

Q.P.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No.

04-56928

54. TITULO

DERIVADOS DE LA N-HETEROARILNICOTINAMIDA

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

COD 413/12, A01N 43/80

71. SOLICITANTE

SANKYO AGRO COMPANY, LIMITED

DOMICILIO

BUNKYO-KU, TOKYO 113-0033, JAPON

74. APODERADO

RAMIRO CASTRO DUQUE

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

AF

PETITORIO

AS: 94.175



Radicación: 04054928 00000000 Folios: 291
 Fecha (2003): 2004-06-17 17:29:56
 Trámite: 1 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

2 SOLICITANTE (71)

Nombre: SANKYO AGRO COMPANY, LIMITED

Dirección: 23-14, Hongo 4-chome, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033, Japón

Nacionalidad o Domicilio: JAPON
 Lugar de Constitución: JAPON
 Teléfono: Fax
 E-mail

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
 C.E. ☐ Otro ☐
 Número Cual

3 REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: RAMIRO CASTRO DUQUE

Dirección: Cra. 7 No. 16-56 Piso 9

Teléfono: 380-2200 Fax: 380-2700
 E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐
 C.E. ☐ Otro ☐
 Número 170.322 TP 1003

4 INVENTOR (ES) (72)

Nombre: Shigeru Mio, Hideshi Okui

Dirección: c/o SANKYO AGRO COMPANY, LIMITED, 894, Yasu, Yasu-cho, Yasu-gun, Shiga 520-2342, Japón (Respectivamente)

Nacionalidad o Domicilio: Japón (Respectivamente)

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/JP02/12078 Fecha 19-11-2002
 Publicación Internacional No. WO 03/044013 A1 Fecha 30-05-2003

Título (54): DERIVADOS DE LA N-HETEROARILNICOTINAMIDA

7 Clasificación Internacional (51) C07D 40/12, A01N 43/00

8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	JP	21-11-2001	2001-355561
	JP	11-03-2002	2002-65193

9 Comprobante de pago No. 04-45.546 Fecha 16-06-2004

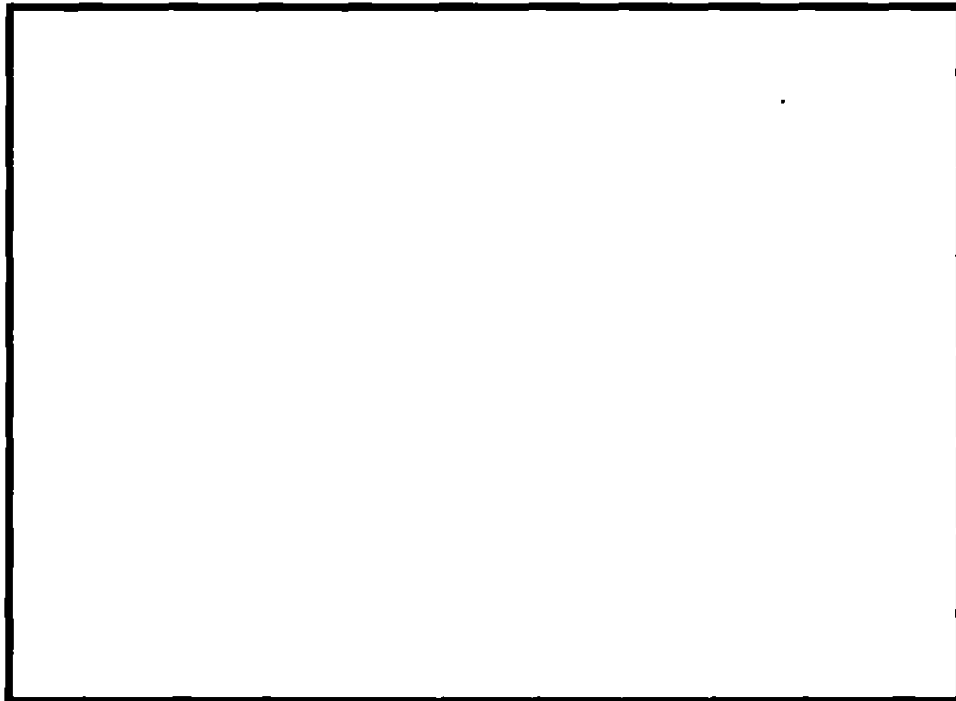
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$422.000
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. Fotocopia Autenticada
- ☒ 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 efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros Tarjeta de propietarios.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente:

NOMBRE: RAMIRO CASTRO DUQUE

FIRMA:


C.C. 170.322 de Bogotá T.P. 1003 del C.S.J.

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

M

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04056920 00000000 Folios: 291
Fecha (ORD): 2004-06-17 17:20:56
Trámite : 011 PCI-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAR
Dependencia: 2800 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 870174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 45,516
FECHA : JUNIO 7 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
BRISARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	21741632	07/06/2004	8,670,000.

***** CONCEPTO *****

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

SDM: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

pel 4: TARTO 1000

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2003 年 5 月 30 日 (30.05.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/044013 A1

(51) 国際特許分類: C07D 413/12, 213/79, 213/81, 213/84, C07C 253/30, 255/30, A01N 43/80, 43/836

(74) 代理人: 大野 彰夫 外(OHNO, Akio et al.); 〒140-8710 東京都品川区広町1丁目2番58号三共 株式会社内 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/12078

(22) 国際出願日: 2002 年 11 月 19 日 (19.11.2002)

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

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2001-355561

2001 年 11 月 21 日 (21.11.2001) JP

特願 2002-65193 2002 年 3 月 11 日 (11.03.2002) JP

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア 特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ 特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 三共株式会社 (SANKYO COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: および

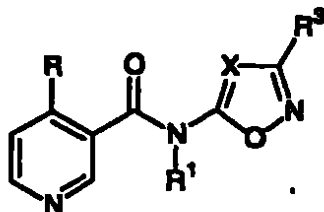
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 三尾 茂 (MIO, Shigeru) [JP/JP]; 〒520-2342 滋賀県野洲郡野洲町野洲1041 三共株式会社内 Shiga (JP). 奥井 英史 (OKUI, Hideshi) [JP/JP]; 〒520-2342 滋賀県野洲郡野洲町野洲1041 三共株式会社内 Shiga (JP).

添付公開書類:
国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: N-HETEROARYLNICOTINAMIDE DERIVATIVES

(54) 発明の名称: N-ヘテロアリールニコチンアミド誘導体



(I)

(57) Abstract: N-Heteroaryl-4-(trifluoromethyl)nicotinamide derivatives represented by the general formula (I) or salts thereof; pesticides containing the same as the active ingredient; a process for the production thereof; and intermediates therefor: (I) wherein R is C₁₋₄ haloalkyl; R¹ is hydrogen, optionally substituted C₁₋₄ alkyl, C₂₋₄ alkenyl, or acyl; X is C-R² or nitrogen; and R² and R³ are each independently hydrogen, halogeno, optionally substituted C₁₋₄ alkyl, C₃₋₇ cycloalkyl, C₂₋₄ alkenyl, C₃₋₇ cycloalkenyl, formyl, CH=NOR⁴, cyano, optionally substituted phenyl, a heterocyclic group which may be substituted, optionally substituted C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ alkylthio, or optionally substituted phenoxy.

[続案有]

WO 03/044013 A1

SPECIFICATION

N-HETEROARYLNICOTINAMIDE DERIVATIVE

5 Field of the Invention

The present invention relates to specific *N*-heteroaryl-4-(haloalkyl)nicotinamide derivatives, salts thereof and pesticides containing them as an active component.

10 Further, the present invention relates to a method for producing the *N*-heteroaryl-4-(haloalkyl)nicotinamide derivatives and intermediates thereof.

Background Art

15 In recent years, some of commercially available insecticides are restricted in their use in view of problems of persistency, accumulation and environmental pollution. Further, by using the same type of insecticides for a long period of time, generation of resistant pest
20 insects is growing to be a problem. Therefore, it has been desired to develop an insecticide having a novel structure, which is considered to have a mode of action different from that of the commercially available insecticides.

Heretofore, as the *N*-heteroaryl-4-
25 (trifluoromethyl)nicotinamide derivative, for example, Japanese Provisional Patent Publication No. Hei 10-195072 describes compounds having a 2-thiazolyl group or a 1,3,4-thiadiazole group as a heteroaryl group, and noxious animal controllers containing those as an active component.
30 However, these compounds are different in the heteroaryl group from those of the invention in this application, and moreover, are insufficient in an insecticidal effect thereof.

Furthermore, a 4-trifluoromethylpyridine having a cyano group, a carbamoyl group or a carboxyl group at position 3 is useful as a manufacturing material of pesticides or medicines, and can be an intermediate of the
5 *N*-heteroaryl-4-(trifluoromethyl)nicotinamide derivative.

As a production method of this intermediate, conventionally known are Journal of Medicinal Chemistry, vol. 10, 1967, pp. 149-154, Japanese Provisional Patent Publication No. Hei 6-321903, Japanese Provisional Patent
10 Publication No. Hei 7-10841 and Japanese Provisional Patent Publication No. 2000-38385, etc. Among these, Journal of Medicinal Chemistry, vol. 10, 1967, pp. 149-154 describes that 3-cyano-4-trifluoromethylpyridine is an intermediate for the production of a lipolysis inhibitor produced by
15 converting a cyano group into a tetrazolyl group. Further, Japanese Provisional Patent Publication No. Hei 6-321903, Japanese Provisional Patent Publication No. Hei 7-10841 and Japanese Provisional Patent Publication No. 2000-38385 describe that 4-trifluoromethylpyridine having a cyano
20 group or a carbamoyl group at position 3 is an intermediate for the production of a noxious animal controller.

However, the above-described methods have a problem that the number of steps is large or a step having rigorous reaction conditions is contained; therefore, it has been
25 desired to develop a more industrially advantageous production method.

Disclosure of the invention

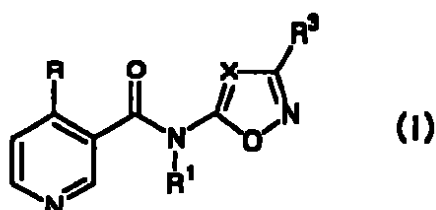
As a result of extensive investigations on a 4-
30 (haloalkyl)nicotinamide derivative, the present inventors have found that a specific *N*-heteroaryl-4-(haloalkyl)nicotinamide derivative has extremely excellent insecticidal activities against various kinds of harmful

7

insects, and the present invention has been accomplished.

Furthermore, the present inventors have found a novel method for producing the *N*-heteroaryl-4-(haloalkyl)nicotinamide derivative. In particular, the present inventors have found an industrially advantageous method for inexpensively and simply producing in a high yield a 4-substituted pyridine compound having a cyano group, a carbamoyl group or a carboxyl group at position 3, which is the production intermediate. The present invention has been accomplished based on this finding.

The present invention provides an *N*-heteroaryl-4-(haloalkyl)nicotinamide derivative represented by general formula (I):



[wherein R represents a C₁-C₆ alkyl group which may be substituted with a halogen atom; R¹ represents a hydrogen atom, a C₁-C₆ alkyl group which may be substituted, a C₂-C₆ alkenyl group or an acyl group; X represents a group represented by formula C-R², or a nitrogen atom; R² and R³ each independently represent a hydrogen atom, a halogen atom, a C₁-C₆ alkyl group which may be substituted with a substituent selected from the following substituent group A, a C₃-C₇ cycloalkyl group, a C₂-C₆ alkenyl group, a C₃-C₇ cycloalkenyl group, a formyl group, a group represented by formula CH=NOR⁴ (wherein R⁴ is a hydrogen atom or a C₁-C₆ alkyl group), a cyano group, a phenyl group which may be substituted with a substituent selected from the following substituent group B, a 5- or 6-membered heterocyclic group which may be substituted with a substituent selected from

the following substituent group B (the heterocycle contains 1 to 3 hetero atoms, which are the same or different, selected from the group consisting of a nitrogen atom, an oxygen atom and a sulfur atom, wherein the number of oxygen atoms and sulfur atoms is 0 or 1), a C₁-C₆ alkoxy group which may be substituted with a substituent selected from the following substituent group A, a C₁-C₆ alkylthio group or a phenoxy group which may be substituted with a substituent selected from the following substituent group B; substituent group A is a group consisting of a halogen atom, a C₁-C₆ alkoxy group, a C₁-C₆ alkylthio group, a cyano group and a phenyl group; and substituent group B is a group consisting of a halogen atom, a C₁-C₆ alkyl group which may be substituted with a substituent selected from the above substituent group A, a C₁-C₆ alkoxy group which may be substituted with a substituent selected from the above substituent group A, a cyano group and a nitro group]; or a salt thereof; and a pesticide containing the N-heteroaryl-4-(haloalkyl)nicotinamide derivative or a salt thereof as an active component.

In the present invention, "a C₁-C₆ alkyl group" is a straight or branched chain alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms. The group may include, for example, a methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, 2-methylbutyl, 1-methylpentyl, neopentyl, 1-ethylpropyl, hexyl, 1-methylpentyl, 3,3-dimethylbutyl, 2,2-dimethylbutyl or 1,1-dimethylbutyl group, is preferably a straight or branched chain alkyl group having from 1 to 4 carbon atoms (a C₁-C₄ alkyl group), more preferably an alkyl group having 1 or 2 carbon atoms (a C₁-C₂ alkyl group), and still more preferably a methyl group.

In the present invention, the "halogen atom" includes, for example, a fluorine atom, a chlorine atom, a

bromine atom or an iodine atom, and is preferably a fluorine atom, a chlorine atom or a bromine atom. In R^2 , a chlorine atom or a bromine atom is more preferred, and in other substituent, a fluorine atom or a chlorine atom is more preferred. In R^3 , a chlorine atom is still more preferred and in other substituent, a fluorine atom is still more preferred.

In the present invention, the " C_1-C_6 alkyl group which may be substituted with a halogen atom" is the above " C_1-C_6 alkyl group" which may be substituted with the above 1 to 5 "halogen atoms" which are the same or different. The group is preferably a methyl group which may be substituted with 1 to 3 fluorine atoms and more preferably a trifluoromethyl group.

In the present invention, the " C_1-C_6 alkoxy group" is a straight or branched chain alkoxy group having from 1 to 6 carbon atoms. The group may include, for example, a methoxy, ethoxy, isopropoxy, *tert*-butoxy or hexyloxy group, preferably a straight or branched chain alkoxy group having from 1 to 4 carbon atoms (a C_1-C_4 alkoxy group), more preferably a straight or branched chain alkoxy group having from 1 to 3 carbon atoms (a C_1-C_3 alkoxy group), still more preferably a straight chain alkoxy group having 1 or 2 carbon atoms (a C_1-C_2 alkoxy group), and particularly preferably a methoxy group.

In the present invention, the " C_1-C_6 alkylthio group" is a straight or branched chain alkylthio group having from 1 to 6 carbon atoms. The group may include, for example, a methylthio, ethylthio, isopropylthio, *tert*-butylthio or hexylthio group, is preferably a straight or branched chain alkylthio group having from 1 to 4 carbon atoms (a C_1-C_4 alkylthio group), more preferably a straight or branched chain alkylthio group having from 1 to 3 carbon

X₁₀

atoms (a C₁-C₃ alkylthio group), still more preferably a straight chain alkylthio group having 1 or 2 carbon atoms (a C₁-C₂ alkylthio group), and particularly preferably a methylthio group.

5 In the present invention, the "C₁-C₆ alkyl group which may be substituted with a substituent selected from substituent group A" is the "C₁-C₆ alkyl group" which may be substituted with 1 to 5 substituents, which are the same or different, selected from the group consisting of the
10 "halogen atom", the "C₁-C₆ alkoxy group", the "C₁-C₆ alkylthio group", a cyano group and a phenyl group. In addition to the "C₁-C₆ alkyl group", the group may include, for example, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, pentafluoroethyl, chloromethyl, bromomethyl, iodomethyl,
15 methoxymethyl, methoxyethyl, methoxypropyl, methoxybutyl, methoxypentyl, methoxyhexyl, ethoxymethyl, ethoxyethyl, ethoxypropyl, isopropoxymethyl, isopropoxyethyl, tert-butoxymethyl, tert-butoxyethyl, hexyloxyhexyl, methylthiomethyl, methylthioethyl, methylthiopropyl,
20 methylthiobutyl, methylthiopentyl, methylthiohexyl, ethylthiomethyl, ethylthioethyl, ethylthiopropyl, isopropylthiomethyl, isopropylthioethyl, tert-butylthiomethyl, cyanomethyl, 2-cyanoethyl, 3-cyanopropyl, 4-cyanobutyl, 5-cyanopentyl, 6-cyanoethyl, 1-cyanoethyl, 1-cyanopropyl, 1-cyanoisopropyl or benzyl. In R¹, preferred
25 is the "C₁-C₄ alkyl group" which may be substituted with the "C₁-C₄ alkoxy group", the "C₁-C₄ alkylthio group" or a cyano group, more preferred is the "C₁-C₂ alkyl group" which may be substituted with the "C₁-C₂ alkoxy group", the
30 "C₁-C₂ alkylthio group" or a cyano group, and still more preferred is a methyl group, a methoxymethyl group, an ethoxymethyl group or a cyanomethyl group. In R² and R³, preferred is the "C₁-C₄ alkyl group" which may be

substituted with the "C₁-C₄ alkoxy group", more preferred is the "C₁-C₃ alkyl group" which may be substituted with the "C₁-C₃ alkoxy group", still more preferred is the "C₁-C₂ alkyl group" which may be substituted with the "C₁-C₂ alkoxy group", particularly preferred is a methyl group or a methoxymethyl group, and most preferred is a methyl group. In other substituent, preferred is the "C₁-C₄ alkyl group" which may be substituted with 1 to 3 substituents, which are the same or different, selected from the group consisting of a fluorine atom and a chlorine atom, more preferred is the "C₁-C₂ alkyl group" which may be substituted with 1 to 3 fluorine atoms, and still more preferred is a methyl group or a trifluoromethyl group.

In the present invention, the "C₂-C₆ alkenyl group" is a straight or branched chain alkenyl group having from 2 to 6 carbon atoms. The group may include, for example, vinyl, 2-chlorovinyl, 2-propenyl, 2-chloro-2-propenyl, 3-chloro-2-propenyl, 3,3-dichloro-2-propenyl, 1-methyl-2-propenyl, 2-methyl-2-propenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 3-methyl-2-butenyl, 1-methyl-2-butenyl, 3-butenyl, 1-pentenyl, 2-pentenyl, 1-hexenyl or 5-hexenyl group, preferably a straight or branched chain alkenyl group having from 2 to 4 carbon atoms (a C₂-C₄ alkenyl group), more preferably a straight or branched chain alkenyl group having 3 or 4 carbon atoms (a C₃-C₄ alkenyl group), and still more preferably a 2-propenyl group.

In the present invention, the "acyl group" may include an alkylcarbonyl group which may be substituted (the substituent is, for example, a halogen atom or a lower alkoxy group), an aliphatic acyl group such as an unsaturated alkylcarbonyl group, etc., an arylcarbonyl group which may be substituted (the substituent is, for example, a halogen atom, a lower alkyl group, a lower



alkoxy group, a nitro group, a lower alkoxy carbonyl group or an aryl group), a lower alkoxy carbonyl group which may be substituted (the substituent is, for example, a halogen atom or a tri- lower alkylsilyl group), an
5 alkenyloxycarbonyl group; an aralkyloxycarbonyl group which may be substituted (the substituent is, for example, a lower alkoxy group or a nitro group), a lower alkanesulfonyl group which may be substituted (the substituent is, for example, a halogen atom or a lower
10 alkoxy group) and an arylsulfonyl group which may be substituted (the substituent is, for example, a halogen atom, a lower alkyl group, a lower alkoxy group, a nitro group, a lower alkoxy carbonyl group or an aryl group), is preferably an aliphatic acyl group, more preferably a C₂-C₅
15 alkylcarbonyl group, and still more preferably an acetyl group.

In the present invention, the "C₃-C₇ cycloalkyl group" is a cyclic alkyl group having from 3 to 7 carbon atoms. The group may include, for example, a cyclopropyl,
20 cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl or cycloheptyl group, is preferably a cyclic alkyl group having from 3 to 6 carbon atoms (a C₃-C₆ cycloalkyl group), more preferably a cyclic alkyl group having from 3 to 5 carbon atoms (a C₃-C₅ cycloalkyl group), and still more preferably a cyclopropyl
25 group.

In the present invention, the "C₃-C₇ cycloalkenyl group" is a cyclic alkenyl group having from 3 to 7 carbon atoms. The group may include, for example, a cyclopropenyl, cyclobutenyl or cyclohexenyl group, is preferably a cyclic
30 alkenyl group having from 3 to 6 carbon atoms (a C₃-C₆ cycloalkenyl group), and more preferably a cyclohexenyl group.

In the present invention, the "C₁-C₆ alkoxy group

which may be substituted with a substituent selected from substituent group A" is the "C₁-C₆ alkoxy group" which may be substituted with 1 to 5 substituents, which are the same or different, selected from the group consisting of the

5 "halogen atom", the "C₁-C₆ alkoxy group", the "C₁-C₆ alkylthio group", a cyano group and a phenyl group. In addition to the "C₁-C₆ alkoxy group", the group may include, for example, fluoromethoxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, pentafluoroethoxy, chloromethoxy,

10 bromomethoxy, iodemethoxy, methoxymethoxy, methoxyethoxy, methoxypropoxy, methoxybutoxy, methoxypentoxy, methoxyhexyloxy, ethoxymethoxy, ethoxyethoxy, ethoxypropoxy, isopropoxymethoxy, isopropoxyethoxy, tert-butoxymethoxy, tert-butoxyethoxy, hexyloxyhexyloxy, methylthiomethoxy,

15 methylthioethoxy, methylthiopropoxy, methylthiobutoxy, methylthiopentoxy, methylthiohexyloxy, ethylthiomethoxy, ethylthioethoxy, ethylthiopropoxy, isopropylthiomethoxy, isopropylthioethoxy, tert-butylthiomethoxy, cyanomethoxy, 2-cyanoethoxy, 3-cyanopropoxy, 4-cyanobutoxy, 5-

20 cyanopentoxy, 6-cyanohexyloxy, 1-cyanoethoxy, 1-cyanopropoxy, 1-cyanoisopropyloxy or benzyloxy, is preferably the "C₁-C₄ alkoxy group" which may be substituted with 1 to 3 substituents, which are the same or different, selected from the group consisting of a fluorine

25 atom and a chlorine atom, more preferably the "C₁-C₂ alkoxy group" which may be substituted with 1 to 3 fluorine atoms, and still more preferably a methoxy group or a trifluoromethoxy group.

In the present invention, the "phenyl group which

30 may be substituted with a substituent selected from substituent group B" is a phenyl group which may be substituted with 1 to 5 substituents, which are the same or different, selected from the group consisting of the

14

"halogen atom", the "C₁-C₆ alkyl group which may be substituted with a substituent selected from substituent group A", the "C₁-C₆ alkoxy group which may be substituted with a substituent selected from substituent group A", a
5 cyano group and a nitro group. In R², preferred is a phenyl group which may be substituted with 1-3 substituents, which are the same or different, selected from the group consisting of a fluorine atom, a chlorine atom, the "C₁-C₄ alkyl group" which may be substituted (the substituent is a
10 fluorine atom or a chlorine atom), the "C₁-C₄ alkoxy group" which may be substituted (the substituent is a fluorine atom or a chlorine atom), a cyano group and a nitro group, more preferred is a phenyl group which may be substituted with 1 to 3 substituents, which are the same or different,
15 selected from the group consisting of a fluorine atom, a chlorine atom, the "C₁-C₃ alkyl group" which may be substituted (the substituent is a fluorine atom), the "C₁-C₂ alkoxy group" which may be substituted (the substituent is a fluorine atom), a cyano group and a nitro group, and
20 still more preferred is a phenyl group. In other substituent, preferred is a phenyl group which may be substituted with 1 to 3 substituents, which are the same or different, selected from the group consisting of a fluorine atom, a chlorine atom, a bromine atom, the "C₁-C₄ alkyl
25 group" which may be substituted (the substituent is a fluorine atom or a chlorine atom), the "C₁-C₄ alkoxy group", a cyano group and a nitro group, more preferred is a phenyl group which may be substituted with 1 to 3 substituents, which are the same or different, selected from the group
30 consisting of a fluorine atom, a chlorine atom, the "C₁-C₂ alkyl group" which may be substituted (the substituent is a fluorine atom), the "C₁-C₂ alkoxy group", a cyano group and a nitro group, and still more preferred is a phenyl group.

In the present invention, the "5- or 6-membered heterocyclic group (the heterocycle contains 1 to 3 hetero atoms, which are the same or different, selected from the group consisting of a nitrogen atom, an oxygen atom and a sulfur atom, wherein the number of oxygen atoms and sulfur atoms is 0 or 1)" may include, for example, pyridyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrrolyl, fulyl, thienyl, pyrazolyl, imidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, triazolyl, oxadiazolyl or thiadiazolyl, preferably a 5- or 6-membered heterocyclic group in which hetero atoms in the ring are 1 to 3 nitrogen atoms {5- or 6-membered heterocyclic group (the heterocycle contains 1 to 3 nitrogen atoms)}, and more preferably a pyridyl group or a pyrazolyl group.

In the present invention, the "5- or 6-membered heterocyclic group which may be substituted with a substituent selected from substituent group B (the heterocycle contains 1 to 3 hetero-atoms, which are the same or different, selected from the group consisting of a nitrogen atom, an oxygen atom and a sulfur atom, wherein the number of oxygen atoms and sulfur atoms is 0 or 1)" is the "5- or 6-membered heterocyclic group (the heterocycle contains 1 to 3 hetero-atoms, which are the same or different, selected from the group consisting of a nitrogen atom, an oxygen atom and a sulfur atom, wherein the number of oxygen atoms and sulfur atoms is 0 or 1)" which may be substituted with 1 to 4 substituents, which are the same or different, selected from the group consisting of the "halogen atom", the "C₁-C₆ alkyl group which may be substituted with a substituent selected from substituent group A", the "C₁-C₆ alkoxy group which may be substituted with a substituent selected from substituent group A", a cyano group or a nitro group, preferably the 5- or 6-

~~16~~

membered heterocyclic group (the heterocycle contains 1 to 3 nitrogen atoms) which may be substituted with 1 to 3 substituents, which are the same or different, selected from the group consisting of a fluorine atom, a chlorine atom, the "C₁-C₄ alkyl group" which may be substituted (the substituent is a fluorine atom or a chlorine atom), the "C₁-C₄ alkoxy group" which may be substituted (the substituent is a fluorine atom or a chlorine atom), a cyano group and a nitro group, more preferably a pyridyl group or pyrazolyl group which may be substituted with 1 or 2 substituents, which are the same or different, selected from the group consisting of a fluorine atom, a chlorine atom and the C₁-C₃ alkyl group, and still more preferably a pyridyl group or a pyrazolyl group.

15 In the present invention, the "phenoxy group which may be substituted with a substituent selected from substituent group B" is a phenoxy group which may be substituted with 1 to 5 substituents, which are the same or different, selected from the group consisting of the 20 "halogen atom", the "C₁-C₆ alkyl group which may be substituted with a substituent selected from substituent group A", the "C₁-C₆ alkoxy group which may be substituted with a substituent selected from substituent group A", a cyano group and a nitro group, preferably a phenoxy group 25 which may be substituted with 1 to 3 substituents, which are the same or different, selected from the group consisting of a fluorine atom, a chlorine atom, the "C₁-C₄ alkyl group" which may be substituted (the substituent is a fluorine atom or a chlorine atom), the "C₁-C₄ alkoxy group" 30 which may be substituted (the substituent is a fluorine atom or a chlorine atom), a cyano group and a nitro group, more preferably a phenoxy group which may be substituted with 1 to 3 substituents, which are the same or different,

selected from the group consisting of a fluorine atom, a chlorine atom, the "C₁-C₃ alkyl group" which may be substituted (the substituent is a fluorine atom), the "C₁-C₂ alkoxy group" which may be substituted (the substituent is a fluorine atom), a cyano group and a nitro group, and still more preferably a phenoxy group.

(1) In the present invention, R is preferably a trifluoromethyl group.

(2) In the present invention, R¹ is preferably a hydrogen atom, a C₁-C₄ alkyl group which may be substituted (the substituent is the C₁-C₄ alkoxy, C₁-C₄ alkylthio or cyano group), a C₃-C₄ alkenyl group or a C₂-C₅ alkylcarbonyl group, more preferably a hydrogen atom or a C₁-C₂ alkyl group which may be substituted (the substituent is the C₁-C₂ alkoxy, C₁-C₂ alkylthio or cyano group), still more preferably a hydrogen atom, a methyl group, a methoxymethyl group, an ethoxymethyl group or a cyanomethyl group, and particularly preferably a hydrogen atom.

(3) In the present invention, X is preferably a group represented by formula C-R².

(4) In the present invention, R² is preferably a hydrogen atom, a fluorine atom, a chlorine atom, a bromine atom, an iodine atom, a C₁-C₄ alkyl group which may be substituted (the substituent is a substituent selected from the group consisting of a fluorine atom, a chlorine atom, a C₁-C₄ alkoxy group and a phenyl group), a C₃-C₆ cycloalkyl group, a C₂-C₄ alkenyl group, a C₃-C₆ cycloalkenyl group, a phenyl group which may be substituted (the substituent is a substituent selected from the group consisting of a fluorine atom, a chlorine atom, a C₁-C₄ alkyl group which may be substituted (the substituent is a fluorine atom or a chlorine atom), a C₁-C₄ alkoxy group which may be substituted (the substituent is a fluorine atom or a

5/18

chlorine atom), a cyano group and a nitro group}, a 5- or 6-membered heterocyclic group which may be substituted {the heterocycle contains 1 to 3 nitrogen atoms, the substituent is a substituent selected from the group consisting of a

5 fluorine atom, a chlorine atom, a C₁-C₄ alkyl group which may be substituted (the substituent is a fluorine atom or a chlorine atom), a C₁-C₄ alkoxy group which may be substituted (the substituent is a fluorine atom or a chlorine atom), a cyano group and a nitro group}, a C₁-C₄

10 alkoxy group which may be substituted (the substituent is a substituent selected from the group consisting of a fluorine atom, a chlorine atom, a C₁-C₄ alkoxy group and a phenyl group), a C₁-C₄ alkylthio group or a phenoxy group which may be substituted {the substituent is a substituent

15 selected from the group consisting of a fluorine atom, a chlorine atom, a C₁-C₄ alkyl group which may be substituted (the substituent is a fluorine atom or a chlorine atom), a C₁-C₄ alkoxy group which may be substituted (the substituent is a fluorine atom or a chlorine atom), a cyano

20 group and a nitro group}, more preferably a hydrogen atom, a fluorine atom, a chlorine atom, a bromine atom, an iodine atom, a C₁-C₃ alkyl group which may be substituted (the substituent is a C₁-C₃ alkoxy group), a C₃-C₅ cycloalkyl group, a C₃-C₄ alkenyl group, a phenyl group which may be

25 substituted (the substituent is a substituent selected from the group consisting of a fluorine atom, a chlorine atom, a C₁-C₃ alkyl group which may be substituted with a fluorine atom, a C₁-C₃ alkoxy group which may be substituted with a fluorine atom, a cyano group and a nitro group), a pyridyl

30 group which may be substituted (the substituent is a substituent selected from the group consisting of a fluorine atom, a chlorine atom and a C₁-C₃ alkyl group), a pyrazolyl group which may be substituted (the substituent

819

is a substituent selected from the group consisting of a fluorine atom, a chlorine atom and a C₁-C₃ alkyl group), a C₁-C₃ alkoxy group which may be substituted with a fluorine atom, a C₁-C₃ alkylthio group or a phenoxy group which may be substituted (the substituent is a substituent selected from the group consisting of a fluorine atom, a chlorine atom, a C₁-C₃ alkyl group which may be substituted with a fluorine atom, a C₁-C₃ alkoxy group which may be substituted with a fluorine atom, a cyano group and a nitro group), still more preferably a hydrogen atom, a fluorine atom, a chlorine atom, a bromine atom, a C₁-C₃ alkyl group, a cyclopropyl group, an allyl group, a phenyl group, a pyridyl group, a pyrazolyl group, a C₁-C₂ alkoxy group, a C₁-C₂ alkylthio group or a phenoxy group, and particularly preferably a hydrogen atom, a chlorine atom, a bromine atom, a methyl group, an ethyl group or a methoxy group.

(5) In the present invention, R³ is preferably a hydrogen atom, a fluorine atom, a chlorine atom, a bromine atom, a C₁-C₄ alkyl group which may be substituted (the substituent is a C₁-C₄ alkoxy group), a C₃-C₆ cycloalkyl group, a formyl group, a group represented by formula CH=NOR^{4a} (wherein R^{4a} is a hydrogen atom or a C₁-C₄ alkyl group), a cyano group or a phenyl group which may be substituted (the substituents are 1 to 3 substituents, which are the same or different, selected from the group consisting of a fluorine atom, a chlorine atom, a bromine atom, a C₁-C₄ alkyl group which may be substituted (the substituent is a fluorine atom or a chlorine atom), a C₁-C₄ alkoxy group, a cyano group and a nitro group, more preferably a hydrogen atom, a fluorine atom, a chlorine atom, a C₁-C₂ alkyl group which may be substituted (the substituent is a C₁-C₂ alkoxy group), a C₃-C₅ cycloalkyl group or a phenyl group which may be substituted (the

substituents are 1 to 3 substituents, which are the same or different, selected from the group consisting of a fluorine atom, a chlorine atom, a C₁-C₂ alkyl group which may be substituted (the substituent is a fluorine atom), a C₁-C₂ alkoxy group, a cyano group and a nitro group}, still more preferably a hydrogen atom, a chlorine atom, a methyl group, a methoxymethyl group, a cyclopropyl group or a phenyl group, and particularly preferably a hydrogen atom or a methyl group.

10 The 4-(haloalkyl)nicotinamide derivative of the present invention is preferably a compound in which:

 (a1) R is a trifluoromethyl group,

 (a2) R¹ is a hydrogen atom, a C₁-C₄ alkyl group which may be substituted (the substituent is a C₁-C₄ alkoxy group, 15 a C₁-C₄ alkylthio group or a cyano group), a C₃-C₄ alkenyl group or a C₂-C₅ alkylcarbonyl group,

 (a3) X is a group represented by formula C-R²,

 (a4) R² is a hydrogen atom, a fluorine atom, a chlorine atom, a bromine atom, an iodine atom, a C₁-C₄ 20 alkyl group which may be substituted (the substituent is a substituent selected from the group consisting of a fluorine atom, a chlorine atom, a C₁-C₄ alkoxy group and a phenyl group), a C₃-C₆ cycloalkyl group, a C₂-C₄ alkenyl group, a C₃-C₆ cycloalkenyl group, a phenyl group which may 25 be substituted (the substituent is a substituent selected from the group consisting of a fluorine atom, a chlorine atom, a C₁-C₄ alkyl group which may be substituted (the substituent is a fluorine atom or a chlorine atom), a C₁-C₄ alkoxy group which may be substituted (the substituent is a 30 fluorine atom or a chlorine atom), a cyano group and a nitro group}, a 5- or 6-membered heterocyclic group which may be substituted (the heterocycle contains 1 to 3 nitrogen atoms, and the substituent is a substituent

21

selected from the group consisting of a fluorine atom, a chlorine atom, a C₁-C₄ alkyl group which may be substituted (the substituent is a fluorine atom or a chlorine atom), a C₁-C₄ alkoxy group which may be substituted (the substituent is a fluorine atom or a chlorine atom), a cyano group and a nitro group}, a C₁-C₄ alkoxy group which may be substituted (the substituent is a substituent selected from the group consisting of a fluorine atom, a chlorine atom, a C₁-C₄ alkoxy group and a phenyl group), a C₁-C₄ alkylthio group or a phenoxy group which may be substituted (the substituent is a substituent selected from the group consisting of a fluorine atom, a chlorine atom, a C₁-C₄ alkyl group which may be substituted (the substituent is a fluorine atom or a chlorine atom), a C₁-C₄ alkoxy group which may be substituted (the substituent is a fluorine atom or a chlorine atom), a cyano group and a nitro group}, and

(a5) R³ is a hydrogen atom, a fluorine atom, a chlorine atom, a bromine atom, a C₁-C₄ alkyl group which may be substituted (the substituent is a C₁-C₄ alkoxy group), a C₃-C₆ cycloalkyl group, a formyl group, a group represented by formula CH=NOR^{4a} (wherein R^{4a} is a hydrogen atom or a C₁-C₄ alkyl group), a cyano group or a phenyl group which may be substituted (the substituents are 1-3 substituents, which are the same or different, selected from the group consisting of a fluorine atom, a chlorine atom, a bromine atom, a C₁-C₄ alkyl group which may be substituted (the substituent is a fluorine atom or a chlorine atom), a C₁-C₄ alkoxy group, a cyano group and a nitro group},

more preferably a compound in which:

(b1) R is a trifluoromethyl group,

(b2) R¹ is a hydrogen atom or a C₁-C₂ alkyl group

M
22

which may be substituted (the substituent is a C₁-C₂ alkoxy, C₁-C₂ alkylthio or cyano group),

(b3) X is a group represented by formula C-R²,

(b4) R² is a hydrogen atom, a fluorine atom, a
5 chlorine atom, a bromine atom, an iodine atom, a C₁-C₃
alkyl group which may be substituted (the substituent is a
C₁-C₃ alkoxy group), a C₃-C₅ cycloalkyl group, a C₃-C₄
alkenyl group, a phenyl group which may be substituted (the
substituent is a substituent selected from the group
10 consisting of a fluorine atom, a chlorine atom, a C₁-C₃
alkyl group which may be substituted with a fluorine atom,
a C₁-C₃ alkoxy group which may be substituted with a
fluorine atom, a cyano group and a nitro group), a pyridyl
group which may be substituted (the substituent is a
15 substituent selected from the group consisting of a
fluorine atom, a chlorine atom and a C₁-C₃ alkyl group), a
pyrazolyl group which may be substituted (the substituent
is a substituent selected from the group consisting of a
fluorine atom, a chlorine atom and a C₁-C₃ alkyl group), a
20 C₁-C₃ alkoxy group which may be substituted with a fluorine
atom, a C₁-C₃ alkylthio group or a phenoxy group which may
be substituted (the substituent is a substituent selected
from the group consisting of a fluorine atom, a chlorine
atom, a C₁-C₃ alkyl group which may be substituted with a
25 fluorine atom, a C₁-C₃ alkoxy group which may be
substituted with a fluorine atom, a cyano group and a nitro
group), and

(b5) R³ is a hydrogen atom, a fluorine atom, a
chlorine atom, a C₁-C₂ alkyl group which may be substituted
30 (the substituent is a C₁-C₂ alkoxy group), a C₃-C₅
cycloalkyl group or a phenyl group which may be substituted
{the substituents are 1 to 3 substituents, which are the
same or different, selected from the group consisting of a

23

fluorine atom, a chlorine atom, a C₁-C₂ alkyl group which may be substituted (the substituent is a fluorine atom), a C₁-C₂ alkoxy group, a cyano group and a nitro group),

still more preferably a compound in which:

- 5 (c1) R is a trifluoromethyl group,
(c2) R¹ is a hydrogen atom, a methyl group, a methoxymethyl group, an ethoxymethyl group or a cyanomethyl group,

(c3) X is a group represented by formula C-R²,

- 10 (c4) R² is a hydrogen atom, a fluorine atom, a chlorine atom, a bromine atom, a C₁-C₃ alkyl group, a cyclopropyl group, an allyl group, a phenyl group, a pyridyl group, a pyrazolyl group, a C₁-C₂ alkoxy group, a C₁-C₂ alkylthio group or a phenoxy group, and

- 15 (c5) R³ is a hydrogen atom, a chlorine atom, a methyl group, a methoxymethyl group, a cyclopropyl group or a phenyl group,

particularly preferably a compound in which:

- (d1) R is a trifluoromethyl group,
20 (d2) R¹ is a hydrogen atom,
(d3) X is a group represented by formula C-R²,
(d4) R² is a hydrogen atom, a chlorine atom, a bromine atom, a methyl group, an ethyl group or a methoxy group, and

- 25 (d5) R³ is a hydrogen atom or a methyl group, and
most preferably (e) N-(5-isoxazolyl)-4-

(trifluoromethyl)nicotinamide,

N-(3-methyl-5-isoxazolyl)-4-(trifluoromethyl)nicotinamide,

N-(4-chloro-5-isoxazolyl)-4-(trifluoromethyl)nicotinamide,

- 30 N-(4-bromo-5-isoxazolyl)-4-(trifluoromethyl)nicotinamide,

N-(4-methyl-5-isoxazolyl)-4-(trifluoromethyl)nicotinamide,

N-(4-ethyl-5-isoxazolyl)-4-(trifluoromethyl)nicotinamide or

N-(4-methoxy-5-isoxazolyl)-4-(trifluoromethyl)nicotinamide.

The *N*-heteroaryl-4-(haloalkyl)nicotinamide derivative of the present invention may form a salt with an acidic substance or a basic substance. For example, when a dissociable proton is present in a molecule, alkali metal salts, alkali earth metal salts or ammonium salts can be formed. Further, as salts with acidic substances, salts such as sulfate, hydrochloride, nitrate and phosphate can be formed. These salts are included in the present invention as long as they can be used as an insecticide for agriculture and horticulture.

In the present invention, the "alkali metal salts" may include, for example, sodium salts, potassium salts or lithium salts and are preferably sodium salts or potassium salts.

In the present invention, the "alkali earth metal salts" may include, for example, calcium salts or magnesium salts and are preferably calcium salts.

Solvates (preferably hydrates) of the *N*-heteroaryl-4-(haloalkyl)nicotinamide derivative of the present invention are also included in the present invention.

In the *N*-heteroaryl-4-(haloalkyl)nicotinamide derivative of the present invention, compounds having an asymmetric carbon are also included. In this case, the present invention includes one kind of optically active substance and a mixture of several kinds of optically active substances at any ratio.

The representative compounds of the present invention are exemplified in the following Tables 1 and 2, however, the present invention is not limited to these compounds.

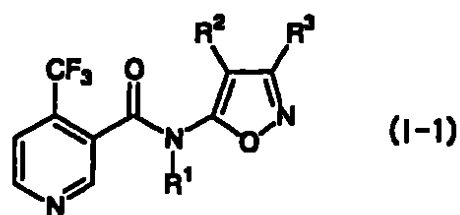
In the following tables, "Me" represents a methyl group, "Et" represents an ethyl group, "Pr" represents a propyl group, "iPr" represents an isopropyl group, "cPr"

~~100~~ 25

represents a cyclopropyl group, "Bu" represents a butyl group, "Pent" represents a pentyl group, "Hex" represents a hexyl group, "Ph" represents a phenyl group, "4-CF₃-Ph" represents 4-trifluoromethylphenyl group, "CHO" represents a formyl group, "Ac" represents an acetyl group, "4-CF₃-Py-3-yl" represents a 4-trifluoromethyl-3-pyridyl group, "iBu" represents an isobutyl group, "cBu" represents a cyclobutyl group, "cPent" represents a cyclopentyl group, "cHex-1-en-1-yl" represents a 1-cyclohexenyl group and "1-Pyza" represents a 1-pyrazolyl group, respectively.

(Table 1)

26



Compound No.	R ¹	R ²	R ³
1-1	H	H	H
1-2	H	H	Me
1-3	H	H	Et
1-4	H	H	Pr
1-5	H	H	iPr
1-6	H	H	cPr
1-7	H	H	Bu
1-8	H	H	Pent
1-9	H	H	Hex
1-10	H	H	Ph
1-11	H	H	4-Me-Ph
1-12	H	H	4-Cl-Ph
1-13	H	H	4-OMe-Ph
1-14	H	H	4-CN-Ph
1-15	H	H	4-CF ₃ -Ph
1-16	H	H	CHO
1-17	H	H	CH=N-OH
1-18	H	H	CN
1-19	H	H	CH ₂ OMe
1-20	H	Cl	H

Σ₂₇

1-21	H	Cl	Me
1-22	H	Cl	Et
1-23	H	Cl	Pr
1-24	H	Cl	iPr
1-25	H	Cl	cPr
1-26	H	Cl	Bu
1-27	H	Cl	Pent
1-28	H	Cl	Hex
1-29	H	Cl	Ph
1-30	H	Cl	4-Me-Ph
1-31	H	Cl	4-Cl-Ph
1-32	H	Cl	4-OMe-Ph
1-33	H	Cl	4-CN-Ph
1-34	H	Cl	4-CF ₃ -Ph
1-35	H	Cl	CH=N-OH
1-36	H	Cl	CN
1-37	H	Cl	CH ₂ OMe
1-38	H	F	H
1-39	H	F	Me
1-40	H	Br	H
1-41	H	Br	Me
1-42	H	I	H
1-43	H	I	Me
1-44	H	CN	H
1-45	H	CN	Me
1-46	Me	H	H
1-47	Me	H	Me

528

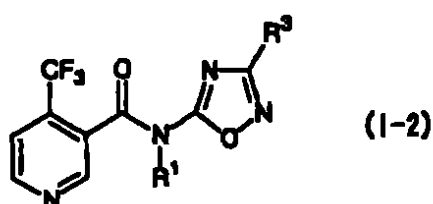
1-48	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	H	H
1-49	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	H	Me
1-50	CH_2OEt	H	H
1-51	CH_2OEt	H	Me
1-52	CH_2CN	H	H
1-53	CH_2CN	H	Me
1-54	CH_2SMe	H	H
1-55	CH_2SMe	H	Me
1-56	H	H	$\text{CH}(\text{OEt})_2$
1-57	Ac	H	Me
1-58	H	H	$\text{CH}=\text{N}-\text{OMe}$
1-59	H	H	CO_2Et
1-60	$\text{CO}(4-\text{CF}_3-\text{Py}-3-\text{yl})$	H	H
1-61	CH_2OEt	l	H
1-62	H	Me	H
1-63	H	Me	Me
1-64	H	Et	H
1-65	H	Pr	H
1-66	H	iPr	H
1-67	H	cPr	H
1-68	H	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	H
1-69	H	Bu	H
1-70	H	iBu	H
1-71	H	cBu	H
1-72	H	cPent	H
1-73	H	Hex	H
1-74	$\text{CO}(4-\text{CF}_3-\text{Py}-3-\text{yl})$	Hex	H

229

1-75	H	CH ₂ Ph	H
1-76	H	CH ₂ CH ₂ Ph	H
1-77	H	OMe	H
1-78	H	OMe	CH ₂ OMe
1-79	H	SMe	H
1-80	CO (4-CF ₃ -Py-3-yl)	SMe	H
1-81	H	OPh	H
1-82	CO (4-CF ₃ -Py-3-yl)	OPh	H
1-83	H	Ph	H
1-84	H	4-Me-Ph	H
1-85	H	4-OMe-Ph	H
1-86	H	4-Cl-Ph	H
1-87	H	4-CF ₃ -Ph	H
1-88	H	4-OCF ₃ -Ph	H
1-89	H	3-Py	H
1-90	H	Cl	CH=N-OMe
1-91	H	Ph	Me
1-92	H	cHex-1-en-1-yl	H
1-93	H	CH ₂ OMe	H
1-94	H	1-Pyza	H
1-95	H	cHex	H

(Table 2)

30



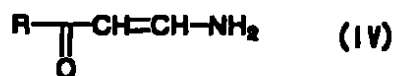
Compound No.	R ¹	R ²
2-1	H	H
2-2	H	Me
2-3	H	Et
2-4	H	Pr
2-5	H	iPr
2-6	H	cPr
2-7	H	Bu
2-8	H	Pent
2-9	H	Hex
2-10	H	Ph
2-11	H	4-Me-Ph
2-12	H	4-Cl-Ph
2-13	H	4-OMe-Ph
2-14	H	4-CN-Ph
2-15	H	4-CF ₃ -Ph

Among the above exemplification compounds,
 preferable compounds are those of compound Nos.: 1-1, 1-2,
 1-3, 1-5, 1-16, 1-17, 1-18, 1-19, 1-20, 1-21, 1-25, 1-36,
 5 1-37, 1-38, 1-39, 1-40, 1-41, 1-42, 1-43, 1-47, 1-49, 1-51,
 1-53, 1-55, 1-56, 1-57, 1-58, 1-59, 1-60, 1-61, 1-62, 1-63,
 1-64, 1-65, 1-66, 1-67, 1-68, 1-69, 1-70, 1-71, 1-72, 1-73,
 1-74, 1-75, 1-76, 1-77, 1-78, 1-79, 1-80, 1-81, 1-82, 1-83,
 1-84, 1-85, 1-86, 1-87, 1-88, 1-89, 1-90, 1-91, 1-92, 1-93,

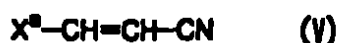
31

1-94, 1-95 and 2-2, more preferably those of compound Nos.:
1-1, 1-2, 1-20, 1-21, 1-37, 1-38, 1-39, 1-40, 1-41, 1-42,
1-43, 1-53, 1-57, 1-60, 1-61, 1-62, 1-64, 1-65, 1-66, 1-67,
1-68, 1-69, 1-70, 1-71, 1-77, 1-78, 1-79, 1-80, 1-81, 1-82,
5 1-86, 1-89, 1-90, 1-92, 1-93, 1-94 and 2-2, still more
preferably those of compound Nos.: 1-1, 1-2, 1-20, 1-21, 1-
38, 1-39, 1-40, 1-42, 1-62, 1-64, 1-65, 1-67, 1-77, 1-93
and 1-94, and particularly preferably those of compound
Nos.: 1-1, 1-2, 1-20, 1-40, 1-62, 1-64 and 1-77.

10 Further, the present invention provides a method for
producing an *N*-heteroaryl-4-(haloalkyl)nicotinamide
derivative or a salt thereof, comprising reacting an amine
compound represented by general formula (IV):



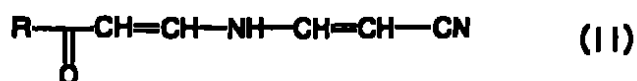
15 [wherein R represents the same meaning as defined above]
with an acrylonitrile compound represented by general
formula (V):



[wherein X^a represents a leaving group] or a propionitrile
20 compound represented by general formula (VI):



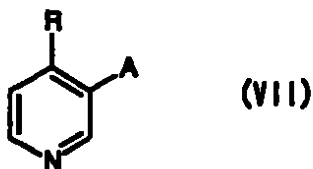
[wherein R^b represents a hydrogen atom or a $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl
group] to produce a nitrile compound represented by general
formula (II):



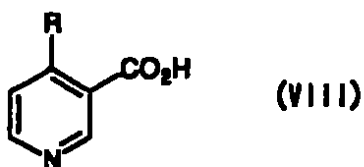
25 [wherein R represents the same meaning as defined above] or
a salt thereof, adding a base to the nitrile compound or a
salt thereof to produce a 4-substituted pyridine compound
having a cyano group, a carbamoyl group or a carboxyl group

32

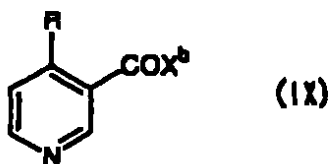
at position 3, represented by general formula (VII):



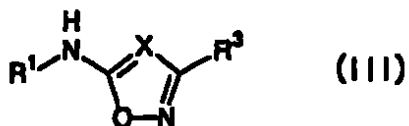
[wherein R represents the same meaning as defined above, and A represents a cyano group, a carbamoyl group or a carboxyl group], hydrolyzing the 4-substituted pyridine compound by adding thereto an acid or an alkali, if necessary, to produce a carboxylic acid compound represented by general formula (VIII):



[wherein R represents the same meaning as defined above], reacting a halogenating agent with the carboxylic acid compound to produce an acid halide compound represented by general formula (IX):



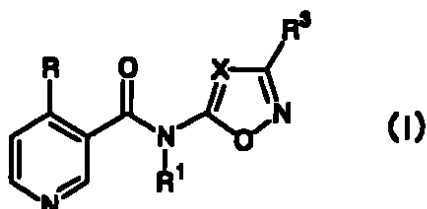
[wherein R represents the same meaning as defined above, and X^b represents a chlorine atom or a bromine atom], and reacting an amino compound represented by general formula (III):



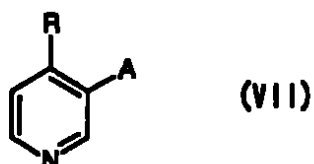
[wherein R, X, R¹ and R³ represent the same meanings as defined above] with the acid halide compound, further followed by alkylation, alkenylation or acylation, if

33

necessary, to produce an *N*-heteroaryl-4-(haloalkyl)nicotinamide derivative represented by general formula (I) above:



5 [wherein R, X, R¹ and R³ represent the same meanings as defined above], or a salt thereof. The present invention also provides a nitrile compound represented by general formula (VII):



10 [wherein R represents the same meaning as defined above] or a salt thereof, which is an intermediate for the production of compound (I).

In the present invention, the "leaving group" is not particularly limited as long as it is a functional group having a leaving ability. The group may include, for example, a halogen atom, a C₁-C₆ alkoxy group, a phenoxy group or a cyano group, is preferably a chlorine atom, a methoxy or ethoxy group, and more preferably a methoxy group.

20 In the present invention, R^a is preferably a straight or branched chain alkyl group having from 1 to 3 carbon atoms, more preferably a methyl or ethyl group and still more preferably a methyl group.

25 Compound (II) of the present invention can form, for example, alkali metal salts, alkali earth metal salts or ammonium salts.

The solvates (preferably hydrates) of compound (II) of the present invention are also included in the present invention.

In the present invention, an optical isomer may be present in each of compound (II), compound (IV), compound (V), compound (VI), compound (VII), compound (VIII) and compound (IX). The compounds of the present invention each include one kind of optically active substance and a mixture of several kinds of optically active substances at an arbitrary ratio.

In the production method of the present invention, compound (IV) to be used is a commercially available one or can be produced by a known method (for example, a method described in Tetrahedron Letters, 1989, 30, 6173-6176, US Patent Publication 2198260, Arch. Pharm., 1984, 317, 156-162 or Izv. Akad. Nauk. SSSR. Ser. Khim., 1955, 179).

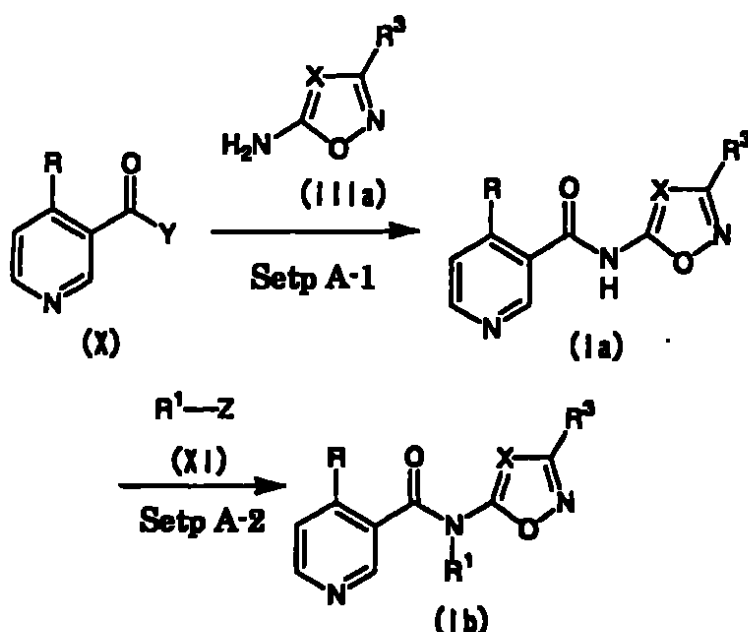
In the production method of the present invention, compound (V) to be used is a commercially available one or can be produced by a known method (for example, when X is an alkoxy group, used is a method described in J. Am. Chem. Soc., 1947, 69, 2660 or Kogyo Kagaku Zasshi, 1970, 73, 1013; and when X is a chlorine atom, used is a method described in J. Org. Chem., 1964, 29, 1800-1808, J. Org. Chem., 1970, 35, 2133 or Collect. Czech. Chem. Commun., 1983, 48, 89-95).

In the production method of the present invention, compound (VI) to be used is a commercially available one or can be produced by a known method (for example, when R¹ is a butoxy group, used is a method described in J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1977, 333).

The *N*-heteroaryl-4-(haloalkyl)nicotinamide derivative of the present invention can be produced by steps A to C described below.

35

(Step A)



In the formula, R, R^1 , X and R^3 represent the same meanings as defined above, Y represents a hydroxyl group or a halogen atom (preferably a chlorine atom), and

- 5 Z represents a leaving group (preferably a halogen atom such as chlorine, bromine and iodine; a trihalogenomethyloxy group such as trichloromethyloxy; a lower alkanesulfonyloxy group such as methanesulfonyloxy and ethanesulfonyloxy; a halogeno lower alkanesulfonyloxy group such as trifluoromethanesulfonyloxy and
- 10 pentafluoroethanesulfonyloxy, or an arylsulfonyloxy group such as benzenesulfonyloxy, *p*-toluenesulfonyloxy and *p*-nitrobenzenesulfonyloxy).

(Step A-1)

- 15 Step A-1 is a step of reacting a 4-(haloalkyl)pyridine-3-carboxylic acid represented by general formula (X) or an acid halide thereof with an amine compound represented by general formula (IIIa) or a salt thereof to produce compound (Ia) of the present invention.

- 20 When Y in compound (X) is a hydroxyl group, this is

~~36~~

a step of reacting compound (IIIa) with compound (X) in an inactive solvent in the presence of a base and a condensing agent to produce compound (Ia).

In this step, the base used is not particularly limited as long as it is a base usually exhibiting pH 8 or more. The base may include, for example, alkali metal hydroxides such as sodium hydroxide and potassium hydroxide; alkaline earth metal hydroxides such as calcium hydroxide and magnesium hydroxide; alkali metal carbonates such as sodium carbonate and potassium carbonate; alkali metal bicarbonates such as sodium hydrogen carbonate and potassium hydrogen carbonate; metal hydrides such as sodium hydride and potassium hydride; alkoxides such as sodium methoxide, sodium ethoxide and potassium *tert*-butoxide; organic bases such as triethylamine, *N,N*-dimethylaniline and pyridine; or organometallics such as methyllithium, butyllithium, methylmagnesium bromide and lithium diisopropylamide, is preferably alkali metal carbonates, alkali metal bicarbonates or organic bases, and more preferably sodium carbonate, potassium carbonate, pyridine or triethylamine.

The amount of the base used is usually from 1.0 to 10.0 mol, preferably from 1.0 to 5.0 mol based on 1 mol of compound (X).

The condensing agent used is not particularly limited as long as it is a reagent having a condensing ability. The agent may include, for example, C₁-C₄ alkyl chloroformate such as methyl chloroformate and ethyl chloroformate, pyridinium salts such as 2-chloro-1-methylpyridinium iodide; and carbodiimides such as dicyclohexylcarbodiimide, is preferably pyridinium salts, and more preferably 2-chloro-1-methylpyridinium iodide.

The amount of the condensing agent used is usually

from 1.0 to 5.0 mol, preferably from 1.0 to 2.0 mol based on 1 mol of compound (X).

The solvent used is not particularly limited as long as it does not inhibit the reaction and dissolves the starting material to some extent. The solvent may include, for example, ethers such as diethyl ether, dimethoxyethane, tetrahydrofuran, and dioxane; aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene, xylene and chlorobenzene; nitriles such as acetonitrile; amides such as *N,N*-dimethylformamide, *N,N*-dimethylacetamide and *N*-methyl-2-pyrrolidone; sulfoxides such as dimethyl sulfoxide and sulfolane; halogenated hydrocarbons such as methylene chloride and chloroform; esters such as ethyl acetate and ethyl propionate; aliphatic hydrocarbons such as hexane, cyclohexane and heptane; pyridines such as pyridine and picoline; or mixed solvents thereof, is preferably ethers, halogenated hydrocarbons, esters, aliphatic hydrocarbons or aromatic hydrocarbons, and more preferably tetrahydrofuran, methylene chloride, ethyl acetate or toluene.

The amount of the solvent used is usually from 1.0 to 20 liter and preferably from 1.0 to 10 liter, based on 1 mol of compound (X).

The reaction temperature varies depending on the starting compound, the reagent and the solvent, however, it is usually from -40°C to 150°C and preferably from 0°C to 100°C.

The reaction time varies depending on the starting compound, the reagent, the solvent, the reaction temperature and the like, however, it is usually from 6 minutes to 48 hours and preferably from 10 minutes to 24 hours.

(ii) When Y in compound (X) is a halogen atom, this step is a step of reacting compound (IIIa) with compound

38

(X) in an inactive solvent in the presence of a base to produce compound (Ia).

The base used is not particularly limited as long as it is a base usually exhibiting pH 8 or more. The base may include, for example, alkali metal hydroxides such as sodium hydroxide and potassium hydroxide; alkaline earth metal hydroxides such as calcium hydroxide and magnesium hydroxide; alkali metal carbonates such as sodium carbonate and potassium carbonate; alkali metal bicarbonates such as sodium hydrogen carbonate and potassium hydrogen carbonate; metal hydride such as sodium hydride and potassium hydride; alkoxides such as sodium methoxide, sodium ethoxide and potassium tert-butoxide; organic bases such as triethylamine, *N,N*-dimethylaniline and pyridine; or organometallics such as methylolithium, butyllithium, methylmagnesium bromide and lithium diisopropylamide; is preferably alkali metal carbonates, alkali metal bicarbonates or organic bases; and more preferably sodium carbonate, sodium bicarbonate, pyridine or triethylamine.

The solvent used is not particularly limited as long as it does not inhibit the reaction and dissolves the starting material to some extent. The solvent may include, for example, ethers such as diethyl ether, dimethoxyethane, tetrahydrofuran, and dioxane; aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene, xylene and chlorobenzene; nitriles such as acetonitrile; amides such as *N,N*-dimethylformamide, *N,N*-dimethylacetamide and *N*-methyl-2-pyrrolidone; sulfoxides such as dimethyl sulfoxide and sulfolane; halogenated hydrocarbons such as methylene chloride and chloroform; esters such as ethyl acetate and ethyl propionate; aliphatic hydrocarbons such as hexane, cyclohexane and heptane; pyridines such as pyridine and picoline; or mixed solvents thereof, is preferably ethers, halogenated

 39

hydrocarbons, esters, aliphatic hydrocarbons or aromatic hydrocarbons, and more preferably tetrahydrofuran, ethyl acetate or toluene. Further, in this step, two-phase reaction may be carried out using the nonaqueous solvent and water.

The amount of the solvent used is usually from 1.0 to 20 liter, preferably from 1.0 to 10 liter based on 1 mol of compound (IIIa).

The reaction temperature varies depending on the starting compound, the reagent and the solvent, however, it is usually from -40°C to the reflux temperature in the reaction system and preferably from 0°C to 100°C.

The reaction time varies depending on the starting compound, the reagent, the solvent, the reaction temperature and the like, however, it is usually from 6 minutes to 48 hours and preferably from 10 minutes to 24 hours.

Compound (X) used in this step is a commercially available carboxylic acid or can be produced by a method for converting the carboxylic acid into an acid halide by a conventional method or a method described later.

Amine compound (IIIa) used in this step is a commercially available product or can be prepared by a known method. For example, a 5-aminoisoxazole derivative can be prepared according to a known method, for example, a method described in Bull. Chem. Soc. Jpn. 41:267 (1968), Chem. Pharm. Bull. 14:1277-1286 (1966), Heterocycles 32:1153-1158 (1991), J. Chem. Soc. Perkin Trans I 1079-1083 (1984), or J. Heterocycl. Chem. 23:1535-1538 (1986). A 4-amino-[1,2,4]oxadizole derivative can be prepared according to a known method, for example, a method described in J. Org. Chem. 28:1816-1821 (1963), J. Prakt. Chem. 313:1065-1069 (1971), U.S. patent 3,917,632 or J. Takeda Res. Lab.

~~40~~

30:475-492 (1971).

(Step A-2)

Step A-2 is a step of reacting compound (Ia) produced by Step A-1 with a compound represented by general
5 formula (XI) in an inactive solvent in the presence of a base to produce compound (Ib) of the present invention.

The amount of compound (XI) used in this step is usually from 1.0 to 20.0 mol and preferably from 1.0 to 10.0 mol, based on 1 mol of compound (Ia).

10 The base used in this step is not particularly limited as long as it is a base usually exhibiting pH 8 or more. The base may include, for example, alkali metal hydroxides such as sodium hydroxide and potassium
hydroxide; alkaline earth metal hydroxides such as calcium
15 hydroxide and magnesium hydroxide; alkali metal carbonates such as sodium carbonate and potassium carbonate; alkali metal bicarbonates such as sodium hydrogen carbonate and potassium hydrogen carbonate; metal hydride such as sodium
hydride and potassium hydride; alkoxides such as sodium
20 methoxide, sodium ethoxide and potassium tert-butoxide; or organic bases such as triethylamine, *N,N*-dimethylaniline and pyridine; is preferably alkali metal carbonate, alkali metal bicarbonate, alkali metal hydride or organic bases; and more preferably sodium carbonate, potassium carbonate,
25 sodium hydrogen carbonate, potassium hydrogen carbonate or sodium hydride.

The amount of the base used is usually from 1.0 to 20.0 mol and preferably from 1.0 to 10.0 mol based on 1 mol of compound (Ia).

30 The solvent used is not particularly limited as long as it does not inhibit the reaction and dissolves the starting material to some extent. The solvent may include, for example, ethers such as diethyl ether, dimethoxyethane,

tetrahydrofuran, and dioxane; aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene, xylene and chlorobenzene; nitriles such as acetonitrile; amides such as *N,N*-dimethylformamide, *N,N*-dimethylacetamide and *N*-methyl-2-pyrrolidone; sulfoxides
5 such as dimethyl sulfoxide and sulfolane; halogenated hydrocarbons such as methylene chloride and chloroform; esters such as ethyl acetate and ethyl propionate; aliphatic hydrocarbons such as hexane, cyclohexane and heptane; pyridines such as pyridine and picoline; or mixed
10 solvents thereof, is preferably ethers, halogenated hydrocarbons, esters, aliphatic hydrocarbons or aromatic hydrocarbons, and more preferably tetrahydrofuran, ethyl acetate or toluene. Further, in this step, two-phase reaction may be carried out using the nonaqueous solvent
15 and water.

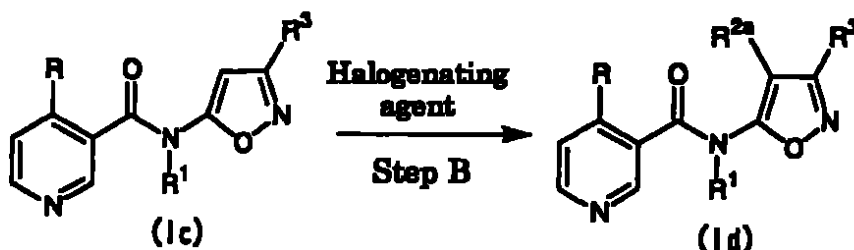
The amount of the solvent used is usually from 1.0 to 20 liter and preferably from 1.0 to 10 liter based on 1 mol of compound (Ia).

The reaction temperature varies depending on the
20 starting compound, the reagent and the solvent, however, it is usually from -40°C to the reflux temperature in the reaction system and preferably from 0°C to 100°C.

The reaction time varies depending on the starting compound, the reagent, the solvent and the reaction
25 temperature, however, it is usually from 6 minutes to 48 hours and preferably from 10 minutes to 24 hours.

42

(Step B)



In the formula, R, R¹ and R³ represent the same meanings as defined above, and R^{2a} represents a halogen atom.

5 Step B is a step of reacting a 5-isoxazolyl-4-(haloalkyl)nicotinamide derivative represented by general formula (Ic) in a case where among compound (I), X is a CH group, with a halogenating agent in an inactive solvent to produce a 5-(4-haloisoxazolyl)-4-(haloalkyl)nicotinamide
10 derivative (Id).

 The halogenating agent used in this step is not particularly limited as long as it is a compound used in a usual halogenating reaction. The halogenating agent may include, for example, molecular halogens such as chlorine,
15 bromine and iodine; sulfonyl chlorides such as sulfuryl chloride; halogenating agents having a halogen on a nitrogen atom, such as N-chlorosuccinimide, N-bromosuccinimide, trichlorocyanuric acid and 1,3-dichloro-5,5-dimethyl hydantoin; or oxidized form of chlorine atoms,
20 such as sodium chlorite, sodium hypochlorite or tert-butyl hypochlorite, and is preferably chlorine, bromine, sodium hypochlorite, sulfuryl chloride or N-chlorosuccinimide.

 The amount of the halogenating agent used in this step is usually from 1.0 to 10.0 mol, preferably from 1.0
25 to 5.0 mol, based on 1 mol of compound (Ic).

 The solvent used is not particularly limited as long as it does not inhibit the reaction and dissolves the

43

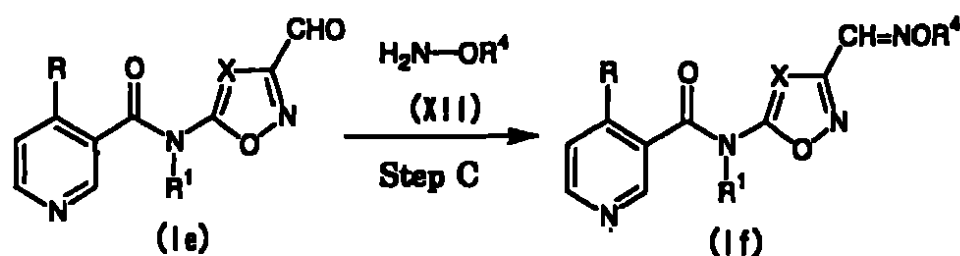
starting material to some extent. The solvent may include, for example, ethers such as diethyl ether, dimethoxyethane, tetrahydrofuran, and dioxane; aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene, xylene and chlorobenzene; nitriles such as acetonitrile; amides such as *N,N*-dimethylformamide, *N,N*-dimethylacetamide and *N*-methyl-2-pyrrolidone; sulfoxides such as dimethyl sulfoxide and sulfolane; halogenated hydrocarbons such as methylene chloride and chloroform; esters such as ethyl acetate and ethyl propionate; aliphatic hydrocarbons such as hexane, cyclohexane and heptane; pyridines such as pyridine and picoline; or mixed solvents thereof, is preferably esters or halogenated hydrocarbons, and more preferably dichloroethane or ethyl acetate.

The amount of the solvent used is usually from 1.0 to 20 liter and preferably from 1.0 to 10 liter, based on 1 mol of compound (Ic).

The reaction temperature varies depending on the starting compound, the reagent and the solvent, however, it is usually from -40°C to 150°C and preferably from 0°C to 100°C.

The reaction time varies depending on the starting compound, the reagent, the solvent and the reaction temperature, however, it is usually from 6 minutes to 48 hours and preferably from 10 minutes to 24 hours.

(Step C)



In the formula, R, R¹, X and R⁴ represent the same meanings as defined above.

Step C is a step of reacting a 5-isoxazolyl-4-(haloalkyl)nicotinamide derivative represented by general formula (Ie) in a case where among compound (I), R³ is a formyl group, with a hydroxylamine compound represented by formula (XII), a hydrate or salt thereof to produce an oxime compound represented by general formula (If) of the present invention.

10 The amount of compound (XII) used in this step is usually from 1.0 to 20.0 mol and preferably from 1.0 to 10.0 mol, based on compound (Ie).

This step may be carried out in the presence or absence of a solvent.

15 The solvent used is not particularly limited as long as it does not inhibit the reaction and dissolves the starting material to some extent. The solvent may include, for example, alcohols such as methanol, ethanol and ethylene glycol; ethers such as diethyl ether,
20 dimethoxyethane, tetrahydrofuran, and dioxane; aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene, xylene and chlorobenzene; nitriles such as acetonitrile; amides such as *N,N*-dimethylformamide, *N,N*-dimethylacetamide and *N*-methyl-2-pyrrolidone; sulfoxides such as dimethyl sulfoxide
25 and sulfolane; halogenated hydrocarbons such as methylene chloride and chloroform; esters such as ethyl acetate and ethyl propionate; aliphatic hydrocarbons such as hexane and cyclohexane; pyridines such as pyridine and picoline; carboxylic acids such as acetic acid; water; or mixed
30 solvents thereof, is preferably alcohols or ethers and more preferably methanol or ethanol.

The amount of the solvent used is usually from 0.1 to 20.0 liter and preferably from 1 to 10.0 liter, based on

9
L45

1 mol of compound (Ie).

This step may be carried out in the presence or absence of an acid.

The acid used is not particularly limited as long as
5 it is an acid usually exhibiting pH 6 or less. The acid
may include, for example, mineral acids such as
hydrochloric acid, sulfuric acid, perchloric acid and
nitric acid; carboxylic acids such as formic acid, acetic
acid and propionic acid; sulfonic acids such as
10 methanesulfonic acid and benzenesulfonic acid; and an acid
adduct of amines such as *p*-toluenesulfonate of pyridine,
and is preferably carboxylic acids or sulfonic acids.

The amount of the acid used is usually from 0.01 to
100 mol and preferably from 0.01 to 30 mol, based on 1 mol
15 of compound (Ie).

The reaction temperature varies depending on the
starting compound, the reagent and the solvent, however, it
is usually from -10°C to the reflux temperature in the
reaction system and preferably from room temperature to the
20 reflux temperature in the reaction system.

The reaction time varies depending on the reaction
temperature, the starting compound and the reagent, however,
it is usually from 30 minutes to 48 hours and preferably
from 1 hour to 24 hours.

25 After completion of the reaction step, the desired
compounds of each step can be obtained from the reaction
mixture according to a conventional method. For example,
the compound is obtained by appropriately neutralizing the
reaction mixture, or removing insoluble materials by
30 filtration in the case where insoluble materials are
present, adding a water-immiscible organic solvent to the
reaction mixture, washing with water, and then distilling
off the solvent. The desired compound obtained may, if

~~8~~ 46

necessary, be purified by a conventional method, such as recrystallization, reprecipitation or chromatography. Further, the desired compounds of each step may be used in the next reaction without purification.

5 When the *N*-heteroaryl-4-(haloalkyl)nicotinamide derivative of the present invention is used as an acid component of a salt, the salt can be produced, for example, by mixing the *N*-heteroaryl-4-(haloalkyl)nicotinamide derivative and a base in the presence or absence of a
10 solvent and then removing the solvent.

 The base used is not particularly limited as long as it is a base usually exhibiting pH 8 or more. The base may include, for example, alkali metal hydroxides such as sodium hydroxide and potassium hydroxide; alkali metal
15 carbonates such as sodium carbonate, potassium carbonate and cesium carbonate; metal alkoxides such as sodium methoxide, sodium ethoxide and potassium *tert*-butoxide; alkali metal salts of organic acids, such as sodium acetate, potassium acetate, sodium formate and potassium formate;
20 alkali metal hydrides such as sodium hydride and potassium hydride; alkali metal such as sodium and potassium; aliphatic tertiary amines such as triethylamine, tributylamine and diisopropylethylamine; alicyclic tertiary amines such as 1,4-diazobicyclo-[2,2,2]-octane (DABCO) and
25 1,8-diazobicyclo-[5,4,0] undec-7-ene (DBU); pyridines such as pyridine, collidine and 4-(*N,N*-dimethylamino)pyridine; metal amides such as lithium amide and sodium amide; or organometallics such as butyllithium, *s*-butyllithium, lithium diisopropylamide, sodium bis(trimethylsilyl)amide and
30 lithium bis(trimethylsilyl)amide.

 The solvent used is not particularly limited as long as it does not inhibit the reaction and dissolves the starting material to some extent. The solvent may include,

47

for example, water; alcohols such as methanol, ethanol and t-butanol; ketones such as acetone and methyl isobutyl ketone; nitriles such as acetonitrile; esters such as ethyl acetate; halogenated hydrocarbons such as methylene chloride, chloroform and dichloroethane; ethers such as diethyl ether, tetrahydrofuran and dioxane; aromatic hydrocarbons such as toluene; amides such as dimethylformamide and dimethylacetamide; sulfoxides such as dimethyl sulfoxide; or mixed solvents thereof.

10 When the N-heteroaryl-4-(haloalkyl)nicotinamide derivative of the present invention is used as a basic component of a salt, the salt can be produced, for example, by mixing the N-heteroaryl-4-(haloalkyl)nicotinamide derivative and an acid in the presence or absence of a
15 solvent and then removing the solvent.

The acid used is not particularly limited as long as it is an acid usually exhibiting pH 6 or less. The acid may include, for example, inorganic mineral acids such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, nitric
20 acid and phosphoric acid; or organic acids such as formic acid, acetic acid, toluenesulfonic acid, oxalic acid and benzoic acid.

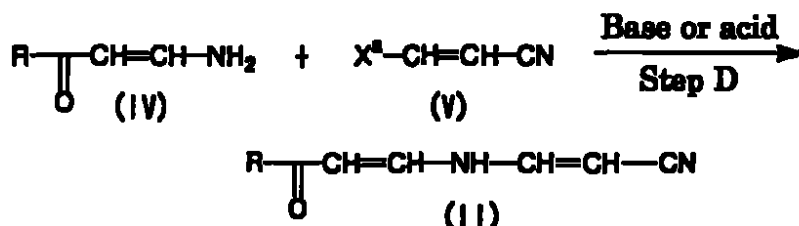
The solvent used is not particularly limited as long as it does not inhibit the reaction and dissolves the
25 starting material to some extent. The solvent may include, for example, water; alcohols such as methanol, ethanol and t-butanol; ketones such as acetone and methyl isobutyl ketone; nitriles such as acetonitrile; esters such as ethyl acetate; halogenated hydrocarbons such as methylene
30 chloride, chloroform and dichloroethane; ethers such as diethyl ether, tetrahydrofuran and dioxane; aromatic hydrocarbons such as toluene; amides such as dimethylformamide and dimethylacetamide; sulfoxides such as

5/48

dimethyl sulfoxide; or mixed solvents thereof.

In addition, compound (X) as the starting material in Step A described above can be produced by Steps D to H described below.

(Step D)



5

In the formula, R and X^a represent the same meanings as defined above.

This is a step of reacting compound (V) with compound (IV) in the presence of a base or an acid in an inactive solvent or under a solvent-free condition to produce compound (II).

The amount of compound (V) used in this step is usually from 1.0 to 10.0 mol and preferably from 1.0 to 5 mol, based on 1 mol of compound (IV).

In the case of using a base in this step, the base used is not particularly limited as long as it is a base usually exhibiting pH 8 or more. The base may include, for example, alkali metal hydroxides such as sodium hydroxide and potassium hydroxide; alkaline earth metal hydroxides such as calcium hydroxide and magnesium hydroxide; alkali metal carbonates such as sodium carbonate and potassium carbonate; alkali metal bicarbonates such as sodium hydrogen carbonate and potassium hydrogen carbonate; alkali metals such as sodium and potassium; metal hydride such as sodium hydride and potassium hydride; alkoxides such as sodium methoxide, sodium ethoxide and potassium tert-butoxide; organic bases such as triethylamine, N,N-dimethylaniline and pyridine; or organometallics such as

25

methyllithium, butyllithium, methylmagnesium bromide and lithium diisopropylamide; is preferably alkali metal hydroxides; metal hydrides or alkoxides and more preferably sodium hydride or sodium methoxide.

5 The amount of the base used is usually from 1.0 to 10.0 mol and preferably from 1.0 to 5.0 mol, based on 1 mol of compound (IV).

 In the case of using an acid in this step, the acid used is not particularly limited as long as it is an acid
10 usually used in an organic chemical reaction. The acid may include, for example, mineral acids such as hydrochloric acid, sulfuric acid, perchloric acid and nitric acid; carboxylic acids such as formic acid, acetic acid and trifluoroacetic acid; sulfonic acids such as
15 methanesulfonic acid, benzenesulfonic acid, *p*-toluenesulfonic acid and trifluoromethanesulfonic acid; amine salts such as pyridinium *p*-toluenesulfonate salt; phosphoric acids such as phosphoric acid and polyphosphoric acid; and Lewis acids such as aluminum chloride, titanium
20 tetrachloride and boron trifluoride etherate, and is preferably mineral acids or sulfonic acids.

 The amount of the acid used is usually from 1.0 to 10.0 mol and preferably from 1.0 to 5.0 mol, based on 1 mol of compound (IV).

25 In the case of using a solvent in this step, the solvent used is not particularly limited as long as it does not inhibit the reaction and dissolves the starting material to some extent. The solvent may include, for example, alcohols such as methanol, ethanol, propanol and
30 *t*-butanol; ethers such as diethyl ether, dimethoxyethane, tetrahydrofuran, diethoxymethane and dioxane; aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene, xylene and chlorobenzene; nitriles such as acetonitrile; amides such

50
X
5

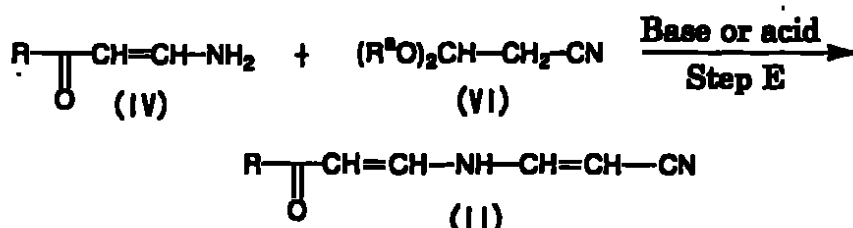
as *N,N*-dimethylformamide, *N,N*-dimethylacetamide and *N*-methyl-2-pyrrolidone; sulfoxides such as dimethyl sulfoxide and sulfolane; halogenated hydrocarbons such as methylene chloride and chloroform; esters such as ethyl acetate and ethyl propionate; aliphatic hydrocarbons such as hexane, cyclohexane and heptane; pyridines such as pyridine and picoline; or mixed solvents thereof, is preferably ethers, aromatic hydrocarbons or amides and more preferably dimethoxy ethane, toluene, *N,N*-dimethylformamide, *N,N*-dimethylacetamide or 1,3-dimethyl-2-imidazolidinone.

The amount of the solvent used is usually from 1.0 to 20 liter and preferably from 1.0 to 10 liter, based on 1 mol of compound (IV).

The reaction temperature varies depending on the starting compound, the reagent and the solvent, however, it is usually from -40°C to 150°C and preferably from 0°C to 100°C.

The reaction time varies depending on the starting compound, the reagent, the solvent and the reaction temperature, however, it is usually from 6 minutes to 48 hours and preferably from 10 minutes to 24 hours.

(Step E)



In the formula, R and R^a represent the same meanings as defined above.

This step is a step of reacting compound (VI) with compound (IV) in the presence of a base or an acid in an inactive solvent or under a solvent-free condition to

produce compound (II).

The amount of compound (VI) used in this step is usually from 1.0 to 10.0 mol and preferably from 1.0 to 5.0 mol, based on 1 mol of compound (IV).

5 In the case of using a base in this step, the base used is not particularly limited as long as it is the base usually exhibiting pH 8 or more. The base may include, for example, alkali metal hydroxides such as sodium hydroxide and potassium hydroxide; alkaline earth metal hydroxides
10 such as calcium hydroxide and magnesium hydroxide; alkali metal carbonates such as sodium carbonate and potassium carbonate; alkali metal bicarbonates such as sodium hydrogen carbonate and potassium hydrogen carbonate; metal
15 hydride such as sodium hydride and potassium hydride; alkoxides such as sodium methoxide, sodium ethoxide and potassium tert-butoxide; organic bases such as triethylamine, *N,N*-dimethylaniline and pyridine; or organometallics such as methyl lithium, butyllithium, methylmagnesium bromide and lithium diisopropylamide, is
20 preferably alkali metal hydroxides, metal hydrides or alkoxides and more preferably sodium hydride or sodium methoxide.

25 The amount of the base used is usually from 1.0 to 10.0 mol and preferably from 1.0 to 5.0 mol, based on 1 mol of compound (IV).

 In the case of using an acid in this step, the acid used is not particularly limited as long as it is an acid usually used in organic chemistry. The acid may include, for example, mineral acids such as hydrochloric acid,
30 sulfuric acid, perchloric acid and nitric acid; carboxylic acids such as formic acid, acetic acid and trifluoroacetic acid; sulfonic acids such as methanesulfonic acid, benzenesulfonic acid, *p*-toluenesulfonic acid and

trifluoromethanesulfonic acid; amine salts such as pyridine
p-toluenesulfonate salt; phosphates such as phosphoric acid
and polyphosphoric acid; and Lewis acids such as aluminum
chloride, titanium tetrachloride and boron trifluoride
5 etherate, and is preferably mineral acids or sulfonic acids.

In the case of using a solvent in this step, the
solvent used is not particularly limited as long as it does
not inhibit the reaction and dissolves the starting
material to some extent. The solvent may include, for
10 example, ethers such as diethyl ether, dimethoxyethane,
tetrahydrofuran, diethoxymethane and dioxane; aromatic
hydrocarbons such as benzene, toluene, xylene and
chlorobenzene; nitriles such as acetonitrile; amides such
as N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide and N-
15 methyl-2-pyrrolidone; sulfoxides such as dimethyl sulfoxide
and sulfolane; halogenated hydrocarbons such as methylene
chloride and chloroform; esters such as ethyl acetate and
ethyl propionate; aliphatic hydrocarbons such as hexane,
cyclohexane and heptane; pyridines such as pyridine and
20 picoline; or mixed solvents thereof, is preferably ethers,
aromatic hydrocarbons or amides and more preferably
dimethoxyethane, toluene or N,N-dimethylformamide.

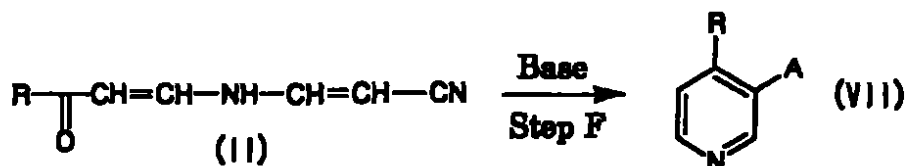
The amount of the solvent used is usually from 1.0
to 20 liter and preferably from 1.0 to 10 liter, based on 1
25 mol of compound (IV).

The reaction temperature varies depending on the
starting compound, the reagent and the solvent, however, it
is usually from -40°C to 150°C and preferably from 0°C to
100°C.

30 The reaction time varies depending on the starting
compound, the reagent, the solvent and the reaction
temperature, however, it is usually from 6 minutes to 48
hours and preferably from 10 minutes to 24 hours.

53

(Step F)



In the formula, R and A represent the same meanings as defined above.

This is a step of adding a base to compound (II) in an inactive solvent to produce compound (VII).

In this step, the base used is not particularly limited as long as it is a base usually exhibiting pH 8 or more. The base may include, for example, alkali metal hydroxides such as sodium hydroxide and potassium hydroxide; alkaline earth metal hydroxides such as calcium hydroxide and magnesium hydroxide; alkali metal carbonates such as sodium carbonate and potassium carbonate; alkali metal bicarbonates such as sodium hydrogen carbonate and potassium hydrogen carbonate; metal hydride such as sodium hydride and potassium hydride; alkoxides such as sodium methoxide, sodium ethoxide and potassium *tert*-butoxide; organic bases such as triethylamine, *N,N*-dimethylaniline and pyridine; or organometallics such as methyllithium, butyllithium, methylmagnesium bromide and lithium diisopropylamide, is preferably alkali metal hydroxides, alkali metal carbonates, alkali metal bicarbonates, metal hydrides or alkoxides and more preferably sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium carbonate, potassium carbonate, sodium hydride or sodium methoxide.

The amount of the base used is usually from 1.0 to 10.0 mol and preferably from 1.0 to 5.0 mol, based on 1 mol of compound (II).

The solvent used is not particularly limited as long



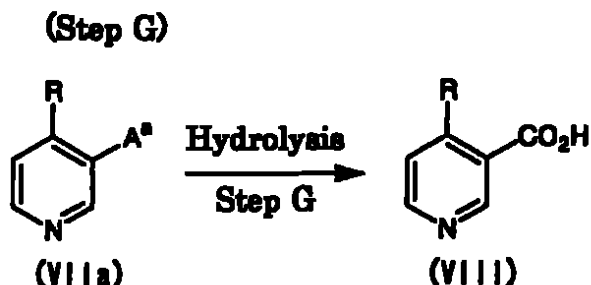
as it does not inhibit the reaction and dissolves the starting material to some extent. The solvent may include, for example, alcohols such as methanol, ethanol, propanol and t-butanol; ethers such as diethyl ether, 5 dimethoxyethane, tetrahydrofuran, diethoxymethane and dioxane; aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene, xylene and chlorobenzene; nitriles such as acetonitrile; amides such as *N,N*-dimethylformamide, *N,N*-dimethylacetamide and *N*-methyl-2-pyrrolidone; sulfoxides such as dimethyl 10 sulfoxide and sulfolane; halogenated hydrocarbons such as methylene chloride and chloroform; esters such as ethyl acetate and ethyl propionate; aliphatic hydrocarbons such as hexane, cyclohexane and heptane; pyridines such as pyridine and picoline; or mixed solvents thereof, is 15 preferably alcohols, ethers, aromatic hydrocarbons or amides and more preferably methanol, ethanol, toluene or *N,N*-dimethylformamide.

The amount of the solvent used is usually from 1.0 to 20 liter and preferably from 1.0 to 10 liter, based on 1 20 mol of compound (II).

The reaction temperature varies depending on the starting compound, the reagent and the solvent, however, it is usually from -40°C to 150°C and preferably from 0°C to 100°C.

25 The reaction time varies depending on the starting compound, the reagent, the solvent and the reaction temperature, however, it is usually from 6 minutes to 48 hours and preferably from 10 minutes to 24 hours.

55



In the formula, R represents the same meaning as defined above, and A^a represents a cyano group or a carbamoyl group.

5 This is a step of hydrolyzing compound (VIIa) in which among compound (VII), A is a cyano group or a carbamoyl group, by adding an acid or alkali in a solvent to produce compound (VIII), and may be carried out in a usual hydrolysis condition.

10 In this step, the acid used is not particularly limited as long as it is an acid used in usual hydrolysis. The acid may include, for example, inorganic acids such as hydrochloric acid and sulfuric acid. It is preferably hydrochloric acid or sulfuric acid.

15 The amount of the acid used is usually from 1 equivalent to a large excessive amount based on compound (VIIa).

In this step, the alkali used is not particularly limited as long as it is an alkali used in usual hydrolysis.

20 The alkali may include, for example, alkali metal hydroxides such as sodium hydroxide and potassium hydroxide. It is preferably sodium hydroxide or potassium hydroxide.

The amount of the alkali used is usually from 1 to 20 equivalents based on compound (VIIa).

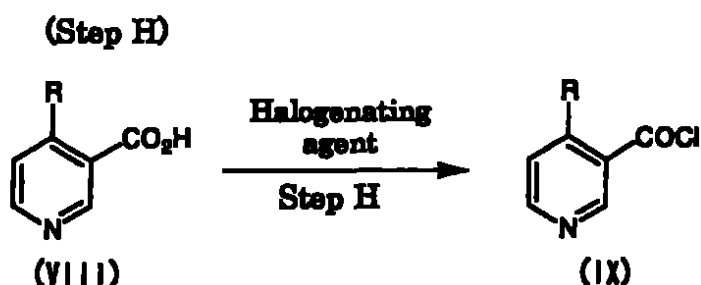
25 The solvent used is not particularly limited as long as it is a solvent used in usual hydrolysis. The solvent may include, for example, water; alcohols such as methanol, ethanol, propanol and t-butanol; ethers such as diethyl

56

ether, dimethoxyethane, tetrahydrofuran, diethoxymethane and dioxane; or mixed solvents thereof. It is preferably water.

The reaction temperature varies depending on the starting compound, the reagent and the solvent, however, it is usually from 0°C to the reflux temperature.

The reaction time varies depending on the starting compound, the reagent, the solvent and the reaction temperature, however, it is usually from 5 minutes to 48 hours.



In the formula, R represents the same meaning as defined above.

This step is a method for reacting compound (VIII) in which among compound (VII), A is a carboxylic group, with a halogenating agent in an inactive solvent to produce compound (IX).

The halogenating agent used in this step is not particularly limited as long as it is an agent usually used in dehydrative halogenation. The halogenating agent may include, for example, sulfur halides such as thionyl chloride and sulfuryl chloride; phosphorus halides such as phosphorus pentachloride; or organic halides such as phosgene, diphosgene, triphosgene and oxalyl chloride. It is preferably sulfur halides or organic halides and more preferably thionyl chloride or sulfuryl chloride.

The solvent used is not particularly limited as long as it does not inhibit the reaction and dissolves the

starting material to some extent. The solvent may include, for example, ethers such as dimethyl ether, t-butyl methyl ether, dimethoxyethane, tetrahydrofuran and dioxane; aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene, xylene and chlorobenzene; nitriles such as acetonitrile; amides such as *N,N*-dimethylamide, *N,N*-dimethylacetamide and *N*-methyl-2-pyrrolidone; halogenated hydrocarbons such as methylene chloride and dichloroethane; esters such as ethyl acetate and propyl acetate; aliphatic hydrocarbons such as hexane, cyclohexane and heptane; pyridines such as pyridine and picoline; or mixed solvents thereof, is preferably ethers, aromatic hydrocarbons or halogenated hydrocarbons and more preferably toluene, xylene and dichloroethane.

The amount of the halogenating agent used in this step is usually from 1.0 to 10.0 mol and preferably from 1.0 to 5.0 mol, based on 1 mol of compound (VIII).

The amount of the solvent used is usually from 0.1 to 20.0 liter and preferably from 0.5 to 10 liter, based on 1 mol of compound (VIII).

The reaction temperature varies depending on the starting compound, the reagent and the solvent, however, it is usually from -40°C to 150°C and preferably from 0°C to the reflux temperature of the solvent.

The reaction time varies depending on the starting compound, the reagent, the solvent and the reaction temperature, however, it is usually from 6 minutes to 48 hours and preferably from 10 minutes to 24 hours.

After completion of each reaction step above, the desired compounds of each step can be obtained from the reaction mixture according to a conventional method. For example, the compounds are obtained by appropriately neutralizing the reaction mixture, or removing insoluble materials by filtration in the case where insoluble

58

materials are present, adding a water-immiscible organic solvent to the reaction mixture, washing with water, and then distilling off the solvent. The desired compound obtained may, if necessary, be further purified by a
5 conventional method, such as recrystallization, reprecipitation or chromatography. In addition, the desired compounds of each step may be used in the next reaction without purification.

When the compound of the present invention is used
10 as an active component of pesticides, it may be used by itself. However, it can be formulated into various formulations such as an emulsifiable concentrate, a suspension, a dust, a granule, a tablet, a wettable powder, a water-soluble powder, a liquid formulation, a flowable
15 concentrate, a water dispersible granule, an aerosol, a paste, an oil-based formulation and a concentrated emulsion in water in combination with carriers, surfactants and other adjuvants which are commonly used for formulation as agricultural adjuvants. They are blended usually in such
20 proportions that the active component is from 0.1 to 9.0 parts by mass and the agricultural adjuvant is from 10 to 99.9 parts by mass.

The carrier used for the above formulation may be classified into a solid carrier and a liquid carrier. The
25 solid carrier may include, for example, animal and plant powders such as starch, activated charcoal, soybean powder, wheat flour, wood flour, fish flour and powdered milk; and mineral powders such as talc, kaolin, bentonite, calcium carbonate, zeolite, diatomaceous earth, white carbon, clay
30 and alumina. The liquid carrier may include, for example, water; alcohols such as isopropyl alcohol and ethylene glycol; ketones such as cyclohexane and methyl ethyl ketone; ethers such as dioxane and tetrahydrofuran;

59

aliphatic hydrocarbons such as kerosene and light oil; aromatic hydrocarbons such as xylene, trimethylbenzene, tetramethylbenzene, methylnaphthalene and solvent naphtha; halogenated hydrocarbons such as chlorobenzene; acid amides
5 such as dimethylacetamide; esters such as glycerin esters of fatty acids; nitriles such as acetonitrile; and sulfur-containing compounds such as dimethyl sulfoxide. The carrier used is preferably a solid carrier or a liquid carrier.

10 The surfactants used may include, for example, metal salts of alkylbenzenesulfonic acids, metal salts of dinaphthylmethane disulfonic acids, salts of alcohol sulfates, alkylarylsulfonates, lignin sulfonates, polyoxyethylene glycol ethers, polyoxyethylene alkyl aryl
15 ethers or polyoxyethylene sorbitan monoalkylates, and are preferably metal salts of alkylbenzenesulfonic acids, lignin sulfonates, polyoxyethylene alkyl aryl ethers or polyoxyethylene sorbitan monoalkylates.

The other adjuvants may include, for example,
20 sticking agents and thickeners such as carboxydimethylcellulose, gum arabic, sodium arginate, xanthan gum, guar gum, tragacanth gum and polyvinyl alcohol; antifoaming agents such as metal soap; or physical property improvers or coloring agents such as fatty acids,
25 alkyl phosphates, silicone and paraffin, and are preferably guar gum or xanthan gum.

When these formulations are practically used, they may be used directly or after diluted with a diluent such as water to a predetermined concentration. Various
30 formulations containing the compounds of the present invention, whether diluted or not, may be applied by conventional methods, i.e., application methods (such as spraying, misting, atomizing, dusting, granule application,

submerged application and seeding box application), soil treatment (such as mixing or drenching), surface application (such as painting, dressing and covering), dipping or poison bait. Further, the above active components may be incorporated into livestock feeds for feeding so as to prevent pest insects after they are voided in excrement, especially, infestation or growth of pest insects. Otherwise, they can also be applied by a so-called application method in low volume at ultra high concentration. In this method, the active component may be contained up to 100%.

The pesticides of the present invention are applied usually at an active component concentration of from 0.1 to 50000 ppm and preferably from 1 to 10000 ppm. However, the active component concentration can be suitably changed in accordance with the type of formulation, and the method, the purpose, the season or the site of application, and the infestation degree of the pest. For example, in a case of an aquatic pest, the pest can be controlled also when applying a formulation within the above-described concentration range to the infested site and therefore, the concentration of the active component in water may be below the above-described range. In a case of soil admixture treatment, the dose of pesticides of the present invention is, for example, from 0.1 to 5000 g and preferably from 1 to 1000 g, per 10 ares in terms of the compound that serves as the active component.

Needless to say, the compounds of the present invention are sufficiently effective when used alone. However, they may be used, if necessary, in combination or in admixture with fertilizers or other agrochemicals such as insecticides, miticides, nematocides, fungicides, antiviral agents, attractants, herbicides and plant growth

761

regulants, and such combined use can sometimes produce improved effects.

Other agrochemicals which may be used in admixture with the compounds of the present invention may include, for example, insecticides, miticides, nematocides, fungicides, antiviral agents, attractants, herbicides and plant growth regulants, and are preferably insecticides, miticides, nematocides, fungicides or herbicides.

The insecticides used may include, for example, organophosphorus compounds and carbamate insecticides, pyrethroid insecticides or other insecticides.

The organophosphorus compounds and carbamate insecticides may include, for example, fenthion, fenitrothion, diazinon, chlorpyrifos, oxydeprofos, vamidothion, phenthoate (fentoat), dimethoate, formothion, malathion, trichlorphon, thiometon, phosmet, dichlorvos, acephate, EPBP, methyl-parathion, oxydimeton-methyl, ethion, dioxabenzofos, cyanophos (cyanofos), isoxathion, pyridafenthion, phosalone, metidation, sulprophos (sulprofos), chlorfenvinphos, tetrachlorvinphos, dimethylvinphos, propahos, isofenphos, disulfoton, profenofos, pyraclofos, monocrotophos, azinphos-methyl, aldikarb, methomyl, thiodicarb, carbofuran, carbosulfan, benfuracarb, furathiocarb, propoxur, fenobcarb, metolcarb, isoprocarb, carbaryl (carbaril), pirimicarb, ethiofencarb, dichlophenthion, pirimiphos-methyl, quinalphos, chlorpyrifos-methyl, prothiophos, naled, EPN, XMC, bendiocarb, oxamyl, alanycarb or chlorethoxyfos.

The pyrethroid insecticides may include, for example, permethrin, cypermethrin, deltamethrin, fenvalerate, fenpropathrin, piretrine, allethrin, tetramethrin, resmethrin, dimethrin, proparthrin, phenothrin, prothrin, fluvalinate, cyfluthrin, cyhalothrin, flucythrinate,

62

etofenprox, cycloprothrin, tralomethrin, silafluofen, tefluthrin, bifenthrin or acrinathrin.

Other insecticides may include, for example, diflubenzuron, chlorfluazuron, hexaflumuron, triflumuron, 5 teflubenzuron, flufenoksuron, flucyclooxuron, buprofezin, pyriproxyfen, lufenuron, cyromazine, methoprene, endosulphan, diafenthiuron, imidacloprid, fipronil, fenoxycarb, cartap, thiocyclam, bensultap, tebufenozide, chlorphenapyr, emamectin-benzoate, acetaprid, nitenpyram, 10 pymetrozine, sodium oleate, nicotin-sulfate, rotenone, metaldehyde, machine oil, rapeseed oil and microbial pesticides such as BT or insect viruses.

The miticides used may include, for example, chlorobenzilate, phenisobromolate, dicofol, amitraz, 15 propargit, benzomate, hexythiazox, fenbutatin oxide, polynactin, quinomethionate, chlorfenson, tetradifon, avermectin, milbemectin, clofentezine, pyridaben, fenpyroximate, tebufenpyrad, pyrimidifen, fenothiocarb, dienochlor, etoxazole or halfenprox.

20 The nematicides used may include, for example, phenamiphos, fosthiazate, ethoprophos, methyl isothiocyanate, 1,3-dichloropropene or DCIP.

The fungicides used may include, for example, thiophanate-methyl, benomyl, carbendazole, thiabendazole, 25 folpet, Thiuram, ziram, zineb, maneb, mancozeb, polycarbamate, iprobenfos (IBP), edifenphos, fusaride, probenazole, isoprothiolane, chlorothalonil, captan, polyoxin, blastcidin-S, kasugamycin, streptomycin, validamycin, tricyclazole, pyroquilon, fenadineoxide, 30 mepronil, flutolanil, pencycuron, iprodione, hymexazole, metalaxyl, triflumizole, triforine, triadimefon, bitertanol, fenarimol, propiconazole, cymoxanil, prochloraz, pefurazoate, hexaconazole, myclobutanil, diclomezine,

7/63

tecloftalam, propineb, dithianon, fosetyl, vinclozolin, procymidone, oxadixyl, guazatine, propamocarb, fluazinam, oxolinic acid, hydroxyisoxazole, imibenconazole or mepanipyrin.

- 5 The herbicides used may include, for example, diflufenican, propanil, dichloropicolinic acid, dicamba, picloram, 2,4-D, 2,4-DB, 2,4-DP, fluroxypyr, MCPA, MCPP, triclopyr, diclofop-methyl, fenoxaprop-ethyl, fluazifop-butyl, haloxyfop-methyl, quizalofop-ethyl, norflurazon,
- 10 chlorpropham, desmedipham, phenmedipham, propham, alachlor, acetochlor, butachlor, metazachlor, metolachlor, pretilachlor, propachlor, oryzalin, trifluralin, acifluorfen, bifenox, fluoroglycofen, fomesafen, halosafen, lactofen, oxyfluorfen, chlortoluron, diuron, fluometuron,
- 15 isoproturon, linuron, methabenzthiazuron, alloxydim, clethodim, cycloxydim, sethoxydim, tralkoxydim, imazethapyr, imazamethabenz, imazapyr, imazaquin, bromoxynil, dichlobenil, ioxynil, mefenacet, amidosulfuron, bensulfuron-methyl, chlorimuron-ethyl, chlorsulfuron,
- 20 cinosulfuron, metsulfuron-methyl, nicosulfuron, primisulfuron, pyrazosulfuron-ethyl, thifensulfuron-methyl, triasulfuron, tribenuron-methyl, butylate, cycloate, di-allate, EPTC, esprocarb, molinate, prosulfocarb, thiobencarb, tri-allate, atrazine, cyanazine, simazine,
- 25 simetryn, terbutryn, terbutylazine, hexazinone, metamitron, metribuzin, aminotriazole, benfuresate, bentazone, cinmethylin, clomazone, clopyralid, difenzoquat, dithiopyr, ethofumesate, fluorochloridone, glufosinate, glyphosate, isoxaben, pyridate, quinchlorac, quinmerac, sulphosate or
- 30 tridiphane.

The compounds of the present invention exhibit excellent pesticidal activities, for example, against hemipteran pest, lepidopteran pest, coleopteran pest,

✓ 64

dipteran pest, hymenopteran pest, orthopteran pest, isopteran pest, thysanopteran pest, mites and plant-parastic nematodes pest. Further, the compounds of the present invention exhibit excellent pesticidal activities also against other pests, unfavorable animals, sanitary pests and parasites.

The hemipteran pest may include, for example, bugs (*Heteroptera*) such as bean bug (*Riptortus clavatus*), southern green stink bug (*Nezara viridula*), lygus bugs (*Lygus* sp.), hairy chinch bug (*Blissus leucopterus*) and pear lace bug (*Stephanitis nashi*); leafhoppers (*Circulifer* sp.) such as green rice leafhopper (*Nephotettix cincticeps*) and leafhoppers (*Empoasca* sp., *Erythroneura* sp., *Circulifer* sp.); delphacid planthoppers such as brown rice planthopper (*Nilaparvata lugens*), white-backed planthopper (*Sogatella furcifera*) and small brown planthopper (*Laodelphax striatellus*); jumping plantlice such as Psyllids (*Psylla* sp.); whiteflies such as sweetpotato whitefly (*Bemisia tabaci*) and greenhouse whitefly (*Trialeurodes vaporariorum*); aphids such as grapeleaf louse (*Viteus vitifolii*), green peach aphid (*Myzus persicae*), green apple aphid (*Aphis pomi*), cotton aphid (*Aphis gossypii*), *Aphis fabae*, *Liphis erysimi*, glasshouse-potato aphid (*Aulacorthum solani*) and greenbug (*Schizaphis graminum*); mealy bugs or scales such as Comstock mealybug (*Pseudococcus comstocki*), red wax scale (*Ceroplastes rubens*), San Jose scale (*Comstockaspis perniciosus*) and arrowhead scale (*Unaspis yanonensis*) and *Rhodimius* sp.

The lepidopteran pest may include, for example, tortricids such as oriental tea tortrix (*Homona magnanima*), summer fruit tortrix (*Adoxophyes orana*), tortricids (*Sparganothis pilleriana*), oriental fruit moth (*Grapholitha molesta*), soybean pod borer (*Leguminivora glycinivorella*),

1065
6

codling moth (*Laspeyresia pomonella*), *Eucosma* sp. and
Lobesia botrana; *Cochylidae* such as grape cochylid
(*Eupoecillia ambiguella*); bagworm moths such as *Bambalina*
sp.; tineids such as European grain moth (*Nemapogon*
5 *granellus*) and casemaking clothes moth (*Tinea translucens*);
lyonetiid moths such as *Lyonetia prunifoliella*; leafblotch
miners such as apple leafminer (*Phyllonorycter rigoniella*);
Phyllocnistidae such as citrus leafminer (*Phyllocnistis*
citrella); yponomeutids such as diamondback moth (*Plutella*
10 *xylostella*) and *Prays citri*; clearwing moths such as grape
clearwing moth (*Paranthrene regalis*) and *Synanthedon* sp.;
gelechiid moths such as pink bollworm (*Pectinophora*
gossypiella), potato tuberworm (*Phthorimaea operculella*)
and *Stomopteryx* sp.; *Carposinidae* such as peach fruit moth
15 (*Carposina niponensis*); slug caterpillarmoths such as
oriental moth (*Monema flavescens*); pyralid moths such as
Asiatic rice borer (*Chilo suppressalis*), rice leafroller
(*Cnaphalocrocis medinalis*), *Ostrinia nubilalis*, oriental
corn borer (*Ostrinia furnacalis*), cabbage webworm (*Hellula*
20 *undalis*), greater wax moth (*Galleria mellonella*),
Elasmopalpus lignosellus and *Loxostege sticticalis*; whites
such as common cabbageworm (*Pieris rapae*); geometrid moths
such as mugwort looper (*Ascotis selenaria*); tent
caterpillar moths such as tent caterpillar (*Malacosoma*
25 *neustria*); sphinx moths such as *Manduca sexta*; tussock
moths such as tea tussock moth (*Euproctis pseudoconspersa*)
and gypsy moth (*Lymantria dispar*); tiger moths such as fall
webworm (*Hyphantria cunea*); and owlet moths such as tobacco
budworm (*Heliothis virescens*), bollworm (*Helicoverpa zea*),
30 beet armyworm (*Spodoptera exigua*), cotton bollworm
(*Helicoverpa armigera*), common cutworm (*Spodoptera litura*),
cabbage armyworm (*Mamestra brassicae*), black cutworm
(*Agrotis ipsilon*), rice armyworm (*Pseudaletia separata*) and

66

cabbage looper (*Trichoplusia ni*).

The coleopterann pest may include, for example, chafers such as cupreous chafer (*Anomala cuprea*), Japanese beetle (*Popillia japonica*), soybean beetle (*Anomala* 5 *rufocuprea*) and *Eutheolarugiceps*; click beetles such as wireworm (*Agriotes sp.*) and *Conodeus sp.*; ladybirds such as twenty-eight-spotted ladybird (*Epilachna* *vigintioctopunctata*) and Mexican bean beetle (*Epilachna* *varivestis*); darkling beetles such as red flour beetle 10 (*Tribolium castaneum*); longicorn beetles such as white-spotted longicorn beetle (*Anoplophora malasiaca*) and pine sawyer (*Monochamus alternatus*); seed beetles such as bean weevil (*Acanthoscelides obtectus*) and adzuki bean weevil (*Callosobruchus chinensis*); leaf beetles such as colorado 15 potato beetle (*Leptinotarsa decemlineata*), corn rootworm (*Diabrotica sp.*), rice leaf beetle (*Oulema oryzae*), beet flea beetle (*Chaetocnema concinna*), *Phaedon cochlearias*, *Oulema melanopus* and *Dicladispa armigera*; *Apionidae* such as *Apion godmani*; weevils such as rice water weevil 20 (*Lissorhoptrus oryzophilus*) and cotton boll weevil (*Anthonomus grandis*); *Rhynchophoridae* such as maize weevil (*Sitophilus zeamais*); bark beetles; dermestid beetles; and drugstore beetles.

The dipteran pest may include, for example, rice 25 crane fly (*Tipula aino*), rice midge (*Chironomus oryzae*), *Orseolia oryzae*, *Ceratitis capitata*, rice leafminer (*Hydrellia griseola*), cherry drosophila (*Drosophila* *suzukii*), frit fly (*Oscinella frit*), rice stem maggot (*Chlorops oryzae*), French bean miner (*Ophiomyia phaseoli*), 30 legume leafminer (*Liriomyza trifolii*), spinach leafminer (*Pegomya hyoscyami*), seedcorn maggot (*Delia platura*), sorghum fly (*Atherigona soccata*), muscid fly (*Musca domestica*), *Gastrophilus sp.*, stomoxiid flies (*Stomoxys*

67

sp.), *Aedes aegypti*, *Culex pipiens*, *Anopheles sinensis* and *Culex tritaeniorhynchus*.

5 The hymenopteran pest may include, for example, stem sawflies (*Cephus* sp.); eurytomids (*Harmolita* sp.); cabbage sawflies (*Athalia rosae* sp.), hornets (*Vespa mandarina* sp.) and fire ants.

10 The orthopteran pest may include, for example, German cockroach (*Blatella germanica*); American cockroach (*Periplaneta americana*); African mole cricket (*Gryllotalpa africana*); Asiatic locust (*Locusta migratoria migratoriodes*); and *Melanoplus sanguinipes*.

15 The isopteran pest may include, for example, termites (*Reticulitermes speratus*), Formosan subterranean termite (*Coptotermes formosanus*) and termites (*Cryptotermes domestius*).

20 The thysanopteran pest may include, for example, yellow tea thrips (*Scirtothrips dorsalis*); thrips (*Thrips palmi*); greenhouse thrips (*Heliothrips haemorrhoidalis*); western flower thrips (*Frankliniella occidentalis*) and rice aculeated thrips (*Haplothrips aculeatus*).

25 The mites may include, for example, two-spotted spider mite (*Tetranychus urticae*); Kanzawa spider mite (*Tetranychus kanzawai*); citrus red mite (*Panonychus citri*); European red mite (*Panonychus ulmi*), yellow spider mite (*Eotetranychus carpini*); Texas citrus mite (*Eotetranychus banksi*); citrus rust mite (*Aculops pelekassi*); broad mite (*Polyphagotarsonemus latus*); false spider mites (*Brevipalpus* sp.); bulb mite (*Rhizoglyphus robini*) and mold mite (*Tyrophagus putrescentiae*).

30 The plant-parasitic nematodes may include, for example, southern root-knot nematode (*Meloidogyne incognita*); root-lesion nematode (*Pratylenchus* sp.); soybean cyst nematode (*Heterodera glycines*); rice white-tip

5/6 68

nematode (*Aphelenchoides besseyi*) and pine wood nematode (*Bursaphelenchus lignicolus*).

Other pests, unfavorable animals, sanitary pests, and parasites may include, for example, gastropods (Gastropoda) such as apple snails (*Pomacea canaliculata*), slugs (*Incilaria sp.*) and giant African snail (*Achatina fulica*); isopods (*Isopoda*) such as pillbug (*Armadillidium sp.*), sow bug and centipede; booklice such as *Liposcelis sp.*; silverfish such as *Ctenolepisma sp.*; fleas such as *Pulex sp.* and *Ctenocephalides sp.*; bird lice such as *Trichodectes sp.*; bed bugs such as *Cimex sp.*; animal-parasitic mites such as *Boophilus microplus* and *Haemaphysalis longicornis* and *Epidermoptidae*.

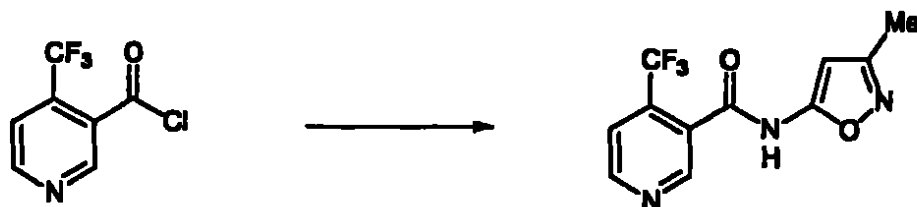
Further, the compounds of the present invention are effective also against pests exhibiting resistance to organophosphorus compounds, carbamate compound, synthetic pyrethroid compounds, acyl urea compounds or conventional pesticides.

[Best Mode for Carrying out the Invention]

The compounds of the present invention are described in detail below by referring to Examples, Reference Examples, Formulation Examples and Test Examples, however, the present invention is not limited thereto.

(Example 1)

N-(3-Methyl-5-isoxazolyl)-4-(trifluoromethyl)nicotinamide (Compound No. 1-2, Step A-1)



69

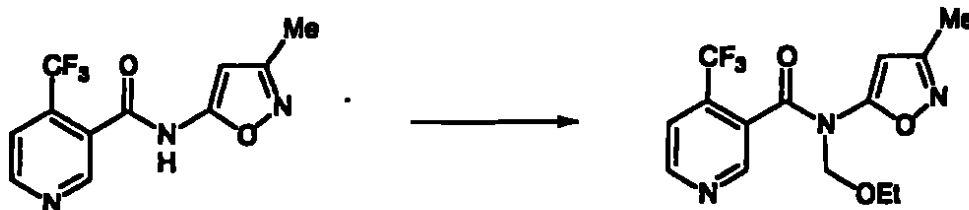
5-Amino-3-methylisoxazole (147 mg, 1.5 mmol) was dissolved in dimethylformamide (5 ml), sodium hydride (60% dispersion in mineral oil, 72 mg, 1.8 mmol) was added and subsequently, 4-trifluoromethylnicotinic acid chloride (314 mg, 1.5 mmol) was added under ice-cooling. The mixture was stirred under heating at 80°C for 2 hours. The reaction mixture was poured into ice-water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was removed by distillation under reduced pressure, and the resulting residue was purified by thin layer chromatography (a developing solvent: ethyl acetate/hexane=1/1) to obtain the title compound (181 mg, yield 44%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 10.35 (1H, brd.s), 8.91 (1H, s), 8.88 (1H, d, J=5.1Hz), 7.66 (1H, d, J=5.1Hz), 6.41 (1H, s), 2.27 (3H, s).

Melting point: 53-55°C.

(Example 2)

20 N-Ethoxymethyl-N-(3-methyl-5-isoxazolyl)-4-(trifluoromethyl)nicotinamide (Compound No. 1-51, Step A-2)



N-(3-Methyl-5-isoxazolyl)-4-(trifluoromethyl)nicotinamide (Compound No. 1-2, 107.1 mg, 0.39 mmol) prepared according to Example 1 was dissolved in dimethylformamide (2 ml). To this solution, potassium carbonate (81.4 mg, 0.59 mmol) and bromoacetonitrile (30 µl, 0.43 mmol) were added, and the mixture was stirred at room

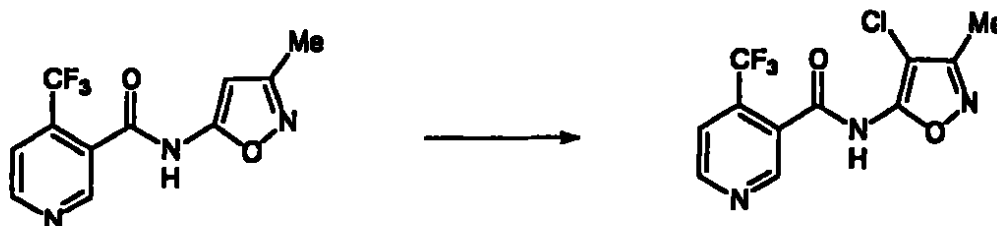
90

temperature for 2 hours. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated. The resulting residue was
5 purified by thin layer chromatography (a developing solvent: hexane/ethyl acetate=1/1) to obtain the title compound (91.3 mg, yield 75%).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 8.93 (1H, d, J=5.1Hz), 8.85 (1H, s), 7.90 (1H, d, J=5.1Hz), 6.28 (1H, s), 5.22 (2H, s), 3.59
10 (2H, q, J=7.0Hz), 2.12 (3H, s), 1.11 (3H, t, J=7.0Hz).
Physical property: oil.

(Example 3)

N-(4-Chloro-3-methyl-5-isoxazolyl)-4-(trifluoromethyl)nicotinamide (Compound No. 1-21, Step B)
15



To *N*-(3-methyl-5-isoxazolyl)-4-(trifluoromethyl)nicotinamide (Compound No. 1-2, 101.7 mg, 0.37 mmol) prepared according to Example 1, carbon
20 tetrachloride (2 ml) and *N*-chlorosuccinimide (64.6 mg, 0.48mmol) were added, and the mixture was heated under reflux for 1.5 hours. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate
25 and concentrated. The resulting residue was purified by thin layer chromatography (a developing solvent: hexane/ethyl acetate=1/1) to obtain the title compound (69.3 mg, yield 61%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.94 (1H, s), 8.92 (1H, d, J=5.1Hz),

Handwritten signature/initials

8.41 (1H, brd.s), 7.67 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 2.29 (3H, s).

Melting point: 153-156°C.

Furthermore, the following compounds were prepared according to any one of Examples 1 to 3.

5

(Example 4)

N-(5-Isoxazolyl)-4-(trifluoromethyl)nicotinamide (Compound No. 1-1)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 10.07 (1H, brd.s), 8.94 (1H, s),
10 8.91 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 8.19 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 7.56 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 6.56 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$).

Physical property: amorphous.

(Example 5)

15 *N*-(3-Ethyl-5-isoxazolyl)-4-(trifluoromethyl)nicotinamide (Compound No. 1-3)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 10.01 (1H, brd.s), 8.92 (1H, s),
8.90 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 7.68 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 6.45 (1H, s),
2.66 (2H, q, $J=7.7\text{Hz}$), 1.28 (3H, t, $J=7.7\text{Hz}$).

20 Physical property: oil.

(Example 6)

N-(3-Isopropyl-5-isoxazolyl)-4-(trifluoromethyl)nicotinamide (Compound No. 1-5)

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 10.31 (1H, brd. s), 8.91 (1H, s),
8.89 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 7.67 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 6.46 (1H, s),
3.01 (1H, m), 1.29 (6H, d, $J=7.0\text{Hz}$).

Physical property: oil.

30 (Example 7)

N-(3-Formyl-5-isoxazolyl)-4-(trifluoromethyl)nicotinamide (Compound No. 1-16)

72

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 10.10 (1H, s), 8.98 (1H, d, J=5.1Hz), 8.97 (1H, s), 7.71 (1H, d, J=5.1Hz), 6.93 (1H, s).
Physical property: amorphous.

5 (Example 8)

N-(3-Hydroxyiminomethyl-5-isoxazolyl)-4-(trifluoromethyl)nicotinamide (Compound No. 1-17)

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.97 (1H, d, J=5.1Hz), 8.96 (1H, s), 8.08 (1H, s), 7.86 (1H, d, J=5.1Hz), 6.72 (1H, s).

10 Physical property: amorphous.

(Example 9)

N-(3-Cyano-5-isoxazolyl)-4-(trifluoromethyl)nicotinamide (Compound No. 1-18)

15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.94 (1H, d, J=5.1Hz), 8.91 (1H, s), 7.73 (1H, d, J=5.1Hz), 6.90 (1H, s).

Melting point: 135-139°C.

(Example 10)

20 *N*-(3-Methoxymethyl-5-isoxazolyl)-4-(trifluoromethyl)nicotinamide (Compound No. 1-19)

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 9.90 (1H, brd.s), 8.93 (1H, s), 8.92 (1H, d, J=5.1Hz), 7.69 (1H, d, J=5.1Hz), 6.60 (1H, s), 4.50 (2H, s), 3.42 (3H, s).

25 Physical property: amorphous.

(Example 11)

N-(4-Chloro-5-isoxazolyl)-4-(trifluoromethyl)nicotinamide (Compound No. 1-20)

30 ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.94 (1H, s), 8.91 (1H, d, J=5.1Hz), 8.27 (1H, s), 7.67 (1H, d, J=5.1Hz).

Physical property: oil.

93

(Example 12)

N-(4-Chloro-3-cyclopropyl-5-isoxazolyl)-4-

(trifluoromethyl)nicotinamide (Compound No. 1-25)

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.96 (1H, brd.s), 8.90-8.84 (2H, m), 7.65 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 1.94-1.80 (1H, m), 1.08-1.04 (4H, m).

Physical property: amorphous.

(Example 13)

10 *N*-(4-Chloro-3-methoxymethyl-5-isoxazolyl)-4-

(trifluoromethyl)nicotinamide (Compound No. 1-37)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.92 (1H, s), 8.91 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 7.67 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 4.51 (2H, s), 3.42 (3H, s).

Melting point: 69-72°C.

15

(Example 14)

N-(4-Bromo-3-methyl-5-isoxazolyl)-4-

(trifluoromethyl)nicotinamide (Compound No. 1-41)

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.92 (1H, s), 8.90 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 7.66 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 2.29 (3H, s).

Melting point: 165-166°C.

(Example 15)

N-(4-Iode-3-methyl-5-isoxazolyl)-4-

25 (trifluoromethyl)nicotinamide (Compound No. 1-43)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.97 (1H, s), 8.95 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 7.68 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 2.30 (3H, s).

Melting point: 198-201°C.

30 (Example 16)

N-Methyl-*N*-(3-methyl-5-isoxazolyl)-4-

(trifluoromethyl)nicotinamide (Compound No. 1-47)

74

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 8.92 (1H, d, J=5.2Hz), 8.85 (1H, s), 7.83 (1H, d, J=5.2Hz), 6.06 (1H, brd.s), 3.36 (3H, s), 2.12 (3H, s).

Physical property: oil.

5

(Example 17)

N-Allyl-*N*-(5-isoxazolyl)-4-(trifluoromethyl)nicotinamide
(Compound No. 1-48)

10 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 8.89 (1H, d, J=5.2Hz), 8.78 (1H, s), 7.81 (1H, d, J=5.2Hz), 6.05 (1H, s), 5.95-5.80 (1H, m), 5.29-5.19 (2H, m), 4.44 (2H, d, J=5.8Hz), 2.08 (3H, s).

Physical property: oil.

(Example 18)

15 *N*-Allyl-*N*-(3-methyl-5-isoxazolyl)-4-(trifluoromethyl)nicotinamide (Compound No. 1-49)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 8.89 (1H, d, J=5.2Hz), 8.78 (1H, s), 7.81 (1H, d, J=5.2Hz), 6.05 (1H, s), 5.95-5.80 (1H, m), 5.29-5.19 (2H, m), 4.44 (2H, d, J=5.8Hz), 2.08 (3H, s).

20 Physical property: oil.

(Example 19)

N-Cyanomethyl-*N*-(3-methyl-5-isoxazolyl)-4-(trifluoromethyl)nicotinamide (Compound No. 1-53)

25 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 8.96 (1H, d, J=5.1Hz), 8.91 (1H, s), 7.92 (1H, d, J=5.1Hz), 6.24 (1H, s), 5.09 (2H, s), 2.11 (3H, s).

Physical property: oil.

30 (Example 20)

N-(3-Methyl-5-isoxazolyl)-*N*-methylthiomethyl-4-(trifluoromethyl)nicotinamide (Compound No. 1-55)

~~8~~ 75

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.82 (1H, d, J=5.1Hz), 8.63 (1H, s), 7.58 (1H, d, J=5.1Hz), 5.68 (1H, s), 5.05 (2H, s), 2.29 (3H, s), 2.16 (3H, s).

Physical property: oil.

5

(Example 21)

N-(3-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-4-

(trifluoromethyl)nicotinamide (Compound No. 2-2)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8.70-9.10 (2H, brd.s), 7.72 (1H, brd.s), 2.16 (3H, brd.s).

10

Physical property: oil.

(Example 22)

N-(4-Chloro-3-cyano-5-isoxazolyl)-4-

15 (trifluoromethyl)nicotinamide (Compound No. 1-36)

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 9.05-8.95 (2H, m), 7.71 (1H, d, J=5.1Hz).

Physical property: amorphous.

20 (Example 23)

N-(4-Fluoro-3-cyano-5-isoxazolyl)-4-

(trifluoromethyl)nicotinamide (Compound No. 1-38)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 11.98 (1H, s), 9.10-9.03 (3H, m), 7.95 (1H, d, J=5.2Hz).

25 Melting point: 122-123°C.

(Example 24)

N-(4-Bromo-5-isoxazolyl)-4-(trifluoromethyl)nicotinamide
(Compound No. 1-40)

30 ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.96 (1H, s), 8.94 (1H, d, J=5.1Hz), 8.26 (1H, s), 8.16 (1H, s), 7.68 (1H, d, J=5.1Hz).

Melting point: 98-100°C.

96

(Example 25)

N-(4-Iode-5-isoxazolyl)-4-(trifluoromethyl)nicotinamide
(Compound No. 1-42)

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.99-8.96 (2H, m), 8.24 (1H, s),
7.91 (1H, brd.s), 7.69 (1H, d, $J=5.5\text{Hz}$).

Melting point: 176-178°C.

(Example 26)

10 *N*-(3-Diethoxymethyl-5-isoxazolyl)-4-
(trifluoromethyl)nicotinamide (Compound No. 1-56)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 9.80 (1H, brd.s), 8.91 (1H, s),
8.90 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 7.68 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 6.64 (1H, s),
5.55 (1H, s), 3.80-3.55 (4H, m), 1.25 (6H, t, $J=7.0\text{Hz}$).

15 Physical property: amorphous.

(Example 27)

N-Acetyl-*N*-(3-methyl-5-isoxazolyl)-4-
(trifluoromethyl)nicotinamide (Compound No. 1-57)

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.85 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 8.75 (1H, s),
7.57 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 6.17 (1H, s), 2.35 (3H, s), 2.31 (3H,
s).

Physical property: oil.

25 (Example 28)

N-(3-Methoxyiminomethyl-5-isoxazolyl)-4-
(trifluoromethyl)nicotinamide (Compound No. 1-58)

30 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.84 (1H, s), 8.79 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$),
7.94 (1H, s), 7.66 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 6.81 (1H, s), 4.02 (3H,
s).

Melting point: 140-144°C.

[Handwritten signature] 77

(Example 29)

N-(3-Ethoxycarbonyl-5-isoxazolyl)-4-

(trifluoromethyl)nicotinamide (Compound No. 1-59)

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.94 (1H, s), 8.90 (1H, d, *J*=5.1 Hz), 7.67 (1H, d, *J*=5.1Hz), 6.92 (1H, s), 4.43 (2H, q, *J*=7.3Hz), 1.41 (3H, t, *J*=7.3Hz).

Physical property: amorphous.

(Example 30)

10 5-[*N,N*-Bis(4-trifluoromethylnicotinoyl)]aminoisoxazole
(Compound No. 1-60)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9.30 (1H, s), 9.14 (1H, d, *J*=4.9Hz), 9.01 (2H, m), 7.98 (1H, d, *J*=5.2Hz), 7.91 (1H, d, *J*=5.2Hz), 7.78 (1H, d, *J*=10.2Hz), 5.09 (1H, t, *J*=9.9Hz).

15 Physical property: amorphous.

(Example 31)

N-Ethoxymethyl-*N*-(4-iodo-5-isoxazolyl)-4-

(trifluoromethyl)nicotinamide (Compound No. 1-61)

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.79 (1H, d, *J*=4.8Hz), 8.66 (1H, s), 8.11 (1H, s), 7.57 (1H, d, *J*=5.1Hz), 5.38 (2H, brd.s), 3.79 (2H, d, *J*=7.0Hz), 1.24 (3H, t, *J*=7.1Hz).

Melting point: 114-116°C.

25 (Example 32)

N-(4-Methyl-5-isoxazolyl)-4-(trifluoromethyl)nicotinamide

(Compound No. 1-62)

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 11.52 (1H, s), 9.09 (1H, s), 9.02 (1H, d, *J*=5.1Hz), 8.49 (1H, s), 7.94 (1H, d, *J*=5.1Hz), 1.95 (3H, s).

Melting point: 115-116°C.

78

(Example 33)

N-(3,4-Dimethyl-5-isoxazolyl)-4-

(trifluoromethyl)nicotinamide (Compound No. 1-63)

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 9.43 (1H, brd.s), 8.88-8.79 (2H, m),
5 7.63 (1H, d, J=5.1Hz), 2.17 (3H, s), 1.95 (3H, s).

Melting point: 141-143°C.

(Example 34)

N-(4-Ethyl-5-isoxazolyl)-4-(trifluoromethyl)nicotinamide

10 (Compound No. 1-64)

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.91 (1H, s), 8.90 (1H, d, J=5.1Hz),
8.65 (1H, brd.s), 8.14 (1H, s), 7.66 (1H, d, J=5.1Hz), 2.50
(2H, q, J=7.7Hz), 1.21 (3H, t, J=7.7Hz).

Melting point: 136-137°C.

15

(Example 35)

N-(4-Propyl-5-isoxazolyl)-4-(trifluoromethyl)nicotinamide

(Compound No. 1-65)

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.90 (1H, s), 8.88 (1H, d, J=5.1Hz),
20 8.11 (1H, s), 7.65 (1H, d, J=5.1Hz), 2.51-2.31 (2H, m),
1.65-1.54 (2H, m), 0.96 (3H, t, J=7.3Hz).

Melting point: 120-123°C.

(Example 36)

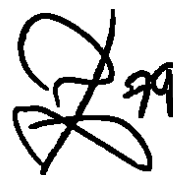
25 *N*-(4-Isopropyl-5-isoxazolyl)-4-

(trifluoromethyl)nicotinamide (Compound No. 1-66)

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.87 (1H, s), 8.85 (1H, d, J=5.1Hz),
8.13 (1H, s), 7.64 (1H, d, J=5.1Hz), 3.00-2.93 (1H, m),
1.21 (6H, d, J=7.0Hz).

30 Physical property: oil.

(Example 37)



N-(4-Cyclopropyl-5-isoxazolyl)-4-

(trifluoromethyl)nicotinamide (Compound No. 1-67)

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.93 (1H, s), 8.92 (1H, d, J=5.1Hz),
8.40 (1H, brd.s), 7.94 (1H, s), 7.67 (1H, d, J=5.1Hz),

5 1.88-1.55 (1H, m), 1.05-0.80 (2H, m), 0.65-0.45 (2H, m).

Melting point: 140-141°C.

(Example 38)

N-(4-Allyl-5-isoxazolyl)-4-(trifluoromethyl)nicotinamide

10 (Compound No. 1-68)

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.93 (1H, s), 8.92 (1H, d, J=5.1Hz),
8.12 (1H, s), 7.67 (1H, d, J=5.1Hz), 6.05-5.75 (1H, m),
5.20-5.00 (2H, m), 3.26 (2H, d, J=5.9Hz).

Melting point: 93-97°C.

15

(Example 39)

N-(4-Butyl-5-isoxazolyl)-4-(trifluoromethyl)nicotinamide

(Compound No. 1-69)

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 9.02 (1H, brd.s), 8.89 (1H, s),
20 8.87 (1H, d, J=5.1Hz), 8.10 (1H, s), 7.65 (1H, d, J=5.1Hz),
2.45 (2H, t, J=7.0Hz), 1.65-1.20 (4H, m), 0.93 (3H, t,
J=7.0Hz).

Melting point: 86-88°C.

25 (Example 40)

N-(4-Isobutyl-5-isoxazolyl)-4-(trifluoromethyl)nicotinamide

(Compound No. 1-70)

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.91 (1H, s), 8.90 (1H, d, J=5.1Hz),
8.71 (1H, brd.s), 8.10 (1H, s), 7.66 (1H, d, J=5.1Hz), 2.36
30 (2H, d, J=7.0 Hz), 1.95-1.70 (1H, m), 0.93 (6H, d, J=7.0Hz).

Melting point: 81-84°C.

780

(Example 41)

N-(4-Cyclobutyl-5-isoxazolyl)-4-

(trifluoromethyl)nicotinamide (Compound No. 1-71)

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 9.10-8.60 (3H, m), 8.21 (1H, s),

5 7.65 (1H, d, *J*=5.1Hz), 3.60-3.30 (1H, m), 2.45-1.60 (6H, m).

Melting point: 132-135°C.

(Example 42)

N-(4-Cyclopentyl-5-isoxazolyl)-4-

10 (trifluoromethyl)nicotinamide (Compound No. 1-72)

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.93 (1H, s), 8.92 (1H, d, *J*=5.1Hz),

8.39 (1H, brd.s), 8.16 (1H, s), 7.68 (1H, d, *J*=5.1Hz),

3.10-2.80 (1H, m), 2.20-1.30 (8H, m).

Melting point: 132-133°C.

15

(Example 43)

N-(4-Hexyl-5-isoxazolyl)-4-(trifluoromethyl)nicotinamide
(Compound No. 1-73)

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.91 (1H, s), 8.89 (1H, d, *J*=5.1Hz),

20 8.12 (1H, s), 7.66 (1H, d, *J*=5.1Hz), 2.45 (2H, brd.t,
J=7.0Hz), 1.70-1.15 (8H, m), 0.89 (3H, t, *J*=7.0Hz).

Melting point: 38-40°C.

(Example 44)

25 5-[*N,N*-Bis(4-trifluoromethylnicotinoyl)]amino-4-
hexylisoxazole (Compound No. 1-74)

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 9.20-8.70 (4H, m), 7.95-7.50 (3H,
m), 2.40-2.00 (2H, m), 1.70-1.10 (8H, m), 1.00-0.70 (3H, m).

Melting point: 71-74°C.

30

(Example 45)

N-(4-Benzyl-5-isoxazolyl)-4-(trifluoromethyl)nicotinamide

Le

(Compound No. 1-75)

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.77 (1H, d, J=5.1Hz), 8.56 (1H, s), 7.95 (1H, s), 7.59 (1H, d, J=5.1Hz), 7.40-7.05 (5H, m), 3.83 (2H, s).

5 Physical property: oil.

(Example 46)

N-(4-Phenylethyl-5-isoxazolyl)-4-

(trifluoromethyl)nicotinamide (Compound No. 1-76)

10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.85 (1H, d, J=5.1Hz), 8.76 (1H, s), 8.64 (1H, brd.s), 7.94 (1H, s), 7.63 (1H, d, J=5.1Hz), 7.35-7.05 (5H, m), 2.95-2.65 (4H, m).

Physical property: amorphous.

15 (Example 47)

N-(4-Methoxy-5-isoxazolyl)-4-(trifluoromethyl)nicotinamide
(Compound No. 1-77)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 11.32 (1H, s), 9.04-9.00 (2H, m), 8.85 (1H, s), 7.94 (1H, d, J=4.6Hz), 3.82 (3H, s).

20 Melting point: 123-125°C.

(Example 48)

N-(4-Methoxy-3-methoxymethyl-5-isoxazolyl)-4-

(trifluoromethyl)nicotinamide (Compound No. 1-78)

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.96-8.94 (2H, m), 7.84 (1H, brd.s), 7.67 (1H, d, J=4.6Hz), 4.50 (2H, s), 3.92 (3H, s), 3.41 (3H, s).

Melting point: 144-146°C.

30 (Example 49)

N-(4-Methylthio-5-isoxazolyl)-4-

(trifluoromethyl)nicotinamide (Compound No. 1-79)

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.97-8.94 (2H, m), 8.25 (1H, s),
7.68 (1H, d, J=5.5Hz), 2.32 (3H, s).

Melting point: 127-129°C.

5 (Example 50)

5-[N,N-Bis(4-trifluoromethylnicotinoyl)]amino-4-methylthioisoxazole (Compound No. 1-80)

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.93-8.89 (4H, m), 8.22 (1H, s),
7.65-7.62 (2H, m), 2.41 (3H, s).

10 Physical property: amorphous.

(Example 51)

N-(4-Phenoxy-5-isoxazolyl)-4-(trifluoromethyl)nicotinamide
(Compound No. 1-81)

15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.84 (1H, d, J=5.5Hz), 8.71 (1H, s),
8.26 (1H, s), 7.59 (1H, d, J=5.5Hz), 7.37-7.26 (3H, m),
7.15-7.08 (2H, m), 6.99 (1H, brd.s).

Physical property: oil.

20 (Example 52)

5-[N,N-Bis(4-trifluoromethylnicotinoyl)]amino-4-phenoxyisoxazole (Compound No. 1-82)

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.91-8.84 (4H, m), 8.10 (1H, s),
7.62-7.60 (2H, m), 7.39-7.31 (3H, m), 7.21-7.14 (1H, m),
25 6.99-6.93 (2H, m).

Physical property: oil.

(Example 53)

N-(4-Phenyl-5-isoxazolyl)-4-(trifluoromethyl)nicotinamide
30 (Compound No. 1-83)

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.90-8.87 (2H, m), 8.41 (1H, s),
8.21 (1H, brd.s), 7.63 (1H, d, J=5.1Hz), 7.48-7.36 (5H, m).

83

Melting point: 152-155°C.

(Example 54)

N-[4-(4-Methylphenyl)-5-isoxazolyl]-4-

5 (trifluoromethyl)nicotinamide (Compound No. 1-84)

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.90-8.88 (2H, m), 8.39 (1H, s),
7.63 (1H, d, *J*=4.9Hz), 7.32-7.21 (4H, m), 2.37 (3H, s).

Melting point: 155-157°C.

10 (Example 55)

N-[4-(4-Methoxyphenyl)-5-isoxazolyl]-4-

(trifluoromethyl)nicotinamide (Compound No. 1-85)

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.90-8.89 (2H, m), 8.44 (1H, brd.s),
8.38 (1H, s), 7.64 (1H, d, *J*=5.1Hz), 7.36-7.31 (2H, m),

15 6.99-6.93 (2H, m), 3.83 (3H, s).

Melting point: 77-79°C.

(Example 56)

N-[4-(4-Chlorophenyl)-5-isoxazolyl]-4-

20 (trifluoromethyl)nicotinamide (Compound No. 1-86)

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.93-8.91 (2H, m), 8.63 (1H, brd.s),
8.42 (1H, s), 7.65 (1H, d, *J*=4.9Hz), 7.42-7.26 (4H, m).

Melting point: 166-168°C.

25 (Example 57)

N-[4-(4-Trifluoromethylphenyl)-5-isoxazolyl]-4-

(trifluoromethyl)nicotinamide (Compound No. 1-87)

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.95-8.92 (2H, m), 8.48 (1H, s),
7.71-7.65 (3H, m), 7.53 (2H, d, *J*=8.4Hz).

30 Melting point: 128-130°C.

(Example 58)

84

N-[4-(4-Trifluoromethoxyphenyl)-5-isoxazolyl]-4-(trifluoromethyl)nicotinamide (Compound No. 1-88)

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.93-8.91 (2H, m), 8.42 (1H, s), 8.27 (1H, brd.s), 7.66 (1H, d, *J*=5.5Hz), 7.46-7.42 (2H, m), 7.30-7.26 (2H, m).

Melting point: 161-163°C.

(Example 59)

N-[4-(3-Pyridyl)-5-isoxazolyl]-4-(trifluoromethyl)nicotinamide (Compound No. 1-89)

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.93-8.84 (2H, m), 8.57-8.56 (1H, brd.s), 8.43-8.39 (2H, m), 7.76-7.71 (1H, m), 7.62-7.60 (1H, d, *J*=5.2Hz), 7.36-7.31 (1H, m).

Physical property: amorphous.

(Example 60)

N-(4-Chloro-3-methoxyiminomethyl-5-isoxazolyl)-4-(trifluoromethyl)nicotinamide (Compound No. 1-90)

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.94-8.88 (2H, m), 8.05 (1H, s), 7.65 (1H, d, *J*=5.1Hz), 4.05 (3H, s).

Physical property: amorphous.

(Example 61)

N-(3-Methyl-4-phenyl-5-isoxazolyl)-4-(trifluoromethyl)nicotinamide (Compound No. 1-91)

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.87 (1H, d, *J*=5.3Hz), 8.78 (1H, brd.s), 8.04 (1H, s), 7.60 (1H, d, *J*=5.3Hz), 7.48-7.30 (5H, m), 2.29 (3H, s).

Melting point: 155-157°C.

(Example 62)

N-[4-(Cyclohex-1-ene-1-yl)-5-isoxazolyl]-4-

85

(trifluoromethyl)nicotinamide (Compound No. 1-92)

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.92 (2H, brd m), 8.20 (2H, brd m), 7.65 (1H, d, J=4.6Hz), 5.97-5.94 (1H, m), 2.24-2.16 (4H, m), 1.76-1.62 (4H, m).

5 Melting point: 161-163°C.

(Example 63)

N-(4-Methoxymethyl-5-isoxazolyl)-4-

(trifluoromethyl)nicotinamide (Compound No. 1-93)

10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.99-8.95 (2H, m), 8.60 (1H, s), 8.22 (1H, s), 7.68 (1H, d, J=4.9Hz), 4.44 (2H, s), 3.40 (3H, s).

Physical property: amorphous.

15 (Example 64)

N-[4-(1H-Pyrazol-1-yl)-5-isoxazolyl]-4-

(trifluoromethyl)nicotinamide (Compound No. 1-94)

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 10.55 (1H, brd s), 9.06-8.06 (2H, m), 8.51 (1H, s), 7.74-7.65 (3H, m), 6.48-6.45 (1H, m).

20 Physical property: amorphous.

(Example 65)

N-(4-Cyclohexyl-5-isoxazolyl)-4-

(trifluoromethyl)nicotinamide (Compound No. 1-95)

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.93-8.91 (2H, m), 8.22 (1H, brd.s), 8.17 (1H, s), 7.66 (1H, d, J=5.2Hz), 2.66-2.52 (1H, m), 1.91-1.68 (4H, m), 1.43-1.22 (6H, m).

Melting point: 125-127°C.

30 (Example 66)

N-(4-Fluoro-3-methyl-5-isoxazolyl)-4-

(trifluoromethyl)nicotinamide (Compound No. 1-39)

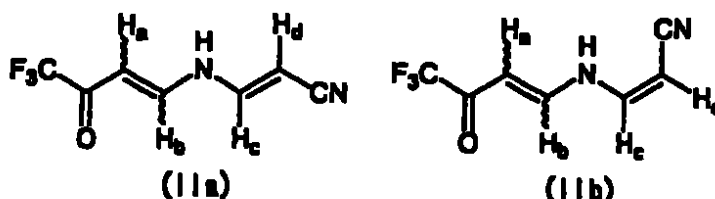
86

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 11.90 (1H, s), 9.09 (1H, s), 9.03 (1H, d, J=5.1Hz), 7.95 (1H, d, J=5.1Hz), 2.30 (3H, s).

Melting point: 122-124°C.

5 (Reference Example 1)

3-[(4,4,4-Trifluoro-3-oxo-1-butenyl)amino]-2-propenenitrile
(Compounds IIa and IIb, Step D)



Sodium hydride (60% dispersion in mineral oil, 400
10 mg, 10 mmol) was charged and washed with hexane twice.
Into this flask, *N,N*-dimethylformamide (10 ml) was added
and then a solution prepared by dissolving 4-amino-1,1,1-
trifluoro-3-buten-2-one (1.4 g, 10 mmol) and 3-
methoxyacrylonitrile (830 mg, 10 mmol) in *N,N*-
15 dimethylformamide (5 ml) was added dropwise under ice-
cooling. After stirring the mixture at room temperature
for 3 hours, the reaction mixture was poured into water (50
ml). This mixture was acidified with concentrated
hydrochloric acid under ice-cooling, and then extracted
20 with ethyl acetate. The organic layers were combined,
washed with brine, dried over magnesium sulfate and then
concentrated under reduced pressure. The resulting residue
was purified by silica gel column chromatography (an
eluting solvent: hexane/ethyl acetate=3/1 to 1/1) to obtain
25 993 mg (yield 52.3%) of title compound (IIa) having a low
polarity and 457 mg (yield 24.0%) of title compound (IIb)
having a high polarity.

Low-polar compound (IIa, a mixture of two types of
geometrical isomers) (R_f=0.38; a developing solvent:

87

hexane/ethyl acetate=2/1)

¹H-NMR spectrum (200 MHz, CD₃OD) δ (ppm)

Ha: 5.90 (0.65H, d, J=13.2Hz); 5.68 (0.35H, d, J=8.1Hz)

Hb: 7.93 (0.65H, d, J=13.2Hz); 7.43 (0.35H, d, J=8.1Hz)

5 Hc: 7.53 (0.65H, d, J=13.9Hz); 7.42 (0.35H, d, J=13.9Hz)

Hd: 5.44 (0.35H, d, J=13.9Hz); 5.00 (0.65H, d, J=13.9Hz)

MS (EI): M/Z: 190 (M⁺), 162, 147, 133, 121.

High-polar compound (IIb, a mixture of two types of geometrical isomers) (R_f=0.16; a developing solvent:

10 hexane/ethyl acetate=2/1)

¹H-NMR spectrum (200 MHz, CD₃OD) δ (ppm)

Ha: 6.11 (0.5H, d, J=13.2Hz), 5.78 (0.5H, d, J=7.7Hz)

Hb: 7.94 (0.5H, d, J=13.2Hz), 7.59 (0.5H, d, J=7.7Hz)

Hc: 7.32 (0.5H, d, J=8.4Hz); 7.24 (0.5H, d, J=8.8Hz)

15 Hd: 4.95 (0.5H, d, J=8.4Hz); 4.75 (0.5H, d, J=8.8Hz)

MS (EI): M/Z: 190 (M⁺), 151, 129, 121.

(Reference Example 2)

3-[(4,4,4-Trifluoro-3-oxo-1-butenyl)amino]-2-propenenitrile

20 (Compounds IIa and IIb, Step D)

Sodium hydride (60% dispersion in mineral oil, 400 mg, 10 mmol) was charged and washed with hexane twice. Into this flask, 1,2-dimethoxyethane (20 ml) was added and then a solution prepared by dissolving 4-amino-1,1,1-trifluoro-3-buten-2-one (1.4 g, 10 mmol) and 3-methoxyacrylonitrile (830 mg, 10 mmol) in 1,2-dimethoxyethane (5 ml) was added dropwise under ice-cooling. After stirring the mixture at room temperature for 4 hours, the reaction mixture was poured into water (50 ml). This mixture was acidified with concentrated hydrochloric acid under ice-cooling and then extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with saturated brine, dried over magnesium sulfate and then concentrated

88

under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (a eluting solvent: hexane/ethyl acetate=3/1 to 1/1) to obtain 593 mg (yield 31.2%) of title compound (IIa) having a low polarity and 5 680 mg (yield 35.8%) of title compound (IIb) having a high polarity.

(Reference Example 3)

3-[(4,4,4-Trifluoro-3-oxo-1-butenyl)amino]-2-propenenitrile

10 (Compounds IIa and IIb, Step D)

Sodium hydride (60% dispersion in mineral oil suspension, 4.00 g, 100 mmol) was added and washed with hexane twice. Into this flask, *N,N*-dimethylformamide (100 ml) was added and then a solution prepared by dissolving 4- 15 amino-1,1,1-trifluoro-3-buten-2-one (13.9 g, 100 mmol) and 3-methoxyacrylonitrile (8.30 g, 100 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (50 ml) was added dropwise under ice-cooling. After stirring the mixture at room temperature for 3 hours, the reaction mixture was poured into water 20 (500 ml). This mixture was acidified with concentrated hydrochloric acid under ice-cooling, the precipitate was collected by filtration and then washed with cold water. The obtained precipitate was dried under reduced pressure to obtain 8.20 g (yield 43.1%) of a mixture of compounds 25 (IIa) and (IIb).

(Reference Example 4)

3-[(4,4,4-Trifluoro-3-oxo-1-butenyl)amino]-2-propenenitrile

(Compounds IIa and IIb, Step E)

30 Sodium hydride (60% dispersion in mineral oil, 400 mg, 10 mmol) was charged and washed with hexane twice. Into this flask, *N,N*-dimethylformamide (15 ml) was added and a solution prepared by dissolving 4-amino-1,1,1-

89

trifluoro-3-buten-2-one (1.4 g, 10 mmol) and 3,3-dimethoxypropionitrile (1.15 g, 10 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (5 ml) was added dropwise under ice-cooling. After stirring the mixture at room temperature
5 for 4 hours, the reaction mixture was poured into water (50 ml). This mixture was acidified with concentrated hydrochloric acid and then extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with brine, dried over magnesium sulfate and then concentrated under reduced
10 pressure. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (a eluting solvent: hexane/ethyl acetate=3/1 to 1/1) to obtain 251 mg (yield 13.2%) of title compound (IIa) having a low polarity and 372 mg (yield 19.8%) of title compound (IIb) having a high polarity.

15

(Reference Example 5)

3-Cyano-4-trifluoromethylpyridine (Compound VIIb, Step F)

To a solution of 28% sodium methoxide (580 mg, 3.0 mmol), a solution prepared by dissolving 3-[(4,4,4-trifluoro-3-oxo-1-butenyl)amino]-2-propenenitrile (a
20 mixture of IIa and IIb; 380 mg, 2.0 mmol) in methanol (5 ml) was added at room temperature and then, the mixture was refluxed for 2 hours. The reaction solution was poured into water and extracted with ethyl acetate. The organic
25 layers were combined, washed with brine, dried over magnesium sulfate and then concentrated. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (a eluting solvent: hexane/ethyl acetate=3/1) to obtain 195 mg (yield 56.5%) of the title compound.

30

¹H-NMR spectrum (200 MHz, CD₃OD) δ (ppm)

9.11 (1H, s), 9.03 (1H, d, *J*=5.1Hz), 7.72 (1H, d, *J*=5.1Hz).

(Reference Example 6)

11-90

3-Cyano-4-trifluoromethylpyridine (Compound VIIb, Step F)

To a solution of 28% sodium methoxide (290 mg, 1.5 mmol), a solution prepared by dissolving 3-[(4,4,4-trifluoro-3-oxo-1-butenyl)amino]-2-propenenitrile (a low-polar compound IIa; 190 mg, 1.0 mmol) in methanol (2 ml) was added at room temperature and then, the mixture was refluxed for 2 hours. The reaction solution was poured into water and extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with brine, dried over magnesium sulfate and then concentrated. The resulting residue was purified by thin layer chromatography (a developing solvent: hexane/ethyl acetate=3/1) to obtain 71.0 mg (yield 41.5%) of the title compound.

(Reference Example 7)

3-Cyano-4-trifluoromethylpyridine (Compound VIIb, Step F)

To a solution of 28% sodium methoxide (290 mg, 1.5 mmol), a solution prepared by dissolving 3-[(4,4,4-trifluoro-3-oxo-1-butenyl)amino]-2-propenenitrile (a high-polar compound IIb; 190 mg, 1.0 mmol) in methanol (2 ml) was added at room temperature and then, the mixture was refluxed for 2 hours. The reaction solution was poured into water and extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with brine, dried over magnesium sulfate and then concentrated. The resulting residue was purified by thin layer chromatography (a developing solvent: hexane/ethyl acetate=3/1) to obtain 81.0 mg (yield 47.2%) of the title compound.

(Reference Example 8)

4-Trifluoromethylnicotinamide (Compound VIIC, Step F)

3-[(4,4,4-Trifluoro-3-oxo-1-butenyl)amino]-2-propenenitrile (a mixture of IIa and IIb; 1.90g, 10 mmol)

91

was dissolved in methanol (15 ml), and sodium hydroxide (600 mg, 15 mmol) was added. The mixture was heated under reflux for 6 hours. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified
5 by silica gel column chromatography (a eluting solvent: hexane/acetone =1/1) to obtain 1.25 g (yield 65.6%) of the title compound.

¹H-NMR spectrum (200 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm)
8.89 (1H, d, J=5.1Hz), 8.82 (1H, s), 8.18 (1H, brs), 7.85
10 (1H, brs), 7.81 (1H, d, J=5.1Hz).

(Reference Example 9)

4-Trifluoromethylnicotinamide (Compound VIIc, Step F)

3-[(4,4,4-Trifluoro-3-oxo-1-butenyl)amino]-2-
15 propenenitrile (a low-polar compound IIa; 1.90 g, 10 mmol) was dissolved in methanol (15 ml), and sodium hydroxide (600 mg, 15 mmol) was added. The mixture was heated under reflux for 6 hours. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified
20 by silica gel column chromatography (a eluting solvent: hexane/acetone =1/1) to obtain 1.25 g (yield 65.6%) of the title compound.

(Reference Example 10)

25 4-Trifluoromethylnicotinamide (Compound VIIc, Step F)

3-[(4,4,4-Trifluoro-3-oxo-1-butenyl)amino]-2-
propenenitrile (a high-polar compound IIb; 2.10 g, 11 mmol) was dissolved in methanol (15 ml), and sodium hydroxide (680 mg, 17 mmol) was added. The mixture was heated under
30 reflux for 6 hours. The reaction solution was concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (a eluting solvent: hexane/acetone =1/1) to obtain 1.26 g (yield 60.1%) of the

1292

title compound.

(Reference Example 11)

4-Trifluoromethylnicotinamide (Compound VIIc, Step F)

5 3-[(4,4,4-Trifluoro-3-oxo-1-butenyl)amino]-2-propenenitrile (a mixture of IIa and IIb; 1.90 g, 10 mmol) was dissolved in ethanol (15 ml), and sodium hydroxide (600 mg, 17 mmol) was added. The mixture was heated under reflux for 8 hours. The reaction solution was concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (a eluting solvent: hexane/acetone =1/1) to obtain 0.53 g (yield 26.5%) of the title compound.

15 (Reference Example 12)

4-Trifluoromethylnicotinamide (Compound VIIc, Step F)

 3-[(4,4,4-Trifluoro-3-oxo-1-butenyl)amino]-2-propenenitrile (a mixture of IIa and IIb; 1.90 g, 10 mmol) was dissolved in methanol (15 ml), and potassium hydroxide (990 mg, 15 mmol) was added. The mixture was heated under reflux for 6 hours. The reaction solution was concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (a eluting solvent: hexane/acetone =1/1) to obtain 1.03 g (yield 52.6%) of the title compound.

(Reference Example 13)

3-Cyano-4-trifluoromethylpyridine (Compound VIIb, Step F)

30 3-[(4,4,4-Trifluoro-3-oxo-1-butenyl)amino]-2-propenenitrile (a mixture of IIa and IIb; 1.90 g, 10 mmol) was dissolved in methanol (20 ml), and potassium carbonate (2.10 g, 15 mmol) was added. The mixture was heated under reflux for 2 hours. The reaction solution was concentrated

~~93~~

under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (a eluting solvent: hexane/ethyl acetate=3/1) to obtain 653 mg (yield 32.7%) of the title compound.

5

(Reference Example 14)

4-Trifluoromethylnicotinic acid (Compound VIII)

5 ml of 35% concentrated hydrochloric acid (10ml, 57 mmol) was added to 4-trifluoromethylnicotinamide (90 g, 10 mmol), and the mixture was heated under reflux for 5 hours. Water (50 ml) was added, and the mixture was adjusted to pH 3 using sodium carbonate, and then extracted with ethyl acetate twice. The organic layers were combined, dried over magnesium sulfate and then concentrated under reduced pressure to obtain 1.71 g (yield 89.7%) of the title compound.

¹H-NMR spectrum (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm)
14.07 (1H, brd.s), 9.08 (1H, s), 9.00 (1H, d, J=5.2Hz),
7.89 (1H, d, J=5.2Hz).

20

(Reference Example 15)

4-Trifluoromethylnicotinic acid (Compound VIII)

3-Cyano-4-trifluoromethylpyridine (11.47 g, 66.64 mmol) was suspended in ethylene glycol (76 ml) and 85% potassium hydroxide (13.20 g, 200 mol) was added. The mixture was stirred under heating at 20°C for 4 hours. The reaction solution was cooled to room temperature and then water (50 ml) and 4N hydrochloric acid (60 ml) were added. The resulting reaction mixture was extracted with ethyl acetate four times. The organic layers were combined, washed with saturated salt water, dried over magnesium sulfate, and then concentrated under reduced pressure to obtain 10.70g (yield 84.0%) of the title compound.

30

✓ 94

(Reference Example 16)

4-Trifluoromethylnicotinic acid (Compound VIII)

To a suspension of sodium hydride (60% dispersion in mineral oil, 0.40 g, 10 mmol) in 10 ml of tetrahydrofuran, a tetrahydrofuran (2 ml) solution of 4-amino-1,1,1-trifluoromethyl-3-buten-2-one (1.39 g, 10 mmol) and 3-methoxyacrylonitrile (0.83 g, 10 mmol) was gradually added under ice-cooling. The mixture was stirred at the same temperature for 20 minutes and then stirred at room temperature for 3 hours. To the reaction mixture, concentrated hydrochloric acid (1.2 ml) was added and then the solvent was removed under reduced pressure. Ethyl acetate was added to the resulting residue. The organic layer was washed with brine twice, dried over magnesium sulfate and then concentrated. The residue was dissolved in methanol (20 ml) and 28% sodium methoxide (1.93 g, 10.0 mmol) was added. The mixture was refluxed for 3 hours. After removing methanol under reduced pressure, an 8N aqueous sodium hydroxide solution (5 ml, 40.0 mmol) was added to the reaction solution. The reaction mixture was refluxed for 5 hours, then poured into water, and the aqueous layer was washed with diethyl ether. The aqueous layer was acidified with concentrated hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate twice. The obtained organic layer was washed with brine, dried over magnesium sulfate and then concentrated under reduced pressure to obtain 866 mg (yield 45.3%) of the title compound.

(Reference Example 17)

4-Trifluoromethylnicotinic acid chloride (Compound VIII)

4-Trifluoromethylnicotinic acid (50.09 g, 0.262 mol) was suspended in benzene (250 ml), and thionyl chloride

Handwritten signature and initials

(38.2 ml, 0.524 mol) and *N,N*-dimethylformamide (0.1 ml) were added. The mixture was refluxed for 3 hours. The reaction mixture was concentrated, and the residue was distilled under reduced pressure to obtain 49.45 g (yield 5 90.1%) of the title compound.

¹H-NMR spectrum (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm)
9.32 (1H, s), 9.03 (1H, d, J=5.2Hz), 7.71 (1H, d, J=5.2Hz).

(Reference Example 18)

10 3-[(4,4,4-Trifluoro-3-oxo-1-butenyl)amino]-2-propenenitrile
(Compounds IIa and IIb, Step E)

Sodium hydride (60% dispersion in mineral oil, 0.6 g, 15 mmol) was charged and washed with hexane twice. Into this flask, 1,3-dimethyl-2-imidazolydinone (20 ml) was
15 added and a solution prepared by dissolving 4-amino-1,1,1-trifluoro-3-buten-2-one (2.1 g, 15 mmol) and 3-methoxyacrylonitrile (1.2 g, 15 mmol) in 1,3-dimethyl-2-imidazolydinone (5 ml) was added dropwise under ice-cooling. After stirring the mixture at room temperature for 3 hours,
20 the reaction mixture was poured into water (200 ml). This mixture was acidified with concentrated hydrochloric acid under ice-cooling and then extracted with ethyl acetate. The obtained organic layers were washed with saturated brine, dried over magnesium sulfate and then concentrated
25 under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (a eluting solvent: hexane/ethyl acetate=3/1 to 2/1) to obtain 2.60 g (yield 92.0%) of a mixture of title compounds (IIa) and (IIb).

30 (Reference Example 19)

4-Trifluoromethyl nicotinate (Compound VIII)

To a solution of 28% sodium methoxide (193.0 g, 1.00 mol) in methanol (1.0 L), 4-amino-1,1,1-trifluoro-3-buten-

96

2-one (159.6 g, 0.84 mmol) was added. The mixture was refluxed for 3 hours. After removing methanol from the mixture under reduced pressure, 8 mol/L of an aqueous sodium hydroxide solution (420 ml, 3.36 mol) was added to the mixture. The mixture was refluxed for 4 hours. The resulting reaction mixture was poured into water, and the aqueous layer was washed with diethyl ether. The aqueous layer was acidified with concentrated hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate twice. The obtained organic layer was washed with brine, dried over magnesium sulfate and then concentrated under reduced pressure to obtain 112.8 g (yield 70.4%) of the title compound.

In the following Formulation Examples, the types and the proportions of the compounds and the adjuvants are not limited to these Examples and may be varied within wide ranges. In the following description, "%" means "% by mass".

Formulation Example 1 Emulsifiable Concentrate

To the compound (5%) in Example 6, xylene (42.5%) and dimethylsulfoxide (42.5%) were added and dissolved. Subsequently, a mixture (mixing ratio: 8/2, 10%) of polyoxyethylene castor oil ether and calcium alkylbenzenesulfonate was mixed thereto to prepare an emulsifiable concentrate. The emulsifiable concentrate was diluted with water and used as a spray.

Formulation Example 2 Wettable Powder

Into the compound (5%) in Example 6, kaolin (79%) and diatomaceous earth (10%) were mixed, and sodium lauryl

97

sulfate (3%) and sodium lignin sulfonate (3%) were further mixed. The mixture was finely pulverized to obtain a wettable powder. The wettable powder was diluted with water and used as a spray.

5

Formulation Example 3

Dust

To the compound (1%) in Example 6, a mixture (mixing ratio: 1/1, 99%) of talc and calcium carbonate was added and mixed. Then, the mixture was pulverized to prepare a dust. The dust was directly applied in use.

10

Formulation Example 4

Granules

The compound (2%) in Example 6 was mixed with bentonite fine powder (30%), talc (66%) and sodium lignin sulfonate (2%). Then, the mixture was kneaded until it was made uniform, while adding thereto water. Next, the kneaded product was formed into granules through a granulator. The formed granule was passed through a sizer, a dehydrator and a sieve to prepare a granule having a particle size of 0.6 to 1.0 mm. The granule was directly applied on a soil surface in use.

15

20

25 Formulation Example 5

Oil-based formuration

The compound (0.1%) in Example 6 was dissolved in illuminating kerosene to obtain 100% in total of an oil-based formuration.

30

Test Example 1

Insecticidal test for green peach aphid (*Myzus persicae*) (100 ppm)

98

Water (30 ml) was put into a beaker, and a leaf of Komatsuna (*Brassica var. rapa*) was placed within the beaker such that the stem was immersed in water. On the leaf of Komatsuna, five green peach aphids were released and
5 allowed to fertilize. Two days after the releasing, imagoes were removed and the number of larvae was counted.

A surfactant Newcol NE-710F (trademark, produced by Nippon Nyukazai Co., Ltd., 2%) was dissolved in aqueous acetone (95% aqueous solution, 98%) to prepare solution 1.
10 Next, a dispersant Gousenol GL05-S (trademark, produced by Nippon Nyukazai Co., Ltd., 0.2% aqueous solution, 0.2%) was dissolved in water (99.8%) to prepare solution 2.

To each of the compounds (8 mg) of the present invention, the above solution 1 (0.4 ml), the above
15 solution 2 (0.4 ml) and water (8 ml) were added. Further, the compounds of the present invention were each diluted with water so that the concentration of each compound was 100 ppm (as a spreading agent, Gramin S (trademark, produced by Sankyo Co., Ltd.) was added so as to have a
20 concentration of 0.01%).

The above chemical liquid (8 ml) was sprayed on the leaf of Komatsuna by use of a rotary spraying tower. The leaf of Komatsuna was put back in the beaker. Then, the beaker was placed in a thermostatic chamber of 25°C for 16
25 hours in the light and for 8 hours in the dark. 5 Days after the spraying, the number of dead insects was counted to calculate the mortality (%).

As a result, the compounds in Example 1 (Compound No. 1-2), Example 2 (Compound No. 1-51), Example 3 (Compound No. 1-21), Example 4 (Compound No. 1-1), Example 5 (Compound No. 1-3), Example 6 (Compound No. 1-5), Example 7 (Compound No. 1-16), Example 8 (Compound No. 1-17), Example 9 (Compound No. 1-18), Example 10 (Compound No. 1-19), Example 11

99

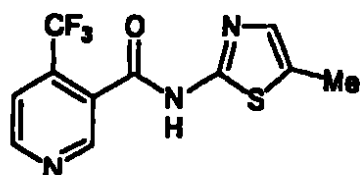
(Compound No. 1-20), Example 12 (Compound No. 1-25),
Example 13 (Compound No. 1-37), Example 14 (Compound No. 1-
41), Example 15 (Compound No. 1-43), Example 16 (Compound
No. 1-47), Example 18 (Compound No. 1-49), Example 19
5 (Compound No. 1-53), Example 20 (Compound No. 1-55),
Example 21 (Compound No. 2-2), Example 22 (Compound No. 1-
36), Example 23 (Compound No. 1-38), Example 24 (Compound
No. 1-40), Example 25 (Compound No. 1-42), Example 26
(Compound No. 1-56), Example 27 (Compound No. 1-57),
10 Example 28 (Compound No. 1-58), Example 29 (Compound No. 1-
59), Example 30 (Compound No. 1-60), Example 31 (Compound
No. 1-61), Example 32 (Compound No. 1-62), Example 33
(Compound No. 1-63), Example 34 (Compound No. 1-64),
Example 35 (Compound No. 1-65), Example 36 (Compound No. 1-
15 66), Example 37 (Compound No. 1-67), Example 38 (Compound
No. 1-68), Example 39 (Compound No. 1-69), Example 40
(Compound No. 1-70), Example 41 (Compound No. 1-71),
Example 42 (Compound No. 1-72), Example 43 (Compound No. 1-
73), Example 44 (Compound No. 1-74), Example 45 (Compound
20 No. 1-75), Example 46 (Compound No. 1-76), Example 47
(Compound No. 1-77), Example 48 (Compound No. 1-78),
Example 49 (Compound No. 1-79), Example 50 (Compound No. 1-
80), Example 51 (Compound No. 1-81), Example 52 (Compound
No. 1-82), Example 53 (Compound No. 1-83), Example 54
25 (Compound No. 1-84), Example 55 (Compound No. 1-85),
Example No. 56 (Compound No. 1-86), Example 57 (Compound No.
1-87), Example 58 (Compound No. 1-88), Example 59 (Compound
No. 1-89), Example 60 (Compound No. 1-90), Example 61
(Compound No. 1-91), Example 62 (Compound No. 1-92),
30 Example 63 (Compound No. 1-93), Example 64 (Compound No. 1-
94), Example 65 (Compound No. 1-95) and Example 66
(Compound No. 1-39) showed the mortality (%) of 95% or more.

10120

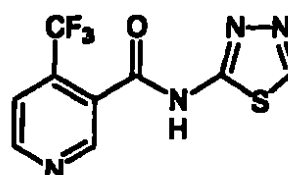
Test Example 2

Insecticidal test for green peach aphid (*Myzus persicae*)
(10 ppm and 3 ppm)

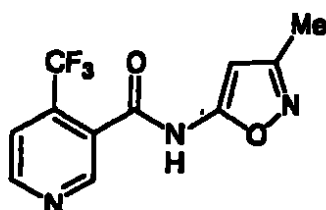
The test was carried out in the same manner as in
5 Test Example 1 except for setting the dilution
concentration to 10 ppm and 3 ppm. Incidentally,
Comparative Compound a and Comparative Compound b (Compound
No. 6) listed in Table 1 of Japanese Provisional Patent
Publication No. Hei 10-195072 were used as a comparison.



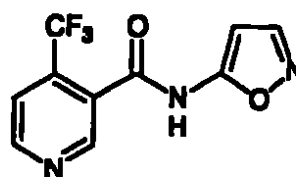
Comparative compound a



Comparative compound b



Example 1
Compound No. 1-2



Example 4
Compound No. 1-1

10

The results are shown in Table 3.
(Table 3)

102
pl

Insecticidal Test for Green Peach Aphid

Test No.	Test Compound	Mortality (%)	
		Chemical Concentration 10ppm of Spray	3ppm
1	Compound in Example 1 (Compound No. 1-2)	100	100
2	Compound in Example 4 (Compound No. 1-1)	100	100

3	Comparative Compound a	6	0
4	Comparative Compound b	0	0

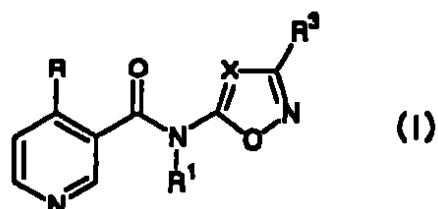
Industrial Applicability

- The *N*-heteroaryl-4-(haloalkyl)nicotinamide derivative of the present invention exhibits excellent
- 5 pesticidal activities against a wide range of pests such as hemipteran pest, lepidopteran pest, coleopteran pest, dipteran pest, hymenopteran pest, orthopteran pest, isopteran pest, thysanopteran pest, mites and plant-parastic nematodes pest.
- 10 Furthermore, by the present invention, compound (II) as an intermediate for the production of compounds useful as a starting material for producing pesticides or medicines can be inexpensively and simply produced in a high yield.

102
32

What is claimed is:

1. An *N*-heteroaryl-4-(haloalkyl)nicotinamide derivative represented by general formula (I):



- 5 [wherein R represents a C₁-C₆ alkyl group which may be substituted with a halogen atom; R¹ represents a hydrogen atom, a C₁-C₆ alkyl group which may be substituted with a substituent selected from the following substituent group A,
- 10 a C₂-C₆ alkenyl group or an acyl group; X represents a group represented by formula C-R², or a nitrogen atom; R² and R³ each independently represent a hydrogen atom, a halogen atom, a C₁-C₆ alkyl group which may be substituted with a substituent selected from the following substituent group A,
- 15 a C₃-C₇ cycloalkyl group, a C₂-C₆ alkenyl group, a C₃-C₇ cycloalkenyl group, a formyl group, a group represented by formula CH=NOR⁴ (wherein R⁴ is a hydrogen atom or a C₁-C₆ alkyl group), a cyano group, a phenyl group which may be substituted with a substituent selected from the following
- 20 substituent group B, a 5- or 6-membered heterocyclic group which may be substituted with a substituent selected from the following substituent group B (the heterocycle contains 1 to 3 hetero atoms, which are the same or different, selected from the group consisting of a nitrogen atom, an
- 25 oxygen atom and a sulfur atom, wherein the number of oxygen atoms and sulfur atoms is 0 or 1), a C₁-C₆ alkoxy group which may be substituted with a substituent selected from the following substituent group A, a C₁-C₆ alkylthio group or a phenoxy group which may be substituted with a

103

substituent selected from the following substituent group B; substituent group A is a group consisting of a halogen atom, a C₁-C₆ alkoxy group, a C₁-C₆ alkylthio group, a cyano group and a phenyl group; and substituent group B is a group consisting of a halogen atom, a C₁-C₆ alkyl group which may be substituted with a substituent selected from the above substituent group A, a C₁-C₆ alkoxy group which may be substituted with a substituent selected from the above substituent group A, a cyano group and a nitro group]; or a salt thereof.

2. The *N*-heteroaryl-4-(haloalkyl)nicotinamide derivative or a salt thereof as claimed in claim 1, wherein R is a trifluoromethyl group.

3. The *N*-heteroaryl-4-(haloalkyl)nicotinamide derivative or a salt thereof as claimed in claim 1 or 2, wherein R¹ is a hydrogen atom, a C₁-C₄ alkyl group which may be substituted (the substituent is a C₁-C₄ alkoxy group, a C₁-C₄ alkylthio group or a cyano group), a C₃-C₄ alkenyl group or a C₂-C₅ alkylcarbonyl group.

4. The *N*-heteroaryl-4-(haloalkyl)nicotinamide derivative or a salt thereof as claimed in claim 1 or 2, wherein R¹ is a hydrogen atom or a C₁-C₂ alkyl group which may be substituted (the substituent is a C₁-C₂ alkoxy group, a C₁-C₂ alkylthio group or a cyano group).

5. The *N*-heteroaryl-4-(haloalkyl)nicotinamide derivative or a salt thereof as claimed in claim 1 or 2, wherein R¹ is a hydrogen atom, a methyl group, a methoxymethyl group, an ethoxymethyl group or a cyanomethyl group.

6. The *N*-heteroaryl-4-(haloalkyl)nicotinamide derivative or a salt thereof as claimed in claim 1 or 2, wherein R^1 is a hydrogen atom.

5 7. The *N*-heteroaryl-4-(haloalkyl)nicotinamide derivative or a salt thereof as claimed in any one of claims 1 to 6, wherein X is a group represented by formula C- R^2 .

8. The *N*-heteroaryl-4-(haloalkyl)nicotinamide derivative
10 or a salt thereof as claimed in any one of claims 1 to 7,
wherein R^2 is a hydrogen atom, a fluorine atom, a chlorine
atom, a bromine atom, an iodine atom, a C_1 - C_4 alkyl group
which may be substituted (the substituent is a substituent
selected from the group consisting of a fluorine atom, a
15 chlorine atom, a C_1 - C_4 alkoxy group and a phenyl group), a
 C_3 - C_6 cycloalkyl group, a C_2 - C_4 alkenyl group, a C_3 - C_6
cycloalkenyl group, a phenyl group which may be substituted
{the substituent is a substituent selected from the group
consisting of a fluorine atom, a chlorine atom, a C_1 - C_4
20 alkyl group which may be substituted (the substituent is a
fluorine atom or a chlorine atom), a C_1 - C_4 alkoxy group
which may be substituted (the substituent is a fluorine
atom or a chlorine atom), a cyano group and a nitro group},
a 5- or 6-membered heterocyclic group which may be
25 substituted {the heterocycle contains 1 to 3 nitrogen atoms,
the substituent is a substituent selected from the group
consisting of a fluorine atom, a chlorine atom, a C_1 - C_4
alkyl group which may be substituted (the substituent is a
fluorine atom or a chlorine atom), a C_1 - C_4 alkoxy group
30 which may be substituted (the substituent is a fluorine
atom or a chlorine atom), a cyano group and a nitro group},
a C_1 - C_4 alkoxy group which may be substituted (the
substituent is a substituent selected from the group

105

consisting of a fluorine atom, a chlorine atom, a C₁-C₄ alkoxy group and a phenyl group), a C₁-C₄ alkylthio group or a phenoxy group which may be substituted (the substituent is a substituent selected from the group

- 5 consisting of a fluorine atom, a chlorine atom, a C₁-C₄ alkyl group which may be substituted (the substituent is a fluorine atom or a chlorine atom), a C₁-C₄ alkoxy group which may be substituted (the substituent is a fluorine atom or a chlorine atom), a cyano group and a nitro group).

10

9. The *N*-heteroaryl-4-(haloalkyl)nicotinamide derivative or a salt thereof as claimed in any one of claims 1 to 7, wherein R² is a hydrogen atom, a fluorine atom, a chlorine atom, a bromine atom, an iodine atom, a C₁-C₃ alkyl group

- 15 which may be substituted (the substituent is a C₁-C₃ alkoxy group), a C₃-C₅ cycloalkyl group, a C₃-C₄ alkenyl group, a phenyl group which may be substituted (the substituent is a substituent selected from the group consisting of a

fluorine atom, a chlorine atom, a C₁-C₃ alkyl group which

- 20 may be substituted with a fluorine atom, a C₁-C₃ alkoxy group which may be substituted with a fluorine atom, a cyano group and a nitro group), a pyridyl group which may be substituted (the substituent is a substituent selected from the group consisting of a fluorine atom, a chlorine

- 25 atom and a C₁-C₃ alkyl group), a pyrazolyl group which may be substituted (the substituent is a substituent selected from the group consisting of a fluorine atom, a chlorine atom and a C₁-C₃ alkyl group), a C₁-C₃ alkoxy group which

- 30 may be substituted with a fluorine atom, a C₁-C₃ alkylthio group or a phenoxy group which may be substituted (the substituent is a substituent selected from the group consisting of a fluorine atom, a chlorine atom, a C₁-C₃ alkyl group which may be substituted with a fluorine atom,

106

a C₁-C₃ alkoxy group which may be substituted with a fluorine atom, a cyano group and a nitro group).

10. The *N*-heteroaryl-4-(haloalkyl)nicotinamide derivative
5 or a salt thereof as claimed in any one of claims 1 to 7,
wherein R² is a hydrogen atom, a fluorine atom, a chlorine
atom, a bromine atom, a C₁-C₃ alkyl group, a cyclopropyl
group, an allyl group, a phenyl group, a pyridyl group, a
pyrazolyl group, a C₁-C₂ alkoxy group, a C₁-C₂ alkylthio
10 group or a phenoxy group.

11. The *N*-heteroaryl-4-(haloalkyl)nicotinamide derivative
or a salt thereof as claimed in any one of claims 1 to 7,
wherein R² is a hydrogen atom, a chlorine atom, a bromine
15 atom, a methyl group, an ethyl group or a methoxy group.

12. The *N*-heteroaryl-4-(haloalkyl)nicotinamide derivative
or a salt thereof as claimed in any one of claims 1 to 11,
wherein R³ is a hydrogen atom, a fluorine atom, a chlorine
20 atom, a bromine atom, a C₁-C₄ alkyl group which may be
substituted (the substituent is a C₁-C₄ alkoxy group), a C₃-
C₆ cycloalkyl group, a formyl group, a group represented by
formula CH=NOR^{4a} (wherein R^{4a} is a hydrogen atom or a C₁-C₄
alkyl group), a cyano group or a phenyl group which may be
25 substituted (the substituents are 1 to 3 substituents,
which are the same or different, selected from the group
consisting of a fluorine atom, a chlorine atom, a bromine
atom, a C₁-C₄ alkyl group which may be substituted (the
substituent is a fluorine atom or a chlorine atom), a C₁-C₄
30 alkoxy group, a cyano group and a nitro group.

13. The *N*-heteroaryl-4-(haloalkyl)nicotinamide derivative
or a salt thereof as claimed in any one of claims 1 to 11,

102

wherein R³ is a hydrogen atom, a fluorine atom, a chlorine atom, a C₁-C₂ alkyl group which may be substituted (the substituent is a C₁-C₂ alkoxy group), a C₃-C₅ cycloalkyl group or a phenyl group which may be substituted (the substituents are 1 to 3 substituents, which are the same or different, selected from the group consisting of a fluorine atom, a chlorine atom, a C₁-C₂ alkyl group which may be substituted (the substituent is a fluorine atom), a C₁-C₂ alkoxy group, a cyano group and a nitro group).

10

14. The *N*-heteroaryl-4-(haloalkyl)nicotinamide derivative or a salt thereof as claimed in any one of claims 1 to 11, wherein R³ is a hydrogen atom, a chlorine atom, a methyl group, a methoxymethyl group, a cyclopropyl group or a phenyl group.

15

15. The *N*-heteroaryl-4-(haloalkyl)nicotinamide derivative or a salt thereof as claimed in any one of claims 1 to 14, wherein R³ is a hydrogen atom or a methyl group.

20

16. The *N*-heteroaryl-4-(haloalkyl)nicotinamide derivative or a salt thereof as claimed in any one of claims 1 to 15, which is selected from the group consisting of *N*-(5-isoxazolyl)-4-(trifluoromethyl)nicotinamide,

25 *N*-(3-methyl-5-isoxazolyl)-4-(trifluoromethyl)nicotinamide, *N*-(4-chloro-5-isoxazolyl)-4-(trifluoromethyl)nicotinamide, *N*-(4-bromo-5-isoxazolyl)-4-(trifluoromethyl)nicotinamide, *N*-(4-methyl-5-isoxazolyl)-4-(trifluoromethyl)nicotinamide, *N*-(4-ethyl-5-isoxazolyl)-4-(trifluoromethyl)nicotinamide

30 and

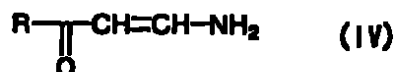
N-(4-methoxy-5-isoxazolyl)-4-(trifluoromethyl)nicotinamide.

17. A pesticide containing as an active component the *N*-

50108

heteroaryl-4-(haloalkyl)nicotinamide derivative or a salt thereof claimed in any one of claims 1 to 16.

18. A method for producing the N-heteroaryl-4-
5 (haloalkyl)nicotinamide derivative or a salt thereof claimed in claim 1, comprising reacting an amine compound represented by general formula (IV):



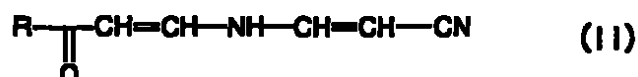
- [wherein R represents a C₁-C₆ alkyl group which may be
10 substituted with a halogen atom] with an acrylonitrile compound represented by general formula (V):



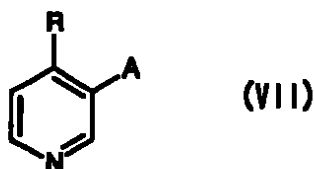
[wherein X^a represents a leaving group] or a propionitrile compound represented by general formula (VI):



- 15 [wherein R^a represents a hydrogen atom or a C₁-C₆ alkyl group] to produce a nitrile compound represented by general formula (II):

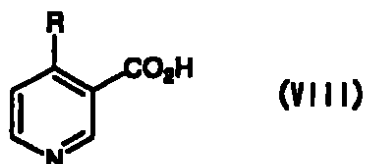


- 20 [wherein R represents the same meanings as defined above] or a salt thereof, adding a base to said nitrile compound or a salt thereof to produce a 4-substituted pyridine compound having a cyano group, a carbamoyl group or a carboxyl group at position 3, represented by general
25 formula (VII):

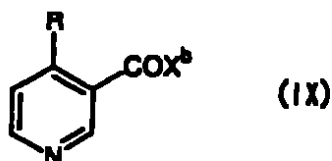


109
H.D.

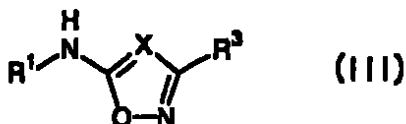
[wherein R represents the same meanings as defined above, and A represents a cyano group, a carbamoyl group or a carboxyl group], hydrolyzing said 4-substituted pyridine compound by adding thereto an acid or an alkali, if
5 necessary, to produce a carboxylic acid compound represented by general formula (VIII):



[wherein R represents the same meanings as defined above], reacting a halogenating agent with said carboxylic acid
10 compound to produce an acid halide compound represented by general formula (IX):



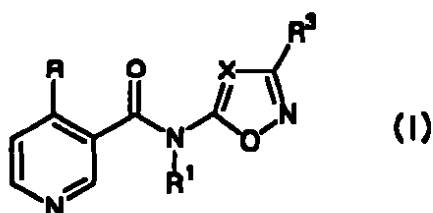
[wherein R represents the same meanings as defined above, and X^b represents a chlorine atom or a bromine atom], and
15 reacting an amino compound represented by general formula (III):



[wherein R¹ represents a hydrogen atom, a C₁-C₆ alkyl group which may be substituted with a substituent selected from
20 the following substituent group A, a C₂-C₆ alkenyl group or an acyl group; X represents a group represented by formula C-R², or a nitrogen atom; R² and R³ each independently represent a hydrogen atom, a halogen atom, a C₁-C₆ alkyl group which may be substituted with a substituent selected
25 from the following substituent group A, a C₃-C₇ cycloalkyl

110

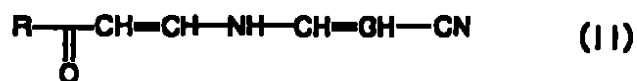
group, a C₂-C₆ alkenyl group, a C₃-C₇ cycloalkenyl group, a
formyl group, a group represented by formula CH=NOR⁴
(wherein R⁴ is a hydrogen atom or a C₁-C₆ alkyl group), a
5 substituent selected from the following substituent group B,
a 5- or 6-membered heterocyclic group which may be
substituted with a substituent selected from the following
substituent group B (the heterocycle contains 1 to 3 hetero
atoms, which are the same or different, selected from the
10 group consisting of a nitrogen atom, an oxygen atom and a
sulfur atom, wherein the number of oxygen atoms and sulfur
atoms is 0 or 1), a C₁-C₆ alkoxy group which may be
substituted with a substituent selected from the following
substituent group A, a C₁-C₆ alkylthio group or a phenoxy
15 group which may be substituted with a substituent selected
from the following substituent group B; substituent group A
is a group consisting of a halogen atom, a C₁-C₆ alkoxy
group, a C₁-C₆ alkylthio group, a cyano group and a phenyl
group; and substituent group B is a group consisting of a
20 halogen atom, a C₁-C₆ alkyl group which may be substituted
with a substituent selected from the above substituent
group A, a C₁-C₆ alkoxy group which may be substituted with
a substituent selected from the above substituent group A,
a cyano group and a nitro group] with said acid halide
25 compound, further followed by alkylation, alkenylation or
acylation, if necessary, to produce an *N*-heteroaryl-4-
(haloalkyl)nicotinamide derivative represented by general
formula (I):



111
H

[wherein R, X, R¹ and R³ represent the same meanings as defined above], or a salt thereof.

- 5 19. A nitrile compound represented by general formula (II):

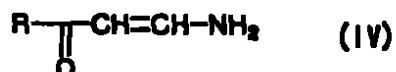


[wherein R represents a C₁-C₆ alkyl group which may be substituted with a halogen atom], or a salt thereof.

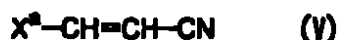
10

20. The nitrile compound or a salt thereof as claimed in claim 19, wherein R is a trifluoromethyl group.

21. A method for producing the nitrile compound or a salt thereof claimed in claim 19 or 20, comprising reacting an amine compound represented by general formula (IV):

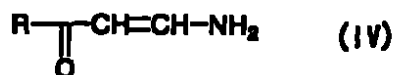


- [wherein R represents a C₁-C₆ alkyl group which may be substituted with a halogen atom] with an acrylonitrile compound represented by general formula (V):



[wherein X^a represents a leaving group].

22. A method for producing the nitrile compound or a salt thereof claimed in claim 19 or 20, comprising reacting an amine compound represented by general formula (IV):



[wherein R represents a C₁-C₆ alkyl group which may be

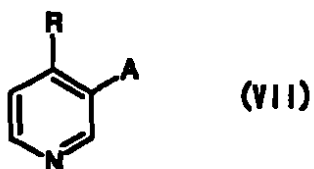
25

substituted with a halogen atom] with a propionitrile compound represented by general formula (VI):



[wherein R^a represents a hydrogen atom or a C₁-C₆ alkyl group].

23. A method for producing a 4-substituted pyridine compound having a cyano group, a carbamoyl group or a carboxyl group at position 3, represented by general formula (VII):

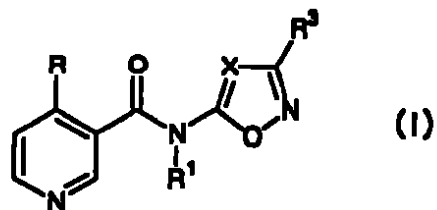


[wherein R represents a C₁-C₆ alkyl group which may be substituted with a halogen atom, and A represents a cyano group, a carbamoyl group or a carboxyl group] by adding a base to the nitrile compound or a salt thereof claimed in claim 19 or 20.

113

Abstract

An *N*-heteroaryl-4-(haloalkyl)nicotinamide derivative represented by formula (I):



[wherein R represents a C₁-C₆ haloalkyl group; R¹ represents a hydrogen atom, a C₁-C₆ alkyl group which may be substituted a C₂-C₆ alkenyl group or an acyl group; X represents a group represented by formula C-R², or a nitrogen atom; R² and R³ each independently represent a hydrogen atom, a halogen atom, a C₁-C₆ alkyl group which may be substituted, a C₃-C₇ cycloalkyl group, a C₂-C₆ alkenyl group, a C₃-C₇ cycloalkenyl group, a formyl group, a group represented by formula CH=NOR⁴, a cyano group, a phenyl group which may be substituted, a heterocyclic group which may be substituted, a C₁-C₆ alkoxy group which may be substituted, a C₁-C₆ alkylthio group or a phenoxy group]; or a salt thereof, a pesticide containing it as an active component, a method for producing it and intermediates thereof.

10

15

20

114

(13) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

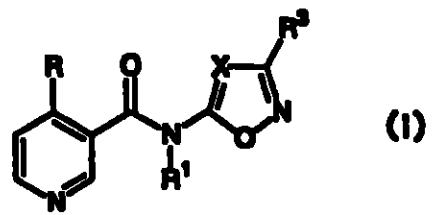
(43) Fecha de Publicación Internacional
30 de Mayo de 2003 (30.05.2003)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 03/044013 A1

- | | |
|---|---|
| <p>(51) Clasificación Internacional de Patentes: C07D 413/12, 213/79, 213/81, 213/84, C07C 253/30, 255/30, A01N 43/80, 43/863</p> <p>(21) Numero de Solicitud Internacional: PCT/JP02/12078</p> <p>(22) Fecha de Entrega Internacional: 19 de Noviembre de 2002 (19.11.2002)</p> <p>(25) Lenguaje de entrega: Japonés</p> <p>(26) Lenguaje de Publicación: Japonés</p> <p>(30) Fecha de Prioridad:
 2001-355561
 21 de Noviembre de 2001 (21.11.2001) JP
 2002-85193 11 de Marzo de 2002 (11.03.2002) JP</p> <p>(71) Solicitante: SANKYO COMPANY, LIMITED [JP/JP], Tokio (JP)</p> <p>(72) Inventores, e:</p> <p>(75) Inventores/solicitantes (para todos los estados designados excepto US): MIO, Shigeru [JP/JP]; Shiga (JP). OKUI, Hideaki [JP/JP]; Shiga (JP)</p> | <p>(74) Apoderado: OHNO, Akio y colaboradores, Tokio (JP)</p> <p>(81) Estados Designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FIM GB, GD, GE, GH, GM, HR, HY, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UAM UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.</p> <p>(84) Estados Designados (regional): patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Euroasática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Publicado:
 — con el informe de búsqueda.</p> <p><i>Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, referirse a las "Notas de Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparece al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta del PCT.</i></p> |
|---|---|

(54) Título: DERIVADOS DE LA N-HETEROARILNICOTINAMIDA



(57) Resumen: Los derivados de la N-heteroaril-4-(trifluorometil)nicotinamida representados por la formula general (I) o sales de los mismos; pesticidas que contienen los mismos como ingrediente activo; un proceso para la reducción de los mismos; e intermedios de los mismos: (I) donde R es C₁₋₆ haloalquilo;; R¹ es hidrógeno, opcionalmente sustituido por C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, o acilo; X es C-R² o nitrógeno; y R² y R³ son cada uno independientemente, hidrógeno, halógeno, opcionalmente sustituidos por C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₃₋₇ cicloalquenilo, formilo, CH=NOR⁴, clano, opcionalmente sustituidos por C1-6 alcoxi, C1-6 alquilito, u opcionalmente sustituidos por fenoxi.

115

DERIVADO DE N-HETEROARILNICOTINAMIDA**CAMPO DE LA INVENCION**

5 La presente invención se refiere a derivados de *N*-heteroaril-4-(halogenoalquil)nicotinamida específicos, sales de los mismos y plaguicidas que los contienen como un componente activo.

 Además, la presente invención se refiere a un método para producir los derivados de *N*-heteroaril-4-(halogenoalquil)nicotinamida e
10 intermediarios de los mismos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

 En años recientes, algunos insecticidas comercialmente
15 disponibles se restringen en su uso en vista de problemas de persistencia, acumulación y contaminación ambiental. Además, usando el mismo tipo de insecticidas durante un largo período, la generación de insectos plaga resistentes está creciendo convirtiéndose en un problema. Por lo tanto, se ha deseado desarrollar un insecticida que tenga una estructura novedosa, que
20 se considera que tiene un modo de acción diferente del de los insecticidas comercialmente disponibles.

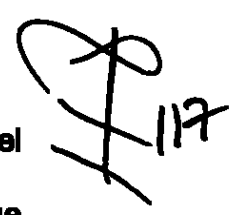
 Hasta ahora, como el derivado de *N*-heteroaril-4-(trifluorometil)nicotinamida, por ejemplo, la solicitud de patente provisional



japonesa No. Hei 10-195072 describe compuestos que tienen un grupo 2-tiazolilo o un grupo 1,3,4-tiadiazol como un grupo heteroarilo, y controladores de animales nocivos que los contienen como un componente activo. Sin embargo, estos compuestos son diferentes en el grupo heteroarilo de los de la
5 invención en esta solicitud, y además, son insuficientes en un efecto insecticida de los mismos.

Más aún, una 4-trifluorometilpiridina que tiene un grupo ciano, un grupo carbamoilo o un grupo carboxilo en la posición 3 es útil como un material de elaboración de plaguicidas o medicinas, y puede ser un
10 intermediario del derivado de *N*-heteroaril-4-(trifluorometil)nicotinamida.

Como un método de producción de este intermediario, convencionalmente se conocen: Journal of Medicinal Chemistry, vol. 10, 1967, pp. 149-154, solicitud de patente provisional japonesa No. Hei 6-321903, solicitud de patente provisional japonesa No. Hei 7-10841 y solicitud de
15 patente provisional japonesa No. 2000-38385, etc. Entre estos, el Journal of Medicinal Chemistry, vol. 10, 1967, pp. 149-154 describe que la 3-ciano-4-trifluorometilpiridina es un intermediario para la producción de un inhibidor de lipólisis producido al convertir un grupo ciano a un grupo tetrazolilo. Además, la solicitud de patente provisional japonesa No. Hei 6-321903, solicitud de
20 patente provisional japonesa No. Hei 7-10841 y la solicitud de patente provisional japonesa No. 2000-38385 describen que la 4-trifluorometilpiridina que tiene un grupo ciano o un grupo carbamoilo en la posición 3 es un intermediario para la producción de un controlador de animales nocivos.



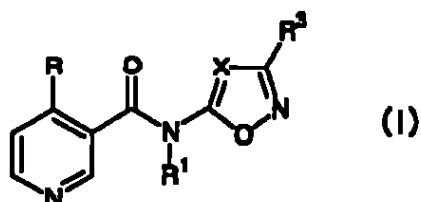
Sin embargo, los métodos anteriormente descritos tienen el problema de que el número de pasos es grande o está contenido un paso que tiene condiciones de reacción rigurosas; por lo tanto, se ha deseado desarrollar un método de producción más ventajoso desde el punto de vista industrial.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

Como resultado de investigaciones extensivas sobre un derivado de 4-(halogenoalquil)nicotinamida, los inventores de la presente han encontrado que un derivado de *N*-heteroaril-4-(halogenoalquil)nicotinamida específico tiene actividades insecticidas extremadamente excelentes contra varios tipos de insectos dañinos, y se ha logrado la presente invención.

Más aún, los inventores de la presente han encontrado un método novedoso para producir el derivado de *N*-heteroaril-4-(halogenoalquil)nicotinamida. En particular, los inventores de la presente han encontrado un método ventajoso desde el punto de vista industrial para producir a bajo costo y de manera sencilla en un alto rendimiento un compuesto de piridina 4-sustituida que tiene a grupo ciano, un grupo carbamoilo o un grupo carboxilo en la posición 3, que es el intermediario de producción. La presente invención se ha logrado con base en este hallazgo.

La presente invención provee un derivado de *N*-heteroaril-4-(halogenoalquil)nicotinamida representado por la fórmula general (I):



118

[en donde R representa un grupo alquilo de C₁-C₈ que puede ser sustituido
 5 con un átomo de halógeno; R¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo
 alquilo de C₁-C₈ que puede ser sustituido, un grupo alquenilo de C₂-C₈ o un
 grupo acilo; X representa un grupo representado por la fórmula C-R², o un
 átomo de nitrógeno; R² y R³ cada uno independientemente representa un
 10 átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C₁-C₈ que
 puede ser sustituido con un sustituyente seleccionado del siguiente grupo
 sustituyente A, un grupo cicloalquilo de C₃-C₇, un grupo alquenilo de C₂-C₈, un
 grupo cicloalquenilo de C₃-C₇, un grupo formilo, un grupo representado por la
 fórmula CH=NOR⁴ (en donde R⁴ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo
 de C₁-C₈), a grupo ciano, un grupo fenilo que puede ser sustituido con un
 15 sustituyente seleccionado del siguiente grupo sustituyente B, un grupo
 heterocíclico de 5 ó 6 miembros que puede ser sustituido con un sustituyente
 seleccionado del siguiente grupo sustituyente B (el heterociclo contiene 1 a 3
 heteroátomos, que son los mismos o diferentes, seleccionados del grupo que
 consiste de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de
 20 azufre, en donde el número de átomos de oxígeno y átomos de azufre es 0 ó
 1), un grupo alcoxi de C₁-C₈ que puede ser sustituido con un sustituyente
 seleccionado del siguiente grupo sustituyente A, un grupo alquiltio de C₁-C₈ o
 un grupo fenoxi que puede ser sustituido con un sustituyente seleccionado del



siguiente grupo sustituyente B; grupo sustituyente A es un grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo alcoxi de C₁-C₆, un grupo alquiltio de C₁-C₆, un grupo ciano y un grupo fenilo; y un grupo sustituyente B es un grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C₁-C₆ que puede ser sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo sustituyente A anterior, un grupo alcoxi de C₁-C₆ que puede ser sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo sustituyente A anterior, un grupo ciano y un grupo nitro]; o una sal del mismo; y un plaguicida que contiene el derivado de *N*-heteroaril-4-(halogenoalquil)nicotinamida o una sal del mismo como un componente activo.

En la presente invención, "un grupo alquilo de C₁-C₆" es un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. El grupo puede incluir, por ejemplo, un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *ter*-butilo, pentilo, 2-metilbutilo, 1-metilpentilo, neopentilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo o 1,1-dimetilbutilo, es preferiblemente un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono (un grupo alquilo de C₁-C₄), muy preferiblemente un grupo alquilo que tiene 1 ó 2 átomos de carbono (un grupo alquilo de C₁-C₂), y muy preferiblemente aún un grupo metilo.

En la presente invención, el "átomo de halógeno" incluye, por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo, y es preferiblemente un átomo de flúor, un átomo de cloro o un átomo de bromo. En R², un átomo de cloro o un átomo de bromo es más

2/120

preferido, y en otro sustituyente, un átomo de flúor o un átomo de cloro es más preferido. En R^3 , un átomo de cloro es aún más preferido y en otro sustituyente, un átomo de flúor es aún más preferido.

En la presente invención, el "grupo alquilo de C_1-C_6 que puede ser sustituido con un átomo de halógeno" es el "grupo alquilo de C_1-C_6 " que puede ser sustituido con los 1 a 5 "átomos de halógeno" que son los mismos o diferentes. El grupo es preferiblemente un grupo metilo que puede ser sustituido con 1 a 3 átomos de flúor y muy preferiblemente un grupo trifluorometilo.

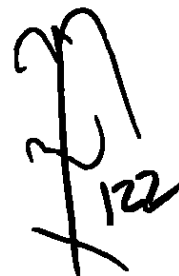
En la presente invención, el grupo "alcoxi de C_1-C_6 " es un grupo alcoxi de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. El grupo puede incluir, por ejemplo, un grupo metoxi, etoxi, isopropoxi, *ter*-butoxi o hexiloxi, preferiblemente un grupo alcoxi de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono (un grupo alcoxi de C_1-C_4), muy preferiblemente un grupo alcoxi de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 3 átomos de carbono (un grupo alcoxi de C_1-C_3), muy preferiblemente aún un grupo alcoxi de cadena recta que tiene 1 o 2 átomos de carbono (un grupo alcoxi de C_1-C_2), y en particular preferiblemente un grupo metoxi.

En la presente invención, el "grupo alquiltio de C_1-C_6 " es un grupo alquiltio de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. El grupo puede incluir, por ejemplo, un grupo metiltio, etiltio, isopropiltio, *ter*-butiltio o hexiltio, es preferiblemente un grupo alquiltio de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono (un grupo

alquiltio de C₁-C₄), muy preferiblemente un grupo alquiltio de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 3 átomos de carbono (un grupo alquiltio de C₁-C₃), muy preferiblemente un grupo alquiltio de cadena recta que tiene 1 o 2 átomos de carbono (un grupo alquiltio de C₁-C₂), y en particular preferiblemente un grupo metiltio.

En la presente invención, el "grupo alquilo de C₁-C₆ que puede ser sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo sustituyente A" es el "grupo alquilo de C₁-C₆" que puede ser sustituido con 1 a 5 sustituyentes, que son los mismos o diferentes, seleccionados del grupo que consiste del "átomo de halógeno", el "grupo alcoxi de C₁-C₆", el "grupo alquiltio de C₁-C₆", un grupo ciano y un grupo fenilo. Además del "grupo alquilo de C₁-C₆", el grupo puede incluir, por ejemplo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, chlorometilo, bromometilo, iodometilo, metoximetilo, metoxietilo, metoxipropilo, metoxibutilo, metoxipentilo, metoxihexilo, etoximetilo, etoxietilo, etoxipropilo, isopropoximetilo, isopropoxietilo, *ter*-butoximetilo, *ter*-butoxietilo, hexiloxihexilo, metiltiométilo, metiltioetilo, metiltiopropilo, metiltiobutilo, metiltiopentilo, metiltiohexilo, etiltiométilo, etiltioetilo, etiltiopropilo, isopropiltiométilo, isopropiltioetilo, *ter*-butiltiométilo, cianometilo, 2-cianoetilo, 3-cianopropilo, 4-cianobutilo, 5-cianopentilo, 6-cianohexilo, 1-cianoetilo, 1-cianopropilo, 1-cianoisopropilo o bencilo. En R¹, se prefiere el "grupo alquilo de C₁-C₄" que puede ser sustituido con el "grupo alcoxi de C₁-C₄", el "grupo alquiltio de C₁-C₄" o un grupo ciano, más preferido es el "grupo alquilo de C₁-C₂" que puede ser sustituido con el "grupo alcoxi de C₁-C₂", el "grupo alquiltio de C₁-C₂" o un

121



grupo ciano, y más preferido aún es un grupo metilo, un grupo metoximetilo, un grupo etoximetilo o un grupo cianometilo. En R^2 y R^3 , se prefiere el "grupo alquilo de C_1-C_4 " que puede ser sustituido con el "grupo alcoxi de C_1-C_4 ", más preferido es el "grupo alquilo de C_1-C_3 " que puede ser sustituido con el "grupo alcoxi de C_1-C_3 ", muy preferido aún es el "grupo alquilo de C_1-C_2 " que puede ser sustituido con el "grupo alcoxi de C_1-C_2 ", en particular se prefiere un grupo metilo o un grupo metoximetilo, y muy preferido es un grupo metilo. En otro sustituyente, se prefiere el "grupo alquilo de C_1-C_4 que puede ser sustituido con 1 a 3 sustituyentes, que son los mismos o diferentes, seleccionados del grupo que consiste de un átomo de flúor y un átomo de cloro, muy preferido es el "grupo alquilo de C_1-C_2 " que puede ser sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, y muy preferido aún es un grupo metilo o un grupo trifluorometilo.

En la presente invención, el "grupo alquenilo de C_2-C_6 " es un grupo alquenilo de cadena recta o ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono. El grupo puede incluir, por ejemplo, el grupo vinilo, 2-clorovinilo, 2-propenilo, 2-cloro-2-propenilo, 3-cloro-2-propenilo, 3,3-dicloro-2-propenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-metil-2-butenilo, 3-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 1-hexenilo o 5-hexenilo, preferiblemente un grupo alquenilo de cadena recta o ramificada que tiene de 2 a 4 átomos de carbono (un grupo alquenilo de C_2-C_4), muy preferiblemente un grupo alquenilo de a cadena recta o ramificada que tiene 3 o 4 átomos de carbono (un grupo alquenilo de C_3-C_4), y muy preferiblemente aún un grupo 2-propenilo.

24
123

En la presente invención, el "grupo acilo" puede incluir un grupo alquilcarbonilo que puede ser sustituido (el sustituyente es, por ejemplo, un átomo de halógeno o un grupo alcoxi inferior), un grupo alifático acilo tal como un grupo alquilcarbonilo insaturado, etc., un grupo arilcarbonilo que puede ser sustituido (el sustituyente es, por ejemplo, un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo nitro, un grupo alcoxycarbonilo inferior o un grupo arilo), un grupo alcoxycarbonilo inferior que puede ser sustituido (el sustituyente es, por ejemplo, un átomo de halógeno o un grupo tri-alquilsililo inferior), un grupo alqueniloxycarbonilo; un grupo aralquilo oxycarbonilo que puede ser sustituido (el sustituyente es, por ejemplo, un grupo alcoxi inferior o un grupo nitro), un grupo alcansulfonilo inferior que puede ser sustituido (el sustituyente es, por ejemplo, un átomo de halógeno o un grupo alcoxi inferior) y un grupo arilsulfonilo que puede ser sustituido (el sustituyente es, por ejemplo, un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo nitro, un grupo alcoxycarbonilo inferior o un grupo arilo), es preferiblemente un grupo acilo alifático, muy preferiblemente un grupo alquilcarbonilo de C_2-C_5 , y muy preferiblemente aún un grupo acetilo.

En la presente invención, el "grupo cicloalquilo de C_3-C_7 " es un grupo alquilo cíclico que tiene de 3 a 7 átomos de carbono. El grupo puede incluir, por ejemplo, a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo, es preferiblemente un grupo alquilo cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono (un grupo cicloalquilo de C_3-C_6), muy preferiblemente un grupo alquilo cíclico que tiene de 3 a 5 átomos de carbono (un grupo

cicloalquilo de C₃-C₅), y muy preferiblemente aún un grupo ciclopropilo.

En la presente invención, el "grupo cicloalquenilo de C₃-C₇" es un grupo alquenilo cíclico que tiene de 3 a 7 átomos de carbono. El grupo puede incluir, por ejemplo, un grupo ciclopropenilo, ciclobutenilo o
5 ciclohexenilo, es preferiblemente un grupo alquenilo cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono (un grupo cicloalquenilo de C₃-C₆), y muy preferiblemente un grupo ciclohexenilo.

En la presente invención, el "grupo alcoxi de C₁-C₆ que puede ser sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo sustituyente A" es el
10 "grupo alcoxi de C₁-C₆" que puede ser sustituido con 1 a 5 sustituyentes, que son los mismos o diferentes, seleccionados del grupo que consiste del "átomo de halógeno", el "grupo alcoxi de C₁-C₆", el "grupo alquiltio de C₁-C₆", un grupo ciano y un grupo fenilo. Además del "grupo alcoxi de C₁-C₆", el grupo puede incluir, por ejemplo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi,
15 pentafluoroetoxi, clorometoxi, bromometoxi, iodometoxi, metoximetoxi, metoxietoxi, metoxipropoxi, metoxibutoxi, metoxipentoxi, metoxihexiloxi, etoximetoxi, etoxietoxi, etoxipropoxi, isopropoximetoxi, isopropoxietoxi, *ter*-butoximetoxi, *ter*-butoxietoxi, hexiloxihexiloxi, metiltiommetoxi, metiltioetoxi, metiltiopropoxi, metiltiobutoxi, metiltiopentoxi, metiltiohexiloxi, etiltiommetoxi,
20 etiltioetoxi, etiltiopropoxi, isopropiltiommetoxi, isopropiltioetoxi, *ter*-butiltiommetoxi, cianometoxi, 2-cianoetoxi, 3-cianopropoxi, 4-cianobutoxi, 5-cianopentoxi, 6-cianohexiloxi, 1-cianoetoxi, 1-cianopropoxi, 1-cianoisopropiloxi o bencilooxi, es preferiblemente el "grupo alcoxi de C₁-C₄" que puede ser sustituido con 1 a 3

129

125

sustituyentes, que son los mismos o diferentes, seleccionados del grupo que consiste de un átomo de flúor y un átomo de cloro, muy preferiblemente el "grupo alcoxi de C₁-C₂" que puede ser sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, y muy preferiblemente aún un grupo metoxi o un grupo trifluorometoxi.

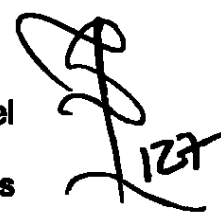
5 En la presente invención, el "grupo fenilo que puede ser sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo sustituyente B" es un grupo fenilo que puede ser sustituido con 1 a 5 sustituyentes, que son los mismos o diferentes, seleccionados del grupo que consiste del "átomo de halógeno", el grupo alquilo de "C₁-C₈ que puede ser sustituido con un
10 sustituyente seleccionado del grupo sustituyente A", el "grupo alcoxi de C₁-C₈ que puede ser sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo sustituyente A", un grupo ciano y un grupo nitro. En R², se prefiere un grupo fenilo que puede ser sustituido con 1-3 sustituyentes, que son los mismos o diferentes, seleccionados del grupo que consiste de un átomo de flúor, un
15 átomo de cloro, el "grupo alquilo de C₁-C₄" que puede ser sustituido (el sustituyente es un átomo de flúor o un átomo de cloro), el "grupo alcoxi de C₁-C₄" que puede ser sustituido (el sustituyente es un átomo de flúor o un átomo de cloro), un grupo ciano y un grupo nitro, más preferido es un grupo fenilo que puede ser sustituido con 1 a 3 sustituyentes, que son los mismos o
20 diferentes, seleccionados del grupo que consiste de un átomo de flúor, un átomo de cloro, el "grupo alquilo de C₁-C₃" que puede ser sustituido (el sustituyente es un átomo de flúor), el "grupo alcoxi de C₁-C₂" que puede ser sustituido (el sustituyente es un átomo de flúor), un grupo ciano y un grupo

126

nitro, y más preferido aún es un grupo fenilo. En otro sustituyente, se prefiere un grupo fenilo que puede ser sustituido con 1 a 3 sustituyentes, que son los mismos o diferentes, seleccionados del grupo que consiste de un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, el "grupo alquilo de C₁-C₄" que puede ser sustituido (el sustituyente es un átomo de flúor o un átomo de cloro), el "grupo alcoxi de C₁-C₄", un grupo ciano y un grupo nitro, más preferido es un grupo fenilo que puede ser sustituido con 1 a 3 sustituyentes, que son los mismos o diferentes, seleccionados del grupo que consiste de un átomo de flúor, un átomo de cloro, el "grupo alquilo de C₁-C₂" que puede ser sustituido (el sustituyente es un átomo de flúor), "grupo alcoxi de C₁-C₂", un grupo ciano y un grupo nitro, y más preferido aún es un grupo fenilo.

En la presente invención, el "grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros (el heterociclo contiene 1 a 3 heteroátomos, que son los mismos o diferentes, seleccionados del grupo que consiste de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, en donde el número de átomos de oxígeno y átomos de azufre es 0 o 1)" puede incluir, por ejemplo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pyrazinilo, triazinilo, pirrolilo, furilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo o tiadiazolilo, preferiblemente un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros en el cual los heteroátomos en el anillo son 1 a 3 átomos de nitrógeno {grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros (el heterociclo contiene 1 a 3 átomos de nitrógeno)}, y muy preferiblemente un grupo piridilo o a un grupo pirazolilo.

En la presente invención, el "grupo heterocíclico de 5 ó 6



miembros que puede ser sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo sustituyente B (el heterociclo contiene 1 a 3 hetero-atoms, que son los mismos o diferentes, seleccionados del grupo que consiste de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, en donde el número de átomos de oxígeno y átomos de azufre es 0 o 1)" es el "grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros (el heterociclo contiene 1 a 3 hetero-atoms, que son los mismos o diferentes, seleccionados del grupo que consiste de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, en donde el número de átomos de oxígeno y átomos de azufre es 0 o 1)" que puede ser sustituido con 1 a 4 sustituyentes, que son los mismos o diferentes, seleccionados del grupo que consiste del "átomo de halógeno", el "grupo alquilo de C₁-C₆ que puede ser sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo sustituyente A", el "grupo alcoxi de C₁-C₆ que puede ser sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo sustituyente A", un grupo ciano o un grupo nitro, preferiblemente el grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros (el heterociclo contiene 1 a 3 átomos de nitrógeno) que puede ser sustituido con 1 a 3 sustituyentes, que son los mismos o diferentes, seleccionados del grupo que consiste de un átomo de flúor, un átomo de cloro, el "grupo alquilo de C₁-C₄" que puede ser sustituido (el sustituyente es un átomo de flúor o un átomo de cloro), el "grupo alcoxi de C₁-C₄" que puede ser sustituido (el sustituyente es un átomo de flúor o un átomo de cloro), un grupo ciano y un grupo nitro, muy preferiblemente un grupo piridilo o un grupo pirazolilo que puede ser sustituido con 1 ó 2 sustituyentes, que son los mismos o diferentes, seleccionados del

9
25
128

grupo que consiste de un átomo de flúor, un átomo de cloro y el grupo alquilo de C₁-C₃, y muy preferiblemente aún un grupo piridilo o a un grupo pirazolilo.

En la presente invención, el "grupo fenoxi que puede ser sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo sustituyente B" es un grupo fenoxi que puede ser sustituido con 1 a 5 sustituyentes, que son los mismos o diferentes, seleccionados del grupo que consiste del "átomo de halógeno", el "grupo alquilo de C₁-C₈ que puede ser sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo sustituyente A", el "grupo alcoxi de C₁-C₈ que puede ser sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo sustituyente A", un grupo ciano y un grupo nitro, preferiblemente un grupo fenoxi que puede ser sustituido con 1 a 3 sustituyentes, que son los mismos o diferentes, seleccionados del grupo que consiste de un átomo de flúor, un átomo de cloro, el "grupo alquilo de C₁-C₄" que puede ser sustituido (el sustituyente es un átomo de flúor o un átomo de cloro), el "grupo alcoxi de C₁-C₄" que puede ser sustituido (el sustituyente es un átomo de flúor o un átomo de cloro), un grupo ciano y un grupo nitro, muy preferiblemente un grupo fenoxi que puede ser sustituido con 1 a 3 sustituyentes, que son los mismos o diferentes, seleccionados del grupo que consiste de un átomo de flúor, un átomo de cloro, el "grupo alquilo de C₁-C₃" que puede ser sustituido (el sustituyente es un átomo de flúor), el "grupo alcoxi de C₁-C₂" que puede ser sustituido (el sustituyente es un átomo de flúor), un grupo ciano y un grupo nitro, y muy preferiblemente aún un grupo fenoxi.

(1) En la presente invención, R es preferiblemente un grupo



trifluorometilo.

(2) En la presente invención, R^1 es preferiblemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C_1-C_4 que puede ser sustituido (el sustituyente es el grupo alcoxi de C_1-C_4 , alquiltio de C_1-C_4 o ciano), un grupo alquenilo de C_3-C_4 o un grupo alquilcarbonilo de C_2-C_5 , muy preferiblemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_1-C_2 que puede ser sustituido (el sustituyente es el grupo alcoxi de C_1-C_2 , alquiltio de C_1-C_2 o ciano), muy preferiblemente aún un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo metoximetilo, un grupo etoximetilo o un grupo cianometilo, y en particular preferiblemente un átomo de hidrógeno.

(3) En la presente invención, X es preferiblemente un grupo representado por la fórmula $C-R^2$.

(4) En la presente invención, R^2 es preferiblemente un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo alquilo de C_1-C_4 que puede ser sustituido (el sustituyente es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un átomo de flúor, un átomo de cloro, a grupo alcoxi de C_1-C_4 y un grupo fenilo), un grupo cicloalquilo de C_3-C_6 , un grupo alquenilo de C_2-C_4 , un grupo cicloalquenilo de C_3-C_6 , un grupo fenilo que puede ser sustituido (el sustituyente es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo alquilo de C_1-C_4 que puede ser sustituido (el sustituyente es un átomo de flúor o un átomo de cloro), un grupo alcoxi de C_1-C_4 que puede ser sustituido (el sustituyente es un átomo de flúor

130
137

o un átomo de cloro), un grupo ciano y un grupo nitro}, un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que puede ser sustituido {el heterociclo contiene 1 a 3 átomos de nitrógeno, el sustituyente es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo alquilo

5 de C₁-C₄ que puede ser sustituido (el sustituyente es un átomo de flúor o un átomo de cloro), un grupo alcoxi de C₁-C₄ que puede ser sustituido (el sustituyente es un átomo de flúor o un átomo de cloro), un grupo ciano y un grupo nitro}, un grupo alcoxi de C₁-C₄ que puede ser sustituido (el sustituyente es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un átomo de flúor,

10 un átomo de cloro, un grupo alcoxi de C₁-C₄ y un grupo fenilo), un grupo alquiltio de C₁-C₄ o un grupo fenoxi que puede ser sustituido {el sustituyente es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo alquilo de C₁-C₄ que puede ser sustituido (el sustituyente es un átomo de flúor o un átomo de cloro), un grupo alcoxi de C₁-

15 C₄ que puede ser sustituido (el sustituyente es un átomo de flúor o un átomo de cloro), un grupo ciano y un grupo nitro}, muy preferiblemente un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo alquilo de C₁-C₃ que puede ser sustituido (el sustituyente es un grupo alcoxi de C₁-C₃), un grupo cicloalquilo de C₃-C₅, un

20 grupo alquenilo de C₃-C₄, un grupo fenilo que puede ser sustituido (el sustituyente es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo alquilo de C₁-C₃ que puede ser sustituido con un átomo de flúor, un grupo alcoxi de C₁-C₃ que puede ser

131

sustituido con un átomo de flúor, un grupo ciano y un grupo nítro), un grupo piridilo que puede ser sustituido (el sustituyente es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un átomo de flúor, un átomo de cloro y un grupo alquilo de C₁-C₃), un grupo pirazolilo que puede ser sustituido (el sustituyente es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un átomo de flúor, un átomo de cloro y un grupo alquilo de C₁-C₃), un grupo alcoxi de C₁-C₃ que puede ser sustituido con un átomo de flúor, un grupo alquiltio de C₁-C₃ o un grupo fenoxi que puede ser sustituido (el sustituyente es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo alquilo de C₁-C₃ que puede ser sustituido con un átomo de flúor, un grupo alcoxi de C₁-C₃ que puede ser sustituido con un átomo de flúor, un grupo ciano y un grupo nítro), muy preferiblemente aún un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo alquilo de C₁-C₃, un grupo ciclopropilo, un grupo alilo, un grupo fenilo, un grupo piridilo, un grupo pirazolilo, un grupo alcoxi de C₁-C₂, un grupo alquiltio de C₁-C₂ o un grupo fenoxi, y en particular preferiblemente un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo metoxi.

(5) En la presente invención, R³ es preferiblemente un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo alquilo de C₁-C₄ que puede ser sustituido (el sustituyente es un grupo alcoxi de C₁-C₄), un grupo cicloalquilo de C₃-C₆, un grupo formilo, un grupo representado por la fórmula CH=NOR^{4a} (en donde R^{4a} es un átomo de

32

hidrógeno o un grupo alquilo de C₁-C₄), un grupo ciano o un grupo fenilo que puede ser sustituido {los sustituyentes son 1 a 3 sustituyentes, que son los mismos o diferentes, seleccionados del grupo que consiste de un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo alquilo de C₁-C₄ que
5 puede ser sustituido (el sustituyente es un átomo de flúor o un átomo de cloro), un grupo alcoxi de C₁-C₄, un grupo ciano y un grupo nitro, muy preferiblemente un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo alquilo de C₁-C₂ que puede ser sustituido (el sustituyente es un grupo alcoxi de C₁-C₂), un grupo cicloalquilo de C₃-C₅ o un grupo fenilo que
10 puede ser sustituido {los sustituyentes son 1 a 3 sustituyentes, que son los mismos o diferentes, seleccionados del grupo que consiste de un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo alquilo de C₁-C₂ que puede ser sustituido (el sustituyente es un átomo de flúor), un grupo alcoxi de C₁-C₂, un grupo ciano y un grupo nitro}, muy preferiblemente aún un átomo de hidrógeno, un átomo de
15 cloro, un grupo metilo, un grupo metoximetilo, un grupo ciclopropilo o un grupo fenilo, y en particular preferiblemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

El derivado de 4-(halogenoalquil)nicotinamida de la presente invención es preferiblemente un compuesto en el cual:

20 (a1) R es un grupo trifluorometilo,

(a2) R¹ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C₁-C₄ que puede ser sustituido (el sustituyente es un grupo alcoxi de C₁-C₄, un grupo alquiltio de C₁-C₄ o un grupo ciano), un grupo alquenilo de C₃-C₄ o un grupo

133
[Handwritten signature]

alquilcarbonilo de C_2-C_5 .

(a3) X es un grupo representado por la fórmula $C-R^2$,

(a4) R^2 es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo alquilo de C_1-C_4 que puede ser sustituido (el sustituyente es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo alcoxi de C_1-C_4 y un grupo fenilo), un grupo cicloalquilo de C_3-C_6 , un grupo alquenilo de C_2-C_4 , un grupo cicloalquenilo de C_3-C_6 , un grupo fenilo que puede ser sustituido (el sustituyente es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo alquilo de C_1-C_4 que puede ser sustituido (el sustituyente es un átomo de flúor o un átomo de cloro), un grupo alcoxi de C_1-C_4 que puede ser sustituido (el sustituyente es un átomo de flúor o un átomo de cloro), un grupo ciano y un grupo nitro), un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que puede ser sustituido (el heterociclo contiene 1 a 3 átomos de nitrógeno, y el sustituyente es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo alquilo de C_1-C_4 que puede ser sustituido (el sustituyente es un átomo de flúor o un átomo de cloro), un grupo alcoxi de C_1-C_4 que puede ser sustituido (el sustituyente es un átomo de flúor o un átomo de cloro), un grupo ciano y un grupo nitro), un grupo alcoxi de C_1-C_4 que puede ser sustituido (el sustituyente es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo alcoxi de C_1-C_4 y un grupo fenilo), un grupo alquiltio de C_1-C_4 o un grupo fenoxi que puede ser sustituido (el

134

sustituyente es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo alquilo de C₁-C₄ que puede ser sustituido (el sustituyente es un átomo de flúor o un átomo de cloro), un grupo alcoxi de C₁-C₄ que puede ser sustituido (el sustituyente es un átomo de flúor o un átomo de cloro), un grupo ciano y un grupo nitro}, y

(a5) R³ es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo alquilo de C₁-C₄ que puede ser sustituido (el sustituyente es un grupo alcoxi de C₁-C₄), un grupo cicloalquilo de C₃-C₆, un grupo formilo, un grupo representado por la fórmula CH=NOR^{4a} (en donde R^{4a} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁-C₄), un grupo ciano o un grupo fenilo que puede ser sustituido {los sustituyentes son 1-3 sustituyentes, que son los mismos o diferentes, seleccionados del grupo que consiste de un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo alquilo de C₁-C₄ que puede ser sustituido (el sustituyente es un átomo de flúor o un átomo de cloro), un grupo alcoxi de C₁-C₄, un grupo ciano y un grupo nitro},

muy preferiblemente un compuesto en el cual:

(b1) R es un grupo trifluorometilo,

(b2) R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁-C₂ que puede ser sustituido (el sustituyente es un grupo alcoxi de C₁-C₂, alquiltio de C₁-C₂ o ciano),

(b3) X es un grupo representado por la fórmula C-R²,

(b4) R² es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo

136 135

de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo alquilo de C₁-C₃ que puede ser sustituido (el sustituyente es un grupo alcoxi de C₁-C₃), un grupo cicloalquilo de C₃-C₅, un grupo alquenilo de C₃-C₄, un grupo fenilo que puede ser sustituido (el sustituyente es un sustituyente seleccionado del grupo

5 que consiste de un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo alquilo de C₁-C₃ que puede ser sustituido con un átomo de flúor, un grupo alcoxi de C₁-C₃ que puede ser sustituido con un átomo de flúor, un grupo ciano y un grupo nitro), un grupo piridilo que puede ser sustituido (el sustituyente es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un átomo de flúor, un

10 átomo de cloro y un grupo alquilo de C₁-C₃), un grupo pirazolilo que puede ser sustituido (el sustituyente es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un átomo de flúor, un átomo de cloro y un grupo alquilo de C₁-C₃), un grupo alcoxi de C₁-C₃ que puede ser sustituido con un átomo de flúor, un grupo alquiltio de C₁-C₃ o un grupo fenoxi que puede ser sustituido (el

15 sustituyente es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo alquilo de C₁-C₃ que puede ser sustituido con un átomo de flúor, un grupo alcoxi de C₁-C₃ que puede ser sustituido con un átomo de flúor, un grupo ciano y un grupo nitro), y

(b5) R³ es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo

20 de cloro, un grupo alquilo de C₁-C₂ que puede ser sustituido (el sustituyente es un grupo alcoxi de C₁-C₂), un grupo cicloalquilo de C₃-C₅ o un grupo fenilo que puede ser sustituido {los sustituyentes son 1 a 3 sustituyentes, que son los mismos o diferentes, seleccionados del grupo que consiste de un átomo de

flúor, un átomo de cloro, un grupo alquilo de C₁-C₂ que puede ser sustituido (el sustituyente es un átomo de flúor), un grupo alcoxi de C₁-C₂, un grupo ciano y un grupo nítro},

muy preferiblemente aún un compuesto en el cual:

5 (c1) R es un grupo trifluorometilo,

(c2) R¹ es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo metoximetilo, un grupo etoximetilo o un grupo cianometilo,

(c3) X es un grupo representado por la fórmula C-R²,

10 (c4) R² es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo alquilo de C₁-C₃, un grupo ciclopropilo, un grupo alilo, un grupo fenilo, un grupo piridilo, a un grupo pirazolilo, un grupo alcoxi de C₁-C₂, un grupo alquiltio de C₁-C₂ o un grupo fenoxi, y

(c5) R³ es un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un grupo metilo, un grupo metoximetilo, un grupo ciclopropilo o un grupo fenilo,

15 en particular preferiblemente un compuesto en el cual:

(d1) R es un grupo trifluorometilo,

(d2) R¹ es un átomo de hidrógeno,

(d3) X es un grupo representado por la fórmula C-R²,

20 (d4) R² is un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo metoxi, y

(d5) R³ es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, y

muy preferiblemente (e) N-(5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)-nicotinamida,



- N*-(3-metil-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida,**
***N*-(4-cloro-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida,**
***N*-(4-bromo-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida,**
***N*-(4-metil-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida,**
 5 ***N*-(4-etil-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida o**
 ***N*-(4-metoxi-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida.**

El derivado de *N*-heteroaril-4-(halogenoalquil)nicotinamida de la presente invención puede formar una sal con una sustancia ácida o una sustancia básica. Por ejemplo, cuando un protón dissociable está presente en
 10 una molécula, se pueden formar sales de metal alcalino, sales de metal alcalinotérreo o sales de amonio. Además, como sales con sustancias ácidas, se pueden formar sales tales como sulfato, clorhidrato, nitrato y fosfato. Estas sales se incluyen en la presente invención siempre que se puedan usar como un insecticida para agricultura y horticultura.

15 En la presente invención, las "sales de metal alcalino" pueden incluir, por ejemplo, sales de sodio, sales de potasio o sales de litio y son preferiblemente sales de sodio o sales de potasio.

 En la presente invención, las "sales de metal alcalinotérreo" pueden incluir, por ejemplo, sales de calcio o sales de magnesio y son
 20 preferiblemente sales de calcio.

 Los solvatos (preferiblemente hidratos) del derivado de *N*-heteroaril-4-(halogenoalquil)nicotinamida de la presente invención también se incluyen en la presente invención.

138
6/3/13

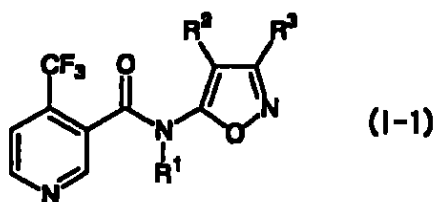
En el derivado de *N*-heteroaril-4-(halogenoalquil)-nicotinamida de la presente invención, también se incluyen compuestos que tienen un carbono asimétrico. En este caso, la presente invención incluye un tipo de sustancia óptimamente activa y una mezcla de varios tipos de sustancias óptimamente activas en cualquier relación.

Los compuestos representativos de la presente invención se ilustran a manera de ejemplo en los siguientes cuadros 1 y 2; sin embargo, la presente invención no se limita a estos compuestos.

En los siguientes cuadros, "Me" representa un grupo metilo, "Et" representa un grupo etilo, "Pr" representa un grupo propilo, "iPr" representa un grupo isopropilo, "cPr" representa un grupo ciclopropilo, "Bu" representa un grupo butilo, "Pent" representa un grupo pentilo, "Hex" representa un grupo hexilo, "Ph" representa un grupo fenilo, "4-CF₃-Ph" representa un grupo 4-trifluorometilfenilo, "CHO" representa un grupo formilo, "Ac" representa un grupo acetilo, "4-CF₃-Pi-3-ilo" representa un grupo 4-trifluorometil-3-piridilo, "iBu" representa un grupo isobutilo, "cBu" representa un grupo ciclobutilo, "cPent" representa un grupo ciclopentilo, "cHex-1-en-1-ilo" representa un grupo 1-ciclohexenilo y "1-Pyza" representa un grupo 1-pirazolilo, respectivamente.

CUADRO 1

139



5

10

15

20

Compuesto No.	R ¹	R ²	R ³
1-1	H	H	H
1-2	H	H	Me
1-3	H	H	Et
1-4	H	H	Pr
1-5	H	H	iPr
1-6	H	H	cPr
1-7	H	H	Bu
1-8	H	H	Pent
1-9	H	H	Hex
1-10	H	H	Ph
1-11	H	H	4-Me-Ph
1-12	H	H	4-Cl-Ph
1-13	H	H	4-OMe-Ph
1-14	H	H	4-CN-Ph
1-15	H	H	4-CF ₃ -Ph
1-16	H	H	CHO
1-17	H	H	CH=N-OH
1-18	H	H	CN
1-19	H	H	CH ₂ OMe
1-20	H	Cl	H

5	1-21	H	Cl	Me
	1-22	H	Cl	Et
	1-23	H	Cl	Pr
	1-24	H	Cl	iPr
	1-25	H	Cl	cPr
10	1-26	H	Cl	Bu
	1-27	H	Cl	Pent
	1-28	H	Cl	Hex
	1-29	H	Cl	Ph
	1-30	H	Cl	4-Me-Ph
	1-31	H	Cl	4-Cl-Ph
	1-32	H	Cl	4-OMe-Ph
	1-33	H	Cl	4-CN-Ph
	1-34	H	Cl	4-CF ₃ -Ph
	1-35	H	Cl	CH=N-OH
15	1-36	H	Cl	CN
	1-37	H	Cl	CH ₂ OMe
	1-38	H	F	H
	1-39	H	F	Me
	1-40	H	Br	H
20	1-41	H	Br	Me
	1-42	H	I	H
	1-43	H	I	Me
	1-44	H	CN	H
	1-45	H	CN	Me
	1-46	Me	H	H
	1-47	Me	H	Me

5	1-48	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	H	H
	1-49	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	H	Me
	1-50	CH_2OEt	H	H
	1-51	CH_2OEt	H	Me
	1-52	CH_2CN	H	H
10	1-53	CH_2CN	H	Me
	1-54	CH_2SMe	H	H
	1-55	CH_2SMe	H	Me
	1-56	H	H	$\text{CH}(\text{OEt})_2$
	1-57	Ac	H	Me
15	1-58	H	H	$\text{CH}=\text{N}-\text{OMe}$
	1-59	H	H	CO_2Et
	1-60	$\text{CO}(4-\text{CF}_3-\text{Pi}-3-\text{il})$	H	H
	1-61	CH_2OEt	I	H
	1-62	H	Me	H
20	1-63	H	Me	Me
	1-64	H	Et	H
	1-65	H	Pr	H
	1-66	H	iPr	H
	1-67	H	cPr	H
20	1-68	H	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	H
	1-69	H	Bu	H
	1-70	H	iBu	H
	1-71	H	cBu	H
	1-72	H	cPent	H
	1-73	H	Hex	H
	1-74	$\text{CO}(4-\text{CF}_3-\text{Pi}-3-\text{il})$	Hex	H

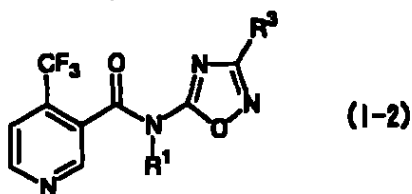
141



5	1-75	H	CH ₂ Ph	H
	1-76	H	CH ₂ CH ₂ Ph	H
	1-77	H	OMe	H
	1-78	H	OMe	CH ₂ OMe
	1-79	H	SMe	H
	1-80	CO (4-CF ₃ -Pi-3-il)	SMe	H
	1-81	H	OPh	H
	1-82	CO (4-CF ₃ -Pi-3-il)	OPh	H
	1-83	H	Ph	H
	1-84	H	4-Me-Ph	H
10	1-85	H	4-OMe-Ph	H
	1-86	H	4-Cl-Ph	H
	1-87	H	4-CF ₃ -Ph	H
	1-88	H	4-OCF ₃ -Ph	H
	1-89	H	3-Pi	H
15	1-90	H	Cl	CH=N-OMe
	1-91	H	Ph	Me
	1-92	H	cHex-1-en-1-ilo	H
	1-93	H	CH ₂ OMe	H
	1-94	H	1-Piza	H
	1-95	H	cHex	H

143

CUADR 2



5

10

15

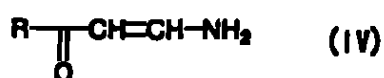
Compuesto No.	R ¹	R ²
2-1	H	H
2-2	H	Me
2-3	H	Et
2-4	H	Pr
2-5	H	iPr
2-6	H	cPr
2-7	H	Bu
2-8	H	Pent
2-9	H	Hex
2-10	H	Ph
2-11	H	4-Me-Ph
2-12	H	4-Cl-Ph
2-13	H	4-OMe-Ph
2-14	H	4-CN-Ph
2-15	H	4-CF ₃ -Ph

20

Entre los compuestos ilustrativos anteriores, se prefieren los de los compuestos Nos.: 1-1, 1-2, 1-3, 1-5, 1-16, 1-17, 1-18, 1-19, 1-20, 1-21, 1-25, 1-36, 1-37, 1-38, 1-39, 1-40, 1-41, 1-42, 1-43, 1-47, 1-49, 1-51, 1-53, 1-55, 1-56, 1-57, 1-58, 1-59, 1-60, 1-61, 1-62, 1-63, 1-64, 1-65, 1-66, 1-67, 1-68, 1-

69, 1-70, 1-71, 1-72, 1-73, 1-74, 1-75, 1-76, 1-77, 1-78, 1-79, 1-80, 1-81, 1-82, 1-83, 1-84, 1-85, 1-86, 1-87, 1-88, 1-89, 1-90, 1-91, 1-92, 1-93, 1-94, 1-95 y 2-2, muy preferiblemente los de los compuestos Nos.: 1-1, 1-2, 1-20, 1-21, 1-37, 1-38, 1-39, 1-40, 1-41, 1-42, 1-43, 1-53, 1-57, 1-60, 1-61, 1-62, 1-64, 1-65, 1-66, 1-67, 1-68, 1-69, 1-70, 1-71, 1-77, 1-78, 1-79, 1-80, 1-81, 1-82, 1-86, 1-89, 1-90, 1-92, 1-93, 1-94 y 2-2, muy preferiblemente aún los de los compuestos Nos.: 1-1, 1-2, 1-20, 1-21, 1-38, 1-39, 1-40, 1-42, 1-62, 1-64, 1-65, 1-67, 1-77, 1-93 y 1-94, y en particular preferiblemente los de los compuestos Nos: 1-1, 1-2, 1-20, 1-40, 1-62, 1-64 y 1-77.

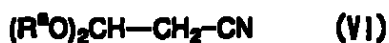
Además, la presente invención provee un método para producir un derivado de *N*-heteroaril-4-(halogenoalquil)nicotinamida o una sal del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de amina representado por la fórmula general (IV):



[en donde R representa el mismo significado que se dio antes] con un compuesto de acrilonitrilo representado por la fórmula general (V):

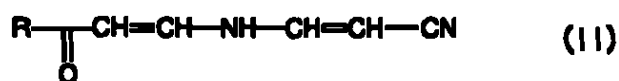


[en donde X^a representa un grupo residual] o un compuesto de propionitrilo representado por la fórmula general (VI):

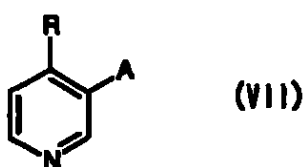


[en donde R^a representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_1-C_6] para producir un compuesto de nitrilo representado por la fórmula general (II):

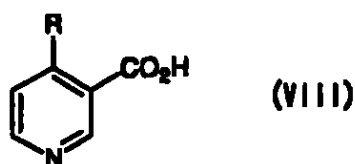
145



[en donde R representa el mismo significado que se definió antes] o una sal del mismo, añadiendo una base al compuesto de nitrilo o una sal del mismo para producir un compuesto de piridina 4-sustituida que tiene un grupo ciano, un grupo carbamoilo o un grupo carboxilo en la posición 3, representado por la fórmula general (VII):

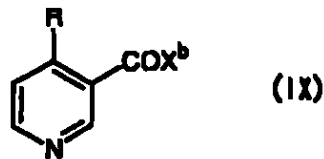


[en donde R representa el mismo significado que se definió antes, y A representa un grupo ciano, un grupo carbamoilo o un grupo carboxilo], hidrolizando el compuesto de piridina 4-sustituida añadiendo al mismo un ácido o un álcali, según sea necesario, para producir un compuesto de ácido carboxílico representado por la fórmula general (VIII):

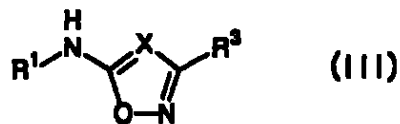


[en donde R representa el mismo significado que se definió antes], haciendo reaccionar un agente halogenante con el compuesto de ácido carboxílico para producir un compuesto de halogenuro ácido representado por la fórmula general (IX):

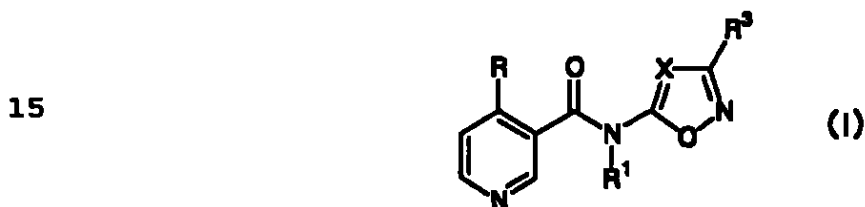
~~146~~



[en donde R representa el mismo significado que se definió antes, y X^b
5 representa un átomo de cloro o un átomo de bromo], y haciendo reaccionar un
compuesto de amino representado por la fórmula general (III):



[en donde R, X, R¹ y R³ representan los mismos significados que se definieron
10 antes] con el compuesto de halogenuro ácido, seguido posteriormente por
alquilación, alquenilación o acilación, si es necesario, para producir un
derivado de *N*-heteroaril-4-(halogenoalquil)nicotinamida representado por la
fórmula general (I) anterior:



[en donde R, X, R¹ y R³ representan los mismos significados que se definieron
antes], o una sal de los mismos. La presente invención también provee un
compuesto de nitrilo representado por la fórmula general (VII):



[en donde R representa el mismo significado que se definió antes] o una sal

del mismo, que es un intermediario para la producción del compuesto (I).

En la presente invención, el "grupo residual" no está en particular limitado mientras sea un grupo funcional que tiene una capacidad residual.

El grupo puede incluir, por ejemplo, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi de C₁-C₆, un grupo fenoxi o un grupo ciano, es preferiblemente un átomo de cloro, un grupo metoxi o etoxi, y muy preferiblemente un grupo metoxi.

En la presente invención, R^a es preferiblemente un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, muy preferiblemente un grupo metilo o etilo y muy preferiblemente aún un grupo metilo.

El compuesto (II) de la presente invención puede formar, por ejemplo, sales de metal alcalino, sales de metal alcalinotérreo o sales de amonio.

Los solvatos (preferiblemente hidratos) del compuesto (II) de la presente invención también se incluyen en la presente invención.

En la presente invención, un isómero óptico puede estar presente en cada uno del compuesto (II), compuesto (IV), compuesto (V), compuesto (VI), compuesto (VII), compuesto (VIII) y compuesto (IX). Los compuestos de la presente invención cada uno incluye un tipo de sustancia ópticamente activa y una mezcla de varios tipos de sustancias ópticamente activas a una relación arbitraria.

En el método de producción de la presente invención, el compuesto (IV) que se ha de usar es uno comercialmente disponible o puede

147

ser producido por un método conocido (por ejemplo, un método descrito en Tetrahedron Letters, 1989, 30, 6173-6176, solicitud de patente de E.U.A. 2198260, Arch. Pharm., 1984, 317, 156-162 o Izv. Akad. Nauk. SSSR. Ser. Khim., 1955, 179).

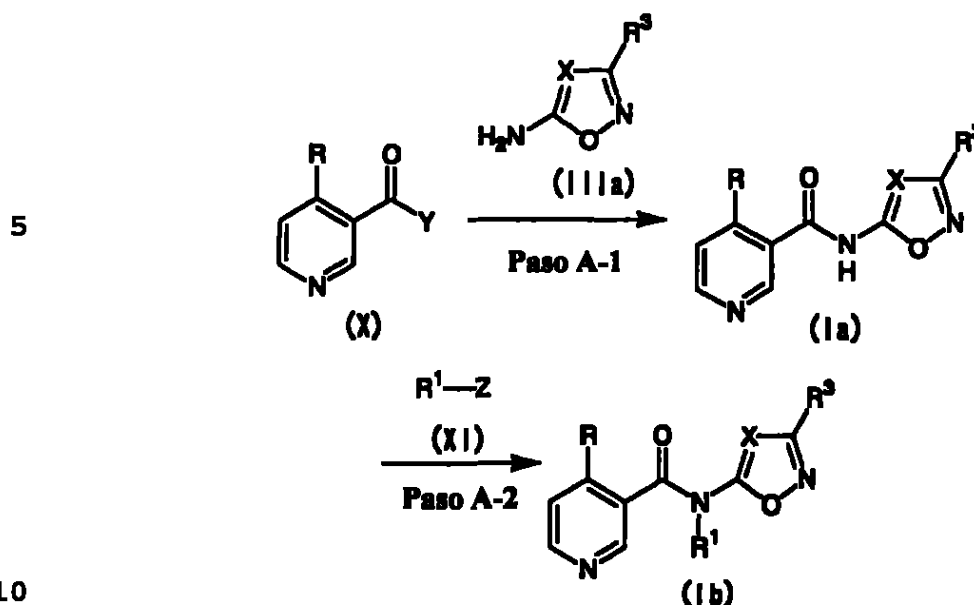
148

5 En el método de producción de la presente invención, el compuesto (V) que se ha de usar es uno comercialmente disponible o puede ser producido por un método conocido (por ejemplo, cuando X es un grupo alcoxi, se usa un método descrito en J. Am. Chem. Soc., 1947, 69, 2660 o Kogyo Kagaku Zasshi, 1970, 73, 1013; y cuando X es un átomo de cloro, se
10 usa un método descrito en J. Org. Chem., 1964, 29, 1800-1808, J. Org. Chem., 1970, 35, 2133 o Collect. Czech. Chem. Commun., 1983, 48, 89-95).

 En el método de producción de la presente invención, el compuesto (VI) que se ha de usar es uno comercialmente disponible o puede ser producido por un método conocido (por ejemplo, cuando R¹ es un grupo
15 butoxi, se usa un método descrito en J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1977, 333).

 El derivado de *N*-heteroaril-4-(halogenoalquil)nicotinamida de la presente invención puede ser producido por los pasos A a C descritos a continuación.

149

(Paso A)

En la fórmula, R, R¹, X y R³ representa los mismos significados que se definieron antes, Y representa un grupo hidroxilo o un átomo de halógeno (preferiblemente un átomo de cloro), y

Z representa a grupo residual (preferiblemente un átomo de halógeno tal como cloro, bromo y yodo; un grupo trihalogenometiloxi tal como triclorometiloxi; un grupo alcansulfoniloxi inferior tal como metansulfoniloxi y etanesulfoniloxi; un grupo halogenoalcansulfoniloxi inferior tal como trifluorometansulfoniloxi y pentafluoroetansulfoniloxi, o un grupo arilsulfoniloxi tal como bencensulfoniloxi, *p*-toluensulfoniloxi y *p*-nitrobencenesulfoniloxi).

20

Paso A-1

El paso A-1 es un paso de hacer reaccionar un ácido 4-(halogenoalquil)piridino-3-carboxílico y representado por la fórmula general (X)

150
H
T

o un halogenuro ácido del mismo con un compuesto de amina representado por la fórmula general (IIIa) o una sal del mismo para producir el compuesto (Ia) de la presente invención.

5 Cuando Y en compuesto (X) es un grupo hidroxilo, este es un paso de hacer reaccionar el compuesto (IIIa) con el compuesto (X) en un solvente inactivo en presencia de una base y un agente condensador para producir el compuesto (Ia).

En este paso, la base usada no se limita en particular siempre que sea una base que generalmente presenta un pH 8 o más. La base
10 puede incluir, por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino tales como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio; hidróxidos de metal alcalinotérreo tales como hidróxido de calcio e hidróxido de magnesio; carbonatos de metal alcalino tales como carbonato de sodio y carbonato de potasio; bicarbonatos de metal alcalino tales como bicarbonato de sodio y bicarbonato de potasio; hidruros de
15 metal tales como hidruro de sodio e hidruro de potasio; alcóxidos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio y ter-butóxido de potasio; bases orgánicas tales como trietilamina, *N,N*-dimetilanilina y piridina; u organometálicos tales como metilitio, butilitio, bromuro de metilmagnesio y diisopropilamida de litio, es preferiblemente carbonatos de metal alcalino,
20 bicarbonatos de metal alcalino o bases orgánicas, y muy preferiblemente carbonato de sodio, carbonato de potasio, piridina o trietilamina.

La cantidad de la base usada es generalmente de 1.0 a 10.0 moles, preferiblemente de 1.0 a 5.0 moles basados en 1 mol del compuesto

Z
K
151

(X).

El agente de condensación usado no se limita en particular siempre que sea un reactivo que tenga una capacidad condensante. El agente puede incluir, por ejemplo, cloroformiato de alquilo C_1-C_4 tal como
5 cloroformiato de metilo y cloroformiato de etilo, sales de piridinio tales como yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio; y carbodiimidas tales como díciclohexilcarbodiimida, es preferiblemente sales de piridinio, y muy preferiblemente yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio.

La cantidad del agente de condensación usado es generalmente
10 de 1.0 a 5.0 moles, preferiblemente de 1.0 a 2.0 moles basados en 1 mol de compuesto (X).

El solvente usado no se limita en particular mientras no inhiba la reacción y disuelva el material de partida hasta cierto grado. El solvente puede incluir, por ejemplo, éteres tales como éter dietílico, dimetoxietano,
15 tetrahidrofurano, y dioxano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y clorobenceno; nitrilos tales como acetonitrilo; amidas tales como *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida y *N*-metil-2-pirrolidona; sulfóxidos tales como sulfóxido de dimetilo y sulfolano; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno y cloroformo; ésteres tales como
20 acetato de etilo y propionato de etilo; hidrocarburos alifáticos tales como hexano, ciclohexano y heptano; piridinas tales como piridina y picolina; o solventes mixtos del mismo, es preferiblemente éteres, hidrocarburos halogenados, ésteres, hidrocarburos alifáticos o hidrocarburos aromáticos, y

M
152

muy preferiblemente tetrahidrofurano, cloruro de metileno, acetato de etilo o tolueno.

La cantidad del solvente usado es generalmente de 1.0 a 20 litros y preferiblemente de 1.0 a 10 litros, basada en 1 mol de compuesto (X).

5 La temperatura de reacción varía dependiendo del compuesto de partida, el reactivo y el solvente; sin embargo, es generalmente de -40°C a 150°C y preferiblemente de 0°C a 100°C .

El tiempo de reacción varía dependiendo del compuesto de partida, el reactivo, el solvente y la temperatura de reacción y similar; sin
10 embargo, es generalmente de 6 minutos a 48 horas y preferiblemente de 10 minutos a 24 horas.

(ii) Cuando Y en el compuesto (X) es un átomo de halógeno, este paso es un paso de hacer reaccionar el compuesto (IIIa) con el compuesto (X) en un solvente inactivo en presencia de una base para producir
15 el compuesto (Ia).

La base usada no se limita en particular siempre que sea una base que presenta generalmente un pH 8 o más. La base puede incluir, por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino tales como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio; hidróxidos de metal alcalinotérreo tales como hidróxido
20 de calcio e hidróxido de magnesio; carbonatos de metal alcalino tales como carbonato de sodio y carbonato de potasio; bicarbonatos de metal alcalino tales como bicarbonato de sodio y bicarbonato de potasio; hidruros de metal tales como hidruro de sodio e hidruro de potasio; alcóxidos tales como

153

metóxido de sodio, etóxido de sodio y ter-butóxido de potasio; bases orgánicas tales como trietilamina, *N,N*-dimetilanilina y piridina; u organometálicos tales como metil-litio, butil-litio, bromuro de metilmagnesio bromuro y diisopropilamida de litio; es preferiblemente carbonatos de metal
5 alcalino, bicarbonatos de metal alcalino o bases orgánicas; y muy preferiblemente carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, piridina o trietilamina.

El solvente usado no se limita en particular siempre que no inhiba la reacción y disuelva el material de partida hasta cierto grado. El
10 solvente puede incluir, por ejemplo, éteres tales como éter dietílico, dimetoxietano, tetrahidrofurano, y dioxano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y clorobenceno; nitrilos tales como acetonitrilo; amidas tales como *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida y *N*-metil-2-pirrolidona; sulfóxidos tales como sulfóxido de dimetilo y sulfolano;
15 hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno y cloroformo; ésteres tales como acetato de etilo y propionato de etilo; hidrocarburos alifáticos tales como hexano, ciclohexano y heptano; piridinas tales como piridina y picolina; o solventes mixtos del mismo, es preferiblemente éteres, hidrocarburos halogenados, ésteres, hidrocarburos alifáticos o hidrocarburos
20 aromáticos, y muy preferiblemente tetrahidrofurano, acetato de etilo o tolueno. Además, en este paso, se puede llevar a cabo una reacción de dos pasos usando el solvente no acuoso y agua.

La cantidad del solvente usado es generalmente de 1.0 a 20

154

litros, preferiblemente de 1.0 a 10 litros basada en 1 mol del compuesto (IIIa).

La temperatura de reacción varía dependiendo del compuesto de partida, el reactivo y el solvente; sin embargo, es generalmente de -40°C a la temperatura de reflujo en el sistema de reacción y preferiblemente de 0°C a

5 100°C.

El tiempo de reacción varía dependiendo del compuesto de partida, el reactivo y el solvente, la temperatura de reacción y similar; sin embargo, es generalmente de 6 minutos a 48 horas y preferiblemente de 10 minutos a 24 horas.

10 El compuesto (X) usado en este paso es un ácido carboxílico comercialmente disponible o puede ser producido por un método para convertir el ácido carboxílico a un halogenuro ácido por un método convencional o un método descrito más adelante.

El compuesto de amina (IIIa) usado en este paso es un producto

15 comercialmente disponible o se puede preparar por un método conocido. Por ejemplo, un derivado de 5-aminoisoxazol se puede preparar de acuerdo con un método conocido, por ejemplo, un método descrito en Bull. Chem. Soc. Jpn. 41:267 (1968), Chem. Pharm. Bull. 14:1277-1286 (1966), Heterocycles 32:1153-1158 (1991), J. Chem. Soc. Perkin Trans I 1079-1083 (1984), o J.

20 Heterocycl. Chem. 23:1535-1538 (1986). Un derivado de 4-amino-[1,2,4]oxadizol se puede preparar de acuerdo con un método conocido, por ejemplo, un método descrito en J. Org. Chem. 28:1816-1821 (1963), J. Prakt. Chem. 313:1065-1069 (1971), patente de E.U.A. 3,917,632 o J. Takeda Res.

25
155

Lab. 30:475-492 (1971).

Paso A-2

El paso A-2 es un paso de hacer reaccionar el compuesto (Ia)
5 producido por A-1 con un compuesto representado por la fórmula general (XI)
en un solvente inactivo en presencia de una base para producir el compuesto
(Ib) de la presente invención.

La cantidad de compuesto (XI) usado en este paso es
generalmente de 1.0 a 20.0 moles y preferiblemente de 1.0 a 10.0 moles,
10 basada en 1 moles del compuesto (Ia).

La base usada en este paso no se limita en particular siempre
que sea una base que generalmente presente pH 8 o más. La base puede
incluir, por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino tales como hidróxido de sodio
y hidróxido de potasio; hidróxidos de metal alcalinotérreo tales como hidróxido
15 de calcio e hidróxido de magnesio; carbonatos de metal alcalino tales como
carbonato de sodio y carbonato de potasio; bicarbonatos de metal alcalino
tales como bicarbonato de sodio y bicarbonato de potasio; hidruro de metal
tales como hidruro de sodio y hidruro de potasio; alcóxidos tales como
metóxido de sodio, etóxido de sodio y ter-butóxido de potasio; o bases
20 orgánicas tales como trietilamina, *N,N*-dimetilanilina y piridina; es
preferiblemente carbonato de metal alcalino, bicarbonato de metal alcalino,
hidruro de metal alcalino o bases orgánicas; y muy preferiblemente carbonato
de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio

156

o hidruro de sodio.

La cantidad de la base usada es generalmente de 1.0 a 20.0 moles y preferiblemente de 1.0 a 10.0 moles basada en 1 mol del compuesto (Ia).

5 El solvente usado no se limita en particular mientras no inhiba la reacción y disuelva el material de partida hasta cierto grado. El solvente puede incluir, por ejemplo, éteres tales como éter dietílico, dimetoxietano, tetrahidrofurano, y dioxano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y clorobenceno; nitrilos tales como acetonitrilo; amidas tales
10 como *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida y *N*-metil-2-pirrolidona; sulfóxidos tales como sulfóxido de dimetilo y sulfolano; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno y cloroformo; ésteres tales como acetato de etilo y propionato de etilo; hidrocarburos alifáticos tales como hexano, ciclohexano y heptano; piridinas tales como piridina y picolina; o
15 solventes mixtos del mismo, es preferiblemente éteres, hidrocarburos halogenados, ésteres, hidrocarburos alifáticos o hidrocarburos aromáticos, y muy preferiblemente tetrahidrofurano, acetato de etilo o tolueno. Además, en este paso, se puede llevar a cabo una reacción de dos pasos usando el solvente no acuoso y agua.

20 La cantidad del solvente usado es generalmente de 1.0 a 20 litros y preferiblemente de 1.0 a 10 litros basada en 1 mol del compuesto (Ia).

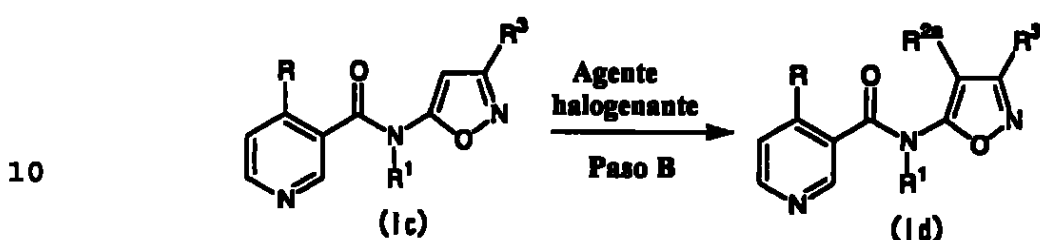
La temperatura de reacción varía dependiendo del compuesto de partida, el reactivo y el solvente; sin embargo, es generalmente de -40°C a la

157

temperatura de reflujo en el sistema de reacción y preferiblemente de 0°C a 100°C.

El tiempo de reacción varía dependiendo del compuesto de partida, el reactivo, el solvente y la temperatura de reacción; sin embargo, es generalmente de 6 minutos a 48 horas y preferiblemente de 10 minutos a 24 horas.

(Paso B)



En la fórmula, R, R¹ y R³ representa los mismos significados que se definieron antes, y R^{2a} representa un átomo de halógeno.

El paso B es un paso de hacer reaccionar un derivado de 5-isoxazolil-4-(halogenoalquil)nicotinamida representado por la fórmula general (Ic) en un caso en donde entre el compuesto (I), X es un grupo CH, con un agente halogenante en un solvente inactivo para producir un derivado de 5-(4-halogenoisoxazolil)-4-(halogenoalquil)nicotinamida (Id).

El agente halogenante usado en este paso no se limita en particular siempre que sea un compuesto usado en una reacción halogenante usual. El agente halogenante puede incluir, por ejemplo, halógenos moleculares tales como cloro, bromo y yodo; cloruros de sulfonilo tales como cloruro de sulfurilo; agentes halogenantes que tiene un átomo de halógeno en

un átomo de nitrógeno, tal como *N*-clorosuccinimida, *N*-bromosuccinimida, ácido triclorocianúrico y 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína; o forma oxidada de átomos de cloro, tal como clorito de sodio, hipoclorito de sodio o hipoclorito de *ter*-butilo, y es preferiblemente cloro, bromo, hipoclorito sodio, cloruro de

5 sulfurilo o *N*-clorosuccinimida.

La cantidad del agente halogenante usado en este paso es generalmente de 1.0 a 10.0 moles, preferiblemente de 1.0 de 5.0 moles, basada en 1 mol de compuesto (Ic).

El solvente usado no se limita en particular siempre que no

10 inhiba la reacción y disuelva el material de partida hasta cierto grado. El solvente puede incluir, por ejemplo, éteres tales como éter dietílico, dimetoxietano, tetrahidrofurano, y dioxano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y clorobenceno; nitrilos tales como acetonitrilo; amidas tales como *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida y *N*-metil-2-

15 pirrolidona; sulfóxidos tales como sulfóxido de dimetilo y sulfolano; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno y cloroformo; ésteres tales como acetato de etilo y propionato de etilo; hidrocarburos alifáticos tales como hexano, ciclohexano y heptano; piridinas tales como piridina y picolina; o solventes mixtos del mismo, es preferiblemente ésteres o

20 hidrocarburos halogenados, y muy preferiblemente dicloroetano o acetato de etilo.

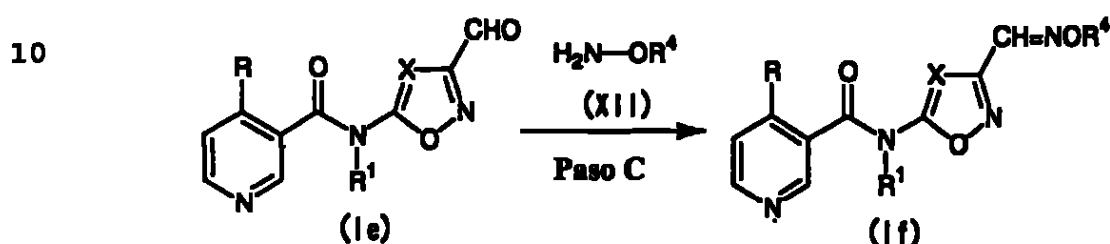
La cantidad del solvente usado es generalmente de 1.0 a 20 litros y preferiblemente de 1.0 a 10 litros, basada en 1 mol de compuesto (Ic).

159

La temperatura de reacción varía dependiendo del compuesto de partida, el reactivo y el solvente; sin embargo, es generalmente de -40°C a 150°C y preferiblemente de 0°C a 100°C .

El tiempo de reacción varía dependiendo del compuesto de partida, el reactivo, el solvente y la temperatura de reacción y similar; sin embargo, es generalmente de 6 minutos a 48 horas y preferiblemente de 10 minutos a 24 horas.

(Paso C)



En la fórmula, R, R^1 , X y R^4 representa los mismos significados que se definieron antes.

El paso C es un paso de hacer reaccionar un derivado de 5-isoxazolil-4-(halogenoalkyl)nicotinamida representado por la fórmula general (Ie) en un caso en donde entre el compuesto (I), R^3 es un grupo formilo, con un compuesto de hidroxilamina representado por la fórmula (XII), un hidrato o sal del mismo para producir un compuesto de oxima representado por la fórmula general (If) de la presente invención.

La cantidad de compuesto (XII) usado en este paso es generalmente de 1.0 a 20.0 moles y preferiblemente de 1.0 a 10.0 moles,

160

basada en el compuesto (Ie).

Este paso se puede llevar a cabo en presencia o ausencia de un solvente.

El solvente usado no se limita particularmente siempre que no
5 inhiba la reacción y disuelva el material de partida hasta cierto grado. El
solvente puede incluir, por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol y
etilenglicol; éteres tales como éter dietílico, dimetoxietano, tetrahidrofurano, y
dioxano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y
clorobenceno; nitrilos tales como acetonitrilo; amidas tales como *N,N*-
10 dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida y *N*-metil-2-pirrolidona; sulfóxidos
tales como sulfóxido de dimetilo y sulfolano; hidrocarburos halogenados tales
como cloruro de metileno y cloroformo; esters tales como acetato de etilo y
propionato de etilo; hidrocarburos alifáticos tales como hexano y ciclohexano;
piridinas tales como piridina y picolina; ácidos carboxílicos tales como ácido
15 acético; agua; o solventes mixtos de los mismos, es preferiblemente alcoholes
o éteres y muy preferiblemente metanol o etanol.

La cantidad del solvente usado es generalmente de 0.1 a 20.0
litros y preferiblemente de 1 a 10.0 litros, basada en 1 mol de compuesto (Ie).

Este paso se puede llevar a cabo en presencia o ausencia de un
20 ácido.

El ácido usado no se limita particularmente siempre que sea un
ácido que generalmente presente pH 6 o menos. El ácido puede incluir, por
ejemplo, ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido

F
16d

perclórico y ácido nítrico; ácidos carboxílicos tales como ácido fórmico, ácido acético y ácido propiónico; ácidos sulfónicos tales como ácido metansulfónico y ácido bencensulfónico; y un aducto ácido de aminas tal como *p*-toluensulfonato de piridina, y es preferiblemente ácidos carboxílicos o ácidos sulfónicos.

La cantidad del ácido usado es generalmente de 0.01 a 100 moles y preferiblemente de 0.01 a 30 moles, basada en 1 mol de compuesto (Ie).

La temperatura de reacción varía dependiendo del compuesto de partida, el reactivo y el solvente; sin embargo, es generalmente de -10°C a la temperatura de reflujo en el sistema de reacción y preferiblemente de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo en el sistema de reacción.

El tiempo de reacción varía dependiendo de la temperatura de reacción, el compuesto de partida y el reactivo; sin embargo, es generalmente de 30 minutos a 48 horas y preferiblemente de 1 hora a 24 horas.

Después de completarse el paso de reacción, los compuestos deseados de cada paso se pueden obtener a partir de la mezcla de reacción de acuerdo con un método convencional. Por ejemplo, el compuesto se obtiene neutralizando apropiadamente la mezcla de reacción, o removiendo materiales insolubles por filtración en el caso en el que estén presentes materiales insolubles, añadiendo un solvente orgánico inmiscible con agua a la mezcla de reacción, lavando con agua, y después destilando el solvente. El compuesto deseado obtenido puede, si es necesario, ser purificado por un

método convencional, tal como recristalización, reprecipitación o cromatografía. Además, los compuestos deseados de cada paso se pueden usar en la siguiente reacción sin purificación.

Cuando el derivado de *N*-heteroaril-4-(halogenoalquil)-
5 nicotinamida derivative de la presente invención se usa como un componente ácido de una sal, la sal se puede producir, por ejemplo, mezclando el derivado de *N*-heteroaril-4-(halogenoalquil)nicotinamida y una base en presencia o ausencia de un solvente y después removiendo el solvente.

La base usada no se limita particularmente siempre que sea una
10 base que generalmente presente un pH de 8 o más. La base puede incluir, por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino tales como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio; carbonatos de metal alcalino tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de cesio; alcóxidos de metal tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio y ter-butóxido de potasio; sales de
15 metal alcalino de ácidos orgánicos, tales como acetato de sodio, acetato de potasio, formiato de sodio y formiato de potasio; hidruros de metal alcalino tales como hidruro de sodio e hidruro de potasio; metal alcalino tal como sodio y potasio; aminas terciarias alifáticas tales como trietilamina, tributilamina y diisopropiletilamina; aminas terciarias alicíclicas tales como 1,4-diazobiciclo-
20 [2,2,2]-octano (DABCO) y 1,8-diazobiciclo-[5,4,0] undec-7-eno (DBU); piridinas tales como piridina, colidina y 4-(*N,N*-dimetilamino)piridina; amidas de metal tales como amida de litio y amida de sodio; u organometálicos tales como butil-litio, s-butil-litio, diisopropilamida de litio, bis(trimetilsilil)amida de sodio y

M
Yo
162



bis(trimetilsilil)amida de litio.

El solvente usado no se limita particularmente siempre que no inhiba la reacción y disuelva el material de partida hasta cierto grado. El solvente puede incluir, por ejemplo, agua; alcoholes tales como metanol, etanol y *t*-butanol; cetonas tales como acetona y metilisobutilcetona; nitrilos tales como acetonitrilo; ésteres tales como acetato de etilo; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo y dicloroetano; éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano y dioxano; hidrocarburos aromáticos tales como tolueno; amidas tales como dimetilformamida y dimetilacetamida; sulfóxidos tales como sulfóxido de dimetilo; o solventes mixtos de los mismos.

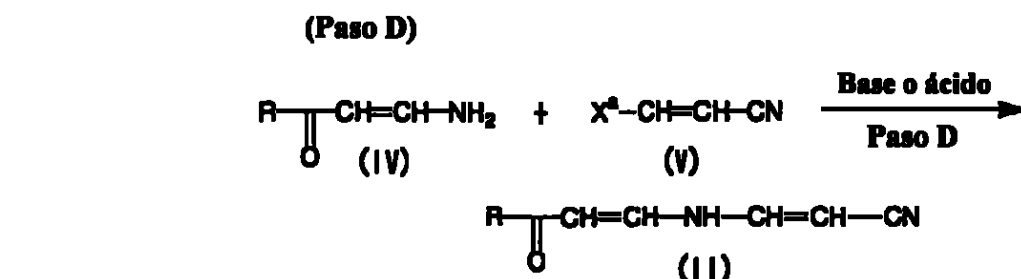
Cuando el derivado de *N*-heteroaril-4-(halogenoalquil)-nicotinamida de la presente invención se usa como un componente básico de una sal, la sal se puede producir, por ejemplo, mezclando el derivado de *N*-heteroaril-4-(halogenoalquil)nicotinamida y un ácido en presencia o ausencia de un solvente y después removiendo el solvente.

El ácido usado no se limita particularmente siempre que sea un ácido que generalmente presenta un pH de 6 o menos. El ácido puede incluir, por ejemplo, minerales de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico; o ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido toluensulfónico, ácido oxálico y ácido benzoico.

El solvente usado no se limita particularmente siempre que no inhiba la reacción y disuelva el material de partida hasta cierto grado. El

solvente puede incluir, por ejemplo, agua; alcoholes tales como metanol, etanol y *t*-butanol; cetonas tales como acetona y metilisobutilcetona; nitrilos tales como acetonitrilo; ésteres tales como acetato de etilo; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo y dicloroetano; éteres
 5 tales como éter dietílico, tetrahidrofurano y dioxano; hidrocarburos aromáticos tales como tolueno; amidas tales como dimetilformamida y dimetilacetamida; sulfóxidos tales como sulfóxido de dimetilo; o solventes mixtos de los mismos.

Además, el compuesto (X) como el material de partida en el paso A anteriormente descrito puede ser producido por los pasos D a H que se
 10 describen a continuación.



En la fórmula, R y X^a representan el mismo significado que se definió antes.

Este es un paso de hacer reaccionar el compuesto (V) con el compuesto (IV) en presencia de una base o un ácido en un solvente inactivo o
 20 bajo una condición libre de solvente para producir el compuesto (II).

La cantidad de compuesto (V) usada en este paso es generalmente de 1.0 a 10.0 moles y preferiblemente de 1.0 a 5 moles, basado en 1 mol de compuesto (IV).

10/165

En el caso de usar una base en este paso, la base usada no se limita particularmente siempre que sea una base que generalmente presente un pH de 8 o más. La base puede incluir, por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino tales como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio; hidróxidos de metal alcalinotérreo tales como hidróxido de calcio e hidróxido de magnesio; carbonatos de metal alcalino tales como carbonato de sodio y carbonato de potasio; bicarbonatos de metal alcalino tales como bicarbonato de sodio y bicarbonato de potasio; metales alcalinos tales como sodio y potasio; hidruro de metal alcalino tal como hidruro de sodio e hidruro de potasio; alcóxidos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio y ter-butóxido de potasio; bases orgánicas tales como trietilamina, *N,N*-dimetilanilina y piridina; u organometálicos tales como metil-litio, butil-litio, bromuro de metilmagnesio y diisopropilamida de litio; es preferiblemente hidróxidos de metal alcalino; hidruros o alcóxidos de metal y muy preferiblemente hidruro de sodio o metóxido de sodio.

La cantidad de la base usada es generalmente de 1.0 a 10.0 moles y preferiblemente de 1.0 a 5.0 moles, basada en 1 mol de compuesto (IV).

En el caso de usar un ácido en este paso, el ácido usado no se limita particularmente siempre que sea un ácido generalmente usado en una reacción química orgánica. El ácido puede incluir, por ejemplo, ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido perclórico y ácido nítrico; ácidos carboxílicos tales como ácido fórmico, ácido acético y

166
7
6

trifluoroácido acético; ácidos sulfónicos tales como ácido metansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido *p*-toluensulfónico y ácido trifluorometansulfónico; sales de amina tales como sal de *p*-toluensulfonato de piridinio; ácidos fosfóricos tales como ácido fosfórico y ácido polifosfórico; y ácidos de Lewis
5 tales como cloruro de aluminio, tetracloruro de titanio y eterato de trifluoruro de boro, y es preferiblemente ácidos minerales o ácidos sulfónicos.

La cantidad del ácido usado es generalmente de 1.0 a 10.0 moles y preferiblemente de 1.0 a 5.0 moles, basada en 1 mol de compuesto (IV).

10 En el caso de usar un solvente en este paso, el solvente usado no se limita particularmente siempre que no inhiba la reacción y disuelva el material de partida hasta cierto grado. El solvente puede incluir, por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol, propanol y *t*-butanol; éteres tales como éter dietílico, dimetoxietano, tetrahidrofurano, dietoximetano y dioxano;
15 hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y clorobenceno; nitrilos tales como acetonitrilo; amidas tales como *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida y *N*-metil-2-pirrolidona; sulfóxidos tales como sulfóxido de dimetilo y sulfolano; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno y cloroformo; ésteres tales como acetato de etilo y propionato de
20 etilo; hidrocarburos alifáticos tales como hexano, ciclohexano y heptano; piridinas tales como piridina y picolina; o solventes mixtos de los mismos, es preferiblemente éteres, hidrocarburos aromáticos o amidas y muy preferiblemente dimetoxietano, tolueno, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-

167

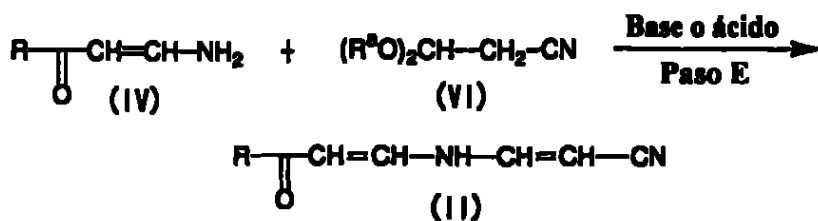
dimetilacetamida o 1,3-dimetil-2-imidazolidinona.

La cantidad del solvente usado es generalmente de 1.0 a 20 litros y preferiblemente de 1.0 a 10 litros, basada en 1 mol de compuesto (IV).

La temperatura de reacción varía dependiendo del compuesto de partida, el reactivo y el solvente, sin embargo, es generalmente de -40°C a 150°C y preferiblemente de 0°C a 100°C.

El tiempo de reacción varía dependiendo del compuesto de partida, el reactivo, el solvente y la temperatura de reacción, sin embargo, es generalmente de 6 minutos a 48 horas y preferiblemente de 10 minutos a 24 horas.

(Paso E)



En la fórmula, R y R^a representan el mismo significado que se definió antes.

Este paso es un paso de hacer reaccionar el compuesto (VI) con el compuesto (IV) en presencia de una base o un ácido en un solvente inactivo o bajo una condición libre de solvente para producir compuesto (II).

La cantidad de compuesto (VI) usada en este paso es generalmente de 1.0 a 10.0 moles y preferiblemente de 1.0 a 5.0 moles, basada en 1 mol de compuesto (IV).

168
168

En el caso de usar una base en este paso, la base usada no se limita particularmente siempre que sea la base que generalmente presente un pH de 8 o más. La base puede incluir, por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino tales como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio; hidróxidos de metal alcalinotérreo tales como hidróxido de calcio e hidróxido de magnesio; carbonatos de metal alcalino tales como carbonato de sodio y carbonato de potasio; bicarbonatos de metal alcalino tales como bicarbonato de sodio y bicarbonato de potasio; hidruros de metal alcalino tales como hidruro de sodio e hidruro de potasio; alcóxidos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio y ter-butóxido de potasio; bases orgánicas tales como trietilamina, *N,N*-dimetilanilina y piridina; o organometálicos tales como metil-litio, butil-litio, bromuro de metilmagnesio y diisopropilamida de litio, es preferiblemente hidróxidos de metal alcalino, hidruro de metales o alcóxidos y muy preferiblemente hidruro de sodio o metóxido de sodio.

La cantidad de la base usada es generalmente de 1.0 a 10.0 moles y preferiblemente de 1.0 a 5.0 moles, basada en 1 mol de compuesto (IV).

En el caso de usar un ácido en este paso, el ácido usado no se limita particularmente siempre que sea un ácido generalmente usado en química orgánica. El ácido puede incluir, por ejemplo, ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido perclórico y ácido nítrico; ácidos carboxílicos tales como ácido fórmico, ácido acético y ácido trifluoroacético; ácidos sulfónicos tales como ácido metansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido *p*-toluensulfónico y ácido trifluorometansulfónico; sales de amina tales

P169

como sal de *p*-toluensulfonato de piridina; fosfatos tales como ácido fosfórico y ácido poliáfosfórico; y ácidos de Lewis tales como cloruro de aluminio, tetracloruro de titanio y eterato de trifluoruro de boro, y es preferiblemente ácidos minerales o ácidos sulfónicos.

5 En el caso de usar un solvente en este paso, el solvente usado no se limita particularmente siempre que no inhiba la reacción y disuelva el material de partida hasta cierto grado. El solvente puede incluir, por ejemplo, éteres tales como éter dietílico, dimetoxietano, tetrahidrofurano, dietoximetano y dioxano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y
10 clorobenceno; nitrilos tales como acetonitrilo; amidas tales como *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida y *N*-metil-2-pirrolidona; sulfóxidos tales como sulfóxido de dimetilo y sulfolano; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno y cloroformo; ésteres tales como acetato de etilo y propionato de etilo; hidrocarburos alifáticos tales como hexano, ciclohexano y
15 heptano; piridinas tales como piridina y picoline; o solventes mixtos de los mismos, es preferiblemente éteres, hidrocarburos aromáticos o amidas y muy preferiblemente dimetoxietano, tolueno o *N,N*-dimetilformamida.

La cantidad del solvente usado es generalmente de 1.0 a 20 litros y preferiblemente de 1.0 a 10 litros, basada en 1 mol de compuesto (IV).

20 La temperatura de reacción varía dependiendo del compuesto de partida, el reactivo y el solvente, sin embargo, es generalmente de -40°C a 150°C y preferiblemente de 0°C a 100°C.

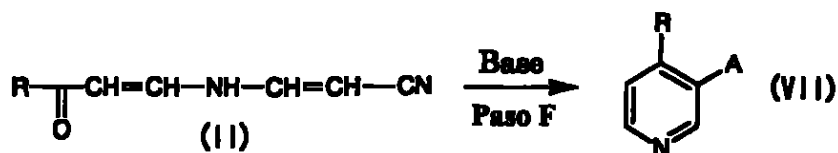
El tiempo de reacción varía dependiendo del compuesto de

170

partida, el reactivo, el solvente y la temperatura de reacción, sin embargo, es generalmente de 6 minutos a 48 horas y preferiblemente de 10 minutos a 24 horas.

(Paso F)

5



En la fórmula, R y A representan el mismo significado que se definió antes.

10

Este es un paso de añadir una base to compuesto (II) en un solvente inactivo para producir compuesto (VII).

15

En este paso, la base usada no se limita particularmente siempre que sea una base que generalmente presente un pH de 8 o más. Una base puede incluir, por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino tales como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio; hidróxidos de metal alcalinotérreo tales como hidróxido de calcio e hidróxido de magnesio; carbonatos de metal alcalino tales como carbonato de sodio y carbonato de potasio; bicarbonatos de metal alcalino tales como bicarbonato de sodio y bicarbonato de potasio; hidruros de metal alcalino tales como hidruro de sodio e hidruro de potasio; alcóxidos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio y ter-butóxido de potasio; bases orgánicas tales como trietilamina, *N,N*-dimetilanilina y piridina; u organometálicos tales como metil-litio, butil-litio, bromuro de metilmagnesio y diisopropilamida de litio, es preferiblemente hidróxidos de metal alcalino,

20

2/171

carbonatos de metal alcalino, bicarbonatos de metal alcalino, hidruros o alcóxidos de metales y muy preferiblemente hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidruro de sodio o metóxido de sodio.

- 5 La cantidad de la base usada es generalmente de 1.0 a 10.0 moles y preferiblemente de 1.0 a 5.0 moles, basada en 1 mol de compuesto (II).

El solvente usado no se limita particularmente siempre que no inhiba la reacción y disuelva el material de partida hasta cierto grado. El solvente puede incluir, por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol, 10 propanol y *t*-butanol; éteres tales como éter dietílico, dimetoxietano, tetrahidrofurano, dietoximetano y dioxano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y clorobenceno; nitrilos tales como acetonitrilo; amidas tales como *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida y *N*-metil-2-pirrolidona; sulfóxidos tales como sulfóxido de dimetilo y sulfolano; 15 hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno y cloroformo; ésteres tales como acetato de etilo y propionato de etilo; hidrocarburos alifáticos tales como hexano, ciclohexano y heptano; piridinas tales como piridina y picolina; o solventes mixtos de los mismos, es preferiblemente alcoholes, éteres, hidrocarburos aromáticos o amidas y muy preferiblemente 20 metanol, etanol, tolueno o *N,N*-dimetilformamida.

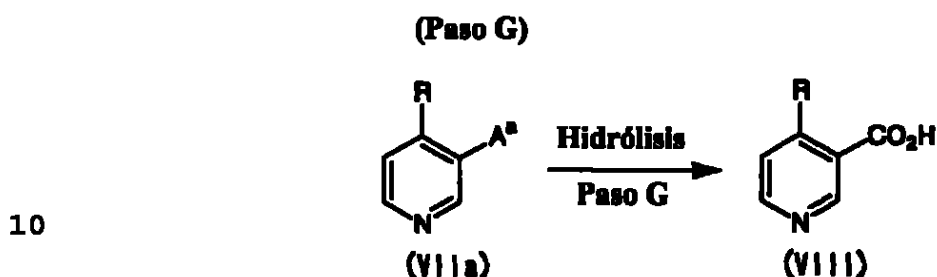
La cantidad del solvente usado es generalmente de 1.0 a 20 litros y preferiblemente de 1.0 a 10 litros, basada en 1 mol de compuesto (II).

La temperatura de reacción varía dependiendo del compuesto de

172

partida, el reactivo y el solvente; sin embargo, es generalmente de -40°C a 150°C y preferiblemente de 0°C a 100°C .

El tiempo de reacción varía dependiendo del compuesto de partida, el reactivo, el solvente y la temperatura de reacción, sin embargo, es generalmente de 6 minutos a 48 horas y preferiblemente de 10 minutos a 24 horas.



En la fórmula R representa el mismo significado que se definió antes, y A^a representa un grupo ciano o un grupo carbamoilo.

Este es un paso de hidrolizar el compuesto (VIIa) en el cual entre el compuesto (VII), A es a grupo ciano o a grupo carbamoilo, añadiendo un ácido o álcali en un solvente para producir el compuesto (VIII), y se puede llevar a cabo en una condición de hidrólisis usual.

En este paso, el ácido usado no se limita particularmente siempre que sea un ácido usado en hidrólisis usual. El ácido puede incluir, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico y ácido sulfúrico. Es preferiblemente ácido clorhídrico o ácido sulfúrico.

La cantidad del ácido usado es generalmente de 1 equivalente hasta una cantidad excesivamente grande basado en el compuesto (VIIa).

4
173

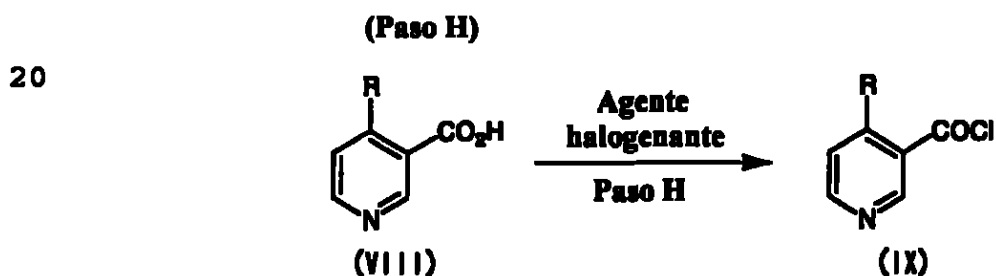
En este paso, el álcali usado no se limita particularmente siempre que sea un álcali usado en hidrólisis usual. El álcali puede incluir, por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino tales como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio. Es preferiblemente hidróxido de sodio o hidróxido de potasio.

La cantidad del álcali usado es generalmente de 1 a 20 equivalentes basado en el compuesto (VIIa).

El solvente usado no se limita particularmente siempre que sea un solvente usado en hidrólisis usual. El solvente puede incluir, por ejemplo, agua; alcoholes tales como metanol, etanol, propanol y *t*-butanol; éteres tales como éter dietílico, dimetoxietano, tetrahidrofurano, dietoximetano y dioxano; o solventes mixtos de los mismos. Es preferiblemente agua.

La temperatura de reacción varía dependiendo del compuesto de partida, el reactivo y el solvente, sin embargo, es generalmente de 0°C a la temperatura de reflujo.

El tiempo de reacción varía dependiendo del compuesto de partida, el reactivo, el solvente y la temperatura de reacción, sin embargo, es generalmente de 5 minutos a 48 horas.

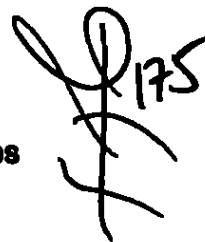


En la fórmula, R representa el mismo significado que se definió antes.

Este paso es un método para hacer reaccionar el compuesto (VIII) en el cual entre el compuesto (VII), A es un grupo carboxílico, con un agente halogenante en un solvente inactivo para producir compuesto (IX).

El agente halogenante usada en este paso no se limita particularmente siempre que sea un agente generalmente en halogenación deshidratante. El agente halogenante puede incluir, por ejemplo, halogenuros de azufre tales como cloruro de tionilo y cloruro de sulfurilo; halogenuros de fósforo tales como pentacloruro de fósforo; o halogenuros orgánicos tales como fosgeno, difosgeno, trifosgeno y cloruro de oxalilo. Es preferiblemente halogenuros de azufre o halogenuros orgánicos y muy preferiblemente cloruro de tionilo o cloruro de sulfurilo.

El solvente usado no se limita particularmente siempre que no inhiba la reacción y disuelva el material de partida hasta cierto grado. El solvente puede incluir, por ejemplo, éteres tales como éter dimetilico, éter *t*-butilmetílico, dimetoxietano, tetrahidrofurano y dioxano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y clorobenceno; nitrilos tales como acetonitrilo; amidas tales como *N,N*-dimetilamida, *N,N*-dimetilacetamida y *N*-metil-2-pirrolidona; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno y dicloroetano; ésteres tales como acetato de etilo y acetato de propilo; hidrocarburos alifáticos tales como hexano, ciclohexano y heptano; piridinas tales como piridina y picolina; o solventes mixtos de los mismos, es



preferiblemente éteres, hidrocarburos aromáticos o hidrocarburos halogenados y muy preferiblemente tolueno, xileno y dicloroetano.

La cantidad del agente halogenante usado en este paso es generalmente de 1.0 a 10.0 moles y preferiblemente de 1.0 a 5.0 moles, basado en 1 mol de compuesto (VIII).

La cantidad del solvente usado es generalmente de 0.1 a 20.0 litros y preferiblemente de 0.5 a 10 litros, basada en 1 mol de compuesto (VIII).

La temperatura de reacción varía dependiendo del compuesto de partida, el reactivo y el solvente; sin embargo, es generalmente de -40°C a 150°C y preferiblemente de 0°C a la temperatura de reflujo del solvente.

El tiempo de reacción varía dependiendo del compuesto de partida, el reactivo, el solvente y la temperatura de reacción, sin embargo, es generalmente de 6 minutos a 48 horas y preferiblemente de 10 minutos a 24 horas.

Después de completarse cada uno de los pasos de reacción anteriores, los compuestos deseados de cada paso se pueden obtener a partir de la mezcla de reacción de acuerdo con un método convencional. Por ejemplo, los compuestos se obtienen neutralizando apropiadamente la mezcla de reacción, o removiendo materiales insolubles por filtración en el caso en el que estén presentes materiales insolubles, añadiendo un solvente orgánico inmiscible con agua a la mezcla de reacción, lavando con agua, y después destilando el solvente. El compuesto deseado obtenido puede, si es necesario, ser purificado adicionalmente por un método convencional, tal

9/17/76

como recristalización, reprecipitación o cromatografía. Además, los compuestos deseados de cada paso se pueden usar en la siguiente reacción sin purificación.

Cuando compuesto de la presente invención se usa como un
5 componente activo de plaguicidas, puede ser útil como tal. Sin embargo, se puede formular en varias formulaciones tales como un concentrado emulsionable, una suspensión, un polvo, un gránulo, una tableta, un polvo humectable, un polvo soluble en agua, una formulación líquida, un concentrado fluible, un gránulo dispersable en agua, un aerosol, una pasta,
10 una formulación basada en aceite y una emulsión concentrada en agua en combinación con vehículos, agentes tensioactivos y otros adyuvantes que se usan comúnmente para formulación como adyuvantes agrícolas. Generalmente se mezclan en proporciones tales que el componente activo sea de 0.1 a 9.0 partes en masa y el adyuvante agrícola sea de 10 a 99.9
15 partes en masa.

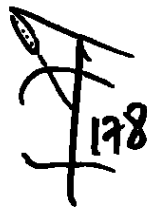
El vehículo usado para la formulación anterior se puede clasificar en un vehículo sólido y un vehículo líquido. El vehículo sólido puede incluir, por ejemplo, polvos de origen animal y vegetal tales como almidón, carbón activado, polvo de soya, harina de trigo, harina de, harina de pescado y polvo
20 de leche; y polvos minerales tales como talco, caolina, bentonita, carbonato de calcio, zeolita, tierra diatomácea, carbón blanco, arcilla y alúmina. El vehículo líquido puede incluir, por ejemplo, agua; alcoholes tales como alcohol isopropílico y etilenglicol; cetonas tales como ciclohexano y metiletilcetona;

éteres tales como dioxano y tetrahidrofurano; hidrocarburos alifáticos tales como queroseno y aceite ligero; hidrocarburos aromáticos tales como xileno, trimetilbenceno, tetrametilbenceno, metilnaftaleno y solvente nafta; hidrocarburos halogenados tales como clorobenceno; amidas ácidas tales como dimetilacetamida; ésteres tales como ésteres glicerínicos de ácidos grasos; nitrilos tales como acetonitrilo; y compuestos que contienen azufre tales como sulfóxido de dimetilo. El vehículo usado es preferiblemente un vehículo sólido o un vehículo líquido.

Los agentes tensioactivos usados pueden incluir, por ejemplo, sales de metal de ácidos alquilbencensulfónicos, sales de metal de ácidos dinaftilmetandisulfónicos, sales de alcohol sulfatos, alquilarilsulfonatos, ligninsulfonatos, éteres polioxietilenglicólicos, éteres polioxietilenalquilarlílicos o monoalquilatos de polioxietilensorbitán, y son preferiblemente sales de metal de ácidos alquilbencensulfónicos, ligninsulfonatos, éteres polioxietilenalquilarlílicos o monoalquilatos de polioxietilensorbitán.

Los otros adyuvantes pueden incluir, por ejemplo, agents adherentes y espesantes tales como carboxidimetilcelulosa, goma arábica, alginato de sodio, goma de xantano, goma guar, goma tragacanto y alcohol polivinílico; agentes antiespuma tales como jabón de metal; o mejoradores de propiedad física o agentes colorantes tales como ácidos grasos, alquifosfatos, silicón y parafina, y son preferiblemente goma guar o goma de xantano.

Cuando se usan de manera práctica estas formulaciones, se pueden usar directamente o después se pueden diluir con un diluyente tal



como agua a una concentración predeterminada. Varias formulaciones que contienen los compuestos de la presente invención, ya sea o no diluidas, se pueden usar por métodos convencionales, es decir, métodos de aplicación (tales como aspersión, nebulización, atomización, pulverización, aplicación de 5 gránulos, aplicación sumergida y aplicación a almácigos), tratamiento del suelo (tal como mezclado o remojo), aplicación en la superficie (tal como pintado, aderezado y cobertura), inmersión o cebo con veneno. Además, los componentes activos anteriores se pueden incorporar en alimentos para ganado para evitar los insectos plaga después de que son evacuados en 10 excrementos, especialmente, la infestación o el crecimiento de insectos plaga. De otra manera, también se pueden aplicar por un denominado método de aplicación en un volumen bajo a una concentración ultra-alta. En este método, el componente activo puede estar contenido hasta en 100%.

Los plaguicidas de la presente invención generalmente se 15 aplican a una concentración de componente activo de 0.1 a 50000 ppm y preferiblemente de 1 a 10000 ppm. Sin embargo, la concentración de componente activo se puede cambiar adecuadamente de acuerdo con el tipo de formulación, y el método, el propósito, la estación del sitio de aplicación, y el grado de infestación de la plaga. Por ejemplo, en el caso de una plaga 20 acuática, la plaga también puede ser controlada cuando se aplica una formulación dentro del intervalo de concentración antes descrita al sitio infestado y por lo tanto, la concentración del componente activo en el agua puede estar por abajo del intervalo antes descrito. En el caso de tratamiento

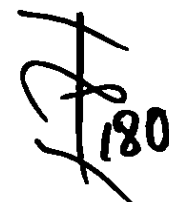
de mezcla en el suelo, la dosis de plaguicidas de la presente invención es, por ejemplo, de 0.1 a 5000 g y preferiblemente de 1 a 1000 g, por 10 áreas en términos del compuesto que sirve como el componente activo.

Sobra decir que los compuestos de la presente invención son
5 suficientemente efectivos cuando se usan solos. Sin embargo, si es necesario, se pueden usar en combinación o en mezcla con fertilizantes u otros agroquímicos tales como insecticidas, acaricidas, nematocidas, fungicidas, agentes antivirales, atrayentes, herbicidas y reguladores de crecimiento de las plantas, y dicho uso combinado algunas veces puede
10 producir efectos mejorados.

Otros agroquímicos que se pueden usar en mezcla con los compuestos de la presente invención pueden incluir, por ejemplo, insecticidas, acaricidas, nematocidas, fungicidas, agentes antivirales, atrayentes, herbicidas y reguladores de crecimiento de las plantas, y son preferiblemente insecticidas,
15 acaricidas, nematocidas, fungicidas o herbicidas.

Los insecticidas usados pueden incluir, por ejemplo, compuestos organofosforados e insecticidas de carbamato, insecticidas de piretroides u otros insecticidas.

Los compuestos organofosforados y los insecticidas de
20 carbamato pueden incluir, por ejemplo, fention, fenitrothion, diazinon, clorpirifos, oxideprofos, vamidotion, fentoato (fentoat), dimetoato, formotion, malation, triclofon, tiometon, fosmet, diclorvos, acefato, EPBP, metil-paration, oxidimeton-metil, etion, dioxabenzofos, cianofos (cianofos), isoxation,



piridafention, fosalone, metidation, sulprofos (sulprofos), clorfenvinfos, tetraclorvinfos, dimetilvinfos, propahos, isofenfos, disulfoton, profenofos, piraclofos, monocrotofos, azinfos-metil, aldicarb, metomil, tiodicarb, carbofuran, carbosulfan, benfuracarb, furatiocarb, propoxur, fenobcarb, metolcarb, 5 isoprocarb, carbarilo (carbaril), pirimicarb, etiofencarb, diclofention, pirimifos-metilo, quinalfos, clorpirifos-metilo, protiofos, naled, EPN, XMC, bendiocarb, oxamil, alanicarb o cloretoxifos.

Los insecticidas de piretroides pueden incluir, por ejemplo, permetrin, cupermetrin, deltametrin, fenvalerate, fenpropatrin, piretrina, aletrin, 10 tetrametrin, resmetrin, dimetrin, propartrin, phenotrin, protrin, fluvalinato, ciflutrin, cihalotrin, flucitrinato, etofenprox, cicloprotrin, tralometrin, silafluofen, teflutrin, bifentrin o acrinatrin.

Otros insecticidas pueden incluir, por ejemplo, diflubenzuron, chlorfluazuron, hexaflumuron, triflumuron, teflubenzuron, flufenoksuron, 15 flucicloخورon, buprofezin, piriproxifen, lufenuron, ciromazina, metopreno, endosulfan, diafentiuron, imidacloprid, fipronil, fenoxicarb, cartap, tiociclam, bensultap, tebufenozido, clorfenapir, benzoato de emamectin, acetaprid, nitenpiram, pimetrozina, oleato de sodio, sulfato de nicotina, rotenona, metaldehído, aceite para máquina, aceite de semilla de colza y plaguicidas 20 microbianos tales como BT o virus de insectos.

Los acaricidas usados pueden incluir, por ejemplo, clorobenzilato, fenisobromolato, dicofol, amitraz, propargit, benzomato, hexitiazox, óxido de fenbutatin, polinactin, quinometionato, clorfenson, tetradifon, avermectin,



milbemectin, clofentazine, piridaben, fenpiroximato, tebufenpirad, pirimidifen, fenotiocarb, dienoclor, etoxazol o halfenprox.

Los nematicidas usados pueden incluir, por ejemplo, fenamifos, fostiazato, etoprofos, isotiocianato de metilo, 1,3-dicloropropeno o DCIP.

5 Los fungicidas usados pueden incluir, por ejemplo, tiofanato-metilo, benomil, carbendazol, tiabendazol, folpet, tiuram, ziram, zineb, maneb, mancozeb, polycarbamato, iprobenfos (IBP), edifenfos, fusarida, probenazol, isoprotilano, clorotalonil, captan, polioxin, blastcidin-S, kasugamicina, estreptomicina, validamicina, triciclazol, piroquilon, óxido de fenadina,
10 mepronil, flutolanil, pencicuron, iprodiona, himexazol, metalaxil, triflumizol, triforina, triadimefon, bitertanol, fenarimol, propiconazol, cimoxanil, procloraz, pefurazoato, hexaconazol, miclobutanil, diclomezina, tecloftalam, propineb, ditianon, fosetil, vinclozolin, procimidona, oxadixil, guazatina, propamocarb, fluazinam, ácido oxolínico, hidroxiisoxazol, imibenconazol o mepanipirim.

15 Los herbicidas usados pueden incluir, por ejemplo, diflufenican, propanil, ácido dicloropicolínico, dicamba, picloram, 2,4-D, 2,4-DB, 2,4-DP, fluroxipir, MCPA, MCPP, triclopir, diclofop-metilo, fenoxaprop-etilo, fluazifop-butilo, haloxifop-metilo, quizalofop-etilo, norflurazon, clorprofam, desmedifam, fenmedipham, profam, alaclor, acetoclor, butaclor, metazaclor, metolaclor,
20 pretilaclor, propaclor, orizalin, trifluralin, acifluorfen, bifenox, fluoroglicofen, fomesafen, halosafen, lactofen, oxifluorfen, clortoluron, diuron, fluometuron, isoproturon, linuron, metabenzthiazuron, aloxidim, cletodim, cicloxidim, setoxidim, tralcoxidim, imazetapir, imazametabenz, imazapir, imazaquin,



bromoxinil, diclobenil, ioxinil, mefenacet, amidosulfuron, bensulfuron-metilo, chlorimuron-etilo, clorsulfuron, cinosulfuron, metsulfuron-metilo, nicosulfuron, primisulfuron, pirazosulfuron-etilo, tifensulfuron-metilo, triasulfuron, tribenuron-metilo, butilato, cicloato, di-alato, EPTC, esprocarb, molinato, prosulfocarb, tiobencarb, tri-alato, atrazina, cianazina, simazina, simetrin, terbutrin, terbutilazina, hexazinona, metamitron, metribuzin, aminotriazol, benfuresato, bentazona, cinmetilin, clomazona, clopiralid, difenzoquat, ditiopir, etofumesate, fluorocloridona, glufosinato, glifosato, isoxaben, piridate, quinclorac, quinmerac, sulfosate o tridifano.

Los compuestos de la presente invención presentan excelentes actividades plaguicidas, por ejemplo, contra plagas de hemípteros, plagas de lepidópteros, plagas de coleópteros, plagas de dípteros, plagas de himenópteros, plagas de ortópteros, plagas de isópteros, plagas de tisanópteros, ácaros y plagas de nemátodos parásitos de plantas. Además, los compuestos de la presente invención presentan excelentes actividades plaguicidas también contra otras plagas, animales desfavorables, plagas sanitarias y parásitos.

Las plagas de hemípteros pueden incluir, por ejemplo, chinches (*Heteroptera*) tales como la chinche del frijol (*Riptortus clavatus*), chinche apestosa verde sureña (*Nezara viridula*), chinches del género *Lygus* (*Lygus* sp.), chinches vellosas (*Blissus leucopterus*) y chinche de la pera (*Stephanitis nashi*); saltamontes (*Circulifer* sp.) tales como el saltamontes verde del arroz (*Nephotettix cincticeps*) y los saltamontes (*Empoasca* sp., *Erythroneura* sp.,

74
183

Circulifer sp.); saltarillas tales como la saltarilla café del arroz (*Nilaparvata lugens*), saltarilla de dorso blanco (*Sogatella furcifera*) y saltarilla café pequeña (*Laodelphax striatellus*); piojos saltadores de las plantas tales como los psílidos (*Psylla* sp.); moscas blancas tales como la mosca blanca de la batata (*Bemisia tabaci*) y la mosca blanca del invernadero (*Trialeurodes vaporariorum*); áfidos tales como el piojo de la hoja de la vid (*Viteus vitifolii*), áfido verde del durazno (*Myzus persicae*), áfido verde de la manzana (*Aphis pomi*), áfido de la cápsula del algodón (*Aphis gossypii*), *Aphis fabae*, *Liphis erysimi*, áfido de la papa-invernadero (*Aulacorthum solani*) y chinche verde (*Schizaphis graminum*); chinches o escamas de la harina tales como la chinche de la harina Comstock (*Pseudococcus comstocki*), escama roja de la cera (*Ceroplastes rubens*), escama de San José (*Comstockaspis perniciosa*) y escama de cabeza de flecha (*Unaspis yanonensis*) y *Rhodimius* sp.

Las plagas de lepidópteros pueden incluir, por ejemplo, tortricidas tales como el tórtrix oriental del té (*Homona magnanima*), tórtrix del fruto de verano (*Adoxophyes orana*), tortricidos (*Sparganothis pilleriana*), palomilla oriental de la fruta (*Grapholitha molesta*), barrenador de la vaina de la soya (*Leguminivora glycinivorella*), gusano de la manzana (*Laspeyresia pomonella*), *Eucosma* sp. y *Lobesia botrana*; *Cochylidae* tal como el cóclido de la uva (*Eupoecilia ambiguella*); palomillas de gusano de bolsa *Bambalina* sp.; tinéidos tales como la palomilla europea del grano (*Nemapogon granellus*) y la palomilla de la ropa (*Tinea translucens*); palomillas lionetideas tales como *Lyonetia prunifoliella*; minadores de las manchas de las hojas tales como el



minador de la hoja del manzano (*Phyllonorycter rigoniella*); *Phyllocnistidae* tal
 como el minador de la hoja de los cítricos (*Phyllocnistis citrella*);
 iponoméutidos tales como la palomilla de dorso de diamante (*Plutella*
xylostella) y *Prays citri*; palomillas de alas transparentes tales como la
 5 palomilla de alas transparentes de la uva (*Paranthrene regalis*) y *Synanthedon*
sp.; palomillad geléquidas tales como el gusano rosa de la cápsula del
 algodón (*Pectinophora gossypiella*), gusano del tubérculo de la papa
 (*Phthorimaea operculella*) y *Stomopteryx sp.*; *Carposinidae* tal como la
 palomilla del fruto del durazno (*Carposina niponensis*); palomillas de oruga
 10 babosa tal como la palomilla oriental (*Monema flavescens*); palomillas
 pirálidas tales como el barrenador asiático del arroz (*Chilo suppressalis*),
 enrollador de la hoja del arroz (*Cnaphalocrocis medinalis*), *Ostrinia nubilalis*,
 barrenador oriental del maíz (*Ostrinia furnacalis*), gusano de la col (*Helula*
undalis), polilla grande de la cera (*Galleria mellonella*), *Elasmopalpus*
 15 *lignosellus* y *Loxostege sticticalis*; gusanos blancos tales como el gusano
 común de la col (*Pieris rapae*); palomillas geométridas tales como oruga
 medidora de la artemisa pegajosa (*Ascotis selenaria*); palomillas de las carpas
 tales como la palomilla de las carpas (*Malacosoma neustria*); palomillas
 esfinge tales como *Manduca sexta*; lagartas tales como la palomilla lagarta del
 20 té (*Euproctis pseudoconspersa*) y palomilla gitana (*Lymantria dispar*);
 palomillas tigre tales como el gusano medidor de otoño (*Hyphantria cunea*); y
 palomillas lechuza tales como el gusano de la yema del tabaco (*Heliothis*
virescens), gusano de la cápsula (*Helicoverpa zea*), gusano soldado de la



remolacha (*Spodoptera exigua*), gusano de la cápsula del algodón (*Helicoverpa armigera*), gusano cortador común (*Spodoptera litura*), gusano soldado de la col (*Mamestra brassicae*), gusano cortador negro (*Agrotis ipsilon*), gusano soldado del arroz (*Pseudaletia separata*) y oruga medidora de la col (*Trichoplusia ni*).

Las plagas de coleópteros pueden incluir, por ejemplo, abejorros tales como el abejorro cúpreo (*Anomala cuprea*), escarabajo japonés (*Popillia japonica*), escarabajo de la soya (*Anomala rufocuprea*) y *Eutheolarugiceps*; escarabajos de resorte tales como el gusano de alambre (*Agriotes sp.*) y Conodeus sp.; mariquitas tales como la mariquita de veintiocho puntos (*Epilachna vigintioctopunctata*) y el escarabajo mexicano del frijol (*Epilachna varivestis*); escarabajos de la oscuridad tales como el escarabajo rojo de la harina (*Tribolium castaneum*); escarabajos de cuerno largo tales como el escarabajo de cuerno largo con puntos blancos (*Anoplophora malasiaca*) y el comején del pino (*Monochamus alternatus*); escarabajos de las semillas tales como el picudo del frijol (*Acanthoscelides obtectus*) y el picudo del frijol adzuki (*Callosobruchus chinensis*); escarabajos de las hojas tales como el escarabajo de la papa de Colorado (*Leptinotarsa decemlineata*), gusano de la raíz del malz (*Diabrotica sp.*), escarabajo de la hoja del arroz (*Oulema oryzae*), escarabajo pulga de la remolacha (*Chaetocnema concinna*), *Phaedon cochlearias*, *Oulema melanopus* y *Dicladispa armigera*; Apionidae tal como *Apion godmani*; picudos tales como el picudo acuático del arroz (*Lissorhoptus oryzophilus*) y el picudo de la cápsula del algodón (*Anthonomus grandis*);



Rhynchophoridae tal como el picudo del maíz (*Sitophilus zeamais*);
 escarabajos de la corteza; escarabajos derméstidos; y escarabajos de las
 farmacias.

Las plagas de dípteros pueden incluir, por ejemplo, tlpula del
 5 arroz (*Tipula aino*), jhején del arroz (*Chironomus oryzae*), *Orseolia oryzae*,
Ceratitis capitata, minadores de la hoja del arroz (*Hydrellia griseola*), drosófila
 del cerezo (*Drosophila suzukii*), mosca calcinada (*Oscinella frit*), gusano del
 tallo del arroz (*Clorops oryzae*), minador francés del frijol (*Ophiomyia phaseoli*),
 minador de hojas de leguminosas (*Liriomyza trifolii*), minador de espinacas
 10 (*Pegomya hyoscyami*), gusano de la semilla del maíz (*Delia platura*), mosca
 del sorgo (*Atherigona soccata*), mosca mscida (*Musca domestica*),
Gastrophilus sp., moscas estomóxicas (*Stomoxys sp.*), *Aedes aegypti*, *Culex*
pipiens, *Anopheles sinensis* y *Culex tritaeniorhynchus*.

Las plagas de himenópteros pueden incluir, por ejemplo, moscas
 15 de sierra del tallo (*Cephus sp.*); euritómidos (*Harmolita sp.*); moscas de sierra
 de la col (*Athalia rosae sp.*), avispas (*Vespa mandarina sp.*) y hormigas fuego.

Las plagas de ortópteros pueden incluir, por ejemplo, la
 cucaracha alemana (*Blatella germanica*); cucaracha americana (*Periplaneta*
americana); grillo topo africano (*Gryllotalpa africana*); langosta asiática
 20 (*Locusta migratoria migratorioides*); y *Melanoplus sanguinipes*.

Las plagas de isópteros pueden incluir, por ejemplo, termitas
 (*Reticulitermes speratus*), termita subterránea de Formosa (*Coptotermes*
formosanus) y termitas (*Cryptotermes domestius*).

Las plagas de tisanópteros pueden incluir, por ejemplo, trips amarillos del té (*Scirtothrips dorsalis*); trips (*Thrips palmi*); trips de invmadero (*Heliothrips haemorrhoidalis*); trips occidentales de las flores (*Frankliniella occidentalis*) y trips acúleos del arroz (*Haplothrips aculeatus*).

- 5 Los ácaros pueden incluir, por ejemplo, el ácaro araña de dos puntos (*Tetranychus urticae*); ácaro araña de Kanzawa (*Tetranychus kanzawai*); ácaro rojo de los cítricos (*Panonychus citri*); ácaro rojo europeo (*Panonychus ulmi*), ácaro araña amarillo (*Eotetranychus carpini*); ácaro de los cítricos de Texas (*Eotetranychus banksi*); ácaro de la roya de los cítricos
- 10 (*Aculops pelekassi*); ácaro ancho (*Polyphagotarsonemus latus*); ácaros araña falsos (*Brevipalpus sp.*); ácaro de los bulbos (*Rhizoglyphus robini*) y ácaro del moho (*Tyrophagus putrescentiae*).

- Los nemátodos parásitos de las plantas pueden incluir, por ejemplo, el nematodo de nódulos de la raíz sureño (*Meloidogyne incognita*);
- 15 nematodo de lesiones de la raíz (*Pratylenchus sp.*); nematodo de quistes de la soya (*Heterodera glycines*); nematodo de punta blanca del arroz (*Aphelenchoides besseyi*) y nematodo de la madera de pino (*Bursaphelenchus lignicolus*).

- Otras plagas, animals desfavorables, plagas sanitarias, y
- 20 parásitos pueden incluir, por ejemplo, gasterópodos (*Gastropoda*) tales como caracoles del manzano (*Pomacea canaliculata*), babosas (*Incilaria sp.*) y caracol gigante africano (*Achatina fulica*); isópodos (*Isopoda*) tales como cochinilla de humedad (*Armadillidium sp.*), cochinilla y ciempiés; piojos de los

52
188

libros tales como *Liposcelis* sp.; pescadito de plata tal como *Ctenolepisma* sp.; pulgas tales como *Pulex* sp. y *Ctenocephalides* sp.; piojos de las aves tales como *Trichodectes* sp.; chinches de la cama tales como *Cimex* sp.; ácaros parásitos de animales tales como *Boophilus microplus* y *Haemaphysalis*
5 *longicornis* y *Epidermoptidae*.

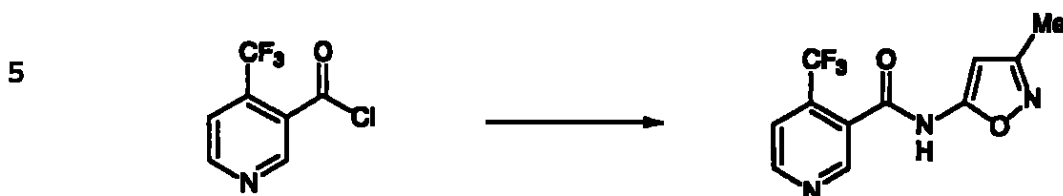
Además, los compuestos de la presente invención también son efectivos contra plagas que presentan resistencia a compuestos organofosforados, compuestos de carbamato, compuestos piretroides sintéticos, compuestos de acilurea o plaguicidas convencionales.

10

MODALIDAD PREFERIDA DE LA INVENCION

Los compuestos de la presente invención se describen con detalle a continuación por referencia a los ejemplos, ejemplos de referencia,
15 ejemplos de formulación y ejemplos de prueba, sin embargo, la presente invención no se limita a los mismos.

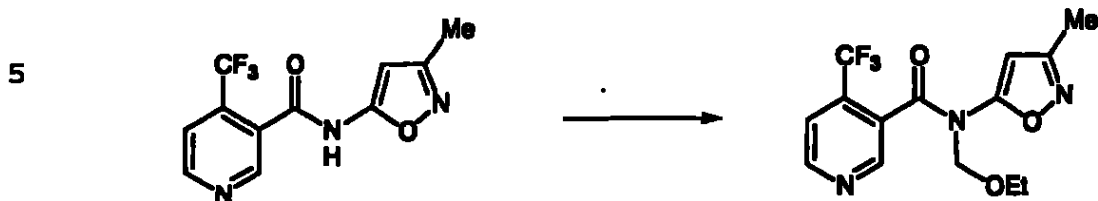
90
189

EJEMPL 1**N-(3-Metil-5-Isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida (compuesto No. 1-2,****Paso A-1)**

5-Amino-3-metilisoxazol (147 mg, 1.5 mmoles) se disolvió en dimetilformamida (5 ml), se añadió hidruro de sodio (60% de dispersión en
 10 aceite mineral, 72 mg, 1.8 mmoles) y subsecuentemente, se añadió cloruro de ácido 4-trifluorometilnicotínico (314 mg, 1.5 mmoles) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó bajo calentamiento a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vació en hielo-agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato de
 15 magnesio anhidro. El solvente se removió por destilación bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa delgada (un solvente de revelado: acetato de etilo/hexano=1/1) para obtener el compuesto del título (181 mg, rendimiento de 44%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 10.35 (1H, brd.s), 8.91 (1H, s), 8.88
 20 (1H, d, J=5.1Hz), 7.66 (1H, d, J=5.1Hz), 6.41 (1H, s), 2.27 (3H, s).

Punto de fusión: 53-55°C.

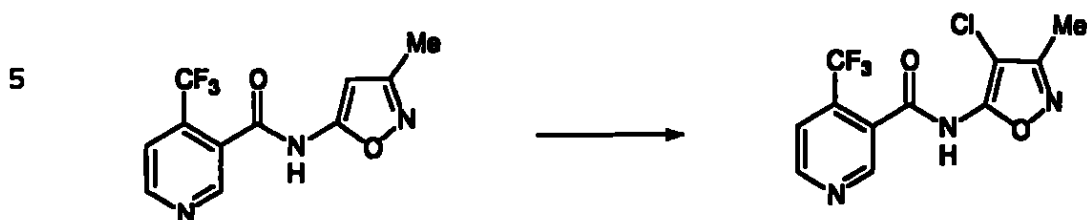
EJEMPL 2**N-Etoximetil-N-(3-metil-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida****(Compuesto No. 1-51, Paso A-2)**

N-(3-Metil-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida (Compuesto No. 1-2, 107.1 mg, 0.39 mmoles) preparado de acuerdo con el ejemplo 1 se disolvió en dimetilformamida (2 ml). A esta solución, se añadió carbonato de potasio (81.4 mg, 0.59 mmoles) y bromoacetoniitrilo (30 μ l, 0.43 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vació en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía de capa delgada (un solvente de revelado: hexano/acetato de etilo=1/1) para obtener el compuesto del título (91.3 mg, rendimiento de 75%).

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 8.93 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 8.85 (1H, s), 7.90 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 6.28 (1H, s), 5.22 (2H, s), 3.59 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 2.12 (3H, s), 1.11 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$).

Propiedad física: aceite.

191

EJEMPL 3**N-(4-Cloro-3-metil-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida (Compuesto****No. 1-21, Paso B)**

A **N-(3-metil-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida**

(Compuesto No. 1-2, 101.7 mg, 0.37 mmoles) preparada de acuerdo con el
 10 ejemplo 1, se añadió tetracloruro de carbón (2 ml) y *N*-clorosuccinimida (64.6
 mg, 0.48mmol) y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 1.5 horas. La
 mezcla de reacción se vació en agua y se extrajo con acetato de etilo. El
 extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y
 se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía de capa
 15 delgada (un solvente de revelado: hexano/acetato de etilo=1/1) para obtener
 el compuesto del título (69.3 mg, rendimiento de 61%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.94 (1H, s), 8.92 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$),
 8.41 (1H, brd.s), 7.67 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 2.29 (3H, s).

Punto de fusión: 153-156°C.

20 Además, los siguientes compuestos se prepararon de
 conformidad con cualquiera de los ejemplos 1 a 3.

EJEMPL 4**N-(5-Isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida (Compuesto No. 1-1)**

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 10.07 (1H, brd.s), 8.94 (1H, s), 8.91
5 (1H, d, J=5.1Hz), 8.19 (1H, d, J=1.8Hz), 7.56 (1H, d, J=5.1Hz), 6.56 (1H, d,
J=1.8Hz).

Propiedad física: amorfo.

EJEMPLO 5**N-(3-Etil-5-Isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida (Compuesto No. 1-3)**

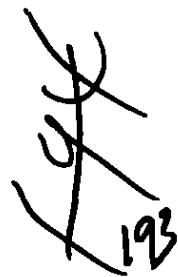
¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 10.01 (1H, brd.s), 8.92 (1H, s), 8.90
(1H, d, J=5.1Hz), 7.68 (1H, d, J=5.1Hz), 6.45 (1H, s), 2.66 (2H, q, J=7.7Hz),
1.28 (3H, t, J=7.7Hz).

15 Propiedad física: aceite.

EJEMPLO 6**N-(3-Isopropil-5-Isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida (Compuesto No.
1-5)**

20

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 10.31 (1H, brd. s), 8.91 (1H, s), 8.89
(1H, d, J=5.1Hz), 7.67 (1H, d, J=5.1Hz), 6.46 (1H, s), 3.01 (1H, m), 1.29 (6H, d,
J=7.0Hz).



Propiedad física: aceite.

EJEMPLO 7

N-(3-Formil-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida (Compuesto No. 1-

5

16)

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 10.10 (1H, s), 8.98 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$),
8.97 (1H, s), 7.71 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 6.93 (1H, s).

Propiedad física: amorfo.

10

EJEMPLO 8

N-(3-Hidroxiiminometil-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida

(Compuesto No. 1-17)

15

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8.97 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 8.96 (1H, s),
8.08 (1H, s), 7.86 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 6.72 (1H, s).

Propiedad física: amorfo.

EJEMPLO 9

20

N-(3-Ciano-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida (Compuesto No. 1-

18)

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8.94 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 8.91 (1H, s),

194

7.73 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 6.90 (1H, s).

Punto de fusión: 135-139°C.

EJEMPLO 10

5 **N-(3-Metoximetil-5-Isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida (Compuesto No. 1-19)**

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 9.90 (1H, brd.s), 8.93 (1H, s), 8.92 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 7.69 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 6.60 (1H, s), 4.50 (2H, s), 3.42 (3H, s).

10 Propiedad física: amorfo.

EJEMPLO 11

N-(4-Cloro-5-Isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida (Compuesto No. 1-20)

15

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8.94 (1H, s), 8.91 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 8.27 (1H, s), 7.67 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$).

Propiedad física: aceite.

195

EJEMPLO 12**N-(4-Cloro-3-ciclopropil-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida****(Compuesto No. 1-25)**

5 ^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8.96 (1H, brd.s), 8.90-8.84 (2H, m),
7.65 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 1.94-1.80 (1H, m), 1.08-1.04 (4H, m).

Propiedad física: amorfo.

EJEMPLO 13

10 **N-(4-Cloro-3-metoximetil-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida**

(Compuesto No. 1-37)

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8.92 (1H, s), 8.91 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$),
7.67 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 4.51 (2H, s), 3.42 (3H, s).

15 Punto de fusión: 69-72°C.

EJEMPLO 14**N-(4-Bromo-3-metil-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida****(Compuesto No. 1-41)**

20

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8.92 (1H, s), 8.90 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$),
7.66 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 2.29 (3H, s).

Punto de fusión: 165-166°C.

196
EJEMPL 15**N-(4-Yodo-3-metil-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida (Compuesto****No. 1-43)**

5 ^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8.97 (1H, s), 8.95 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$),
7.68 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 2.30 (3H, s).

Punto de fusión: 198-201°C.

EJEMPLO 16

10 **N-Metil-N-(3-metil-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida (Compuesto**

No. 1-47)

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 8.92 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.85 (1H, s),
7.83 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.06 (1H, brd.s), 3.36 (3H, s), 2.12 (3H, s).

15 Propiedad física: aceite.

EJEMPLO 17**N-Alil-N-(5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida (Compuesto No. 1-48)**

20 ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 8.89 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.78 (1H, s),
7.81 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.05 (1H, s), 5.95-5.80 (1H, m), 5.29-5.19 (2H, m), 4.44
(2H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 2.08 (3H, s).

Propiedad física: aceite.

197

EJEMPL 18**N-Alil-N-(3-metil-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida (Compuesto****No. 1-49)**

5 ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 8.89 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.78 (1H, s),
7.81 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.05 (1H, s), 5.95-5.80 (1H, m), 5.29-5.19 (2H, m), 4.44
(2H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 2.08 (3H, s).

Propiedad física: aceite.

10

EJEMPLO 19**N-Cianometil-N-(3-metil-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida****(Compuesto No. 1-53)**

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 8.96 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 8.91 (1H, s),
15 7.92 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 6.24 (1H, s), 5.09 (2H, s), 2.11 (3H, s).

Propiedad física: aceite.

EJEMPLO 20**N-(3-Metil-5-isoxazolil)-N-metilmetil-4-(trifluorometil)nicotinamida**

20

(Compuesto No. 1-55)

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8.82 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 8.63 (1H, s),
7.58 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 5.68 (1H, s), 5.05 (2H, s), 2.29 (3H, s), 2.16 (3H, s).

40
198

Propiedad física: aceite.

EJEMPLO 21

N-(3-Metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-(trifluorometil)nicotinamida (Compuesto

5 **No. 2-2)**

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 8.70-9.10 (2H, brd.s), 7.72 (1H, brd.s), 2.16 (3H, brd.s).

Propiedad física: aceite.

10

EJEMPLO 22

N-(4-Cloro-3-clano-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida

(Compuesto No. 1-36)

15 ^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 9.05-8.95 (2H, m), 7.71 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$).

Propiedad física: amorfo.

EJEMPLO 23

20 **N-(4-Fluoro-3-clano-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida**

(Compuesto No. 1-38)

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 11.98 (1H, s), 9.10-9.03 (3H, m),



7.95 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$).

Punto de fusión: 122-123°C.

EJEMPLO 24

5 **N-(4-Bromo-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida (Compuesto No. 1-40)**

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8.96 (1H, s), 8.94 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 8.26 (1H, s), 8.16 (1H, s), 7.68 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$).

10 Punto de fusión: 98-100°C.

EJEMPLO 25

15 **N-(4-Yodo-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida (Compuesto No. 1-42)**

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8.99-8.96 (2H, m), 8.24 (1H, s), 7.91 (1H, brd.s), 7.69 (1H, d, $J=5.5\text{Hz}$).

Punto de fusión: 176-178°C.

EJEMPLO 26**N-(3-Dietoximetil-5-Isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida (Compuesto****No. 1-56)**

5 ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 9.80 (1H, brd.s), 8.91 (1H, s), 8.90 (1H, d, J=5.1Hz), 7.68 (1H, d, J=5.1Hz), 6.64 (1H, s), 5.55 (1H, s), 3.80-3.55 (4H, m), 1.25 (6H, t, J=7.0Hz).

Propiedad física: amorfo.

10

EJEMPLO 27**N-Acetil-N-(3-metil-5-Isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida****(Compuesto No. 1-57)**

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8.85 (1H, d, J=5.1Hz), 8.75 (1H, s),
15 7.57 (1H, d, J=5.1Hz), 6.17 (1H, s), 2.35 (3H, s), 2.31 (3H, s).

Propiedad física: aceite.

EJEMPLO 28**N-(3-Metoxilminometil-5-Isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida**

20

(Compuesto No. 1-58)

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8.84 (1H, s), 8.79 (1H, d, J=5.1Hz),
7.94 (1H, s), 7.66 (1H, d, J=5.1Hz), 6.81 (1H, s), 4.02 (3H, s).

201

Punto de fusión: 140-144°C.

EJEMPLO 29

N-(3-Etoxicarbonil-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida

5 **(Compuesto No. 1-59)**

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8.94 (1H, s), 8.90 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 7.67 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 6.92 (1H, s), 4.43 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 1.41 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).

10 Propiedad física: amorfo.

EJEMPLO 30

5-[N,N-Bis(4-trifluorometilnicotinil)]aminoisoxazol (Compuesto No. 1-60)

15 ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 9.30 (1H, s), 9.14 (1H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 9.01 (2H, m), 7.98 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.91 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.78 (1H, d, $J=10.2\text{Hz}$), 5.09 (1H, t, $J=9.9\text{Hz}$).

Propiedad física: amorfo.

202
2023**EJEMPLO 31****N-Etoximetil-N-(4-yodo-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida****(Compuesto No. 1-61)**

5 ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8.79 (1H, d, J=4.8Hz), 8.66 (1H, s),
8.11 (1H, s), 7.57 (1H, d, J=5.1Hz), 5.38 (2H, brd.s), 3.79 (2H, d, J=7.0Hz),
1.24 (3H, t, J=7.1Hz).

Punto de fusión: 114-116°C.

10

EJEMPLO 32**N-(4-Metil-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida (Compuesto No. 1-****62)**

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 11.52 (1H, s), 9.09 (1H, s), 9.02 (1H, d,
15 J=5.1Hz), 8.49 (1H, s), 7.94 (1H, d, J=5.1Hz), 1.95 (3H, s).

Punto de fusión: 115-116°C.

EJEMPLO 33**N-(3,4-Dimetil-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida (Compuesto No.**

. 20

1-63)

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 9.43 (1H, brd.s), 8.88-8.79 (2H, m),
7.63 (1H, d, J=5.1Hz), 2.17 (3H, s), 1.95 (3H, s).

Punto de fusión: 141-143°C.

EJEMPLO 34

N-(4-Etil-5-Isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida (Compuesto No. 1-64)

5

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8.91 (1H, s), 8.90 (1H, d, J=5.1Hz), 8.65 (1H, brd.s), 8.14 (1H, s), 7.66 (1H, d, J=5.1Hz), 2.50 (2H, q, J=7.7Hz), 1.21 (3H, t, J=7.7Hz).

Punto de fusión: 136-137°C.

10

EJEMPLO 35

N-(4-Propil-5-Isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida (Compuesto No. 1-

65)

15

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8.90 (1H, s), 8.88 (1H, d, J=5.1Hz), 8.11 (1H, s), 7.65 (1H, d, J=5.1Hz), 2.51-2.31 (2H, m), 1.65-1.54 (2H, m), 0.96 (3H, t, J=7.3Hz).

Punto de fusión: 120-123°C.

Ln
0204**EJEMPL 36****N-(4-Isopropil-5-Isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida (Compuesto N .
1-66)**

5 ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8.87 (1H, s), 8.85 (1H, d, J=5.1Hz),
8.13 (1H, s), 7.64 (1H, d, J=5.1Hz), 3.00-2.93 (1H, m), 1.21 (6H, d, J=7.0Hz).

Propiedad física: aceite.

EJEMPLO 37

10 **N-(4-Ciclopropil-5-Isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida (Compuesto
No. 1-67)**

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8.93 (1H, s), 8.92 (1H, d, J=5.1Hz),
8.40 (1H, brd.s), 7.94 (1H, s), 7.67 (1H, d, J=5.1Hz), 1.88-1.55 (1H, m), 1.05-
15 0.80 (2H, m), 0.65-0.45 (2H, m).

Punto de fusión: 140-141°C.

EJEMPLO 38

20 **N-(4-Alil-5-Isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida (Compuesto No. 1-68)**

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8.93 (1H, s), 8.92 (1H, d, J=5.1Hz),
8.12 (1H, s), 7.67 (1H, d, J=5.1Hz), 6.05-5.75 (1H, m), 5.20-5.00 (2H, m), 3.26
(2H, d, J=5.9Hz).

Punto de fusión: 93-97°C.

EJEMPLO 39

N-(4-Butil-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida (Compuesto No. 1-

5 **69)**

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 9.02 (1H, brd.s), 8.89 (1H, s), 8.87 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 8.10 (1H, s), 7.65 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 2.45 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.65-1.20 (4H, m), 0.93 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$).

10 Punto de fusión: 86-88°C.

EJEMPLO 40

N-(4-Isobutil-5-Isioxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida (Compuesto No.

15 **1-70)**

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8.91 (1H, s), 8.90 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 8.71 (1H, brd.s), 8.10 (1H, s), 7.66 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 2.36 (2H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.95-1.70 (1H, m), 0.93 (6H, d, $J=7.0\text{Hz}$).

Punto de fusión: 81-84°C.

20

206

EJEMPLO 41

N-(4-Ciclobutil-5-Isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida (Compuesto No. 1-71)

5 ^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 9.10-8.60 (3H, m), 8.21 (1H, s), 7.65 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 3.60-3.30 (1H, m), 2.45-1.60 (6H, m).

Punto de fusión: 132-135°C.

EJEMPLO 42

10 **N-(4-Ciclopentil-5-Isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida (Compuesto No. 1-72)**

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8.93 (1H, s), 8.92 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 8.39 (1H, brd.s), 8.16 (1H, s), 7.68 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 3.10-2.80 (1H, m), 2.20-1.30 (8H, m).

Punto de fusión: 132-133°C.

EJEMPLO 43

20 **N-(4-Hexil-5-Isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida (Compuesto No. 1-73)**

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8.91 (1H, s), 8.89 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 8.12 (1H, s), 7.66 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 2.45 (2H, brd.t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.70-1.15 (8H,

207

m), 0.89 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$).

Punto de fusión: 38-40°C.

EJEMPLO 44

5 **5-[N,N-Bis(4-trifluorometilnicotinil)]amino-4-hexilisoaxazol (Compuesto No. 1-74)**

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 9.20-8.70 (4H, m), 7.95-7.50 (3H, m), 2.40-2.00 (2H, m), 1.70-1.10 (8H, m), 1.00-0.70 (3H, m).

10 Punto de fusión: 71-74°C.

EJEMPLO 45

N-(4-Bencil-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida (Compuesto No. 1-75)

15

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.77 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 8.56 (1H, s), 7.95 (1H, s), 7.59 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 7.40-7.05 (5H, m), 3.83 (2H, s).

Propiedad física: aceite.

EJEMPLO 46

N-(4-Feniletil-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida (Compuesto No. 1-76)

5 ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8.85 (1H, d, J=5.1Hz), 8.76 (1H, s),
8.64 (1H, brd.s), 7.94 (1H, s), 7.63 (1H, d, J=5.1Hz), 7.35-7.05 (5H, m), 2.95-
2.65 (4H, m).

Propiedad física: amorfo.

10

EJEMPLO 47

N-(4-Metoxi-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida (Compuesto No. 1-77)

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 11.32 (1H, s), 9.04-9.00 (2H, m),
15 8.85 (1H, s), 7.94 (1H, d, J=4.6Hz), 3.82 (3H, s).

Punto de fusión: 123-125°C.

EJEMPLO 48

N-(4-Metoxi-3-metoximetil-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida
20 **(Compuesto No. 1-78)**

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8.96-8.94 (2H, m), 7.84 (1H, brd.s),
7.67 (1H, d, J=4.6Hz), 4.50 (2H, s), 3.92 (3H, s), 3.41 (3H, s).

Punto de fusión: 144-146°C.

EJEMPLO 49

N-(4-Metiltio-5-Isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida (Compuesto No.

5 **1-79)**

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8.97-8.94 (2H, m), 8.25 (1H, s), 7.68 (1H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 2.32 (3H, s).

Punto de fusión: 127-129°C.

10

EJEMPLO 50

5-[N,N-Bis(4-trifluorometilnicotinil)]amino-4-metiltioisoxazol

(Compuesto No. 1-80)

15 ^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8.93-8.89 (4H, m), 8.22 (1H, s), 7.65-7.62 (2H, m), 2.41 (3H, s).

Propiedad física: amorfo.

EJEMPLO 51

20 **N-(4-Fenoxi-5-Isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida (Compuesto No.**

1-81)

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8.84 (1H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 8.71 (1H, s),

8.26 (1H, s), 7.59 (1H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 7.37-7.26 (3H, m), 7.15-7.08 (2H, m), 6.99 (1H, brd.s).

Propiedad física: aceite.

5

EJEMPLO 52

5-[N,N-Bis(4-trifluorometilnicotinil)]amino-4-fenoxisoxazol (Compuesto

No. 1-82)

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8.91-8.84 (4H, m), 8.10 (1H, s), 7.62-
10 7.60 (2H, m), 7.39-7.31 (3H, m), 7.21-7.14 (1H, m), 6.99-6.93 (2H, m).

Propiedad física: aceite.

EJEMPLO 53

N-(4-Fenil-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida (Compuesto No. 1-

15

83)

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8.90-8.87 (2H, m), 8.41 (1H, s), 8.21
(1H, brd.s), 7.63 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 7.48-7.36 (5H, m).

Punto de fusión: 152-155°C.

20

21

EJEMPL 54**N-[4-(4-Metilfenil)-5-isoxazolil]-4-(trifluorometil)nicotinamida (Compuesto****No. 1-84)**

5 ^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8.90-8.88 (2H, m), 8.39 (1H, s), 7.63 (1H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 7.32-7.21 (4H, m), 2.37 (3H, s).

Punto de fusión: 155-157°C.

EJEMPLO 55

10 **N-[4-(4-Metoxifenil)-5-isoxazolil]-4-(trifluorometil)nicotinamida**

(Compuesto No. 1-85)

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8.90-8.89 (2H, m), 8.44 (1H, brd.s), 8.38 (1H, s), 7.64 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 7.36-7.31 (2H, m), 6.99-6.93 (2H, m), 3.83 (3H, s).

15

Punto de fusión: 77-79°C.

EJEMPLO 56**N-[4-(4-Clorofenil)-5-isoxazolil]-4-(trifluorometil)nicotinamida (Compuesto**

20

No. 1-86)

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8.93-8.91 (2H, m), 8.63 (1H, brd.s), 8.42 (1H, s), 7.65 (1H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 7.42-7.26 (4H, m).

37
212

Punto de fusión: 166-168°C.

EJEMPLO 57

N-[4-(4-Trifluorometilfenil)-5-Isoxazolil]-4-(trifluorometil)nicotinamida

5 **(Compuesto No. 1-87)**

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8.95-8.92 (2H, m), 8.48 (1H, s), 7.71-7.65 (3H, m), 7.53 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

Punto de fusión: 128-130°C.

10

EJEMPLO 58

N-[4-(4-Trifluorometoxifenil)-5-Isoxazolil]-4-(trifluorometil)nicotinamida

(Compuesto No. 1-88)

15 ^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8.93-8.91 (2H, m), 8.42 (1H, s), 8.27 (1H, brd.s), 7.66 (1H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 7.46-7.42 (2H, m), 7.30-7.26 (2H, m).

Punto de fusión: 161-163°C.

EJEMPLO 59

20 **N-[4-(3-Piridil)-5-Isoxazolil]-4-(trifluorometil)nicotinamida (Compuesto No. 1-89)**

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8.93-8.84 (2H, m), 8.57-8.56 (1H,

213

brd.s), 8.43-8.39 (2H, m), 7.76-7.71 (1H, m), 7.62-7.60 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.36-7.31 (1H, m).

Propiedad física: amorfo.

5

EJEMPLO 60

N-(4-Cloro-3-metoxiimlnometil-5-Isloxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida

(Compuesto No. 1-90)

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8.94-8.88 (2H, m), 8.05 (1H, s), 7.65 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 4.05 (3H, s).

Propiedad física: amorfo.

EJEMPLO 61

N-(3-Metil-4-fenil-5-Isloxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida (Compuesto

15

No. 1-91)

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8.87 (1H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 8.78 (1H, brd.s), 8.04 (1H, s), 7.60 (1H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 7.48-7.30 (5H, m), 2.29 (3H, s).

Punto de fusión: 155-157°C.

20

214

EJEMPLO 62**N-[4-(Ciclohex-1-eno-1-il)-5-isoxazolil]-4-(trifluorometil)nicotinamida****(Compuesto No. 1-92)**

5 ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8.92 (2H, brd m), 8.20 (2H, brd m),
7.65 (1H, d, J=4.6Hz), 5.97-5.94 (1H, m), 2.24-2.16 (4H, m), 1.76-1.62 (4H, m).

Punto de fusión: 161-163°C.

EJEMPLO 63

10 **N-(4-Metoximetil-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida (Compuesto**
No. 1-93)

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8.99-8.95 (2H, m), 8.60 (1H, s), 8.22
(1H, s), 7.68 (1H, d, J=4.9Hz), 4.44 (2H, s), 3.40 (3H, s).

15 Propiedad física: amorfo.

EJEMPLO 64**N-[4-(1H-Pirazol-1-il)-5-isoxazolil]-4-(trifluorometil)nicotinamida****(Compuesto No. 1-94)**

20

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 10.55 (1H, brd s), 9.06-8.06 (2H, m),
8.51 (1H, s), 7.74-7.65 (3H, m), 6.48-6.45 (1H, m).

Propiedad física: amorfo.

276
215**EJEMPLO 65****N-(4-Ciclohexil-5-Isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida (Compuesto No. 1-95)**

5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.93-8.91 (2H, m), 8.22 (1H, brd.s), 8.17 (1H, s), 7.66 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 2.66-2.52 (1H, m), 1.91-1.68 (4H, m), 1.43-1.22 (6H, m).

Punto de fusión: 125-127°C.

10

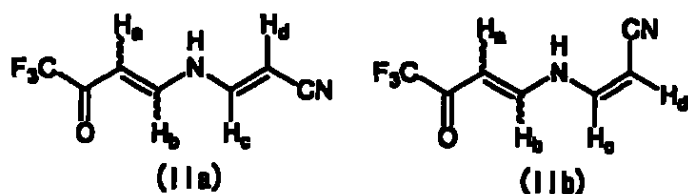
EJEMPLO 66**N-(4-Fluoro-3-metil-5-Isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida (Compuesto No. 1-39)**

$^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 11.90 (1H, s), 9.09 (1H, s), 9.03 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 7.95 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 2.30 (3H, s).

Punto de fusión: 122-124°C.

EJEMPLO DE REFERENCIA 1**3-[(4,4,4-Trifluoro-3-oxo-1-butenil)amino]-2-propenonitrilo (Compuestos**

20

Ila y Iib, Paso D)

Hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 400 mg, 10 mmoles) se cargó y lavó con hexano dos veces. En este matraz, se añadió *N,N*-dimetilformamida (10 ml) y después una solución preparada disolviendo 4-amino-1,1,1-trifluoro-3-buten-2-ona (1.4 g, 10 mmoles) y 3-metoxiacrilonitrilo (830 mg, 10 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) se añadió gota a gota bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas, la mezcla de reacción se vació en agua (50 ml). Esta mezcla se acidificó con ácido clorhídrico concentrado bajo enfriamiento con hielo, y después se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y después se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (un solvente eluyente: hexano/acetato de etilo=3/1 a 1/1) para obtener 993 mg (rendimiento de 52.3%) del compuesto del título (IIa) que tenía una polaridad baja y 457 mg (rendimiento de 24.0%) del compuesto del título (IIb) que tenía una polaridad alta.

Compuesto polar bajo (IIa, una mezcla de dos tipos de isómeros geométricos) ($R_f=0.38$; un solvente de revelado: hexano/acetato de etilo=2/1)

^1H -RMN espectro (200 MHz, CD_3OD) δ (ppm)

Ha: 5.90 (0.65H, d, $J=13.2\text{Hz}$); 5.68 (0.35H, d, $J=8.1\text{Hz}$)
Hb: 7.93 (0.65H, d, $J=13.2\text{Hz}$); 7.43 (0.35H, d, $J=8.1\text{Hz}$)
Hc: 7.53 (0.65H, d, $J=13.9\text{Hz}$); 7.42 (0.35H, d, $J=13.9\text{Hz}$)
Hd: 5.44 (0.35H, d, $J=13.9\text{Hz}$); 5.00 (0.65H, d, $J=13.9\text{Hz}$)

272
217

EM (EI): M/Z : 190 (M^+), 162, 147, 133, 121.

Compuesto polar alto (Iib, una mezcla de dos tipos de isómeros geométricos) ($R_f=0.16$; un solvente de revelado: hexano/acetato de etilo=2/1)

Espectro de 1H -RMN (200 MHz, CD_3OD) δ (ppm)

5 Ha: 6.11 (0.5H, d, $J=13.2$ Hz), 5.78 (0.5H, d, $J=7.7$ Hz)

Hb: 7.94 (0.5H, d, $J=13.2$ Hz), 7.59 (0.5H, d, $J=7.7$ Hz)

Hc: 7.32 (0.5H, d, $J=8.4$ Hz); 7.24 (0.5H, d, $J=8.8$ Hz)

Hd: 4.95 (0.5H, d, $J=8.4$ Hz); 4.75 (0.5H, d, $J=8.8$ Hz)

EM (EI): M/Z : 190 (M^+), 151, 129, 121.

10

EJEMPLO DE REFERENCIA 2

3-[(4,4,4-Trifluoro-3-oxo-1-butenil)amino]-2-propenonitrilo (Compuestos

Ila y Iib, Paso D)

15 Hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 400 mg, 10 mmoles) se cargó y se lavó con hexano dos veces. En este matraz, se añadió 1,2-dimetoxietano (20 ml) y después una solución preparada disolviendo 4-amino-1,1,1-trifluoro-3-buten-2-ona (1.4 g, 10 mmoles) y 3-metoxiacrilonitrilo (830 mg, 10 mmoles) en 1,2-dimetoxietano (5 ml) se añadió

20 gota a gota bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas, la mezcla de reacción se vació en agua (50 ml). Este mezcla se acidificó con ácido clorhídrico concentrado bajo enfriamiento con hielo y después se extrajo con acetato de etilo. Las capas

219
218

orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio y después se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (un solvente eluyente: hexano/acetato de etilo=3/1 a 1/1) para obtener
5 593 mg (rendimiento de 31.2%) del compuesto del título (IIa) que tenía una polaridad baja y 680 mg (rendimiento de 35.8%) del compuesto del título (IIb) que tenía una polaridad alta.

EJEMPLO DE REFERENCIA 3

10 **3-[(4,4,4-Trifluoro-3-oxo-1-butenil)amino]-2-propenonitrilo (Compuestos IIa y IIb, Paso D)**

Hidruro de sodio (dispersión al 60% en suspensión de aceite mineral, 4.00 g, 100 mmoles) se añadió y se lavó con hexano dos veces. En
15 este matraz, se añadió *N,N*-dimetilformamida (100 ml) y después una solución preparada disolviendo 4-amino-1,1,1-trifluoro-3-buten-2-ona (13.9 g, 100 mmoles) y 3-metoxiacrilonitrilo (8.30 g, 100 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (50 ml) se añadió gota a gota bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas, la mezcla de reacción se
20 vació en agua (500 ml). Esta mezcla se acidificó con ácido clorhídrico concentrado bajo enfriamiento con hielo, el precipitado se recogió por filtración y después se lavó con agua fría. El precipitado obtenido se secó bajo presión reducida para obtener 8.20 g (rendimiento de 43.1%) de una mezcla de los

219

compuestos (IIa) y (IIb).

EJEMPLO DE REFERENCIA 4

3-[(4,4,4-Trifluoro-3-oxo-1-butenil)amino]-2-propenonitrilo (Compuestos

5

IIa y IIb. Paso E)

Hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 400 mg, 10 mmoles) se cargó y se lavó con hexano dos veces. En este matraz, se añadió *N,N*-dimetilformamida (15 ml) y una solución preparada disolviendo 4-amino-1,1,1-trifluoro-3-buten-2-ona (1.4 g, 10 mmoles) y 3,3-dimetoxipropionitrilo (1.15 g, 10 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) se añadió gota a gota bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas, la mezcla de reacción se vació en agua (50 ml). Esta mezcla se acidificó con ácido clorhídrico concentrado y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánicas se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y después se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (un solvente eluyente: hexano/acetato de etilo=3/1 a 1/1) para obtener 251 mg (rendimiento de 13.2%) del compuesto del título (IIa) que tenía una polaridad baja y 372 mg (rendimiento de 19.8%) del compuesto del título (IIb) que tenía una polaridad alta.

12/20

EJEMPL DE REFERENCIA 5**3-Ciano-4-trifluorometilpiridina (Compuesto VIIb, Paso F)**

A una solución de metóxido de sodio al 28% (580 mg, 3.0 mmoles), se añadió una solución preparada disolviendo 3-[(4,4,4-trifluoro-3-oxo-1-butenil)amino]-2-propenonitrilo (una mezcla de Ila y IIb; 380 mg, 2.0 mmoles) en metanol (5 ml) a temperatura ambiente y después, la mezcla se puso a reflujo durante 2 horas. La solución de reacción se vació en agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y después se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (un solvente eluyente: hexano/acetato de etilo=3/1) para obtener 195 mg (rendimiento de 56.5%) del compuesto del título.

Espectro de ^1H -RMN (200 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 9.11 (1H, s), 9.03 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 7.72 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$).

EJEMPLO DE REFERENCIA 6**3-Ciano-4-trifluorometilpiridina (Compuesto VIIb, Paso F)**

A una solución de metóxido de sodio al 28% (290 mg, 1.5 mmoles), se añadió una solución preparada disolviendo 3-[(4,4,4-trifluoro-3-oxo-1-butenil)amino]-2-propenonitrilo (un compuesto polar bajo Ila; 190 mg, 1.0 mmoles) en metanol (2 ml) a temperatura ambiente y después, la mezcla

L221

se puso a reflujo durante 2 horas. La solución de reacción se vació en agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y después se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía de capa delgada (un solvente de revelado: hexano/acetato de etilo=3/1) para obtener 71.0 mg (rendimiento de 41.5%) del compuesto del título.

EJEMPLO DE REFERENCIA 7

3-Ciano-4-trifluorometilpiridina (Compuesto VIIb, Paso F)

10

A una solución de metóxido de sodio al 28% (290 mg, 1.5 mmoles), se añadió una solución preparada disolviendo 3-[(4,4,4-trifluoro-3-oxo-1-butenil)amino]-2-propenonitrilo (un compuesto polar alto IIB; 190 mg, 1.0 mmoles) en metanol (2 ml) a temperatura ambiente y después la mezcla se puso a reflujo durante 2 horas. La solución de reacción se vació en agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y después se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía de capa delgada (un solvente de revelado: hexano/acetato de etilo=3/1) para obtener 81.0 mg (rendimiento de 47.2%) del compuesto del título.

EJEMPLO DE REFERENCIA 8**4-Trifluorometilnicotinamida (Compuesto VIIc, Paso F)**

3-[(4,4,4-Trifluoro-3-oxo-1-butenil)amino]-2-propenonitrilo (una
5 mezcla de Ila y IIb; 1.90g, 10 mmoles) se disolvió en metanol (15 ml), y se
añadió hidróxido de sodio (600 mg, 15 mmoles). La mezcla se calentó bajo
reflujo durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión
reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre
gel de sílice (un solvente eluyente: hexano/acetona =1/1) para obtener 1.25 g
10 (rendimiento de 65.6%) del compuesto del título.

Espectro de ¹H-RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 8.89 (1H, d, *J*=5.1Hz), 8.82 (1H, s), 8.18 (1H, brs), 7.85 (1H, brs), 7.81 (1H, d, *J*=5.1Hz).

EJEMPLO DE REFERENCIA 9

15 **4-Trifluorometilnicotinamida (Compuesto VIIc, Paso F)**

3-[(4,4,4-Trifluoro-3-oxo-1-butenil)amino]-2-propenonitrilo (un
compuesto polar bajo Ila; 1.90 g, 10 mmoles) se disolvió en metanol (15 ml), y
se añadió hidróxido de sodio (600 mg, 15 mmoles). La mezcla se calentó bajo
20 reflujo durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión
reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre
gel de sílice (un solvente eluyente: hexano/acetona =1/1) para obtener 1.25 g
(rendimiento de 65.6%) del compuesto del título.

223

EJEMPLO DE REFERENCIA 10**4-Trifluorometilnicotinamida (Compuesto VIIc, Paso F)**

3-[(4,4,4-Trifluoro-3-oxo-1-butenil)amino]-2-propenonitrilo (un
5 compuesto polar alto IIB; 2.10 g, 11 mmoles) se disolvió en metanol (15 ml) y
se añadió hidróxido de sodio (680 mg, 17 mmoles). La mezcla se calentó bajo
reflujo durante 6 horas. La solución de reacción se concentró bajo presión
reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre
gel de sílice (un solvente eluyente: hexano/acetona =1/1) para obtener 1.26 g
10 (rendimiento de 60.1%) del compuesto del título.

EJEMPLO DE REFERENCIA 11**4-Trifluorometilnicotinamida (Compuesto VIIc, Paso F)**

15 3-[(4,4,4-Trifluoro-3-oxo-1-butenil)amino]-2-propenonitrilo (una
mezcla de IIA y IIB; 1.90 g, 10 mmoles) se disolvió en etanol (15 ml), y se
añadió hidróxido de sodio (600 mg, 17 mmoles). La mezcla se calentó bajo
reflujo durante 8 horas. La solución de reacción se concentró bajo presión
reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre
20 gel de sílice (un solvente eluyente: hexano/acetona =1/1) para obtener 0.53 g
(rendimiento de 26.5%) del compuesto del título.

224

EJEMPL DE REFERENCIA 12**4-Trifluorometilnicotinamida (Compuesto VIIc, Paso F)**

3-[(4,4,4-Trifluoro-3-oxo-1-butenil)amino]-2-propenonitrilo (una
5 mezcla de IIa y IIb; 1.90 g, 10 mmoles) se disolvió en metanol (15 ml), y se
añadió hidróxido de potasio (990 mg, 15 mmoles). La mezcla se calentó bajo
reflujo durante 6 horas. La solución de reacción se concentró bajo presión
reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre
gel de sílice (un solvente eluyente: hexano/acetona =1/1) para obtener 1.03 g
10 (rendimiento de 52.6%) del compuesto del título.

EJEMPLO DE REFERENCIA 13**3-Ciano-4-trifluorometilpiridina (Compuesto VIIb, Paso F)**

15 3-[(4,4,4-Trifluoro-3-oxo-1-butenil)amino]-2-propenonitrilo (una
mezcla de IIa y IIb; 1.90 g, 10 mmoles) se disolvió en metanol (20 ml), y se
añadió carbonato de potasio (2.10 g, 15 mmoles). La mezcla se calentó bajo
reflujo durante 2 horas. La solución de reacción se concentró bajo presión
reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre
20 gel de sílice (un solvente eluyente: hexano/acetato de etilo=3/1) para obtener
653 mg (rendimiento de 32.7%) del compuesto del título.

R225

EJEMPLO DE REFERENCIA 14**Acido 4-trifluorometilnicotínico (Compuesto VIII)**

5 ml de ácido clorhídrico concentrado al 35% (10 ml, 57 mmoles)
5 se añadió a 4-trifluorometilnicotinamida (90 g, 10 mmoles) y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 5 horas. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla se ajustó a un pH de 3 usando carbonato de sodio y después, se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y después se concentraron bajo presión reducida
10 para obtener 1.71 g (rendimiento de 89.7%) del compuesto del título.

Espectro de ^1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 14.07 (1H, brd.s), 9.08 (1H, s), 9.00 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.89 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$).

EJEMPLO DE REFERENCIA 15**Acido 4-trifluorometilnicotínico (Compuesto VIII)**

3-Ciano-4-trifluorometilpiridina (11.47 g, 66.64 mmoles) se suspendió en etilenglicol (76 ml) y se añadió hidróxido de potasio al 85% (13.20 g, 200 moles). La mezcla se agitó bajo calentamiento a 20°C durante 4
20 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se añadió agua (50 ml) y ácido clorhídrico 4N (60 ml). La mezcla de reacción resultante se extrajo con acetato de etilo cuatro veces. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua con sal saturada, se secaron sobre

J226

sulfato de magnesio y después se concentraron bajo presión reducida para obtener 10.70 g (rendimiento de 84.0%) del compuesto del título.

EJEMPLO DE REFERENCIA 16

5 Acido 4-trifluorometilnicotínico (Compuesto VIII)

A una suspensión de hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite mineral, 0.40 g, 10 mmoles) en 10 ml de tetrahidrofurano, se añadió gradualmente una solución de tetrahidrofurano (2 ml) de 4-amino-1,1,1-
10 trifluorometil-3-buten-2-ona (1.39 g, 10 mmoles) y 3-metoxiacrilonitrilo (0.83 g, 10 mmoles) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos y después se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción se añadió ácido clorhídrico concentrado (1.2 ml) y después el solvente se removió bajo presión reducida.
15 Se añadió acetato de etilo al residuo resultante. La capa orgánica se lavó con salmuera dos veces, se secó sobre sulfato de magnesio y después se concentró. El residuo se disolvió en metanol (20 ml) y se añadió metóxido de sodio al 28% (1.93 g, 10.0 mmoles). La mezcla se puso a reflujo durante 3 horas. Después de remover el metanol bajo presión reducida, una solución de
20 hidróxido de sodio acuosa 8N (5 ml, 40.0 mmoles) se añadió a la solución de reacción. La mezcla de reacción se puso a reflujo durante 5 horas, después se vació en agua y la capa acuosa se lavó con éter dietílico. La capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico concentrado y se extrajo con acetato de etilo

dos veces. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y después se concentró bajo presión reducida para obtener 866 mg (rendimiento de 45.3%) del compuesto del título.

F229

5

EJEMPLO DE REFERENCIA 17

Cloruro de ácido 4-trifluorometilnicotínico (Compuesto VIII)

Acido 4-trifluorometilnicotínico (50.09 g, 0.262 moles) se suspendió en benceno (250 ml), se añadieron cloruro de tionilo (38.2 ml, 0.524 moles) y *N,N*-dimetilformamida (0.1 ml). La mezcla se puso a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se destiló bajo presión reducida para obtener 49.45 g (rendimiento 90.1%) del compuesto del título.

Espectro de ^1H -RMN (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 9.32 (1H, s), 9.03 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.71 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$).

EJEMPLO DE REFERENCIA 18

3-[(4,4,4-Trifluoro-3-oxo-1-butenil)amino]-2-propenonitrilo (Compuestos

Ila y Iib, Paso E)

20

Hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite mineral, 0.6 g, 15 mmoles) se cargó y se lavó con hexano dos veces. En este matraz, se añadió 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (20 ml) y se añadió una solución preparada

disolviendo 4-amino-1,1,1-trifluoro-3-buten-2-ona (2.1 g, 15 mmoles) y 3-metoxiacrilonitrilo (1.2 g, 15 mmoles) en 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (5 ml) gota a gota bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas, la mezcla de reacción se vació en
5 agua (200 ml). Esta mezcla se acidificó con ácido clorhídrico concentrado bajo enfriamiento con hielo y después se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas obtenidas se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio y después se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice
10 (un solvente eluyente: hexano/acetato de etilo=3/1 a 2/1) para obtener 2.60 g (rendimiento de 92.0%) de una mezcla del compuesto del título (IIa) y (IIb).

EJEMPLO DE REFERENCIA 19

4-Trifluorometil nicotinato (Compuesto VIII)

15

A una solución de metóxido de sodio al 28% (193.0 g, 1.00 moles) en metanol (1.0 L), se añadió 4-amino-1,1,1-trifluoro-3-buten-2-ona (159.6 g, 0.84 mmoles). La mezcla se puso a reflujo durante 3 horas. Después de remover el metanol de la mezcla bajo presión reducida, se añadió una
20 solución de hidróxido de sodio acuoso 8 moles/l (420 ml, 3.36 mol) a la mezcla. La mezcla se puso a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción resultante se vació en agua, y la capa acuosa se lavó con éter dietílico. La capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico concentrado y se extrajo con acetato de etilo

dos veces. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y después se concentró bajo presión reducida para obtener 112.8 g (rendimiento de 70.4%) del compuesto del título.

En los siguientes ejemplos de formulación, los tipos y las
5 proporciones de los compuestos y los adyuvantes no se limitan a estos ejemplos y pueden variar dentro de intervalos amplios. En la siguiente descripción, "%" significa "% en masa".

EJEMPLO DE FORMULACION 1

10

Concentrado emulsificable

Al compuesto (5%) del ejemplo 6, se añadió xileno (42.5%) y sulfóxido de dimetilo (42.5%) y se disolvió. Subsecuentemente, una mezcla (relación de mezclado: 8/2, 10%) de éter de aceite de ricino de polioxietileno y
15 alquilbencensulfonato de calcio se mezcló con el mismo para preparar un concentrado emulsionable. El concentrado emulsionable se diluyó con agua y se uso como una aspersión.

EJEMPLO DE FORMULACION 2

20

Polvo humectable

En el compuesto (5%) del ejemplo 6, se mezclaron caolina (79%) y tierra diatomácea (10%), y posteriormente se mezclaron laurilsulfato de

230
X
M
2

sodio (3%) y ligninsulfonato de sodio (3%). La mezcla fue finamente pulverizada para obtener un polvo humectable. El polvo humectable se diluyó con agua y se usó como una aspersión.

5

EJEMPLO DE FORMULACION 3

Polvo

Al compuesto (1%) del ejemplo 6, se añadió una mezcla (relación de mezclado: 1/1, 99%) de talco y carbonato de calcio y se mezcló.

10 Después, la mezcla se pulverizó para preparar un polvo. El polvo se aplicó directamente durante el uso.

EJEMPLO DE FORMULACION 4

Gránulos

15

El compuesto (2%) del ejemplo 6 se mezcló con polvo de bentonita fino (30%), talco (66%) y ligninsulfonato de sodio (2%). Después, la mezcla se amasó hasta que se hizo uniforme, mientras se añadía agua a la misma. Enseguida, el producto amasado se formó en gránulos por medio de

20 un granulador. El gránulo formado se hizo pasar a través de un dimensionador, un deshidratador y un tamiz para preparar un gránulo que tenía un tamaño de partícula de 0.6 a 10 mm. El gránulo se aplicó directamente sobre una superficie del suelo durante el uso.

231

EJEMPLO DE FORMULACION 5**Formulación a base de aceite**

El compuesto (0.1%) del ejemplo 6 se disolvió en queroseno de
5 iluminación para obtener 100% en total de una formulación a base de aceite.

EJEMPLO DE PRUEBA 1**Prueba de Insecticida para áfido verde del durazno (*Mizus persicae*) (100
ppm)**

10

Se puso agua (30 ml) en un vaso de precipitado, y se colocó una
hoja de Komatsuna (*Brassica var. rapa*) dentro del vaso de precipitado de tal
manera que el tallo se sumergió en agua. Sobre la hoja de Komatsuna, se
liberaron cinco áfidos verdes del durazno y se dejó que se reprodujeran. Dos
15 días después de la liberación, los imagos fueron removidos y se contó el
número de larvas.

Un agente tensioactivo Newcol NE-710F (nombre comercial,
producido por Nippon Nyukazai Co., Ltd., 2%) se disolvió en acetona acuosa
(solución acuosa al 95%, 98%) para preparar la solución 1. Enseguida, un
20 dispersante Gousenol GLO5-S (nombre comercial, producido por Nippon
Nyukazai Co., Ltd., solución acuosa al 0.2%, 0.2%) se disolvió en agua
(99.8%) para preparar la solución 2.

A cada uno de los compuestos (8 mg) de la presente invención,

232

se añadió la solución 1 (0.4 ml) anterior, la solución 2 (0.4 ml) anterior y agua (8 ml). Además, los compuestos de la presente invención se diluyeron cada uno con agua de modo que la concentración de cada compuesto fue de 100 ppm {como un agente de diseminación, Gramin S (nombre comercial, producido por Sankyo Co., Ltd.) se añadió para tener una concentración de 0.01%}.

El líquido químico anterior (8 ml) se roció sobre la hoja de Komatsuna mediante el uso de una torre de aspersión giratoria. La hoja de Komatsuna se puso de nuevo en el vaso de precipitado. Después, el vaso de precipitado se colocó en una cámara termostática de 25°C durante 16 horas en la luz y durante 8 horas en la oscuridad. Cinco días después de la aspersión, se contó el número de insectos muertos se contó para la mortalidad (%).

Como resultado, los compuestos del Ejemplo 1 (Compuesto No. 1-2), Ejemplo 2 (Compuesto No. 1-51), Ejemplo 3 (Compuesto No. 1-21), Ejemplo 4 (Compuesto No. 1-1), Ejemplo 5 (Compuesto No. 1-3), Ejemplo 6 (Compuesto No. 1-5), Ejemplo 7 (Compuesto No. 1-16), Ejemplo 8 (Compuesto No. 1-17), Ejemplo 9 (Compuesto No. 1-18), Ejemplo 10 (Compuesto No. 1-19), Ejemplo 11 (Compuesto No. 1-20), Ejemplo 12 (Compuesto No. 1-25), Ejemplo 13 (Compuesto No. 1-37), Ejemplo 14 (Compuesto No. 1-41), Ejemplo 15 (Compuesto No. 1-43), Ejemplo 16 (Compuesto No. 1-47), Ejemplo 18 (Compuesto No. 1-49), Ejemplo 19 (Compuesto No. 1-53), Ejemplo 20 (Compuesto No. 1-55), Ejemplo 21



(Compuesto No. 2-2), Ejemplo 22 (Compuesto No. 1-36), Ejemplo 23
 (Compuesto No. 1-38), Ejemplo 24 (Compuesto No. 1-40), Ejemplo 25
 (Compuesto No. 1-42), Ejemplo 26 (Compuesto No. 1-56), Ejemplo 27
 (Compuesto No. 1-57), Ejemplo 28 (Compuesto No. 1-58), Ejemplo 29
 5 (Compuesto No. 1-59), Ejemplo 30 (Compuesto No. 1-60), Ejemplo 31
 (Compuesto No. 1-61), Ejemplo 32 (Compuesto No. 1-62), Ejemplo 33
 (Compuesto No. 1-63), Ejemplo 34 (Compuesto No. 1-64), Ejemplo 35
 (Compuesto No. 1-65), Ejemplo 36 (Compuesto No. 1-66), Ejemplo 37
 (Compuesto No. 1-67), Ejemplo 38 (Compuesto No. 1-68), Ejemplo 39
 10 (Compuesto No. 1-69), Ejemplo 40 (Compuesto No. 1-70), Ejemplo 41
 (Compuesto No. 1-71), Ejemplo 42 (Compuesto No. 1-72), Ejemplo 43
 (Compuesto No. 1-73), Ejemplo 44 (Compuesto No. 1-74), Ejemplo 45
 (Compuesto No. 1-75), Ejemplo 46 (Compuesto No. 1-76), Ejemplo 47
 (Compuesto No. 1-77), Ejemplo 48 (Compuesto No. 1-78), Ejemplo 49
 15 (Compuesto No. 1-79), Ejemplo 50 (Compuesto No. 1-80), Ejemplo 51
 (Compuesto No. 1-81), Ejemplo 52 (Compuesto No. 1-82), Ejemplo 53
 (Compuesto No. 1-83), Ejemplo 54 (Compuesto No. 1-84), Ejemplo 55
 (Compuesto No. 1-85), Ejemplo No. 56 (Compuesto No. 1-86), Ejemplo 57
 (Compuesto No. 1-87), Ejemplo 58 (Compuesto No. 1-88), Ejemplo 59
 20 (Compuesto No. 1-89), Ejemplo 60 (Compuesto No. 1-90), Ejemplo 61
 (Compuesto No. 1-91), Ejemplo 62 (Compuesto No. 1-92), Ejemplo 63
 (Compuesto No. 1-93), Ejemplo 64 (Compuesto No. 1-94), Ejemplo 65
 (Compuesto No. 1-95) y Ejemplo 66 (Compuesto No. 1-39) mostraron la

234

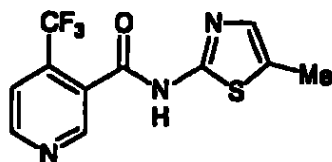
mortalidad (%) de 95% o mayor.

EJEMPLO DE PRUEBA 2

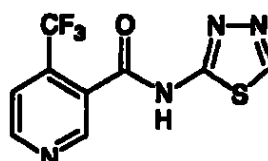
Prueba de Insecticida para áfido verde del durazno (*Mizus persicae*) (10

5 **ppm y 3 ppm)**

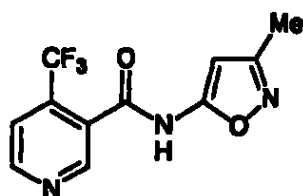
La prueba se llevó a cabo de la misma manera que en el ejemplo de prueba 1 excepto que se fijó la concentración de dilución a 10 ppm y 3 ppm. Incidentalmente, el compuesto comparativo a y el compuesto comparativo b (Compuesto No. 6) listados en el cuadro 1 de la publicación de patente provisional japonesa No. Hei 10-195072 se usaron como comparación.



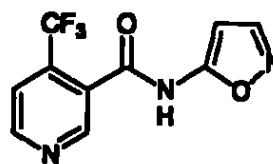
15 **Compuesto comparativo a**



Compuesto comparativo b



**Ejemplo 1
Compuesto No. 1-2**



**Ejemplo 4
Compuesto No. 11**

20

Los resultados se muestran en el cuadro 3.

23235

CUADR 3

Prueba de Insecticida para áfido verde del durazno

Prueba No.	Compuesto No.	Mortalidad (%)	
		Concentración de compuesto químico de aspersión	10ppm 3ppm
5	1	Compuesto en el ejemplo 1 (Compuesto No.2)	100 100
	2	Compuesto en el ejemplo 4 (Compuesto No.1-1)	100 100
	3	Compuesto comparativo a	6 0
	4	Compuesto comparativo b	0 0

Aplicabilidad industrial

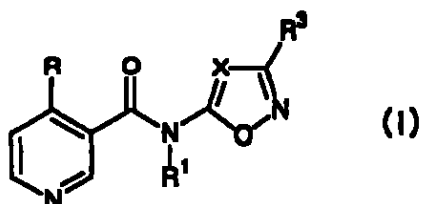
El derivado de *N*-heteroaril-4-(halogenoalquil)nicotinamida de la

10 presente invención presenta excelentes actividades plaguicidas contra una amplia gama de plagas tales como plagas de hemípteros, plagas de lepidópteros, plagas de coleópteros, plagas de dípteros, plagas de himenópteros, plagas de ortópteros, plagas de isópteros, plagas de tisanópteros, plagas de ácaros y nemátodos parásitos de plantas.

15 Además, por la presente invención, el compuesto (II) como un intermediario para la producción de compuestos útiles como material de partida para producir plaguicidas o medicinas puede ser producido a bajo costo y de manera sencilla en un alto rendimiento.

NOVEDAD DE LA INVENCION**REIVINDICACIONES**

- 5 1.- Un derivado de *N*-heteroaril-4-(halogenoalquil)-nicotinamida representado por la fórmula general (I):



10

- [en donde R representa un grupo alquilo de C₁-C₈ que puede ser sustituido con un átomo de halógeno; R¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C₁-C₈ que puede ser sustituido con un sustituyente seleccionado del siguiente grupo sustituyente A, un grupo alquenilo de C₂-C₈ o un grupo acilo; X
- 15 representa un grupo representado por la fórmula C-R², o un átomo de nitrógeno; R² y R³ cada uno independientemente representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C₁-C₈ que puede ser sustituido con un sustituyente seleccionado del siguiente grupo sustituyente A, un grupo cicloalquilo de C₃-C₇, un grupo alquenilo de C₂-C₈, un grupo
- 20 cicloalquenilo de C₃-C₇, un grupo formilo, un grupo representado por la fórmula CH=NOR⁴ (en donde R⁴ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁-C₈), a grupo ciano, un grupo fenilo que puede ser sustituido con un sustituyente seleccionado del siguiente grupo sustituyente B, un grupo

7236



heterocíclico de 5 ó 6 miembros que puede ser sustituido con un sustituyente
seleccionado del siguiente grupo sustituyente B (el heterociclo contiene 1 a 3
heteroátomos, que son los mismos o diferentes, seleccionados del grupo que
consiste de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de
5 azufre, en donde el número de átomos de oxígeno y átomos de azufre es 0 ó
1), un grupo alcoxi de C₁-C₆ que puede ser sustituido con un sustituyente
seleccionado del siguiente grupo sustituyente A, un grupo alquiltio de C₁-C₆ o
un grupo fenoxi que puede ser sustituido con un sustituyente seleccionado del
siguiente grupo sustituyente B; el grupo sustituyente A es un grupo que
10 consiste de un átomo de halógeno, un grupo alcoxi de C₁-C₆, un grupo
alquiltio de C₁-C₆, un grupo ciano y un grupo fenilo; y el grupo sustituyente B
es un grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C₁-C₆
que puede ser sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo
sustituyente A anterior, un grupo alcoxi de C₁-C₆ que puede ser sustituido con
15 un sustituyente seleccionado del grupo sustituyente A anterior, un grupo ciano
y un grupo nitro]; o una sal del mismo.

2.- El derivado de *N*-heteroaril-4-(halogenoalquil)-nicotinamida o
una sal del mismo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado
además porque R es un grupo trifluorometilo.

20 3.- El derivado de *N*-heteroaril-4-(halogenoalquil)-nicotinamida o
una sal del mismo de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado
además porque R¹ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C₁-C₄ que
puede ser sustituido (el sustituyente es un grupo alcoxi de C₁-C₄, un grupo

alquiltio de C₁-C₄ o un grupo ciano), un grupo alquenilo de C₃-C₄ o un grupo alquilcarbonilo de C₂-C₅.

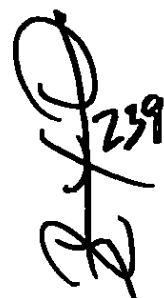
4.- El derivado de *N*-heteroaril-4-(halogenoalquil)-nicotinamida o una sal del mismo de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado además porque R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁-C₂ que puede ser sustituido (el sustituyente es un grupo alcoxi de C₁-C₂, un grupo alquiltio de C₁-C₂ o un grupo ciano).

5.- El derivado de *N*-heteroaril-4-(halogenoalquil)-nicotinamida o una sal del mismo de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado además porque R¹ es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo metoximetilo, un grupo etoxmetilo o un grupo cianometilo.

6. El derivado de *N*-heteroaril-4-(halogenoalquil)-nicotinamida o una sal del mismo de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado además porque R¹ es un átomo de hidrógeno.

7.- El derivado de *N*-heteroaril-4-(halogenoalquil)-nicotinamida o una sal del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado además porque X es un grupo representado por la fórmula C-R².

8.- El derivado de *N*-heteroaril-4-(halogenoalquil)-nicotinamida o una sal del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado además porque R² es un átomo de hidrógeno, un átomo de fúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo alquilo de C₁-C₄ que puede ser sustituido (el sustituyente es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un átomo de fúor, un átomo de cloro,



un grupo alcoxi de C₁-C₄ y un grupo fenilo), un grupo cicloalquilo de C₃-C₆, un grupo alquenilo de C₂-C₄, un grupo cicloalquenilo de C₃-C₆, un grupo fenilo que puede ser sustituido (el sustituyente es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo alquilo de C₁-C₄ que puede ser sustituido (el sustituyente es un un átomo de flúor o un átomo de cloro), un grupo alcoxi de C₁-C₄ que puede ser sustituido (el sustituyente es un un átomo de flúor o un átomo de cloro), un grupo ciano y un grupo nitro}, un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que puede ser sustituido {el heterociclo contiene 1 a 3 átomos de nitrógeno, el sustituyente es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo alquilo de C₁-C₄ que puede ser sustituido (el sustituyente es un átomo de flúor o un átomo de cloro), un grupo alcoxi de C₁-C₄ que puede ser sustituido (el sustituyente es un átomo de flúor o un átomo de cloro), un grupo ciano y un grupo nitro}, un grupo alcoxi de C₁-C₄ que puede ser sustituido (el sustituyente es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo alcoxi de C₁-C₄ y un grupo fenilo), un grupo alquiltio de C₁-C₄ o un grupo fenoxi que puede ser sustituido {el sustituyente es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo alquilo de C₁-C₄ que puede ser sustituido (el sustituyente es un átomo de flúor o un átomo de cloro), un grupo alcoxi de C₁-C₄ que puede ser sustituido (el sustituyente es un átomo de flúor o un átomo de cloro), un grupo ciano y un grupo nitro}.

9.- El derivado de *N*-heteroaril-4-(halogenoalquil)-nicotinamida o

F240

una sal del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado además porque R^2 es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo alquilo de C_1-C_3 que puede ser sustituido (el sustituyente es un grupo alcoxi de C_1-C_3),

5 un grupo cicloalquilo de C_3-C_5 , un grupo alquenilo de C_3-C_4 , un grupo fenilo que puede ser sustituido (el sustituyente es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo alquilo de C_1-C_3 que puede ser sustituido con un átomo de flúor, un grupo alcoxi de C_1-C_3 que puede ser sustituido con un átomo de flúor, un grupo ciano y un

10 grupo nitro), un grupo piridilo que puede ser sustituido (el sustituyente es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un átomo de flúor, un átomo de cloro y un grupo alquilo de C_1-C_3), un grupo pirazolilo que puede ser sustituido (el sustituyente es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un átomo de flúor, un átomo de cloro y un grupo alquilo de C_1-C_3),

15 un grupo alcoxi de C_1-C_3 que puede ser sustituido con un átomo de flúor, un grupo alquiltio de C_1-C_3 o un grupo fenoxi que puede ser sustituido (el sustituyente es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo alquilo de C_1-C_3 que puede ser sustituido con un átomo de flúor, un grupo alcoxi de C_1-C_3 que puede ser

20 sustituido con un átomo de flúor, un grupo ciano y un grupo nitro).

10.- El derivado de *N*-heteroaril-4-(halogenoalquil)-nicotinamida o una sal del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado además porque R^2 es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor,

241

un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo alquilo de C₁-C₃, un grupo ciclopropilo, un grupo alilo, un grupo fenilo, un grupo piridilo, un grupo pirazolilo, un grupo alcoxi de C₁-C₂, un grupo alquiltio de C₁-C₂ o un grupo fenoxi.

5 11.- El derivado de *N*-heteroaril-4-(halogenoalquil)-nicotinamida o una sal del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado además porque R² es un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo metoxi.

10 12.- El derivado de *N*-heteroaril-4-(halogenoalquil)-nicotinamida o una sal del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado además porque R³ es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo alquilo de C₁-C₄ que puede ser sustituido (el sustituyente es un grupo alcoxi de C₁-C₄), un grupo cicloalquilo de C₃-C₈, un grupo formilo, un grupo representado por la fórmula
15 CH=NOR^{4a} (en donde R^{4a} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁-C₄), un grupo ciano o un grupo fenilo que puede ser sustituido {los sustituyentes son 1 a 3 sustituyentes, que son los mismos o diferentes, seleccionados del grupo que consiste de un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo alquilo de C₁-C₄ que puede ser sustituido (el
20 sustituyente es un átomo de flúor o un átomo de cloro), un grupo alcoxi de C₁-C₄, un grupo ciano y un grupo nitro.

13.- El derivado de *N*-heteroaril-4-(halogenoalquil)-nicotinamida o una sal del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a

11, caracterizado además porque R^3 es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo alquilo de C_1-C_2 que puede ser sustituido (el sustituyente es un grupo alcoxi de C_1-C_2), un grupo cicloalquilo de C_3-C_5 o un grupo fenilo que puede ser sustituido {los sustituyentes son 1 a 3 sustituyentes, que son los mismos o diferentes, seleccionados del grupo que consiste de un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo alquilo de C_1-C_2 que puede ser sustituido (el sustituyente es un átomo de flúor), un grupo alcoxi de C_1-C_2 , un grupo ciano y un grupo nitro}.

14.- El derivado de *N*-heteroaril-4-(halogenoalquil)-nicotinamida o una sal del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado además porque R^3 es un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un grupo metilo, un grupo metoximetilo, un grupo ciclopropilo o un grupo fenilo.

15.- El derivado de *N*-heteroaril-4-(halogenoalquil)-nicotinamida o una sal del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado además porque R^3 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

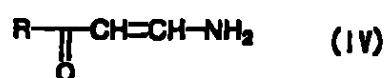
16.- El derivado de *N*-heteroaril-4-(halogenoalquil)-nicotinamida o una sal del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizado además porque se selecciona del grupo que consiste de *N*-(5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida, *N*-(3-metil-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida, *N*-(4-cloro-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida, *N*-(4-bromo-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida, *N*-

11
22
243

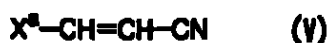
(4-metil-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida, *N*-(4-etil-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida y *N*-(4-metoxi-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida.

17.- Un plaguicida que contiene como un componente activo el derivado de *N*-heteroaril-4-(halogenoalquil)-nicotinamida o una sal del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16.

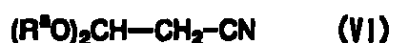
18.- Un método para producir el derivado de *N*-heteroaril-4-(halogenoalquil)-nicotinamida o una sal del mismo de conformidad con la reivindicación 1, que comprende hacer reaccionar un compuesto de amina representado por la fórmula general (IV):



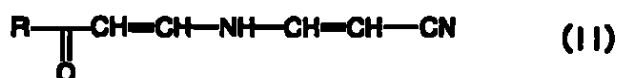
[en donde R representa un grupo alquilo de C₁-C₈ que puede ser sustituido con un átomo de halógeno] con un compuesto de acrilonitrilo representado por la fórmula general (V):



[en donde X^a representa un grupo residual] o un compuesto de propionitrilo representado por la fórmula general (VI):



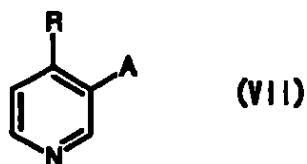
[en donde R^a representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁-C₈] para producir un compuesto de nitrilo representado por la fórmula general (II):



249

[en donde R representa el mismo significado que se definió antes] o una sal del mismo, añadiendo una base al compuesto de nitrilo o una sal del mismo para producir un compuesto de piridina 4-sustituida que tiene un grupo ciano, un grupo carbamoilo o un grupo carboxilo en la posición 3, representado por la

5 fórmula general (VII):



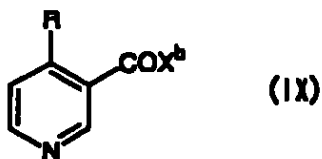
[en donde R representa el mismo significado que se definió antes, y A

10 representa un grupo ciano, un grupo carbamoilo o un grupo carboxilo], hidrolizando el compuesto de piridina 4-sustituida añadiendo al mismo un ácido o un álcali, según sea necesario, para producir un compuesto de ácido carboxílico representado por la fórmula general (VIII):



[en donde R representa el mismo significado que se definió antes], haciendo reaccionar un agente halogenante con el compuesto de ácido carboxílico para producir un compuesto de halogenuro ácido representado por la fórmula

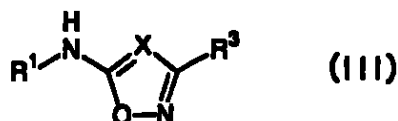
20 general (IX):



245

245

[en donde R representa el mismo significado que se definió antes, y X^b representa un átomo de cloro o un átomo de bromo], y haciendo reaccionar un compuesto de amino representado por la fórmula general (III):



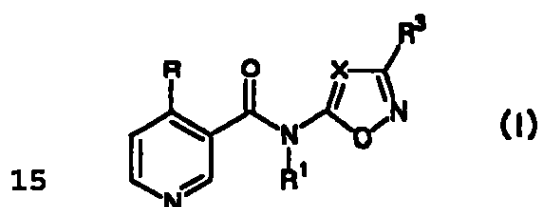
5 [en donde R^1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C_1-C_8 que puede ser sustituido con un sustituyente seleccionado del siguiente grupo sustituyente A, un grupo alquenilo de C_2-C_8 o un grupo acilo; X representa un grupo representado por la fórmula $C-R^2$, o un átomo de nitrógeno; R^2 y R^3

10 cada uno independientemente representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C_1-C_8 que puede ser sustituido con un sustituyente seleccionado del siguiente grupo sustituyente A, un grupo cicloalquilo de C_3-C_7 , un grupo alquenilo de C_2-C_8 , un grupo cicloalquenilo de C_3-C_7 , un grupo formilo, un grupo representado por la fórmula $CH=NOR^4$ (en

15 donde R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_1-C_8), a grupo ciano, un grupo fenilo que puede ser sustituido con un sustituyente seleccionado del siguiente grupo sustituyente B, un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que puede ser sustituido con un sustituyente seleccionado del siguiente grupo sustituyente B (el heterociclo contiene 1 a 3 heteroátomos,

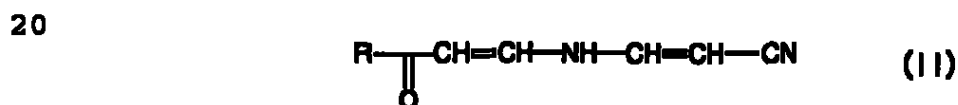
20 que son los mismos o diferentes, seleccionados del grupo que consiste de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, en donde el número de átomos de oxígeno y átomos de azufre es 0 ó 1), un grupo alcoxi de C_1-C_8 que puede ser sustituido con un sustituyente seleccionado del

siguiente grupo sustituyente A, un grupo alquiltio de C₁-C₈ o un grupo fenoxi que puede ser sustituido con un sustituyente seleccionado del siguiente grupo sustituyente B; el grupo sustituyente A es un grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo alcoxi de C₁-C₆, un grupo alquiltio de C₁-C₈, un grupo ciano y un grupo fenilo; y el grupo sustituyente B es un grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C₁-C₆ que puede ser sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo sustituyente A anterior, un grupo alcoxi de C₁-C₆ que puede ser sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo sustituyente A anterior, un grupo ciano y un grupo nitro] con el compuesto de halogenuro ácido, seguido posteriormente por alquilación, alquenilación o acilación, si es necesario, para producir un derivado de *N*-heteroaril-4-(halogenoalquil)nicotinamida representado por la fórmula general (I):



[en donde R, X, R¹ y R³ representan los mismos significados que se definieron antes], o una sal de los mismos.

19.- Un compuesto de nitrilo representado por la fórmula general (II):

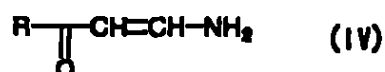


[en donde R representa un grupo alquilo de C₁-C₈ que puede ser sustituido con un átomo de halógeno], o una sal del mismo.

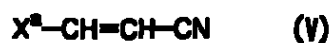
247

20.- El compuesto de nitrilo o una sal del mismo de conformidad con la reivindicación 19, caracterizado además porque R es un grupo trifluorometilo.

21.- Un método para producir el compuesto de nitrilo o una sal del mismo de conformidad con la reivindicación 19 ó 20, que comprende hacer reaccionar un compuesto de amina representado por la fórmula general (IV):

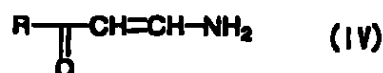


[en donde R representa un grupo alquilo de C₁-C₈ que puede ser sustituido con un átomo de halógeno] con un compuesto de acrilonitrilo representado por la fórmula general (V):

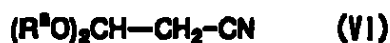


[en donde X^a representa un grupo residual].

22.- Un método para producir el compuesto de nitrilo o una sal del mismo de conformidad con la reivindicación 19 ó 20, que comprende hacer reaccionar un compuesto de amina representado por la fórmula general (IV):



[en donde R representa un grupo alquilo de C₁-C₈ que puede ser sustituido con un átomo de halógeno] con un compuesto de propionitrilo representado por la fórmula general (VI):

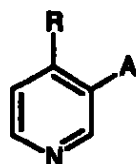


[en donde R^a representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁-C₈].

348

23.- Un método para producir un compuesto de piridina 4-sustituida que tiene un grupo ciano, un grupo carbamoilo o un grupo carboxilo en la posición 3, representado por la fórmula general (VII):

5



(VII)

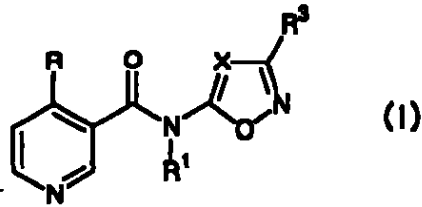
[en donde R representa un grupo alquilo de C₁-C₆ que puede ser sustituido con un átomo de halógeno, y A representa un grupo ciano, un grupo carbamoilo o un grupo carboxilo] añadiendo una base al compuesto de nitrilo
o una sal del mismo de conformidad con la reivindicación 19 ó 20.

10

RESUMEN DE LA INVENCION

Un derivado de *N*-heteroaril-4-(halogenoalquil)-nicotinamida representado por la fórmula general (I):

5



[en donde R representa un grupo alquilo de C₁-C₈; R¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C₁-C₈ que puede ser sustituido, un grupo alquenilo de C₂-C₈ o un grupo acilo; X representa un grupo representado por la fórmula C-R², o un átomo de nitrógeno; R² y R³ cada uno independientemente representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C₁-C₈ que puede ser sustituido, un grupo cicloalquilo de C₃-C₇, un grupo alquenilo de C₂-C₈, un grupo cicloalquenilo de C₃-C₇, un grupo formilo, un grupo representado por la fórmula CH=NOR⁴, a grupo ciano, un grupo fenilo que puede ser sustituido, un grupo heterocíclico que puede ser sustituido, un grupo alcoxi de C₁-C₈ que puede ser sustituido, un grupo alquiltio de C₁-C₈ o un grupo fenoxi]; o una sal del mismo, un plaguicida que lo contiene como un componente activo, un método para producirlo e intermediarios del mismo.

20

JJ

P04/721F

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/12078

250

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl¹ C07D413/12, 213/79, 213/81, 213/84, C07C253/30, 255/30,
A01N43/836

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)

Int.Cl¹ C07D413/12, 213/79, 213/81, 213/84, C07C253/30, 255/30,
A01N43/836

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 practicable, search terms used)
CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00/35913 A1 (Aventis Cropscience GmbH), 22 June, 2000 (22.06.00), & AU 200019741 A & EP 1140922 A1 & JP 2002-532497 A	1-18
A	JP 7-10841 A (Ishihara Sangyo Kaisha Ltd.), 13 January, 1995 (13.01.95), (Family: none)	1-18
A	JP 7-25853 A (Ishihara Sangyo Kaisha Ltd.), 27 January, 1995 (27.01.95), (Family: none)	1-18

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
31 January, 2003 (31.01.03)Date of mailing of the international search report
18 February, 2003 (18.02.03)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/12078

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 9-328471 A (Nissan Chem Ind , Ltd), 22 December, 1997 (22 12 97), (Family none)	19-23
X	JP 9-3046 A (Nissan Chem Ind , Ltd), 07 January, 1997 (07 01 97), (Family none)	19-23
X	EP 744400 A2 (Ishihara Sangyo Kaisha Ltd), 27 November, 1996 (27 11 96), & CA 2176788 A & JP 9-132554 A & JP 9-169733 A & US 5708175 A & JP 9-169733 A	19-23
A	WO 00/58288 A1 (BASF AG), 55 October, 2000 (55 10 00), & AU 200043972 A & EP 1165515 A1 & BR 200009410 A & CZ 200103469 A & KR 2001108442 A & SK 200101380 A & CN 1345304 A & HU 200200705 A & CN 1349507 A & KR 2002020685 A & HU 6472349 B1 & JP 2002-540193 A	1-18
P,X	WO 02/48111 A2 (Aventis Crop Science GmbH), 20 June, 2000 (20 06 02), & DE 10061967 A & DE 10120819 A & AU 2002035770 A & US 2002/087004 A1	19-23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/JP02/12078

252
281

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons.

- 1 ☐ Claims Nos
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely
- 2 ☐ Claims Nos
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out specifically
- 3 ☐ Claims Nos.
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6 4(a)

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows

Claims 1-18 relate to compounds set forth in claim 1, while claims 19-23 relate to compounds set forth in claim 19. The compounds set forth in claim 19 are intermediates used in the production of the compounds set forth in claim 1, but have not any main structural element in common with the compounds set forth in claim 1. Thus, there is no technical relationship involving a special technical feature between a group of inventions of claims 1-18 and a group of inventions of claims 19-23. Therefore, this application includes two inventions, i.e., claims 1-18 and claims 19-23.

- 1 ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims
- 2 ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee this Authority did not invite payment of any additional fee
- 3 ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.
- 4 ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims, it is covered by claims Nos.

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest
☒ No protest accompanied the payment of additional search fees

PATENT COOPERATION TREATY

PCT



From the INTERNATIONAL BUREAU

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

To

OHNO, Akio
c/o SANKYO COMPANY, LIMITED
2-58, Hiromachi 1-chome
Shinagawa-ku, Tokyo 140-8710
Japan

Date of mailing (day/month/year)

24 July 2003 (24.07.03)

Applicant's or agent's file reference

FP200249

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/JP02/12078

International filing date (day/month/year)

19 November 2002 (19.11.02)

1 The following indications appeared on record concerning



the applicant



the inventor



the agent



the common representative

Name and Address

SANKYO COMPANY, LIMITED
5-1, Nihonbashi Honcho 3-chome
Chuo-ku, Tokyo 103-8426
Japan

State of Nationality

JP

State of Residence

JP

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

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



the person



the name



the address



the nationality



the residence

Name and Address

SANKYO AGRO COMPANY, LIMITED
23-14, Hongo 4-chome
Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033
Japan
(Applicant for all designated states except US)

State of Nationality

JP

State of Residence

JP

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3 Further observations, if necessary

4 A copy of this notification has been sent to



the receiving Office



the International Searching Authority



the International Preliminary Examining Authority



the designated Offices concerned



the elected Offices concerned



other

知照

158.4

受付

The International Bureau of WIPO

34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 338.70.10

Authorized officer

Junko TAKEUCHI (Fax 338 7010)

Telephone No. (41 22) 338 8448

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE
COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL
APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

To:

OHNO, Akio
c/o SANKYO COMPANY, LIMITED
2-58, Hiromachi 1-chome
Shinagawa-ku, Tokyo 140-8710
JAPON

253

Date of mailing(day/month/year)
30 May 2003 (30.05.03)Applicant's or agent's file reference
FP200249

IMPORTANT NOTICE

International application No.
PCT/JP02/12078International filing date(day/month/year)
19 November 2002 (19.11.02)Priority date(day/month/year)
21 November 2001 (21.11.01)

Applicant

SANKYO COMPANY, LIMITED

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this notice:

KP, KR, US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:

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

The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 30 May 2003 (30.05.03) under No. 03/044013

4. **TIME LIMITS** for filing a demand for international preliminary examination and for entry into the national phase

The applicable time limit for entering the national phase will, subject to what is said in the following paragraph, be 30 MONTHS from the priority date, not only in respect of any elected Office if a demand for international preliminary examination is filed before the expiration of 19 months from the priority date, but also in respect of any designated Office, in the absence of filing of such demand, where Article 22(1) as modified with effect from 1 April 2002 applies in respect of that designated Office. For further details, see *PCT Gazette* No. 44/2001 of 1 November 2001, pages 19926, 19932 and 19934, as well as the *PCT Newsletter*, October and November 2001 and February 2002 issues.

In practice, time limits other than the 30-month time limit will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain designated or elected Offices. For regular updates on the applicable time limits (20, 21, 30 or 31 months, or other time limit), Office by Office, refer to the *PCT Gazette*, the *PCT Newsletter* and the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters, all available from WIPO's Internet site, at <http://www.wipo.int/pct/en/index.html>.

For filing a demand for international preliminary examination, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Chapter IX. Only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination (at present, all PCT Contracting States are bound by Chapter II).

It is the applicant's sole responsibility to monitor all these time limits.

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Judith Zahra

Facsimile No.(41-22) 740.14.35

Telephone No.(41-22) 338.91.11

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTINFORMATION CONCERNING ELECTED
OFFICES NOTIFIED OF THEIR ELECTION

(PCT Rule 61.3)

To:

OHNO, Akio
c/o SANKYO COMPANY, LIMITED
2-58, Hiromachi 1-chome
Shinagawa-ku, Tokyo 140-8710
JAPON

TY

Date of mailing(day/month/year)
30 May 2003 (30.05.03)Applicant's or agent's file reference
FP200249

IMPORTANT INFORMATION

International application No.
PCT/JP02/12078International filing date(day/month/year)
19 November 2002 (19.11.02)Priority date(day/month/year)
21 November 2001 (21.11.01)

Applicant

SANKYO COMPANY, LIMITED

1. The applicant is hereby informed that the International Bureau has, according to Article 31(7), notified each of the following Offices of its election:

EP: AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR
National: AU, BG, CA, CN, DE, GB, IL, JP, KP, KR, MN, NO, PL, RO, RU, SK, US

2. The following Offices have waived the requirement for the notification of their election; the notification will be sent to them by the International Bureau only upon their request:

AP: GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW

EA: AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM

OA: BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG

National: AE, AG, AL, AM, AT, AZ, BA, BB, BR, BY, BZ, CH, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI,
GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IN, IS, KE, KG, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MW,
MX, MZ, NZ, OM, PH, PT, SD, SE, SG, SI, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW

3. The applicant is reminded that he must enter the "national phase" before the expiration of 30 months from the priority date before each of the Offices listed above. This must be done by paying the national fee(s) and furnishing, if prescribed, a translation of the international application (Article 39(1) (a)), as well as, where applicable, by furnishing a translation of any annexes of the international preliminary examination report (Article 36(3) (b) and Rule 74.1).

Some offices have fixed time limits expiring later than the above-mentioned time limit. For detailed information about the applicable time limits and acts to be performed upon entry into the national phase before a particular Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The entry into European regional phase is postponed until 31 months from the priority date for all States designated for the purposes of obtaining a European patent.

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Judith Zahra

Facsimile No.(41-22) 740.14.35

Telephone No.(41-22) 338.91.11

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

OHNO, Akio
c/o SANKYO COMPANY, LIMITED
2-58, Hiromachi 1-chome
Shinagawa-ku, Tokyo 140-8710
Japan

Date of mailing (day/month/year) 20 March 2003 (20.03.03)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference FP200249	
International application No. PCT/JP02/12078	International filing date (day/month/year) 19 November 2002 (19.11.02)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 21 November 2001 (21.11.01)
Applicant SANKYO COMPANY, LIMITED et al	

- The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
- An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
21 Nov 2001 (21.11.01)	2001-355561	JP	17 Janu 2003 (17.01.03)
11 Marc 2002 (11.03.02)	2002-65193	JP	17 Janu 2003 (17.01.03)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 338.70.10

Authorized officer

Jutaporn SUNDER (Fax 338 7010)

Telephone No. (41-22) 338 9564

発信人 日本国特許庁（国際予備審査機関）

256

256

出願人代理人 大野 彰夫		PCT見解書 (法第13条) (PCT規則66)	
あて名 〒 140-8710 東京都品川区広町1丁目2番58号 三井株式会社内		発送日 (日.月.年) 18.02.03	
出願人又は代理人 の書類記号 FP200249		応答期間 上記発送日から 2 月以内	
国際出願番号 PCT/JP02/12078	国際出願日 (日.月.年) 19.11.02	優先日 (日.月.年) 21.11.01	
国際特許分類 (IPC) Int. Cl ⁷ C07D413/12, 213/79, 213/81, 213/84, C07C253/30, 255/30, A01N43/86, 43/836			
出願人 (氏名又は名称) 三井株式会社			

1.	これは、この国際予備審査機関が作成した 1 回目の見解書である。
2.	この見解書は、次の内容を含む。 I ☒ 見解の基礎 II ☐ 優先権 III ☐ 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解の不作成 IV ☒ 発明の単一性の欠如 V ☒ 法第13条 (PCT規則66.2(a)(1)) に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明 VI ☒ ある種の引用文献 VII ☐ 国際出願の不備 VIII ☐ 国際出願に対する意見
3.	出願人は、この見解書に応答することが求められる。 いつ? 上記応答期間を参照すること。この応答期間に間に合わないときは、出願人は、法第13条 (PCT規則66.2(d)) に規定するとおり、その期間の経過前に国際予備審査機関に期間延長を請求することができる。ただし、期間延長が認められるのは合理的な理由があり、かつスケジュールに余裕がある場合に限り、ことに注意されたい。 どのように? 法第13条 (PCT規則66.3) の規定に従い、答弁書及び必要な場合には、補正書を提出する。補正の様式及び言語については、法施行規則第62条 (PCT規則66.8及び66.9) を参照すること。 なお 補正書を提出する追加の機会については、法施行規則第61条の2 (PCT規則66.4) を参照すること。補正書及び/又は答弁書の審査官による考慮については、PCT規則66.4の2を参照すること。審査官との非公式の連絡については、PCT規則66.6を参照すること。 応答がないときは、国際予備審査報告は、この見解書に基づき作成される。
4.	国際予備審査報告作成の最終期限は、PCT規則69.2の規定により 21.03.04 である。

名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 高永 保 電話番号 03-3581-1101 内線 3490	4P 9159
--	---	---------

257
F

I. 見解の基礎

1. この見解 は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に回答するために提出された差替え用紙は、この見解書において「出願時」とする。)

☒ 出願時の国際出願書類

- ☐ 明細書 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
明細書 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
明細書 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 請求の範囲 第 _____ 項、 出願時に提出されたもの
請求の範囲 第 _____ 項、 PCT19条の規定に基づき補正されたもの
請求の範囲 第 _____ 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
請求の範囲 第 _____ 項、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 図面 第 _____ ページ/図、 出願時に提出されたもの
図面 第 _____ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
図面 第 _____ ページ/図、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき見解答を作成した。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表
☐ この国際出願と共に提出された磁気ディスクによる配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された磁気ディスクによる配列表
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
☐ 書面による配列表に記載した配列と磁気ディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 _____ ページ
☐ 請求の範囲 第 _____ 項
☐ 図面 図面の第 _____ ページ/図

5. ☐ この見解書は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を超えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c))

258

157

IV. 発明の単一性の欠如

1. 請求の範囲の減縮又は追加手数料の納付の求め（様式PCT/IPEA/406）に対して、出願人は、

- ☐ 請求の範囲を減縮した。
- ☒ 追加手数料を納付した。
- ☐ 追加手数料の納付と共に異議を申立てた。
- ☐ 請求の範囲の減縮も、追加手数料の納付もしなかった。

2. 国際予備審査機関は、次の理由により発明の単一性の要件を満たしていないと判断したが、PCT規則88.1の規定に従い、請求の範囲の減縮及び追加手数料の納付を出願人に求めないこととした。

3. したがって、この見解答を作成するに際して、国際出願の次の部分を、国際予備審査の対象にした。

- ☒ すべての部分
- ☐ 請求の範囲 _____ に関する部分

259
268

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第13条 (PCT規則66.2(a)(i))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性 (N)	請求の範囲	1-23	有
	請求の範囲		無
進歩性 (IS)	請求の範囲	1-18	有
	請求の範囲	19-23	無
産業上の利用可能性 (IA)	請求の範囲	1-23	有
	請求の範囲		無

2. 文献及び説明

文献1: WO 00/35913 A1
 文献2: JP 7-10841 A
 文献3: JP 7-25853 A
 文献4: JP 9-328471 A
 文献5: JP 9-3046 A
 文献6: EP 744400 A2
 文献7: WO 00/58288 A1

説明:

国際調査報告で引用された上記文献1-7には、請求の範囲1-18に記載された発明は記載も示唆もされていないから、これら発明は新規性・進歩性を有する。

上記文献1-7には、請求の範囲19-23に記載された発明は記載されていないから、これら発明は新規性を有する。

上記文献4-6には、アシルビニルアミンとビニル類を反応させて、請求の範囲18に記載された構造式(II)のうち、シアノ基がエステル、アシルである化合物を製造する方法、さらに該化合物を開環して置換ピリジン類を製造する方法が記載されている。また、上記文献2に記載されるように、請求の範囲18に記載された式(VII)の化合物は公知である。したがって、文献4-6に記載された発明において、形成されるピリジンの置換基を考慮して、シアノ基を有する化合物を用いることは当業者が容易に行うことである。したがって、請求の範囲19-23に記載された発明は進歩性を有しない。

VI. ある種の引用文献

1. ある種の公表された文書(PCT規則70.10)

出願番号 特許番号	公知日 (日. 月. 年)	出願日 (日. 月. 年)	優先日 (有効な優先権の主張) (日. 月. 年)
WO 02/48111 A2 [EX]	20. 06. 02	12. 12. 01	13. 12. 00

2. 面による開示以外の開示(PCT規則70.9)

書面による開示以外の開示の種類	書面による開示以外の開示の日付 (日. 月. 年)	書面による開示以外の開示に言及している 書面の日付 (日. 月. 年)
-----------------	------------------------------	--

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF RECEIPT OF
RECORD COPY

(PCT Rule 24.2(a))



From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

OHNO, Akio
c/o SANKYO COMPANY, LIMITED
2-58, Hiromachi 1-chome
Shinagawa-ku, Tokyo 140-8710
Japan

Date of mailing (day/month/year) 07 January 2003 (07.01.03)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference FP200249	International application No. PCT/JP02/12078

The applicant is hereby notified that the International Bureau has received the record copy of the international application as detailed below.

Name(s) of the applicant(s) and State(s) for which they are applicants:

SANKYO COMPANY, LIMITED (for all designated States except US)
MIO, Shigeru et al (for US)

International filing date : 19 November 2002 (19.11.02)
Priority date(s) claimed : 21 November 2001 (21.11.01)
11 March 2002 (11.03.02)

Date of receipt of the record copy
by the International Bureau : 06 December 2002 (06.12.02)

List of designated Offices :

AP : GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW
EA : AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM
EP : AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR
OA : BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG
National : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ,
EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU,
LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

知財
15221
受付

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338.70.10	Authorized officer: Hatsune OKUBO-WEND (Fax 338 7010) Telephone No. (41-22) 338 9999
--	--

Continuation of Form PCT/IB/301
NOTIFICATION OF RECEIPT OF RECORD COPY

262 

Date of mailing (day/month/year) 07 January 2003 (07.01.03)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference FP200249	International application No. PCT/JP02/12078

ATTENTION

The applicant should carefully check the data appearing in this Notification. In case of any discrepancy between these data and the indications in the international application, the applicant should immediately inform the International Bureau.

In addition, the applicant's attention is drawn to the information contained in the Annex, relating to:

- ☒ time limits for entry into the national phase - see updated important information (as of April 2002)
- ☒ confirmation of precautionary designations (if applicable)
- ☒ requirements regarding priority documents (if applicable)

A copy of this Notification is being sent to the receiving Office and to the International Searching Authority.

INFORMATION ON TIME LIMITS FOR ENTERING THE NATIONAL PHASE

263

The applicant is reminded that the "national phase" must be entered before each of the designated Offices indicated on the cover sheet of this Notification by paying national fees and furnishing translations, as prescribed by Articles 22 and 39 and the applicable national laws. In addition, the applicant may also have to comply with other special requirements applicable in certain Offices. It is the applicant's responsibility to ensure the necessary steps to enter the national phase are taken in a timely fashion. Most Offices do not issue reminders to applicants in connection with the entry into the national phase.

The applicable time limit for entering the national phase will, subject to what is said in the following paragraph, be 30 MONTHS from the priority date, not only in respect of any elected Office where a demand for international preliminary examination is filed before the expiration of 18 months from the priority date (see Article 39(1)), but also in respect of any designated Office, in the absence of filing of such demand, where Article 22(1) as modified with effect from 1 April 2002 applies in respect of that designated Office. For further details, see PCT Gazette No. 44/2001 of 1 November 2001, pages 18828, 18832 and 18834, as well as the PCT Newsletter, October and November 2001 and February 2002 issues.

In practice, time limits other than the 30-month time limit will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain designated or elected Offices. For regular updates on the applicable time limits (20, 21, 30 or 31 months, or other time limit), Office by Office, refer to the PCT Gazette ("Section IV" part published on a weekly basis), to the PCT Newsletter (on a monthly basis) and to the relevant National Chapters in Volume II of the PCT Applicant's Guide (the paper version of which is updated usually twice a year and the Internet version of which is updated usually on a weekly basis). Finally, a cumulative table of all applicable time limits for entering the national phase is available from WIPO's Internet site, via links from various pages the site including those of the Gazette, Newsletter and Guide, at <http://www.wipo.int/pct/en/index.html>.

Information about the requirements for filing a demand for international preliminary examination is set out in the PCT Applicant's Guide, Volume IA, Chapter IX. Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination (at present, all PCT Contracting States are bound by Chapter II).

CONFIRMATION OF PRECAUTIONARY DESIGNATIONS

This notification lists only specific designations made under Rule 4.8(a) in the request. It is important to check that these designations are correct. Errors in designations can be corrected where precautionary designations have been made under Rule 4.8(b). The applicant is hereby reminded that any precautionary designations may be confirmed according to Rule 4.8(c) before the expiration of 18 months from the priority date (this time limit may not be extended). If it is not confirmed, it will automatically be regarded as withdrawn by the applicant. There will be no reminder and no invitation. Confirmation of a designation consists of the filing of a notice specifying the designated State concerned (with indication of the kind of protection or treatment desired) and the payment of the designation and confirmation fees. The Notice of confirmation and payment must reach the receiving Office within the 18-month time limit.

REQUIREMENTS REGARDING PRIORITY DOCUMENTS

For applicants who have not yet complied with the requirements regarding priority documents, the following is recalled.

Where the priority of an earlier national, regional or international application is claimed, the applicant must submit a copy of the said earlier application, certified by the authority with which it was filed ("the priority document") to the receiving Office (which will transmit it to the International Bureau) or directly to the International Bureau, before the expiration of 18 months from the priority date, provided that any such priority document may still be submitted to the International Bureau before that date of international publication of the international application, in which case that document will be considered to have been received by the International Bureau on the last day of the 18-month time limit (Rule 17.1(a)).

Where the priority document is issued by the receiving Office, the applicant may, instead of submitting the priority document, request the receiving Office to prepare and transmit the priority document to the International Bureau. Such request must be made before the expiration of the 18-month time limit and may be subjected by the receiving Office to the payment of a fee (Rule 17.1(b)).

If the priority document concerned is not submitted to the International Bureau or if the request to the receiving Office to prepare and transmit the priority document has not been made (and the corresponding fee, if any, paid) within the applicable time limit indicated under the preceding paragraphs, any designated State may disregard the priority claim, provided that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within the time limit which is reasonable under the circumstances.

Where several priorities are claimed, the priority date to be considered for the purposes of computing the 18-month time limit is the filing date of the earliest application whose priority is claimed.

特許協力条約に基づく国際出願
国際予備審査請求

第 II 章

出願人は、次の国際出願が特許協力条約に従って国際予備審査の対象とされることを請求し、
選択資格のある全ての国を選択する。ただし、特段の表示がある場合を除く。



国際予備審査機関の施設		請求書の受領の日	
第 I 欄 国際出願の表示		出願人又は代理人の登録記号 FP200249	
国際出願番号	国際出願日 (日、月、年)	優先日 (最先のもの) (日、月、年) 21.11.01	
発明の名称 N-ヘテロアリアルニコチンアミド誘導体			
第 II 欄 出願人			
氏名 (名称) 及びあて名: (姓・名の順に記載; 法人は正式の定款を名称に記載; あて名は郵便番号及び国名も記載)		電話番号:	
三井株式会社 SANKYO COMPANY, LIMITED		ファクシミリ番号:	
〒103-8426 日本国東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号		加入電報番号:	
5-1, Nihonbashi Honcho 3-chome, Chuo-ku, Tokyo 103-8426, Japan		出願人登録番号:	
国籍 (国名): 日本国 Japan		住所 (国名): 日本国 Japan	
氏名 (名称) 及びあて名: (姓・名の順に記載; 法人は正式の定款を名称に記載; あて名は郵便番号及び国名も記載)			
三尾 茂 MIO, Shigeru			
〒520-2342 日本国滋賀県野洲郡野洲町野洲1041			
三井株式会社内			
c/o SANKYO COMPANY, LIMITED, 1041, Yasu, Yasu-cho, Yasu-gun, Shiga 520-2342, Japan			
国籍 (国名): 日本国 Japan		住所 (国名): 日本国 Japan	
氏名 (名称) 及びあて名: (姓・名の順に記載; 法人は正式の定款を名称に記載; あて名は郵便番号及び国名も記載)			
奥井 英史 OKUI, Hideshi			
〒520-2342 日本国滋賀県野洲郡野洲町野洲1041			
三井株式会社内			
c/o SANKYO COMPANY, LIMITED, 1041, Yasu, Yasu-cho, Yasu-gun, Shiga 520-2342, Japan			
国籍 (国名): 日本国 Japan		住所 (国名): 日本国 Japan	
☐ その他の出願人が従属に記載されている。			

第111条 代理人又は特許出願の代表者、通知のあて先

下記に記載された者は、☒ 代理人 又は ☐ 共通の代表者 として

☒ 既に選任された者であって、国際予備審査についても出願人を代理する者である。

☐ 今回新たに選任された者である。先に選任されていた代理人又は共通の代表者は解任された。

☐ 既に選任された代理人又は共通の代表者に加えて、特に国際予備審査機関に対する手続きのために、今回新たに選任された者である。

氏名（名称）及びあて先：（姓・名の順に記載；法人は正式の完全な名称を記載；あて先は郵便番号及び国名も記載）

8140 弁理士 大野 彰夫 OHNO, Akio

〒140-8710 日本国東京都品川区広町1丁目2番58号
三共株式会社

c/o SANKYO COMPANY, LIMITED

2-58, Hiromachi 1-chome, Shinagawa-ku, Tokyo 140-8710 Japan

電話番号：

03-5436-8553

ファクシミリ番号：

03-5436-8583

加入電信番号：

☐ 通知のためのあて先：代理人又は共通の代表者が選任されておらず、上記枠内に特に通知が送付されるあて先を記載している場合は、レ印を付す。

第112条 国際出願の予備審査の開始に関する事項

補正に関する記載：*

1. 出願人は、次のものを基礎として国際予備審査を開始することを希望する。

☒ 出願時の国際出願を基礎とすること。

☐ 明細書に関して

☐ 出願時のものを基礎とすること。

☐ 特許協力条約第34条の規定に基づいてなされた補正を基礎とすること。

☐ 請求の範囲に関して

☐ 出願時のものを基礎とすること。

☐ 特許協力条約第18条の規定に基づいてなされた補正（添付した説明書も含む）を基礎とすること。

☐ 特許協力条約第34条の規定に基づいてなされた補正を基礎とすること。

☐ 図面に関して

☐ 出願時のものを基礎とすること。

☐ 特許協力条約第34条の規定に基づいてなされた補正を基礎とすること。

2. ☐ 出願人は、特許協力条約第18条の規定に基づく請求の範囲について行った補正を削除し、かつ、取り消されたものとみなして開始することを希望する。

3. ☐ 出願人は、国際予備審査の開始の要件を満足するものがあることを認める（ただし、国際予備審査機関が、特許協力条約第18条の規定に基づいてなされた補正を基礎として国際予備審査を開始することについては、特許協力条約第18条の規定に基づいてなされた補正を基礎とすること。）

*記入がない場合は、1) 補正がないか又は国際予備審査機関が補正（原本又は写し）を受領していないときは、出願時の国際出願を基礎に予備審査を開始され、2) 国際予備審査機関が、見解書又は予備審査報告書の作成開始前に補正（原本又は写し）を受領したときは、これらの補正を考慮して予備審査を開始又は続行される。

国際予備審査を行うための言語は、日本語であり、

☒ 国際出願の提出時の言語である。

☐ 国際調査のために提出した翻訳文の言語である。

☐ 国際出願の公開の言語である。

☐ 国際予備審査の目的のために提出した翻訳文の言語である。

第113条 国際出願の補正

出願人は、選定資格のある全ての指定国（即ち、既に出願人によって指定されており、かつ特許協力条約第2条に拘束されている国）を選択する。

ただし、出願人は次の国の選択を希望しない。：

第VI欄 附合材料

この国際予備審査請求書には、国際予備審査のために、第IVに規定する書類による書類が添付されている。

国際予備審査機関記入欄

受 領	未 受 領
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐

1. 国際出願の翻訳文
2. 特許協力条約第34条の規定に基づく補正書
3. 特許協力条約第34条の規定に基づく補正書
4. 特許協力条約第34条の規定に基づく補正書
5. 書類
6. その他（書類名を具体的に記載する）：

枚
枚
枚
枚
枚
枚

この国際予備審査請求書には、さらに下記の書類が添付されている。

1. ☒ 手数料計算用紙
2. ☐ 包摂委任状の原本
3. ☐ 包摂委任状の写し（あれば包摂委任状番号）
4. ☐ 包摂委任状の写し（あれば包摂委任状番号）
5. ☐ 署名押印（署名）の欠落についての説明書
6. ☐ 署名押印（署名）の欠落についての説明書
7. ☐ その他（書類名を具体的に記載）：
8. ☐ コンピュータ読み取り可能な形式による配列表

第VII欄 出願人、代理人又は代業者の記名押印
本人の氏名（名所）を記載し、その次に押印する。

大 野 彰 夫



1. 国際予備審査請求書の受理の日

2. 規則 80.1(b)の規定による国際予備審査請求書の受理の日の訂正後の日付

3. ☐ 優先日から18月を経過後の国際予備審査請求書の受理。ただし、以下の4. 5の項目にはあてはまらない。 ☐ 出願人に通知した。

4. ☐ 規則 80.1により延長が認められている優先日から18月の期間内の国際予備審査請求書の受理

5. ☐ 優先日から18月を経過後の国際予備審査請求書の受理であるが規則80により認められる。

国際予備審査請求書の国際予備審査機関からの受理の日：

許協力条約に基づく国際出願

原 (出願用) - 印刷日時 2002年11月18日 (18.11.2002) 月曜日 09時56分15秒

1/5

FP200249

0	受理官庁記入欄	
0-1	国際出願番号	
0-2	国際出願日	
0-3	(受付印)	
0-4	様式-PCT/RO/101 この特許協力条約に基づく国際出願番号は、 右記によって作成された。	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.10.2002)
0-5	申立て 出願人は、この国際出願が特許協力条約に従って処理されることを請求する。	
0-6	出願人によって指定された受理官庁	日本国特許庁 (RO/JP)
0-7	出願人又は代理人の書類記号	FP200249
I	発明の名称	N-ヘテロアリールニコチンアミド誘導体
II	出願人	
II-1	この欄に記載した者は	出願人である (applicant only)
II-2	右の指定国についての出願人である。	米国を除くすべての指定国 (all designated States except US)
II-4a	名称	三共株式会社
II-4en	Name	SANKYO COMPANY, LIMITED
II-5a	あて名:	103-8426 日本国 東京都 中央区 日本橋本町3丁目5番1号
II-5en	Address:	5-1, Nihonbashi Honcho 3-chome Chuo-ku, Tokyo 103-8426 Japan
II-6	国籍 (国名)	日本国 JP
II-7	住所 (国名)	日本国 JP
III-1	その他の出願人又は発明者	
III-1-1	この欄に記載した者は	出願人及び発明者である (applicant and inventor)
III-1-2	右の指定国についての出願人である。	米国のみ (US only)
III-1-4j	氏名 (姓名)	三尾 茂
III-1-4e	Name (LAST, First)	MIO, Shigeru
III-1-5j	あて名:	520-2342 日本国 滋賀県 野洲郡 野洲町野洲1041 三共株式会社内
III-1-5e	Address:	c/o SANKYO COMPANY, LIMITED 1041, Yasu, Yasu-cho Yasu-gun, Shiga 520-2342 Japan
III-1-6	国籍 (国名)	日本国 JP
III-1-7	住所 (国名)	日本国 JP

III-2	その他の出願人又は発明者	
III-2-1	この欄に記載した者は	出願人及び発明者である (applicant and inventor)
III-2-2	右の指定国についての出願人である。	米国のみ (US only)
III-2-3	氏名 (姓名)	奥井 英史
III-2-4	Name (LAST, First)	OKUI, Hideshi
III-2-5	あて名:	520-2342 日本国 滋賀県 野洲郡 野洲町野洲 1 0 4 1 三共株式会社内
III-2-6	Address:	c/o SANKYO COMPANY, LIMITED 1041, Yasu, Yasu-cho Yasu-gun, Shiga 520-2342 Japan
III-2-7	国籍 (国名)	日本国 JP
III-2-8	住所 (国名)	日本国 JP
IV-1	代理人又は共通の代表者、通知のあて名	代理人 (agent)
IV-1-1a	氏名 (姓名)	大野 彰夫
IV-1-1b	Name (LAST, First)	OHNO, Akio
IV-1-2a	あて名:	140-8710 日本国 東京都 品川区 広町1丁目2番58号 三共株式会社内
IV-1-2b	Address:	c/o SANKYO COMPANY, LIMITED 2-58, Hiromachi 1-chome Shinagawa-ku, Tokyo 140-8710 Japan
IV-1-3	電話番号	03-5436-8553
IV-1-4	ファクシミリ番号	03-5436-8583
IV-2	その他の代理人	筆頭代理人と同じあて名を有する代理人 (additional agent(s) with same address as first named agent)
IV-2-1a	氏名	中田 泰雄; 矢口 敏昭; 金原 玲子; 中谷 智子
IV-2-1b	Name(s)	NAKADA, Yasuo; YAGUCHI, Toshiaki; KINPARA, Reiko; NAKATANI, Tomoko
V	国の指定	
V-1	広域特許 (他の種類の保護又は取扱いを求める場合には括弧内に記載する。)	AP: GH GM KE LS MW NZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW 及びハラレプロトコルと特許協力条約の締約国である他の国 EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM 及びユーラシア特許条約と特許協力条約の締約国である他の国 EP: AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE SK TR 及びヨーロッパ特許条約と特許協力条約の締約国である他の国 OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG 及びアフリカ知的所有権機構と特許協力条約の締約国である他の国

許協力条約に基づく国際出願願

FP200249

原本（出願用） - 印刷日時 2002年11月18日 (18.11.2002) 月曜日 00時55分15秒

V-1	国内特許 (他の種類の保護又は取扱いを 求める場合には括弧内に記載す る。)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NO NZ OM PH PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VC VN YU ZA ZM ZW
V-5	指定の確認の宣言 出願人は、上記の指定に加えて 、規則4.9(b)の規定に基づき、 特許協力条約のもとで認められ る他の全ての国の指定を行う。 ただし、V-8欄に示した国の指 定を除く。出願人は、これらの 追加される指定が確認を条件と していること、並びに優先日から 15月が経過する前にその確認 がなされない指定は、この期間 の経過時に、出願人によって取 り下げられたものとみなされる ことを宣言する。	
V-8	指定の確認から除かれる国	なし (NONE)
VI-1	先の国内出願に基づく優先権主 張	
VI-1-1	出願日	2001年11月21日 (21.11.2001)
VI-1-2	出願番号	特願2001-355561
VI-1-3	国名	日本国 JP
VI-2	先の国内出願に基づく優先権主 張	
VI-2-1	出願日	2002年03月11日 (11.03.2002)
VI-2-2	出願番号	特願2002-065193
VI-2-3	国名	日本国 JP
VI-3	優先権証明書送付の請求 上記の先の出願のうち、右記の 番号のものについては、出願書 類の認証原本を作成し国際事務 局へ送付することを、受理官庁 に対して請求している。	VI-1, VI-2
VII-1	特定された国際調査機関 (ISA)	日本国特許庁 (ISA/JP)
VIII	申立て	申立て数
VIII-1	発明者の特定に関する申立て	-
VIII-2	出願し及び特許を与えられる国 際出願日における出願人の資格 に関する申立て	-
VIII-3	先の出願の優先権を主張する国 際出願日における出願人の資格 に関する申立て	-
VIII-4	発明者である旨の申立て (米国 を指定国とする場合)	-
VIII-5	不利にならない開示又は新規性 喪失の例外に関する申立て	-

IX	照合欄	用紙の枚数	添付された電子データ
IX-1	願書（申立てを含む）	5	-
IX-2	明細書	82	-
IX-3	請求の範囲	9	-
IX-4	要約	1	EZABST00.TXT
IX-5	図面	0	-
IX-7	合計	97	
	添付書類	添付	添付された電子データ
IX-8	手数料計算用紙	✓	-
IX-9	個別の委任状の原本	✓	-
IX-11	包括委任状の写し	✓	-
IX-17	PCT-EASYディスク	-	ロシアディスク
IX-18	その他	納付する手数料に相当する 特許印紙を貼付した書面	-
IX-19	要約書とともに提示する図の番号		
IX-20	国際出願の使用言語名:	日本語	
X-1	提出者の記名押印		
X-1-1	氏名(姓名)	大野 彰夫	
X-2	提出者の記名押印		
X-2-1	氏名(姓名)	中田 泰雄	
X-3	提出者の記名押印		
X-3-1	氏名(姓名)	矢口 敏昭	
X-4	提出者の記名押印		
X-4-1	氏名(姓名)	金原 玲子	
X-5	提出者の記名押印		
X-5-1	氏名(姓名)	中谷 智子	

受理官庁記入欄

10-1	国際出願として提出された書類 の実際の受理の日	
10-2	図面:	
10-2-1	受理された	
10-2-2	不足図面がある	
10-3	国際出願として提出された書類 を補完する書類又は図面であつ てその後期間内に提出されたも のの実際の受理の日（訂正日）	
10-4	特許協力条約第11条(2)に基づ く必要な補完の期間内の受理の 日	
10-5	出願人により特定された国際調 査機関	ISA/JP

特許協力条約に基づく国際出願願

原本（出願用） - 印刷日時 2002年11月18日（18.11.2002）月曜日 09時55分15秒

PP300249

10-4	調査手数料未払いにつき、国際調査機関に調査用写しを送付していない	
------	----------------------------------	--

国際事務局記入欄

11-1	記録原本の受理の日	
------	-----------	--



EMBAJADA DE COLOMBIA
SECCION CONSULAR
TOKIO, JAPON

94.175

272

Tokio, 24 de Mayo de 2004

NO. 15/2004

El suscrito Encargado de las Funciones Consulares en Tokio - Japón,

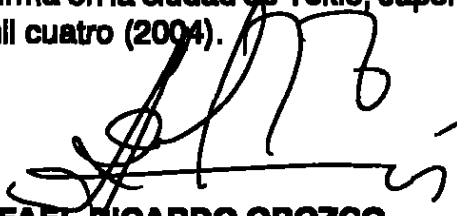
CERTIFICA

- Que la compañía SANKYO AGRO CO., LTD. está constituida de acuerdo con las leyes del Japón, desde el día 01 de Abril de 2003 y tiene su sede principal en la Ciudad de Tokio - Japón, según, consta en el certificado de inscripción y registro de la Oficina de Asuntos Legales de Tokio, número de registro de personería jurídica 0199-01-082382, documentos cuya copia certificada y traducción al español tuve a la vista.

- Que el objeto social de la compañía SANKYO AGRO CO., LTD. se encuentra descrito en el certificado de inscripción y registro anexo a la presente.

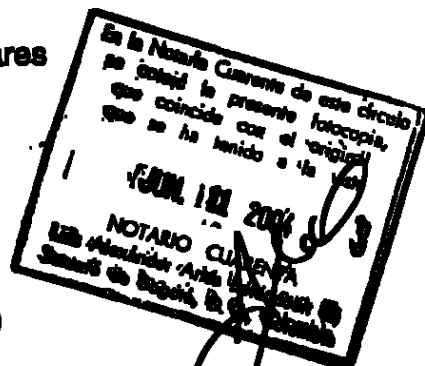
- Que la junta directiva de la compañía SANKYO AGRO CO., LTD. esta constituida por las siguientes personas: RYUICHI KUBOTA, TAKAO AMANO, ICHIRO YAMASHITA, MUNEHARU MIZUGAI, NOBUYUKI WATANABE en calidad de Director, RYUICHI KUBOTA en calidad de Director Representante y TOSHIRO ANDO en calidad de Auditor.

En constancia de lo anterior se firma en la ciudad de Tokio, Japón a los veinticuatro (24) días del mes de mayo de dos mil cuatro (2004).


RAFAEL RICARDO OROZCO

Segundo Secretario
Encargado de las Funciones Consulares

Fondos Rotatorio US\$100.00
Impuestos de timbre US\$ 8.00
Total derechos cancelados US\$108.00 (Ciento ocho dólares)



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

436883

DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

2004 JUN -8 P 12: 22:1
JMS
JEFE DE LEGALIZACIONES
SINTAFE DE BOGOTA D.C.



Brigard & Castro

BOGOTA - COLOMBIA

273
H2

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros),

I (We) SANKYO AGRO COMPANY, LIMITED

domiciliado(s) en

domiciled in 23-14, Hongo 4-chome,
Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033 Japan

Nombro(amos) a: RAMIRO CASTRO DUQUE y/o HECTOR GOMEZ MEJIA, de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales y enseñanzas, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o domicilio; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

Hereby appoint RAMIRO CASTRO DUQUE and/or HECTOR GOMEZ MEJIA, of Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainers of vegetables varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name and domicile related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition; penal demands, actions of indemnities for damages; claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the exercise of preventive measures; and in other actions or similar proceedings.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistirse a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros intereses), con todas las demás facultades legales necesarias.

To that effect they hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kinds of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistirse, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: RAMIRO CASTRO DUQUE y/o HECTOR GOMEZ MEJIA, domiciliado(s) en la Carrera 7 No. 16-58 Piso 9, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

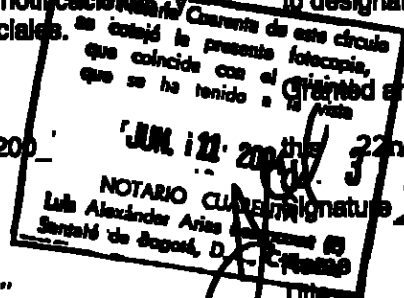
This power includes the faculty to ratify or confirm deed, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoint RAMIRO CASTRO DUQUE and/or HECTOR GOMEZ MEJIA, domiciled in Carrera 7 No. 16-58, Piso 9, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

Otorgado y firmado en

hoy de de 200

Firma

Nombre
Cargo



JUN 12 2004 this 22nd day of April, 2004

Ryuichi Kubota
Representative Director and President

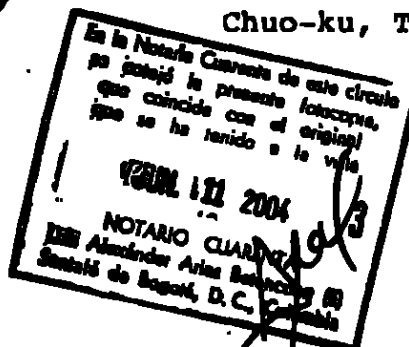
Registration No. 684 of 2004

274

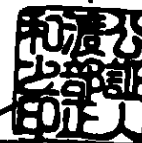
NOTARIAL CERTIFICATE

This is to certify that Katsuhisa MEREN an attorney-in-fact of Ryuichi Kubota who is Representative Director and President of SANKYO AGRO COMPANY, LIMITED and who is authorized to sign to the attached document on behalf of the said company organized and existing according to the laws of Japan, located at. 23-14, Hongo 4-chome, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033 Japan Japan, has stated in my very presence that said Ryuichi Kubota acknowledges himself to have sign to the said document.

Dated this 19th day of May, 2004.



Masakazu Watanabe



Masakazu Watanabe

Notary, attached to
The Tokyo Legal Affairs Bureau.
No. 1-10, Nihombashi, Kabuto-cho,
Chuo-ku, Tokyo, Japan.



平成16年登録第
認

684 号
証

印正

275

日本国法 に従い設立され日本国東京都文京区本郷4丁目23 14号に所在する三共
アグロ株式会社の代表取締役であり、添付の 類に署名する権限を付与されている
安藤弘一は、別添文書における署名が自己のものに相違ない旨、代理人 目連勝久 を通じ、
本公証人に対し自認した。

よって、これを認証する。

平成16年 5月 19 日、本公証人役場において

東京都中央区日本橋兜町1番10号

東京法務局所属

公証人
Notary

和渡 部 和
Masakazu Watanabe

証 明

上記署名は、東京法務局所属公証人の署名に相違ないものであり、かつ、その押印は、
真実のものであることを証明する。

平成16年 5月 19日

東京法務局長

石井政治



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN

This public document

2. has been signed by Masakazu Watanabe

3. acting in the capacity of Notary of the Tokyo Legal Affairs Bureau

4. bears the seal/stamp of

Certified

5. at Tokyo

6. MAY 19, 2004

7. by the Ministry of Foreign Affairs

8. 04- N° 003686

9. Seal/stamp:

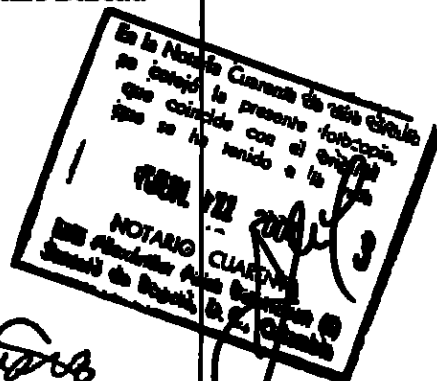
10. Signature



S. Hagiwara

Shinichi HAGIWARA

For the Minister for Foreign Affairs



DECLARATION.

I, Katsuhisa MEREN, of No.1359-5-1-511, Yonamoto, Yachiyo-shi, Chiba-ken, Japan, do solemnly and sincerely declare that I well understand the Japanese language and Spanish language and that the attached Spanish version is full, true and faithful translation made by me this 19th day of May, 2004 of the attached document.

And I made this solemn declaration conscientiously believing the same to be true.

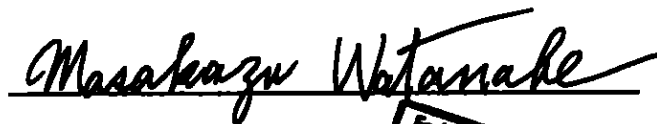


Katsuhisa MEREN

NOTARIAL CERTIFICATE

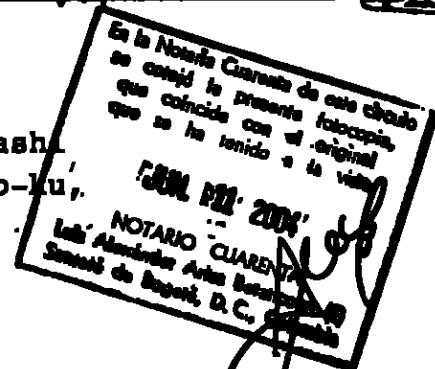
Registration No. 691 of 2004
Subscribed and affirmed before me,
on this 19th day of May, 2004.







Masakazu Watanabe
Notary
No.1-10, Nihombashi
Kabuto-cho, Chuo-ku,
Tokyo, Japan



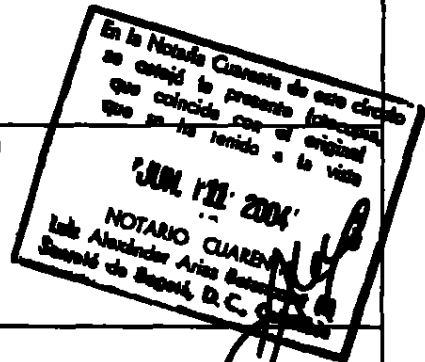


277

Certificado de todos antecedentes

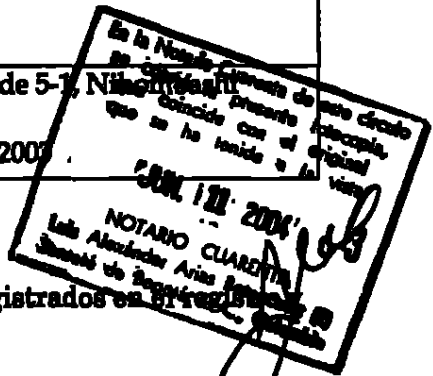
SANKYO AGRO CO., LTD.
4-23-14, Hongo,
Bunkyo-ku, Tokio
Número de corporación, etc. 0199-01-082382

Razón social	SANKYO AGRO CO., LTD.	
Oficina principal	23-14, Hongo 4-chome, Bunkyo-ku, Tokio	
Método de anuncio oficial	Publicar en el boletín oficial.	
Fecha de fundación de la corporación	1 de abril de 2003	
Objetos	1. Fabricación y venta de agroquímicos, fármacos, productos casi fármacos, fármacos para animales, químicos industriales, otros productos químicos. 2. Fabricación y venta de fertilizantes, plantas florecientes, semillas y arbolillos, materiales agrícolas 3. Exportación, importación y venta de productos de los numerales anteriores y productos afines y demás máquinas y aparatos. 4. Todas las operaciones asociadas y relacionadas con los numerales anteriores.	
Número total de las acciones que se emiten	24,000	
Número total, clases y respectivos números de las acciones emitidas	Número total de las acciones emitidas 8,000	
Capital	<u>800.000.000 yenes</u>	
	350,000,000 yenes	Cambiado el 10 de Julio de 2003
		Registrado el 24 de Julio de 2003
Asuntos sobre directores	Director Ryuichi Kubota	



177
278

	Director Takao Amano
	Director Ichiro Yamashita
	Director Muneharu Mizugai
	Director Nobuyuki Watanabe
	8-15-105, Nakano 6-chome, Nakano-ku, Tokio Director Representativo Ryuchi Kubota
	Auditor Toshiro Ando
Sucursal	1. 23-14, Hongo 4-chome, Bunkyo-ku, Tokio
	2. 7-16, Kokubucho 1-chome, Aoba-ku, Sendai-shi
	3. 8-13, Doshomachi 1-chome, Chuo-ku, Osaka-shi
Datos relacionados con el registro	Fundado por la división de Sankyo Co., Ltd. de 5-1, Nishi-Shinjuku Honcho 3-chome, Chuo-ku, Tokio. Registrado el 1 de abril de 2003



Este document es el que certifica todos los asuntos registrados en el registro
no cerrados.

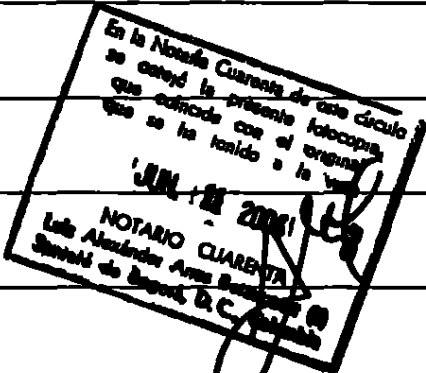
16 de abril de 2004

Seichi Yoshioka
Oficial encargado del registro
Oficina De Asuntos Legales De Tokio

履歴事項全部証明書

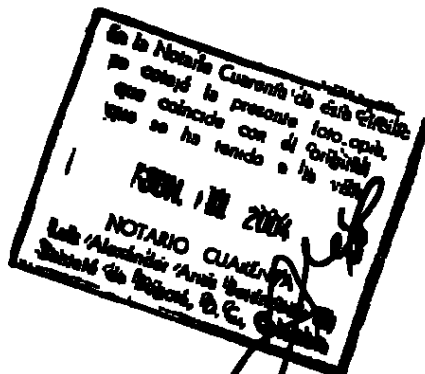
東京都文京区本郷四丁目23番14号
三共アグロ株式会社
会社法人等番号 0199-01-082382

商 号	三共アグロ株式会社		
本 店	東京都文京区本郷四丁目23番14号		
公告をする方法	官報に掲載して行う		
会社成立の年月日	平成15年4月1日		
目 的	1 農薬、医薬品、医薬部外品、動物用医薬品、工業薬品、その他薬品の製造並びに販売 2 肥料、花卉、種苗、農業用資材の製造並びに販売 3 前各号製品並びにその関連製品、その他機械器具類の輸出、輸入販売 4 前各号に付帯関連するその他一切の事業		
発行する株式の総数	2万4000株		
発行済株式の総数並びに種類及び数	発行済株式の総数 6000株		
資本の額	金3億円		
	金3億5000万円	平成15年 7月10日変更	
		平成15年 7月24日登記	
役員に関する事項	取締役	窪 田 隆 一	
	取締役	天 野 隆 生	
	取締役	山 下 一 郎	
	取締役	水 貝 宗 治	
	取締役	渡 辺 信 行	
	東京都中野区中野六丁目3番15-105号 代表取締役 窪 田 隆 一		



東京都文京区本郷四丁目23 14号
三共アグロ株式会社
会社法人等番号 0199-01-082382

	監査役 安藤敏郎	280
支店	1 東京都文京区本郷四丁目23番14号	
	2 仙台市青葉区国分町一丁目7番16号	
	3 大阪市中央区道修町一丁目3番13号	
登記記録に関する事項	東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号三共株式会社から分割により設立 平成15年 4月 1日登記	



これは登記簿に記録されている閉鎖されていない事項の全部であることを証明した書面である。

平成16年 4月16日
東京法務局
登記官

吉岡 誠



平成16年登録第
認

691 号
証



281

囑託人 目連勝久は、本公証人の面前において別添文書に署名した。

よって、これを認証する。

平成16年 5 月 19 日、本公証人役場において

東京都中央区日本橋兜町1番10号

東京法務局所属

公証人

Notary

渡部 利和

Watanabe

Masakazu Watanabe



証 明

上記署名は、東京法務局所属公証人の署名に相違ないものであり、かつ、その押印は、
真実のものであることを証明する。

平成16年 5 月 19 日

東京法務局長

石井政治

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1 Country JAPAN

This public document

2 has been signed by Masakazu Watanabe

3 acting in the capacity of Notary of the Tokyo Legal Affairs Bureau

4 bears the seal/stamp of

Certified

5 at Tokyo

6 MAY 19 2004

7 by the Ministry of Foreign Affairs

8 04 N^o 003693

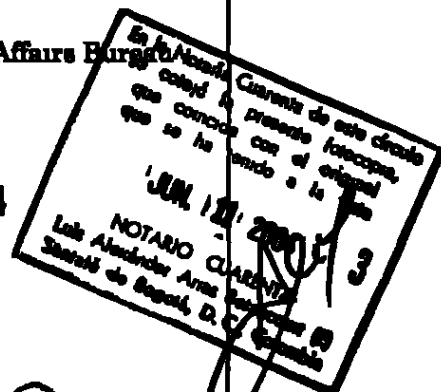
9 Seal/stamp

10 Signature

S. Hagiwara

Shunichi HAGIWARA

For the Minister for Foreign Affairs



TRADUCCION OFICIAL NO.344/2004-

EL PRESENTE DOCUMENTO ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA DE UN DOCUMENTO ORIGINAL QUE HA SIDO PRESENTADO EN LA OFICINA DE NOTARIA DEL DISTRITO DE LA PAZ, TRADUCCION Y CERTIFICACION OFICIAL, PARA LOS EFECTOS DE LA LEY, EN EL MINISTERIO DE JUSTICIA, EL DIA 22 DE ABRIL DE 2004.

TRADUCCIÓN DE LOS SELLOS QUE APARECEN EN EL PODER GENERAL OTORGADO POR SANKYO AGRO COMPANY LIMITED. DOMICILIADA EN 23-14 hongo 4 chome- bunkyo-ku Tokio, 113-0033 Japón, A LOS DOCTORES RAMIRO CASTRO DUQUE Y/O HECTOR GOMEZ MEJIA

22 DE ABRIL DE 2004

FIRMADO: RYUICHI KUBOTA, REPRESENTANTE, DIRECTOR Y PRESIDENTE

Registro No. 684 DE 2004

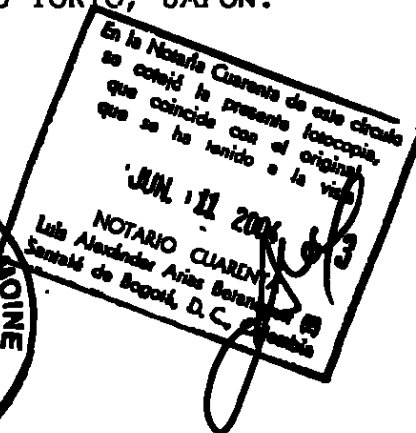
CERTIFICADO NOTARIAL

El presente documento es para certificar que KATSUHISA MEREN, Apoderado de RYUICHI KUBOTA quien es el Representante, Director y Presidente de SANKYO AGRO COMPANY LIMITED y está autorizado para firmar los documentos anexos en representación de dicha Compañía, organizada y en existencia bajo las leyes de Japón localizada en el 23-14 Hongo 4-chome, Bunkyo ku, Tokio 113-00033 Japón, ha declarado en mi presencia que el mencionado Ryuichi Kubota reconoce haber firmado dicho documento.

Fecha en mayo 19 de 2004

FIRMADO: MASAKAZU WATANABE, NOTARIO ADJUNTO A LA OFICINA DE ASUNTOS LEGALES DE TOKIO

NO.1-10 NIHOMBASHI, KABUTO-CHO, CHUO-KU TOKIO, JAPON.



APOSTILLA

CONVENIO DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961

1. PAÍS: JAPON

EL PRESENTE DOCUMENTO PUBLICO

2. HA SIDO FIRMADO POR: MASAKAZU WATANABE

3. ACTUANDO EN SU CAPACIDAD DE: NOTARIO

4. LLEVA EL SELLO DE:

CERTIFICADO

5. EN: TOKIO

6. EL: 19 DE MAYO DE 2004

7. POR: EL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES

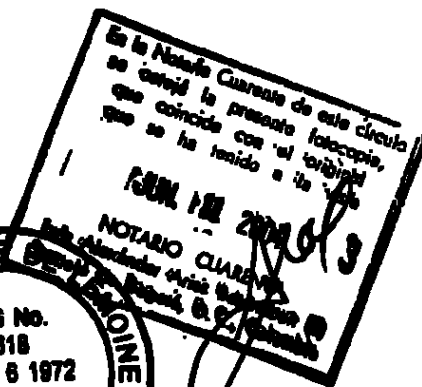
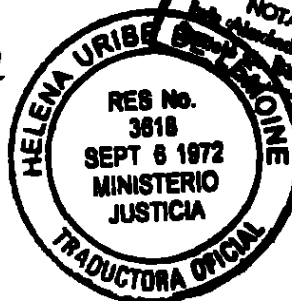
8. BAJO EL NO.: 003686

9. SELLO: MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES DE JAPON

10. FIRMADO: SHINICHI HAGIWARA, POR EL MINISTRO DE
RELACIONES EXTERIORES.

LA TRADUCTORA OFICIAL

Helena Uribe de Levine



DECLARACIÓN

El suscrito Katsuhisa MEREN, de Bi, 1359-5-1-511, Yonamolo Yachiyoshi, Chiba Ken, Japón por el presente declaro solemne y sinceramente que entiendo bien los idiomas japonés y español y que la versión adjunta en español es una traducción completa, verdadera y fiel hecha por mí hoy día 19 de mayo de 2004, del documento adjunto.

Hago esta declaración solemne creyendo fielmente que la misma es verdadera.

FIRMADO: Katsuhisa MEREN

CERTIFICADO NOTARIAL

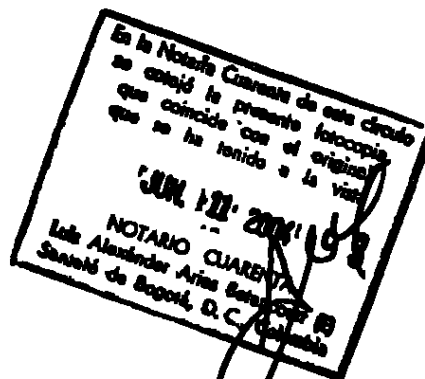
REGISTRO NO. 691 DEL 2004-06-09

SUSCRITO Y FIRMADO ANTE MÍ ESTE DÍA 19 DE MAYO DE 2004.

FIRMADO: MASAKAZU WATANABE, NOTARIO ADJUNTO A LA OFICINA DE ASUNTOS LEGALES DE TOKIO

NO.1-10 NIHOMBASHI, KABUTO-CHO, CHUO-KU TOKIO, JAPON.

Helena Uribe de Lemoine



APOSTILLA

CONVENIO DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961

1. PAÍS: JAPÓN

EL PRESENTE DOCUMENTO PUBLICO

2. HA SIDO FIRMADO POR: MASAKAZU WATANABE

3. ACTUANDO EN SU CAPACIDAD DE: NOTARIO

4. LLEVA EL SELLO DE:

CERTIFICADO

5. EN: TOKIO

6. EL: 19 DE MAYO DE 2004

7. POR: EL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES

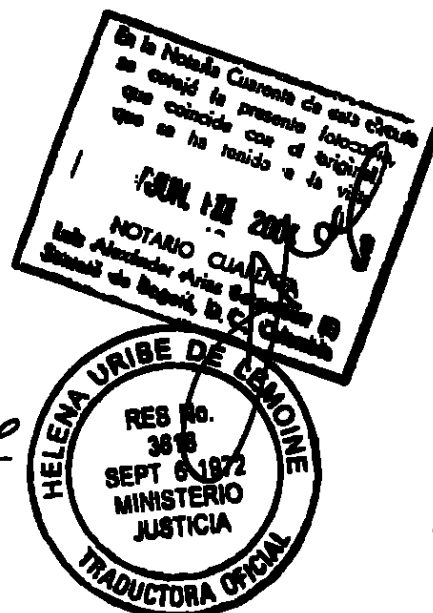
8. BAJO EL NO.: 003693

9. SELLO: MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES DE JAPON

10. FIRMADO: SHINICHI HAGIWARA, POR EL MINISTRO DE
RELACIONES EXTERIORES.

LA TRADUCTORA OFICIAL

Helena Uribe de Encosive



**DOCUMENT OF ASSIGNMENT OF
PATENT APPLICATION**

ASSIGNMENT

The Undersigned Shigeru Mio, Hideshi
Okui
acting as Inventors

of N-HETEROARYLNICOTINAMIDE DERIVATIVES

with domicile in c/o SANKYO AGRO COMPANY,
LIMITED, 894, Yasu, Yasu-cho, Yasu-gun,
Shiga 520-2342 Japan

hereby declares that it assigns all rights of
ownership as well as all rights and privileges
relating thereto without exception over the
following patent application in Colombia:

**ENTITLED: N-HETEROARYLNICOTINAMIDE
DERIVATIVES**

to SANKYO AGRO COMPANY, LIMITED

domiciled in 23-14, Hongo 4-chome,
Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033 Japan

The assignor and the assignee sign this
document as proof of their acceptance of the
assignment.

Given and signed on the 22nd day of
April of 2004

1) 
Shigeru MIO

2) 
Hideshi OKUI

3) _____

4) _____

Signature of Assignor



Signature of Assignee

Ryuichi Kubota

Representative Director and President

**DOCUMENTO DE TRASPASO DE
SOLICITUD DE PATENTE**

CESION

El Suscrito

en calidad de

de

con domicilio en

declara por el presente documento que cede
todos los derechos de propiedad que le
correspondan, así como las prerrogativas,
sin excepción alguna, sobre la siguiente
solicitud de patente en Colombia:

a

domiciliada en

El cedente y el cesionario firman este
documento como prueba de su aceptación
de la cesión.

Dado y firmado a los _____ días del mes de
de 200_

Firma del Cedente

Firma del Cesionario

94.175

286



287

Registration No. 688 of 2004

NOTARIAL CERTIFICATE

This is to certify that Katsuhisa MEREN
an attorney-in-fact of Shigeru MIO and Hideshi OKUI

declared in my very presence that said Shigeru MIO and
Hideshi OKUI
had signed to the attached document and so the signatures
were
~~was~~ true and genuine.

Dated this 19th day of May , 2004 .



Masakazu Watanabe



Masakazu Watanabe
Notary, attached to
The Tokyo Legal Affairs Bureau.
No. 1-10, Nihombashi, Kabuto-cho,
Chuo-ku, Tokyo, Japan.



平成16年登録第

688 号

認

証



囑託人 三尾 茂及び奥井英史は別添文 における署名が自己のものに
相違ない旨、代理人 目連勝久 を通じ、本公証人に対し自認した。

288

よって、これを認証する。

平成16年 5月 19 日、本公証人役場において

東京都中央区日本橋兜町1番10号

東京法務局所属

公証人
Notary

源 部
Masakazu

心 部
Watanabe

Masakazu Watanabe



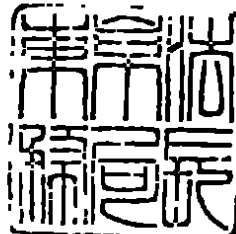
証 明

上記署名は、東京法務局所属公証人の署名に相違ないものであり、かつ、その押印は、
真実のものであることを証明する。

平成16年 5月 19 日

東京法務局長

石井政治



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN

This public document

2. has been signed by Masakazu Watanabe

3. acting in the capacity of Notary of the Tokyo Legal Affairs Bureau

4. bears the seal/stamp of

Certified

5. at Tokyo

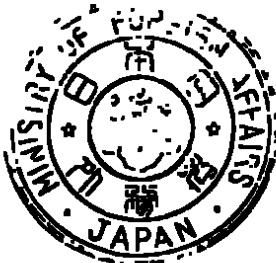
6. MAY 19, 2004

7. by the Ministry of Foreign Affairs

8. 04- No 003690

9. Seal/stamp:

10. Signature



S. Hagiwara

Shinichi HAGIWARA

For the Minister for Foreign Affairs

TRADUCCION OFICIAL NO 344/2004-

EL TEXTO QUE SIGUE ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES. LLEVA LA FIRMA Y EL SELLO DE HELENA URIBE DE LEMOINE, TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL POR RESOLUCIÓN NO. 3618 DEL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA, DE FECHA 6 DE SEPTIEMBRE, 1972

289

DOCUMENTO DE TRASPASO DE SOLICITUD DE PATENTE

CESION

LOS SUSCRITOS: SHIGERU MIO, HIDESHI OKUI

Actuando en calidad de INVENTORES

DE: DERIVADOS DE N-HETEROARLNICOTINAMIDA

Con domicilio en: SANKYO AGRO COMPANY, LIMITED, 894, Yasu,
Yasu-cho, Yasu-gun, Shiga 520-2342 Japón

Declaran por el presente documento que ceden todos los
derechos de propiedad que les correspondan, así como las
prerrogativas, sin excepción alguna, sobre la siguiente
solicitud en Colombia:

Titulada: DERIVADOS DE N-HETEROARLNICOTINAMIDA

A: SANKYO AGRO COMPANY LIMITED

Domiciliada en: 23-14 Hongo 4.chome, Bunkyo-ku, Tokio 113-
0033 Japón.

El Cedente y el Cesionario firman este documento como prueba
de su aceptación de la cesión.

Dado y firmado el 22 de Abril de 2004.

LOS CEDENTES: FIRMADO: SHIGERU MIO.

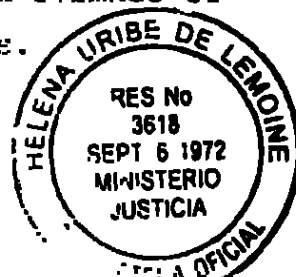
FIRMADO: HIDESHI OKUI

FIRMA DEL CESIONARIO: RYUICHI KUBOTA, REPRESENTANTE, DIRECTOR
Y PRESIDENTE.

REGISTRO NO. 688 DEL 2004

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

El presente documento es para certificar que KATSUITSU MIREN,
Apoderado de Shigeru MIO y Hideshi OKUI han firmado el
documento adjunto y sus firmas son genuinas.



TRADUCCION OFICIAL NO.344/2004.

Fechado el 19 de Mayo de 2004.

FIRMADO: MASAKAZU WATANABE, NOTARIO ADJUNTO A LA OFICINA DE
ASUNTOS LEGALES DE TOKIO

NO.1-10 NIHOMBASHI, KABUTO-CHO, CHUO-KU TOKIO, JAPON.

Handwritten signature and number 290.

APOSTILLA

CONVENIO DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961

1. PAÍS: JAPON

EL PRESENTE DOCUMENTO PUBLICO

2. HA SIDO FIRMADO POR: MASAKAZU WATANABE

3. ACTUANDO EN SU CAPACIDAD DE: NOTARIO

4. LLEVA EL SELLO DE:

CERTIFICADO

5. EN: TOKIO

6. EL: 19 DE MAYO DE 2004

7. POR: EL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES

8. BAJO EL NO.: 003690

9. SELLO: MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES DE JAPON

10. FIRMADO: SHINICHI HAGIWARA, POR EL MINISTRO DE
RELACIONES EXTERIORES.

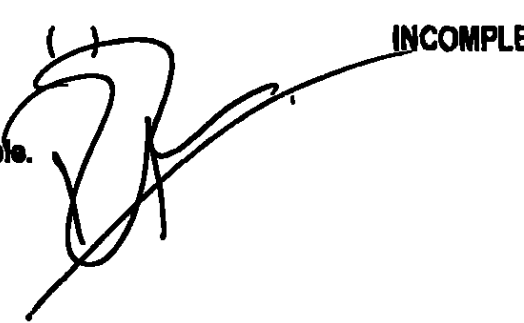
LA TRADUCTORA OFICIAL

Helena Uribe de Lemoine



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 84056928 00000000 Folios 291
Fecha (AMB): 2004-06-17 17:20:56
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAR
Dependencia 2029 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 fotografica 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		

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
RAMIRO CASTRO DUQUE.
Apoderado(a)

REFERENCIA:	Radicación N°	04-56928
	Solicitud internacional	PCT/JP02/12078
	Fecha inicio fase nacional	06/07/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio N°	1045
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486, de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la Decisión 486.

Cúmplase
Dado en Bogotá D C,



ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe División de Nuevas Creaciones.

202051