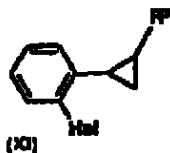
6. Un compuesto de fórmula (I) según se reivindica en la reivindicación 1, 2, 3, 4 ó 5, donde R^4 , R^5 y R^6 se seleccionan, de manera independiente, entre hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} alquilo(C_{1-4}); siempre que por lo menos uno de R^4 , R^5 y R^6 no sea hidrógeno.

7. Un compuesto de fórmula (II):

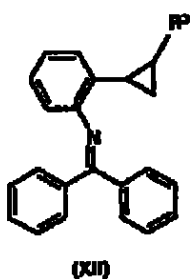


donde R^3 se define según lo expuesto en la reivindicación 1 ó 5.

8. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (II) según se reivindica en la reivindicación 7, que comprende una etapa de uso de un sistema Pd(II)catalizador-ligando, donde el ligando se selecciona de una fosfina adecuada estéricamente demandante, para hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XI)



con benzofenona imina, en forma opcional, en presencia de una base, a fin de obtener un compuesto de fórmula (XII)



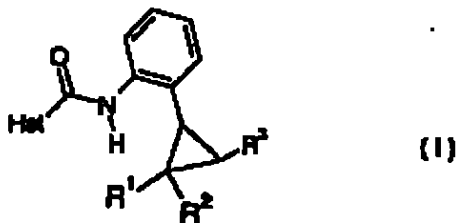
donde Hal es bromo o yodo; y R^3 se define según lo expuesto en la reivindicación 7.

9. Una composición para el control y prevención del ataque e infestación de plantas por microorganismos, en donde el ingrediente activo es un compuesto de fórmula (I) según se reivindica en la reivindicación 1, junto con un portador adecuado.

10. Un método para el control o prevención de la infestación de plantas cultivadas por microorganismos fitopatógenos, mediante la aplicación de un compuesto de fórmula (I) según se reivindica en la reivindicación 1, a las plantas, partes de plantas o a su sitio.

RESUMEN

Un compuesto de fórmula (I):



en donde Het es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene uno a tres heteroátomos, en donde cada uno se selecciona de manera independiente entre oxígeno, nitrógeno y azufre; el anillo está sustituido con grupos R^4 , R^5 y R^6 ; R^1 es hidrógeno o halo; R^2 es hidrógeno o halo; R^3 es alquilo C_{2-12} opcionalmente sustituido, alquenilo C_{2-12} opcionalmente sustituido, alquinilo C_{2-12} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-12} opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido; y R^4 , R^5 y R^6 se seleccionan, de manera independiente, entre hidrógeno, halo, ciano, nitro, haloalquilo C_{1-4} , alcoxilo C_{1-4} , alcoxilo(C_{1-4})alquilo(C_{1-4}) y haloalcoxi(C_{1-4})alquilo(C_{1-4}), siempre que por lo menos uno de R^4 , R^5 y R^6 no sea hidrógeno. Los compuestos de fórmula (I) poseen propiedades protectoras de plantas, y son adecuados para la protección de plantas contra infestaciones de microorganismos fitopatógenos.

PATENT COOPERATION TREATY

98
92

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PPD AGROCHEMICALS	
ATTORNEY	1-15 MKO
Noted innovations 12 MAR 2004	
SCANNED ALL	
PAGES	

PCT

To:
Osborn, Martin Keith
SYNGENTA LIMITED
Intellectual Property Dept.
P.O. Box 3538
Bracknell
Berkshire RG42 6YA
GRANDE BRETAGNE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT
(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

12.03.2004

Applicant's or agent's file reference
PPD 50701WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/IB 03/00887

International filing date (day/month/year)
21.02.2003

Priority date (day/month/year)
05.03.2002

Applicant
SYNGENTA PARTICIPATIONS AG

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.

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:



European Patent Office - P.B. 5818 Patenlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340 - 3016

Authorized Officer

Janzing, M

Tel. +31 70 340-4140



PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference PPD 50701AWO		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEAA/18)	
International application No. PCT/IB 03/00687	International filing date (day/month/year) 21.02.2003	Priority date (day/month/year) 05.03.2002	
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D231/14			
Applicant SYNGENTA PARTICIPATIONS AG			
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 5 sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of sheets.			
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the 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 68.2(a)(i) 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 16.09.2003		Date of completion of this report 12.03.2004	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office - P.B. 5818 Patentaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3018		Authorized Officer Allard, M Telephone No. +31 70 340-2002 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/IB 03/00687**

98
99

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

1-33 as originally filed

Claims, Numbers

1-10 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
☐ the claims, Nos.:
☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(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/IB 03/00687**

**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
	No: Claims	-
Inventive step (IS)	Yes: Claims	-
	No: Claims	1-10
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-10
	No: Claims	-

2. Citations and explanations

see separate sheet

Reference is made to the following documents:

- D1: EP-A-0 545 099 (BASF AKTIENGESELLSCHAFT) 9 June 1993 (1993-06-09)
cited in the application
D2: WO 01 53259 A (SYNGENTA PARTICIPATIONS AG) 26 July 2001 (2001-07-26)
D3: DATABASE WPI Section Ch, Week 199026 Derwent Publications Ltd., London,
GB; Class C02, AN 1990-196872 XP002241837 -& JP 02 129171 A (NISSAN
CHEM IND LTD), 17 May 1990 (1990-05-17) cited in the application

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**

Novelty (Article 33(2) PCT)

The available prior art does neither disclose N-(cyclopropylphenyl)-carboxamides according to formula (I) nor (cyclopropylphenyl)-amines according to formula (II); the subject-matter of claims 1-10 is therefore novel.

Inventive step (Article 33(3) PCT)

D1, which is considered to represent the closest prior art, describes 2-substituted N-(ortho-substituted-phenyl) nicotinamides wherein the ortho substituent can be a cyclopropyl or alkyl-cyclopropyl group, see claim 2 and page 6, compound 1.59. These compounds are useful as anti-botrytis fungicides. Moreover, D1 discloses the anti-botrytis use of further N-(ortho-substituted-phenyl) carboxamides wherein the ortho substituent can be an cyclopropyl or alkyl-cyclopropyl group, see claim 1.

In the light of the teachings of D1, the problem underlying and solved by the present application can be seen in the provision of further fungicidal N-(ortho-substituted-phenyl) heterocyclyl-carboxamides.

To solve this problem, the present application proposes compounds which are merely a selection amongst the compounds already disclosed in D1, or which, in the light of the teachings of D2 and D3, are obvious alternatives to said compounds. In the absence of

substantiated surprising effects, such selection, or such provision of obvious alternatives, does not involve an inventive step.

The intermediates of claim 7 are imposed by the structure of the aimed end-products and are not considered to imply an inventive step in the absence of such inventive step for the end-products.

The subject-matter of claims 1-10 lacks therefore an inventive step.

Industrial applicability (Article 33(4) PCT)

The compounds, compositions and processes of claims 1-10 can be applied in the agrochemical industry.

102
103

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES
PCT
NOTIFICACIÓN DE TRANSMISIÓN DE INFORME DE EXAMEN
INTERNACIONAL PRELIMINAR

De la Autoridad de la Oficina Examinadora Preliminar Internacional

A: Osborn, Martin Keith
SYNGENTA LIMITED
Intellectual Property Dept.
P.O. Box 3538
Bracknell
Berkshire RG42 6YA
GRAN BRETAÑA

Fecha de franqueo: (día/mes/año): 12.03.2004

Número de legajo del solicitante o agente

PPD 50701/WO.....

NOTIFICACIÓN IMPORTANTE

Solicitud Internacional No.

PCT/IB 03/00687.....

Fecha de presentación internacional (día/mes/año): 21.02.2003

Fecha de prioridad: (día/mes/año): 05.03.2002

Solicitante:

SYNGENTA PARTICIPATIONS AG

1. Por la presente, el solicitante queda notificado de que esta Autoridad de la Oficina Examinadora Internacional Preliminar transmite por este medio el informe de examen preliminar internacional y sus anexos, en caso de haberlos, establecidos en la solicitud internacional.
2. Se envía una copia del informe y sus anexos, en caso de haberlos, a la Oficina Internacional para su comunicación a todas las Oficinas elegidas.
3. En los casos en que así lo requieran las Oficinas elegidas, la Oficina Internacional preparará una traducción al Inglés del informe (pero no de sus anexos) y enviará dicha traducción a dichas Oficinas.

4. RECORDATORIO

El solicitante debe ingresar a la fase nacional ante cada Oficina elegida realizando ciertos trámites (presentación de traducciones y pago de aranceles nacionales) en un plazo de 30 días de la fecha de prioridad (o más tarde en algunas Oficinas) (Artículo 39(1)) (véase también el recordatorio enviado por la Oficina Internacional con el Formulario PCT/IB/301).

Cuando una Oficina elegida requiera una traducción de la solicitud internacional, dicha traducción debe contener una traducción de todos los anexos del informe de examen preliminar internacional. Es responsabilidad del solicitante preparar y entregar dicha traducción directamente a cada Oficina elegida en cuestión.

Para más detalles con respecto a los plazos aplicables y los requerimientos de las Oficinas elegidas, véase el Tomo II de la Guía del Solicitante PCT

La atención del solicitante debe dirigirse al artículo 33 (5) que provee que los criterios de la novedad, paso inventivo y aplicabilidad industrial que se describen en el artículo 33 (2) a (4) meramente sirven a los propósitos del Examen Preliminar Internacional y que "cualquier estado contratante puede aplicar los criterios adicionales o diferentes para los propósitos de decidir, en ese estado, si los inventos reivindicados son patentables o no" (ver también artículo 27 (5)). Tales criterios adicionales pueden relacionarse, por ejemplo, a las exenciones a la patentabilidad, requisitos para permitir la descripción, claridad y soporte para las reivindicaciones.

Nombre y dirección postal del IPEA/
Oficina Europea de Patentes - P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk – Países Bajos
Tel: +31 70 340 – 2040 Tx: 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340 - 3016

Funcionario Autorizado:
Janzing, M
Tel +31 70 340-4140

489
105

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
INFORME DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(Artículo 36 y Regla 70 del PCT)

Archivo de referencia del solicitante o del Agente PPD 50701/WO	PARA ACCIÓN POSTERIOR	Ver Notificación de Transmisión del Informe Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA/416)
Solicitud Internacional No. PCT/IB 03/00687	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 21.02.2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 05.03.2002
Clasificación Internacional de Patente (CIP) o Clasificación Nacional y CIP C 07D231/14		
Solicitante SYNGENTA PARTICIPATIONS AG		
1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de acuerdo con el Artículo 36. 2. Este INFORME consiste en un total de <u>5</u> hojas, incluyendo esta carátula. ☐ Este informe también se acompaña de los ANEXOS, esto es, hojas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o hojas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 807 de las Instrucciones Administrativas según el PCT) Estos anexos consisten en un total de _____ hojas.		
3. Este Informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: - I ☒ Base del Informe - II ☐ Prioridad - III ☐ No establecimiento de opinión con respecto a novedad, nivel inventivo y aplicación Industrial - IV ☐ Carencia de unidad de la invención - V ☒ Declaración razonada según artículo 35(2) con relación a la novedad, nivel inventivo o aplicación Industrial; citas y explicaciones que apoyan tal declaración. - VI ☐ Ciertos documentos citados - VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud Internacional - VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud Internacional		

Fecha de presentación de la solicitud de examen 16.09.2003	Fecha de completamiento de este Informe 12.03.2004
Nombre y dirección de correo del IPEA Oficina de Patentes Europea – P.B. 5818 Patentaan 2 NL-2280 HV – Rijswijk – Países Bajos Tel. +31 70 340 – 2040x 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 – 3016	Funcionario autorizado Allard, M Teléfono No. + 31 70 340-2002

Forma PCT/IPEA/409 (Carátula) (Enero 2004)

**INFORME DE EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional N° PCT/IB 03/00687

Base del Informe

1. Por lo que respecta a los elementos de la solicitud internacional (Las hojas de reemplazo entregadas a la Oficina receptora en respuesta a un requerimiento efectuado según el Artículo 14 se consideran en el presente informe como "inicialmente presentadas" y no se adjuntan como anexo al informe debido a que no contienen modificaciones (Reglas 70.16 y 70.17)):

La descripción, Páginas

1-33 tal como se presentaron inicialmente

Las reivindicaciones, Números

1-10 tal como se presentaron inicialmente

2. Por lo que respecta al idioma, todos los elementos indicados a continuación estaban a disposición de la Administración o se le han entregado en el idioma de presentación de la solicitud internacional, salvo que en este punto se indique otra cosa.

Estos elementos estaban a disposición de la Administración o se le han entregado en el idioma siguiente: __que es:

☐ el idioma de una traducción entregada a los fines de la búsqueda internacional (según la Regla 23.1.b))

☐ el idioma de publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3.b))

☐ el idioma de la traducción entregada a los fines del examen preliminar internacional (según la Regla 55.2 o 55.3)

3. Por lo que respecta a las secuencias de nucleótidos o de aminoácidos divulgadas en la solicitud internacional, la opinión escrita se ha formulado sobre la base de la lista de secuencias:

☐ contenida en la solicitud internacional, en forma escrita

☐ presentada con la solicitud internacional, en forma legible por ordenador.

☐ entregada posteriormente a la Administración, en forma escrita.

☐ entregada posteriormente a la Administración, en forma legible por ordenador.

☐ Ha sido entregada la declaración, según la cual la lista de secuencias presentada por escrito y entregada posteriormente no va más allá de la divulgación contenida en la solicitud tal como fue presentada por escrito.

4. Las modificaciones han ocasionado la anulación:

☐ de la descripción, páginas:

☐ de las reivindicaciones, Nos.:

☐ de los dibujos, hojas:

5. ☐ El presente informe ha sido formulado como si no se hubiesen presentado (algunas) de las modificaciones, que se ha considerado que iban más allá de la exposición de la invención tal como fue presentada, como se indica en el recuadro suplementario (Regla 70.2.c))

(Toda hoja de reemplazo que contenga modificaciones de esta naturaleza debe indicarse en el punto 1 y adjuntarse al presente informe.)

6. Observaciones adicionales, si es necesario
Formulario PCT/IPEA/409 (enero de 2004)

106
102

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/IB 03/00687

(Cualquier hoja de reemplazo que contenga tales modificaciones deben citarse en el ítem 1 y anexarse a este informe)

6 Observaciones adicionales, si es necesario:

V. Declaración razonada bajo el artículo 35(2) con relación a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial: citas y explicaciones que apoyan tal declaración.

1 Declaración

Novedad (N)

Si: Reivindicaciones _____ 1-10
No: Reivindicaciones _____ -

Nivel Inventivo (IS)

Si: Reivindicaciones _____ -
No: Reivindicaciones _____ 1-10

Aplicación Industrial (IA)

Si: Reivindicaciones _____ 1-10
No: Reivindicaciones _____ -

2 Citas y explicaciones ver hoja separada

407
108

Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: EP-A-0 545 099 (BASF AKTIENGESELLSCHAFT) 9 de junio de 1993 (1993-06-09) citada en la solicitud
D2: WO 01 53259 A (SYNGENTA PARTICIPATIONS AG) 26 de julio de 2001 (2001-07-26)
D3: DATABASE WPI Section Ch, week 199026 Derwent Publications Ltd., Londres, GB; Clase C02, AN 1990-196872 XP002241837 - & JP 02 129171 A 8NISSAN CHEM IND LTD), 17 de mayo de 1990 (1990-05-07) citada en la solicitud

Re Item V

Declaración motivada según el Art. 66.2 sobre la novedad, la actividad inventiva o aplicación industrial; citas y explicaciones en apoyo de tal declaración

Novedad (Artículo 33(2) PCT)

El arte previo disponible no divulga ni las N-(ciclopropilfenil) carboxamidas de acuerdo a la fórmula (I) ni las (ciclopropilfenil)-aminas de acuerdo a la fórmula (II): el objeto de las reivindicaciones 1-10 es por lo tanto novedoso.

Actividad inventiva (Artículo 33(3) PCT)

D1, el cual se considera que representa el arte previo más cercano, describe N-(fenilo-orto sustituido) nicotinamidas 2-sustituídas en donde el sustituyente en orto puede ser un grupo ciclopropilo o alquil-ciclopropilo, ver reivindicación 2 y página 6, compuesto 1.59. Estos compuestos son útiles como fungicidas anti-botrytis. Asimismo, D1 divulga el uso como antibotrytis de otras N-(fenilo-orto sustituido) carboxamidas en donde el sustituyente en orto puede ser un grupo ciclopropilo o alquil-ciclopropilo, ver reivindicación 1.

A la luz de las enseñanzas de D1, se puede ver el problema subyacente y resuelto por la presente solicitud en la provisión de las otras N-(fenilo-orto sustituido) heterociclil-carboxamidas fungicidas.

Para resolver este problema, la presente solicitud propone compuestos que son simplemente una selección entre los compuestos ya divulgados en D1, o que, a la luz de las enseñanzas de D2 y D3, son alternativas obvias a dichos compuestos. En la ausencia de efectos corroborados sorprendentes, tal selección, o tal provisión de alternativas obvias, no involucra una actividad inventiva.

Los intermediarios de la reivindicación 7 están impuestos por la estructura de los productos finales a los que se apuntan y no se considera que implique una actividad inventiva en ausencia de tal actividad inventiva para los productos finales.

El objeto de las reivindicaciones 1-10 carece por lo tanto una actividad inventiva.

Aplicación industrial (Artículo 33(4) PCT)

Los compuestos, composiciones y procedimientos de las reivindicaciones 1-10 se pueden aplicar en la industria agroquímica.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 04006944 00000000

Folios: 108

Fecha (GEB): 2004-09-03 17:43:52

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTM

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
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.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable

Fecha


3 Sept/04

2020

Bogotá D C

Doctor(a)
MARGARITA CASTELLANOS
Apoderado
SYNGENTA PARTICIPATIONS AG

Oficio N°

63674

ASUNTO:

Radicación N°	04-86944
Solicitud internacional	PCT/IB03/00687
Fecha inicio fase nacional	2004-10-15
Trámite	011
Evento	379
Actuación	430
Folios	001

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

- La solicitud no contiene copia del documento en que consta la cesión del derecho de patente del inventor al solicitante o a su causante (Art. 26-k Decisión 486).

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 CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha,

202063

U : 11. 2020