POSSE
HERRERA
RUIZ

1000 2013 CHAMBERS
-Top Ranked Chambers Latin America 2012
-Firma Colombiana del año 2011
-Firma Colombiana del año 2010

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD
FASE NACIONAL -PCT

21. EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-070503- -00000-0000
Fecha: 2014-04-02 15:09:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 626

54. TITULO:
HETEROCICLILPIRI(MI)DINILPIRAZOLES

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL:

C07D 471/04 (2006.01)	**C07D 487/04 (2006.01)**
C07D 498/04 (2006.01)	**C07D 513/04 (2006.01)**
A01N 43/54 (2006.01)	**A01N 43/76 (2006.01)**
A01N 43/78 (2006.01)	**A01N 43/86 (2006.01)**

71. SOLICITANTE:

BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH

DOMICILIO:

Alfred Nobel Strasse 10, Monheim am Rhein ALEMANIA

74. APODERADO: HELENA CAMARGO WILLIAMSON

22. BOGOTÁ D.C., ABRIL 02 DE 2014

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

/o de radicación

No. 14-070503- -00000-0000

Fecha: 2014-04-02 15:09:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 628 676

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL –PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	[X] Patente de invención [X] Capítulo I	[ ] Patente de Modelo de Utilidad [ ] Capitulo II

2 DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)

Solicitud Internacional No.	PCT/EP2012/069561	Fecha	04/10/2012
Publicación Internacional No.	WO 2013/050437 A1	Fecha	11/04/2013

3 TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)

HETEROCICLILPIRI(MI)DINILPIRAZOLES

4 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)

C07D 471/04 (2006.01)	***C07D 487/04*** (2006.01)	***C07D 498/04*** (2006.01)	***C07D 513/04*** (2006.01)
A01N 43/54 (2006.01)	***A01N 43/76*** (2006.01)	***A01N 43/78*** (2006.01)	***A01N 43/86*** (2006.01)

SOLICITANTE (S) Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH			

6 DATOS DEL SOLICITANTE

DIRECCIÓN	Alfred Nobel Strasse 10,	No. TELÉFONO	
CIUDAD	Monheim am Rhein	CORREO ELECTRÓNICO	
DEPARTAMENTO/ESTADO		NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN	ALEMANIA
PAÍS DE RESIDENCIA	ALEMANIA		

7 INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD
1. HILLEBRAND	Stefan	
2. MATTES	Amos	
3. SUDAU	Alexander	
4. WASNAIRE	Pierre	
5. BENTING	Jürgen	
6. DAHMEN	Peter	
7. WACHENDORFF-NEUMANN	Ulrike	
8. SAWADA	Haruko	
9. DESBORDES	Philippe	
10. REBSTOCK	Anne-Sophie	
11. BRUNET	Stéphane	
12. LACHAISE	Hélène	
13. RINOLFI	Philippe	

DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:

8 DATOS INVENTOR (ES)

PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1. Alemania		1. Neuss	1. Lothringer Str.22, 41462
2. Alemania		2. Langenfeld	2. Alte Schulstraße 112 F, 40674
3. Alemania		3. Langenfeld	3. Locher Weg 17F 40764
4. Alemania		4. Düsseldorf	4. Christophstraße 55, 40225
5. Alemania		5. Leichlingen	5. Amselstraße 7, 42799
6. Alemania		6. Neuss	6. Altebrücker Atr.61, 41470
7. Alemania		7. Neuwied	7. Oberer Markenweg 85, 56566
8. Alemania		8. Langenfeld	8. Verbindungsstr. 22, 40764
9. Francia		9. Lyon	9. Rue Du Docteur Mouisset, F-69006
10. Francia		10. Lyon	10. Avenue de Birmingham, F-69004
11. Francia		11. Saint André de Corcy	11. 44 rue de Dombes, F-01390
12. Francia		12. Lyon	12. 11 Chemin de Montpellas, F-69009
13. Fancia		13. Châtillon d'Azergues	13. Chemin Du Coteau 7 F-69380

OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)

☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.

9 ☐ **REPRESENTANTE LEGAL** ☒ **APODERADO**

APELLIDOS	NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
CAMARGO WILLIAMSON	**HELENA**	**C.C 35.455.268 de Bogota** **T.P 76985**

DIRECCIÓN	**CARRERA 7 Nº 71 – 52, TORRE A, PISO 5**	No. TELÉFONO	**3257300**
CIUDAD	**BOGOTÁ**	CORREO ELECTRÓNICO	**helena.camargo@phrlegal.com**
PAÍS	**COLOMBIA**	No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL	**PODER PROT. 13 102341**

10 **DECLARACIONES DE PRIORIDAD** ☒ SI ☐ NO

(33) PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
COMUNIDAD EUROPEA		**11184137.5**	**06/10/2011**

11 **DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS**

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.

12 **DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES**

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.

13 **REDUCCIÓN DE TASAS**

Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

Micro, pequeñas y medianas empresas ☐

Universidades públicas o privadas ☐

Entidades sin ánimo de lucro ☐

Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos

14 **AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA** ☒ SI ☐ NO

Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.

15	**COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO**	**Nº**	**Fecha**

16 **FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL**
Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)

HELENA CAMARGO WILLIAMSON

17	ANEXOS

Documentación Técnica
Solicitud Internacional en castellano

1. ☒ Descripción N° de folios:
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones:
3. ☒ Dibujos y/o figuras N° folios:
4. ☒ Resumen.
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.
7. ☒ Arte final 12 x 12.
8. ☐ Anexo formato digital.

Documentación Jurídica

9. ☒ Poderes, si fuera el caso, **PODER PROT 13 102341**
10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.
11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.
12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.
13. **Reducción de tasas**

Micro, pequeñas o medinas empresas

☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.

☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.

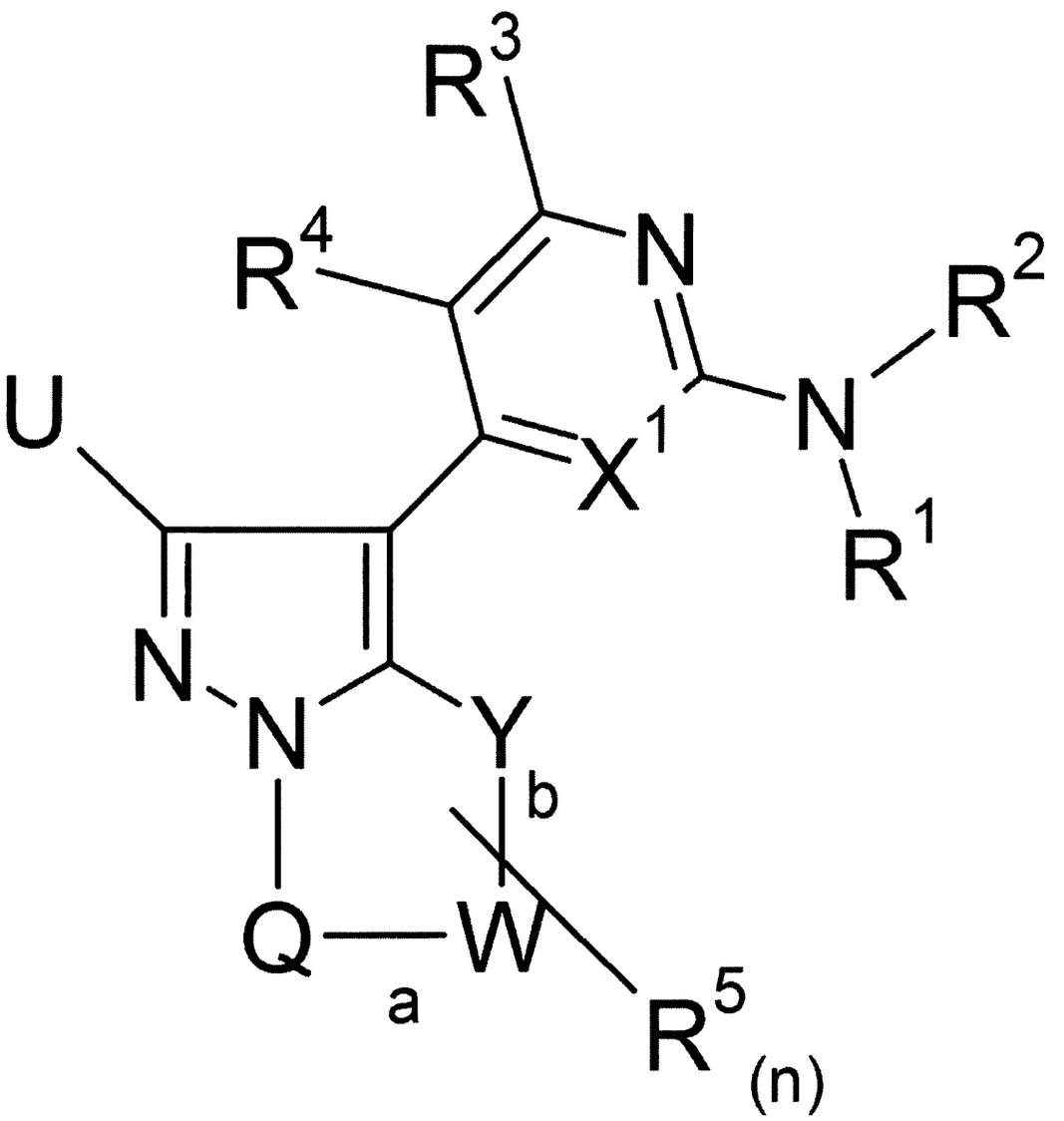
Universidades públicas o privadas

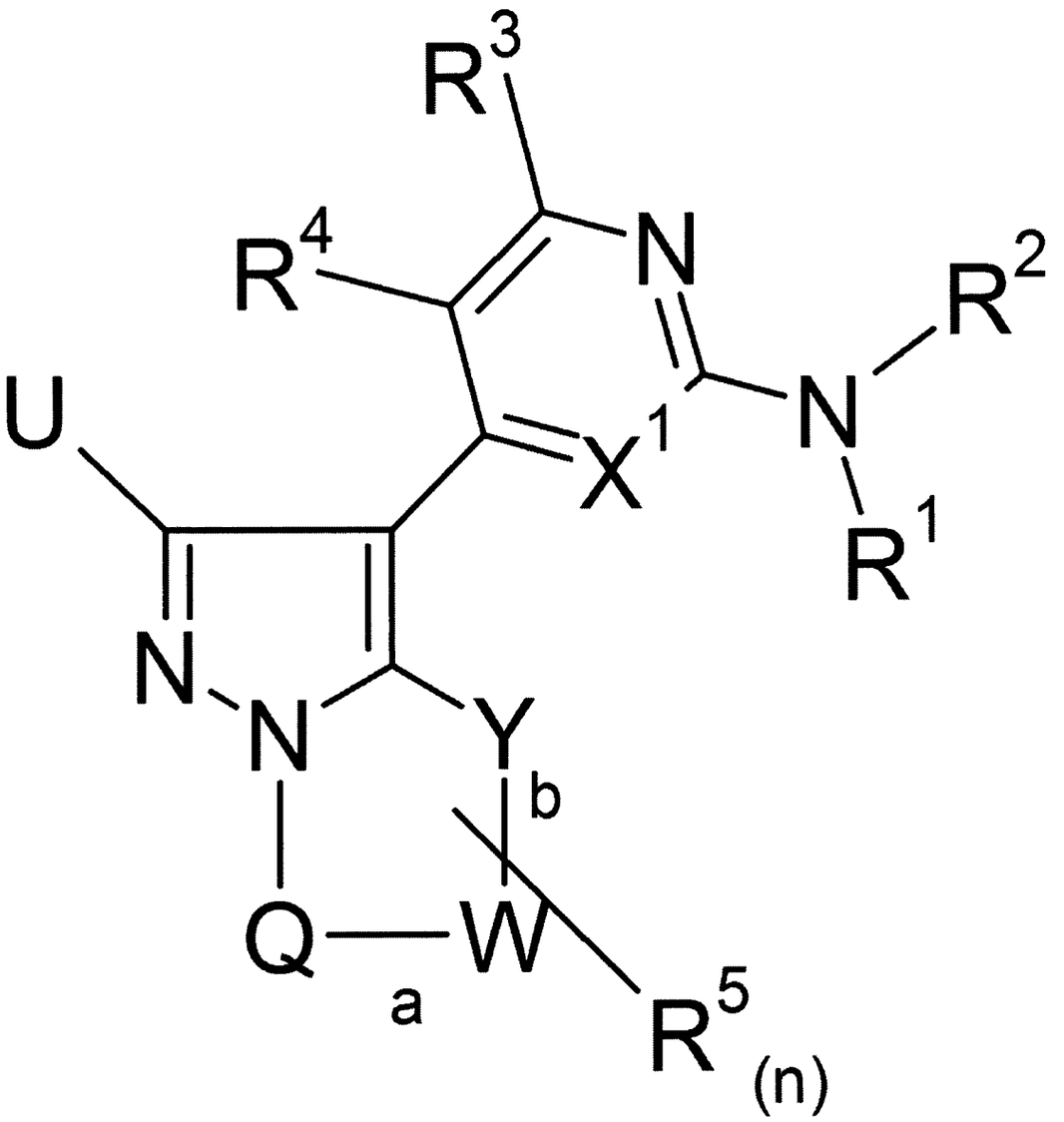
☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación

Entidades sin ánimo de lucro

☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.
☐ Hoja de información complementaria.
☐ Otros, especificar

14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
17. ☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.

- 
R3
R4
N
R2
U
X1
N
R1
N
N
Y
b
Q
W
a
R5
(n)

- 
R3
R4
N
R2
U
X1
N
R1
N
N
Y
b
Q
W
a
R5
(n)

6

HETEROCICLILPIRI(MI)DINILPIRAZOLES

La invención se refiere a nuevos heterociclilpiri(mi)dinilpirazoles y a sus sales agroquímicamente activas, a su uso y a procedimientos y composiciones para combatir hongos fitopatógenos perjudiciales en y/o sobre plantas o en y/o sobre semillas de plantas y para reducir micotoxinas en plantas y partes de las plantas, a procedimientos para preparar tales compuestos y composiciones y semilla tratada y también a su uso para combatir hongos fitopatógenos perjudiciales en agricultura, horticultura, silvicultura, en cría de ganado, en la protección de materiales, en el campo doméstico y de la higiene y para la reducción de micotoxinas en plantas y partes de las plantas.

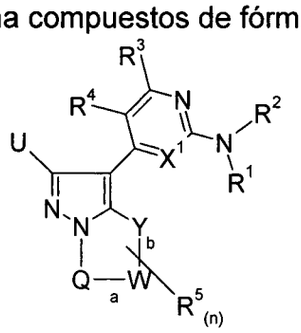
En la actualidad se conoce que ciertos arilpirazoles se pueden emplear como agentes fungicidas para la protección de cultivos (véanse los documentos de Patente WO 2009/076440, WO 2003/49542, WO 2001/30154, EP-A 2 402 337, EP-A 2 402 338, EP-A 2 402 339, EP-A 2 402 340, EP-A 2 402 343, EP-A 2 402 344 y EP-A 2 40 2345). Sin embargo, la actividad fungicida de estos compuestos no siempre es suficiente, en particular en cantidades de aplicación bajas.

Dado que los requisitos ecológicos y económicos que se exigen a los agentes modernos para la protección de cultivos aumentan constantemente, por ejemplo con respecto al espectro de actividad, toxicidad, selectividad, cantidad de aplicación, formación de residuos y fabricación favorable, y que además pueden existir problemas, por ejemplo, con la resistencia, existe la necesidad constante de desarrollar nuevos agentes para la protección de cosechas, en particular fungicidas que, al menos en algunas áreas, presenten ventajas sobre los fungicidas conocidos.

Sorprendentemente, los inventores han descubierto que los presentes heterociclilpiri(mi)dinilpirazoles solucionan al menos en algunos aspectos los problemas mencionados anteriormente y son adecuados para su uso como agentes para la protección de cultivos, en particular como fungicidas.

En la actualidad se conocen ya algunos arilazoles como compuestos farmacéuticamente activos (véanse, por ejemplo, los documentos WO 1998/52937, EP-A 1 553 096, WO 2004/29043, WO 1998/52940, WO 2000/31063, WO 1995/31451, WO 2002/57265 y WO 2000/39116, y *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 19, 4945-4948), pero no su sorprendente actividad fungicida.

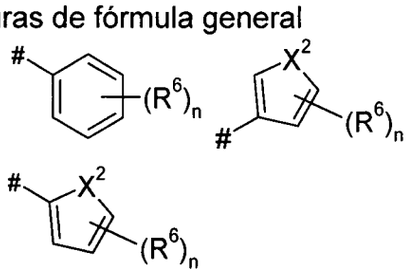
La invención proporciona compuestos de fórmula **(I)**,



(I)

en la que los símbolos tienen los siguientes significados:

U representa estructuras de fórmula general



X^1 representa C-H o N,

X^2 representa S u O,

Y representa O, S o N, estando N opcionalmente sustituido con R^5,

W representa C, N, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con sustituyentes idénticos o diferentes del grupo constituido por R^5

o representa O si Y es igual a N,

a, b representan un enlace sencillo o doble

con la condición de que "a" y "b" representan un enlace sencillo si W es igual a O, "a" representa un enlace sencillo si Q es igual a C=C o C-Si y "b" representa un enlace sencillo si Y es igual a O o S,

n es 0, 1, 2, 3 o 4,

Q representa C, C-C, C=C, C-Si o C-C-C, cada uno de los cuales está opcionalmente mono o polisustituido con sustituyentes idénticos o diferentes del grupo constituido por R^5,

R^1 representa H, $C(O)OR^7$, $C(O)SR^7$, $C(S)OR^7$, $C(O)R^7$, $C(S)R^7$, $C(O)NR^7R^8$, $C(S)NR^7R^8$, $C(O)C(O)R7$, $C(=NR^9)R^{10}$, $C(=NR^9)OR^{10}$, $C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $SO(=NR^9)R^{10}$, $SO_2NR^7R^8$, SO_2R^7

o representa alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_8, arilo C_6-C_{14}, heterociclilo C_2-C_9, heteroarilo C_2-C_9, cada uno de los cuales está opcionalmente mono o polisustituido con sustituyentes idénticos o diferentes del grupo constituido por R^{11},

R^2 representa H, ciano, formilo, OR^7, SR^7, $C(O)OR^7$, $C(O)SR^7$, $C(S)OR^7$, $C(O)R^7$, $C(S)R^7$

o representa alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_8, arilo C_6-C_{14}, heterociclilo C_2-C_9, heteroarilo C_2-C_9, cada uno de los cuales está opcionalmente mono o polisustituido con sustituyentes idénticos o diferentes del grupo constituido por R^{11},

con la condición de que R^1 no es H, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, haloalquilo C_1-C_6, halocicloalquilo C_3-C_8, alcoxi C_1-C_4-alquilo C_1-C_6 o amino-alquilo C_1-C_6 si R^2 es H, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, haloalquilo C_1-C_6, halocicloalquilo C_3-C_8, alcoxi C_1-C_4-alquilo C_1-C_6 o amino-alquilo C_1-C_6 y viceversa, R^3 y R^4 representan independientemente el uno del otro H, F, Cl, Br, I, ciano, nitro, OH, SH

o representan alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo C_6-C_{14}, alcoxi C_1-C_4, O-(arilo C_6-C_{14}), S-(alquilo C_1-C_4), S(O)-(alquilo C_1-C_6), C(O)-(alquilo C_1-C_6), trialquilsililo C_3-C_8, heteroarilo, heterociclilo, cada uno de los cuales está opcionalmente mono o polisustituido con sustituyentes idénticos o diferentes del grupo constituido por R^{11}

o forman junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un ciclo con 5 a 8 átomos en el anillo opcionalmente mono o multisustituido idéntica o

diferentemente con halógeno, oxígeno, ciano o alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_6, considerando que el ciclo está constituido por átomos de carbono pero también puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre o NR^{14},

R^5 representa como sustituyente para C: H, ciano, halógeno, OH, =O, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alenilo C_3-C_8, trialquilsililo C_3-C_8, cicloalquenilo C_4-C_8, alcoxi C_1-C_6-alquilo C_1-C_6, aciloxi-alquilo C_1-C_6, heteroaril-alquilo C_1-C_6, aril-alquilo C_1-C_6, alquiltio C_1-C_6-alquilo C_1-C_6, alquil C_1-C_4-C(O)-alquilo C_1-C_6, cicloalquil C_3-C_6-C(O)-alquilo C_1-C_4, heterociclil-C(O)-alquilo C_1-C_4, alquil C_1-C_4-C(O)O-alquilo C_1-C_6, cicloalquil C_3-C_6-C(O)O-alquilo C_1-C_4, heterociclil-C(O)O-alquilo C_1-C_4, heterociclil-alquilo C_1-C_6, arilo C_6-C_{10}, heterociclilo, heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente mono o polisustituido con sustituyentes idénticos o diferentes del grupo constituido por OH, F, Cl, Br, I, ciano, NH-C(O)R^9, NR^9R^{10}, C(O)R^9, C(O)OR^9, C(O)NR^9R^{10}, SO_2R^9, OC(O)R^9

o representa C(O)NR^9R^{10}, C(O)R^9, C(O)OR^9, $S(O)_2R^9$, C(S)NR^9R^{10}, C(S)R^9, $S(O)_2NR^9R^{10}$, =N(OR^9)

y representa como sustituyente para N: H, OH, alquilo C_1-C_6, alquenil C_2-C_6-alquilo C_1-C_6, alquinil C_2-C_6-alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alcoxi C_1-C_6-alquilo C_1-C_6, aciloxi-alquilo C_1-C_6, heteroaril-alquilo C_1-C_6, aril-alquilo C_1-C_6, alquiltio C_1-C_6-alquilo C_1-C_6, alquil C_1-C_4-C(O)-alquilo C_1-C_6, cicloalquil C_3-C_6-C(O)-alquilo C_1-C_4, heterociclil-C(O)-alquilo C_1-C_4, alquil C_1-C_4-C(O)O-alquilo C_1-C_6, cicloalquil C_3-C_6-C(O)O-alquilo C_1-C_4, heterociclil-C(O)O-alquilo C_1-C_4, heterociclil-alquilo C_1-C_6, arilo C_6-C_{10}, heterociclilo, heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente mono o polisustituido con sustituyentes idénticos o diferentes del grupo constituido por OH, F, Cl, Br, I, ciano, NH-C(O)R^9, NR^9R^{10}, C(O)R^9, C(O)OR^9, C(O)NR^9R^{10}, SO_2R^9, OC(O)R^9

o representa $C(O)NR^9R^{10}$, $C(O)R^9$, $C(O)OR^9$, $S(O)_2R^9$, $C(S)NR^9R^{10}$, $C(S)R^9$, $S(O)_2NR^9R^{10}$,

R^6 representa H, ciano, halógeno

o representa alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, heterociclilo, alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, alcoxi C_1-C_8, alquiniloxi C_2-C_8, alquiltio C_1-C_8, trialquilsililo C_3-C_8, cada uno de los cuales está opcionalmente mono o polisustituido con sustituyentes idénticos o diferentes del grupo constituido por OH, F, Cl, ciano,

R^7 y R^8 representan H, $C(S)R^{12}$, $C(O)R^{12}$, SO_2R^{12}, $C(O)OR^{12}$, OR^{12} o $C(O)NR^{12}R^{13}$

o representan alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, cicloalquenilo C_3-C_8, que tiene un puente de dos a ocho átomos de longitud que contiene átomos de C y O en el que nunca están seguidos dos átomos de O, arilo C_6-C_{14}, bencilo, fenetilo, indanilo, ariloxialquilo, heteroariloxialquilo, heterociclilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente mono o polisustituido con sustituyentes idénticos o diferentes del grupo constituido por F, Cl, Br, OH, =O, ciano, nitro, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, halogenoalquilo C_1-C_6, O-$C(O)R^9$, O-$P(O)(OR^9)_2$, O-$B(OR^9)_2$ u O-(alquilo C_1-C_4), O-(cicloalquilo C_3-C_8), S-(alquilo C_1-C_4), SO-(alquilo C_1-C_4), SO_2-(alquilo C_1-C_4), piperidina, alquilsulfinilo C_1-C_6, (alquil C_1-C_6 idenamino)oxi, arilo, heteroarilo, heterociclilo, alcoxialquiloxi, NHC(O)H, $C(O)R^9$, $C(O)OR^9$ que está opcionalmente mono o polisustituido con sustituyentes idénticos o diferentes del grupo constituido por F, Cl, Br, OH, ciano, alquilo C_1-C_6,

R^9 y R^{10} representan alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo, bencilo, fenetilo, cada uno de los cuales está opcionalmente mono o polisustituido con sustituyentes idénticos o diferentes del grupo constituido por F, Cl, Br, I, OH, carbonilo, ciano

o representan H,

R^{11} representa OH, F, Cl, Br, I, ciano, =O, NH-$C(O)R^9$, NR^9R^{10}, $C(O)R^9$,

$C(O)OR^9$, $C(O)NR^9R^{10}$, SO_2R^9, $OC(O)R^9$

o representa alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, alcoxi C_1-C_4, alquiltio C_1-C_4, O-(cicloalquilo C_3-C_8), S-(cicloalquilo C_3-C_8), arilo C_6-C_{14}, O-(arilo C_6-C_{14}), S-(arilo C_6-C_{14}), heterociclilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente mono o polisustituido con sustituyentes idénticos o diferentes del grupo constituido por F, Cl, Br, I, OH, carbonilo, ciano, alquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_4,

R^{12} y R^{13} representan H

o representan alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{14}, heterociclilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente mono o polisustituido con sustituyentes idénticos o diferentes del grupo constituido por F, Cl, Br, I, OH, carbonilo, ciano, alquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_4,

R^{14} representa H, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, $C(S)R^{15}$, $C(O)R^{15}$, SO_2R^{15}, $C(O)OR^{15}$,

R^{15} representa H

o representa alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{14}, bencilo, fenetilo, fenoximetilo, heterociclilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente mono o polisustituido con sustituyentes idénticos o diferentes del grupo constituido por F, Cl, Br, I, OH, carbonilo, ciano, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, ciclopropilo, o metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, terc-butoxi, metilsulfanilo, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, $C(O)R^{12}$, $C(O)OR^{12}$, $C(O)NR^{12}R^{13}$, SO_2R^{12}, $OC(O)R^{12}$

y también las sales agroquímicamente activas de los mismos.

La invención también proporciona el uso de los compuestos de fórmula **(I)** como fungicidas.

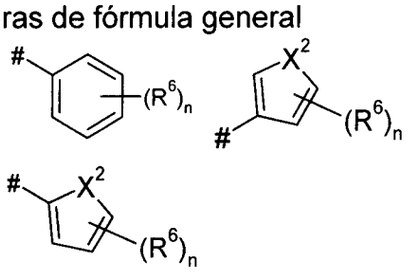
Los heterociclilpiri(mi)dinilpirazoles de fórmula **(I)** de acuerdo con la

invención y también sus sales agroquímicamente activas son sumamente adecuados para combatir hongos fitopatógenos perjudiciales y para la reducción de micotoxinas. Los compuestos de acuerdo con la invención mencionados anteriormente tienen en particular una fuerte actividad fungicida y se pueden usar tanto en la protección de cultivos, en el campo doméstico y de la higiene, y en la protección de materiales como para la reducción de micotoxinas en plantas y partes de las plantas.

Los compuestos de fórmula **(I)** pueden estar presentes tanto en forma pura como en forma de mezclas de diversas formas poliméricas posibles, en particular de estereoisómeros, tales como E y Z, treo y eritro, y también isómeros ópticos, tales como isómeros R y S o atropisómeros, y, si fuera apropiado, también de tautómeros. Lo que se reivindica son tanto los isómeros E como los Z, y los treo y eritro, y también los isómeros ópticos, las mezclas de estos isómeros, y también las formas tautoméricas posibles.

Se da preferencia a los compuestos de fórmula **(I)** en la que uno o más de los símbolos tienen uno de los siguientes significados:

U representa estructuras de fórmula general



X^1 representa C-H,

X^2 representa S u O,

Y representa O o N, estando N opcionalmente sustituido con R^5,

W representa C, N, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con sustituyentes idénticos o diferentes del grupo constituido por R^5

o representa O si Y es igual a N,

a, b representan un enlace sencillo o doble

con la condición de que "a" y "b" representan un enlace sencillo si W es igual a O, "a" representa un enlace sencillo si Q es igual a C=C o C-Si y "b" representa un enlace sencillo si Y es igual a O,

n es 0, 1, 2, 3 o 4,

Q representa C, C-C, C=C, C-Si o C-C-C, cada uno de los cuales está opcionalmente mono o polisustituido con sustituyentes idénticos o diferentes del grupo constituido por R^5,

R^1 representa H, $C(O)OR^7$, $C(O)SR^7$, $C(S)OR^7$, $C(O)R^7$, $C(S)R^7$, $C(O)C(O)R7$, $C(O)NR^7R^8$, $C(S)NR^7R^8$, $C(=NR^9)R^{10}$, $C(=NR^9)OR^{10}$, $C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $SO(=NR^9)R^{10}$, $SO_2NR^7R^8$, SO_2R^7

o representa metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, $-CH_2CH=CH_2$, $-C\equiv CH$, $-C\equiv CCH_3$, $-CH_2C\equiv CH$, arilo C_6-C_{14}, heterociclilo C_2-C_9, heteroarilo C_2-C_9, cada uno de los cuales está opcionalmente mono o polisustituido con sustituyentes idénticos o diferentes del grupo constituido por R^{11},

R^2 representa H, $C(O)OR^7$, $C(O)SR^7$, $C(S)OR^7$, $C(O)R^7$, $C(S)R^7$

o representa alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_8, arilo C_6-C_{14}, heterociclilo C_2-C_9, heteroarilo C_2-C_9, cada uno de los cuales está opcionalmente mono o polisustituido con sustituyentes idénticos o diferentes del grupo constituido por R^{11},

con la condición de que R^1 no es H, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, haloalquilo C_1-C_6, halocicloalquilo C_3-C_8, alcoxi C_1-C_4-alquilo C_1-C_6 o amino-alquilo C_1-C_6 si R^2 es H, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, haloalquilo C_1-C_6, halocicloalquilo C_3-C_8, alcoxi C_1-C_4-alquilo C_1-C_6 o amino-alquilo C_1-C_6 y viceversa,

R^3 y R^4 representan independientemente el uno del otro H, F, Cl, Br, I, ciano

o representan metilo, etilo, ciclopropilo, $-CH=CH_2$, $-CH_2CH=CH_2$, $-CH_2C\equiv CH$, $-C\equiv CH$, fenilo, metoxi, cada uno de los cuales está opcionalmente mono o

polisustituido con sustituyentes idénticos o diferentes del grupo constituido por R^{11},

R^5 representa como sustituyente para C: H, ciano, halógeno, OH, =O, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, $-CH_2CH=CH_2$, $-C\equiv CH$, $-C\equiv CCH_3$, $-CH_2C\equiv CH$, metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, terc-butoxi, $-O-CH_2C\equiv CH$, cada uno de los cuales está opcionalmente mono o polisustituido con sustituyentes idénticos o diferentes del grupo constituido por OH, F, Cl, ciano

o representa $C(O)NR^9R^{10}$, $C(O)R^9$, $C(O)OR^9$, $S(O)_2R^9$, $C(S)NR^9R^{10}$, $C(S)R^9$, $S(O)_2NR^9R^{10}$, $=N(OR^9)$

y representa como sustituyente para N: H, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, $-CH_2CH=CH_2$, $-C\equiv CH$, $-C\equiv CCH_3$, $-CH_2C\equiv CH$, cada uno de los cuales está opcionalmente mono o polisustituido con sustituyentes idénticos o diferentes del grupo constituido por OH, F, Cl, ciano

o representa $C(O)NR^9R^{10}$, $C(O)R^9$, $C(O)OR^9$, $S(O)_2R^9$, $C(S)NR^9R^{10}$, $C(S)R^9$, $S(O)_2NR^9R^{10}$,

R^6 representa H, Cl, F, ciano

o representa metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, $CH=CH_2$, $-CH_2CH=CH_2$, $-CH_2C\equiv CH$, $-C\equiv CH$, metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, terc-butoxi, metiltio, etiltio, n-propiltio, iso-propiltio, terc-butiltio, n-butiltio, sec-butiltio, iso-butiltio, cada uno de los cuales está opcionalmente mono o polisustituido con sustituyentes idénticos o diferentes del grupo constituido por R^{11},

R^7 y R^8 representan H, $C(S)R^{12}$, $C(O)R^{12}$, SO_2R^{12}, $C(O)OR^{12}$, OR^{12} o $C(O)NR^{12}R^{13}$

o representan metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo,

terc-butilo, n-pentilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, $-CH=CH_2$, $-CH_2CH=CH_2$, $-CH_2C\equiv CH$, $-C\equiv CH$, fenilo, naftalenilo, bencilo, fenetilo, fenoximetilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, furanilo, tienilo, tietanilo, oxetanilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, indanilo, ditiolanilo, dioxanilo, dioxolanilo, tetrahidrotiopiranilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente mono o polisustituido con sustituyentes idénticos o diferentes del grupo constituido por F, Cl, Br, OH, =O, ciano, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, terc-butoxi, metilsulfanilo, metilsulfinilo, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, acetilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, $O\text{-}C(O)R^9$, (alquil C_1-C_6 idenamino)oxi, arilo, heteroarilo, heterociclilo, alcoxi C_1-C_3-etoxi, NHC(O)H

o ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo con un puente con una cadena que contiene de dos a ocho átomos,

R^9 y R^{10} representan metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, $-CH=CH_2$, $-CH_2CH=CH_2$, $-CH_2C\equiv CH$, $-C\equiv CH$, fenilo, bencilo, fenetilo cada uno de los cuales está opcionalmente mono o polisustituido con sustituyentes idénticos o diferentes del grupo constituido por F, Cl, Br, I, OH, carbonilo, ciano

o representan H,

R^{11} representa OH, =O, F, Cl, Br, I, ciano, $NH\text{-}C(O)R^9$, NR^9R^{10}, $C(O)R^9$, $C(O)OR^9$, $C(O)NR^9R^{10}$, SO_2R^9, $OC(O)R^9$

o representa metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, $-CH=CH_2$, $-CH_2CH=CH_2$, $-CH_2C\equiv CH$, $-C\equiv CH$, fenilo, metoxi, etoxi, tetrahidrofuranilo, 3-tetrahidrofuranilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 3-

isoxazolidinilo, 4-isoxazolidinilo, 5-isoxazolidinilo, 3-isotiazolidinilo, 4-isotiazolidinilo, 5-isotiazolidinilo, 3-pirazolidinilo, 4-pirazolidinilo, 5-pirazolidinilo, 2-oxazolidinilo, 4-oxazolidinilo, 5-oxazolidinilo, 2-tiazolidinilo, 4-tiazolidinilo, 5-tiazolidinilo, 2-imidazolidinilo, 4-imidazolidinilo, 2-pirrolin-2-ilo, 2-pirrolin-3-ilo, 3-pirrolin-2-ilo, 3-pirrolin-3-ilo, 2-isoxazolin-3-ilo, 3-isoxazolin-3-ilo, 4-isoxazolin-3-ilo, 2-isoxazolin-4-ilo, 3-isoxazolin-4-ilo, 4-isoxazolin-4-ilo, 2-isoxazolin-5-ilo, 3-isoxazolin-5-ilo, 4-isoxazolin-5-ilo, 2-isotiazolin-3-ilo, 3-isotiazolin-3-ilo, 4-isotiazolin-3-ilo, 2-isotiazolin-4-ilo, 3-isotiazolin-4-ilo, 4-isotiazolin-4-ilo, 2-isotiazolin-5-ilo, 3-isotiazolin-5-ilo, 4-isotiazolin-5-ilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo, 2-piperazinilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo, 1H-pirrol-1-ilo, 1H-pirrol-2-ilo, 1H-pirrol-3-ilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, oxazol-5-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo, isotiazol-5-ilo, pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, piridazin-3-ilo, piridazin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, pirazin-2-ilo, cada uno de los cuales está opcionalmente mono o polisustituido con sustituyentes idénticos o diferentes del grupo constituido por F, Cl, Br, I, OH, carbonilo, ciano, metilo, etilo, metoxi,

R^{12} y R^{13} representan H

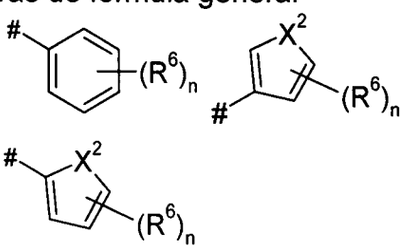
o representan metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, $-CH=CH_2$, $-CH_2CH=CH_2$, $-CH_2C\equiv CH$, $-C\equiv CH$, fenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente mono o polisustituido con sustituyentes idénticos o diferentes del grupo constituido por F, Cl, Br, I, OH, carbonilo, ciano, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo o metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, terc-butoxi,

y también las sales agroquímicamente activas de los mismos.

Se da preferencia particular a los compuestos de fórmula **(I)** en la que uno o

más de los símbolos tienen uno de los significados siguientes:

U representa estructuras de fórmula general



X^1 representa C-H,

X^2 representa S u O,

Y representa O o N, estando N opcionalmente sustituido con R^5,

W representa C, N, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con sustituyentes idénticos o diferentes del grupo constituido por R^5

o representa O si Y es igual a N,

a, b representan un enlace sencillo o doble

con la condición de que "a" y "b" representan un enlace sencillo si W es igual a O, "a" representa un enlace sencillo si Q es igual a C=C o C-Si y "b" representa un enlace sencillo si Y es igual a O,

n es 0, 1, 2, 3 o 4

Q representa C, C-C, C-Si o C=C cada uno de los cuales está opcionalmente mono o polisustituido con sustituyentes idénticos o diferentes del grupo constituido por R^5,

R^1 representa formamido, acetilo, n-propionilo, isobutirilo, 2-metilbutanoílo, 3-metilbutanoílo, 3,3-dimetilbutanoílo, metoxiacetilo, (2-metoxietoxi)acetilo, 3,3,3-trifluoropropanoílo, cianoacetilo, lactoílo, 2-hidroxi-2-metilpropanoílo, (metilsulfanil)acetilo, 2-(4-clorofenoxi)propanoílo, fenilacetilo, 2-fenilpropanoílo, 2-(4-fluorofenil)propanoílo, 2-(3-fluorofenil)propanoílo, 3-fenilpropanoílo, 3-(4-clorofenil)propanoílo, 2-(2-fluorofenil)propanoílo, ciclopentilacetilo, ciclopropilacetilo, ciclopropilcarbonilo, (2-metilciclopropil)carbonilo, (1-clorociclopropil)carbonilo, ciclobutilcarbonilo, 2,3-dihidro-1H-inden-2-ilcarbonilo, (2-fenilciclopropil)carbonilo, metacriloílo,

3-metilbut-2-enoílo, 4-metilpent-3-enoílo, benzoílo, 4-fluorobenzoílo, 3-tienilcarbonilo, 2-tienilcarbonilo, tetrahidrofurano-2-ilcarbonilo, tetrahidrofurano-3-ilcarbonilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbonilo, tetrahidro-2H-piran-3-ilcarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, difluoroacetilo, trifluoroacetilo

o

R1 representa 1-ciclopropil-ciclopropilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, biciclo[2.2.1]heptano-2- carbonilo, biciclo[4.1.0]heptano-7-carbonilo, 2-propilpentanoílo, 1,3-ditiolan-2-ilcarbonilo, (2,2,3,3-tetrametilciclopropil)carbonilo, ciclohex-1-en-1-ilacetilo, (5-metil-1,2-oxazol-3-il)carbonilo, 3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoílo, 2-[(isopropilidenamino)oxi]propanoílo, (3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)carbonilo, 5-oxohexanoílo, (1-metilciclopropil)carbonilo, [(isopropilidenamino)oxi]acetilo, 1H-pirazol-1-ilacetilo, tetrahidro-2H-piran-3-ilacetilo, (1-metilciclopentil)carbonilo, (5-metil-1,3-dioxan-5-il)carbonilo, (1-cianociclopropil)carbonilo, tetrahidro-2H-tiopiran-4-ilcarbonilo, 1,1'-bi(ciclopropil)-1-ilcarbonilo, (3S)-3-metilpentanoílo, (3R)-3-metilpentanoílo, 3-fluoro-2-(fluorometil)-2-metilpropanoílo, (4-oxociclohexil)carbonilo, ciclopent-3-en-1-ilcarbonilo, 2-metil-3-furoílo, 2,4-dimetilhexanoílo, (2-cloro-2-fluorociclopropil)carbonilo, 2-fluoro-2-metilpropanoílo, (5-fluoropiridin-3-il)carbonilo, 2-fluoropropanoílo, (3-oxociclopentil)carbonilo, (1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)carbonilo

opcionalmente sustituido con OH, F, Cl, CN, O-alquilo C_1-C_6, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_2-C_6, S-alquilo C_1-C_6,

R^2 representa H, metilo, metilsulfanilo, metoximetilo, difluorometilo, 2-hidroxipropan-2-ilo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-cianoetilo, etilo, n-propilo, metoxi, etoxi, acetilo, n-propionilo, isobutirilo, ciclopropilacetilo, ciclopropilcarbonilo, difluoroacetilo, trifluoroacetilo, metoxicarbonilo,

etoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, propoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo opcionalmente sustituido con OH, F, Cl, CN, O-alquilo C_1-C_6, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_2-C_6, S-alquilo C_1-C_6,

R^3 representa H, F, Cl, metilo,

R^4 representa H, F, Cl, metilo,

R^5 representa como sustituyente para C: H, ciano, F, OH, =O, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, ciclopropilo, cada uno de los cuales está opcionalmente mono o polisustituido con sustituyentes idénticos o diferentes del grupo constituido por OH, F, Cl, ciano

y representa como sustituyente para N: H, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, ciclopropilo, cada uno de los cuales está opcionalmente mono o polisustituido con sustituyentes idénticos o diferentes del grupo constituido por OH, F, Cl, ciano

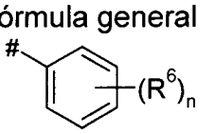
o representa acetilo, propionilo, isobutirilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, metilcarbamoílo, dimetilcarbamoílo, dietilcarbamoílo, metilsulfonilo, etilsulfonilo

R^6 representa H, Cl, F, metilo, etilo, ciano, difluorometilo, trifluorometilo,

y también las sales agroquímicamente activas de los mismos.

Se da preferencia muy particular a los compuestos de fórmula **(I)** en la que uno o más de los símbolos tienen uno de los siguientes significados:

U representa estructuras de fórmula general



X^1 representa C-H,

Y representa O,

W representa C que está opcionalmente sustituido con sustituyentes idénticos o diferentes del grupo constituido por R^5,

a y b representan un enlace sencillo,

n es 0, 1 o 2,

Q representa C o C-C, cada uno de los cuales está opcionalmente mono o polisustituido con sustituyentes idénticos o diferentes del grupo constituido por R^5,

R^1 representa acetilo, n-propionilo, isobutirilo, 2-metilbutanoílo, 3-metilbutanoílo, lactoílo, fenilacetilo, ciclopropilacetilo, ciclopropilcarbonilo, 1-ciclopropil-ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonilo, biciclo[4.1.0]heptano-7-carbonilo, (2-metilciclopropil)carbonilo, ciclobutilcarbonilo, tetrahidrofurano-3-ilcarbonilo, 3,3,3-trifluoropropanoílo, tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbonilo, 3-fenilpropanoílo, 2-fenilpropanoílo, 1,3-ditiolan-2-ilcarbonilo, 5-oxohexanoílo, (1-metilciclopropil)carbonilo, (4-oxociclohexil)carbonilo, 2-fluoro-2-metilpropanoílo, 2-fluoropropanoílo,

R^2 representa H, acetilo, n-propionilo, isobutirilo, ciclopropilacetilo, ciclopropilcarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, propoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo,

R^3 representa H,

R^4 representa H, F,

R^5 representa H, ciano, F, OH, =O, metilo, etilo, n-propilo, ciclopropilo, haloalquilo, cianoalquilo,

R^6 representa H, F

y también las sales agroquímicamente activas de los mismos.

Se da además preferencia muy particular a los compuestos de fórmula **(I)** en la que

X^1 representa CH,

en la que los demás sustituyentes tienen uno o más de los significados mencionados anteriormente

y a las sales agroquímicamente activas de los mismos.

Se da además preferencia muy particular a los compuestos de fórmula **(I)** en la que

R^1 representa $C(O)R^7$, $C(O)OR^7$,

en la que los demás sustituyentes tienen uno o más de los significados mencionados anteriormente,

y a las sales agroquímicamente activas de los mismos.

Se da además preferencia muy particular a los compuestos de fórmula **(I)** en la que

Y representa O

en la que los demás sustituyentes tienen uno o más de los significados mencionados anteriormente,

y a las sales agroquímicamente activas de los mismos.

Se da además preferencia muy particular a los compuestos de fórmula (I) en la que

R^2 representa H, acetilo, n-propionilo, isobutirilo, ciclopropilacetilo, ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, propoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo

en la que los demás sustituyentes tienen uno o más de los significados mencionados anteriormente,

y a las sales agroquímicamente activas de los mismos.

Se da además preferencia muy particular a los compuestos de fórmula (I) en la que

R^3 y R^4 representan H,

en la que los demás sustituyentes tienen uno o más de los significados mencionados anteriormente,

y a las sales agroquímicamente activas de los mismos.

Se da además preferencia muy particular a los compuestos de fórmula (I) en la que

R^6 representa H, F, Cl, metilo

en la que los demás sustituyentes tienen uno o más de los significados mencionados anteriormente,

y a las sales agroquímicamente activas de los mismos.

Se da además preferencia muy particular a los compuestos de fórmula (I) en la que

W representa nitrógeno

en la que los demás sustituyentes tienen uno o más de los significados mencionados anteriormente,

y a las sales agroquímicamente activas de los mismos.

Las definiciones de radicales ofrecidas anteriormente se pueden combinar entre sí según se desee. Además, las definiciones individuales no se aplicarían.

Dependiendo de la naturaleza de los sustituyentes que se han definido anteriormente, los compuestos de fórmula **(I)** tienen propiedades ácidas o básicas y pueden formar sales, si fuera apropiado también sales internas, o aductos con ácidos orgánicos e inorgánicos o con bases o con iones metálicos. Si los compuestos de fórmula **(I)** portan grupos amino, alquilamino u otros grupos que inducen propiedades básicas, estos compuestos se pueden hacer reaccionar con ácidos para obtener sales, o se obtienen directamente en forma de sales en las síntesis. Si los compuestos de fórmula **(I)** portan grupos hidroxilo, carboxilo u otros grupos que inducen propiedades ácidas, estos compuestos se pueden hacer reaccionar con bases para obtener sales. Son bases adecuadas, por ejemplo, hidróxidos, carbonatos, bicarbonatos de metales alcalinos y metales alcalinotérreos, en particular los de sodio, potasio, magnesio y calcio, además de amoníaco, aminas primarias, secundarias y terciarias que tienen grupos alquilo (C_1-C_4), mono, di y trialcanolaminas de alcanoles (C_1-C_4), colina y también clorocolina.

Las sales que se obtienen de esta manera también tienen propiedades fungicidas.

Ejemplos de ácidos inorgánicos son los ácidos halohídricos, tales como

fluoruro de hidrógeno, cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno y yoduro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido nítrico, y sales ácidas, tales como $NaHSO_4$ y $KHSO_4$. Son ácidos orgánicos adecuados, por ejemplo, ácido fórmico, ácido carbónico y ácidos alcanoicos, tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido tricloroacético y ácido propiónico, y también ácido glicólico, ácido tiociánico, ácido láctico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido oxálico, ácidos alquilsulfónicos (ácidos sulfónicos que tienen radicales alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 20 átomos de carbono), ácidos arilsulfónicos o ácidos arildisulfónicos (radicales aromáticos, tales como fenilo y naftilo, que portan uno o dos grupos ácidos sulfónico), ácidos alquilfosfónicos (ácidos fosfónicos que tienen radicales alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 20 átomos de carbono), ácidos arilfosfónicos o ácidos arildifosfónicos (radicales aromáticos, tales como fenilo y naftilo, que portan uno o dos radicales ácido fosfónico), en los que los radicales alquilo y arilo pueden portar sustituyentes adicionales, por ejemplo ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido p-aminosalicílico, ácido 2-fenoxibenzoico, ácido 2-acetoxibenzoico, etc.

Son iones metálicos adecuados, en particular, los iones de los elementos del grupo IIa, en particular calcio y magnesio, de los grupos principales IIIa y IVa, en particular aluminio, estaño y plomo, y también de los grupos Ib a VIIIb, en particular cromo, manganeso, hierro, cobalto, níquel, cobre, cinc y otros. Se da preferencia particular a los iones metálicos de los elementos del cuarto período. Aquí, los metales pueden estar presentes en las diversas valencias que puedan adoptar.

Los grupos opcionalmente sustituidos pueden estar mono o polisustituidos, en los que en el caso de polisustitución, los sustituyentes pueden ser idénticos o diferentes.

En las definiciones de los símbolos que se dan en las fórmulas anteriores, se han usado términos colectivos que son generalmente representativos de los siguientes sustituyentes:

halógeno: flúor, cloro, bromo y yodo;

arilo: un sistema de anillos mono, bi o tricíclico parcial o completamente insaturado de 6 a 14 miembros sin sustituir u opcionalmente sustituido que tiene hasta 3 miembros en el anillo seleccionados entre los grupos C(=O), (C=S), en el que al menos uno de los anillos del sistema de anillos está completamente insaturado, tal como, por ejemplo (pero sin limitarse a estos) benceno, naftaleno, tetrahidronaftaleno, antraceno, indano, fenantreno, azuleno;

alquilo: radicales hidrocarburo de cadena lineal o ramificada saturados que tienen de 1 a 8 átomos de carbono, por ejemplo (pero sin limitarse a estos) alquilo C_1-C_6, tal como metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo y 1-etil-2-metilpropilo;

alquenilo: radicales hidrocarburo de cadena lineal o ramificada insaturados que tienen de 2 a 8 átomos de carbono y un doble enlace en cualquier posición, por ejemplo (pero sin limitarse a estos) alquenilo C_2-C_6, tal como etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metiletenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-metil-1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-metil-1-butenilo, 2-metil-1-butenilo, 3-metil-1-butenilo, 1-metil-2-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-metil-3-butenilo, 2-metil-3-butenilo, 3-metil-3-butenilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 1,2-dimetil-1-propenilo, 1,2-dimetil-2-propenilo, 1-etil-1-propenilo, 1-etil-2-propenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 1-metil-1-pentenilo, 2-metil-1-pentenilo, 3-metil-1-pentenilo, 4-metil-1-pentenilo, 1-metil-2-pentenilo, 2-metil-2-pentenilo, 3-metil-2-pentenilo, 4-metil-2-pentenilo, 1-metil-3-pentenilo, 2-metil-3-pentenilo, 3-metil-3-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-metil-4-pentenilo, 2-

metil-4-pentenilo, 3-metil-4-pentenilo, 4-metil-4-pentenilo, 1,1-dimetil-2-butenilo, 1,1-dimetil-3-butenilo, 1,2-dimetil-1-butenilo, 1,2-dimetil-2-butenilo, 1,2-dimetil-3-butenilo, 1,3-dimetil-1-butenilo, 1,3-dimetil-2-butenilo, 1,3-dimetil-3-butenilo, 2,2-dimetil-3-butenilo, 2,3-dimetil-1-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, 2,3-dimetil-3-butenilo, 3,3-dimetil-1-butenilo, 3,3-dimetil-2-butenilo, 1-etil-1-butenilo, 1-etil-2-butenilo, 1-etil-3-butenilo, 2-etil-1-butenilo, 2-etil-2-butenilo, 2-etil-3-butenilo, 1,1,2-trimetil-2-propenilo, 1-etil-1-metil-2-propenilo, 1-etil-2-metil-1-propenilo y 1-etil-2-metil-2-propenilo;

alquinilo: grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tienen de 2 a 8 átomos de carbono y un triple enlace en cualquier posición, por ejemplo (pero sin limitarse a estos) alquinilo C_2-C_6, tal como etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-metil-2-propinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-metil-2-butinilo, 1-metil-3-butinilo, 2-metil-3-butinilo, 3-metil-1-butinilo, 1,1-dimetil-2-propinilo, 1-etil-2-propinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo, 1-metil-2-pentinilo, 1-metil-3-pentinilo, 1-metil-4-pentinilo, 2-metil-3-pentinilo, 2-metil-4-pentinilo, 3-metil-1-pentinilo, 3-metil-4-pentinilo, 4-metil-1-pentinilo, 4-metil-2-pentinilo, 1,1-dimetil-2-butinilo, 1,1-dimetil-3-butinilo, 1,2-dimetil-3-butinilo, 2,2-dimetil-3-butinilo, 3,3-dimetil-1-butinilo, 1-etil-2-butinilo, 1-etil-3-butinilo, 2-etil-3-butinilo y 1-etil-1-metil-2-propinilo;

alcoxi: radicales alcoxi de cadena lineal o ramificada saturados que tienen de 1 a 8 átomos de carbono, por ejemplo (pero sin limitarse a estos) alcoxi C_1-C_6, tal como metoxi, etoxi, propoxi, 1-metiletoxi, butoxi, 1-metilpropoxi, 2-metilpropoxi, 1,1-dimetiletoxi, pentoxi, 1-metilbutoxi, 2-metilbutoxi, 3-metilbutoxi, 2,2-dimetilpropoxi, 1-etilpropoxi, hexoxi, 1,1-dimetilpropoxi, 1,2-dimetilpropoxi, 1-metilpentoxi, 2-metilpentoxi, 3-metilpentoxi, 4-metilpentoxi, 1,1-dimetilbutoxi, 1,2-dimetilbutoxi, 1,3-dimetilbutoxi, 2,2-dimetilbutoxi, 2,3-dimetilbutoxi, 3,3-dimetilbutoxi, 1-etilbutoxi, 2-etilbutoxi, 1,1,2-trimetilpropoxi, 1,2,2-trimetilpropoxi, 1-etil-1-metilpropoxi y 1-etil-2-metilpropoxi;

alquiltio: radicales alquiltio de cadena lineal o ramificada saturados que

tienen de 1 a 8 átomos de carbono, por ejemplo (pero sin limitarse a estos) alquiltio C_1-C_6, tal como metiltio, etiltio, propiltio, 1-metiletiltio, butiltio, 1-metilpropiltio, 2-metilpropiltio, 1,1-dimetiletiltio, pentiltio, 1-metilbutiltio, 2-metilbutiltio, 3-metilbutiltio, 2,2-dimetilpropiltio, 1-etilpropiltio, hexiltio, 1,1-dimetilpropiltio, 1,2-dimetilpropiltio, 1-metilpentiltio, 2-metilpentiltio, 3-metilpentiltio, 4-metilpentiltio, 1,1-dimetilbutiltio, 1,2-dimetilbutiltio, 1,3-dimetilbutiltio, 2,2-dimetilbutiltio, 2,3-dimetilbutiltio, 3,3-dimetilbutiltio, 1-etilbutiltio, 2-etilbutiltio, 1,1,2-trimetilpropiltio, 1,2,2-trimetilpropiltio, 1-etil-1-metilpropiltio y 1-etil-2-metilpropiltio;

alcoxicarbonilo: un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (como se ha mencionado anteriormente) que está unido al esqueleto a través de un grupo carbonilo (-CO-);

alquilsulfanilo: radicales alquilsulfanilo de cadena lineal o ramificada, saturados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo (pero sin limitarse a estos) alquilsulfanilo C_1-C_6, tal como metilsulfanilo, etilsulfanilo, propilsulfanilo, 1-metiletilsulfanilo, butilsulfanilo, 1-metilpropilsulfanilo, 2-metilpropilsulfanilo, 1,1-dimetiletilsulfanilo, pentilsulfanilo, 1-metilbutilsulfanilo, 2-metilbutilsulfanilo, 3-metilbutilsulfanilo, 2,2-dimetilpropilsulfanilo, 1-etilpropilsulfanilo, hexilsulfanilo, 1,1-dimetilpropilsulfanilo, 1,2-dimetilpropilsulfanilo, 1-metilpentilsulfanilo, 2-metilpentilsulfanilo, 3-metilpentilsulfanilo, 4-metilpentilsulfanilo, 1,1-dimetilbutilsulfanilo, 1,2-dimetilbutilsulfanilo, 1,3-dimetilbutilsulfanilo, 2,2-dimetilbutilsulfanilo, 2,3-dimetilbutilsulfanilo, 3,3-dimetilbutilsulfanilo, 1-etilbutilsulfanilo, 2-etilbutilsulfanilo, 1,1,2-trimetilpropilsulfanilo, 1,2,2-trimetilpropilsulfanilo, 1-etil-1-metilpropilsulfanilo y 1-etil-2-metilpropilsulfanilo;

alquilsulfinilo: radicales alquilsulfinilo de cadena lineal o ramificada saturados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo (pero sin limitarse a estos) alquilsulfinilo C_1-C_6, tal como metilsulfinilo, etilsulfinilo, propilsulfinilo, 1-metiletilsulfinilo, butilsulfinilo, 1-metilpropilsulfinilo, 2-metilpropilsulfinilo, 1,1-dimetiletilsulfinilo, pentilsulfinilo, 1-metilbutilsulfinilo, 2-metilbutilsulfinilo, 3-metilbutilsulfinilo, 2,2-dimetilpropilsulfinilo, 1-etilpropilsulfinilo, hexilsulfinilo, 1,1-

dimetilpropilsulfinilo, 1,2-dimetilpropilsulfinilo, 1-metilpentilsulfinilo, 2-metilpentilsulfinilo, 3-metilpentilsulfinilo, 4-metilpentilsulfinilo, 1,1-dimetilbutilsulfinilo, 1,2-dimetilbutilsulfinilo, 1,3-dimetilbutilsulfinilo, 2,2-dimetilbutilsulfinilo, 2,3-dimetilbutilsulfinilo, 3,3-dimetilbutilsulfinilo, 1-etilbutilsulfinilo, 2-etilbutilsulfinilo, 1,1,2-trimetilpropilsulfinilo, 1,2,2-trimetilpropilsulfinilo, 1-etil-1-metilpropilsulfinilo y 1-etil-2-metilpropilsulfinilo;

alquilsulfonilo: radicales alquilsulfonilo de cadena lineal o ramificada saturados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo (pero sin limitarse a estos) alquilsulfonilo C_1-C_6, tal como metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, 1-metiletilsulfonilo, butilsulfonilo, 1-metilpropilsulfonilo, 2-metilpropilsulfonilo, 1,1-dimetiletilsulfonilo, pentilsulfonilo, 1-metilbutilsulfonilo, 2-metilbutilsulfonilo, 3-metilbutilsulfonilo, 2,2-dimetilpropilsulfonilo, 1-etilpropilsulfonilo, hexilsulfonilo, 1,1-dimetilpropilsulfonilo, 1,2-dimetilpropilsulfonilo, 1-metilpentilsulfonilo, 2-metilpentilsulfonilo, 3-metilpentilsulfonilo, 4-metilpentilsulfonilo, 1,1-dimetilbutilsulfonilo, 1,2-dimetilbutilsulfonilo, 1,3-dimetilbutilsulfonilo, 2,2-dimetilbutilsulfonilo, 2,3-dimetilbutilsulfonilo, 3,3-dimetilbutilsulfonilo, 1-etilbutilsulfonilo, 2-etilbutilsulfonilo, 1,1,2-trimetilpropilsulfonilo, 1,2,2-trimetilpropilsulfonilo, 1-etil-1-metilpropilsulfonilo y 1-etil-2-metilpropilsulfonilo;

cicloalquilo: grupos hidrocarburo saturados monocíclicos que tienen de 3 a 10 miembros de carbono en el anillo, por ejemplo (pero sin limitarse a estos) ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo;

haloalquilo: grupos alquilo de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 8 átomos de carbono (como se ha mencionado anteriormente), donde en estos grupos algunos o todos los átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados por átomos de halógeno como se ha mencionado anteriormente, por ejemplo (pero sin limitarse a estos) haloalquilo C_1-C_3, tal como clorometilo, bromometilo, diclorometilo, triclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorofluorometilo, diclorofluorometilo, clorodifluorometilo, 1-cloroetilo, 1-bromoetilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-cloro-2-fluoroetilo,

2-cloro-2,2-difluoroetilo, 2,2-dicloro-2-fluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, pentafluoroetilo y 1,1,1-trifluoroprop-2-ilo;

haloalcoxi: grupos alcoxi de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 8 átomos de carbono (como se ha mencionado anteriormente), donde en estos grupos algunos o todos los átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados por átomos de halógeno como se ha mencionado anteriormente, por ejemplo (pero sin limitarse a estos) haloalcoxi C_1-C_3, tal como clorometoxi, bromometoxi, diclorometoxi, triclorometoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, clorofluorometoxi, diclorofluorometoxi, clorodifluorometoxi, 1-cloroetoxi, 1-bromoetoxi, 1-fluoroetoxi, 2-fluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2-cloro-2-fluoroetoxi, 2-cloro-2,2-difluoroetoxi, 2,2-dicloro-2-fluoroetoxi, 2,2,2-tricloroetoxi, pentafluoroetoxi y 1,1,1-trifluoroprop-2-oxi;

haloalquiltio: grupos alquiltio de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 8 átomos de carbono (como se ha mencionado anteriormente), donde en estos grupos algunos o todos los átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados por átomos de halógeno como se ha mencionado anteriormente, por ejemplo (pero sin limitarse a estos) haloalquiltio C_1-C_3, tal como clorometiltio, bromometiltio, diclorometiltio, triclorometiltio, fluorometiltio, difluorometiltio, trifluorometiltio, clorofluorometiltio, diclorofluorometiltio, clorodifluorometiltio, 1-cloroetiltio, 1-bromoetiltio, 1-fluoroetiltio, 2-fluoroetiltio, 2,2-difluoroetiltio, 2,2,2-trifluoroetiltio, 2-cloro-2-fluoroetiltio, 2-cloro-2,2-difluoroetiltio, 2,2-dicloro-2-fluoroetiltio, 2,2,2-tricloroetiltio, pentafluoroetiltio y 1,1,1-trifluoroprop-2-iltio;

heteroarilo: un sistema de anillos monocíclico completamente insaturado de 5 o 6 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos del grupo constituido por oxígeno, nitrógeno y azufre; si el anillo contiene una pluralidad de átomos de oxígeno, estos no son directamente adyacentes;

heteroarilo de 5 miembros que contiene de uno a cuatro átomos de nitrógeno o de uno a tres átomos de nitrógeno y un átomo de azufre o de oxígeno: grupos heteroarilo de 5 miembros que, además de átomos de carbono,

pueden contener de uno a cuatro átomos de nitrógeno o de uno a tres átomos de nitrógeno y un átomo de azufre o de oxígeno como miembros en el anillo, por ejemplo (pero sin limitarse a estos) 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 3-isotiazolilo, 4-isotiazolilo, 5-isotiazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 5-pirazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo y 1,3,4-triazol-2-ilo;

heteroarilo de 5 miembros que está unido a través de un nitrógeno y contiene de uno a cuatro átomos de nitrógeno, o heteroarilo de 5 miembros benzocondensado que está unido a través de un nitrógeno y contiene de uno a tres átomos de nitrógeno: grupos heteroarilo de 5 miembros que, además de átomos de carbono, pueden contener de uno a cuatro átomos de nitrógeno y de uno a tres átomos de nitrógeno, respectivamente, como miembros en el anillo y en los que dos miembros adyacentes de carbono en el anillo o un nitrógeno y un miembro adyacente de carbono en el anillo pueden formar un puente con un grupo buta-1,3-dien-1,4-diilo en el que uno o dos átomos de carbono pueden estar reemplazados por átomos de nitrógeno, estando unidos estos anillos al esqueleto a través de uno de los miembros de nitrógeno en el anillo, por ejemplo (pero sin limitarse a estos) 1-pirrolilo, 1-pirazolilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, 1-imidazolilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,3,4-triazol-1-ilo;

heteroarilo de 6 miembros que contiene de uno a cuatro átomos de nitrógeno: grupos heteroarilo de 6 miembros que, además de átomos de carbono, pueden contener de uno a tres o de uno a cuatro átomos de nitrógeno como miembros en el anillo, por ejemplo (pero sin limitarse a estos) 2-piridinilo, 3-piridinilo, 4-piridinilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 1,3,5-triazin-2-ilo, 1,2,4-triazin-3-ilo y 1,2,4,5-tetrazin-3-ilo;

heteroarilo de 5 miembros benzocondensado que contiene de uno a tres átomos de nitrógeno o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno o

de azufre: por ejemplo (pero sin limitarse a estos) 1H-indol-1-ilo, 1H-indol-2-ilo, 1H-indol-3-ilo, 1H-indol-4-ilo, 1H-indol-5-ilo, 1H-indol-6-ilo, 1H-indol-7-ilo, 1H-bencimidazol-1-ilo, 1H-bencimidazol-2-ilo, 1H-bencimidazol-4-ilo, bencimidazol-5-ilo, 1H-indazol-1-ilo, 1H-indazol-3-ilo, 1H-indazol-4-ilo, 1H-indazol-5-ilo, 1H-indazol-6-ilo, 1H-indazol-7-ilo, 2H-indazol-2-ilo, 1-benzofuran-2-ilo, 1-benzofuran-3-ilo, 1-benzofuran-4-ilo, 1-benzofuran-5-ilo, 1-benzofuran-6-ilo, 1-benzofuran-7-ilo, 1-benzotiofen-2-ilo, 1-benzotiofen-3-ilo, 1-benzotiofen-4-ilo, 1-benzotiofen-5-ilo, 1-benzotiofen-6-ilo, 1-benzotiofen-7-ilo, 1,3-benzotiazol-2-ilo y 1,3-benzoxazol-2-ilo,

heteroarilo de 6 miembros benzocondensado que contiene de uno a tres átomos de nitrógeno: por ejemplo (pero sin limitarse a estos) quinolin-2-ilo, quinolin-3-ilo, quinolin-4-ilo, quinolin-5-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-7-ilo, quinolin-8-ilo, isoquinolin-1-ilo, isoquinolin-3-ilo, isoquinolin-4-ilo, isoquinolin-5-ilo, isoquinolin-6-ilo, isoquinolin-7-ilo, y isoquinolin-8-ilo;

heterociclilo: un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de tres a quince miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos del grupo constituido por oxígeno, nitrógeno y azufre: heterociclos mono, bi o tricíclicos que contienen, además de miembros de carbono en anillo, de uno a tres átomos de nitrógeno y/o un átomo de oxígeno o de azufre o uno o dos átomos de oxígeno y/o de azufre; si el anillo contiene una pluralidad de átomos de oxígeno, estos no son directamente adyacentes; tales como, por ejemplo (pero sin limitarse a estos), oxiranilo, aziridinilo, 2-tetrahidrofuranilo, 3-tetrahidrofuranilo, 2-tetrahidrotienilo, 3-tetrahidrotienilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 3-isoxazolidinilo, 4-isoxazolidinilo, 5-isoxazolidinilo, 3-isotiazolidinilo, 4-isotiazolidinilo, 5-isotiazolidinilo, 3-pirazolidinilo, 4-pirazolidinilo, 5-pirazolidinilo, 2-oxazolidinilo, 4-oxazolidinilo, 5-oxazolidinilo, 2-tiazolidinilo, 4-tiazolidinilo, 5-tiazolidinilo, 2-imidazolidinilo, 4-imidazolidinilo, 1,2,4-oxadiazolidin-3-ilo, 1,2,4-oxadiazolidin-5-ilo, 1,2,4-tiadiazolidin-3-ilo, 1,2,4-tiadiazolidin-5-ilo, 1,2,4-triazolidin-3-ilo, 1,3,4-oxadiazolidin-2-ilo, 1,3,4-tiadiazolidin-2-ilo, 1,3,4-triazolidin-2-ilo, 2,3-dihidrofur-2-ilo, 2,3-

dihidrofur-3-ilo, 2,4-dihidrofur-2-ilo, 2,4-dihidrofur-3-ilo, 2,3-dihidrotien-2-ilo, 2,3-dihidrotien-3-ilo, 2,4-dihidrotien-2-ilo, 2,4-dihidrotien-3-ilo, 2-pirrolin-2-ilo, 2-pirrolin-3-ilo, 3-pirrolin-2-ilo, 3-pirrolin-3-ilo, 2-isoxazolin-3-ilo, 3-isoxazolin-3-ilo, 4-isoxazolin-3-ilo, 2-isoxazolin-4-ilo, 3-isoxazolin-4-ilo, 4-isoxazolin-4-ilo, 2-isoxazolin-5-ilo, 3-isoxazolin-5-ilo, 4-isoxazolin-5-ilo, 2-isotiazolin-3-ilo, 3-isotiazolin-3-ilo, 4-isotiazolin-3-ilo, 2-isotiazolin-4-ilo, 3-isotiazolin-4-ilo, 4-isotiazolin-4-ilo, 2-isotiazolin-5-ilo, 3-isotiazolin-5-ilo, 4-isotiazolin-5-ilo, 2,3-dihidropirazol-1-ilo, 2,3-dihidropirazol-2-ilo, 2,3-dihidropirazol-3-ilo, 2,3-dihidropirazol-4-ilo, 2,3-dihidropirazol-5-ilo, 3,4-dihidropirazol-1-ilo, 3,4-dihidropirazol-3-ilo, 3,4-dihidropirazol-4-ilo, 3,4-dihidropirazol-5-ilo, 4,5-dihidropirazol-1-ilo, 4,5-dihidropirazol-3-ilo, 4,5-dihidropirazol-4-ilo, 4,5-dihidropirazol-5-ilo, 2,3-dihidrooxazol-2-ilo, 2,3-dihidrooxazol-3-ilo, 2,3-dihidrooxazol-4-ilo, 2,3-dihidrooxazol-5-ilo, 3,4-dihidrooxazol-2-ilo, 3,4-dihidrooxazol-3-ilo, 3,4-dihidrooxazol-4-ilo, 3,4-dihidrooxazol-5-ilo, 3,4-dihidrooxazol-2-ilo, 3,4-dihidrooxazol-3-ilo, 3,4-dihidrooxazol-4-ilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo, 1,3-dioxan-5-ilo, 2-tetrahidropiranilo, 4-tetrahidropiranilo, 2-tetrahidrotienilo, 3-hexahidropiridazinilo, 4-hexahidropiridazinilo, 2-hexahidropirimidinilo, 4-hexahidropirimidinilo, 5-hexahidropirimidinilo, 2-piperazinilo, 1,3,5-hexahidrotriazin-2-ilo y 1,2,4-hexahidrotriazin-3-ilo.

No se incluyen las combinaciones que contradigan las leyes naturales y que, por lo tanto, los expertos en la materia excluirían en base a su conocimiento experto. Se excluyen, por ejemplo, estructuras de anillos que tienen tres o más átomos de oxígeno adyacentes.

La presente invención se refiere además a un procedimiento para preparar heterociclilpiri(mi)dinilpirazoles de fórmula **[I]** de acuerdo con la invención.

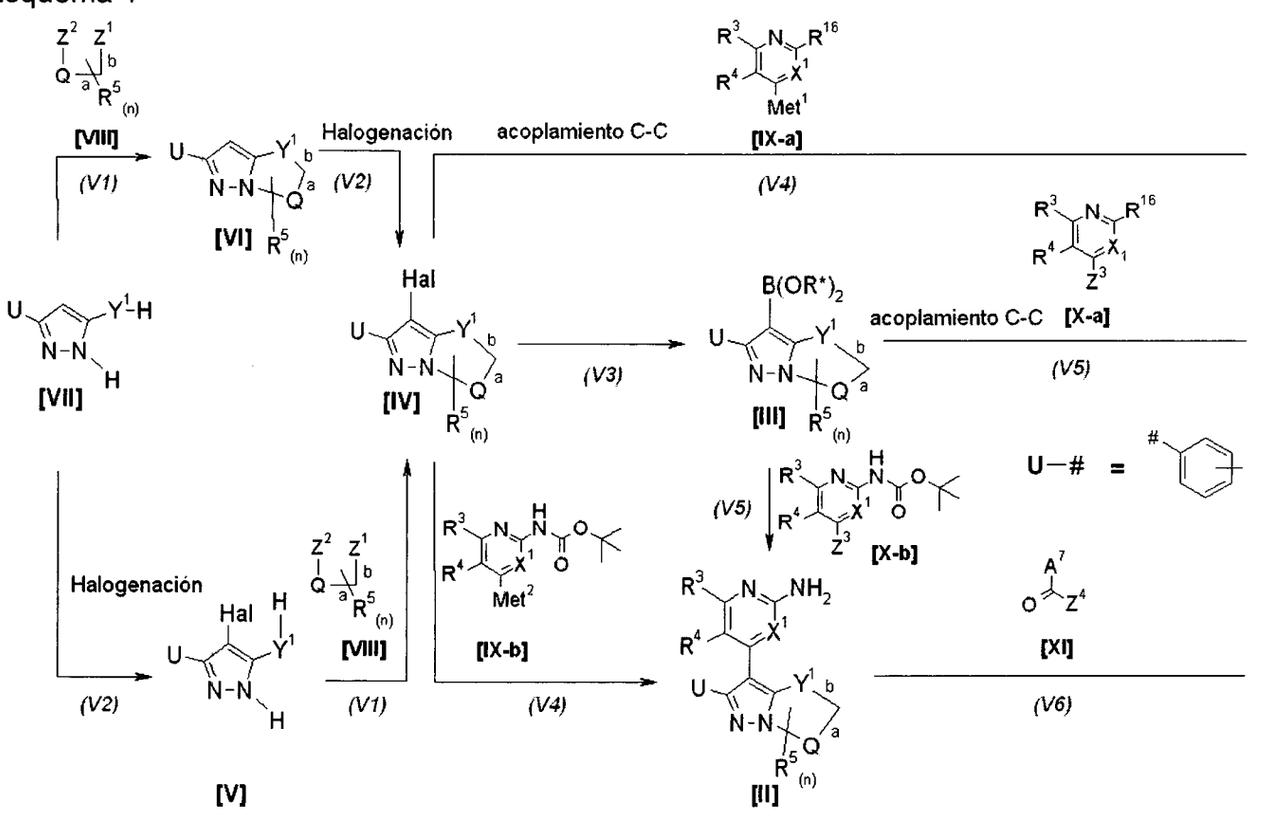
<u>Explicación de los procedimientos y los compuestos intermedios</u>

Los heterociclilpiri(mi)dinilpirazoles de acuerdo con la invención de fórmula **[I]** se pueden preparar de diferentes maneras. A continuación, en primer lugar se muestran esquemáticamente los posibles procedimientos y a continuación se

describen con detalle. A menos que se indique otra cosa, los restos indicados tienen los significados que se dan a continuación en los esquemas.

Los heterociclilpiri(mi)dinilpirazoles de acuerdo con la invención de fórmula **[I]** se pueden producir mediante el procedimiento A de acuerdo con el siguiente esquema.

Esquema 1



Met^1 = por ejemplo -$Sn(Bu)_3$, -$B(OR^*)_2$,

Met^2 = por ejemplo -$B(OR^*)_2$,

$B(OR^*)_2$ = por ejemplo -$B(OiPr)_2$, -$B(OH)_2$, -B(pinacolato),

Z^1 = por ejemplo Cl, Br, I, -OTos, -OMs, -OH,

Z^2 = por ejemplo Cl, Br, I, -OTos, -OMs, -OH,

Z^3 = por ejemplo Cl, Br,

Z^4 = por ejemplo Cl, -OH,

A^7 = por ejemplo R^7, -OR^7,

Y^1 = O, S,

Q = C, C-C, C-Si,

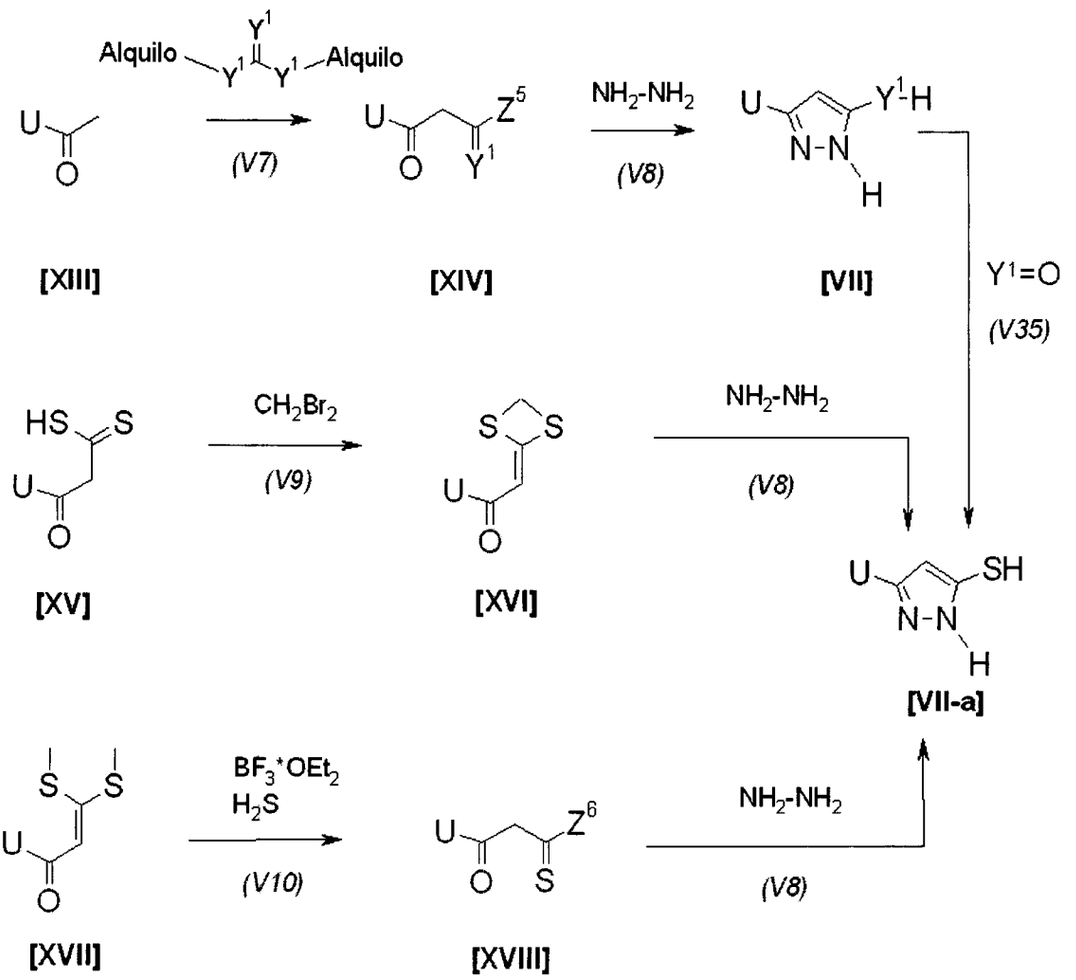
R^{1a} = $C(O)OR^7$, $C(O)SR^7$, $C(S)OR^7$, $C(O)R^7$, $C(S)R^7$, $C(O)NR^7R^8$,

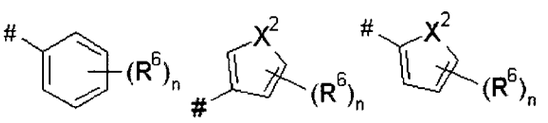
R^{2a} = H, $C(O)OR^7$, $C(O)SR^7$, $C(S)OR^7$, $C(O)R^7$, $C(S)R^7$,

R^{16} = H, Hal, S-alquilo, NR^1R^2.

Además, los compuestos intermedios de fórmulas **[VII]** y **[VII-a]** se pueden preparar mediante el procedimiento B (Esquema 2).

Esquema 2





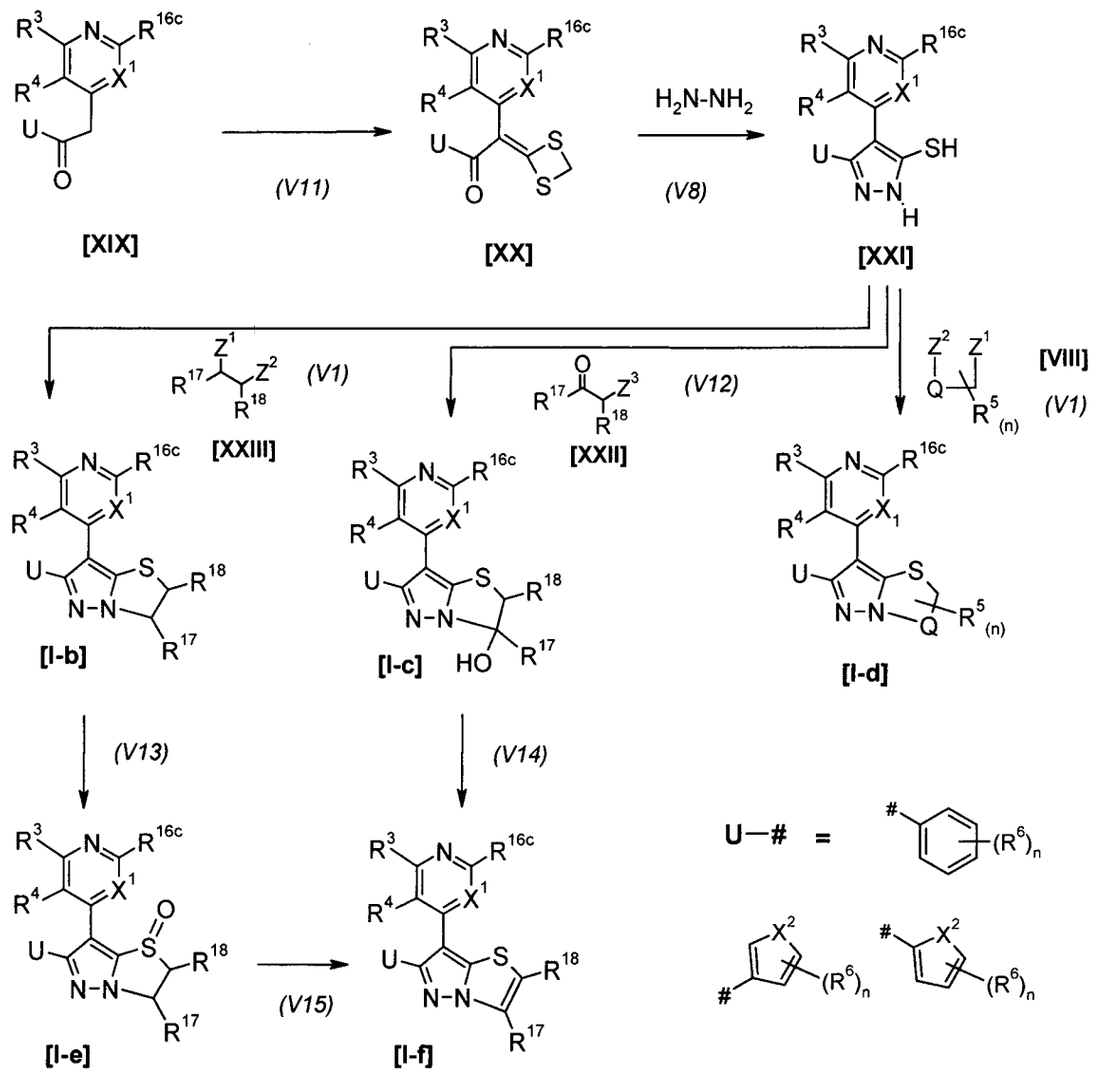
Z^5 = por ejemplo O-alquilo, S-alquilo,

Y^1 = O, S,

Z^6 = por ejemplo S-alquilo.

Además, los heterociclilpiri(mi)dinilpirazoles de acuerdo con la invención de fórmulas **[I-b]** a **[I-f]** también se pueden preparar mediante el procedimiento C (Esquema 3).

Esquema 3



Z^1 = por ejemplo Cl, Br, I, -OTos, -OMs, -OH,

Z^2 = por ejemplo Cl, Br, I, -OTos, -OMs, -OH,

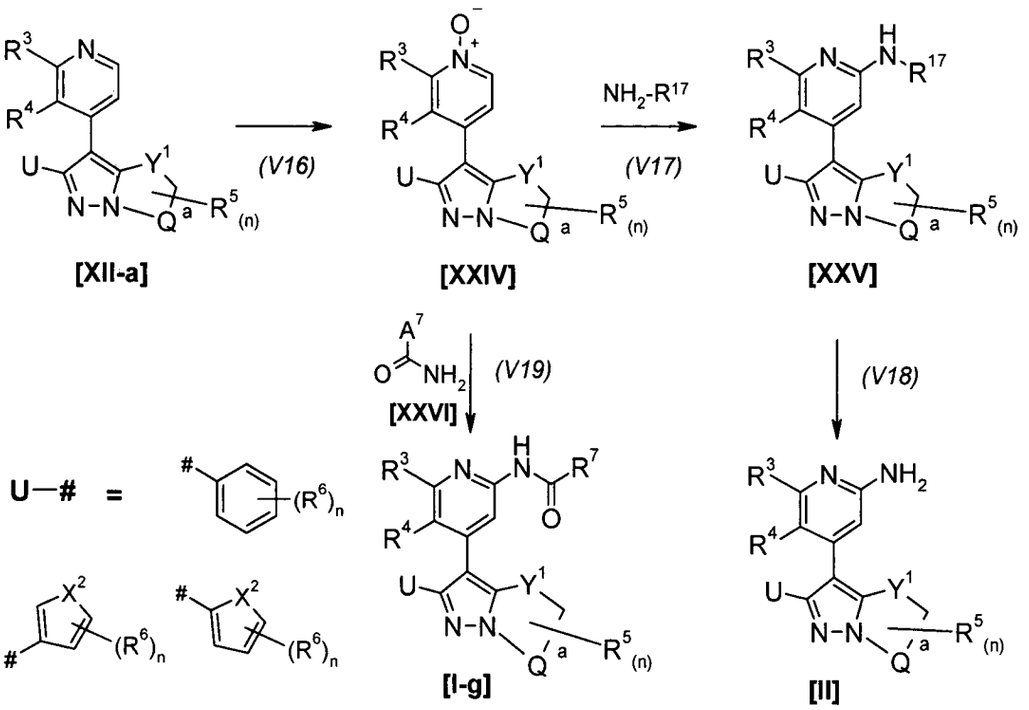
Z^3 = por ejemplo Cl, Br,

R^{16c} = H, NR^1R^2,

R^{17}, R^{18} = H, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, opcionalmente mono o polisustituido con R^{11}.

Además, los heterociclilpiri(mi)dinilpirazoles de acuerdo con la invención de fórmula **[I-g]** y los compuestos intermedios de fórmula general **[II]** también se pueden producir mediante el procedimiento D (Esquema 4).

Esquema 4



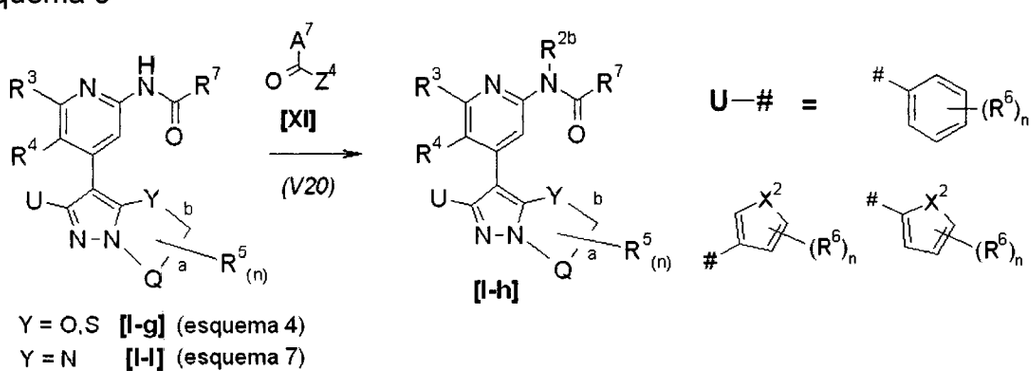
R^{17} = por ejemplo terc-butilo, bencilo,

Y^1 = O, S,

a = enlace sencillo o doble.

Además, los heterociclilpiri(mi)dinilpirazoles de acuerdo con la invención de fórmula **[I-h]** también se pueden producir mediante el procedimiento E (Esquema 5).

Esquema 5



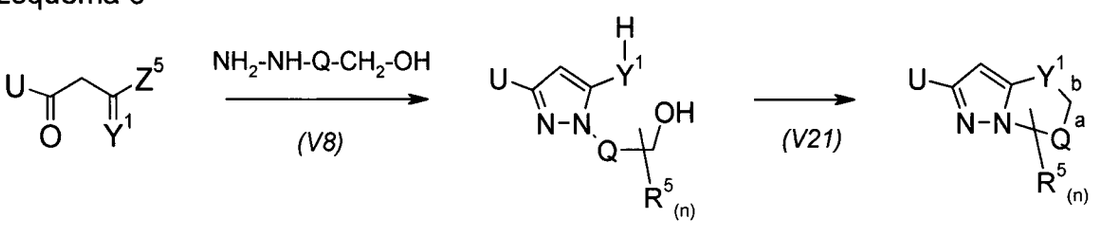
R^{2b} = $C(O)OR^{7*}$, $C(O)SR^{7*}$, $C(S)OR^{7*}$, $C(O)R^{7*}$, $C(S)R^{7*}$ (considerando que R^{7*}puede ser idéntico o diferente a R^7),

Y^1 = O, S, N,

a, b = enlace sencillo o doble.

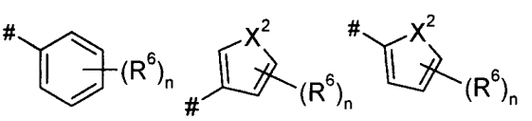
Además, los compuestos intermedios de fórmula **[VI]** se pueden preparar mediante el procedimiento F (Esquema 6).

Esquema 6



[XIV] **[XXVII]** **[VI]**

U—# =

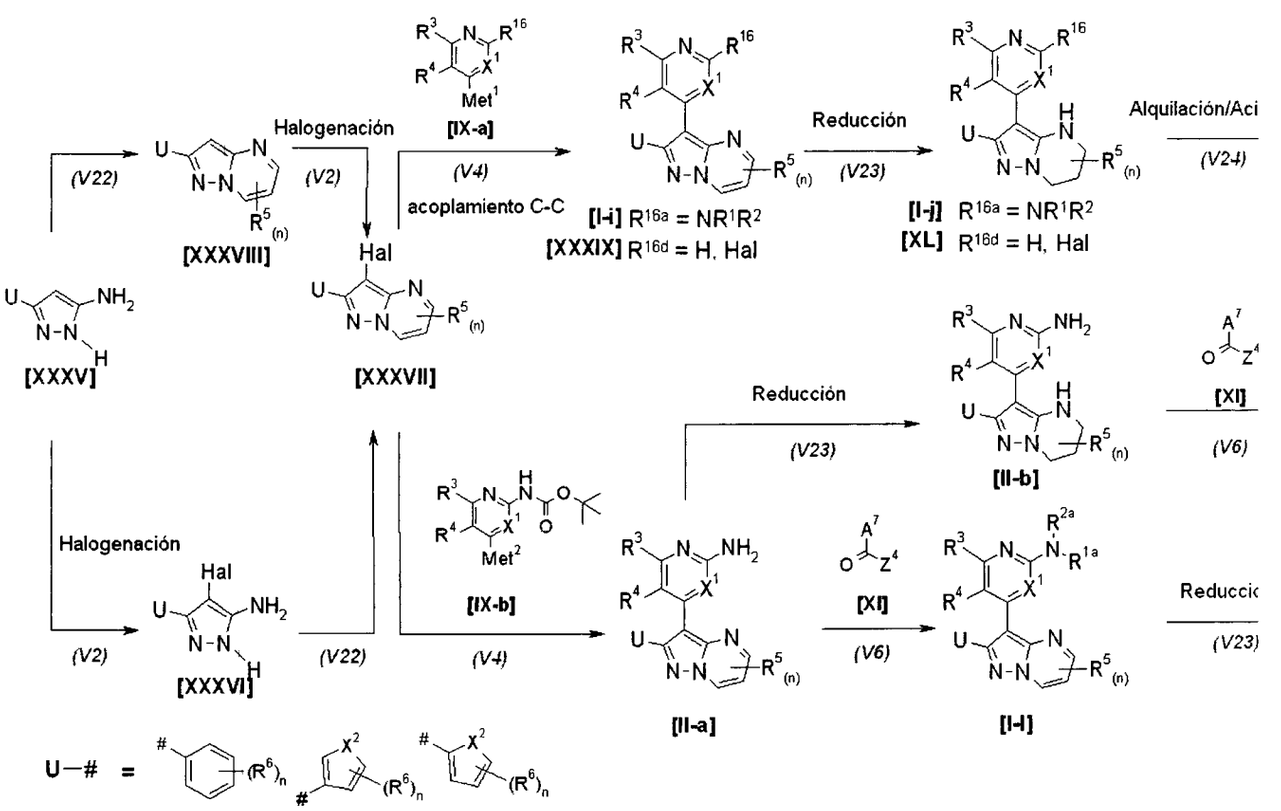


Z^5 = por ejemplo O-alquilo, S-alquilo,

Y^1 = O, S.

Además, los heterociclilpiri(mi)dinilpirazoles de acuerdo con la invención de fórmula **[I]** también se pueden preparar mediante el procedimiento G (Esquema 7).

Esquema 7



U—# =

Met^1 = por ejemplo -$Sn(Bu)_3$, -$B(OR^*)_2$,

Met^2 = por ejemplo -$B(OR^*)_2$,

Z^4 = por ejemplo Cl, Br,

A^7 = por ejemplo R^7, -OR^7,

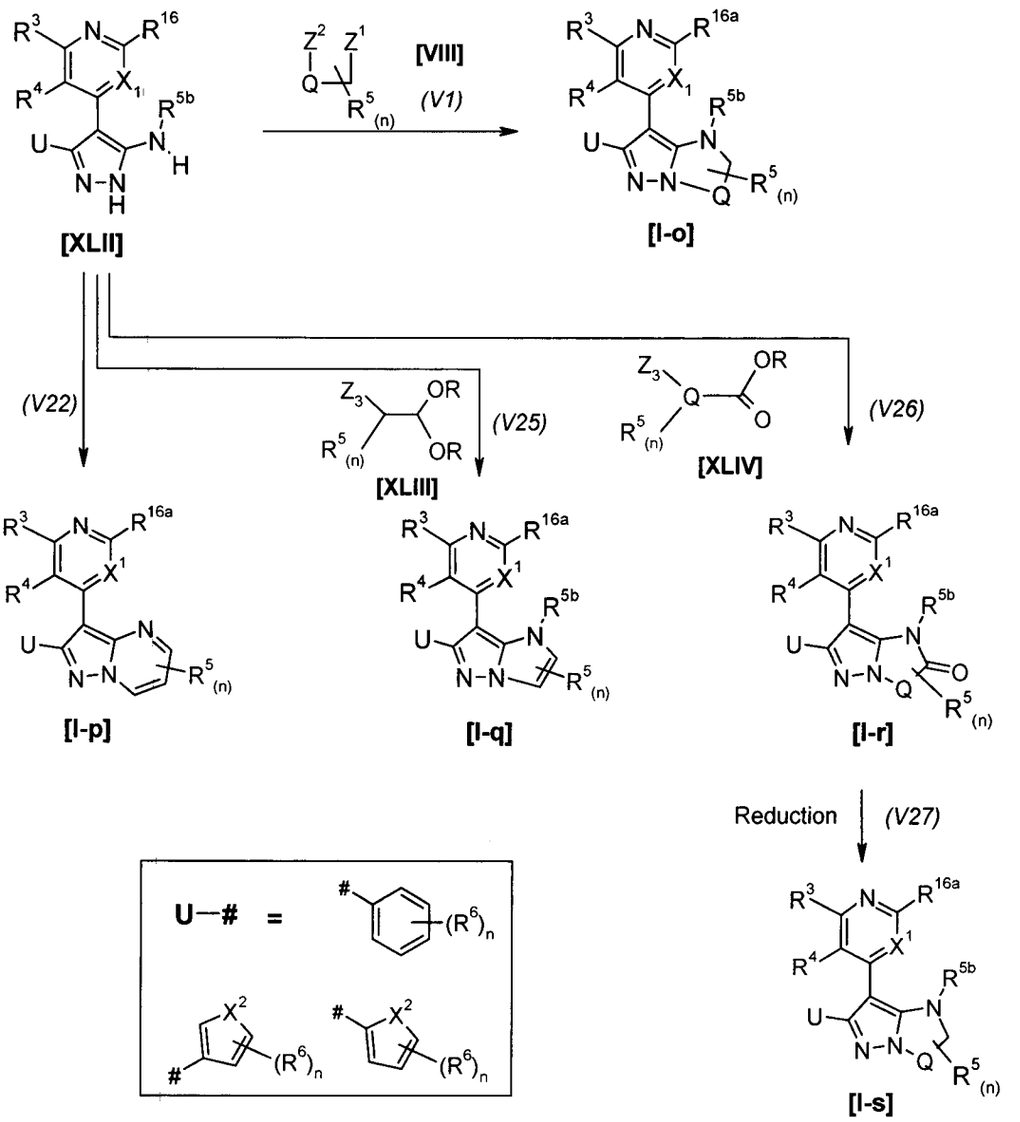
R^{1a} = $C(O)OR^7$, $C(O)SR^7$, $C(S)OR^7$, $C(O)R^7$, $C(S)R^7$, $C(O)NR^7R^8$,

R^{2a} = H, $C(O)OR^7$, $C(O)SR^7$, $C(S)OR^7$, $C(O)R^7$, $C(S)R^7$,

R^{5a} = $C(O)OR^7$, $C(O)SR^7$, $C(S)OR^7$, $C(O)R^7$, $C(S)R^7$, $C(O)NR^7R^8$.

Además, los heterociclilpiri(mi)dinilpirazoles de acuerdo con la invención de fórmulas **[I-o]** a **[I-s]** también se pueden preparar mediante el procedimiento H (Esquema 8).

Esquema 8



Z^1 = por ejemplo Cl, Br, I, -OTos, -OMs, -OH,

Z^2 = por ejemplo Cl, Br, I, -OTos, -OMs, -OH,

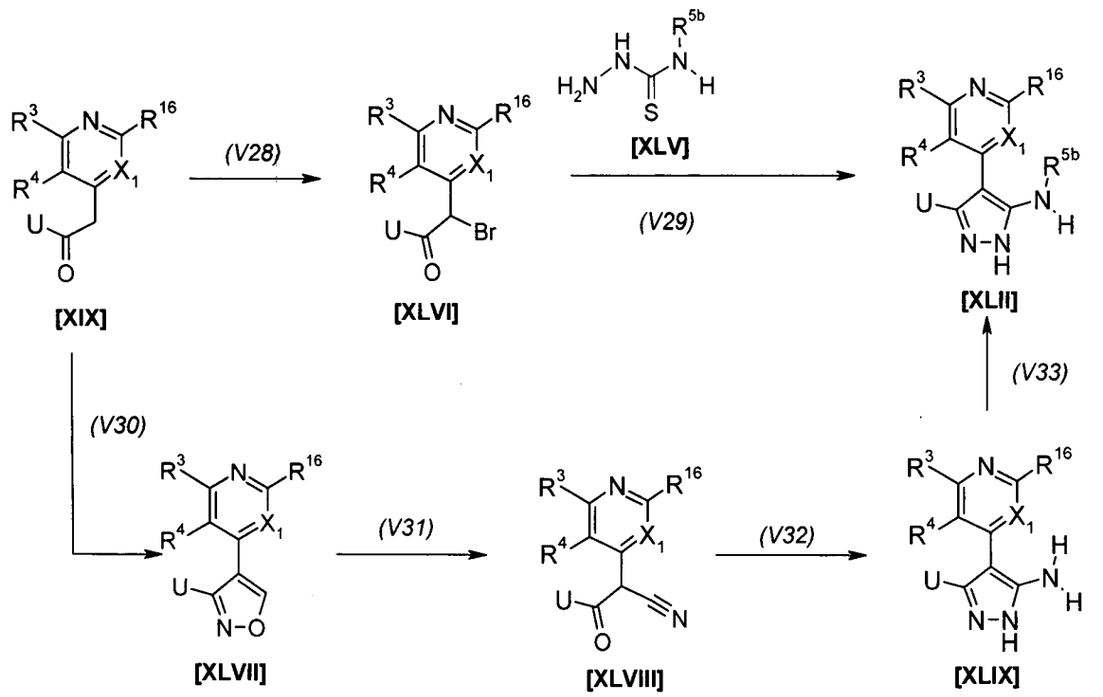
Z^3 = por ejemplo Cl, Br,

R^{16} = H, Hal, S-alquilo, NR^1R^2,

R^{16a} = NR^1R^2.

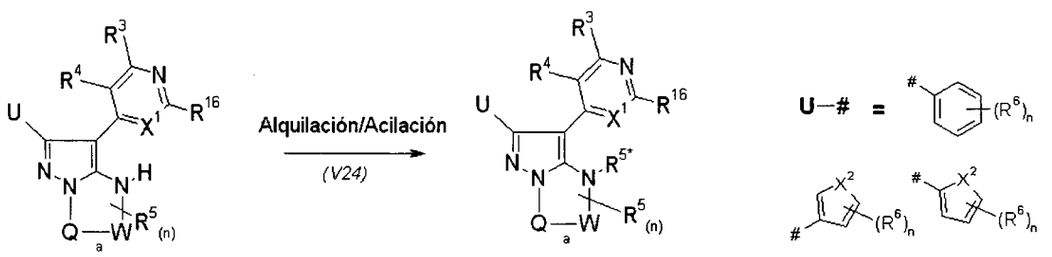
Además, los compuestos intermedios de fórmula general **[XLII]** también se pueden producir mediante el procedimiento I (Esquema 9).

Esquema 9



Además, los heterociclilpiri(mi)dinilpirazoles de acuerdo con la invención de fórmula **[I-u]** y el compuesto intermedio de fórmula general **[L]** también se pueden preparar mediante el procedimiento J (Esquema 10).

Esquema 10



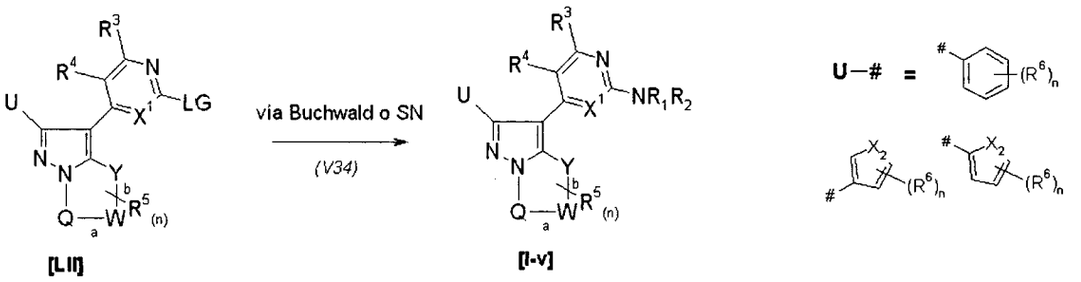
[I-t] $R^{16a} = NR^1R^2$
[L] R^{16e} = H, Hal, SR

[I-u] $R^{16a} = NR^1R^2$
[LI] R^{16e} = H, Hal, SR

R^{5*} puede ser idéntico o diferente a R^5

Además, los heterociclilpiri(mi)dinilpirazoles de acuerdo con la invención de fórmula **[I-v]** también se pueden preparar mediante el procedimiento K (Esquema 11).

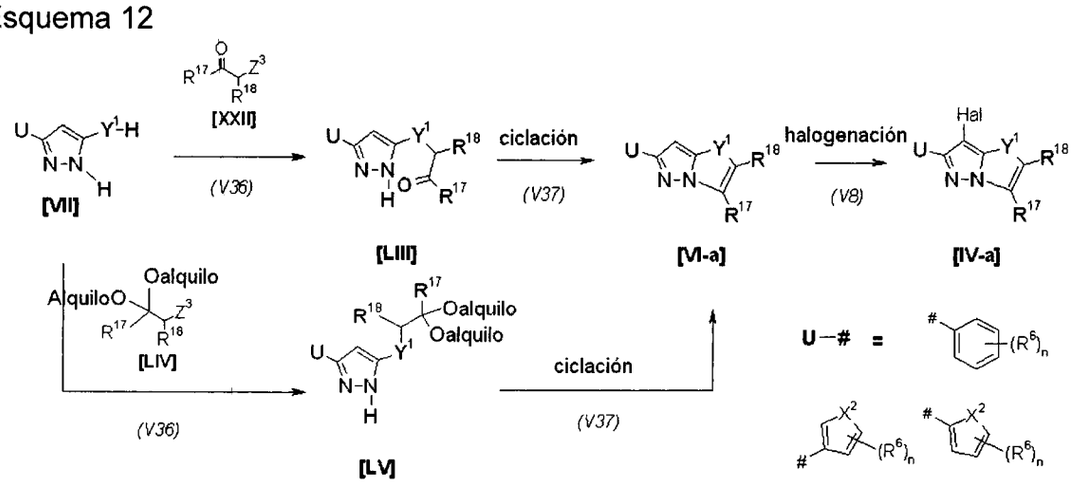
Esquema 11



LG = halógeno, SMe.

Además, los compuestos intermedios de fórmula general **[IV]** también se pueden preparar mediante el procedimiento L (Esquema 12).

Esquema 12

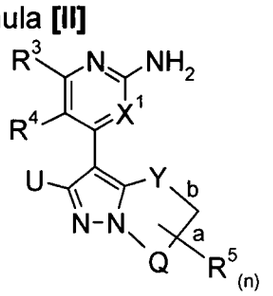


Y^1 = O, S,

Z^3 = por ejemplo Cl, Br,

R^{17}, R^{18} = H, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, opcionalmente mono o polisustituido con R^{11}.

Los compuestos de fórmula **[II]**



[II]

en la que los símbolos Y, Q, X^1, R^3, R^4 y R^5 tienen los significados generales, preferentes, particularmente preferentes y muy particularmente preferentes mencionados anteriormente, y las sales de los mismos, son nuevos.

Por ejemplo los compuestos de fórmula **[II]** enumerados en la siguiente tabla son nuevos:

Nº	Nombre	U	R^5	X^1	Y	Q	b	logP (pH 2,3)[1]	$[M+H]^+$ Peak[2]
[II-1]	4-(2-fenil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il)piridin-2-amina	Fenilo	H	CH	O	CH_2-CH_2-	sencillo	0,87	293,1
[II-2]	4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-amina	4-Fluorofenilo	H	CH	O	CH_2-CH_2-	sencillo	0,95	311,1
[II-3]	4-[2-(2,4-difluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-amina	2,4-Difluorofenilo	H	CH	O	CH_2-CH_2-	sencillo	1,01	329,1

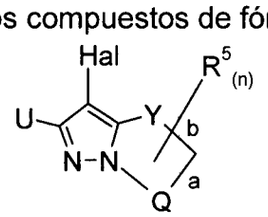
(Continuación)

Nº	Nombre	U	R5	X1	Y	Q	b	logP (pH 2,3)1	[M+H]+ Peak2
[II-a-1]	4-(2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)piridin-2-amina	Fenilo	H	CH	N	CH=CH	doble	0,98	288,0
[II-b-1]	4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)piridin-2-amina	Fenilo	H	CH	N	CH_2-CH_2	sencillo	1,05	292,2
[II-4]	4-[7-(4-fluorofenil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirazolo[5,1-b][1,3,5]oxazasilin-8-il]piridin-2-amina	4-Fluorofenilo	Me	CH	O	CH_2-$Si(CH_3)_2$-	sencillo	1,66	355,0
[II-12]	4-[3,3-dimetil-7-(2-tienil)-3,4-dihidro-2H-pirazolo[5,1-b][1,3,5]oxazasilin-8-il]piridin-2-amina	2-Tienilo	Me	CH	O	CH_2-$Si(CH_3)_2$-	sencillo	1,55	343,2

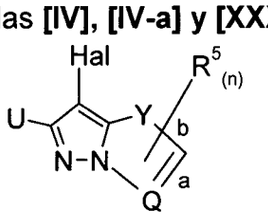
R^3, R^4 = H,

"a" es un enlace sencillo.

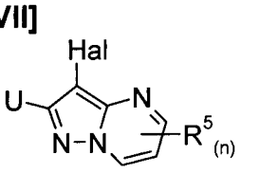
Los compuestos de fórmulas **[IV], [IV-a] y [XXXVII]**



[IV]



[IV-a]



[XXXVII]

en las que los símbolos Y, Q, R^5 tienen los significados generales, preferentes, particularmente preferentes y muy particularmente preferentes mencionados

anteriormente, y las sales de los mismos, son nuevos.

Por ejemplo los compuestos de fórmulas **[IV]** y **[XXXVII]** enumerados en la siguiente tabla son nuevos:

Nº	**Nombre**	**U**	**Hal**	**R5**	**Y**	**Q**	**a**	**b**	**logP (pH 2,3)[1]**	**[M+H]⁺ Pico[2]**
[IV-1]	3-bromo-2-fenil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina	Fenilo	Br	H	O	$-CH_2-CH_2-$	sencillo	sencillo	2,66	281,0
[IV-2]	3-bromo-2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina	4-Fluorofenilo	Br	H	O	$-CH_2-CH_2-$	sencillo	sencillo	2,86	299,0
[IV-3]	3-bromo-2-(2,4-difluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina	2,4-Difluorofenilo	Br	H	O	$-CH_2-CH_2-$	sencillo	sencillo	2,70	317,0
[IV-4]	7-bromo-6-(4-fluorofenil)-2,3-dihidropirazolo[5,1-b][1,3]oxazol	4-Fluorofenilo	Br	H	O	$-CH_2-$	sencillo	sencillo	2,69	285,0

(Continuación)

Nº	Nombre	U	Hal	R5	Y	Q	a	b	logP (pH 2,3)1	[M+H]+ Pico2
[IV-5]	8-bromo-7-(4-fluorofenil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirazolo[5,1-b][1,3,5]oxazasilina	4-Fluorofenilo	Br	Me	O	$-CH_2-SiMe_2-$	sencillo	sencillo	3,83	341,0
[IV-6]	3-bromo-2-(4-fluorofenil)-7-metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina	4-Fluorofenilo	Br	Me	O	$-CH(Me)-CH_2-$	sencillo	sencillo	3,36	312,9
[IV-7]	3-bromo-6,6-difluoro-2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina	4-Fluorofenilo	Br	F	O	$-CH_2-CF_2-$	sencillo	sencillo	3,30	333,0
[IV-8]	7-bromo-6-(4-fluorofenil)-2,3-dimetil-2,3-dihidropirazolo[5,1-b][1,3]oxazol	4-Fluorofenilo	Br	Me	O	-CH(Me)-	sencillo	sencillo	3,39 & 3,46	312,9
[IV-9a]	rac-trans-3-bromo-2-(4-fluorofenil)-5,7-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina	4-Fluorofenilo	Br	Me	O	-CH(Me)-	sencillo	sencillo	3,91	324,9
[IV-9b]	rac-cis-3-bromo-2-(4-fluorofenil)-5,7-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina	4-Fluorofenilo	Br	Me	O	-CH(Me)-	sencillo	sencillo	3,68	324,9

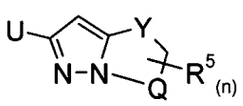
(Continuación)

Nº	Nombre	U	Hal	R5	Y	Q	a	b	logP (pH 2,3)1	[M+H]+ Pico2
[IV-10]	3-bromo-2-(4-fluorofenil)-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina	4-Fluorofenilo	Br	Me	O	$-CH_2-CMe_2-$	sencillo	sencillo	3,63	325,0
[IV-11]	3-bromo-2-(4-fluorofenil)-6-metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina-6-carbonitrilo	4-Fluorofenilo	Br	CN	O	$-CH_2-$ C(CN)Me-	sencillo	sencillo	2,94	336,1
[IV-12]	8-bromo-3,3-dimetil-7-(2-tienil)-3,4-dihidro-2H-pirazolo[5,1-b][1,3,5]oxazasilina	2-Tienilo	Br	Me	O	$-CH_2-CMe_2-$	sencillo	sencillo	3,58	329,0
[IV-a-1]	7-bromo-6-(4-fluorofenil)-3-metilpirazolo[5,1-b][1,3]oxazol	4-Fluorofenilo	Br	Me	O	-C(Me)=CH-	doble	sencillo	3,56	295,0
[IV-a-2]	7-bromo-3-etil-6-(4-fluorofenil)pirazolo[5,1-b][1,3]oxazol	4-Fluorofenilo	Br	Et	O	-C(Et)=CH-	doble	sencillo	4,18	311,0
[IV-a-3]	7-bromo-6-(4-fluorofenil)pirazolo[5,1-b][1,3]oxazol	4-Fluorofenilo	Br	H	O	-CH=CH-	doble	sencillo	3,07	282,9
[IV-a-4]	7-bromo-6-fenilpirazolo[5,1-b][1,3]oxazol	Fenilo	Br	H	O	-CH=CH-	doble	sencillo	2,91	263,0

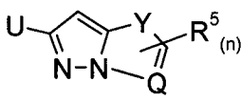
(Continuación)

Nº	Nombre	U	Hal	R5	Y	Q	a	b	logP (pH 2,3)1	[M+H]+ Pico2
[XXXVII-1]	3-bromo-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidina	Fenilo	Br	H	N	-CH=CH-	sencillo	doble	2,63	274,0
[XXXVII-2]	3-Bromo-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina	4-Fluorofenilo	Br	H	N	-CH=CH-	sencillo	doble	2,80	292,0

Los compuestos de fórmulas **[VI] y [VI-a]**



[VI]



[VI-a]

en las que los símbolos Y, Q, R^5 tienen los significados generales, preferentes, particularmente preferentes y muy particularmente preferentes mencionados anteriormente, y las sales de los mismos, son nuevos.

Por ejemplo los compuestos de fórmula **[VI]** enumerados en la siguiente tabla son nuevos:

Nº	**Nombre**	**U**	**Y**	**Q**	**R^5**	**logP (pH 2,3)[1]**	**[M+H]$^+$ Pico[2]**
[VI-1]	2-fenil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina	Fenilo	O	CH_2-CH_2-	H	2,04	201,1
[VI-2]	2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-	4-Fluorofenilo	O	CH_2-CH_2-	H	2,18	219,2

Nº	Nombre	U	Y	Q	R^5	logP (pH 2,3)[1]	$[M+H]^+$ Pico[2]
	b][1,3]oxazina						
[VI-3]	2-(2,4-difluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina	2,4-Difluorofenilo	O	CH_2-CH_2-	H	2,38	237,1
[VI-4]	2-(4-fluorofenil)-7-metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina	4-Fluorofenilo	O	-CH(Me)-CH_2-	Me	2,65	233,1
[VI-5]	7-(4-fluorofenil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirazolo[5,1-b][1,3,5]oxazasilina	4-Fluorofenilo	O	-CH_2-$SiMe_2$-	Me	3,11	363,1

(Continuación)

Nº	Nombre	U	Y	Q	R5	logP (pH 2,3)1	[M+H]+ Pico2
[VI-6]	6-(4-fluorofenil)-2,3-dihidropirazolo[5,1-b][1,3]tiazol	4-Fluorofenilo	S	$-CH_2-$	H	2,53	221,0
[VI-7]	6,6-difluoro-2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina	4-Fluorofenilo	O	$-CH_2-CF_2-$	F	-	255,09
[VI-8]	6-(4-fluorofenil)-2,3-dimetil-2,3-dihidropirazolo[5,1-b][1,3]oxazol	4-Fluorofenilo	O	-CH (Me)-	Me	-	233,01
[VI-9]	2-(4-fluorofenil)-5,7-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina	4-Fluorofenilo	O	$-CH(Me)-CH_2-$	Me	-	244,7
[VI-10]	2-(4-fluorofenil)-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina	4-Fluorofenilo	O	$-CH_2-C(Me)_2-$	Me	2,96	247,1
[VI-11]	2-(4-fluorofenil)-6-metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina-6-	4-Fluorofenilo	O	$-CH_2-$ C(CN)Me-	CN	2,39	258,1

(Continuación)

Nº	Nombre	U	Y	Q	R5	logP (pH 2,3)1	[M+H]+ Pico2
	carbonitrilo						
[VI-a-1]	6-(4-fluorofenil)-3-metilpirazolo[5,1-b][1,3]oxazol	4-Fluorofenilo	O	-C(Me)=CH-	Me	-	217,2
[VI-a-2]	3-etil-6-(4-fluorofenil) pirazolo[5,1-b][1,3]oxazol	4-Fluorofenilo	O	-C(Et)=CH-	Et	-	231,0
[VI-a-3]	6-(4-fluorofenil) pirazolo[5,1-b][1,3]oxazol	4-Fluorofenilo	O	-CH=CH-	H	-	203,0
[VI-a-4]	6-fenilpirazolo[5,1-b][1,3]oxazol	Fenilo	O	-CH=CH-	H	-	185,0

[1] En la determinación de los valores de logP se usaron los procedimientos que se describen posteriormente.

[2] La masa indicada es el pico del patrón isotópico del ion $[M+H]^+$ con la intensidad más alta; si se detectó el ion $[M-H]^-$, el valor de la masa se señala con un 2.

La producción de los compuestos con la fórmula general **[I]** mediante el procedimiento A se puede realizar como sigue a continuación:

Se halogena un compuesto con la fórmula general **[VII]** y se obtiene un compuesto de fórmula **[V]**. Este se convierte en un compuesto del tipo **[IV]** por reacción con substratos del tipo **[VIII]**. Como alternativa, un compuesto con la fórmula general **[VII]** se convierte en un compuesto del tipo **[VI]** por reacción con substratos del tipo **[VIII]**. Se pueden halogenar los compuestos de fórmula **[VI]** considerando que se obtienen los compuestos del tipo **[IV]**. Los compuestos de

fórmula general **[IV]** se pueden hacer reaccionar con sustratos de fórmula **[IX-a]** en un acoplamiento C-C, mediante lo cual se obtienen los compuestos de fórmula **[I]** o los compuestos de fórmula **[XII]** (Esquema 1).

Como alternativa, los compuestos de pirazol de fórmula general **[IV]** se pueden convertir en los compuestos del tipo **[III]** por reacción con un éster de ácido borónico. Estos se pueden convertir en los compuestos de fórmula **[I]** por reacción con un sustrato de fórmula **[X-a]** en una reacción de acoplamiento C-C (Esquema 1).

Como alternativa, los compuestos del tipo **[IV]** se pueden convertir en los compuestos de fórmula **[II]** por reacción con un sustrato de fórmula **[IX-b]** en una reacción de acoplamiento C-C y posterior desprotección. Estos compuestos se convierten de forma análoga en los compuestos del tipo **[I-a]** por reacción con los sustratos de fórmula **[XI]**.

Además, los compuestos del tipo **[III]** se pueden convertir en los compuestos de fórmula **[II]** por reacción con un sustrato de fórmula **[X-b]** en una reacción de acoplamiento C-C y posterior desprotección (esquema 1).

La síntesis de los compuestos intermedios con las fórmulas generales **[VII]** y **[VII-a]** mediante el procedimiento B se puede realizar como sigue a continuación:

Los compuestos de fórmula general **[XIII]** se convierten en las estructuras de fórmula **[XIV]** mediante procedimientos conocidos. Los 1,3-diceto compuestos o Tiocetoésteres de la estructura **[XIV]** se pueden convertir con hidrazina en las estructuras de fórmula **[VII]**. Como alternativa, las estructuras de fórmula **[XV]** se pueden convertir en los ditietanos de fórmula **[XVI]**. Mediante la reacción de compuestos de la estructura **[XVI]** con hidrazina se obtienen los mercaptopirazoles de la estructura **[VII-a]**. (esquema 2).

Además, las estructuras de fórmula general **[VII-a]** se pueden obtener a partir de los tiocetoésteres de fórmula general **[XVIII]** por reacción con hidrazinas. Los compuestos intermedios de fórmula general **[XVIII]** se pueden formar

mediante escisión con ácido de Lewis de los ditiocetales de fórmula general **[XVII]** (esquema 2).

La producción de los compuestos con las fórmulas generales **[I-b]** a **[I-f]** mediante el procedimiento C se puede realizar como sigue a continuación:

Un compuesto con la fórmula general **[XIX]** se transforma en un ditiocetal de fórmula general **[XX]** por reacción con disulfuro de carbono en presencia de un derivado de dihalometano. El último se condensa con hidrazina para obtener un derivado de pirazol de fórmula **[XXI]**.

Además, se hace reaccionar un sustrato de fórmula **[XXI]** con un derivado di-halo vecinal de fórmula general **[XXIII]** para formar los compuestos de fórmula **[I-b]** mediante lo cual se pueden formar mezclas de regioisómeros de pirazol. Estas se pueden separar en los regioisómeros individuales mediante procedimientos comunes como, por ejemplo, procedimientos cromatográficos. Los compuestos de fórmula **[I-b]** se pueden oxidar a los correspondientes sulfóxidos de fórmula **[1-e]** que pueden experimentar una transposición de Pummerer seguida de eliminación, que proporciona respectivamente un compuesto de fórmula **[1-f]** (esquema 3).

Como alternativa, se puede hacer reaccionar un sustrato de fórmula **[XXI]** con un alfa-haloceto derivado **[XXII]** para formar los compuestos de fórmula **[1-c]**. Este último se puede deshidratar a continuación para producir los compuestos de fórmula **[1-f]**.

Además, los compuestos de fórmula general **[XXI]** se pueden hacer reaccionar con un dihaluro de alquilo terminal de fórmula **[VIII]** para formar un compuesto de fórmula **[I-d]**, en la que Q es $(CH_2)_n$ y n es como se ha definido anteriormente (esquema 3).

La síntesis de los compuestos de fórmula **[I-g]** y de los compuestos intermedios con la fórmula general **[II]** mediante el procedimiento D se puede realizar como sigue a continuación:

Un compuesto de piridina de fórmula **[XII-a]** se convierte en el N-óxido de

fórmula **[XXIV]**. La reacción del último con una especie electrófila adecuada tal como anhídrido de tosilo en presencia o seguido de tratamiento con un nucleófilo adecuado tal como una amina primaria (NH_2R^{17}) produce un compuesto de fórmula **[XXV]**. Además, la aminopiridina de fórmula **[XXV]** (en la que R^{17} representa un grupo protector escindible tal como terc-butilo o bencilo) se puede convertir en la aminopiridina libre de fórmula **[II]** por tratamiento con ácido o en condiciones reductoras.

Como alternativa, se puede convertir un compuesto de fórmula **[XXIV]** en la acilaminopiridina de fórmula **[I-g]** por reacción del N-óxido con un acilisocianato, que se genera *in situ* a partir de la carboxamida **[XXVI]** y cloruro de oxalilo (esquema 4).

La síntesis de los compuestos de fórmula **[I-h]** mediante el procedimiento D se puede realizar por reacción de los compuestos de fórmula **[1-g]** con haluros de ácido o haluros de carbamoílo de fórmula **[XI]** (esquema 5).

La síntesis de los compuestos intermedios de fórmula **[VI]** mediante el procedimiento F se puede realizar como sigue a continuación:

Los compuestos de fórmula **[XIV]** se hacen reaccionar con hidroxialquil hidrazinas para producir los pirazoles de fórmula general **[XXVII]**. Los últimos se convierten en los compuestos intermedios de fórmula **[VI]** por conversión *in situ* del grupo hidroxi en un grupo saliente y ciclación (esquema 6).

La producción de los compuestos con las fórmulas generales **[I-i]** a **[I-n]** mediante el procedimiento G se puede realizar como sigue a continuación:

Se halogena un compuesto con la fórmula general **[XXXV]** y se obtiene un compuesto de fórmula **[XXXVI]**. Este se convierte en un compuesto del tipo **[XXXVII]** por reacción con un 1,1,3,3-tetraalcoxipropano sustituido o una propan-1,3-diona sustituida. Como alternativa, se convierte un compuesto con la fórmula general **[XXXV]** en un compuesto del tipo **[XXXVIII]** por reacción con un 1,1,3,3-tetraalcoxipropano sustituido o una propan-1,3-diona sustituida. Los compuestos de fórmula **[XXXVIII]** se pueden halogenar considerando que se obtienen

compuestos del tipo **[XXXVII]**. Los compuestos de fórmula general **[XXXVII]** se pueden hacer reaccionar con los sustratos de fórmula **[IX-a]** en un acoplamiento C-C, mediante lo cual se obtienen los compuestos de fórmula **[I-i]** o los compuestos de fórmula **[XXXIX]**. La reducción de estos compuestos proporcionan la correspondiente tetrahidropirazolopirimidina de fórmula **[I-j]** y **[XL]**. Estos compuestos se convierten respectivamente en los compuestos del tipo **[I-k]** y **[XLI]** por alquilación, acilación o reacción con cloruro de sulfonilo, cloruro de carbamoílo o isocianato (Esquema 7).

Como alternativa, los compuestos del tipo **[XXXVII]** se pueden convertir en los compuestos de fórmula **[II-a]** por reacción con un sustrato de fórmula **[IX-b]** en una reacción de acoplamiento C-C y posterior desprotección. Estos compuestos se convierten de forma análoga en los compuestos del tipo **[I-l]** por reacción con los sustratos de fórmula **[XI]**. La reducción adicional de este compuesto proporciona la tetrahidropirazolopirimidina de fórmula **[I-m]** (Esquema 7).

Además, los compuestos del tipo **[II-a]** se pueden convertir en los compuestos de fórmula **[II-b]** por reducción. Estos compuestos se convierten a continuación en los compuestos del tipo **[I-n]** por reacción con los sustratos de fórmula **[XI]** (Esquema 7).

La producción de los compuestos con las fórmulas generales **[I-o]** a **[I-s]** mediante el procedimiento H se puede realizar como sigue a continuación:

Se hace reaccionar un compuesto de fórmula **[XLII]** con un derivado di-halo vecinal de fórmula general **[VIII]** para formar los compuestos de fórmula **[I-o]** mediante lo cual se pueden formar mezclas de regioisómeros de pirazol. Estas se pueden separar en los regioisómeros individuales mediante procedimientos comunes como, por ejemplo, procedimientos cromatográficos (Esquema 8).

Como alternativa, se puede hacer reaccionar un sustrato de fórmula **[XLII]** con un derivado de 1,1,3,3-tetraalcoxipropano o de propan-1,3-diona para formar compuestos de fórmula **[1-p]**.

Además, se puede hacer reaccionar un sustrato de fórmula **[XLII]** con un

derivado de alfa-halocetal de fórmula **[XLIII]** y ciclarse adicionalmente después de desprotección del aldehído o la cetona para producir los compuestos de fórmula **[1-q]**.

Además, los compuestos de fórmula general **[XLII]** se pueden hacer reaccionar con un haloéster adecuado de fórmula **[XLIV]** para formar un compuesto de fórmula **[I-r]**. El último se puede reducir a continuación para producir los compuestos de fórmula **[1-s]** (Esquema 8).

La producción de los compuestos intermedios con la fórmula general **[XLII]** mediante el procedimiento I se puede realizar como sigue a continuación:

Se halogena un compuesto con la fórmula general **[XIX]** y se obtiene un compuesto de fórmula **[XLVI]**. El último se condensa con un sustrato de fórmula **[XLV]** para obtener un derivado de pirazol de fórmula **[XLII]** (Esquema 8).

Como alternativa, se convierte un compuesto con la fórmula general **[XIX]** en un derivado de isoxazol de fórmula **[XLVII]** por reacción con dimetilacetal de dimetilformamida y posterior condensación con hidroxilamina. El último se convierte en una alfa-cianocetona que a continuación se condensa con hidrazina para obtener un derivado de pirazol de fórmula **[XLVIII]**. El último se puede alquilar por aminación reductora para proporcionar el pirazol de fórmula general **[XLII]** (Esquema 9).

La producción de los compuestos con la fórmula general **[I-u]** mediante el procedimiento J se puede realizar como sigue a continuación:

Se puede someter un compuesto con la fórmula general **[I-t]** con Y = NH a alquilación, acilación o reacción con cloruro de sulfonilo, cloruro de carbamoílo o isocianato para proporcionar los compuestos del tipo **[I-u]** en los que Y = N-R^5 (Esquema 10).

De forma análoga, se puede convertir un compuesto con la fórmula general **[L]** en los compuestos del tipo **[LI]** (Esquema 10).

El compuesto de fórmula **[LII]** en la que LG es un grupo saliente se puede someter a sustitución nucleófila o acoplamiento de Buchwald para obtener el

amino derivado de fórmula **[I-v]** (Esquema 11).

La producción de los compuestos intermedios con la fórmula general **[IV]** mediante el procedimiento L se puede realizar como sigue a continuación (Esquema 12):

Se puede alquilar un compuesto con la fórmula general **[VII]** con Y^1 = O, S con los compuestos de fórmula general **[XXII]** y **[LIV]** para proporcionar los compuestos de fórmula general **[LIII]** y **[LV]**. Estos compuestos pueden experimentar una ciclación para producir los compuestos de fórmula general **[VI-a]**. La halogenación mediante los procedimientos que se han descrito en el esquema 1 da como resultado los compuestos intermedios de fórmula general **[IV-a]**.

Etapa (V1)

Una posibilidad para la síntesis de los compuestos de fórmula **[VI]** se muestra en el Esquema 1.

Los compuestos de fórmula **[VI]** se pueden sintetizar de forma análoga a los procedimientos que se describen en la bibliografía (*Tetrahedron* **1998**, 54, 9393-9400 y J. *Org. Chem.* **2004**, 69 (21), 7058-7065), por reacción de los compuestos del tipo **[VII]** con un sustrato de fórmula general **[VIII]** (en la que Z^1 y Z^2 representan grupos salientes, tales como por ejemplo Cl, Br, I, -OTos, -OMs o similares), si fuera necesario en presencia de un disolvente y un secuestrador de ácido/base.

De forma análoga, estos procedimientos de síntesis también se pueden usar para la conversión de los pirazoles halogenados de fórmula **[V]** en los compuestos de fórmula **[IV]**.

Además, estos procedimientos de síntesis también se pueden usar para la conversión de los mercaptopirazoles de fórmula **[XXI]** en los compuestos de fórmula **[I-d]** y **[I-b]**.

De forma análoga, estos procedimientos de síntesis también se pueden usar para la conversión de los aminopirazoles de fórmula **[XLII]** en los compuestos

de fórmula **[I-o]** como se muestra en el esquema 8.

Los compuestos del tipo **[VII]** se pueden producir, por ejemplo, mediante procedimientos conocidos en la bibliografía (documento EP1119567, J. Chem. Res. Miniprint; 1996, 3, 785-794 y documento EP1206474) a partir de β-cetoésteres o cetotioésteres comerciales por reacción con hidrato de hidrazina.

Los compuestos de fórmula **[VIII]** y **[XXIII]** que se requieren para la reacción están disponibles en el mercado o se pueden producir mediante procedimientos de la bibliografía (R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, 2ª edición, **1999**, Wiley-VCH, p. 690 y siguientes y la bibliografía citada en el mismo).

Un procedimiento para la producción de los compuestos adecuados de fórmula **[VIII]** y **[XXIII]** es, por ejemplo, la reacción de alcoholes con cloruro de metanosulfonilo y trietilamina (*Org. Lett.* **2008**, 10, 4425-4428) o por reacción de Appel con trifenilfosfina y CCl_4 (por ejemplo, como se describe en *Tetrahedron* **2008**, 64, 7247-7251).

Dependiendo de la estructura química de los sustratos de fórmula general **[VIII]** y **[XXIII]**, se pueden encontrar ciertas combinaciones preferentes en la selección de un disolvente adecuado y una base adecuada.

En el caso de una reacción de alquilación con los sustratos de fórmula **[VIII]** y **[XXIII]** se pueden usar todos los disolventes habituales inertes en las condiciones de reacción, tales como por ejemplo éteres cíclicos y acíclicos (por ejemplo, éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono), hidrocarburos aromáticos halogenados (por ejemplo, clorobenceno, diclorobenceno), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), ésteres de ácidos carboxílicos (por ejemplo, acetato de etilo), amidas (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida), dimetilsulfóxido o 1,3-dimetil-2-imidazolinona, o se puede realizar la reacción en las mezclas de dos o más de estos disolventes. Los disolventes preferentes son dimetilformamida y acetonitrilo.

Bases que se pueden usar para esta reacción son, por ejemplo, hexametildisilazida de litio (LiHMDS), carbonato potásico, carbonato de cesio e hidruro sódico. La base preferente es hidruro sódico. Por lo general, se usa al menos 1 equivalente de base.

La reacción se realiza habitualmente a temperaturas de 0 °C - 100 °C y preferentemente a 20 °C - 30 °C, pero también se puede realizar a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción. El tiempo de reacción varía dependiendo de la escala de la reacción y de la temperatura de reacción, pero generalmente está entre unos pocos minutos y 48 horas.

Después de completarse la reacción, los compuestos **[VI]**, **[IV]**, **[I-d]** o **[I-b]** se separan de la mezcla de reacción mediante una de las técnicas habituales de separación. Dependiendo de la naturaleza del sustrato de fórmulas **[VIII]** y **[XXIII]** usado y de las condiciones de reacción, se pueden obtener los compuestos de fórmulas **[VI]** y **[IV]**, en forma de regioisómeros puros o en forma de una mezcla de los dos regioisómeros posibles (en los que el grupo Q está unido al átomo de C de la posición 4 del pirazol en lugar de al átomo de nitrógeno). En el caso de que se obtengan mezclas de regioisómeros, estas se pueden purificar mediante procedimientos físicos (tales como, por ejemplo, procedimientos de cristalización o cromatografía) o también se pueden usar opcionalmente en la siguiente etapa sin purificación previa.

Etapa (V2)

Una posibilidad para la síntesis de los compuestos de fórmula **[V]** se muestra en el Esquema 1.

Los pirazoles halogenados de fórmula **[V]** se pueden producir mediante procedimientos de la bibliografía. Un procedimiento para la producción de pirazoles halogenados adecuados es, por ejemplo, la formación de los pirazoles correspondientes **[VII]** (por ejemplo, como se describe en *Heterocycles* **1984**, *22*, 11, 2523-2527 y el documento WO 2010/68242) por reacción con bromo en disolventes halogenados (diclorometano o cloroformo). La reacción se puede

realizar a temperaturas entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.

De forma análoga, se pueden convertir los compuestos intermedios de fórmula **[VI]** en los compuestos de fórmula **[IV]**.

Además, estos procedimientos de síntesis también se pueden usar para la conversión de los pirazoles de fórmula **[XXXV]** en los compuestos de fórmula **[XXXVI]** como se muestra en el esquema 7.

De forma análoga, estos procedimientos de síntesis también se pueden usar para la conversión de las pirazolopirimidinas de fórmula **[XXXVIII]** en los compuestos de fórmula **[XXXVII]** como se muestra en el esquema 7.

Etapa (V3)

Una posibilidad para la síntesis de los compuestos de fórmula **[III]** se muestra en el Esquema 1.

Los compuestos de fórmula **[III]** se pueden producir mediante procedimientos descritos, por ejemplo por reacción de los halopirazoles **[IV]** con ésteres de ácido borónico tales como, por ejemplo, bispinacolatodiboro (4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano) en presencia de un catalizador tal como, por ejemplo dicloruro de 1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno-paladio(II) en presencia de una base y de un disolvente adecuado (véanse los documentos de Patente US 0.018.156 A, WO 2007/024843 o EP-A 1 382 603).

Como disolvente, se pueden usar todos los disolventes comunes inertes en las condiciones de reacción, tales como por ejemplo sulfóxidos (por ejemplo, dimetilsulfóxido), éteres cíclicos (por ejemplo, dioxano) y amidas (por ejemplo, N,N-dimetilformamida) y la reacción se puede realizar en mezclas de dos o más de estos disolventes. Los disolventes preferentes son dimetilsulfóxido y dioxano.

La reacción se realizará habitualmente a temperaturas de 80 °C-120 °C, y la temperatura de reacción preferente es aproximadamente 85 °C-90 °C. El tiempo de reacción varía dependiendo de la escala de la reacción y de la temperatura de reacción, pero generalmente está entre una hora y 16 horas.

De forma análoga, se pueden usar otros procedimientos sintéticos descritos en la bibliografía para la producción de los compuestos de fórmula **[III]**. Por ejemplo, los compuestos de fórmula **[III]** se pueden producir por metalación de los pirazoles halogenados **[IV]** con bases tales como, por ejemplo, n-butillitio y reacción con ésteres de ácido borónico tales como, por ejemplo, borato de trimetilo y reacción posterior del ácido pirazol-borónico obtenido con pinacol (véase, por ejemplo, *J. Het. Chem.* **2004**, 41, 931-940 o EP-A 1 382603 y el documento de Patente WO 2007/16392).

Etapa (V4)

Una posibilidad para la síntesis de los compuestos de fórmula **[I]** y **[XII]** se muestra en el Esquema 1.

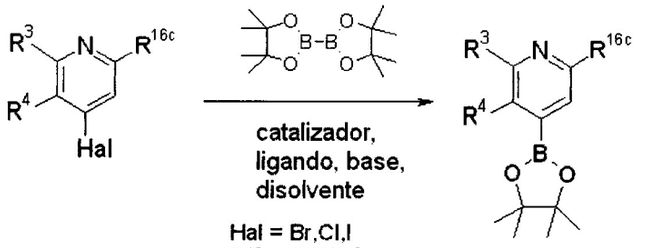
Los compuestos de fórmula **[I]** se pueden producir, por ejemplo, por acoplamiento de los pirazoles halogenados **[IV]** con los heterociclos metalados de fórmula **[IX-a]** (en la que Met^1 representa un éster de borato o ácido borónico tal como, por ejemplo, $B(OiPr)_3$, $B(OH)_2$) en presencia de un catalizador, una base, si fuera necesario, un ligando, y un disolvente adecuado a temperaturas adecuadas mediante procedimientos conocidos en la bibliografía (*Top. Curr. Chem.* **2002**, 219, 11; *Organomet. Chem.* **1999**, 28, 147 y la bibliografía citada en el mismo, **2005**, 7, 21, 4753-4756) (Esquema 1).

De forma análoga, la síntesis de los pirazoles **[II]** a partir de los compuestos del tipo **[IV]** que se describe en el Esquema 1 se puede realizar con este procedimiento.

Los compuestos de fórmula **[I]** también se pueden producir, por ejemplo, por acoplamiento de los halopirazoles **[IV]** con los heterociclos metalados de fórmula **[IX-a]** (en la que Met^1 representa un compuesto de estaño tal como, por ejemplo, $Sn(n\text{-}Bu)_3$) en presencia de un catalizador, si fuera necesaria, una sal de haluro inorgánica u orgánica, si fuera necesario, un ligando, y un disolvente adecuado a temperaturas adecuadas mediante procedimientos conocidos en la bibliografía (véase *Synthesis* **1992**, 803-815).

Los compuestos de fórmula **[IX-a1]** (en la que X^1 representa C-H) están disponibles en el mercado o se pueden producir mediante procedimientos de la bibliografía. Un procedimiento para la producción de los haloheterociclos adecuados **[IX-a1]** es la reacción de los haloheterociclos de fórmula **[XXVIII]** con bispinacolatodiboro en presencia de un catalizador (tal como, por ejemplo, $Pd(OAc)_2$ o $PdCl_2(dppf)$), si fuera necesario, un ligando (tal como, por ejemplo, cloruro de 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)-4,5-dihidroimidazolio), una base (tal como, por ejemplo, acetato potásico o acetato sódico) y un disolvente (tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano o dimetilsulfóxido) mediante procedimientos descritos en la bibliografía (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 5, 1277-1281 y WO 2011/042389) (Esquema 12).

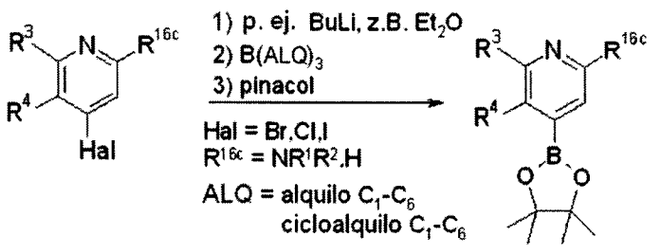
Esquema 12



[XXVIII] **[IX-a1]**

Como alternativa, los compuestos de fórmula **[IX-a1]** (en la que X^1 representa C-H) también se pueden preparar mediante otros procedimientos conocidos en la bibliografía. Un procedimiento para la producción de los heterociclos adecuados **[IX-a1]** es la metalación de la halopiridina **[XXVIII]** con una base (tal como, por ejemplo, n-butillitio) en un disolvente (tal como, por ejemplo, éter dietílico o tetrahidrofurano) y posterior reacción con un éster de ácido borónico (tal como, por ejemplo, $B(i\text{-}PrO)_3$ o $B(OMe)_3$) y pinacol mediante procedimientos conocidos en la bibliografía (*Synthesis* **2004**, 4, 469-483 y la bibliografía que se describe en el mismo) (Esquema 13).

Esquema 13

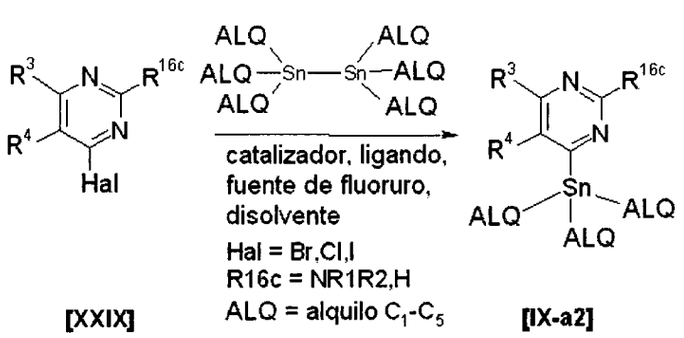


[XXVIII] **[IX-a1]**

De forma análoga, los compuestos del tipo **[IX-b]** se pueden sintetizar de acuerdo con procedimientos descritos en la bibliografía (documento de Patente WO 2011/042389) por reacción del precursor de haloheterociclo respectivo (reemplazo de Met^2 por Cl, Br, I en **[IX-b]**) con bispinacolatodiboro en presencia de un catalizador.

Los compuestos de fórmula **[IX-a2]** (en la que X^1 representa N) están disponibles en el mercado o se pueden producir mediante procedimientos de la bibliografía. Un procedimiento para la producción de los haloheterociclos adecuados **[IX-a2]** es la reacción de los haloheterociclos de fórmula **[XXIX]** con compuestos de hexaalquildiestaño (tal como, por ejemplo, 1,1,1,2,2,2-hexabutildiestaño) en presencia de un catalizador (tal como, por ejemplo, acetato de bis(trifenilfosfina)paladio(II)), si fuera necesaria, una fuente de iones fluoruro (tal como, por ejemplo, fluoruro de tetrabutilamonio) y un disolvente (tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano o éter dietílico) mediante procedimientos descritos en la bibliografía (documentos de Patente WO 2003/095455 o WO 2007/104538) (Esquema 14).

Esquema 14

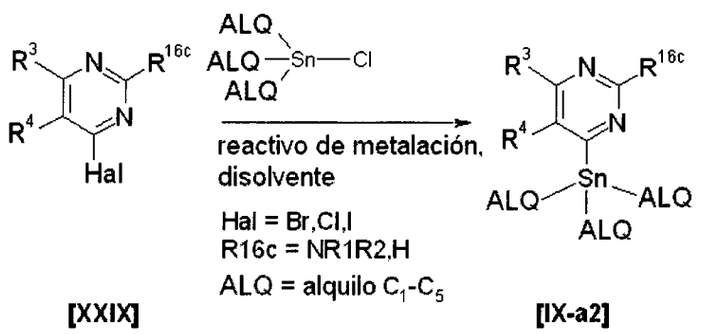


[XXIX] **[IX-a2]**

Como alternativa, los compuestos de fórmula **[IX-a2]** (en la que X^1

representa N) también se pueden preparar mediante otros procedimientos conocidos en la bibliografía. Un procedimiento para la producción de los haloheterociclos adecuados **[IX-a2]** es la metalación de la halopiridina **[XXIX]** usando un reactivo de metalación (un compuesto de alquillitio tal como, por ejemplo, n-butillitio o un reactivo de Grignard tal como, por ejemplo, cloruro de isopropilmagnesio) en un disolvente (tal como, por ejemplo, éter dietílico o tetrahidrofurano) y posterior reacción con un compuesto de trialquilestaño halógeno (tal como, por ejemplo, Bu_3SnCl) mediante procedimientos conocidos en la bibliografía (documento WO 2008/008747 o *Tetrahedron* **1994**, 275-284 y la bibliografía que se describe en el mismo) (Esquema 15).

Esquema 15



Los compuestos de fórmula **[XXVIII]** y **[XXIX]** están disponibles en el mercado o se pueden preparar, por ejemplo, por acilación de la amina correspondiente (en el caso de R^{16} = $-NH_2$) mediante procedimientos conocidos en la bibliografía (por ejemplo, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 543-548). Otro procedimiento para la preparación de los compuestos del tipo **[XXVIII]** y **[XXIX]** consiste en la halogenación de los correspondientes hidroxiheterociclos de forma análoga a los procedimientos de halogenación que se han indicado para la síntesis de los compuestos **[X-a1]** y **[X-b2]**.

En el acoplamiento de los halopirazoles **[IV]** con los heterociclos metalados de fórmula **[IX-a]** (en la que Met representa un éster de borato o ácido borónico tal como, por ejemplo, $B(OiPr)_3$ o $B(OH)_2$), la selección del disolvente, la base, la temperatura, los catalizadores y los ligandos añadidos, si fueran necesarios,

puede variar dependiendo del sustrato de éster de borato usado y comprende las posibles variaciones que se han descrito en la etapa **(V5)** para el acoplamiento C-C del compuesto de fórmula **[III]** con los sustratos de fórmula **[X-a]**.

En el acoplamiento de los halopirazoles **[IV]** con los heterociclos metalados de fórmula **[IX-a]** (en la que Met^1 representa un grupo que porta alquilestaño tal como, por ejemplo, $Sn(Bu)_3$), la selección de un catalizador, si fuera necesaria, una sal de haluro inorgánico u orgánico, si fuera necesario, un ligando, y un disolvente adecuado a temperaturas adecuadas puede variar dependiendo del sustrato de alquilestaño usado.

Como disolvente para la reacción de los compuestos de fórmula **[IX-a]**, se pueden usar todos los disolventes habituales inertes en las condiciones de reacción, tales como, por ejemplo, éteres cíclicos y acíclicos (éter dietílico, dimetoximetano, dietilenglicol dimetil éter, tetrahidrofurano, dioxano, éter diisopropílico, terc-butil metil éter), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno), amidas (por ejemplo, dimetilformamida, dimetil-acetamida, N-metilpirrolidona) y sulfóxidos (por ejemplo, dimetilsulfóxido) o la reacción se puede realizar en mezclas de dos o más de estos disolventes. El disolvente preferente es dimetilformamida.

Sales de haluro para la reacción de los compuestos de fórmula **[IX-a]** que se usan preferentemente en el procedimiento de acuerdo con la invención son, por ejemplo, haluros de cobre (por ejemplo, CuBr o CuI), haluros de cesio (CsF) y haluros de tetraalquilamonio (TBAF).

Las sales de haluro se usan preferentemente en el procedimiento de acuerdo con la invención en una proporción de un 1 a un 400 % en moles, en base al compuesto de estaño orgánico. Sin embargo, también se pueden usar mezclas de sales de haluro en proporciones de un 1-400 % en moles. La adición de una mezcla de yoduro de cobre y fluoruro de cesio en proporciones de un 1- 200 % en moles es particularmente preferente.

Como catalizadores para la reacción de los compuestos de fórmula **[IX-a]**

con los pirazoles halogenados de fórmula **[IV]** se pueden usar los mismos catalizadores que se describen posteriormente para la producción de los compuestos de fórmula **[I]**, por reacción de los compuestos de fórmulas **[III]** y **[X-a]** como se describe en la etapa V5.

La cantidad de catalizador, en base a los compuestos heteroaromáticos **[IX-a]** que portan el grupo saliente Met^1, es preferentemente de un 0,001 a un 0,5 % en moles y de forma particularmente preferente de un 0,01 a un 0,2 % en moles.

El catalizador puede contener ligandos que contienen fósforo o que contienen arsénico o se pueden añadir ligandos que contienen fósforo o que contienen arsénico por separado a la mezcla de reacción. Como ligandos que contienen fósforo, son adecuados preferentemente tri-n-alquilfosfanos, triarilfosfanos, dialquilaril-fosfanos, alquildiarilfosfanos y/o heteroarilfosfanos, tales como tripiridilfosfano y trifurilfosfano, en los que los tres sustituyentes en el fósforo pueden ser iguales o diferentes, pueden ser quirales o aquirales y en los que uno o más sustituyentes pueden unir los grupos de fósforo de varios fosfanos, pudiendo ser también una parte de esta unión un átomo metálico. Son particularmente preferentes los fosfanos tales como trifenilfosfano, tri-terc-butilfosfano y triciclohexil-fosfano. Como ligandos que contienen arsénico son adecuados, por ejemplo, tri-n-alquilarsanos y triarilarsanos, en los que los tres sustituyentes en el arsénico pueden ser iguales o diferentes.

La concentración total de ligandos, en base a los compuestos heteroaromáticos **[IX-a]** que portan el grupo saliente Met^1, es preferentemente hasta un 1 % en moles, de forma particularmente preferente de un 0,01 a un 0,5 % en moles.

Para realizar el procedimiento de acuerdo con la invención, se mezclan a conciencia ventajosamente los productos de partida, el disolvente, la base, la sal de haluro, el catalizador y, si fuera necesario, el ligando y se hacen reaccionar preferentemente a una temperatura de 0 °C-200 °C, de forma particularmente preferente a 60-150 °C. El tiempo de reacción varía dependiendo de la escala de

la reacción y de la temperatura de reacción, pero generalmente está entre unos pocos minutos y 48 horas. A diferencia de una reacción en un solo paso, la reacción también se puede realizar de modo que los diversos reactivos se dosifiquen de forma controlada en el curso de la reacción, para lo cual son posibles diferentes variantes de dosificación.

El procedimiento de acuerdo con la invención se realiza, por lo general, a presión normal. Sin embargo, también es posible operar a una presión aumentada o reducida. La reacción se realiza, por lo general, usando un gas envolvente tal como, por ejemplo, argón o nitrógeno.

La relación molar de reactantes del halopirazol **[IV]** con respecto al compuesto de organoestaño **[IX-a2]** es preferentemente de 0,9 a 2.

Después de completarse la reacción, el catalizador resultante en forma de sólido se retira por filtración, el producto en bruto se libera del disolvente o disolventes y a continuación se purifica mediante procedimientos conocidos por los expertos en la materia y apropiados para el producto en particular, por ejemplo mediante recristalización, destilación, sublimación, fusión por zonas, cristalización por fusión o cromatografía.

De forma análoga, estos procedimientos de síntesis también se pueden usar para la conversión de las halopirazolopirimidinas de fórmula **[XXXVII]** en los compuestos de fórmulas **[I-i]** y **[XXXIX]** como se muestra en el esquema 7.

Además, estos procedimientos de síntesis también se pueden usar para la conversión de las halopirazolopirimidinas de fórmula **[XXXVII]** en los compuestos de fórmula **[II-a]** como se muestra en el esquema 7.

Etapa (V5)

Una posibilidad para la síntesis de los compuestos de fórmula **[I]** y para la síntesis de los compuestos de fórmula **[XII]** se muestra en el Esquema 1.

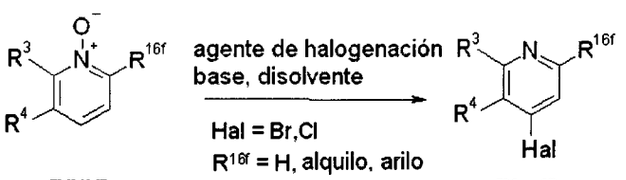
Los compuestos de fórmula **[I]** se pueden producir, por ejemplo, por acoplamiento de los ácidos pirazolborónicos **[III]** con los heterociclos de fórmula **[X-a]** (en la que Z^2 representa un grupo saliente tal como, por ejemplo, Cl o Br) en

presencia de un catalizador, una base y un disolvente adecuado a temperaturas adecuadas mediante procedimientos conocidos en la bibliografía (*Top. Curr. Chem.* **2002**, 219, 11; *Organomet. Chem.* **1999**, 28, 147 y la bibliografía citada en el mismo).

De forma similar, los compuestos de fórmula **[XII]** se pueden producir por acoplamiento de los ácidos pirazolborónicos **[III]** con los heterociclos de fórmula **[X-a]**.

Los compuestos de fórmula **[X-a]** (en la que X^1 representa C-H) están disponibles en el mercado o se pueden producir mediante procedimientos de la bibliografía (Esquema 16). Un procedimiento para la producción de los haloheterociclos adecuados **[X-a1]** es la reacción de N-óxidos de piridina con agentes de halogenación (por ejemplo, PCl_3, $POCl_3$, $SOCl_2$ o cloruro de metanosulfonilo) (véase *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 7, 1934-1937).

Esquema 16

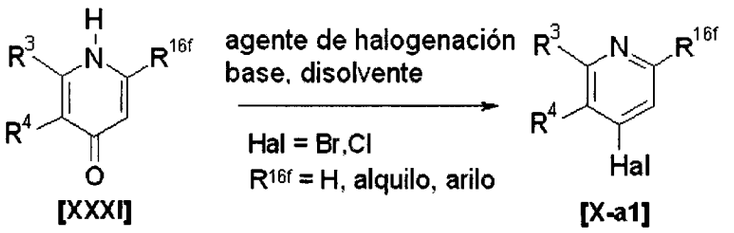


[XXX] **[X-a1]**

Los N-óxidos de piridina **[XXX]** se conocen o se pueden producir por oxidación de las correspondientes piridinas (por ejemplo, con H_2O_2, H_2O_2 + metiltrioxorenio, ácido m-cloroperoxibenzoico, dimetil-dioxirano o H_2O_2 + tetraquis(2,6-diclorofenil)porfirina manganeso) mediante procedimientos descritos en la bibliografía (*ARKIVOC* **2001** (i) 242-268 y las referencias contenidas en el mismo).

Un procedimiento adicional para la producción de haloheterociclos adecuados **[X-a1]** es la reacción de los compuestos de 4-hidroxipiridina **[XXXI]** con agentes de halogenación (por ejemplo, PCl_3, $POCl_3$) mediante procedimientos conocidos en la bibliografía (*Pol. J. Chem.* **1981**, 55, 4, 925 - 929) (Esquema 17).

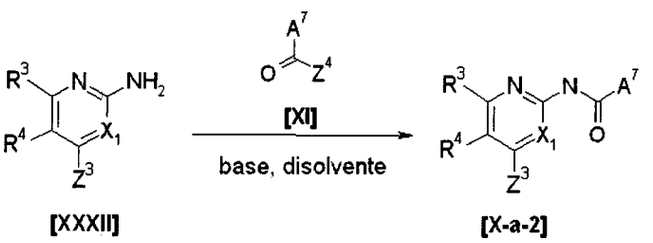
Esquema 17



Las hidroxipiridinas **[XXXI] son conocidas**.

Como alternativa, los compuestos de fórmula **[X-a]** (en la que X^1 representa C-H) están disponibles en el mercado o se pueden producir mediante procedimientos de la bibliografía (Esquema 18). Un procedimiento para la producción de haloheterociclos adecuados **[X-a-2]** es la reacción de aminoheterociclos de fórmula **[XXXII]** con cloruros de ácido en presencia de una base y un disolvente (*Synth. Commun.* **1997**, 27, 5, 861-870).

Esquema 18



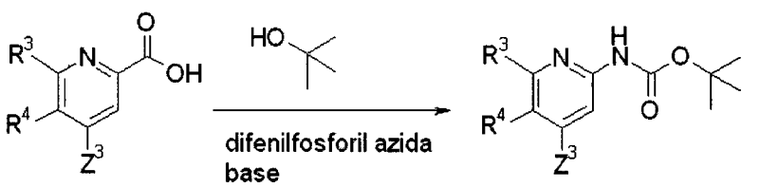
Los aminoheterociclos **[XXXII]** (en los que X^1 representa C-H) se conocen o se pueden producir por retirada del grupo protector N-BOC de los compuestos de fórmula **[X-b-1]** mediante procedimientos descritos en la bibliografía (*Aust. J. Chem.* **1982**, 35, 10, 2025-2034 y las referencias contenidas en el mismo).

Los aminoheterociclos **[XXXII]** (en los que X^1 representa N) se conocen o se pueden producir por halogenación de hidroxi compuestos (Z^3= -OH) mediante procedimientos descritos en la bibliografía (por ejemplo, después de *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 14, 4409-4424).

Los compuestos de fórmula **[X-b]** (en la que X^1 representa C-H) están disponibles en el mercado o se pueden producir mediante procedimientos de la bibliografía (Esquema 19). Un procedimiento para la producción de N-Boc-haloheterociclos adecuados **[X-b-1]** es la reacción de ácidos adecuados (por

ejemplo, ácido 4-bromo-picolínico) **[XXXIII]** con difenilfosforil azida y terc-butanol (*Aust. J. Chem.* **1982**, 35, 2025-2034, *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 15, 2761-2768 o documento de Patente US 5.112.837 A).

Esquema 19

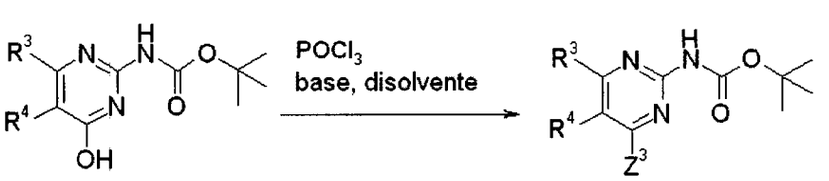


[XXXIII] **[X-b-1]**

Los ácidos carboxílicos **[XXXIII]** se conocen o se pueden producir a partir de precursores disponibles en el mercado mediante procedimientos descritos en la bibliografía (véase, por ejemplo, el documento de Patente EP-A 1 650 194), por ejemplo a partir del ácido piridin-2-carboxílico disponible en el mercado por reacción con cloruro de tionilo en dimetilformamida. Como alternativa, los compuestos de fórmula general **[XXXIII]** también se pueden producir por oxidación de derivados de 4-halo-2-metil-piridina disponibles en el mercado mediante procedimientos conocidos en la bibliografía (*Aust. J. Chem.* **1982**, 35, 2025-2034).

Los compuestos de fórmula **[X-b]** (en la que X^1 representa N) están disponibles en el mercado o se pueden producir mediante procedimientos de la bibliografía (Esquema 20). Un procedimiento para la producción de N-Boc-haloheterociclos adecuados **[X-b-2]** es la cloración de hidroxicompuestos (por ejemplo, (4-hidroxi-pirimidin-2-il)carbamato) con oxicloruro de fósforo (*Chem. Pharm. Bull.* **2003**, 51, 8, 975-977).

Esquema 20



[XXXIV] **[X-b-2]**

Los hidroxicompuestos **[XXXIV]** se conocen o se pueden producir a partir de precursores disponibles en el mercado mediante procedimientos descritos en la

bibliografía (*Chem. Pharm. Bull.* **2003**, 51, 8, 975-977).

Como disolvente para la síntesis de los compuestos de fórmulas **[I]** y **[XII]** se pueden usar todos los disolventes habituales inertes en las condiciones de reacción, tales como, por ejemplo, alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, etilenglicol, 1-butanol, 2-butanol, terc-butanol), éteres cíclicos y acíclicos (éter dietílico, dimetoximetano, dietilenglicol dimetil éter, tetrahidrofurano, dioxano, éter diisopropílico, terc-butil metil éter), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno), hidrocarburos (por ejemplo, hexano, iso-hexano, heptano, ciclohexano), cetonas (por ejemplo, acetona, etil metil cetona, iso-butil metil cetona), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo, propionitrilo, butironitrilo) y amidas (por ejemplo, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona) y agua o la reacción se puede realizar en mezclas de dos o más de estos disolventes. El disolvente preferente es dioxano.

Las bases que se usan preferentemente en el procedimiento de acuerdo con la invención son hidróxidos de metales alcalinos y alcalinotérreos, carbonatos de metales alcalinos y alcalinotérreos, hidrogenocarbonatos de metales alcalinos, acetatos de metales alcalinos y alcalinotérreos, alcoholatos de metales alcalinos y alcalinotérreos, y aminas primarias, secundarias y terciarias. Las bases preferentes son carbonatos de metales alcalinos tales como, por ejemplo, carbonato de cesio, carbonato sódico y carbonato potásico.

En el procedimiento de acuerdo con la invención, la base se usa preferentemente en una proporción de un 100 a un 1000 % en moles, en base al ácido borónico aromático. La proporción preferente es de un 600 a un 800 % en moles.

Como catalizadores, se pueden usar, por ejemplo, paladio metálico, compuestos de paladio y/o compuestos de níquel. Los catalizadores también se pueden aplicar sobre un soporte sólido, tal como carbón activado u óxido de aluminio. Son preferentes los catalizadores de paladio en los que el paladio está presente en el estado de oxidación (0) o (II), tales como tetraquis(trifenilfosfina)-

paladio, dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio, dicloruro de bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio, cetonatos de paladio, acetilacetonatos de paladio (tales como, por ejemplo, bisacetilacetonato de paladio), haluros de nitrilopaladio (tales como, por ejemplo, dicloruro de bis-(benzonitrilo)paladio, dicloruro de bis(acetonitrilo)-paladio), haluros de paladio ($PdCl_2$, Na_2PdCl_4, Na_2PdCl_6), haluros de alilpaladio, biscarboxilatos de paladio (tales como, por ejemplo, acetato de paladio-II) y ácido tetracloropaládico. Los catalizadores particularmente preferentes son tetraquis(trifenilfosfina)-paladio, dicloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio y dicloruro de bis-(difenilfosfino)ferrocenopaladio. El compuesto de paladio también se puede generar *in situ*, tal como, por ejemplo, acetato de paladio(II) a partir de cloruro de paladio(II) y acetato sódico.

La cantidad de catalizador, en base a los compuestos heteroaromáticos **[X-a]** y **[X-b]** que portan el grupo saliente Z^2, es preferentemente de un 0,001 a un 0,5 % en moles y de forma particularmente preferente de un 0,01 a un 0,2 % en moles.

El catalizador puede contener ligandos que contienen fósforo o se pueden añadir ligandos que contienen fósforo por separado a la mezcla de reacción. Son preferentemente adecuados como ligandos que contienen fósforo tri-n-alquilfosfanos, triarilfosfanos, dialquilarilfosfanos, alquildiarilfosfanos y/o heteroarilfosfanos, tales como tripiridilfosfano y trifurilfosfano, en los que los tres sustituyentes en el fósforo pueden ser iguales o diferentes y en los que uno o más sustituyentes puede unir los grupos de fósforo de varios fosfanos, en los que una parte de esta unión puede ser un átomo metálico. Son particularmente preferentes los fosfanos tales como trifenilfosfano, tri-terc-butilfosfano y triciclohexilfosfano.

La concentración total de los ligandos que contienen fósforo, en base a los compuestos heteroaromáticos **[X-a]** y **[X-b]** que portan el grupo saliente Z^3 es preferentemente de hasta un 1 % en moles, de forma particularmente preferente de un 0,01 a un 0,5 % en moles.

Para realizar el procedimiento de acuerdo con la invención, se mezclan la

conciencia de manera conveniente los productos de partida, el disolvente, la base, el catalizador y, si fuera apropiado, el ligando y se hacen reaccionar preferentemente la temperatura de 0 °C -200 °C, de forma particularmente preferente a 100-170 °C. El tiempo de reacción varía dependiendo de la escala de la reacción y de la temperatura de reacción, pero generalmente está entre unos pocos minutos y 48 horas. A diferencia de una reacción en un solo paso, la reacción también se puede realizar de modo que los diversos reactivos se dosifiquen de forma controlada en el curso de la reacción, siendo posibles diferentes variantes de dosificación.

La relación molar de reactantes de los compuestos heteroaromáticos **[X-a]** y **[X-b]** con respecto al compuesto de organoboro **[III]** es preferentemente de 0,9 a 1,5.

Los procedimientos de acuerdo con la invención se realizan por lo general a presión normal. Sin embargo, también es posible operar a una presión aumentada reducida. La reacción se realiza por lo general con el uso de un gas envolvente tal como, por ejemplo, argón o nitrógeno. Después de completarse la reacción, el catalizador resultante en forma de sólido se retira por filtración, el producto en bruto se libera del disolvente o disolventes y a continuación se purifica mediante procedimientos conocidos por los expertos en la materia y apropiados para el producto en particular, por ejemplo, mediante recristalización, destilación, sublimación, fusión por zonas, cristalización por fusión o cromatografía.

Etapa (V6)

Una posibilidad para la síntesis de los compuestos de fórmula **[I-a]** se muestra en el Esquema 1.

Se puede sintetizar un compuesto con la fórmula general **[I-a]**, de forma análoga a procedimientos que se describen en la bibliografía (véase, por ejemplo, el documento de Patente WO 2004/052880 y, por ejemplo, T.W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, **1999**, John Wiley & Sons, Inc.), mediante una reacción de acoplamiento de un compuesto con la correspondiente

fórmula general **[II]** con un sustrato de fórmula general **[XI]** (con Z^4 por ejemplo = Cl, Br, F o -OH) si fuera necesario en presencia de un secuestrador de ácido/base, en los que las definiciones de los restos R^3, R^4, R^6, Y, Q y X^1 en los esquemas anteriores corresponden con las definiciones que se han mencionado anteriormente.

Los haluros de ácido **[XI]** (Z^4 = Cl) o los correspondientes ácidos carboxílicos **[XI]** (Z^4 = OH) están disponibles en el mercado o se pueden preparar mediante procedimientos descritos en la bibliografía. Además, se puede preparar un sustrato con la fórmula general **[XI]**, con Z^4 = Cl, a partir del correspondiente ácido (Z^4 = OH) por cloración usando procedimientos conocidos en la bibliografía (R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, 2ª edición, **1999**, Wiley-VCH, página 1929 y siguientes y la bibliografía citada en el mismo).

Como disolvente, se pueden usar todos los disolventes habituales inertes en las condiciones de reacción, tales como, por ejemplo, éteres cíclicos y acíclicos (por ejemplo, éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono), hidrocarburos aromáticos halogenados (por ejemplo, clorobenceno, diclorobenceno) y nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo) o la reacción se puede realizar en mezclas de dos o más de estos disolventes. Los disolventes preferentes son tetrahidrofurano y diclorometano.

Se usa al menos un equivalente de un secuestrador de ácido / una base (por ejemplo, base de Hünig, trietilamina o secuestradores de ácido poliméricos disponibles en el mercado) con respecto al material de partida de fórmula general **[II]**. Si el material de partida es una sal, son necesarios al menos dos equivalentes del secuestrador de ácido.

La reacción se realiza habitualmente temperaturas de 0 °C - 100 °C y preferentemente a 20 °C - 30 °C, pero también se puede realizar a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción. El tiempo de reacción varía dependiendo de la escala de la reacción y de la temperatura de reacción, pero generalmente está

entre unos pocos minutos y 48 horas.

Para realizar el procedimiento **(V6)** de acuerdo con la invención para la producción de los compuestos de fórmula **[I-a]** se usan por lo general de 0,2 a 2 mol, preferentemente de 0,5 a 0,9 mol, de amino derivado de fórmula **[II]** por mol del haluro de ácido carboxílico de fórmula **[XI]**. El procesamiento se realiza por evaporación de los componentes volátiles al vacío y tratamiento del material en bruto con solución de metanol amoniacal (7 molar).

Después de completarse la reacción, los compuestos **[I-a]** se separan de la mezcla de reacción mediante una de las técnicas habituales de separación. Si fuera necesario, los compuestos se purifican por recristalización, destilación o cromatografía.

Como alternativa, también se puede sintetizar un compuesto de fórmula **[I-a]** a partir del correspondiente compuesto de fórmula **[II]** con un sustrato de fórmula **[XI]** con Z^4 = -OH en presencia de un reactivo de acoplamiento de forma análoga a procedimientos que se describen en la bibliografía (por ejemplo, *Tetrahedron* **2005**, 61, 10827-10852, y las referencias citadas en ese documento).

Son reactivos de acoplamiento adecuados, por ejemplo, reactivos de acoplamiento de péptidos (por ejemplo, N-(3-dimetil-aminopropil)-N'-etil-carbodiimida mezclada con 4-dimetilamino-piridina, N-(3-dimetilamino-propil)-N'-etil-carbodiimida mezclada con 1-hidroxi-benzotriazol, hexafluorofosfato de bromo-tripirrolidino-fosfonio, hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, etc.).

Si fuera necesario, se puede usar en la reacción una base, tal como, por ejemplo, trietilamina o base de Hünig.

Como disolvente, se pueden usar todos los disolventes habituales inertes en las condiciones de reacción, tales como, por ejemplo, alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, propanol), éteres cíclicos y acíclicos (por ejemplo, éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano,

cloroformo, tetracloruro de carbono), hidrocarburos aromáticos halogenados (por ejemplo, clorobenceno, diclorobenceno), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo) y amidas (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida) o la reacción se puede realizar en mezclas de dos o más de estos disolventes. El disolvente preferente es diclorometano.

La reacción se realiza normalmente a temperaturas de 0 °C - 100 °C y preferentemente a 0 °C - 30 °C, pero también se puede realizar a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción. El tiempo de reacción varía dependiendo de la escala de la reacción y de la temperatura de reacción, pero generalmente está entre unos pocos minutos y 48 horas.

Después de completarse la reacción, los compuestos **[I-a]** se separan de la mezcla de reacción mediante una de las técnicas habituales de separación. Si fuera necesario, los compuestos se purifican por recristalización, destilación o cromatografía.

De forma análoga, estos procedimientos de síntesis también se pueden usar para la conversión de las pirazolopirimidinas de fórmula **[II-a]** en los compuestos de fórmula **[I-l]** como se muestra en el esquema 7.

Además, estos procedimientos de síntesis también se pueden usar para la conversión de los sustratos de fórmulas **[I-j]** y **[XL]** en los compuestos de fórmulas **[I-k]** y **[XLI]** respectivamente, como se muestra en el esquema 7.

Etapa (V7)

Una posibilidad para la síntesis de los compuestos de fórmula **[XIV]** se muestra en el Esquema 2.

Los compuestos de fórmula general **[XIV]** (en la que Z^5 representa Oalquilo e Y representa oxígeno) se pueden obtener, de acuerdo con procedimientos conocidos en la bibliografía (documentos US3950381 y US4613610), haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general **[XIII]** con un dialquiléster de ácido carbónico tal como carbonato de dietilo en presencia de una base (por ejemplo, hidruro sódico o terc-butanolato potásico). Se usa opcionalmente un disolvente.

Disolventes habituales incluyen alcoholes (por ejemplo, etanol), éteres (por ejemplo, THF), amidas (DMF o NMP) e hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, tolueno, benceno), o se pueden emplear las mezclas de los disolventes respectivos. La temperatura de reacción puede variar de la temperatura ambiente al punto de ebullición de la mezcla de reacción. El tiempo de reacción varía dependiendo de la escala de la reacción y de la temperatura de reacción, pero está generalmente en un par de minutos y 48 horas.

De forma análoga, se pueden obtener los β-oxoditioésteres de fórmula general **[XIV]** (en la que Z^5 representa Salquilo e Y representa azufre), de acuerdo con procedimientos conocidos en la bibliografía (*Tetrahedron Letters* **2007**, 48, 8376-8378), por condensación de la cetona **[XIII]** con tritiocarbonato de (S,S)-dimetilo.

Después de que la reacción haya finalizado, los compuestos **[XIV]** se retiran de la mezcla de reacción usando una de las técnicas habituales de separación. Si fuera necesario, los compuestos se purifican por recristalización, destilación o cromatografía o, si fuera apropiado, también se pueden usar en la siguiente etapa sin purificación previa.

Los compuestos de fórmula general **[XIII]** están disponibles en el mercado o se pueden sintetizar de acuerdo con procedimientos de síntesis conocidos (Jerry March *Advanced Organic Chemistry*, 4ª edición, Wiley, **1991**, página 539 y siguientes y las referencias citadas en las mismas).

Etapa (V8)

Una posibilidad para la síntesis de los compuestos de fórmula **[VII]** se muestra en el Esquema 2.

Los compuestos de fórmula general **[VII]** se pueden obtener, de acuerdo con procedimientos conocidos en la bibliografía (documento EP1119567, *Heterociclic Communications* **2006**, 12, 3-4, 225 - 228 y J. *Chem. Res.* Miniprint, **1996** , 3, 785 - 794), haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general **[XIV]** con hidrazina o una forma hidratada de la misma. Se pueden usar disolventes

inertes tales como éteres cíclicos o acíclicos (por ejemplo, éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano), y alcoholes (por ejemplo, metanol o etanol). La reacción se puede realizar en mezclas de dos o más de estos disolventes. Si se desea, se puede usar una base, por ejemplo, trietilamina. La temperatura de reacción puede variar de 10 °C a 50 °C pero es preferente la temperatura ambiente. El tiempo de reacción varía dependiendo de la escala de la reacción y de la temperatura de reacción, pero está generalmente entre un par de minutos y 48 horas. La reacción se puede realizar en un aparato de microondas (por ejemplo, CEM Explorer) a temperatura elevada, lo que puede acortar el tiempo de reacción. Después de que la reacción haya finalizado, los compuestos **[VII]** se retiran de la mezcla de reacción usando una de las técnicas de separación habituales. Si fuera necesario, los compuestos se purifican por recristalización, destilación o cromatografía.

De forma análoga, los compuestos de fórmula general **[XXVII]** se pueden obtener por reacción del cetoéster o cetotioéster **[XIV]** con hidroxihidrazinas, de acuerdo con procedimientos conocidos en la bibliografía (*Tetrahedron* **1998**, 54, 32, 9393-9400).

Se puede usar el mismo procedimiento para la síntesis de los compuestos de fórmula general **[VII-a]** partiendo de **[XVI]** o de **[XVIII]**, así como para la conversión de los compuestos de ditietano de fórmula general **[XX]** en el compuesto de fórmula **[XXI]** (esquema 3), de acuerdo con procedimientos descritos en la bibliografía (documentos US6342608 y WO2010 / 070060).

Etapa (V9)

Una posibilidad para la síntesis de los compuestos de ditietano de fórmula **[XVI]** se muestra en el Esquema 2.

Los compuestos de fórmula general **[XVI]** se pueden obtener, de acuerdo con procedimientos conocidos en la bibliografía (*Chem. Ber.* **1985**, 118, 7, 2852-2857), haciendo reaccionar un ditioácido de fórmula general **[XV]** con dibromometano o diyodometano en un disolvente (por ejemplo, etanol) y en

presencia de una base (hidróxido potásico). Los ditioácidos requeridos **[XV]** se pueden obtener por reacción de metilcetonas **[XIII]** con disulfuro de carbono en presencia de una base (por ejemplo, hidruro sódico o terc-butóxido potásico) y un disolvente inerte (por ejemplo, dimetilformamida o benceno), de acuerdo con procedimientos conocidos en la bibliografía (documento de Patente WO2009 / 135944 y *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 23, 3703-3706).

Etapa (V10)

Una posibilidad para la síntesis de los compuestos de fórmula **[XVIII]** se muestra en el Esquema 2.

Los ditioésteres **[XVIII]** se pueden preparar por tratamiento de los ditiocetales **[XVII]** con un ácido de Lewis, por ejemplo, BF_3*eterato en presencia de disulfuro de hidrógeno como se describe, por ejemplo, en *Synthetic Communications* **1999**, 29, 5, 791 - 798.

Los compuestos de fórmula general **[XVII]** se pueden sintetizar de acuerdo con procedimientos de síntesis conocidos (por ejemplo, en *Synlett* **2008**, 15, 2331-2333 y *Tetrahedron* **2010**, 66, 15, 2843-2854) por tratamiento de las metilcetonas **[XIII]** con disulfuro de carbono y yoduro de metilo en presencia de una base (por ejemplo, terc-butóxido potásico o metanolato sódico) y un disolvente (por ejemplo, dimetilformamida, benceno o tetrahidrofurano o una mezcla de los mismos).

Etapa (V11)

Una posibilidad para la síntesis de los compuestos de fórmula **[XX]** se muestra en el Esquema 3.

Los compuestos de fórmula general **[XX]** se pueden sintetizar de acuerdo con procedimientos de síntesis conocidos (por ejemplo, los documentos de Patente WO2010 / 070060 y US6342608) por tratamiento de las cetonas **[XIX]** con disulfuro de carbono y dibromometano en presencia de una base (por ejemplo, carbonato potásico o terc-butóxido potásico) y un disolvente inerte (dimetilsulfóxido o tetrahidrofurano).

Etapa (V12)

Una posibilidad para la síntesis de los compuestos de fórmula **[I-c]** se muestra en el Esquema 3.

Los compuestos de fórmula **[I-c]** se pueden preparar por tratamiento del mercaptopirazol de fórmula **[XXI]** con una halogenocetona **[XXII]** en las condiciones que se usan en la metodología del estado de la técnica (por ejemplo, en el documento WO2010 / 070060) usando un disolvente adecuado (por ejemplo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, metanol, etanol, isopropanol, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido y similares), a temperaturas que varían de 20 °C a la temperatura de reflujo y durante un período de tiempo que varía de 30 minutos a aproximadamente 48 horas.

Etapa (V13)

Una posibilidad para la síntesis de los compuestos de fórmula **[I-e]** se muestra en el Esquema 3.

Los compuestos de fórmula **[I-e]** se pueden obtener por oxidación de los mercaptopirazoles **[I-b]** mediante procedimientos conocidos en la bibliografía (documentos de Patente WO2010 / 070060 y US6103667) usando un oxidante adecuado (por ejemplo, ácido m-cloroperbenzoico, metaperyodato sódico sobre gel de sílice o peróxido de hidrógeno) y un disolvente (por ejemplo, diclorometano, 1,2-dicloro-etano).

Etapa (V14)

Una posibilidad para la síntesis de los compuestos de fórmula **[I-f]** se muestra en el Esquema 3.

Se deshidrata un compuesto de fórmula **[I-c]** usando condiciones que se describen en la bibliografía (documento WO2010 / 070060 y R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, 2ª edición, **1999**, Wiley-VCH, página 291 y siguientes y la bibliografía citada en las mismas) y se obtiene un compuesto de fórmula **[I-f]**. Por ejemplo, la eliminación se puede realizar por transformación del grupo hidroxi en un grupo saliente usando un reactivo de activación (por

ejemplo, anhídrido trifluoroacético, cloruro de metanosulfonilo, oxicloruro de fósforo) y una base (por ejemplo, piridina, trietilamina, diisopropiletilamina).

Etapa (V15)

Una posibilidad para la síntesis de los compuestos de fórmula **[I-f]** se muestra en el Esquema 3.

Un sulfóxido de fórmula **[I-e]** puede experimentar una transposición de Pummerer seguida de eliminación, proporcionando respectivamente un compuesto de fórmula **[I-f]**, mediante el uso procedimientos descritos en la bibliografía (*Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 651-655 o *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, 38, 5, 1258-1265).

Etapa (V16)

Una posibilidad para la síntesis de los compuestos de fórmula **[XXIV-a]** se muestra en el Esquema 4.

Un compuesto de fórmula **[XII-a]** se oxida a un compuesto de fórmula **[XXIV]** por tratamiento con un oxidante (por ejemplo, peróxido de hidrógeno, ácido m-cloroperbenzoico) en un disolvente adecuado (por ejemplo, diclorometano, acetona, ácido acético, tetrahidrofurano) de acuerdo con procedimientos conocidos en la bibliografía (documento de Patente US6423713). La reacción se puede realizar a temperaturas que varían de 0 °C a la temperatura de reflujo y durante un período de tiempo de 30 min a aproximadamente 48 horas.

Etapa (V17)

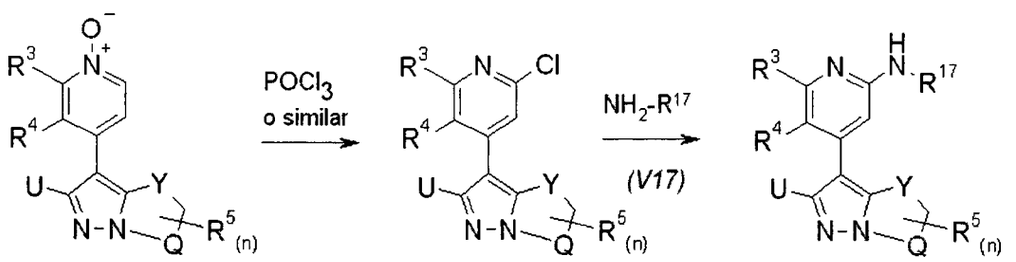
Una posibilidad para la síntesis de los compuestos de fórmula **[XXV]** se muestra en el Esquema 4.

Los compuestos de N-óxido de fórmula **[XXIV]** se convierten en aminopiridinas de fórmula **[XXV]** por tratamiento con una especie electrófila adecuada (tal como oxicloruro de fósforo, anhídrido de tosilo, hexafluorofosfato de bromo-tris(1-pirrolidinil)fosfonio) en presencia o seguido del tratamiento con un nucleófilo adecuado R^{17}-NH_2 (por ejemplo, terc-butilamina, alilamina, bencilamina) de acuerdo con procedimientos conocidos en la bibliografía (*Org. Lett.* **2010**, 12,

22, 5254-5257 o el documento WO 2010/10154). Se puede usar opcionalmente una base adecuada (por ejemplo, diisopropiletilamina o trietilamina).

Como alternativa, se pueden aislar los compuestos intermedios de activación (por ejemplo, mediante $POCl_3$) tales como **[XXVIII]** y se pueden hacer reaccionar con aminas nucleófilas R^{17}-NH_2 en una reacción separada para obtener los compuestos de fórmula **[XXV]**, como se describe en procedimientos de la bibliografía (documentos EP1402900 y US2010 / 168185) (esquema 15).

Esquema 15



[XXIV] **[XXVIII]** **[XXV]**

Etapa (V18)

Un compuesto de fórmula **[XXV]** en la que R^{17} representa un grupo protector adecuado se puede transformar en un compuesto de fórmula general **[II]** de acuerdo con procedimientos descritos en la bibliografía (documentos de Patente WO2010 / 10154 o US2010 / 168185), por ejemplo, por tratamiento con ácidos (ácido trifluoroacético, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico). Como alternativa, se puede realizar la escisión en condiciones reductoras (por ejemplo, con formiato amónico usando un catalizador como se describe en el documento de Patente EP1787991 o con etanol-agua usando el catalizador de Wilkinson $Rh(PPh_3)_3Cl$ (como se describe en el documento de Patente US2005 / 245530)).

Etapa (V19)

Se puede convertir un N-óxido de fórmula **[XXIV]** en un compuesto de fórmula **[I-g]** usando un reactivo de activación (tal como cloruro de oxalilo) en presencia de una carboxamida **[XXVI]** como se describe en la bibliografía (*Org. Lett.* **2006**, 8, 9, 1929-1932).

Etapa (V20)

Los compuestos de fórmula general **[I-h]** en la que R^{2b} representa $C(O)OR^{7*}$, $C(O)SR^{7*}$, $C(S)OR^{7*}$, $C(O)R^{7*}$ o $C(S)R^{7*}$ (aminopiridinas bisaciladas simétrica o asimétricamente) se pueden producir directamente mediante el procedimiento (V6) mencionado anteriormente a partir de los compuestos de fórmula general **[I-g]** (aminopiridinas monoaciladas), por reacción con haluros de ácido de fórmula **[XI]** (Z^4 = por ejemplo Cl, F).

Etapa (V21)

Los compuestos de fórmula **[VI-b]** se pueden sintetizar además de forma análoga a los procedimientos que se describen en la bibliografía (Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1-28 y *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12 1357-1366), por ejemplo, por ciclación de hidroxi compuestos del tipo **[XXVII]** en presencia de un fosfano (por ejemplo, trifenilfosfano) y un azodicarboxilato (por ejemplo, azodicarboxilato de dietilo) y un disolvente (por ejemplo, THF). Como alternativa, está ciclación también se puede realizar por tratamiento del compuesto de hidroxipirazol en condiciones de deshidratación (por ejemplo, calentamiento en presencia de ácido fosfórico como se describe en *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12 1357-1366) o por activación (por ejemplo, usando Toluolcloruro de sulfonilo y una base como se describe en *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 16, 1949-1951).

Etapa (V22)

Una posibilidad para la síntesis de los compuestos de fórmula **[XXXVIII]** se muestra en el Esquema 7.

Los compuestos de fórmula general **[XXXVIII]** se pueden obtener, de acuerdo con procedimientos conocidos en la bibliografía, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general **[XXXV]** con un 1,1,3,3-tetraalcoxipropano sustituido (documentos EP531901, WO2006128692) o una propan-1,3-diona sustituida (documento WO201125951). La reacción se realiza habitualmente en un disolvente tal como ácido acético. La temperatura de reacción puede variar de la temperatura ambiente al punto de ebullición de la mezcla de reacción, pero está

habitualmente en el intervalo de 90-110 °C. El tiempo de reacción varía dependiendo de la escala de la reacción y de la temperatura de reacción, pero está generalmente entre 1 y 48 horas.

Compuestos del tipo **[XXXV]** que se requieren para la reacción están disponibles en el mercado o se pueden producir mediante procedimientos de la bibliografía (WO200568473) a partir de 3-oxo-3-arilpropanonitrilo por reacción con hidrazina.

De forma análoga, estos procedimientos de síntesis también se pueden usar para la conversión de los pirazoles halogenados de fórmula **[XXXVI]** en los compuestos de fórmula **[XXXVII]**.

Además, estos procedimientos de síntesis también se pueden usar para la conversión de los pirazoles trisustituidos de fórmula **[XLII]** en los compuestos de fórmula **[I-p]** como se muestra en el esquema 8.

Después de que la reacción haya finalizado, los compuestos **[XXXVIII]**, **[XXXVII]** y **[I-p]** se retiran de la mezcla de reacción usando una de las técnicas de separación habituales. Si fuera necesario, los compuestos se purifican por recristalización, destilación o cromatografía o, si fuera apropiado, también se pueden usar en la siguiente etapa sin purificación previa.

Etapa (V23)

Una posibilidad para la síntesis de los compuestos de fórmula **[I-j]** se muestra en el Esquema 7.

Los compuestos de fórmula **[I-j]** se pueden obtener por reducción de la pirazolopirimidina de fórmula general **[I-i]** mediante procedimientos conocidos en la bibliografía (documentos WO200638734, EP531901, Bioorganic and Medicinal Chemistry, **2010** , 18, 8501). La reducción se realiza de manera convencional, incluyendo reducción química y reducción catalítica.

Son agentes reductores adecuados para su uso en la reducción química hidruros (por ejemplo, borohidruro sódico, borohidruro de litio, diborano, cianoborohidruro sódico, hidruro de litio y aluminio) o una combinación de un metal (por ejemplo, estaño, cinc, hierro) o un compuesto metálico (por ejemplo, acetato

de cromo) y un ácido orgánico o inorgánico (por ejemplo, ácido acético, ácido fórmico, ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético).

Son catalizadores adecuados para su uso en la reducción catalítica los convencionales tales como catalizadores de paladio (por ejemplo, paladio sobre carbono, óxido de paladio, negro de paladio), catalizadores de níquel (por ejemplo, níquel Raney), catalizadores de platino (por ejemplo, óxido de platino) y similares.

La reacción se realiza habitualmente en un disolvente tal como alcohol (por ejemplo, etanol, metanol), tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, una mezcla de los mismos o cualquier otro disolvente que no afecte adversamente a la reacción.

La temperatura de reacción puede variar de la temperatura ambiente al punto de ebullición de la mezcla de reacción, pero está habitualmente en el intervalo de 20-60 °C. El tiempo de reacción varía dependiendo de la escala de la reacción y de la temperatura de reacción, pero está generalmente entre 1 y 48 horas.

De forma análoga, estos procedimientos de síntesis también se pueden usar para la conversión de las pirazolopirimidinas de fórmula **[XXXIX]** en los compuestos de fórmula **[XL]**.

Además, estos procedimientos de síntesis también se pueden usar para la conversión de las pirazolopirimidinas de fórmula **[II-a]** en los compuestos de fórmula **[II-b]**.

Como alternativa, estos procedimientos de síntesis también se pueden usar para la conversión de las pirazolopirimidinas de fórmula **[I-l]** en los compuestos de fórmula **[I-m]**.

Después de que la reacción haya finalizado, los compuestos **[I-j]**, **[XL]**, **[II-b]** y **[I-m]** se retiran de la mezcla de reacción usando una de las técnicas de separación habituales. Si fuera necesario, los compuestos se purifican por recristalización, destilación o cromatografía o, si fuera apropiado, también se pueden usar en la siguiente etapa sin purificación previa.

Etapa (V24)

Una posibilidad para la síntesis de los compuestos de fórmula **[I-k]** se muestra en el Esquema 7.

Los compuestos de fórmula general **[I-k]** se pueden obtener por alquilación, acilación o por reacción con cloruro de sulfonilo, cloruro de carbamoílo, o isocianato, de los compuestos de fórmula general **[I-j]**.

La alquilación se puede realizar con un agente de alquilación de fórmula R^5-LG^1 (en la que LG^1 es un grupo saliente tal como halógeno, triflato, mesilato) en presencia de una base. Son adecuados para su uso como disolvente todos los disolventes habituales que son inertes en las condiciones de reacción, tales como éteres cíclicos y acíclicos (por ejemplo, éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono), hidrocarburos aromáticos halogenados (por ejemplo, clorobenceno, diclorobenceno), amidas (por ejemplo, N,N-dimetilformamida) y nitrilos (por ejemplo acetonitrilo) o la reacción se puede realizar en mezclas de dos o más de estos disolventes. Los disolventes preferentes son N,N-dimetilformamida y acetonitrilo.

Se emplea al menos un equivalente de base (por ejemplo, carbonato de cesio o hidruro sódico), en base al material de partida de fórmula general **[I-j]**.

La temperatura de reacción puede variar de la temperatura ambiente al punto de ebullición de la mezcla de reacción. El tiempo de reacción varía dependiendo de la escala de la reacción y de la temperatura de reacción, pero está generalmente entre un par de minutos y 48 horas.

La acilación se realiza en presencia de un agente de acilación tal como $R^9C(O)Cl$ en presencia de un secuestrador de ácido/base.

Son adecuados para su uso como disolvente todos los disolventes habituales que son inertes en las condiciones de reacción, tales como, por ejemplo, éteres cíclicos y acíclicos (por ejemplo, éter dietílico, tetrahidrofurano,

dioxano), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono), hidrocarburos aromáticos halogenados (por ejemplo, clorobenceno, diclorobenceno) y nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), o la reacción se puede realizar en mezclas de dos o más de estos disolventes. Los disolventes preferentes son tetrahidrofurano y diclorometano.

Se emplea al menos un equivalente de un secuestrador de ácido / una base (por ejemplo, base de Hünig, trietilamina o secuestradores de ácido poliméricos disponibles en el mercado), en base al material de partida de fórmula general **[I-j]**. Si el material de partida es una sal, se requieren al menos dos equivalentes del secuestrador de ácido.

La reacción se realiza habitualmente a temperaturas de 0 °C - 100 °C y preferentemente a 20 °C - 30 °C, pero también se puede realizar a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción. El tiempo de reacción varía dependiendo de la escala de la reacción y de la temperatura de reacción, pero está generalmente entre un par de minutos y 48 horas.

Como alternativa, el compuesto de fórmula general **[I-j]** se puede someter a un reactante de fórmula general LG-C(O)NR^9R^{10}, LG-C(O)OR^9, LG-$S(O)_2R^9$, LG-$S(O)_2NR^9R^{10}$, R^9N=C=O o R^9N=C=S, en la que LG es un grupo saliente, en condiciones similares a las que se han descrito anteriormente para la reacción de acetilación para proporcionar el compuesto de fórmula general **[I-k]**.

Si R^5 contiene una función carbonilo, se puede someter a tionación en presencia de un agente de tionación como, por ejemplo, azufre (S), ácido sulfhídrico (H_2S), sulfuro sódico (Na_2S), hidrogenosulfuro sódico (NaHS), trisulfuro de boro (B_2S_3), sulfuro de bis (dietilaluminio) ($(AlEt_2)_2S$), sulfuro de amonio ($(NH_4)_2S$), pentasulfuro de fósforo (P_2S_5), reactivo de Lawesson (2,4-disulfuro de 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,2,3,4-ditiadifosfetano) o un agente de tionación soportado sobre un polímero tal como se describe en J. Chem. Soc. Perkin 1, (2001), 358.

De forma análoga, estos procedimientos de síntesis también se pueden

usar para la conversión de los pirazoles bicíclicos de fórmula **[XL]** en los compuestos de fórmula **[XLI]**.

Además, estos procedimientos de síntesis también se pueden usar para la conversión de los pirazoles bicíclicos de fórmula **[I-t]** en los compuestos de fórmula **[I-u]** como se muestra en el esquema 10.

Como alternativa, estos procedimientos de síntesis también se pueden usar para la conversión de los pirazoles bicíclicos de fórmula **[L]** en los compuestos de fórmula **[LI]** como se muestra en el esquema 10.

Después de que la reacción haya finalizado, los compuestos **[I-k]**, **[I-u]**, **[XLI]** y **[LI]** se retiran de la mezcla de reacción usando una de las técnicas de separación habituales. Si fuera necesario, los compuestos se purifican por recristalización, destilación o cromatografía o, si fuera apropiado, también se pueden usar en la siguiente etapa sin purificación previa.

Etapa (V25)

Una posibilidad para la síntesis de los compuestos de fórmula **[I-q]** se muestra en el Esquema 8.

Los compuestos de fórmula general **[I-q]** se pueden obtener, de acuerdo con procedimientos conocidos en la bibliografía (por ejemplo, como se escribe los documentos de Patente US5232939, WO2007129195) por alquilación de un compuesto de fórmula general **[XLII]** con un compuesto de fórmula **[XLIII]** en la que Z^3 es un grupo saliente (por ejemplo, cloro, bromo, tosilato o mesilato) y posterior ciclación mediada por la desprotección de la cetona o el aldehído.

La alquilación se realiza en presencia de una base, la naturaleza de la cual no es crítica. Ejemplos de bases adecuadas incluyen hidruros (por ejemplo, hidruro sódico), carbonatos (por ejemplo, carbonato sódico, potásico, o de cesio) y bases orgánicas (por ejemplo, trietilamina).

Son adecuados para su uso como disolvente todos los disolventes habituales que son inertes en las condiciones de reacción, tales como, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, tolueno, xileno), hidrocarburos

halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo), amidas (por ejemplo, *N*,*N*-dimetilformamida) y nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), o la reacción se puede realizar en mezclas de dos o más de estos disolventes.

La temperatura de reacción puede variar de la temperatura ambiente al punto de ebullición de la mezcla de reacción, pero está habitualmente en el intervalo de 20-80 °C. El tiempo de reacción varía dependiendo de la escala de la reacción y de la temperatura de reacción, pero está generalmente entre 1 y 48 horas.

Después de que la reacción haya finalizado, el compuesto intermedio de aminopirazol se retira de la mezcla de reacción usando una de las técnicas de separación habituales. Si fuera necesario, el compuesto se purifica por recristalización, destilación o cromatografía o, si fuera apropiado, también se pueden usar en la siguiente etapa sin purificación previa.

El compuesto de fórmula **[XLIII]** en la que Z^3 es un grupo saliente está disponible en el mercado o se puede producir mediante procedimientos de la bibliografía, por ejemplo, por reacción de un alquilviniléter con un agente de bromación y un alcohol (como se describe en Tetrahedron Letters, 1972, 4055; y en el documento de Patente US2433890).

La posterior reacción de cierre de anillo se puede realizar por adición de al menos una cantidad catalítica de un ácido adecuado como, por ejemplo, un ácido sulfónico orgánico (por ejemplo, ácido p-toluenosulfónico) o un ácido mineral (por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico), pero se realiza generalmente con ácido clorhídrico en dioxano. La cantidad de ácido puede variar ampliamente desde una cantidad catalítica hasta un gran exceso.

Son adecuados para su uso como disolvente todos los disolventes habituales que son inertes en las condiciones de reacción, tales como, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, tolueno, xileno), alcoholes (por ejemplo, etanol, metanol), éteres (por ejemplo, dioxano, tetrahidrofurano) o la reacción se puede realizar en mezclas de dos o más de estos disolventes.

La temperatura de reacción puede variar de la temperatura ambiente al punto de ebullición de la mezcla de reacción. El tiempo de reacción varía dependiendo de la escala de la reacción y de la temperatura de reacción, pero está generalmente entre 1 y 48 horas.

Después de que la reacción haya finalizado, los compuestos **[I-q]** se retiran de la mezcla de reacción usando una de las técnicas de separación habituales. Si fuera necesario, los compuestos se purifican por recristalización, destilación o cromatografía o, si fuera apropiado, también se pueden usar en la siguiente etapa sin purificación previa.

Los compuestos del tipo **[XLII]**, que se requieren para la reacción, se pueden preparar, por ejemplo, a partir de la cetona **[XIX]** como se describe en el esquema 9.

Etapa (V26)

Una posibilidad para la síntesis de los compuestos de fórmula **[I-r]** se muestra en el Esquema 8.

Los compuestos de fórmula general **[I-r]** se pueden obtener, de acuerdo con procedimientos conocidos en la bibliografía (por ejemplo, como se describe en los documentos WO2002072576, WO2007129195) por alquilación de un compuesto de fórmula general **[XLII]** con un compuesto de fórmula **[XLIV]** en la que Z^3 es un grupo saliente (por ejemplo, cloro, bromo, tosilato o mesilato) y posterior ciclación.

La alquilación se realiza en presencia de una base, la naturaleza de la cual no es crítica. Ejemplos de bases adecuadas incluyen hidruros (por ejemplo, hidruro sódico), carbonatos (por ejemplo, carbonato sódico, potásico, o de cesio) y bases orgánicas (por ejemplo, trietilamina).

Son adecuados para su uso como disolvente todos los disolventes habituales que son inertes en las condiciones de reacción, tales como, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, tolueno, xileno), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo), amidas (por ejemplo, *N,N*-

dimetilformamida) y nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), o la reacción se puede realizar en mezclas de dos o más de estos disolventes.

La temperatura de reacción puede variar de la temperatura ambiente al punto de ebullición de la mezcla de reacción, pero está habitualmente en el intervalo de 20-80 °C. El tiempo de reacción varía dependiendo de la escala de la reacción y de la temperatura de reacción, pero está generalmente entre 1 y 48 horas.

Después de que la reacción haya finalizado, el compuesto intermedio de aminopirazol se retira de la mezcla de reacción usando una de las técnicas de separación habituales. Si fuera necesario, el compuesto se purifica por recristalización, destilación o cromatografía o, si fuera apropiado, también se pueden usar en la siguiente etapa sin purificación previa.

El compuesto de fórmula **[XLIV]** en la que Z^3 es un grupo saliente está disponible en el mercado o se puede producir mediante procedimientos de la bibliografía, por ejemplo por esterificación del correspondiente ácido carboxílico (como se describe en European Journal of Organic Chemistry, 1999, 11, 2909).

La posterior reacción de cierre de anillo se puede realizar usando una base como, por ejemplo, etilato sódico en etanol (como se describe en el documento de Patente EP531901).

Como alternativa, la ciclación se puede realizar usando un agente de acoplamiento (como, por ejemplo, hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio) en presencia de una base (tal como, por ejemplo, base de Hünig) en un disolvente (tal como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida) sobre el aminoácido obtenido por saponificación del éster intermedio como se describe en el documento de Patente WO2007129195.

Después de que la reacción haya finalizado, los compuestos **[I-r]** se retiran de la mezcla de reacción usando una de las técnicas de separación habituales. Si fuera necesario, los compuestos se purifican por recristalización, destilación o cromatografía o, si fuera apropiado, también se pueden usar en la siguiente etapa

sin purificación previa.

Etapa (V27)

Una posibilidad para la síntesis de los compuestos de fórmula **[I-r]** se muestra en el Esquema 8.

Los compuestos de fórmula **[I-s]** se pueden obtener por reducción de los sustratos de fórmula general **[I-r]** mediante procedimientos conocidos en la bibliografía (documentos de Patente US5356897, US5173485, y Journal of Organic Chemistry, 1984, 49, 1964).

Son agentes reductores adecuados para su uso en la reducción química, por ejemplo, hidruros (por ejemplo, borohidruro sódico, borohidruro de litio, diborano, cianoborohidruro sódico, hidruro de litio y aluminio).

La reacción se realiza habitualmente en un disolvente tal como un alcohol (por ejemplo, etanol, metanol), tetrahidrofurano, éter dietílico, una mezcla de los mismos o cualquier otro disolvente que no afecte adversamente a la reacción.

La temperatura de reacción puede variar de la temperatura ambiente al punto de ebullición de la mezcla de reacción. El tiempo de reacción varía dependiendo de la escala de la reacción y de la temperatura de reacción, pero está generalmente entre 1 y 48 horas.

Después de que la reacción haya finalizado, los compuestos **[I-r]** se retiran de la mezcla de reacción usando una de las técnicas de separación habituales. Si fuera necesario, los compuestos se purifican por recristalización, destilación o cromatografía o, si fuera apropiado, también se pueden usar en la siguiente etapa sin purificación previa.

Etapa (V28)

Una posibilidad para la síntesis de los compuestos de fórmula **[XLVI]** se muestra en el Esquema 9.

Las bromocetonas de fórmula **[XLVI]** se pueden producir mediante procedimientos de la bibliografía. Un procedimiento es, por ejemplo, la formación de las correspondientes cetonas **[XIX]** (por ejemplo, como se describe en los

documentos de Patente EP1140916, WO20066137658, WO2005105814) por reacción con un agente de bromación (tal como bromo o N-bromosuccinimida) en ácido acético, disolventes halogenados (diclorometano o cloroformo) o N,N-dimetilformamida. La reacción se puede realizar a temperaturas entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.

Etapa (V29)

Una posibilidad para la síntesis de los compuestos de fórmula **[XLII]** se muestra en el Esquema 9.

El aminopirazol de fórmula **[XLII]** se puede obtener (por ejemplo, como se describe en los documentos WO200638734, WO200726950, y en Tetrahedron, 2009, 65, 3292) por reacción de una halocetona de fórmula **[XLVI]** con una tiosemicarbazida de fórmula **[XLV]** en un disolvente tal como etanol seguido de tratamiento de la 2,3-dihidro-6H-1,3,4-tiazina intermedia, por ejemplo, con ácido bromhídrico acuoso. La reacción se puede realizar a temperaturas entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente. El tiempo de reacción varía dependiendo de la escala de la reacción y de la temperatura de reacción, pero está generalmente entre 1 y 48 horas.

Los compuestos del tipo **[XLV]** que se requieren para la reacción están disponibles en el mercado o se pueden producir mediante procedimientos de la bibliografía (Can. J. Chem., 1968, 45, 1865; Chem. Ber., 1894, 27, 623) a partir de isotiocianatos e hidrazina.

Etapa (V30)

Una posibilidad para la síntesis de los compuestos de fórmula **[XLVII]** se muestra en el Esquema 9.

Los compuestos de fórmula general **[XLVII]** se pueden preparar de acuerdo con procedimientos conocidos (documentos de Patente EP531901, WO2007129195) usando, por ejemplo, los compuestos de fórmula general **[XIX]** y haciéndolos reaccionar con dimetil acetal de *N,N*-dimetilformamida y posteriormente con hidroxilamina.

Etapa (V31)

Una posibilidad para la síntesis de los compuestos de fórmula **[XLVIII]** se muestra en el Esquema 9.

Los compuestos de fórmula general **[XLVIII]** se pueden preparar de acuerdo con procedimientos conocidos (documento EP531901) sometiendo, por ejemplo, los isoxazoles de fórmula general **[XLVII]** a escisión del enlace O-N. Esta reacción se puede realizar usando una base como, por ejemplo, hidróxido sódico 1 M en agua.

Etapa (V32)

Una posibilidad para la síntesis de los compuestos de fórmula **[XXXV-a]** se muestra en el Esquema 9.

Los compuestos de fórmula general **[XLIX]** se pueden preparar de acuerdo con procedimientos conocidos (documento EP531901) sometiendo, por ejemplo, la alfa-cianocetona de fórmula general **[XLVIII]** a una reacción de halogenación seguida de una ciclación del halointermedio usando hidrato de hidrazina.

La halogenación se realiza usando un agente de halogenación convencional tal como un halógeno (por ejemplo, cloro, bromo), trihaluro de fósforo (por ejemplo, tricloruro de fósforo, tribromuro de fósforo), pentahaluro de fósforo (por ejemplo, pentacloruro de fósforo), haluro de tionilo (por ejemplo, cloruro de tionilo), haluro de oxalilo (por ejemplo, cloruro de oxalilo) y similares. La reacción se puede realizar en un disolvente tal como diclorometano, tetrahidrofurano o cualquier otro disolvente que no afecte adversamente a la reacción. La temperatura de reacción puede variar de la temperatura ambiente al punto de ebullición de la mezcla de reacción. El tiempo de reacción varía dependiendo de la escala de la reacción y de la temperatura de reacción, pero está generalmente entre 1 y 48 horas.

Después de la evaporación del disolvente, el compuesto intermedio se condensa a continuación con hidrato de hidrazina. La reacción se puede realizar en un disolvente tal como etanol o cualquier otro disolvente que no afecte

adversamente a la reacción. La temperatura de reacción puede variar de la temperatura ambiente al punto de ebullición de la mezcla de reacción. El tiempo de reacción varía dependiendo de la escala de la reacción y de la temperatura de reacción, pero está generalmente entre 1 y 48 horas.

Después de que la reacción haya finalizado, los compuestos **[XLIX]** se retiran de la mezcla de reacción usando una de las técnicas de separación habituales. Si fuera necesario, los compuestos se purifican por recristalización, destilación o cromatografía o, si fuera apropiado, también se pueden usar en la siguiente etapa sin purificación previa.

Etapa (V33)

Una posibilidad para la síntesis de los compuestos de fórmula **[XLII]** se muestra en el Esquema 9.

Los compuestos de fórmula general **[XLII]** en la que R^5 = alquilo se pueden preparar, por ejemplo, por aminación reductora (por ejemplo, como se describe en los documentos de Patente WO2010127975, WO2006127595) con un aldehído o una cetona adecuados. La reacción se realiza usando un agente reductor adecuado tal como cianoborohidruro sódico en un disolvente tal como metanol o diclorometano. Si fuera necesario, se puede añadir un ácido como, por ejemplo, ácido acético. La temperatura de reacción puede variar de la temperatura ambiente al punto de ebullición de la mezcla de reacción. El tiempo de reacción varía dependiendo de la escala de la reacción y de la temperatura de reacción, pero está generalmente entre 1 y 48 horas.

Después de que la reacción haya finalizado, los compuestos **[XLII]** se retiran de la mezcla de reacción usando una de las técnicas de separación habituales. Si fuera necesario, los compuestos se purifican por recristalización, destilación o cromatografía o, si fuera apropiado, también se pueden usar en la siguiente etapa sin purificación previa.

Etapa (V34)

Una posibilidad para la síntesis de los compuestos de fórmula **[I-v]** se

muestra en el Esquema 11.

Los compuestos de fórmula **[I-v]** se pueden preparar a partir de **[LII]**, en la que LG representa un grupo saliente, por reacción de aminación o amidación de Buchwald (Esquema 11). La reacción se puede realizar en presencia de una amida o amina primaria, de un catalizador de paladio(II) tal como diacetato de paladio, un ligando tal como Xantphos, una base tal como carbonato potásico o de cesio en un disolvente aprótico tal como dioxano o THF en condiciones térmicas o de microondas (véase, Org. Lett. 2001, 3 (21) 3417).

La reacción se realiza habitualmente a temperaturas de 20 °C - 140 °C y preferentemente a 60 °C - 100 °C. El tiempo de reacción varía dependiendo de la escala de la reacción y de la temperatura de reacción, pero está generalmente entre un par de minutos y 48 horas. Después de que la reacción haya finalizado, los compuestos **[I-v]** se retiran de la mezcla de reacción usando una de las técnicas de separación habituales. Si fuera necesario, los compuestos se purifican por recristalización, destilación o cromatografía.

Los compuestos de fórmula **[I-v]** también se pueden preparar por sustitución nucleófila, lo que significa por tratamiento directo de los compuestos de fórmula **[LII]**, en la que LG representa un grupo saliente tal como cloro, con una amina de fórmula general HNR^1R^2 en condiciones térmicas o de microondas, si fuera apropiado en presencia de un disolvente y si fuera apropiado en presencia de una base.

Son adecuados para su uso como disolvente todos los disolventes habituales que son inertes en las condiciones de reacción, tales como éteres cíclicos y acíclicos (por ejemplo, éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono), hidrocarburos aromáticos halogenados (por ejemplo, clorobenceno, diclorobenceno), amidas (por ejemplo, N,N-dimetilformamida) y nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), o la reacción se puede realizar en mezclas de dos o más de

estos disolventes. La reacción se puede realizar preferentemente sin disolvente.

La reacción se realiza habitualmente a temperaturas de 20 °C - 160 °C y preferentemente a 140 °C en un horno microondas. El tiempo de reacción varía dependiendo de la escala de la reacción y de la temperatura de reacción, pero está generalmente entre un par de minutos y 48 horas.

Después de que la reacción haya finalizado, el compuesto **[I-v]** se retira de la mezcla de reacción usando una de las técnicas de separación habituales. Si fuera necesario, los compuestos se purifican por recristalización, destilación o cromatografía.

Para los compuestos en los que X1 = N y LG = SMe, puede ser necesario generar una sulfona usando un agente oxidante como, por ejemplo, ácido meta-cloroperbenzoico en un disolvente como, por ejemplo, diclorometano (véase Tetrahedron Letters, 2009, 50, 1377-1380) para facilitar la sustitución nucleófila.

Para los compuestos en los que X1 = CH y LG = Cl, puede ser necesario generar un N-óxido usando un agente oxidante como, por ejemplo, ácido meta-cloroperbenzoico en un disolvente como, por ejemplo, diclorometano (como se describe en el documento de Patente WO 07/143597) para facilitar la sustitución nucleófila. El compuesto de fórmula general **[I-v]** se obtendría a continuación después de la reducción del N-óxido usando un agente reductor como, por ejemplo, PCl_3 (véase Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1996, 44, 103-14).

Etapa (V35)

Una posibilidad para la síntesis de los compuestos de fórmula **[VII-a]** se muestra en el Esquema 2.

Los compuestos de fórmula **[VII-a]** se pueden preparar a partir de los hidroxipirazoles de fórmula **[VII]** (en la que Y^1 representa oxígeno) por sulfuración de acuerdo con procedimientos conocidos en la bibliografía (documento de Patente US2011/184188 y *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2009**, 19, 462-468) por ejemplo por reacción del hidroxipirazol con 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetano-2,4-disulfuro (reactivo de Lawson). La reacción se realiza

habitualmente en un disolvente (por ejemplo, tolueno, benceno) a temperaturas aumentadas (por ejemplo, de 60 °C a la temperatura de reflujo del disolvente).

Etapa (V36)

Una posibilidad para la síntesis de los compuestos de fórmula **[LIII]** se muestra en el Esquema 12.

Los compuestos de fórmula **[LIII]** se pueden preparar por tratamiento del mercaptopirazol de fórmula **[VII]** con una halogenocetona **[XXII]** en condiciones que se usan en la metodología del estado de la técnica (por ejemplo, el documento de Patente EP1206474) usando un disolvente adecuado (por ejemplo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, metanol, etanol, isopropanol, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido y similares) y una base (por ejemplo, carbonato potásico y similares), a temperaturas que varían de 20 °C a la temperatura de reflujo y durante un período de tiempo que varía de 30 minutos a aproximadamente 48 horas.

De forma análoga, estos procedimientos de síntesis también se pueden usar para la conversión de los pirazoles de fórmula **[VII]** en los compuestos de fórmula **[LV]**.

Etapa (V37)

Una posibilidad para la síntesis de los compuestos de fórmula **[VI-a]** se muestra en el Esquema 12. Los compuestos de fórmula **[VI-a]** se pueden preparar a partir de los pirazoles de fórmula **[LIII]** (en la que Y^1 representa O, S) por ciclación de acuerdo con procedimientos conocidos en la bibliografía (por ejemplo, el documento de Patente EP1206474). La reacción se realiza habitualmente en un disolvente (por ejemplo, tolueno, benceno) a temperaturas aumentadas (por ejemplo, de 60 °C a la temperatura de reflujo del disolvente) en presencia de un reactivo de activación (por ejemplo, ácido acético, ácido p-toluenosulfónico).

De forma análoga, este procedimiento de síntesis también se puede usar para la síntesis de los compuestos intermedios de fórmula **[VI-a]** a partir de los compuestos de fórmula **[LV]**.

En el campo de la veterinaria los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados, con una toxicidad favorable en animales de sangre caliente, para combatir protozoos parásitos que aparecen en la cría de animales y la ganadería en animales de ganadería, cría, zoológico, laboratorio, experimentales y domésticos. Son activos frente a todas las fases o a fases específicas del desarrollo de los protozoos.

Son animales de ganadería agrícola, por ejemplo, mamíferos, tales como, ovejas, cabras, caballos, burros, camellos, búfalos, conejos y, en particular, reses y cerdos; o aves de corral tales como pavos, patos, gansos y, en particular, pollos y, como puede ser el caso, insectos tales como abejas.

Son animales domésticos, por ejemplo, mamíferos tales como, hámsteres, cobayas, ratas, ratones o, en particular, perros, gatos; o pájaros de jaula.

De acuerdo con una realización preferente de mamíferos los compuestos de acuerdo con la invención se administran a pájaros.

De acuerdo con otra realización preferente los compuestos de acuerdo con la invención se administran a pájaros.

Mediante el combate de los protozoos parásitos se pretende reducir o prevenir la enfermedad, los casos de muertes y las reducciones de rendimiento (en el caso de carne, leche, lana, pieles, huevos, miel y similares), de modo que sea posible un mantenimiento animal más económico y sencillo mediante el uso de los compuestos activos de acuerdo con la invención.

El término "combate", como se usa en el presente documento con respecto al campo de la salud animal, significa que los compuestos activos son eficaces para reducir la incidencia del parásito respectivo en un animal infectado con tales parásitos hasta niveles inocuos. Más específicamente, "combate", como se usa en el presente documento, significa que el compuesto activo es eficaz para destruir el parásito respectivo, inhibiendo su crecimiento, o inhibiendo su proliferación.

En el campo veterinario y del mantenimiento animal, la administración de compuestos activos de acuerdo con la invención se realiza de una forma conocida

directa o enteralmente, parenteralmente, dérmicamente o nasalmente en forma de preparaciones adecuadas. La administración enteral de los compuestos activos tiene lugar, por ejemplo, oralmente en forma de polvos, supositorios, comprimidos, cápsulas, pastas, bebidas, gránulos, pociones, bolos, o pienso o agua de bebida medicada. La administración dérmica tiene lugar, por ejemplo, en forma de inmersión, pulverización, baño, lavado, vertido, marcado, y espolvoreo. La administración parenteral tiene lugar, por ejemplo, en forma de inyección (intramuscular, subcutánea, intravenosa, intraperitoneal) o por medio de implantes. La administración se puede realizar profiláctica o terapéuticamente.

Se pueden mencionar los siguientes protozoos parásitos a modo de ejemplo y a modo de preferencia - pero sin ninguna limitación:

Mastigophora (Flagelados), tales como, por ejemplo, Trypanosomatidae, por ejemplo, *Trypanosoma b. brucei*, *T.b. gambiense*, *T.b. rhodesiense*, *T. congolense*, *T. cruzi*, *T. evansi*, *T. equinum*, *T. lewisi*, *T. percae*, *T. simiae*, *T. vivax*, *Leishmania brasiliensis*, *L. donovani*, *L. tropica*, tales como, por ejemplo, Trichomonadidae, por ejemplo, *Giardia lamblia*, *G. canis*.

Sarcomastigophora (Rizópodos), tales como Entamoebidae, por ejemplo, *Entamoeba histolytica*, Hartmanellidae, por ejemplo, Acanthamoeba sp., Harmanella sp.

Apicomplexa (Esporozoos), tales como Eimeridae, por ejemplo, *Eimeria acervulina*, *E. adenoides*, *E. alabahmensis*, *E. anatis*, *E. anserina*, *E. arloingi*, *E. ashata*, *E. auburnensis*, *E. bovis*, *E. brunetti*, *E. canis*, *E. chinchillae*, *E. clupearum*, *E. columbae*, *E. contorta*, *E. crandalis*, *E. debliecki*, *E. dispersa*, *E. ellipsoidales*, *E. falciformis*, *E. faurei*, *E. flavescens*, *E. gallopavonis*, *E. hagani*, *E. intestinalis*, *E. iroquoina*, *E. irresidua*, *E. labbeana*, *E. leucarti*, *E. magna*, *E. maxima*, *E. media*, *E. meleagridis*, *E. meleagrimitis*, *E. mitis*, *E. necatrix*, *E. ninakohlyakimovae*, *E. ovis*, *E. parva*, *E. pavonis*, *E. perforans*, *E. phasani*, *E. piriformis*, *E. praecox*, *E. residua*, *E. scabra*, E. spec., *E. stiedai*, *E. suis*, *E. tenella*, *E. truncata*, *E. truttae*, *E. zuernii*, Globidium spec., *Isospora belli*, *I. canis*, *I. felis*, *I. ohioensis*, *I. rivolta*, I. spec., *I.*

suis, Cystisospora spec., Cryptosporidium spec., en particular *C. parvum*; tales como Toxoplasmadidae, por ejemplo, *Toxoplasma gondii*, *Hammondia heydornii*, *Neospora caninum*, *Besnoitia besnoitii*; tales como Sarcocystidae, por ejemplo, *Sarcocystis bovicanis*, *S. bovihominis*, *S. ovicanis*, *S. ovifelis*, *S. neurona*, S. spec., *S. suihominis*, tales como Leucozoidae, por ejemplo, *Leucozytozoon simondi*, tales como Plasmodiidae, por ejemplo, *Plasmodium berghei*, *P. falciparum*, *P. malariae*, *P. ovale*, *P. vivax*, P. spec., tales como Piroplasmea, por ejemplo, *Babesia argentina*, *B. bovis*, *B. canis*, B. spec., *Theileria parva*, Theileria spec., tales como Adeleina, por ejemplo, *Hepatozoon canis*, H. spec.

Un objeto adicional de la invención se refiere al uso no medicinal de los heterociclilpiri(mi)dinilpirazoles de acuerdo con la invención o las mezclas de los mismos para combatir microorganismos no deseados y para la reducción de micotoxinas en plantas y partes de plantas.

Un objeto adicional de la invención se refiere a un agente para combatir microorganismos no deseados y para la reducción de micotoxinas en plantas y partes de plantas, que comprende al menos un heterociclilpiri(mi)dinilpirazol de acuerdo con la presente invención.

Además, la invención se refiere a un procedimiento para combatir microorganismos no deseados y para la reducción de micotoxinas en plantas y partes de plantas, caracterizado por que los heterociclilpiri(mi)dinilpirazoles de acuerdo con la invención se aplican sobre los microorganismos y/o en su hábitat.

Las sustancias de acuerdo con la invención tienen una potente actividad microbicida y se pueden emplear para combatir microorganismos no deseados, tales como hongos y bacterias, en la protección de cultivos y en la protección de materiales.

La presente invención se refiere además a una composición para la protección de cultivos para combatir microorganismos no deseados, en particular hongos no deseados, que comprende los compuestos activos de acuerdo con la invención. Estas son preferentemente composiciones fungicidas que comprenden

adyuvantes, disolventes, vehículos, tensioactivos o diluyentes agrícolamente adecuados.

Además, la invención se refiere un procedimiento para combatir microorganismos no deseados, caracterizado porque los compuestos activos de acuerdo con la invención se aplican a los hongos fitopatógenos y/o su hábitat.

De acuerdo con la invención, un vehículo es una sustancia natural o sintética, orgánica o inorgánica, con la que se mezclan o unen los compuestos activos para una mejor aplicabilidad, en particular para la aplicación a plantas o partes de plantas o semillas. El vehículo, que puede ser sólido o líquido, es generalmente inerte y debería ser adecuado para su uso en agricultura.

Son vehículos sólidos o líquidos adecuados: por ejemplo sales de amonio y minerales naturales molidos, tales como caolín, arcillas, talco, creta, cuarzo, atapulgita, montmorillonita o tierra de diatomeas, y minerales sintéticos molidos, tales como sílice finamente dividida, alúmina y silicatos naturales o sintéticos, resinas, ceras, fertilizantes sólidos, agua, alcoholes, especialmente butanol, disolventes orgánicos, aceites minerales y vegetales y derivados de los mismos. También se pueden usar las mezclas de tales vehículos. Son vehículos sólidos para gránulos: por ejemplo rocas naturales trituradas y fraccionadas tales como calcita, mármol, piedra pómez, sepiolita, dolomita, y gránulos sintéticos de harinas inorgánicas y orgánicas, y también gránulos de materiales orgánicos tales como serrín, cáscaras de coco, mazorcas de maíz y tallos de tabaco.

Son diluyentes o vehículos gaseosos licuados adecuados los líquidos que son gaseosos a temperatura ambiente y a presión atmosférica, por ejemplo propulsores de aerosol, tales como hidrocarburos halogenados, y también butano, propano, nitrógeno y dióxido de carbono.

Se pueden usar en las formulaciones pegamentos tales como carboximetilcelulosa y polímeros naturales y sintéticos en forma de polvos, gránulos o látex, tales como goma arábiga, alcohol polivinílico y acetato de polivinilo, o bien fosfolípidos naturales tales como cefalinas y lecitinas y

fosfolípidos sintéticos. Otros posibles aditivos son aceites minerales y vegetales.

Si el diluyente usado es agua, también es posible emplear, por ejemplo, disolventes orgánicos como disolventes auxiliares. Básicamente, son disolventes líquidos adecuados: compuestos aromáticos tales como xileno, tolueno o alquilnaftalenos, compuestos aromáticos clorados e hidrocarburos alifáticos clorados tales como clorobencenos, cloroetilenos o diclorometano, hidrocarburos alifáticos tales como ciclohexano o parafinas, por ejemplo fracciones de aceites minerales, aceites minerales y vegetales, alcoholes tales como butanol o glicol y sus éteres y ésteres, cetonas tales como acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona o ciclohexanona, disolventes fuertemente polares tales como dimetilformamida y dimetilsulfóxido, y también agua.

Las composiciones de acuerdo con la invención pueden comprender otros componentes adicionales, tales como, por ejemplo, tensioactivos. Tensioactivos adecuados son emulgentes y/o formadores de espuma, dispersantes o agentes humectantes que tienen propiedades iónicas o no iónicas, o las mezclas de estos tensioactivos. Ejemplos de estos son sales de ácido poliacrílico, sales de ácido lignosulfónico, sales de ácido fenolsulfónico o ácido naftalenosulfónico, policondensados de óxido de etileno con alcoholes grasos o ácidos grasos o con aminas grasas, fenoles sustituidos (preferentemente alquilfenoles o arilfenoles), sales de ésteres sulfosuccínicos, derivados de taurina (preferentemente tauratos de alquilo), ésteres fosfóricos de alcoholes o fenoles polietoxilados, ésteres grasos de polioles, y derivados de los compuestos que contienen sulfatos, sulfonatos y fosfatos, por ejemplo alquilaril poliglicol éteres, alquilsulfonatos, sulfatos de alquilo, arilsulfonatos, hidrolizados de proteínas, licores de desecho de lignosulfito y metilcelulosa. Se requiere la presencia de un tensioactivo si uno de los compuestos activos y/o uno de los vehículos inertes es insoluble en agua y cuando la aplicación tiene lugar en agua. La proporción de tensioactivos está entre un 5 y 40 por ciento en peso de la composición de acuerdo con la invención.

Es posible usar colorantes tales como pigmentos inorgánicos, por ejemplo,

óxido de hierro, óxido de titanio y azul de Prusia, y colorantes orgánicos tales como colorantes de alizarina, colorantes azoicos y colorantes de ftalocianina metálica, y oligonutrientes tales como sales de hierro, manganeso, boro, cobre, cobalto, molibdeno y cinc.

Si fuera apropiado, también pueden estar presentes otros componentes adicionales, por ejemplo coloides protectores, aglutinantes, adhesivos, espesantes, sustancias tixotrópicas, penetrantes, estabilizantes, agentes secuestradores, y formadores de complejos. En general, los compuestos activos se pueden combinar con cualquier aditivo sólido o líquido usado habitualmente para fines de formulación.

Las composiciones y las formulaciones de acuerdo con la invención comprenden generalmente entre un 0,05 y un 99 % en peso, un 0,01 y un 98 % en peso, preferentemente entre un 0,1 y un 95 % en peso, de forma particularmente preferente entre un 0,5 y un 90 % de compuesto activo, de forma muy particularmente preferente entre un 10 y un 70 % en peso.

Los compuestos activos o las composiciones de acuerdo con la invención se pueden usar como tales o, dependiendo de sus respectivas propiedades físicas y/o químicas, en forma de sus formulaciones o las formas de uso preparadas a partir de las mismas, tales como aerosoles, suspensiones en cápsulas, concentrados de nebulización fría, concentrados de nebulización caliente, gránulos encapsulados, gránulos finos, concentrados fluidos para el tratamiento de semillas, soluciones listas para el uso, polvos para espolvorear, concentrados para emulsión, emulsiones de aceite en agua, emulsiones de agua en aceite, macrogránulos, microgránulos, polvos dispersables en aceite, concentrados fluidos miscibles en aceite, líquidos miscibles en aceite, espumas, pastas, semillas revestidas con pesticidas, concentrados en suspensión, concentrados en suspoemulsión, concentrados solubles, suspensiones, polvos humedecibles, polvos solubles, polvos y gránulos, gránulos o comprimidos solubles en agua, polvos solubles en agua para el tratamiento de semillas, polvos humectables,

productos naturales y sustancias sintéticas impregnadas con compuestos activos, y también microencapsulaciones en sustancias poliméricas y en materiales de revestimiento para semillas, y también formulaciones ULV de nebulización en frío y de nebulización caliente.

Las formulaciones mencionadas se pueden preparar de una forma conocida por sí misma, por ejemplo por mezcla de los compuestos activos con al menos un extensor, disolvente o diluyente, emulsionannte, dispersante, y/o aglutinante o fijador, agente humectante, repelente de agua, si fuera apropiado desecantes y estabilizantes UV y, si fuera apropiado, colorantes y pigmentos, desespumantes, conservantes, espesantes secundarios, adhesivos, giberelinas y también otros auxiliares de procesamiento habituales.

Las composiciones de acuerdo con la invención incluyen no solamente formulaciones que ya están listas para su uso y se pueden aplicar con un aparato adecuado a la planta o a la semilla, sino también concentrados comerciales que se tienen que diluir con agua antes de su uso.

Los compuestos activos de acuerdo con la invención pueden estar presentes como tales o en sus formulaciones (comerciales) y en las formas de uso preparadas a partir de estas formulaciones en forma de una mezcla con otros compuestos activos (conocidos), tales como insecticidas, atrayentes, esterilizantes, bactericidas, acaricidas, nematicidas, fungicidas, reguladores del crecimiento, herbicidas, fertilizantes, protectores y/o compuestos semioquímicos.

El tratamiento de acuerdo con la invención de las plantas y las partes de plantas con los compuestos activos o las composiciones se realiza directamente o por acción en sus alrededores, hábitat o espacio de almacenamiento usando procedimientos habituales de tratamiento, por ejemplo mediante inmersión, pulverización, atomización, irrigación, evaporación, espolvoreo, nebulización, difusión, espumación, pintado, dispersión, riego (empapado), irrigación por goteo y, en el caso de material de propagación, en particular el caso de semillas, además en forma de polvo para el tratamiento de semilla seca, una solución para

el tratamiento de semillas, un polvo soluble en agua para el tratamiento en suspensión, por incrustación, por revestimiento de una o más capas de revestimiento, etc. Además es posible aplicar los compuestos activos mediante el procedimiento de volumen ultrabajo o inyectar la preparación de compuesto activo o el propio compuesto activo en el suelo.

La invención incluye además un procedimiento para el tratamiento de semillas.

La invención se refiere además a una semilla que ha sido tratada de acuerdo con uno de los procedimientos descritos en el párrafo previo. Las semillas de acuerdo con la invención se usan en procedimientos para la protección de semillas de microorganismos no deseables. En estos procedimientos, se emplea una semilla tratada con al menos un compuesto activo de acuerdo con la invención.

Los compuestos activos o las composiciones de acuerdo con la invención también son adecuados para el tratamiento de semillas. Una gran parte del daño causado a las plantas de cultivo por los organismos perjudiciales se desencadena por la infección de la semilla durante el almacenamiento o durante la siembra tanto durante como después de la germinación de la planta. Esta fase es particularmente crítica dado que las raíces y los brotes de la planta en crecimiento son particularmente sensibles, e incluso un pequeño daño puede dar como resultado la muerte de la planta. Por lo tanto, existe un gran interés en la protección de la semilla y la planta en germinación usando las composiciones apropiadas.

El combate de hongos fitopatógenos por tratamiento de las semillas de las plantas se conoce desde hace mucho tiempo y es sujeto de continuas mejoras. Sin embargo, el tratamiento de semillas supone una serie de problemas que no siempre se pueden solventar de manera satisfactoria. Por lo tanto, es deseable desarrollar procedimientos para la protección de semillas y de las plantas en germinación que prescinda, o al menos reduzca considerablemente, la aplicación

adicional de agentes de protección de cultivos después de la siembra o después de la aparición de las plantas. Además es deseable optimizar la cantidad de compuesto activo empleado de modo que proporcione una protección óptima para la semilla y la planta en germinación del ataque de hongos fitopatógenos, pero sin dañar la propia planta con el compuesto activo empleado. En particular, los procedimientos para tratamiento de semillas deberían tener en cuenta las propiedades fungicidas intrínsecas de las plantas transgénicas para conseguir la protección óptima de la semilla y de la planta en germinación empleando una cantidad mínima de agentes de protección de cultivos.

Por lo tanto, la presente invención también se refiere a un procedimiento para la protección de semillas y de plantas en germinación, del ataque de hongos fitopatógenos, por tratamiento de la semilla con una composición de acuerdo con la invención. La invención también se refiere al uso de las composiciones de acuerdo con la invención para el tratamiento de semillas para la protección de la semilla y de la planta en germinación frente a hongos fitopatógenos. Además, la invención se refiere a una semilla tratada con una composición de acuerdo con la invención para la protección frente a hongos fitopatógenos.

El combate de hongos fitopatógenos que dañan las plantas después de su aparición se realiza principalmente por tratamiento del suelo y de las partes enterradas de las plantas con agentes de protección de cultivos. Debido a la preocupación con respecto al posible impacto de los agentes de protección de cultivos en el medio ambiente y en la salud de los seres humanos y animales, existen esfuerzos para reducir la cantidad de los compuestos activos aplicados.

Una de las ventajas de la presente invención es que las propiedades sistémicas particulares de los compuestos activos y las composiciones de acuerdo con la invención significan que el tratamiento de la semilla con estos compuestos activos y composiciones no solamente protege la propia semilla, sino también las plantas resultantes después de su aparición, de los hongos fitopatógenos. De ese modo, se puede prescindir del tratamiento inmediato del cultivo en el momento de

la siembra o poco después de la misma.

También se considera que es ventajoso que los compuestos activos o las composiciones de acuerdo con la invención también se pueden usar en particular para una semilla transgénica en la que la planta que crece a partir de esta semilla es capaz de expresar una proteína que actúa frente a las plagas. Por tratamiento de tal semilla con los compuestos activos o las composiciones de acuerdo con la invención, se pueden controlar ciertas plagas incluso con la expresión de, por ejemplo, una proteína insecticida. Sorprendentemente, aquí se puede observar un efecto sinérgico adicional, que aumenta adicionalmente la eficacia de la protección frente al ataque de las plagas.

Las composiciones de acuerdo con la invención son adecuadas para la protección de las semillas de cualquier variedad de planta que se emplee en agricultura, en invernadero, en bosques o en horticultura y viticultura. En particular, esta toma la forma de semilla de cereales (tales como trigo, cebada, centeno, triticale, sorgo/mijo y avena), maíz, algodón, habas de soja, arroz, patatas, girasoles, judías, café, remolacha (por ejemplo, remolacha azucarera y remolacha forrajera), cacahuete, colza aceitera, amapola, oliva, coco, cacao, caña de azúcar, tabaco, hortalizas (tales como tomate, pepinos, cebollas y lechugas), césped y plantas ornamentales (véase también posteriormente el presente documento). El tratamiento de la semilla de los cereales (tales como trigo, cebada, centeno, triticale y avena), maíz y arroz es de particular importancia.

Como también se describe adicionalmente a continuación, el tratamiento de semilla transgénica con los compuestos activos o las composiciones de acuerdo con la invención es de particular importancia. Este se refiere a la semilla de plantas que contienen al menos un gen heterólogo que permite la expresión de un polipéptido o proteína que tiene propiedades insecticidas. El gen heterólogo de la semilla transgénica puede tener su origen, por ejemplo, en microorganismos de la especie Bacillus, Rhizobium, Pseudomonas, Serratia, Trichoderma, Clavibacter, Glomus o Gliocladium. Preferentemente, este gen heterólogo es de Bacillus sp.,

teniendo el producto génico actividad frente al taladro del maíz y/o el gusano de la raíz del maíz. De forma particularmente preferente, el gen heterólogo proviene del *Bacillus thuringiensis*.

En el contexto de la presente invención, la composición de acuerdo con la invención se aplica a la semilla sola o en una formulación adecuada. Preferentemente, la semilla se trata en un estado en el que es lo suficientemente estable para evitar el daño durante el tratamiento. En general, la semilla se puede tratar en cualquier punto temporal entre la cosecha y la siembra. La semilla usada se ha separado habitualmente de la planta y liberado de mazorcas, cáscaras, tallos, capas, pelos o la carne de los frutos. Por lo tanto, es posible usar, por ejemplo, semilla que se ha cosechado, limpiado y secado hasta un contenido de humedad de menos de un 15 % en peso. Como alternativa, también es posible usar semilla que, después del secado, se ha tratado, por ejemplo, con agua y después se ha secado de nuevo.

Cuando se trata la semilla, generalmente se debe tener cuidado de que la cantidad de la composición de acuerdo con la invención aplicada a la semilla y/o la cantidad de aditivos adicionales se seleccione de modo que la germinación de la semilla no se vea afectada adversamente, o que la planta resultante no resulte dañada. Esto se debe tener en cuenta en particular en el caso de compuestos activos que pueden tener efectos fitotóxicos en ciertas cantidades de aplicación.

Las composiciones de acuerdo con la invención se pueden aplicar directamente, es decir sin que contengan ningún otro componente y sin diluir. En general, es preferente aplicar las composiciones a la semilla en forma de una formulación adecuada. Los expertos en la materia conocen las formulaciones y los procedimientos adecuados para el tratamiento de semillas y se describen, por ejemplo, en los siguientes documentos: US 4,272,417 A, US 4,245,432 A, US 4,808,430 A, US 5,876,739 A, US 2003/0176428 A1, WO 2002/080675 A1, WO 2002/028186 A2.

Los compuestos activos que se pueden usar de acuerdo con la invención

se pueden convertir en las formulaciones habituales de preparación de semilla, tales como soluciones, emulsiones, suspensiones, polvos, espumas, lechadas y otras composiciones de revestimiento para semillas, y también formulaciones ULV.

Estas formulaciones se preparan de una forma conocida, por mezcla de los compuestos activos con aditivos habituales tales como, por ejemplo, extensores habituales y también disolventes o diluyentes, colorantes, agentes humectantes, dispersantes, emulsionantes, antiespumantes, conservantes, espesantes secundarios, adhesivos, giberelinas y también agua.

Los colorantes que pueden estar presentes en las formulaciones de preparación de semilla que se pueden usar de acuerdo con la invención son todos los colorantes que son habituales para tales fines. En este contexto, se pueden usar no solamente pigmentos, que son escasamente solubles en agua, sino también colorantes que son solubles en agua. Ejemplos que se pueden mencionar son los colorantes conocidos con los nombres Rodamina B, Pigmento Rojo C.I. 112 y Disolvente Rojo C.I. 1.

Agentes humectantes adecuados que pueden estar presentes en las formulaciones de preparación de semilla que se pueden usar de acuerdo con la invención son todas las sustancias que estimulan la humectación y que se usan convencionalmente para la formulación de compuestos agroquímicos activos. Se da preferencia al uso de alquilnaftalenosulfonatos, tales como diisopropil o diisobutilnaftalenosulfonatos.

Dispersantes y/o emulsionantes adecuados que pueden estar presentes en las formulaciones de preparación de semilla que se pueden usar de acuerdo con la invención son todos los dispersantes no iónicos, aniónicos y catiónicos usados comercialmente para la formulación de compuestos agroquímicos activos. Se da preferencia al uso de dispersantes no iónicos o aniónicos o a las mezclas de dispersantes no iónicos o aniónicos. Dispersantes no iónicos adecuados que se pueden mencionar son, en particular, copolímeros en bloque de óxido de etileno/óxido de propileno, alquilfenol poliglicol éteres y triestirilfenol poliglicol éter,

y sus derivados fosfatados o sulfatados. Son dispersantes aniónicos adecuados, en particular, lignosulfonatos, sales de ácido poliacrílico y condensados de arilsulfonato/formaldehído.

Antiespumantes que pueden estar presentes en las formulaciones de preparación de semilla que se pueden usar de acuerdo con la invención son todas las sustancias que inhiben la espuma usadas convencionalmente para la formulación de compuestos agroquímicos activos. Se pueden usar preferentemente antiespumantes de silicona y estearato de magnesio.

Conservantes que pueden estar presentes en las formulaciones de preparación de semilla que se pueden usar de acuerdo con la invención son todas las sustancias que se pueden emplear para tales fines en composiciones agroquímicas. Se pueden mencionar a modo de ejemplo diclorofeno y alcohol bencílico hemiformal.

Espesantes secundarios que pueden estar presentes en las formulaciones de preparación de semilla que se pueden usar de acuerdo con la invención son todas las sustancias que se pueden emplear para tales fines en composiciones agroquímicas. Son preferentes los derivados de celulosa, los derivados de ácido acrílico, xantano, arcillas modificadas y sílice finamente dividida.

Adhesivos que pueden estar presentes en las formulaciones de preparación de semilla que se pueden usar de acuerdo con la invención son todos los aglutinantes habituales que se pueden emplear en los productos de preparación de semilla. Se pueden mencionar como preferentes polivinilpirrolidona, acetato de polivinilo, alcohol polivinílico y tilosa.

Giberelinas que pueden estar presentes en las formulaciones de preparación de semilla que se pueden usar de acuerdo con la invención son preferentemente las giberelinas A1, A3 (= ácido giberélico), A4 y A7; se usa preferentemente el ácido giberélico. Las giberelinas son conocidas (véase R. Wegler "Chemie der Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel" [Química de agentes de protección de cultivos y pesticidas], vol. 2, Springer Verlag, 1970, p.

401-412).

Las formulaciones de desinfección de semilla que se pueden usar de acuerdo con la invención se pueden emplear para el tratamiento de una amplia variedad de semillas, incluyendo las semillas de plantas transgénicas, bien directamente o después de haberse diluido previamente con agua. En este contexto, también pueden ocurrir efectos sinérgicos adicionales en cooperación con las sustancias formadas por expresión.

Todas las mezcladoras que se pueden emplear convencionalmente para la operación de preparación de semilla son adecuadas para el tratamiento de la semilla con las formulaciones de desinfección de semilla que se pueden usar de acuerdo con la invención o con las preparaciones preparadas a partir de las mismas por adición de agua. Específicamente, se sigue un procedimiento durante la operación de desinfección de semilla en el que la semilla se coloca en una mezcladora, se añade la cantidad deseada específica de formulaciones de desinfección de semilla, bien como tales o después de haberse diluido previamente con agua, y se mezcla todo hasta que la formulación se distribuye uniformemente sobre la semilla. Si fuera apropiado, esto es seguido de un procedimiento de secado.

Los compuestos activos o las composiciones de acuerdo con la invención tienen una potente actividad microbicida y se pueden emplear para combatir microorganismos no deseados, tales como hongos y bacterias, en la protección de cultivos y en la protección de materiales.

Se pueden emplear fungicidas en la protección de cultivos para combatir Plasmodiophoromycetes, Oomycetes, Chytridiomycetes, Zygomycetes, Ascomycetes, Basidiomycetes y Deuteromycetes.

Se pueden emplear bactericidas en la protección de cultivos para combatir Pseudomonadaceae, Rhizobiaceae, Enterobacteriaceae, Corynebacteriaceae y Streptomycetaceae.

Las composiciones fungicidas de acuerdo con la invención se pueden usar

para el combate curativo o protector de hongos fitopatógenos. Por lo tanto, la invención también se refiere a procedimientos curativos o protectores para combatir hongos fitopatógenos usando los compuestos activos o las composiciones de acuerdo con la invención, que se aplican a la semilla, la planta o las partes de la planta, el fruto o el suelo en el que crecen las plantas.

Las composiciones de acuerdo con la invención para combatir hongos fitopatógenos en la protección de cultivos comprenden una cantidad eficaz pero no fitotóxica de los compuestos activos de acuerdo con la invención. "Cantidad eficaz pero no fitotóxica" significa una cantidad de la composición de acuerdo con la invención que es suficiente para combatir la enfermedad fúngica de la planta de forma satisfactoria o para erradicar la enfermedad fúngica completamente y que, al mismo tiempo, no causa ningún síntoma significativo de fitotoxicidad. En general, esta cantidad de aplicación puede variar dentro de un intervalo relativamente amplio. Depende de una pluralidad de factores, por ejemplo, del hongo que se va a controlar, la planta, las condiciones climáticas y los ingredientes de las composiciones de acuerdo con la invención.

El hecho de que los compuestos activos son bien tolerados por las plantas en las concentraciones requeridas para combatir las enfermedades de las plantas permite el tratamiento de partes enterradas de las plantas, de cepas y semillas de propagación, y del suelo.

Se pueden tratar todas las plantas y las partes de las plantas de acuerdo con la invención. Aquí se entiende por plantas todas las plantas y poblaciones de plantas tales como plantas silvestres deseadas y no deseadas o plantas de cultivo (incluyendo plantas de cultivo que se producen naturalmente). Las plantas de cultivo puede ser plantas que se pueden obtener mediante cultivo selectivo convencional y procedimientos de optimización o mediante procedimientos biotecnológicos y de ingeniería genética o las combinaciones de estos procedimientos, incluyendo las plantas transgénicas e incluyendo las variedades de plantas que pueden estar o no estar protegidas por los derechos de propiedad

varietal. Se ha de entender que partes de las plantas significa toda las partes y órganos de las plantas por encima y por debajo del suelo, tales como los brotes, hojas, flores y raíces, siendo ejemplos que se pueden mencionar hojas, acículas, tallos, troncos, flores, cuerpos fructíferos, frutos, semillas, raíces, tubérculos y rizomas. Las partes de las plantas también incluyen plantas cosechadas y material de propagación vegetativo y generativo, por ejemplo plantones, tubérculos, rizomas, esquejes y semillas.

Los compuestos activos de acuerdo con la invención son adecuados para la protección de plantas y de órganos de plantas, para aumentar los rendimientos de las cosechas, para mejorar la calidad del cultivo cosechado, mientras que son bien tolerados por las plantas, tienen una toxicidad favorable para las especies de sangre caliente y son ecológicos. Se pueden emplear preferentemente como agentes de protección de cosecha. Son activos frente a especies habitualmente sensibles y resistentes y también frente a todas o a algunas fases de desarrollo.

Se pueden mencionar las siguientes plantas como plantas que se pueden tratar de acuerdo con la invención: algodón, lino, vid, hortalizas, tales como Rosaceae sp. (por ejemplo pomáceas tales como manzanas y peras, pero también frutos con hueso tales como albaricoques, cerezas, almendras y melocotones, y frutos blandos tales como fresas), Ribesioidae sp., Juglandaceae sp., Betulaceae sp., Anacardiaceae sp., Fagaceae sp., Moraceae sp., Oleaceae sp., Actinidaceae sp., Lauraceae sp., Musaceae sp. (por ejemplo plantas de plátano y plantaciones de plátano), Rubiaceae sp. (por ejemplo café), Theaceae sp., Sterculiceae sp., Rutaceae sp. (por ejemplo limones, naranjas o pomelos); Solanaceae sp. (por ejemplo tomates), Liliaceae sp., Asteraceae sp. (por ejemplo lechuga), Umbelliferae sp., Cruciferae sp., Chenopodiaceae sp., Cucurbitaceae sp. (por ejemplo pepino), Alliaceae sp. (por ejemplo puerros, cebollas), Papilionaceae sp. (por ejemplo guisantes); plantas de grandes cultivos tales como Graminaae sp. (por ejemplo maíz, césped, cereales tales como trigo, centeno, arroz, cebada, avena, mijo y triticale), Poaceae sp. (por ejemplo caña de azúcar), Asteraceae sp.

(por ejemplo girasol), Brassicaceae sp. (por ejemplo repollo, col roja, brócoli, coliflor, coles de Bruselas, pak choi, kohlrabi, rábanos pequeños, y también colza oleaginosa, mostaza, rábano picante y berro), Fabacae sp. (por ejemplo judías, cacahuates), Papilionaceae sp. (por ejemplo habas de soja), Solanaceae sp. (por ejemplo patatas), Chenopodiaceae sp. (por ejemplo remolacha azucarera, remolacha forrajera, acelga, remolacha); plantas útiles y plantas ornamentales en jardines y bosques; y en cada caso los tipos modificados genéticamente de estas plantas.

Como ya se ha mencionado anteriormente, es posible tratar todas las plantas y sus partes de acuerdo con la invención. En una realización preferente, se tratan las especies de plantas silvestres y variedades de cultivo de plantas, o las que se obtienen mediante procedimientos de reproducción biológica convencional, tales como cruzamiento o fusión de protoplastos, y también las partes de las mismas. En una realización adicional preferida, se tratan plantas transgénicas y variedades de cultivo de plantas obtenidas mediante ingeniería genética, si fuera apropiado en combinación con procedimientos convencionales (Organismos Modificados Genéticamente), y las partes de las mismas. El término "partes" y las expresiones "partes de plantas" o "partes de las plantas" se han explicado anteriormente. De forma particularmente preferente, se tratan de acuerdo con invención las plantas de las variedades de cultivo de plantas que están en cada caso disponibles en el mercado o en uso. Se entiende que variedades de cultivo de plantas significa plantas que tienen nuevas propiedades ("rasgos") y que se han obtenido mediante reproducción convencional, mediante mutagénesis o mediante técnicas de ADN recombinante. Estas pueden ser variedades de cultivo, varietales, bio o genotipos.

El procedimiento de tratamiento de acuerdo con la invención se puede usar en el tratamiento de organismos modificados genéticamente (OMG), por ejemplo plantas o semillas. Las plantas modificadas genéticamente (o plantas transgénicas) son plantas en las que se ha integrado un gen heterólogo de forma

estable en el genoma. La expresión "gen heterólogo" significa básicamente un gen que se proporciona o ensambla desde el exterior de la planta y cuando se introduce en el genoma nuclear, cloroplástico o mitocondrial otorga propiedades nuevas o agronómicamente mejoradas u otras propiedades a la planta transformada mediante la expresión de una proteína o polipéptido de interés o mediante la regulación negativa o el silenciamiento de otro gen o genes que están presentes en la planta (usando, por ejemplo, tecnología antisentido, tecnología de cosupresión o tecnología de ARNi [ARN de interferencia]). Un gen heterólogo que se localiza en el genoma también se denomina transgén. Un transgén que se define por su ubicación particular en el genoma de la planta se denomina transformación o suceso transgénico.

Dependiendo de las especies de plantas o de las variedades de plantas, su localización y condiciones de crecimiento (suelos, clima, período vegetativo, dieta), el tratamiento de acuerdo con la invención también puede resultar en efectos superaditivos ("sinérgicos"). De ese modo, son posibles, por ejemplo, los siguientes efectos que exceden los efectos que se esperan en realidad: reducción de las cantidades de aplicación y/o una ampliación del espectro de actividad y/o un aumento de la actividad de los compuestos activos y las composiciones que se pueden usar de acuerdo con la invención, mayor crecimiento de la planta, aumento de la tolerancia a altas y bajas temperaturas, aumento de la tolerancia a la sequía o al agua o al contenido de sal del suelo, aumento del rendimiento de floración, facilidad de cosecha, aceleración de la maduración, mayor rendimiento de la cosecha, frutos más grandes, mayor altura de la planta, color de las hojas más verde, floración temprana, mayor calidad y/o un mayor valor nutricional de los productos cosechados, mayor concentración de azúcar en los frutos, y mejor estabilidad de almacenamiento y/o procesabilidad de los productos cosechados.

Con ciertas cantidades de aplicación, los compuestos activos de acuerdo con la invención también pueden tener un efecto de fortalecimiento en las plantas. Por lo tanto, son adecuados para movilizar el sistema de defensa de la planta

frente al ataque de hongos fitopatógenos no deseados y/o microorganismos y/o virus. Si fuera apropiado, esta puede ser una de las razones para el aumento de la actividad de las combinaciones de acuerdo con la invención, por ejemplo frente a hongos. Se entiende que sustancias de fortalecimiento de la planta (inducción de resistencia) significa, en el presente contexto, también las sustancias y las combinaciones de sustancias que son capaces de estimular el sistema de defensa de las plantas de modo que, cuando se inoculan posteriormente con hongos fitopatógenos no deseados, las plantas tratadas despliegan un grado considerable de resistencia a estos hongos fitopatógenos no deseados. Por lo tanto, las sustancias de acuerdo con la invención se pueden emplear para la protección de plantas frente al ataque de los patógenos mencionados anteriormente dentro de un cierto período de tiempo después del tratamiento. El período dentro del que se consigue la protección generalmente se extiende aproximadamente de 1 a 10 días, preferentemente de 1 a 7 días, después del tratamiento de las plantas con los compuestos activos.

Plantas y variedades de plantas que se tratan preferentemente de acuerdo con la invención incluyen todas las plantas que tienen un material genético que imparte rasgos particularmente útiles y ventajosos a estas plantas (tanto si se obtienen por reproducción y/o medios biotecnológicos).

Plantas y variedades de plantas que también se pueden tratar preferentemente de acuerdo con la invención son resistentes frente a uno o más factores de estrés biótico, es decir, dichas plantas tienen una mejor defensa frente a plagas animales y microbianas, tales como frente a nematodos, insectos, ácaros, hongos fitopatógenos, bacterias, virus y/o viroides.

Plantas y variedades de plantas que también se pueden tratar de acuerdo con la invención son las plantas que son resistentes a uno o más factores de estrés abiótico. Las condiciones de estrés abiótico pueden incluir, por ejemplo, sequía, exposición a temperaturas frías, exposición al calor, estrés osmótico, anegado, aumento de la sanidad del suelo, aumento de la exposición a minerales,

exposición al ozono, exposición a luz fuerte, disponibilidad limitada de nutrientes de nitrógeno, disponibilidad limitada de nutrientes de fósforo o evitación de la sombra.

Plantas y variedades de plantas que también se pueden tratar de acuerdo con la invención son las plantas caracterizadas por un aumento de las características de rendimiento. El aumento de rendimiento en dichas plantas puede ser el resultado de, por ejemplo, una mejora de la fisiología, crecimiento y desarrollo de la planta, tal como eficacia del uso de agua, eficacia de retención de agua, mejora del uso de nitrógeno, mejora de la asimilación de carbono, mejora de la fotosíntesis, aumento de la eficacia de germinación y aceleración de la maduración. Además, el rendimiento se puede ver afectado por el aumento de la arquitectura de la planta (en condiciones de estrés y no estrés), incluyendo floración temprana, control de la floración para la producción de semillas híbridas, vigor de la semilla, tamaño de la planta, número y distancia de internodos, crecimiento de la raíz, tamaño de la semilla, tamaño del fruto, tamaño de la vaina, número de vainas o espigas, número de semillas por vaina o espigas, masa de la semilla, aumento del relleno de la semilla, reducción de la dispersión de la semilla, reducción de la deshicencia de la vaina y resistencia al hospedaje. Rasgos de rendimiento adicionales incluyen composición de la semilla, tales como contenido de hidratos de carbono, contenido de proteínas, contenido y composición del aceite, valor nutricional, reducción de compuestos antinutricionales, mejora de la procesabilidad y mejor estabilidad de almacenamiento.

Plantas que se pueden tratar de acuerdo con la invención son plantas híbridas que ya expresan las características de heterosis, o efecto híbrido, que resulta generalmente en un mayor rendimiento, vigor, salud y resistencia hacia factores de estrés biótico y abiótico. Tales plantas se consiguen habitualmente por cruzamiento de una línea parental endogámica con esterilidad masculina (progenitor femenino) con otra línea parental endogámica con fertilidad masculina (progenitor masculino). La semilla híbrida se cosecha habitualmente a partir de

plantas con esterilidad masculina y se vende a los productores. En ocasiones, las plantas con esterilidad masculina se pueden producir (por ejemplo, en el maíz) por despendonación (es decir, la retirada mecánica de los órganos reproductores masculinos o flores masculinas) pero, más habitualmente, la esterilidad masculina es el resultado de determinantes genéticos en el genoma de la planta. En ese caso, y especialmente cuando la semilla es el producto deseado que se va a cosechar de las plantas híbridas, es habitualmente útil asegurarse de que la fertilidad masculina en las plantas híbridas, que contienen los determinantes genéticos responsables para la esterilidad masculina, se restaura completamente. Esto se puede realizar asegurando que los progenitores masculinos tienen genes restauradores de la fertilidad apropiados que son capaces de restaurar la fertilidad masculina en las plantas híbridas que contienen los determinantes genéticos responsables para la esterilidad masculina. Los determinantes genéticos para la esterilidad masculina se pueden localizar en el citoplasma. Ejemplos de esterilidad masculina citoplasmática (CMS) se describen, por ejemplo, para las especies de Brassica. Sin embargo, los determinantes genéticos para la esterilidad femenina también se pueden localizar en el genoma nuclear. Las plantas con esterilidad masculina también se pueden obtener mediante procedimientos de biotecnología de plantas tales como ingeniería genética. Un medio particularmente útil para la obtención de plantas con esterilidad femenina se describe en el documento de Patente WO 89/10396 en el que, por ejemplo, se expresa selectivamente una ribonucleasa tal como una barnasa en las células del tapete de los estambres. A continuación se puede restaurar la fertilidad mediante la expresión en las células del tapete de un inhibidor de ribonucleasa tal como barstar.

Plantas o variedades de plantas (obtenidas mediante procedimientos de biotecnología de plantas tales como ingeniería genética) que se pueden tratar de acuerdo con la invención son plantas tolerantes a los herbicidas, es decir, plantas hechas tolerantes a uno o más herbicidas determinados. Tales plantas se pueden obtener mediante transformación genética, o bien mediante selección de plantas

que contienen una mutación que imparte tal tolerancia a los herbicidas.

Plantas tolerantes a herbicidas son por ejemplo plantas tolerantes al glifosato, es decir, plantas hechas tolerantes al herbicida glifosato o a las sales del mismo. Por ejemplo, las plantas tolerantes al glifosato se pueden obtener por transformación de la planta con un gen que codifica la enzima 5-enolpiruvilshikimato-3-fosfato sintasa (EPSPS). Ejemplos de tales genes EPSPS son el gen AroA (mutante CT7) de la bacteria *Salmonella typhimurium*, el gen CP4 de la bacteria Agrobacterium sp., los genes que codifican una EPSPS de petunia, un EPSPS de tomate, o una EPSPS de Eleusina. También puede ser una EPSPS mutada. Las plantas tolerantes al glifosato también se pueden obtener por expresión de un gen que codifica una enzima glifosato oxidoreductasa. Las plantas tolerantes al glifosato también se pueden obtener por expresión de un gen que codifica una enzima glifosato acetiltransferasa. Las plantas tolerantes al glifosato también se pueden obtener por selección de plantas que contienen mutaciones de origen natural de los genes mencionados anteriormente.

Otras plantas resistentes a herbicidas son, por ejemplo, plantas que se han hecho tolerantes a los herbicidas que inhiben la enzima glutamina sintasa, tales como bialafos, fosfinotricina o glufosinato. Tales plantas se pueden obtener por expresión de una enzima de detoxificación del herbicida o de una enzima glutamina sintasa mutante que es resistente a la inhibición. Tal enzima de detoxificación eficaz es, por ejemplo, una enzima que codifica una fosfinotricina acetiltransferasa (tal como la proteína bar o pat de las especies de Streptomyces, por ejemplo). Se han descrito las plantas que expresan una fosfinotricina acetiltransferasa exógena.

Otras plantas tolerantes a herbicidas son también las plantas que se han hecho tolerantes a los herbicidas que inhiben la enzima hidroxifenilpiruvatodioxigenasa (HPPD). Las hidroxifenilpiruvatodioxigenasas son enzimas que catalizan la reacción en la que se transforma para-hidroxifenilpiruvato (HPP) en homogentisato. Las plantas tolerantes a los inhibidores de la HPPD se

pueden transformar con un gen que codifica una enzima HPPD resistente de origen natural, o un gen que codifica una enzima HPPD mutada. La tolerancia a los inhibidores de la HPPD se puede obtener por transformación de las plantas con genes que codifican ciertas enzimas que permiten la formación de homogentisato a pesar de la inhibición de la enzima HPPD nativa por el inhibidor de la HPPD. La tolerancia de las plantas a los inhibidores de la HPPD también se puede mejorar por transformación de las plantas con un gen que codifica una enzima prefenato deshidrogenasa además de un gen que codifica una enzima tolerante a la HPPD.

Otras plantas tolerantes a herbicidas son las plantas que se han hecho tolerantes a los inhibidores de la acetolactato sintasa (ALS). Inhibidores de la ALS conocidos incluyen, por ejemplo, herbicidas de sulfonilurea, imidazolinona, triazolopirimidinas, oxi(tio)benzoatos de pirimidinilo, y/o sulfonilaminocarboniltriazolinona. Se conocen diferentes mutaciones en la enzima ALS (también conocida como acetohidroxi ácido sintasa, AHAS) para conferir tolerancia a diferentes herbicidas y grupos de herbicidas. La producción de plantas tolerantes a la sulfonilurea y plantas tolerantes a la imidazolinona se ha descrito en el documento de publicación internacional de Patente WO 1996/033270. También se han descrito otras plantas tolerantes a la sulfonilurea y a la imidazolinona, por ejemplo, en el documento WO 2007/024782.

Se pueden obtener otras plantas tolerantes a la imidazolinona y/o a la sulfonilurea mediante mutagénesis inducida, mediante selección en cultivos celulares en presencia del herbicida o mediante reproducción por mutación.

Plantas o partes de plantas (obtenidas mediante procedimientos de biotecnología de plantas tales como ingeniería genética) que también se pueden tratar de acuerdo con la invención son plantas transgénicas resistentes a insectos, es decir, plantas hechas resistentes al ataque de ciertos insectos objetivo. Tales plantas se pueden obtener mediante transformación genética, o mediante selección de plantas que contienen una mutación que imparte resistencia a tales

insectos.

En el presente contexto, la expresión "planta transgénica resistente a insectos" incluye cualquier planta que contenga al menos un transgén que comprenda una secuencia de codificación que codifique:

1) una proteína cristalina insecticida de *Bacillus thuringiensis* o una parte insecticida de la misma, tal como las proteínas cristalinas insecticidas que se enumeran en línea en:
http://www.lifesci.sussex.ac.uk/Home/Neil_Crickmore/Bt/, o partes insecticidas de las mismas, por ejemplo, proteínas de las clases de proteína Cry Cry1Ab, Cry1Ac, Cry1F, Cry2Ab, Cry3Ae o Cry3Bb o partes insecticidas de la misma; o

2) una proteína cristalina de *Bacillus thuringiensis* o una parte de la misma que es insecticida en presencia de una segunda proteína cristalina distinta de *Bacillus thuringiensis* o una parte de la misma, tal como la toxina binaria compuesta por las proteínas cristalinas Cy34 y Cy35; o

3) una proteína insecticida híbrida que comprende partes de dos proteínas cristalinas insecticidas diferentes de *Bacillus thuringiensis*, tal como un híbrido de las proteínas del apartado 1) anterior o un híbrido de las proteínas del apartado 2) anterior, por ejemplo la proteína Cry1A.105 producida por el suceso MON98034 en maíz (documento de Patente WO 2007/027777); o

4) una proteína de cualquiera de los apartados 1) a 3) anteriores en la que algunos aminoácidos, particularmente de 1 a 10, se han remplazado por otro aminoácido para obtener una mayor actividad insecticida en una especie de insecto objetivo, y/o para ampliar la variedad de las especies de insecto objetivo afectadas, y/o debido a cambios inducidos en el ADN codificante durante la clonación o transformación, tal como la proteína Cry3Bb1 en los sucesos MON863 o MON88017 en maíz, o la proteína Cry3A en el suceso MIR 604 en maíz;

5) una proteína insecticida secretada por *Bacillus thuringiensis* o *Bacillus cereus*, o una parte insecticida de la misma, tal como las proteínas insecticidas vegetativas (VIP) que se enumeran en:

http://www.lifesci.sussex.ac.uk/Home/Neil_Crickmore/Bt/vip.html, por ejemplo las proteínas de las clases de proteínas VIP3Aa; o

6) una proteína secretada por *Bacillus thuringiensis* o *Bacillus cereus* que es insecticida en presencia de una segunda proteína secretada por *Bacillus thuringiensis* o *B. cereus*, tal como la toxina binaria compuesta por las proteínas VIP1A y VIP2A;

7) una proteína insecticida híbrida que comprende partes de diferentes proteínas secretadas por *Bacillus thuringiensis* o *Bacillus cereus*, tal como un híbrido de las proteínas del apartado 1) anterior o un híbrido de las proteínas del apartado 2) anterior; o

8) una proteína de cualquiera de los apartados 1) a 3) anteriores en la que algunos aminoácidos, particularmente de 1 a 10, se han remplazado por otro aminoácido para obtener una mayor actividad insecticida en una especie de insecto objetivo, y/o para ampliar la variedad de las especies de insecto objetivo afectadas, y/o debido a cambios inducidos en el ADN codificante durante la clonación o transformación (mientras aún codifica la proteína insecticida), tal como la proteína VIP3Aa en el suceso COT 102 en algodón.

Naturalmente, las plantas transgénicas resistentes a los insectos, como se usan en el presente documento, también incluyen cualquier planta que comprenda la combinación de genes que codifican las proteínas de cualquiera de las clases 1 a 8 anteriores. En una realización, una planta resistente a los insectos contienen más de un transgén que codifica una proteína de una cualquiera de las clases 1 a 8 anteriores, para ampliar la variedad de las especies de insecto objetivo afectadas o para retrasar el desarrollo de resistencia a los insectos en las plantas, usando diferentes proteínas insecticidas para las mismas especies de insecto objetivo pero teniendo un modo diferente de acción, tal como la unión a diferentes sitios de unión del receptor en el insecto.

Plantas o variedades de plantas (obtenidas mediante procedimientos de biotecnología de plantas tales como ingeniería genética) que también se pueden

tratar de acuerdo con la invención son las tolerantes a factores de estrés abiótico. Tales plantas se pueden obtener mediante transformación genética, o mediante selección de plantas que contienen una mutación que imparte tal resistencia al estrés. Plantas tolerantes al estrés particularmente útiles incluyen las siguientes:

a. plantas que contienen un transgén capaz de reducir la expresión y/o la actividad del gen poli(ADP-ribosa)polimerasa (PARP) en las células de la planta o las plantas;

b. plantas que contienen un transgén de aumento de la tolerancia al estrés capaz de reducir la expresión y/o la actividad de los genes que codifican PARG de las plantas o las células de las plantas;

c. plantas que contienen un transgén de aumento de la tolerancia al estrés que codifica una enzima funcional de la planta de la ruta de la biosíntesis de recuperación de la nicotinamida adenina dinucleótido, que incluye nicotinamidasa, nicotinato fosforribosiltransferasa, ácido nicotínico mononucleótido adeniltransferasa, nicotinamida adenina dinucleótido sintetasa o nicotinamida fosforribosiltransferasa.

Plantas o variedades de plantas (obtenidas mediante procedimientos de biotecnología de plantas tales como ingeniería genética) que también se pueden tratar de acuerdo con la invención muestran una alteración en la cantidad, calidad y/o estabilidad de almacenamiento del producto cosechado y/o una alteración en las propiedades de ingredientes específicos del producto cosechado tales como, por ejemplo:

1) plantas transgénicas que sintetizan un almidón modificado que está modificado con respecto a sus rasgos quimicofísicos, en particular el contenido de amilosa o la relación amilosa/amilopectina, el grado de ramificación, la longitud media de cadena, la distribución de las cadenas laterales, el comportamiento de viscosidad, la resistencia al gel, el tamaño de grano y/o morfología del grano del almidón en comparación con el almidón sintetizado en las células de plantas o las plantas naturales, de modo que este almidón modificado es más adecuado para ciertas

aplicaciones.

2) plantas transgénicas que sintetizan polímeros de hidratos de carbono que no son almidón o que sintetizan polímeros de hidratos de carbono que no son almidón con propiedades modificadas en comparación con las plantas naturales sin la modificación genética. Los ejemplos incluyen plantas que producen polifructosa, especialmente del tipo inulina y levana, plantas que producen alfa-1,4-glucanos, plantas que producen alfa-1,4-glucanos alfa-1,6-ramificados, y plantas que producen alternano.

3) plantas transgénicas que producen hialuronano.

Plantas o variedades de plantas (obtenidas mediante procedimientos de biotecnología de plantas tales como ingeniería genética) que también se pueden tratar de acuerdo con la invención son plantas, tales como plantas de algodón, con una modificación en las características de las fibras. Tales plantas se pueden obtener mediante transformación genética, o mediante selección de plantas que contienen una mutación que imparte tal modificación de las características de las fibras e incluyen:

a) plantas, tales como plantas de algodón, que contienen una forma modificada de los genes celulosa sintasa;

b) plantas, tales como plantas de algodón que contienen una forma modificada de los ácidos nucleicos homólogos rsw2 o rsw3;

c) plantas, tales como plantas de algodón, con un aumento de la expresión de la sacarosa fosfato sintasa ;

d) plantas, tales como plantas de algodón, con aumento de expresión de la sacarosa sintasa;

e) plantas, tales como plantas de algodón, en las que está modificada la coordinación de la apertura plasmodesmatal en la base de la célula de fibra, por ejemplo a través de regulación por disminución de la β-1,3-glucanasa selectiva de fibra;

f) plantas, tales como plantas de algodón, que tienen fibras con reactividad

modificada, por ejemplo a través de la expresión del gen N-acetilglucosaminatransferasa que incluye los genes nodC y quitina sintasa.

Plantas o variedades cultivadas de plantas (obtenidas mediante procedimientos de biotecnología de plantas tales como ingeniería genética) que también se pueden tratar de acuerdo con la invención son plantas, tales como colza oleaginosa o plantas relacionadas con Brassica, con una modificación de las características del perfil de aceite. Tales plantas se pueden obtener mediante transformación genética o mediante selección de plantas que contienen una mutación que imparte tal modificación de las características del aceite e incluyen:

a) plantas, tales como plantas de colza oleaginosa, que producen un aceite que tiene un elevado contenido en ácido oleico;

b) plantas, tales como plantas de colza oleaginosa, que producen un aceite que tiene un bajo contenido en ácido linolénico;

c) plantas, tales como plantas de colza oleaginosa, que producen un aceite que tiene un bajo nivel de ácidos grasos saturados.

Plantas transgénicas particularmente útiles que se pueden tratar de acuerdo con la invención son plantas que comprenden uno o más genes que codifican una o más toxinas y son las plantas transgénicas disponibles con los siguientes nombres comerciales: YIELD GARD® (por ejemplo maíz, algodón, habas de soja), KnockOut® (por ejemplo maíz), BiteGard® (por ejemplo maíz), BT-Xtra® (por ejemplo maíz), StarLink® (por ejemplo maíz), Bollgard® (algodón), Nucotn® (algodón), Nucotn 33B® (algodón), NatureGard® (por ejemplo maíz), Protecta® y NewLeaf® (patata). Ejemplos de plantas tolerantes a los herbicidas que se pueden mencionar son variedades de maíz, variedades de algodón y variedades de soja que están disponibles con los siguientes nombres comerciales: Roundup Ready® (tolerancia al glifosato, por ejemplo maíz, algodón, habas de soja), Liberty Link® (tolerancia a la fosfinotricina, por ejemplo con la oleaginosa), IMI® (tolerancia a la imidazolinona) y SCS® (tolerancia a la sulfonilurea, por ejemplo maíz). Plantas resistentes a herbicidas (plantas cultivadas selectivamente

de manera convencional para la tolerancia a herbicidas) que se pueden mencionar incluyen las variedades comercializadas con el nombre Clearfield® (por ejemplo maíz).

Plantas transgénicas particularmente útiles que se pueden tratar de acuerdo con la invención son plantas que contienen sucesos de transformación, o una combinación de sucesos de transformación, y que están enumeradas, por ejemplo, en las bases de datos de diversas agencias reguladoras nacionales o regionales (véase, por ejemplo, http://gmoinfo.jrc.ec.europa.eu/).

Además, en la protección de materiales, los compuestos activos o las composiciones de acuerdo con la invención se pueden emplear para la protección de materiales industriales frente al ataque y la destrucción de microorganismos no deseados, tales como, por ejemplo, hongos e insectos.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar solos o en combinaciones con otros compuestos activos como composiciones antiincrustantes.

En el presente contexto, se entiende que materiales industriales significa materiales inertes que se han preparado para el uso en la industria. Por ejemplo, materiales industriales que se pretende que queden protegidos por los compuestos activos de acuerdo con la invención del cambio o la destrucción microbiana pueden ser adhesivos, encolados, papel, papel pintado, y cartón, textiles, alfombras, cuero, madera, pinturas y artículos de plástico, lubricantes de refrigeración y otros materiales que se pueden infectar con, o destruirse por acción de, microorganismos. También se pueden mencionar dentro del alcance de los materiales que se van a proteger las partes de las plantas y edificios de producción, por ejemplo, circuitos de refrigeración de agua, sistemas de refrigeración y calentamiento y unidades de ventilación y aire acondicionado, que pueden resultar perjudicados por la proliferación de microorganismos. Materiales industriales que se pueden mencionar dentro del alcance de la presente invención son preferentemente adhesivos, encolados, papel y cartón, cuero, madera,

pinturas, lubricantes de refrigeración y líquidos de transferencia de calor, de forma particularmente preferente madera. Los compuestos activos o las composiciones de acuerdo con la invención pueden prevenir los efectos desventajosos, tales como podredumbre, descomposición, cambio de color, decoloración, o formación de moho. Además, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden emplear para la protección de objetos que están en contacto con agua salada o agua salobre de la incrustación, en particular cascos, tamices, redes, edificios, amarraderos y sistemas de señalización.

El procedimiento de acuerdo con la invención para combatir hongos no deseados también se puede emplear para la protección de mercancías de almacenamiento. Aquí, se entiende que mercancías de almacenamiento significa sustancias naturales de origen vegetal o animal o productos procesados de los mismos de origen natural, para los que se desea protección a largo plazo. Se pueden proteger mercancías de almacenamiento de origen vegetal, tales como, por ejemplo, plantas o partes de plantas, tales como tallos, hojas, tubérculos, semillas, frutos, granos, cosechados recientemente o después de procesamiento mediante (pre)secado, humedecimiento, desmenuzado, molido, prensado o tostación. Las mercancías de almacenamiento también incluyen madera, tanto sin procesar, tal como madera de construcción, polos y barreras de electricidad, como en forma de productos acabados, tales como muebles. Mercancías de almacenamiento de origen animal son, por ejemplo, pieles, cuero, pelajes y pelos. Los compuestos activos de acuerdo con la invención pueden prevenir los efectos desventajosos, tales como podredumbre, descomposición, cambio de color, decoloración, o formación de moho.

Se pueden mencionar a modo de ejemplo algunos agentes patógenos de enfermedades fúngicas que se pueden tratar de acuerdo con la invención, pero no a modo de limitación:

Enfermedades causadas por agentes patógenos del oídio, tales como, por ejemplo, especies de Blumeria, tales como, por ejemplo, *Blumeria graminis*;

especies de Podosphaera, tales como, por ejemplo, *Podosphaera leucotricha*; especies de Sphaerotheca, tales como, por ejemplo, *Sphaerotheca fuliginea*; especies de Uncinula, tales como, por ejemplo, *Uncinula necator*;

Enfermedades causadas por agentes patógenos de la enfermedad de la roya, tales como, por ejemplo, especies de Gymnosporangium, tales como, por ejemplo, *Gymnosporangium sabinae*; especies de Hemileia, tales como, por ejemplo, *Hemileia vastatrix*; especies de Phakopsora, tales como, por ejemplo, *Phakopsora pachyrhizi* y *Phakopsora meibomiae*; especies de Puccinia, tales como, por ejemplo, *Puccinia recondita*, *Puccinia graminis*, *Puccinia striiformis* o *Puccinia triticina*; especies de Uromyces, tales como, por ejemplo, *Uromyces appendiculatus*;

Enfermedades causadas por patógenos del grupo de los Oomycetes, tales como, por ejemplo, especies de Albugo, tales como, por ejemplo, *Albugo candida*; especies de Bremia, tales como, por ejemplo, *Bremia lactucae*; especies de Peronospora, tales como, por ejemplo, *Peronospora pisi* o *P. brassicae*; especies de Phytophthora, tales como, por ejemplo, *Phytophthora infestans*; especies de Plasmopara, tales como, por ejemplo, *Plasmopara viticola*; especies de Pseudoperonospora, tales como, por ejemplo, *Pseudoperonospora humuli* o *Pseudoperonospora cubensis*; especies de Pythium, tales como, por ejemplo, *Pythium ultimum*;

Enfermedades de manchas en las hojas y enfermedades de marchitamiento de las hojas causadas, por ejemplo, por especies de Alternaria, tales como, por ejemplo, *Alternaria solani*; especies de Cercospora, tales como, por ejemplo, *Cercospora beticola*; especies de Cladiosporium, tales como, por ejemplo, *Cladiosporium cucumerinum*; especies de Cochliobolus, tales como, por ejemplo, *Cochliobolus sativus* (forma de conidios: Drechslera, sinónimo: Helminthosporium) o *Cochliobolus miyabeanus*; especies de Colletotrichum, tales como, por ejemplo, *Colletotrichum lindemuthanium*; especies de Cicloconium, tales como, por ejemplo, *Cicloconium oleaginum*; especies de Diaporthe, tales como, por ejemplo,

Diaporthe citri; especies de Elsinoe, tales como, por ejemplo, *Elsinoe fawcettii*; especies de Gloeosporium, tales como, por ejemplo, *Gloeosporium laeticolor*; especies de Glomerella, tales como, por ejemplo, *Glomerella cingulata*; especies de Guignardia, tales como, por ejemplo, *Guignardia bidwelli*; especies de Leptosphaeria, tales como, por ejemplo, *Leptosphaeria maculans* o *Leptosphaeria nodorum*; especies de Magnaporthe, tales como, por ejemplo, *Magnaporthe grisea*; especies de Mycosphaerella, tales como, por ejemplo, *Mycosphaerella graminicola*, *Mycosphaerella arachidicola* o *Mycosphaerella fijiensis*; especies de Phaeosphaeria, tales como, por ejemplo, *Phaeosphaeria nodorum*; especies de Pirenophora, tales como, por ejemplo, *Pirenophora teres* o *Pirenophora tritici repentis*; especies de Ramularia, tales como, por ejemplo, *Ramularia collocygni* o *Ramularia areola*; especies de Rhynchosporium, tales como, por ejemplo, *Rhynchosporium secalis*; especies de Septoria, tales como, por ejemplo, *Septoria apii* o *Septoria lycopersici*; especies de Typhula, tales como, por ejemplo, *Typhula incarnata*; especies de Venturia, tales como, por ejemplo, *Venturia inaequalis*;

Enfermedades de raíces y tallos causadas, por ejemplo, por especies de Corticium, tales como, por ejemplo, *Corticium graminaarum*; especies de Fusarium, tales como, por ejemplo, *Fusarium oxisporum*; especies de Gaeumannomyces, tales como, por ejemplo, *Gaeumannomyces graminis*; especies de Plasmodiophora, tales como, por ejemplo, *Plasmodiophora brassicae*; especies de Rhizoctonia, tales como, por ejemplo, *Rhizoctonia solani*; especies de Sarocladium, tales como, por ejemplo, *Sarocladium oryzae*; especies de Sclerotium, tales como, por ejemplo, *Sclerotium oryzae*; especies de Tapesia, tales como, por ejemplo, *Tapesia acuformis*; especies de Thielaviopsis, tales como, por ejemplo, *Thielaviopsis basicola*;

Enfermedades de espigas y panículas (incluyendo mazorcas de maíz) causadas, por ejemplo, por especies de Alternaria, tales como, por ejemplo, Alternaria spp.; especies de Aspergillus, tales como, por ejemplo, *Aspergillus flavus*; especies de Cladosporium, tales como, por ejemplo, *Cladosporium*

cladosporioides; especies de Claviceps, tales como, por ejemplo, *Claviceps purpurea*; especies de Fusarium, tales como, por ejemplo, *Fusarium culmorum*; especies de Gibberella, tales como, por ejemplo, *Gibberella zeae*; especies de Monographella, tales como, por ejemplo, *Monographella nivalis*;

Enfermedades causadas por hongos del tizón, tales como, por ejemplo, especies de Sphacelotheca, tales como, por ejemplo, *Sphacelotheca reiliana*; especies de Tilletia, tales como, por ejemplo, *Tilletia caries*, *T. controversa*; especies de Urocystis, tales como, por ejemplo, *Urocystis occulta*; especies de Ustilago, tales como, por ejemplo, *Ustilago nuda*, *U. nuda tritici*;

Podredumbre del fruto causada, por ejemplo, por especies de Aspergillus, tales como, por ejemplo, *Aspergillus flavus*; especies de Botrytis, tales como, por ejemplo, *Botrytis cinerea*; especies de Penicillium, tales como, por ejemplo, *Penicillium expansum* y *Penicillium purpurogenum*; especies de Sclerotinia, tales como, por ejemplo, *Sclerotinia sclerotiorum*; especies de Verticilium, tales como, por ejemplo, *Verticilium alboatrum*;

Enfermedades de semillas por podredumbre y marchitamiento que proceden del suelo, y también enfermedades de plantones, causadas, por ejemplo, por especies de Alternaria, tales como, por ejemplo, *Alternaria brassicicola*; especies de Aphanomyces, tales como, por ejemplo, *Aphanomyces euteiches*; especies de Ascochyta, tales como, por ejemplo, *Ascochyta lentis*; especies de Aspergillus, tales como, por ejemplo, *Aspergillus flavus*; especies de Cladosporium, tales como, por ejemplo, *Cladosporium herbarum*; especies de Cochliobolus, tales como, por ejemplo, *Cochliobolus sativus* (forma de conidios: Drechslera, Bipolaris, sinónimo: Helminthosporium); especies de Colletotrichum, tales como, por ejemplo, *Colletotrichum coccodes*; especies de Fusarium, tales como, por ejemplo, *Fusarium culmorum*; especies de Gibberella, tales como, por ejemplo, *Gibberella zeae*; especies de Macrophomina, tales como, por ejemplo, *Macrophomina phaseolina*; especies de Microdochium, tales como, por ejemplo, *Microdochium nivale*; especies de Monographella, tales como, por ejemplo,

Monographella nivalis; especies de Penicillium, tales como, por ejemplo, *Penicillium expansum*; especies de Phoma, tales como, por ejemplo, *Phoma lingam*; especies de Phomopsis, tales como, por ejemplo, *Phomopsis sojae*; especies de Phytophthora, tales como, por ejemplo, *Phytophthora cactorum*; especies de Pirenophora, tales como, por ejemplo, *Pirenophora graminaa*; especies de Piricularia, tales como, por ejemplo, *Piricularia oryzae*; especies de Pythium, tales como, por ejemplo, *Pythium ultimum*; especies de Rhizoctonia, tales como, por ejemplo, *Rhizoctonia solani*; especies de Rhizopus, tales como, por ejemplo, *Rhizopus oryzae*; especies de Sclerotium, tales como, por ejemplo, *Sclerotium rolfsii*; especies de Septoria, tales como, por ejemplo, *Septoria nodorum*; especies de Typhula, tales como, por ejemplo, *Typhula incarnata*; especies de Verticillium, tales como, por ejemplo, *Verticillium dahliae*;

Enfermedades cancerígenas, agallas y escobas de bruja causadas, por ejemplo, por especies de Nectria, tales como, por ejemplo, *Nectria galligena*;

Enfermedades de marchitamiento causadas, por ejemplo, por especies de Monilinia, tales como, por ejemplo, *Monilinia laxa*;

Deformaciones de hojas, flores y frutos causadas, por ejemplo, por especies de Exobasidium, tales como, por ejemplo, *Exobasidium vexans*; especies de Taphrina, tales como, por ejemplo, *Taphrina deformans*;

enfermedades degenerativas de plantas leñosas causadas, por ejemplo, por especies de Esca, tales como, por ejemplo, *Phaeomoniella chlamydospora*, *Phaeoacremonium aleophilum* o *Fomitiporia mediterranea*; especies de Ganoderma, tales como, por ejemplo, *Ganoderma boninense*;

Enfermedades de flores y semillas causadas, por ejemplo, por especies de Botrytis, tales como, por ejemplo, *Botrytis cinerea*;

Enfermedades de tubérculos de plantas causadas, por ejemplo, por especies de Rhizoctonia, tales como, por ejemplo, *Rhizoctonia solani*; especies de Helminthosporium, tales como, por ejemplo, *Helminthosporium solani*;

Enfermedades causadas por agentes patógenos bacterianos, tales como,

por ejemplo, especies de Xanthomonas, tales como, por ejemplo, *Xanthomonas campestris pv. oryzae*; especies de Pseudomonas, tales como, por ejemplo, *Pseudomonas syringae pv. lachrymans*; especies de Erwinia, tales como, por ejemplo, *Erwinia amilovora*.

Se da preferencia al combate de las siguientes enfermedades de las habas de soja:

Enfermedades fúngicas de hojas, tallos, vainas y semillas causadas, por ejemplo, por mancha foliar por Alternaria (*Alternaria spec. atrans tenuissima*), antracnosis (*Colletotrichum gloeosporoides dematium var. truncatum*), mancha parda (*Septoria glycines*), mancha y marchitamiento foliares por Cercospora (*Cercospora kikuchii*), marchitamiento foliar por Choanephora (*Choanephora infundibulifera trispora* (sin.)), mancha foliar por Dactuliophora (*Dactuliophora glycines*), mildiu (*Peronospora manshurica*), marchitamiento por Drechslera (*Drechslera glycini*), mancha foliar por Frogeye (*Cercospora sojina*), mancha foliar por Leptosphaerulina (*Leptosphaerulina trifolii*), mancha foliar por Phyllostica (*Phyllosticta sojaecola*), marchitamiento de vainas y tallos (*Phomopsis sojae*), oídio (*Microsphaera diffusa*), mancha foliar por Pyrenochaeta (*Pyrenochaeta glycines*), marchitamiento aéreo, del follaje y de tejidos por Rhizoctonia (*Rhizoctonia solani*), roya (*Phakopsora pachyrhizi*, *Phakopsora meibomiae*), roña (*Sphaceloma glycines*), marchitamiento foliar por Stemphylium (*Stemphylium botryosum*), mancha concéntrica (*Corynespora cassiicola*).

Enfermedades fúngicas de las raíces y la base del tallo causadas por, por ejemplo, podredumbre negra de la raíz (*Calonectria crotalariae*), podredumbre carbonosa (*Macrophomina phaseolina*), marchitamiento o marchitez, podredumbre de la raíz y podredumbre de vainas y del cuello por Fusarium (*Fusarium oxysporum*, *Fusarium orthoceras*, *Fusarium semitectum*, *Fusarium equiseti*), podredumbre de la raíz por Mycoleptodiscus (*Mycoleptodiscus terrestris*), Neocosmospora (*Neocosmopspora vasinfecta*), podredumbre de vainas y del tallo (*Diaporthe phaseolorum*), cancro del tallo (*Diaporthe phaseolorum var. caulivora*),

podredumbre por Phytophthora (*Phytophthora megasperma*), podredumbre parda del tallo (*Phialophora gregata*), podredumbre por Pythium (*Pythium aphanidermatum*, *Pythium irregulare*, *Pythium debaryanum*, *Pythium myriotylum*, *Pythium ultimum*), podredumbre de la raíz, descomposición del tallo y caída de plántulas por Rhizoctonia (*Rhizoctonia solani*), descomposición de tallo por Sclerotinia (*Sclerotinia sclerotiorum*), marchitamiento del sur por Sclerotinia (*Sclerotinia rolfsii*), podredumbre de la raíz por Thielaviopsis (*Thielaviopsis basicola*).

Microorganismos capaces de degradar o cambiar los materiales industriales que se pueden mencionar son, por ejemplo, bacterias, hongos, levaduras, algas y organismos de limos. Los compuestos activos de acuerdo con la invención actúan preferentemente frente a hongos, en particular mohos, hongos decolorantes de la madera y destructores de la madera (Basidiomycetes), y frente a organismos de limos y algas. Se pueden mencionar como ejemplos los microorganismos de los siguientes géneros: Alternaria, tal como *Alternaria tenuis*; Aspergillus, tal como *Aspergillus niger*; Chaetomium, tal como *Chaetomium globosum*; Coniophora, tal como *Coniophora puetana*; Lentinus, tal como *Lentinus tigrinus*; Penicillium, tal como *Penicillium glaucum*; Polyporus, tal como *Polyporus versicolor*; Aureobasidium, tal como *Aureobasidium pullulans*; Sclerophoma, tal como *Sclerophoma pityophila*; Trichoderma, tal como *Trichoderma viride*; Escherichia, tal como *Escherichia coli*; Pseudomonas, tal como *Pseudomonas aeruginosa*; Staphylococcus, tal como *Staphylococcus aureus*.

Además, los compuestos activos de acuerdo con la invención también tienen muy buena actividad antimicótica. Tienen un espectro de actividad antimicótica muy amplio, en particular frente a dermatofitos y levaduras, mohos y hongos difásicos (por ejemplo, frente a especies de Candida, tales como *Candida albicans*, *Candida glabrata*), y *Epidermophyton floccosum*, especies de Aspergillus, tales como *Aspergillus niger* y *Aspergillus fumigatus*, especies de Trichophyton, tales como *Trichophyton mentagrophytes*, especies de Microsporon

tales como *Microsporon canis* y *audouinii*. La lista de estos hongos no significa un límite del espectro micótico cubierto, sino que es únicamente con fines de ilustración.

Por lo tanto, los compuestos activos de acuerdo con la invención se pueden usar tanto en aplicaciones médicas como no médicas.

Cuando se usan los compuestos activos de acuerdo con la invención como fungicidas, las cantidades de aplicación pueden variar dentro de un intervalo relativamente amplio, dependiendo del tipo de aplicación. La cantidad de aplicación de los compuestos activos de acuerdo con la invención es:

- cuando se tratan partes de plantas, por ejemplo hojas: de 0,1 a 10.000 g/ha, preferentemente de 10 a 1000 g/ha, de forma particularmente preferente de 50 a 300 g/ha (cuando la aplicación se realiza por riego o goteo, es posible incluso reducir la cantidad de aplicación, especialmente cuando se usan sustratos inertes tales como lana de roca o perlita);
- cuando se tratan semillas: de 2 a 200 g por 100 kg de semilla, preferentemente de 3 a 150 g por 100 kg de semilla, de forma particularmente preferente de 2,5 a 25 g por 100 kg de semilla, de forma muy particularmente preferente de 2,5 a 12,5 g por 100 kg de semilla;
- cuando se trata el suelo: de 0,1 a 10 000 g/ha, preferentemente de 1 a 5000 g/ha.

Las dosis que se indican en el presente documento se dan como ejemplos ilustrativos del procedimiento de acuerdo con la invención. Un experto en la materia conocerá la forma de adaptar las dosis de aplicación, particularmente de acuerdo con la naturaleza de la planta o el cultivo que se va a tratar.

La combinación de acuerdo con la invención se puede usar para proteger plantas dentro de un cierto período de tiempo después del tratamiento frente a plagas y/o hongos fitopatógenos y/o microorganismos. El período de tiempo en el que se consigue la protección abarca por lo general de 1 a 28 días, preferentemente de 1 a 14 días, más preferentemente de 1 a 10 días, incluso más

preferentemente de 1 a 7 días después del tratamiento de las plantas con las combinaciones o hasta 200 días después del tratamiento del material de propagación de plantas.

Además, las combinaciones y las composiciones de acuerdo con la invención también se pueden usar para reducir los contenidos de micotoxinas en las plantas y el material de plantas cosechado y por lo tanto en los alimentos y materiales de alimentación animal hechos a partir de los mismos. Especialmente, pero no exclusivamente, se pueden especificar las siguientes micotoxinas: Desoxinivalenol (DON), Nivalenol, 15-Ac-DON, 3-Ac-DON, Toxinas T2 y HT2, Fumonisinas, Zearalenona Moniliformina, Fusarina, Diaceotoxiescirpenol (DAS), Beauvericina, Enniatina, Fusaroproliferina, Fusarenol, Ocratoxinas, Patulina, Alcaloides del cornezuelo del centeno y Aflatoxinas, que son causadas, por ejemplo, por las siguientes enfermedades fúngicas: Fusarium spec., como *Fusarium acuminatum*, *F. avenaceum*, *F. crookwellense*, *F. culmorum*, *F. graminaarum (Gibberella zeae)*, *F. equiseti*, *F. fujikoroi*, *F. musarum*, *F. oxisporum*, *F. proliferatum*, *F. poae*, *F. pseudograminaarum*, *F. sambucinum*, *F. scirpi*, *F. semitectum*, *F. solani*, *F. sporotrichoides*, *F. langsetiae*, *F. subglutinans*, *F. tricinctum*, *F. verticillioides* y otros pero también por Aspergillus spec., Penicillium spec., C*laviceps purpurea*, Stachybotrys spec. y otros.

Los principios activos de acuerdo con la invención también son adecuados en el sector veterinario con una toxicidad favorable en animales de sangre caliente para combatir protozoos parasitarios que aparecen en la cría de animales y la ganadería en animales de producción, cría, zoológico, laboratorio, de experimentación y domésticos. Son eficaces frente a todos o algunos estadios específicos del desarrollo de los patógenos.

Son animales de producción o cría agrícolas, por ejemplo, mamíferos tales como ovejas, cabras, caballos, burros, camellos, búfalos, conejos y especialmente reses y cerdos o aves tales como pavos, patos, gansos y en particular pollos, e incluso, dado el caso, insectos como por ejemplo las abejas.

Son animales domésticos, por ejemplo, mamíferos tales como hámsteres, cobayas, ratas, ratones y particularmente perros y gatos o también aves domésticas.

Una forma de realización preferente es el uso en aves. Una forma de realización preferente adicional es el uso en mamíferos.

Mediante la aplicación se pretende reducir o prevenir enfermedades, casos de muertes y las caídas de la producción (por ejemplo en carne, leche, lana, pieles, huevos, miel etc.), por lo que mediante el uso de los principios activos de acuerdo con la invención es posible una cría de animales más económica y sencilla.

La administración de los principios activos de acuerdo con la invención se realiza en el sector veterinario y en la cría de animales de forma en sí conocida, directamente o en forma de preparaciones adecuadas por vía entérica, parenteral, dérmica, nasal. La administración entérica de los principios activos se realiza por ejemplo por vía oral en forma de polvos, supositorios, comprimidos, cápsulas, pastas, impregnaciones, gránulos, pociones, bolos, pienso medicado o agua potable. La administración dérmica es por ejemplo en forma de inmersión (sumersión), pulverización (nebulización), baño, lavado, vertido (derramar y salpicar), y espolvoreo. La administración parenteral se realiza, por ejemplo, en forma de inyección (intramuscular, subcutánea, intravenosa, intraperitoneal) o mediante implantes. La administración se puede realizar tanto profiláctica como terapéuticamente.

Los protozoos parasitarios incluyen:

Mastigophora (flagelados) tales como, por ejemplo, Trypanosomatidae, por ejemplo *Trypanosoma b. brucei*, *T. b. gambiense*, *T. b. rhodesiense*, *T. congolense*, *T. cruzi*, *T. evansi*, *T. equinum*, *T. lewisi*, *T. percae*, *T. simiae*, *T. vivax*, *Leishmania brasiliensis*, *L. donovani*, *L. tropica*, tales como, por ejemplo, Trichomonadidae, por ejemplo *Giardia lamblia*, *G. canis*.

Sarcomastigophora (rizópodos) tales como Entamoebidae, por ejemplo

Entamoeba histolytica, Hartmanellidae por ejemplo Acanthamoeba sp., Harmanella sp.

Apicomplexa (esporozoos) tales como Eimeridae por ejemplo *Eimeria acervulina*, *E. adenoides*, *E. alabahmensis*, *E. anatis*, *E. anserina*, *E. arloingi*, *E. ashata*, *E. auburnensis*, *E. bovis*, *E. brunetti*, *E. canis*, *E. chinchillae*, *E. clupearum*, *E. columbae*, *E. contorta*, *E. crandalis*, *E. debliecki*, *E. dispersa*, *E. ellipsoidales*, *E. falciformis*, *E. faurei*, *E. flavescens*, *E. gallopavonis*, *E. hagani*, *E. intestinalis*, *E. iroquoina*, *E. irresidua*, *E. labbeana*, *E. leucarti*, *E. magna*, *E. maxima*, *E. media*, *E. meleagridis*, *E. meleagrimitis*, *E. mitis*, *E. necatrix*, *E. ninakohlyakimovae*, *E. ovis*, *E. parva*, *E. pavonis*, *E. perforans*, *E. phasani*, *E. piriformis*, *E. praecox*, *E. residua*, *E. scabra*, *E. spec.*, *E. stiedai*, *E. suis*, *E. tenella*, *E. truncata*, *E. truttae*, *E. zuernii*, Globidium spec., *Isospora belli*, *I. canis*, *I. felis*, *I. ohioensis*, *I. rivolta*, *I.* spec., *I. suis*, Cystisospora spec., Cryptosporidium spec., en particular *C. parvum*, tales como Toxoplasmadidae por ejemplo *Toxoplasma gondii*, *Hammondia heydornii*, *Neospora caninum*, *Besnoitia besnoitii*, tales como Sarcocystidae, por ejemplo *Sarcocystis bovicanis*, *S. bovihominis*, *S. ovicanis*, *S. ovifelis*, *S. neurona*, S. spec., *S. suihominis*, tales como Leucozoidae, por ejemplo *Leucozytozoon simondi*, tales como Plasmodiidae por ejemplo *Plasmodium berghei*, *P. falciparum*, *P. malariae*, *P. ovale*, *P. vivax*, P. spec., tales como Piroplasmea, por ejemplo *Babesia argentina*, *B. bovis*, *B. canis*, B. spec., *Theileria parva*, Theileria spec., tales como Adeleina por ejemplo Hepatozoon canis, H. spec.

La preparación de las sustancias activas de acuerdo con la invención de fórmula **[I]** sigue los siguientes ejemplos. Sin embargo, la invención no se restringe a estos ejemplos.

Producción de compuestos intermedios de fórmula [XIV] mediante la ruta *(V7)*:

3-(4-Fluorofenil)-3-oxopropanoato de etilo [XIV-1]

A una mezcla de 4-fluoroacetofenona (20,0 g, 0,145 mol), etanol (1 ml) y carbonato de dietilo (100 ml) se añade hidruro sódico (60 %, 12,0 g, 0,29 mol) a 0

°C en porciones durante un periodo de 30 min. A continuación, la mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante 3 h. Después de esto, la reacción se interrumpe con HCl acuoso al 10 % y se extrae con acetato de etilo (2 x 100 ml). La fase de acetato de etilo se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. El material en bruto se purifica por cromatografía en columna usando gel de sílice (230-400 de malla) en acetato de etilo y hexano (1:99 a 5:95) como eluyente y se obtienen 25 g (83 %) de 3-(4-fluorofenil)-3-oxopropanoato de etilo en forma de un líquido de color amarillo claro.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,96-8,01 (m, 1H), 7,10-7,19 (m, 2H), 5,30 (s, 1H), 4,23 (c, 2H), 1,26 (t, 3H) ppm.

EMEM (ESI): 209,1 ($[M-H]^+$).

Producción de compuestos intermedios de fórmula [VII] mediante la ruta *(V8)*:

3-(4-Fluorofenil)-1H-pirazol-5-ol [VII-2]

Una mezcla de 3-(4-fluorofenil)-3-oxopropanoato de metilo (10,0 g, 0,051 mol) e hidrato de hidrazina (1,1 eq, 2,8 g, 0,056 mol) en 20 ml de ácido acético glacial se calienta 3 h a reflujo. La suspensión resultante se enfría y se añaden 10 ml de éter dietílico. El precipitado se retira por filtración, se seca al vacío y se obtienen 9 g (100 %) de 3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-ol en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 7,65-7,60 (m, 2H), 7,21-7,15 (m, 2H), 5,89 (s, 1H), 2,50 (s, 1H, a) ppm.

logP (pH 2,7): 1,11.

EMEM (ESI): 179,1 ($[M+H]^+$).

Los siguientes compuestos se preparan de forma análoga:

3-(2,4-Difluorofenil)-1H-pirazol-5-ol [VII-3]

RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 12,0 (s, 1H, a), 7,84-7,80 (m, 1H), 7,36-7,32 (m, 1H), 7,20-7,16 (m, 1H), 5,81 (s, 1H) ppm.

logP (pH 2,7): 1,25.

EM (ESI): 197,1 ($[M+H]^+$).

Producción de compuestos intermedios de fórmula [VI] mediante la ruta *(V1)*:

2-Fenil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina [VI-1]

Una mezcla de 3-fenil-1H-pirazol-5-ol (8,80 g , 0,055mol), 1-bromo-3-cloropropano (9,5 g, 1,1eq, 0,06mol) y carbonato potásico (30,3 g, 4 eq, 0,22 mol) en acetonitrilo (120 ml) se calienta durante 5,5 h a reflujo. Después de esto se evaporan los compuestos volátiles y el residuo se trata con 50 ml de acetato de etilo. El sólido residual se lava 2 x con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se evaporan. El producto en bruto obtenido se tritura con metil terc-butiléter y se obtienen 6,4 g (53 %) de 2-fenil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina en forma de un sólido.

RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3CN): δ = 7,73-7,71 (m, 1H), 7,39-7,35 (m, 1H), 7,30-7,26 (m, 1H), 5,83 (s, 1H), 4,28 (t, 2H), 4,12 (t, 2H), 2,23 (m, 2H) ppm.

logP (pH 2,7): 2,04.

EM (ESI): 201,1 ($[M+H]^+$).

Los siguientes compuestos se preparan de forma análoga:

2-(4-Fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina [VI-2]

RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3CN): δ = 7,75-7,70 (m, 2H), 7,14-7,08 (m, 2H), 5,80 (s, 1H), 4,28 (t, 2H), 4,11 (t, 2H), 2,24 (m, 2H) ppm.

logP (pH 2,7): 2,18.

EM (ESI): 219,2 ($[M+H]^+$).

2-(2,4-Difluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina [VI-3]

RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3CN): δ = 7,95-7,89 (m, 1H), 7,01-6,96 (m, 2H), 5,86 (d, 1H), 4,29 (t, 2H), 4,14 (t, 2H), 2,24 (m, 2H) ppm.

logP (pH 2,7): 2,38.

EM (ESI): 237,1 ($[M+H]^+$).

2-(4-Fluorofenil)-7-metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina [VI-4]

RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 7,80-7,72 (m, 2H), 7,23-7,15 (m, 2H), 5,94 (s, 1H), 4,40-4,20 (m, 3H), 2,37-2,27 (m, 1H), 1,98-1,87 (m, 1H), 1,50 (d, 3H)

ppm.

logP (pH 2,7): 2,65.

EM (ESI): 233,1 ([M+H]+).

7-(4-Fluorofenil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirazolo[5,1-b][1,3,5]oxazasilina [VI-5]

Una mezcla de 3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-ol (1 g, 5,6 mmol), bis(clorometil)(dimetil)-silano (1 g, 1,1 eq., 6,1 mmol), yoduro potásico (93 mg, 0,1 eq., 0,56 mmol) y carbonato potásico (3,1 g, 4 eq., 22 mmol) en 30 ml de una mezcla 1:1 de acetonitrilo y dimetilformamida se calienta durante 10 h a 40 °C. La mezcla en bruto se filtra a continuación sobre vidrio sinterizado, se lava con diclorometano y el filtrado se concentra dando 2,9 g de un aceite de color pardo oscuro. El material en bruto se purifica por cromatografía en columna usando gel de sílice con acetato de etilo y heptano (35:65) como eluyente dando 1,095 g (74 %) de 7-(4-fluorofenil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirazolo[5,1-b][1,3,5]oxazasilina en forma de un sólido de color amarillo.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,70 (m, 2H), 7,05 (m, 2H), 5,80 (s, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 0,38 (s, 6H) ppm.

logP (pH 2,7): 3,11.

EM (ESI): 263,1 ($[M+H]^+$).

6-(4-Fluorofenil)-2,3-dihidropirazolo[5,1-b][1,3]tiazol [VI-6]

Etapa 1: Producción de compuestos intermedios de fórmula [VII] mediante la ruta (*V35*)

Una mezcla de 9,8 g (55 mmol) de 3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-ol y 48,9 g (220 mmol) de pentasulfuro de fósforo en 250 ml de xileno se calienta con agitación a aproximadamente 130 °C durante una noche. La mezcla se deja enfriar a continuación a temperatura ambiente, y se añade agua. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico y se concentran a presión reducida. El residuo se disuelve en diclorometano y se filtra usando gel de sílice con acetato de etilo y

ciclohexano (1:1). El filtrado se concentra a presión reducida. Se obtienen 4,5 g de un sólido que contiene 3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-tiol **[VII-a-1]** que se usó en la etapa 2 sin purificación adicional.

Etapa 2: Producción de compuestos intermedios de fórmula [VI] mediante la ruta (*V1*)

Una mezcla del sólido obtenido en la etapa 1 (2,72 g), bromuro de tetra-n-butilamonio (1,35 g, 0,0042 mol) y solución acuosa de hidróxido sódico (28 ml, 50 %) en tolueno (280 ml) se agita durante 2 h a temperatura ambiente. Después de esto, se añade 1,2-dibromoetano (3,95 g, 0,021 mol) y la mezcla se agita durante 16 h a 20 °C. A continuación, la mezcla se trata con 100 ml de acetato de etilo y 100 ml de agua. La fase orgánica se separa, se seca con sulfato sódico y se evapora. El material en bruto se purifica por cromatografía en columna usando gel de sílice con acetato de etilo y ciclohexano como eluyente y se obtienen 0,44 g de 6-(4-fluorofenil)-2,3-dihidropirazolo[5,1-b][1,3]tiazol.

RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 7,80-7,75 (m, 2H), 7,22 (t, 2H), 6,54 (s, 1H), 4,35 (t, 2H), 3,89 (t, 2H) ppm.

logP (pH 2,7): 2,53.

EM (ESI): 221,0 ($[M+H]^+$).

6,6-Difluoro-2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina [VI-7]

A una solución de 3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-ol (4 g, 22,47 mmol) en DMF (30 ml) se añadieron K_2CO_3 (12,4 g, 89,88 mmol) y dimetanosulfonato de 2,2-difluoropropano-1,3-diilo (9 g, 33,7 mmol) a temperatura ambiente y después se agitó durante 16 h a 60 °C. El avance de la reacción se controló por TLC. Después de esto, la mezcla de reacción se diluyó con agua fría y se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para obtener el producto en bruto. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con un 5-10 % de acetato de etilo en éter de petróleo) produjo 6,6-difluoro-2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina (3,2 g, 56 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 7,83-7,80 (m, 2H), 7,25-7,20 (m, 2H), 6,21 (s, 1H), 4,72 (t, 2H), 4,62 (t, 2H) ppm.

Síntesis de dimetanosulfonato de 2,2-difluoropropano-1,3-diilo

A una solución de 5 g (44,6 mmol) de 2,2-difluoropropano-1,3-diol (preparado como se describe en *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 1857-1864) en DCM (50 ml) se añadieron trietilamina (18,6 ml, 133,83 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (6,9 ml, 89,22 mmol) a 0 °C y se agitó durante 1 h a 0 °C. Después de esto la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró proporcionando dimetanosulfonato de 2,2-difluoropropano-1,3-diilo (9 g, 84 %) que se usó inmediatamente en la siguiente etapa.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 4,43 (t, 4H), 3,05 (s, 6H) ppm.

6-(4-Fluorofenil)-2,3-dimetil-2,3-dihidropirazolo[5,1-b][1,3]oxazol [VI-8]

A una solución de 3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-ol (3 g, 16,8 mmol) en DMF (15 ml) se añadieron K_2CO_3 (9,3 g, 67,4 mmol) y dimetanosulfonato de butano-2,3-diilo (4,8 g, 18,5 mmol) (preparado como se describe en el documento US2010/41748) a temperatura ambiente y a continuación se agitó durante 16 h a 60 °C. Después de esto, la mezcla de reacción se diluyó con agua fría y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró obteniéndose el producto en bruto. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con un 5-10 % de acetato de etilo en éter de petróleo) produjo 6-(4-fluorofenil)-2,3-dimetil-2,3-dihidropirazolo[5,1-b][1,3]oxazol (2,8 g, 71 %) en forma de un aceite de color amarillo y una mezcla de diaestereoisómeros.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,95 (s, 1H), 7,80-7,75 (m, 2H), 7,23-7,18 (m, 2H), 5,50-5,45 (m, 1H, isómero mayoritario), 5,00-4,95 (m, 1H, isómero minoritario), 4,65-4,60 (m, 1H, isómero mayoritario), 4,25-4,18 (m, 1H, isómero minoritario), 1,54 (d, 3H, isómero minoritario), 1,48 (d, 3H, isómero minoritario), 1,44 (d, 3H, isómero mayoritario), 1,28 (d, 3H, isómero mayoritario) ppm.

De forma análoga, el siguiente compuesto [VI-9] se preparó a partir de dimetanosulfonato de pentano-2,4-diilo (*Tetrahedron*; **2010**, 66; 6977 – 6989) en forma de una mezcla de diaestereoisómeros:

2-(4-Fluorofenil)-5,7-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina [VI-9]

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,78-7,70 (m, 2H), 7,25-7,18 (m, 2H), 5,93 (s, 1H, isómero 1), 5,90 (s, 1H, isómero 2), 4,60-4,50 (m, 1H, isómero 1), 4,45-4,35 (m, 1H, ambos isómeros), 4,30-4,23 (m, 1H, isómero 2), 2,35-2,30 (m, 1H), 2,15-2,10 (m, 1H), 2,03-1,95 (m, 1H), 1,75-1,65 (m, 1H), 1,50 (m, 6H, ambos isómeros), 1,38 (m, 6H, ambos isómeros) ppm.

2-(4-Fluorofenil)-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina [VI-10]

En un vial de microondas de 20 ml se disuelven 3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-ol (1,5 g, 8,4 mmol), 1,3-dicloro-2,2-dimetilpropano (1,3 g, 1,1 eq., 9,2 mmol) y yoduro potásico (140 mg, 0,1 eq., 0,56 mmol) en 12 ml de N-metilpirrolidina. Se añade hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral, 670 mg, 2 eq., 16,8 mmol) y la mezcla se agita unos pocos minutos a temperatura ambiente. El vial se cierra herméticamente a continuación y se calienta durante 2 h a 180 °C en un aparato microondas (Biotage - Initiator). La mezcla de reacción se diluye con 50 ml de agua ligeramente ácida y se extrae de nuevo acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con una solución saturada acuosa de cloruro de litio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran dando 2,79 g de un sólido de color naranja. El material en bruto se purifica por cromatografía en columna usando gel de sílice con acetato de etilo y heptano (50:50) como eluyente dando 1,25 g (60 % de rendimiento) de 2-(4-fluorofenil)-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina en forma de un sólido de color amarillo.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,56 (m, 2H), 7,10 (m, 2H), 5,82 (s, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,92 (s, 2H), 1,20 (s, 6H) ppm.

logP (pH 2,7): 2,96.

EM (ESI): 247,1 ($[M+H]^+$).

Se preparó de una forma análoga el siguiente compuesto [VI-11].

2-(4-Fluorofenil)-6-metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina-6-carbonitrilo [VI-11]

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,69 (m, 2H), 7,08 (t, 2H), 5,88 (s, 1H), 4,53 (d, 1H), 4,40 (d, 1H), 4,04 (m, 2H), 1,60 (s, 3H) ppm.

logP (pH 2,7): 2,39.

EM (ESI): 258,1 ([M+H]+).

Producción de compuestos intermedios de fórmula [VI-a] mediante la ruta *(V37)*:

6-(4-Fluorofenil)-3-metilpirazolo[5,1-b][1,3]oxazol [VI-a-1]

Etapa-1: Preparación de 1-{[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il]oxi}acetona

A una solución de 3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-ol (5 g, 28 mmol) en DMF (50 ml), se añadió carbonato potásico (7,7 g, 56 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min a 30 °C. Después de esto, se añadió gota a gota metanosulfonato de 2-oxopropilo (4,7 g 30 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 16 h. Después de completarse, el producto bruto se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con agua (3 x 500 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a presión reducida obteniéndose el producto bruto que a continuación se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (100-200 de malla) eluyendo con un 10-25 % de acetato de etilo en hexano como eluyente obteniéndose el compuesto 1-{[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il]oxi}acetona (2,5 g, rendimiento de un 38 %). EM (ESI): 231,0 ([M+H]$^+$).

Etapa-2: Preparación de 6-(4-fluorofenil)-3-metilpirazolo[5,1-b][1,3]oxazol

A una solución agitada de 1-{[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il]oxi}acetona (0,25 g, 1,0 mmol) en tolueno, equipada con un aparato Dean Stark, se cargaron ácido acético (2 ml) y p-TsOH (25 mg, cat.) a TA y la masa de reacción se calentó a reflujo a 130 °C durante 16 h. Después de completarse, la reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida obteniéndose el producto en bruto que a

continuación se purificó por cromatografía en columna (100-200 de malla) eluyendo con un 5-10 % de acetato de etilo en hexano como eluyente obteniéndose el compuesto 6-(4-fluorofenil)-3-metilpirazolo[5,1-b][1,3]oxazol (0,1 g, rendimiento de un 43 %).

EM (ESI): 217,2 ($[M+H]^+$).

Los siguientes compuestos se prepararon de forma análoga:

3-Etil-6-(4-fluorofenil)pirazolo[5,1-b][1,3]oxazol [VI-a-2]

EM (ESI): 231,0 ($[M+H]^+$).

6-(4-Fluorofenil)pirazolo[5,1-b][1,3]oxazol [VI-a-3]

EM (ESI): 203,0 ($[M+H]^+$).

6-Fenilpirazolo[5,1-b][1,3]oxazol [VI-a-4]

EM (ESI): 185,0 ($[M+H]^+$)

Producción de compuestos intermedios de fórmula [IV] mediante la ruta *(V2)*:

3-Bromo-2-fenil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina [IV-1]

A una solución de 2-fenil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina (6,3 g, 0,031 mol) en 60 ml cloroformo se añade una solución de bromo (1 eq., 5,03 g, 0,031 mol) en 40 ml cloroformo durante un periodo de 25 min a temperatura ambiente. La suspensión resultante se agita durante 4 h a temperatura ambiente. Después de esto la mezcla de reacción se trata con tiosulfato sódico acuoso, las fases se separan y la fase orgánica se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico. Los componentes volátiles se evaporan y el producto en bruto se purifica por filtración sobre sílice usando una mezcla 1:1 de acetato de etilo / ciclohexano como eluyente. Después de la evaporación del disolvente se obtienen 7,0 g (90 %) de 3-bromo-2-fenil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina en forma de un sólido.

RMN ^1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 7,79-7,76 (m, 1H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,39-7,34 (m, 1H), 4,40 (t, 2H), 4,14 (t, 2H), 2,24 (m, 2H) ppm.

logP (pH 2,7): 2,66.

EM (ESI): 281,0 ($[M+H]^+$).

Los siguientes compuestos se preparan de forma análoga:

3-Bromo-2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina [IV-2]

RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3CN): δ = 7,88-7,83 (m, 2H), 7,20-7,14 (m, 2H), 4,38 (t, 2H), 4,12 (t, 2H), 2,27 (m, 2H) ppm.

logP (pH 2,7): 2,86.

EM (ESI): 299,0 ($[M+H]^+$).

3-Bromo-2-(2,4-difluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina [IV-3]

RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 7,53-7,47 (m, 1H), 7,39-7,34 (m, 1H), 7,20-7,15 (m, 1H), 4,41 (t, 2H), 4,15 (t, 2H), 2,25 (m, 2H) ppm.

logP (pH 2,7): 2,70.

EM (ESI): 317,0 ($[M+H]^+$).

7-Bromo-6-(4-fluorofenil)-2,3-dihidropirazolo[5,1-b][1,3]oxazol [IV-4]

RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3CN): δ = 7,86-7,81 (m, 2H), 7,20-7,14 (m, 2H), 5,12 (t, 2H), 4,35 (t, 2H) ppm.

logP (pH 2,7): 2,69.

EM (ESI): 285,0 ($[M+H]^+$).

3-Bromo-2-(4-fluorofenil)-7-metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina [IV-6]

RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 7,85-7,78 (m, 2H), 7,32-7,25 (m, 2H), 4,50-4,45 (m, 1H), 4,39-4,32 (m, 2H), 2,40-2,32 (m, 1H), 2,04-1,97 (m, 1H), 1,50 (d, 3H) ppm.

logP (pH 2,7): 3,36.

EM (ESI): 312,9 ([M+H]+).

3-Bromo-6,6-difluoro-2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina [IV-7]

RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3CN): δ = 7,88-7,83 (m, 2H), 7,22-7,16 (m, 2H), 4,62-4,51 (m, 4H) ppm.

logP (pH 2,7): 3,30.

EM (ESI): 333,0 ([M+H]+).

7-Bromo-6-(4-fluorofenil)-2,3-dimetil-2,3-dihidropirazolo[5,1-b][1,3]oxazol [IV-8]

RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3CN): δ = 7,85-7,81 (m, 2H), 7,19-7,14 (m, 2H), 5,55-5,50 (m, 1H, isómero mayoritario), 5,05-4,95 (m, 1H, isómero minoritario), 4,70-4,65 (m, 1H, isómero mayoritario), 4,25-4,20 (m, 1H, isómero minoritario), 1,60 (d, 3H, isómero minoritario), 1,51 (d, 3H, isómero minoritario), 1,50 (d, 3H, isómero mayoritario), 1,32 (d, 3H, isómero mayoritario) ppm.

logP (pH 2,7): 3,39 (isómero mayoritario) y 3,46 (isómero minoritario).

EM (ESI): 312,9 ([M+H]+).

***rac-trans*-3-Bromo-2-(4-fluorofenil)-5,7-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina [IV-9a]**

RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3CN): δ = 7,89-7,84 (m, 2H), 7,20-7,14 (m, 2H), 4,50-4,42 (m, 1H), 4,30-4,22 (m, 1H), 2,34-2,29 (ddd, 1H), 1,83-1,74 (ddd, 1H), 1,53 (d, 3H), 1,45 (d, 3H) ppm.

logP (pH 2,7): 3,91.

EM (ESI): 324,9 ([M+H]+).

***rac-cis*-3-Bromo-2-(4-fluorofenil)-5,7-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina [IV-9b]**

RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3CN): δ = 7,89-7,83 (m, 2H), 7,20-7,14 (m, 2H), 4,64-4,60 (m, 1H), 4,41-4,37 (m, 1H), 2,23-2,13 (ddd, 1H), 2,05-2,00 (m, 1H), 1,51 (d, 3H), 1,45 (d, 3H) ppm.

logP (pH 2,7): 3,68.

EM (ESI): 324,9 ([M+H]+).

8-Bromo-7-(4-fluorofenil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirazolo[5,1-b][1,3,5]oxazasilina [IV-5]

A una solución de 7-(4-fluorofenil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirazolo[5,1-b][1,3,5]oxazasilina (0,5 g, 1,9 mmol) en 25 ml de diclorometano se añade en porciones N-bromosuccinimida (1 eq., 0,34 g, 1,9 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agita a continuación durante 18 h a temperatura ambiente. Después

de esto la mezcla de reacción se lava con 25 ml de una solución saturada de bicarbonato sódico, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra para producir 779 mg de un aceite de color pardo. El material en bruto se purifica por cromatografía en columna usando gel de sílice con acetato de etilo y heptano (30:70) como eluyente obteniéndose 616 mg (94 %) de 8-bromo-7-(4-fluorofenil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirazolo[5,1-b][1,3,5]-oxazasilina en forma de un aceite de color pardo claro.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,85 (m, 2H), 7,10 (m, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 0,38 (s, 6H) ppm.

logP (pH 2,7): 3,83.

EM (ESI): 341,0 ($[M+H]^+$).

Los siguientes compuestos se prepararon de forma análoga:

3-Bromo-2-(4-fluorofenil)-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina [IV-10]

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,91 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 1,21 (s, 6H) ppm.

logP (pH 2,7): 3,63.

EM (ESI): 325,0 ($[M+H]^+$).

3-Bromo-2-(4-fluorofenil)-6-metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina-6-carbonitrilo [IV-11]

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,85 (m, 2H), 7,11 (t, 2H), 4,54 (m, 2H), 4,09 (m, 2H), 1,62 (s, 3H) ppm.

logP (pH 2,7): 2,94.

EM (ESI): 336,1 ([M+H]+).

8-Bromo-3,3-dimetil-7-(2-tienil)-3,4-dihidro-2H-pirazolo[5,1-b][1,3,5]oxazasilina [IV-12]

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,73 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,73 (s, 2H), 0,38 (s, 6H) ppm.

logP (pH 2,7): 3,58.

EM (ESI): 329,0 ([M+H]+).

7-Bromo-6-(4-fluorofenil)-3-metilpirazolo[5,1-b][1,3]oxazol **[IV-a-1]**

RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3CN): δ = 7,92-7,88 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,25-7,19 (m, 2H), 2,37 (s, 3H) ppm.

logP (pH 2,7): 3,56.

EM (ESI): 295,0 ($[M+H]^+$).

7-Bromo-3-etil-6-(4-fluorofenil)pirazolo[5,1-b][1,3]oxazol **[IV-a-2]**

RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3CN): δ = 7,92-7,88 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,25-7,19 (m, 2H), 2,89-2,78 (c, 2H), 1,24 (t, 3H) ppm.

logP (pH 2,7): 4,18.

EM (ESI): 311,0 ($[M+H]^+$).

7-Bromo-6-(4-fluorofenil)pirazolo[5,1-b][1,3]oxazol **[IV-a-3]**

RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3CN): δ = 7,92-7,88 (m, 2H), 7,85 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,28-7,19 (m, 2H) ppm.

logP (pH 2,7): 3,07.

EM (ESI): 282,9 ($[M+H]^+$).

7-Bromo-6-fenilpirazolo[5,1-b][1,3]oxazol **[IV-a-4]**

RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3CN): δ = 7,89-7,86 (m, 3H), 7,71 (d, 1H), 7,50-7,40 (m, 3H) ppm.

logP (pH 2,7): 2,91.

EM (ESI): 263,0 ($[M+H]^+$).

Producción de compuestos intermedios de fórmula [III] mediante la ruta *(V3)*: 2-(4-Fluorofenil)-7-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina [III-1]

A una solución de 3-bromo-2-(4-fluorofenil)-7-metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina (1,5 g, 4,82 mmol, 1 eq.) en THF (40 ml) se añade una solución de n-Buli (3,314 ml, 1,6 M, 5,30 mmol, 1,1 eq.) gota a gota a -78 °C. Después de 20 min de agitación, se añade gota a gota una solución de 1,23 g de 2-isopropil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (7,23 mmol, 1,1 eq.) en THF y la

mezcla de reacción se agita durante 2 horas a -78 °C. A continuación, la mezcla de reacción se inactiva mediante la adición de una solución acuosa de NH_4Cl y se extrae con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran al vacío. El producto en bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con ciclohexano / acetato de etilo). Se obtienen 760 mg (42 %) de 2-(4-fluorofenil)-7-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina.

RMN ^1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 7,77-7,67 (m, 2H), 7,20-7,10 (m, 2H), 4,45-4,25 (m, 3H), 2,47-2,27 (m, 1H), 1,98-1,86(m, 1H), 1,48 (d, 3H), 1,02 (s, 12H) ppm.

logP (pH 2,7): 3,50.

EM (ESI): 359,1 ([M+H]+).

Producción de compuestos intermedios de fórmula [II] mediante la ruta *(V4)*:

4-(2-Fenil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il)piridin-2-amina [II-1]

Se disuelven 3-bromo-2-fenil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina (700 mg, 2,25 mmol) y [4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]carbamato de terc-butilo (792 mg, 2,47 mmol, 1,1eq.) en 10 ml de 1,4-dioxano. A esta mezcla se añaden dicloruro de bis(triciclohexilfosfina)paladio(II) (166 mg, 0,22 mmol, 0,1eq.) y 5,4 ml de solución de carbonato sódico (2 molar). La mezcla de reacción se barre abundantemente con argón durante 5 min y a continuación se cierra herméticamente. Después, la mezcla se calienta durante 12 min a 150 °C en un microondas (Biotage). El procedimiento se repite 7 x usando la misma escala y todas las mezclas de reacción en bruto se combinan después de esto. Después de un periodo de refrigeración, los componentes insolubles se filtran sobre Celite y el residuo se lava con 1,4-dioxano. La fase orgánica se evapora y el producto en bruto se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano / metanol como eluyente. Después de la evaporación de los disolventes se obtienen 2,10 g (41 %) de 4-(2-fenil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il)piridin-2-amina en forma de un sólido incoloro.

RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 7,72 (d, 1H), 7,40-7,25 (m, 5H), 6,36 (s, 1H), 6,18-6,15 (dd, 1H), 5,76 (s, 2H), 4,38 (t, 2H), 4,16 (t, 2H), 2,25 (m, 2H) ppm.

logP (pH 2,7): 0,87.

EM (ESI): 293,1 ([M+H]+).

Los siguientes compuestos se prepararon de forma análoga:

4-[2-(4-Fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-amina [II-2]

RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3CN): δ = 7,81-7,79 (dd, 1H), 7,46-7,41 (m, 2H), 7,12-7,06 (m, 2H), 6,42 (d, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,38 (t, 2H), 4,16 (t, 2H), 2,28 (m, 2H) ppm.

logP (pH 2,7): 0,95.

EM (ESI): 311,1 ([M+H]+).

4-[2-(2,4-Difluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-amina [II-3]

RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3CN): δ = 7,75-7,74 (dd, 1H), 7,47-7,41 (m, 1H), 7,07-7,04 (m, 1H), 7,03-6,95 (m, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,42 (t, 2H), 4,17 (t, 2H), 2,29 (m, 2H) ppm.

logP (pH 2,7): 1,01.

EM (ESI): 329,1 ([M+H]+).

Producción de compuestos de fórmula [I] mediante la ruta *(V4)*:

N-{4-[6-(4-Fluorofenil)-2,3-dihidropirazolo[5,1-b][1,3]oxazol-7-il]piridin-2-il}ciclopropanocarboxamida {Ejemplo Nº 3}

Se disuelven 115 mg (0,40 mmol) de N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]ciclopropanocarboxamida y 124 mg (1,1 eq., 0,44 mmol) de 7-bromo-6-(4-fluorofenil)-2,3-dihidropirazolo[5,1-b][1,3]oxazol en 2 ml de 1,4-dioxano. A esto se añaden 30 mg de dicloruro de bis(triciclohexilfosfina)-paladio(II) (0,04 mmol, 0,1eq.) y 2 ml de solución de carbonato sódico (2 M en H_2O). La mezcla de reacción se barre abundantemente durante 5 min con argón y a continuación se cierra herméticamente. Después, la mezcla se calienta durante

12 min a 120 °C en un microondas (CEM Explorer). Después de un periodo de refrigeración, los componentes insolubles se filtran y el residuo salino se lava con 1,4-dioxano. La fase orgánica se evapora y el producto en bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con ciclohexano / acetato de etilo). Se obtienen 90 mg (61 %) de N-{4-[6-(4-fluorofenil)-2,3-dihidropirazolo[5,1-b][1,3]oxazol-7-il]piridin-2-il}ciclopropanocarboxamida en forma de un sólido incoloro.

RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3CN): δ = 8,80 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,04-8,02 (dd, 1H), 7,49-7,44 (m, 2H), 7,14-7,08 (m, 2H), 6,75-6,73 (d, 1H), 5,18 (t, 2H), 4,34 (t, 2H), 1,78-1,72 (m, 1H), 0,89-0,85 (m, 2H), 0,85-0,82 (m, 2H) ppm.

logP (pH 2,7): 1,48.

EM (ESI): 365,2 ([M+H]+).

Producción de compuestos de fórmula [I] mediante la ruta *(V5)*:

N-{4-[2-(4-Fluorofenil)-7-metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}propanamida {Ejemplo Nº 63}

Se disuelven 150 mg de 2-(4-fluorofenil)-7-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina (0,419 mmol, 1,1 eq.) y 87 mg de N-(4-bromopiridin-2-il)propanamida (0,381 mmol, 1 eq.) en 1,5 ml de 1,4-dioxano. A esta solución se añaden 22 mg de dicloruro de bis(triciclohexilfosfina)-paladio(II) (0,03 mmol, 0,08 eq.) y una solución acuosa de Na_2CO_3 (5 eq., 0,952 ml). La mezcla de reacción se lava abundantemente durante 5 min con argón y a continuación se cierra herméticamente. Después, la mezcla se calienta durante 15 min a 120 °C en un microondas (CEM Explorer). Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se diluye con EtOAc y se lava con agua. La fase orgánica combinada se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra al vacío. El producto en bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con ciclohexano / acetato de etilo). Se obtienen 34 mg (21 %) de N-{4-[2-(4-fluorofenil)-7-metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}propanamida.

RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,29 (s, 1H), 8,12-8,06 (m, 2H), 7,45-7,37 (m, 2H), 7,24-7,16 (m, 2H), 6,70 (dd, 1H), 4,54-4,45 (m, 1H), 4,45-4,32 (m, 2H), 2,47-2,30 (m, 3H), 2,10-1,97 (m, 1H), 1,54 (d, 3H), 1,03 (t, 3H) ppm.

logP (pH 2,7): 1,61.

EM (ESI): 381,2 ([M+H]+).

Producción de compuestos de fórmula [I-a] mediante la ruta *(V6) a partir de haluros de ácido carboxílico*:

N-{4-[2-(4-Fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}ciclo-propanocarboxamida {Ejemplo Nº 4}

Se disuelven 93 mg (0,3 mmol) de 4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-amina y 46 mg (0,36 mmol, 1,2 eq.) de base de Huenigs en 2 ml de tetrahidrofurano. A esto se añaden 63 mg de cloruro de ciclopropanocarbonilo (0,6 mmol, 2eq.) y la mezcla de reacción se agita durante 16 h a temperatura ambiente. A continuación, los componentes volátiles se retiran al vacío y el material en bruto se trata con 3 ml de NH_3 en metanol (7 molar). La mezcla se agita durante 16 h a temperatura ambiente y a continuación se evapora. El producto en bruto se purifica por HPLC preparativa (Phenomenex AXIA Gemini C18; 110A; 10 µm 100 x 30 mm, gradiente: 0-2,0 min a 80 % de agua, 20 % de acetonitrilo, 2,0-12,0 min a gradiente lineal hasta 25 % de agua, 75 % de acetonitrilo, 12,0-16,0 min a 5 % de agua, 95 % de acetonitrilo, modificador NH_4OH al 15 % en H_2O, adición del modificador a 1,0 ml/min durante toda la separación). Se obtienen 38,2 mg (33 %) de N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}ciclo-propanocarboxamida en forma de un sólido incoloro.

RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,64 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,41-7,35 (m, 2H), 7,21-7,16 (m, 2H), 6,70-6,68 (d, 1H), 4,40 (t, 2H), 4,17 (t, 2H), 2,29-2,24 (m, 2H), 1,99-1,93 (m, 1H), 0,76-0,75 (m, 4H) ppm.

logP (pH 2,7): 1,39.

EM (ESI): 379,3 ([M+H]+).

Producción de compuestos de fórmula [I-a] mediante la ruta *(V6) a partir de ácidos carboxílicos*:

2-Fluoro-N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}propanamida {Ejemplo Nº 113}

A una solución de 73 mg (2 eq., 0,8 mmol) de ácido 2-fluoropropanoico en 2 ml de diclorometano se añaden 81 mg (1,2 eq., 0,48 mmol) de 6-cloro-hidroxibenzotriazol, 153 mg (2 eq., 0,8 mmol) de clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida y 129 mg (2,5 eq., 1 mmol) de N-etil-diisopropilamina. Después de agitar durante 20 min a temperatura ambiente se añadieron 133 mg (1,0 eq., 0,40 mmol) de 4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-amina y la mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción en bruto se evaporó y el material se purificó por HPLC preparativa (Kromasil 100 C18 16 µm; 110A; VDS Optilab 250 x 32 mm; gradiente: 0-3 min a 75 % de agua, 25 % de acetonitrilo con 1 % de ácido fórmico, 3-12,0 min de gradiente lineal hasta 5 % de agua, 95 % de acetonitrilo con 1 % de ácido fórmico, 12,0-17,00 min a 5 % de agua, 95 % de acetonitrilo). Después de la purificación, se obtienen 65 mg (34 %) de 2-fluoro-N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}propanamida en forma de un sólido incoloro.

RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,34 (s, 1H), 8,16-8,14 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,42-7,37 (m, 2H), 7,23-7,17 (m, 2H), 6,81-6,79 (dd, 1H), 5,29-5,10 (cd, 1H, CHF), 4,43 (t, 2H), 4,16 (t, 2H), 2,33-2,25 (m, 2H), 1,51-1,40 (dd, 3H) ppm.

logP (pH 2,7): 2,00.

EM (ESI): 385,2 ([M+H]+).

Producción de compuestos intermedios de fórmula [XXXVII] mediante la ruta *(V22)*:

3-Bromo-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidina [XXXVII-1]

A una solución de 4-bromo-3-fenil-1H-pirazol-5-amina (5,0 g, 0,02 mol) en ácido acético (50 ml) se añade 1,1,3,3-tetrametoxipropano (4,14 g, 0,025 mol). La

mezcla se agita a 110 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se vierte a continuación en agua, se basifica con NH_4OH y se extrae con diclorometano (3 x 100 ml). La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. El material en bruto se purifica por cromatografía en columna usando gel de sílice en diclorometano y acetato de etilo (1:0 a 95:5) como eluyente y se obtienen 4,2 g (75 %) de 3-bromo-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidina en forma de un sólido de color beige.

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO): δ = 9,22 (dd, 1H), 8,68 (dd, 1H), 8,04-8,02 (m, 2H), 7,59-7,52 (m, 3H), 7,20 (dd, 1H) ppm.

logP (pH 2,7): 2,63.

EM (ESI): 274 ($[M+H]^+$).

Producción de compuestos intermedios de fórmula [XXXVIII] mediante la ruta *(V22)*:

2-(4-Fluorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina [XXXVIII-1]

A una solución de 3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-amina (5,0 g, 0,028 mol) en ácido acético (50 ml) se añade 1,1,3,3-tetrametoxipropano (5,79 g, 0,035 mol). La mezcla se agita a 110 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se vierte a continuación en agua, se basifica con NH_4OH y se extrae con diclorometano (3 x 100 ml). La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. Se obtienen 6,8 g (79 %) de 2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina en forma de un sólido de color beige que se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO): δ = 9,13 (dd, 1H), 8,55 (dd, 1H), 8,09 (m, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,05 (dd, 1H) ppm.

logP (pH 2,7): 2,17.

EM (ESI): 214,1 ($[M+H]^+$).

Producción de compuestos intermedios de fórmula [XXXVII] mediante la ruta *(V2)*:

3-Bromo-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina [XXXVII-2]

A una solución de 2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina (5,8 g, 0,027 mol) en cloroformo (60 ml) se añade, a 0 °C, N-bromosuccinimida (4,8 g, 0,027 mol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 h 30 min. La mezcla de reacción se vierte a continuación en agua y se extrae con diclorometano (3 x 100 ml). La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. El material en bruto se filtra a través de un lecho corto de sílice. Se obtienen 6 g (75 %) de 3-bromo-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina en forma de un sólido de color pardo que se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO): δ = 9,21 (dd, 1H), 8,68 (dd, 1H), 8,07 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,20 (dd, 1H) ppm.

logP (pH 2,7): 2,80.

EM (ESI): 292 ($[M+H]^+$).

Producción de compuestos de fórmula [I-i] mediante la ruta *(V4)*:

N-{4-[2-(4-Fluorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]piridin-2-il}acetamida [I-i-1]

Se disuelven 3-bromo-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina (150 mg, 0,51 mmol) y N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]acetamida (148 mg, 0,56 mmol, 1,1 eq.) en 1,5 ml de 1,4-dioxano. A esta mezcla, se añaden dicloruro de bis(triciclohexilfosfina)paladio(II) (57 mg, 0,07 mmol, 0,15 eq.) y 0,83 ml de solución de carbonato sódico (2 molar). La mezcla de reacción se barre abundantemente con argón durante 5 min y a continuación se cierra herméticamente. Después, la mezcla se calienta durante 30 min a 150 °C en un microondas (Biotage). La mezcla de reacción se vierte a continuación en agua y se extrae con diclorometano (3 x 20 ml). La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. El material en bruto se purifica por cromatografía en columna usando gel de sílice en heptano y acetato de etilo (1:0 a 1:1) como eluyente y se obtienen 0,03 g (17 %) de N-{4-[2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]piridin-2-il}acetamida en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO): δ = 10,48 (s a, 1H), 9,23 (dd, 1H), 8,69 (dd, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,22 (dd, 1H), 7,11 (dd, 1H), 2,05 (s, 3H) ppm.

logP (pH 2,7): 1,47.

EM (ESI): 348,1 ($[M+H]^+$).

Producción del compuesto de fórmula [I-j] mediante la ruta *(V23)*:

N-{4-[2-(4-Fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]piridin-2-il}acetamida [I-j-1]

A una mezcla de N-{4-[2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]piridin-2-il}acetamida (120 mg, 0,34 mmol, 1eq.) en 2 ml de etanol se añade borohidruro sódico (29 mg, 0,76 mmol, 2,2 eq.). La mezcla se calienta a reflujo durante 1 h. La mezcla se vierte a continuación en agua, se extrae con diclorometano (3 x 20 ml), se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. El material en bruto se purifica por cromatografía en columna usando gel de sílice en heptano y acetato de etilo (1:0 a 0:1) como eluyente y se obtienen 30 mg (25 %) de N-{4-[2-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]piridin-2-il}acetamida en forma de un sólido de color blanco.

logP (pH 2,7): 1,48.

EM (ESI): 352,2 ($[M+H]^+$).

Producción de compuestos intermedios de fórmula [II-a] mediante la ruta *(V4)*:

4-(2-Fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)piridin-2-amina [II-a-1] y [4-(2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)piridin-2-il]carbamato de terc-butilo [I-i-2]

Se disuelven 3-bromo-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidina (1,0 g, 3,65 mmol) y [4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]carbamato de terc-butilo (1,29 g, 4,01 mmol, 1,1 eq.) en 10 ml de 1,4-dioxano. A esta mezcla se añaden dicloruro de bis(triciclohexilfosfina)paladio(II) (269 mg, 0,37 mmol, 0,1 eq.) y 9,1 ml de solución de carbonato sódico (2 molar). La mezcla de reacción se lava abundantemente con argón durante 5 min y a continuación se cierra

herméticamente. Después, la mezcla se calienta durante 90 min a 120 °C en un microondas (Biotage). A continuación se añaden [4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]carbamato de terc-butilo (214 mg, 1,4 mmol, 0,37 eq.) y dicloruro de bis(triciclohexilfosfina)paladio(II) (269 mg, 0,37 mmol, 0,1 eq.) y la mezcla se calienta durante 2 h a 120 °C. La mezcla de reacción se vierte a continuación en agua y se extrae con acetato de etilo (3 x 50 ml). La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. El material en bruto se purifica por cromatografía en columna usando gel de sílice en heptano y acetato de etilo (1:0 a 1:1) como eluyente y se obtienen 0,48 g (44 %) de 4-(2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)piridin-2-amina en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO): δ = 9,21 (dd, 1H), 8,64 (dd, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,62-7,60 (m, 2H), 7,46-7,45 (m, 3H), 7,17 (dd, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,43 (dd, 1H), 5,89 (s a, 2H) ppm.

logP (pH 2,7): 0,98.

EM (ESI): 288 ($[M+H]^+$).

También se aíslan 56 mg (4 %) de [4-(2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)piridin-2-il]carbamato de terc-butilo en forma de un sólido de color amarillo.

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO): δ = 9,68 (s, 1H), 9,25 (dd, 1H), 8,68 (dd, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,06 (s a, 1H), 7,59-7,57 (m, 2H), 7,46-7,45 (m, 3H), 7,21 (dd, 1H), 7,00 (dd, 1H), 1,43 (s, 9H) ppm.

logP (pH 2,7): 2,32.

EM (ESI): 388 ($[M+H]^+$).

Producción de compuestos intermedios de fórmula [II-b] mediante la ruta *(V23)*:

4-(2-Fenil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)piridin-2-amina [II-b-1]

A una mezcla de 4-(2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)piridin-2-amina (60 mg, 0,2 mmol, 1 eq.) en 3 ml de etanol se añade borohidruro sódico (17 mg, 0,45 mmol, 2,2 eq.). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla

se vierte a continuación en agua, se extrae con diclorometano (3 x 50 ml), se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. Se obtienen 29 mg (47 %) de 4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)piridin-2-amina en forma de un sólido de color blanco que se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional.

logP (pH 2,7): 1,05.

EM (ESI): 292,2 ($[M+H]^+$).

Producción de compuestos de fórmula [I-n] mediante la ruta *(V6)*:

N-Acetil-N-[4-(4-acetil-2-fenil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)piridin-2-il]acetamida [I-n-1]

A una solución de 4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)piridin-2-amina (29 mg, 0,1 mmol, 1 eq.) en 2 ml de tetrahidrofurano se añade trietilamina (0,055 ml, 0,4 mmol, 4 eq.) y a continuación cloruro de acetilo (0,024 ml, 0,3 mmol, 3 eq.). La mezcla se agita durante 4 h a temperatura ambiente. A continuación se añaden trietilamina (0,055 ml, 0,4 mmol, 4 eq.) y cloruro de acetilo (0,024 ml, 0,3 mmol, 3 eq.). La mezcla se agita durante una noche a temperatura ambiente y a continuación se vierte en agua y se extrae con diclorometano (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con una solución saturada de $NaHCO_3$ y salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y se concentran a presión reducida. El material en bruto se purifica por cromatografía en columna usando gel de sílice en heptano y acetato de etilo (1:0 a 0:1) como eluyente y se obtienen 4 mg (8 %) de N-[4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)piridin-2-il]acetamida en forma de un aceite de color pardo claro.

logP (pH 2,7): 1,72.

EM (ESI): 418,3 ($[M+H]^+$).

Producción de compuestos de fórmula [I-*l*] mediante la ruta *(V23)*:

N-Acetil-N-[4-(2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)piridin-2-il]acetamida [I-*l*-1] y N-[4-(2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)piridin-2-il]acetamida [I-*l*-2]

A una solución de 4-(2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)piridin-2-amina (420

mg, 1,46 mmol, 1 eq.) en 20 ml de tetrahidrofurano se añade trietilamina (0,82 ml, 5,85 mmol, 4 eq.) y a continuación cloruro de de acetilo (234 mg, 2,92 mmol, 2 eq.). La mezcla se agita durante una noche a temperatura ambiente y a continuación se vierte en agua y se extrae con diclorometano (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con una solución saturada de $NaHCO_3$ y salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y se concentran a presión reducida. El material en bruto se purifica por cromatografía en columna usando gel de sílice en heptano y acetato de etilo (1:0 a 0:1) como eluyente y se obtienen 0,23 g (37 %) de N-acetil-N-[4-(2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)piridin-2-il]acetamida en forma de un sólido de color amarillo.

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO): δ = 9,29 (dd, 1H), 8,75 (dd, 1H), 8,57 (d, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,61-7,59 (m, 2H), 7,49-7,46 (m, 4H), 7,26 (dd, 1H), 2,16 (s, 6H) ppm.

logP (pH 2,7): 2,13.

EM (ESI): 372 ($[M+H]^+$).

También se purifican 23 mg (4 %) de N-[4-(2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)piridin-2-il]acetamida en forma de un sólido de color amarillo.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 8,75 (dd, 1H), 8,63-8,60 (m, 2H), 8,26 (s a, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,65-7,61 (m, 2H), 7,46-7,40 (m, 3H), 7,13 (dd, 1H), 6,94 (dd, 1H), 2,20 (s, 3H) ppm.

logP (pH 2,7): 1,41.

EM (ESI): 330 ($[M+H]^+$).

Producción de compuestos de fórmula [I-*m*] mediante la ruta *(V23)*:

N-Acetil-N-[4-(4-acetil-2-fenil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)piridin-2-il]acetamida [I-*m*-1]

A una mezcla de N-acetil-N-[4-(2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)piridin-2-il]acetamida (158 mg, 0,43 mmol, 1 eq.) en 3 ml de etanol se añade borohidruro sódico (35 mg, 0,94 mmol, 2,2 eq.). La mezcla se calienta a reflujo durante 1 h. La mezcla se vierte a continuación en agua, se extrae con diclorometano (3 x 50 ml),

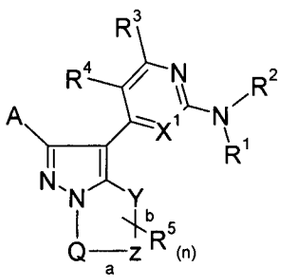
se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. El material en bruto se purifica por cromatografía en columna usando gel de sílice en heptano y acetato de etilo (1:0 a 0:1) como eluyente y se obtienen 66 mg (46 %) de N-acetil-N-[4-(4-acetil-2-fenil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)piridin-2-il]acetamida en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 8,23 (s a, 1H), 8,07 (s a, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,47-7,45 (m, 2H), 7,32 (m, 3H), 6,64 (m, 1H), 4,75 (s a, 1H), 4,21 (t, 2H), 3,42 (s a, 2H), 2,20 (m, 3H), 1,63 (s, 3H) ppm.

logP (pH 2,7): 1,13.

EM (ESI): 334 ($[M+H]^+$).

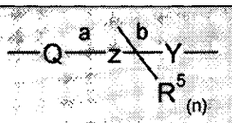
Los compuestos de fórmula **[I]** que se enumeran en las siguientes Tablas I y II también se obtuvieron mediante los procedimientos mencionados anteriormente.

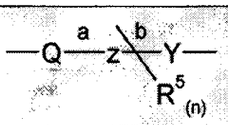


[I]

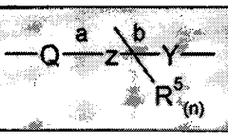
En la que X^1 representa CH y los demás restos se definen como se describen en la siguiente Tabla 1.

Tabla 1

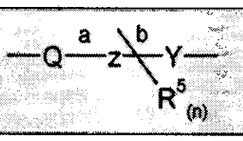
Ej.	A		R^1	R^2	R^3	R^4
1	4-fluorofenilo	CH_2CH_2O	acetilo	H	H	H
2	4-fluorofenilo	$CH_2CH_2CH_2O$	acetilo	H	H	H
3	4-fluorofenilo	CH_2CH_2O	ciclopropilcarbonilo	H	H	H
4	4-fluorofenilo	$CH_2CH_2CH_2O$	ciclopropilcarbonilo	H	H	H

Ej.	A		R^1	R^2	R^3	R^4
5	4-fluorofenilo	$CH_2CH_2CH_2O$	propanoílo	H	H	H
6	fenilo	$CH_2CH_2CH_2O$	propanoílo	H	H	H
7	fenilo	$CH_2CH_2CH_2O$	ciclopropilcarbonilo	H	H	H
8	fenilo	$CH_2CH_2CH_2O$	2-metilpropanoílo	H	H	H
9	fenilo	$CH_2CH_2CH_2O$	etoxicarbonilo	H	H	H
10	fenilo	$CH_2CH_2CH_2O$	2-metilbutanoílo	H	H	H
11	fenilo	$CH_2CH_2CH_2O$	3-metilbutanoílo	H	H	H

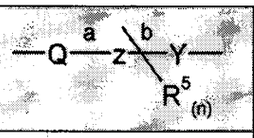
(Continuación)

Ej.	A		R1	R2	R3	R4
12	fenilo	$CH_2CH_2CH_2O$	lactoílo	H	H	H
13	fenilo	$CH_2CH_2CH_2O$	ciclopropilacetilo	H	H	H
14	fenilo	$CH_2CH_2CH_2O$	tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbonilo	H	H	H
15	fenilo	$CH_2CH_2CH_2O$	3-fenilpropanoílo	H	H	H
16	fenilo	$CH_2CH_2CH_2O$	(metilsulfanil)acetilo	H	H	H
17	fenilo	$CH_2CH_2CH_2O$	3,3,3-trifluoropropanoílo	H	H	H
18	fenilo	$CH_2CH_2CH_2O$	2-(4-fluorofenil)propanoílo	H	H	H
19	fenilo	$CH_2CH_2CH_2O$	4-metilpent-3-enoílo	H	H	H
20	fenilo	$CH_2CH_2CH_2O$	3,3-dimetilbutanoílo	H	H	H
21	fenilo	$CH_2CH_2CH_2O$	(1-clorociclopropil) carbonilo	H	H	H
22	4-fluorofenilo	$CH_2CH_2CH_2O$	2-metilpropanoílo	H	H	H
23	4-fluorofenilo	$CH_2CH_2CH_2O$	etoxicarbonilo	H	H	H
24	4-fluorofenilo	$CH_2CH_2CH_2O$	2-metilbutanoílo	H	H	H
25	4-fluorofenilo	$CH_2CH_2CH_2O$	3-metilbutanoílo	H	H	H
26	4-fluorofenilo	$CH_2CH_2CH_2O$	lactoílo	H	H	H
27	4-fluorofenilo	$CH_2CH_2CH_2O$	ciclopropilacetilo	H	H	H
28	4-fluorofenilo	$CH_2CH_2CH_2O$	tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbonilo	H	H	H

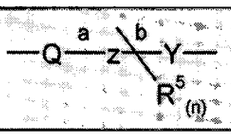
(Continuación)

Ej.	A		R1	R2	R3	R4
29	4-fluorofenilo	$CH_2CH_2CH_2O$	3-fenilpropanoílo	H	H	H
30	4-fluorofenilo	$CH_2CH_2CH_2O$	(metilsulfanil)acetilo	H	H	H
31	4-fluorofenilo	$CH_2CH_2CH_2O$	3,3,3-trifluoropropanoílo	H	H	H
32	4-fluorofenilo	$CH_2CH_2CH_2O$	2-(4-fluorofenil)propanoílo	H	H	H
33	4-fluorofenilo	$CH_2CH_2CH_2O$	4-metilpent-3-enoílo	H	H	H
34	4-fluorofenilo	$CH_2CH_2CH_2O$	3,3-dimetilbutanoílo	H	H	H
35	2,4-difluorofenilo	$CH_2CH_2CH_2O$	propanoílo	H	H	H
36	2,4-difluorofenilo	$CH_2CH_2CH_2O$	ciclopropilcarbonilo	H	H	H
37	2,4-difluorofenilo	$CH_2CH_2CH_2O$	2-metilpropanoílo	H	H	H
38	2,4-difluorofenilo	$CH_2CH_2CH_2O$	etoxicarbonilo	H	H	H
39	2,4-difluorofenilo	$CH_2CH_2CH_2O$	2-metilbutanoílo	H	H	H
40	2,4-difluorofenilo	$CH_2CH_2CH_2O$	3-metilbutanoílo	H	H	H
41	2,4-difluorofenilo	$CH_2CH_2CH_2O$	lactoílo	H	H	H
42	2,4-	$CH_2CH_2CH_2O$	ciclopropilacetilo	H	H	H

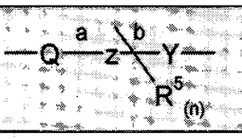
(Continuación)

Ej.	A		R1	R2	R3	R4
	difluorofenilo					
43	2,4-difluorofenilo	$CH_2CH_2CH_2O$	tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbonil	H	H	H
44	2,4-difluorofenilo	$CH_2CH_2CH_2O$	3-fenilpropanoílo	H	H	H
45	2,4-difluorofenilo	$CH_2CH_2CH_2O$	(metilsulfanil)acetilo	H	H	H
46	2,4-difluorofenilo	$CH_2CH_2CH_2O$	3,3,3-trifluoropropanoílo	H	H	H
47	2,4-difluorofenilo	$CH_2CH_2CH_2O$	2-(4-fluorofenil)propanoílo	H	H	H
48	2,4-difluorofenilo	$CH_2CH_2CH_2O$	4-metilpent-3-enoílo	H	H	H
49	2,4-difluorofenilo	$CH_2CH_2CH_2O$	3,3-dimetilbutanoílo	H	H	H
50	2,4-difluorofenilo	$CH_2CH_2CH_2O$	(1-clorociclopropil) carbonilo	H	H	H
51	fenilo	CH=CH-CH=N	acetilo	H	H	H
52	4-fluorofenilo	$CH_2CH_2CH_2O$	propanoílo	acetilo	H	H
53	4-fluorofenilo	$CH_2CH_2CH_2O$	propanoílo	propanoílo	H	H
54	4-fluorofenilo	$CH_2CH_2CH_2O$	ciclopropilcarbonilo	propanoílo	H	H
55	fenilo	$CH_2CH_2CH_2NH$	acetilo	H	H	H

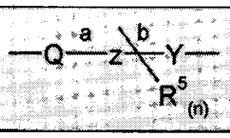
(Continuación)

Ej.	A		R1	R2	R3	R4
56	fenilo	CH=CH-CH=N	acetilo	acetilo	H	H
57	4-fluorofenilo	$CH_2CH_2CH_2O$	etoxicarbonilo	propanoílo	H	H
58	fenilo	$CH_2CH_2CH_2N(CH_3CO)$	acetilo	acetilo	H	H
59	4-fluorofenilo	$CH_2CH_2CH_2NH$	acetilo	H	H	H
60	4-fluorofenilo	CH=CH-CH=N	acetilo	H	H	H
61	4-fluorofenilo	$CH_2Si(Me)_2CH_2O$	acetilo	H	H	H
62	4-fluorofenilo	$CH(Me)CH_2CH_2O$	2-metilpropanoílo	H	H	H
63	4-fluorofenilo	$CH(Me)CH_2CH_2O$	propanoílo	H	H	H
64	4-fluorofenilo	$CH_2CH_2CH_2O$	biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbonilo	H	H	H
65	4-fluorofenilo	$CH_2CH_2CH_2O$	biciclo[4.1.0]hept-7-ilcarbonilo	H	H	H
66	4-fluorofenilo	$CH_2CH_2CH_2O$	piperidin-1-ilacetilo	H	H	H
67	4-fluorofenilo	$CH_2CH_2CH_2O$	2-propilpentanoílo	H	H	H
68	4-fluorofenilo	$CH_2CH_2CH_2O$	2-metil-2-(metilsulfinil)propanoílo	H	H	H
69	4-fluorofenilo	$CH_2CH_2CH_2O$	1,3-ditiolan-2-ilcarbonilo	H	H	H
70	4-fluorofenilo	$CH_2CH_2CH_2O$	oxo(piperidin-1-il)acetilo	H	H	H
71	4-fluorofenilo	$CH_2CH_2CH_2O$	2,6-difluorobenzoílo	H	H	H
72	4-fluorofenilo	$CH(Me)CH_2CH(Me)O$	propanoílo	H	H	H
73	4-fluorofenilo	$CH(Me)CH_2CH(Me)O$	propanoílo	H	H	H

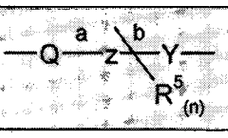
(Continuación)

Ej.	A		R1	R2	R3	R4
74	4-fluorofenilo	$CH_2C(F)_2CH_2O$	propanoílo	H	H	H
75	4-fluorofenilo	CH(Me)CH(Me)O	propanoílo	H	H	H
76	4-fluorofenilo	$CH_2Si(Me)_2CH_2O$	2-metilpropanoílo	H	H	H
77	4-fluorofenilo	$CH_2Si(Me)_2CH_2O$	propanoílo	H	H	H
78	fenilo	$CH_2CH_2CH_2N(COEt)$	propanoílo	H	H	H
79	4-fluorofenilo	CH=CH-CH=N	propanoílo	H	H	H
80	4-fluorofenilo	$CH_2CH_2CH_2NH$	propanoílo	H	H	H
81	4-fluorofenilo	$CH_2Si(Me)_2CH_2O$	ciclopropilcarbonilo	H	H	H
82	tiofen-2-ilo	$CH_2Si(Me)_2CH_2O$	propanoílo	H	H	H
83	4-fluorofenilo	CH=CH-CH=N	acetilo	acetilo	H	H
84	4-fluorofenilo	CH=CH-CH=N	ciclopropilcarbonilo	Ciclopropil-carbonilo	H	H
85	tiofen-2-ilo	$CH_2Si(Me)_2CH_2O$	acetilo	H	H	H
86	tiofen-2-ilo	$CH_2Si(Me)_2CH_2O$	isobutirilo	H	H	H
87	tiofen-2-il	$CH_2Si(Me)_2CH_2O$	ciclopropilcarbonilo	H	H	H
88	4-fluorofenilo	CH=CH-CH=N	ciclopropilcarbonilo	H	H	H
89	tiofen-2-il	$CH_2Si(Me)_2CH_2O$	H	H	H	H
90	4-fluorofenilo	$CH_2CH_2CH_2N(COEt)$	propanoílo	acetilo	H	H
91	4-fluorofenilo	$CH_2CH_2CH_2N(COEt)$	propanoílo	H	H	H
92	fenilo	$CH_2CH_2CH_2NH$	isobutirilo	2-metil-propanoílo	H	H

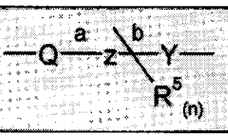
(Continuación)

Ej.	A		R1	R2	R3	R4
93	4-fluorofenilo	$CH_2CH_2CH_2N(COEt)$	propanoílo	CH_3	H	H
94	4-fluorofenilo	$CH_2CH_2CH_2N(CH_3CO)$	acetilo	H	H	H
95	2,4-difluorofenilo	$CH_2CH_2CH_2O$	propanoílo	propanoílo	H	H
96	tiofen-3-il	$CH_2Si(Me)_2CH_2O$	acetilo	H	H	H
97	4-fluorofenilo	$CH_2CH_2CH_2N(Et)$	bencilo	H	H	H
98	4-fluorofenilo	$CH_2CH_2CH_2O$	(1-metilciclopropil) carbonilo	H	H	H
99	4-fluorofenilo	$CH_2CH_2CH_2O$	5-oxohexanoílo	H	H	H
100	tiofen-3-ilo	$CH_2Si(Me)_2CH_2O$	propanoílo	H	H	H
101	tiofen-3-ilo	$CH_2Si(Me)_2CH_2O$	isobutirilo	H	H	H
102	tiofen-3-ilo	$CH_2Si(Me)_2CH_2O$	ciclopropilcarbonilo	H	H	H
103	4-fluorofenilo	$C(CH_3)=CH-O$	propanoílo	H	H	H
104	4-fluorofenilo	$C(C_2H_5)=CH-O$	propanoílo	H	H	H
105	4-fluorofenilo	CH=CH-O	propanoílo	H	H	H
106	fenilo	CH=CH-O	propanoílo	H	H	H
107	4-fluorofenilo	$CH_2C(Me)(CN)CH_2O$	2-metilpropanoílo	H	H	H
108	4-fluorofenilo	$CH_2C(Me)_2CH_2O$	ciclopropilcarbonilo	H	H	H
109	4-fluorofenilo	$CH_2C(Me)_2CH_2O$	acetilo	H	H	H
110	4-fluorofenilo	$CH_2C(Me)_2CH_2O$	propanoílo	H	H	H
111	4-fluorofenilo	$CH_2C(Me)_2CH_2O$	isobutirilo	H	H	H

(Continuación)

Ej.	A		R1	R2	R3	R4
112	4-fluorofenilo	$CH_2CH_2CH_2O$	(3-oxociclopentil)carbonilo	H	H	H
113	4-fluorofenilo	$CH_2CH_2CH_2O$	2-fluoropropanoílo	H	H	H
114	4-fluorofenilo	$CH_2CH_2CH_2O$	(5-fluoropiridin-3-il)carbonilo	H	H	H
115	4-fluorofenilo	$CH_2CH_2CH_2O$	2-fluoro-2-metilpropanoílo	H	H	H
116	4-fluorofenilo	$CH_2CH_2CH_2O$	(2-cloro-2-fluorociclopropil)carbonilo	H	H	H
117	4-fluorofenilo	$CH_2CH_2CH_2O$	(1-metilciclopentil)carbonilo	H	H	H
118	4-fluorofenilo	$CH_2CH_2CH_2O$	(5-metil-1,3-dioxan-5-il)carbonilo	H	H	H
119	4-fluorofenilo	$CH_2CH_2CH_2O$	(3-etiloxetan-3-il)carbonilo	H	H	H
120	4-fluorofenilo	$CH_2CH_2CH_2O$	(1-cianociclopropil) carbonilo	H	H	H
121	4-fluorofenilo	$CH_2CH_2CH_2O$	(1-metilciclohex-3-en-1-il)carbonilo	H	H	H
122	4-fluorofenilo	$CH_2CH_2CH_2O$	[(isopropilidenamino)oxi] acetilo	H	H	H

(Continuación)

Ej.	A		R1	R2	R3	R4
123	4-fluorofenilo	$CH_2CH_2CH_2O$	1H-pirazol-1-ilacetilo	H	H	H
124	4-fluorofenilo	$CH_2CH_2CH_2O$	tetrahidro-2H-piran-3-ilacetilo	H	H	H
125	4-fluorofenilo	$CH_2CH_2CH_2O$	ciclopent-3-en-1-ilcarbonilo	H	H	H
126	4-fluorofenilo	$CH_2CH_2CH_2O$	2-metil-3-furoílo	H	H	H
127	4-fluorofenilo	$CH_2CH_2CH_2O$	2,4-dimetilhexanoílo	H	H	H
128	4-fluorofenilo	$CH_2CH_2CH_2O$	tetrahidro-2H-tiopiran-4-ilcarbonilo	H	H	H
129	4-fluorofenilo	$CH_2CH_2CH_2O$	1,1'-bi(ciclopropil)-1-ilcarbonilo	H	H	H
130	4-fluorofenilo	$CH_2CH_2CH_2O$	(5-fluoro-2-tienil)carbonilo	H	H	H
131	4-fluorofenilo	$CH_2CH_2CH_2O$	3-metilpentanoílo	H	H	H
132	4-fluorofenilo	$CH_2CH_2CH_2O$	3-fluoro-2-(fluorometil)-2-metilpropanoílo	H	H	H
133	4-fluorofenilo	$CH_2CH_2CH_2O$	3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoílo	H	H	H
134	4-fluorofenilo	$CH_2CH_2CH_2O$	(5-metil-1,2-oxazol-3-il)carbonilo	H	H	H
135	4-fluorofenilo	$CH_2CH_2CH_2O$	(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)carbonilo	H	H	H

(Continuación)

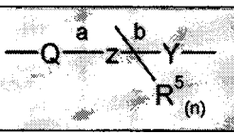
Ej.	A		R1	R2	R3	R4
136	4-fluorofenilo	$CH_2CH_2CH_2O$	2-[(isopropilidenamino) oxi]propanoílo	H	H	H
137	4-fluorofenilo	$CH_2CH_2CH_2O$	1H-1,2,4-triazol-1-ilacetilo	H	H	H
138	4-fluorofenilo	$CH_2CH_2CH_2O$	N-formilvalil	H	H	H
139	4-fluorofenilo	$CH_2CH_2CH_2O$	ciclohex-1-en-1-ilacetilo	H	H	H
140	4-fluorofenilo	$CH_2CH_2CH_2O$	(2,2,3,3-tetrametilciclopropil) carbonilo	H	H	H

Tabla 2 Datos de RMN y de espectroscopía de masas / logP de los compuestos del tipo **[I]**

Nº	**Nombre**	**RMN**	**logP_A**	**$[M+H]_A^{+1}$**	**Proc.** [2]
1	N-{4-[6-(4-fluorofenil)-2,3-dihidropirazolo[5,1-b][1,3]oxazol-7-il]piridin-2-il}acetamida	RMN ^1H (400 MHz, d_3-CD_3CN): δ = 8,60 (s, 1H), 8,09-8,06 (m, 2H), 7,52-7,48 (m, 2H), 7,18-7,13 (m, 2H), 6,83-6,82 (dd, 1H), 5,22 (t, 2H), 4,37 (t, 2H), 2,09 (s, 3H) ppm	1,19	339,2	B

Nº	**Nombre**	**RMN**	**logP_A**	**$[M+H]_A^{+1}$**	**Proc.** [2]
2	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}acetamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_3-CD_3CN): δ = 8,58 (s, 1H), 8,09-8,06 (m, 2H), 7,48-7,44 (m, 2H), 7,13-7,09 (m, 2H), 6,89-6,87 (dd, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,20 (t, 2H), 2,36-2,30 (m, 2H), 2,09 (s, 3H) ppm	1,22	353,2	B

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
3	N-{4-[6-(4-fluorofenil)-2,3-dihidropirazolo[5,1-b][1,3]oxazol-7-il]piridin-2-il}ciclopropanocarboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_3-CD_3CN): δ = 8,84 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,52-7,48 (m, 2H), 7,17-7,12 (m, 2H), 6,78-6,77 (dd, 1H), 5,21 (t, 2H), 4,37 (t, 2H), 1,81-1,75 (m, 1H), 0,91-0,83 (m, 4H) ppm	1,48	365,1	B

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
4	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}ciclopropanocarboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,65 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,41-7,36 (m, 2H), 7,22-7,16 (m, 2H), 6,70-6,69 (dd, 1H), 4,40 (t, 2H), 4,17 (t, 2H), 2,34-2,24 (m, 2H), 1,99-1,94 (m, 1H), 0,78 (d, 4H) ppm	1,47	379,3	B

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
5	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}propanamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,28 (s, 1H), 8,10-8,07 (m, 2H), 7,42-7,37 (m, 2H), 7,22-7,16 (m, 2H), 6,71-6,70 (dd, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 2,37-2,25 (m, 4H), 1,02 (t, 3H) ppm	1,46	367,1	A

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
6	N-[4-(2-fenil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il)piridin-2-il]propanamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,28 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,37-7,32 (m, 5H), 6,68-6,66 (dd, 1H), 4,41 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 2,37-2,32 (c, 2H), 2,28 (m, 2H), 1,03 (t, 3H) ppm	1,16	349,3	B
7	N-[4-(2-fenil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il)piridin-2-il]ciclopropanocarboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,65 (s, 1H), 8,09-8,07 (m, 2H), 7,36-7,31 (m, 5H), 6,67-6,65 (dd, 1H), 4,40 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 2,28-2,26 (m, 2H), 1,97-1,94 (m, 1H), 0,77 (d, 4H) ppm	1,25	361,3	B

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
8	2-metil-N-[4-(2-fenil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il)piridin-2-il]propanamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,28 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,37-7,32 (m, 5H), 6,65-6,64 (dd, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 2,75-2,68 (m, 1H), 2,33-2,26 (m, 2H), 1,05 (d, 6H) ppm	1,39	363,3	B
9	[4-(2-fenil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il)piridin-2-il]carbamato de etilo	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 9,91 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,37-7,34 (m, 5H), 6,68-6,66 (dd, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 4,10-4,05 (c, 2H), 1,19 (t, 3H) ppm	1,51	365,3	B

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
10	2-metil-N-[4-(2-fenil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il)piridin-2-il]butanamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,28 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,38-7,32 (m, 5H), 6,68-6,60 (dd, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 2,32-2,25 (m, 3H), 1,59-1,50 (m, 1H), 1,38-1,31 (m, 1H), 1,04 (d, 3H), 0,82 (t, 3H) ppm	1,63	377,3	B

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
11	3-metil-N-[4-(2-fenil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il)piridin-2-il]butanamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,27 (s, 1H), 8,08-8,07 (m, 2H), 7,38-7,32 (m, 5H), 6,71-6,69 (dd, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 2,32-2,25 (m, 2H), 2,21 (d, 2H), 2,05-1,98 (m, 1H), 0,89 (d, 3H) ppm	1,66	377,3	B

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
12	(2S)-2-hidroxi-N-[4-(2-fenil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il)piridin-2-il]propanamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 9,48 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,38-7,34 (m, 5H), 6,74-6,72 (dd, 1H), 5,88 (d, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,20-4,13 (m, 3H), 2,32-2,25 (m, 2H), 1,28 (d, 3H) ppm	1,2	365,3	B

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
13	2-ciclopropil-N-[4-(2-fenil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il)piridin-2-il]acetamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,22 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,38-7,33 (m, 5H), 6,68-6,66 (dd, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 2,32-2,25 (m, 2H), 2,23 (d, 2H), 1,04-0,98 (m, 1H), 0,47-0,44 (m, 2H), 0,18-0,14 (m, 2H) ppm	1,54	375,3	B

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
14	N-[4-(2-fenil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il)piridin-2-il]tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,32 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,37-7,33 (m, 5H), 6,66-6,65 (dd, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 3,89-3,86 (m, 2H), 3,29-3,25 (m, 2H), 2,75-2,66 (m, 1H), 2,32-2,25 (m, 2H), 1,70-1,55 (m, 4H) ppm	1,22	405,4	B

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
15	3-fenil-N-[4-(2-fenil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il)piridin-2-il]propanamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,35 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,37-7,33 (m, 5H), 7,29-7,16 (m, 5H), 6,70-6,68 (dd, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 2,85 (t, 2H), 2,67 (t, 2H), 2,33-2,27 (m, 2H) ppm	2,04	425,4	B

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
16	2-(metilsulfanil)-N-[4-(2-fenil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il)piridin-2-il]acetamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,40 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,37-7,33 (m, 5H), 6,75-6,73 (dd, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 3,28 (s, 2H), 2,33-2,27 (m, 2H), 2,11 (s, 3H) ppm	1,54	381,3	B
17	3,3,3-trifluoro-N-[4-(2-fenil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il)piridin-2-il]propanamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,72 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,37-7,33 (m, 5H), 6,75-6,73 (dd, 1H), 4,43 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 3,62-3,53 (c, 2H), 2,33-2,27 (m, 2H) ppm	1,98	403,3	B

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
18	2-(4-fluorofenil)-N-[4-(2-fenil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il)piridin-2-il]propanamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,52 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,42-7,38 (m, 2H), 7,33 (m, 5H), 7,17-7,13 (m, 2H), 6,67-6,65 (dd, 1H), 4,41 (t, 2H), 4,17 (t, 2H), 4,00-3,88 (m, 1H), 2,33-2,26 (m, 2H), 1,36 (d, 3H) ppm	2,27	443,4	B

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
19	4-metil-N-[4-(2-fenil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il)piridin-2-il]pent-3-enamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,28 (s, 1H), 8,08 (m, 2H), 7,37-7,33 (m, 5H), 6,68-6,67 (dd, 1H), 5,28 (t, 1H), 4,41 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 3,09 (d, 2H), 2,33-2,25 (m, 2H), 1,69 (s, 3H), 1,62 (s, 3H) ppm	1,91	389,4	B
20	3,3-dimetil-N-[4-(2-fenil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il)piridin-2-il]butanamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,18 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,37-7,32 (m, 5H), 6,74-6,72 (dd, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 2,33-2,27 (m, 2H), 2,21 (s, 2H), 0,97 (s, 9H) ppm	1,88	391,4	B

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
21	1-cloro-N-[4-(2-fenil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il)piridin-2-il]ciclopropanocarboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 9,64 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,37-7,32 (m, 5H), 6,79-6,78 (dd, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 2,33-2,27 (m, 2H), 1,59-1,57 (m, 2H), 1,41-1,39 (m, 2H) ppm	2,62	395,3	B

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
22	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-2-metilpropanamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,28 (s, 1H), 8,10-8,08 (m, 2H), 7,41-7,37 (m, 2H), 7,22-7,17 (m, 2H), 6,69-6,67 (dd, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 2,74-2,67 (m, 1H), 2,33-2,25 (m, 2H), 1,05 (d, 6H) ppm	1,54	381,3	B

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
23	{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}carbamato de etilo	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 9,91 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,41-7,37 (m, 2H), 7,22-7,17 (m, 2H), 6,70-6,69 (dd, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 4,10-4,05 (c, 2H), 1,19 (t, 3H) ppm	1,66	383,3	B

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
24	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-2-metilbutanamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,28 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,41-7,37 (m, 2H), 7,21-7,15 (m, 2H), 6,72-6,70 (dd, 1H), 4,43 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 2,33-2,25 (m, 3H), 1,59-1,52 (m, 1H), 1,38-1,31 (m, 1H), 1,04 (d, 3H), 0,82 (t, 3H) ppm	1,82	395,4	B

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
25	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-3-metilbutanamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,26 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,41-7,37 (m, 2H), 7,20-7,16 (m, 2H), 6,77-6,74 (dd, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 2,33-2,25 (m, 2H), 2,20 (d, 2H), 2,05-1,99 (m, 1H), 0,88 (d, 3H) ppm	1,82	395,3	B

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
26	(2S)-N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-2-hidroxipropanamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 9,48 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,42-7,37 (m, 2H), 7,22-7,17 (m, 2H), 6,79-6,77 (dd, 1H), 5,88 (d, 1H), 4,43 (t, 2H), 4,20-4,13 (m, 3H), 2,32-2,25 (m, 2H), 1,27 (d, 3H) ppm	1,31	383,3	B

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
27	2-ciclopropil-N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}acetamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,22 (s, 1H), 8,10-8,08 (m, 2H), 7,42-7,37 (m, 2H), 7,21-7,17 (m, 2H), 6,72-6,70 (dd, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 2,33-2,25 (m, 2H), 2,23 (d, 2H), 1,04-0,98 (m, 1H), 0,47-0,42 (m, 2H), 0,18-0,14 (m, 2H) ppm	1,69	393,3	B

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
28	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,32 (s, 1H), 8,10-8,09 (m, 2H), 7,41-7,37 (m, 2H), 7,21-7,16 (m, 2H), 6,69-6,68 (dd, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 3,89-3,86 (m, 2H), 3,31-3,25 (m, 2H), 2,74-2,67 (m, 1H), 2,32-2,25 (m, 2H), 1,70-1,55 (m, 4H) ppm	1,37	423,3	B

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
29	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-3-fenilpropanamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,35 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,41-7,38 (m, 2H), 7,29-7,25 (m, 2H), 7,24-7,16 (m, 5H), 6,74-6,72 (dd, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 2,85 (t, 2H), 2,66 (t, 2H), 2,33-2,27 (m, 2H) ppm	2,2	443,4	B

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
30	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-2-(metilsulfanil)acetamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,40 (s, 1H), 8,13-8,12 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,41-7,38 (m, 2H), 7,21-7,17 (m, 2H), 6,79-6,78 (dd, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 3,28 (s, 2H), 2,33-2,27 (m, 2H), 2,11 (s, 3H) ppm	1,72	399,3	B

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
31	3,3,3-trifluoro-N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}propanamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,72 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,41-7,37 (m, 2H), 7,21-7,17 (m, 2H), 6,79-6,78 (dd, 1H), 4,43 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 3,62-3,53 (c, 2H), 2,33-2,27 (m, 2H) ppm	2,13	421,3	B

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
32	2-(4-fluorofenil)-N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}propanamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,52 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,42-7,34 (m, 4H), 7,20-7,12 (m, 4H), 6,70-6,69 (dd, 1H), 4,41 (t, 2H), 4,17 (t, 2H), 4,00-3,96 (m, 1H), 2,36-2,27 (m, 2H), 1,35 (d, 3H) ppm	2,48	461,4	B

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
33	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-4-metilpent-3-enamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,28 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,41-7,37 (m, 2H), 7,22-7,17 (m, 2H), 6,73-6,70 (dd, 1H), 5,28 (t, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 3,08 (d, 2H), 2,33-2,25 (m, 2H), 1,70 (s, 3H), 1,62 (s, 3H) ppm	2,07	407,3	B

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
34	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-3,3-dimetilbutanamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,14 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,40-7,37 (m, 2H), 7,19-7,16 (m, 2H), 6,80-6,78 (dd, 1H), 4,43 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 2,30-2,26 (m, 2H), 2,20 (s, 2H), 0,96 (s, 9H) ppm	2,04	409,4	B

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
35	N-{4-[2-(2,4-difluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}propanamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,21 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,51-7,46 (m, 1H), 7,29-7,23 (m, 1H), 7,20-7,15 (m, 1H), 6,71-6,69 (dd, 1H), 4,47 (t, 2H), 4,19 (t, 2H), 2,35-2,27 (m, 4H), 1,01 (t, 3H) ppm	1,34	385,3	B

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
36	N-{4-[2-(2,4-difluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}ciclopropanocarboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,58 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,51-7,45 (m, 1H), 7,28-7,23 (m, 1H), 7,19-7,14 (m, 1H), 6,69-6,68 (dd, 1H), 4,46 (t, 2H), 4,19 (t, 2H), 2,30-2,26 (m, 2H), 1,97-1,91 (m, 1H), 0,76-0,74 (m, 4H) ppm	1,42	397,3	B

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
37	N-{4-[2-(2,4-difluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-2-metilpropanamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,20 (s, 1H), 8,06-8,04 (m, 2H), 7,51-7,46 (m, 1H), 7,29-7,23 (m, 1H), 7,20-7,15 (m, 1H), 6,68-6,66 (dd, 1H), 4,47 (t, 2H), 4,20 (t, 2H), 2,72-2,65 (m, 1H), 2,33-2,27 (m, 2H), 1,03 (d, 6H) ppm	1,6	399,3	B

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
38	{4-[2-(2,4-difluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}carbamato de etilo	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 9,85 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,49-7,46 (m, 1H), 7,29-7,24 (m, 1H), 7,20-7,16 (m, 1H), 6,71-6,69 (dd, 1H), 4,47 (t, 2H), 4,19 (t, 2H), 4,08-4,03 (c, 2H), 1,19 (t, 3H) ppm	1,72	401,3	B

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
39	N-{4-[2-(2,4-difluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-2-metilbutanamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,21 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,51-7,45 (m, 1H), 7,28-7,24 (m, 1H), 7,22-7,14 (m, 1H), 6,72-6,70 (dd, 1H), 4,48 (t, 2H), 4,20 (t, 2H), 2,33-2,27 (m, 3H), 1,57-1,50 (m, 1H), 1,36-1,31 (m, 1H), 1,01 (d, 3H), 0,80 (t, 3H) ppm	1,85	413,3	B

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
40	N-{4-[2-(2,4-difluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-3-metilbutanamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,19 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,51-7,45 (m, 1H), 7,27-7,22 (m, 1H), 7,18-7,14 (m, 1H), 6,77-6,76 (dd, 1H), 4,47 (t, 2H), 4,19 (t, 2H), 2,34-2,27 (m, 2H), 2,18 (d, 2H), 2,03-1,96 (m, 1H), 0,87 (d, 3H) ppm	1,88	413,3	B

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
41	(2S)-N-{4-[2-(2,4-difluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-2-hidroxipropanamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 9,40 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,53-7,47 (m, 1H), 7,30-7,24 (m, 1H), 7,20-7,15 (m, 1H), 6,79-6,77 (dd, 1H), 5,87 (d, 1H), 4,48 (t, 2H), 4,20 (t, 2H), 4,18-4,10 (m, 1H), 2,33-2,27 (m, 2H), 1,26 (d, 3H) ppm	1,34	401,3	B

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
42	2-ciclopropil-N-{4-[2-(2,4-difluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}acetamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,14 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,52-7,46 (m, 1H), 7,29-7,24 (m, 1H), 7,20-7,15 (m, 1H), 6,72-6,70 (dd, 1H), 4,47 (t, 2H), 4,20 (t, 2H), 2,33-2,28 (m, 2H), 2,20 (d, 2H), 1,04-0,98 (m, 1H), 0,47-0,42 (m, 2H), 0,16-0,14 (m, 2H) ppm	1,72	411,3	B

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
43	N-{4-[2-(2,4-difluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,25 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,50-7,46 (m, 1H), 7,29-7,24 (m, 1H), 7,20-7,15 (m, 1H), 6,69-6,68 (dd, 1H), 4,47 (t, 2H), 4,20 (t, 2H), 3,89-3,86 (m, 2H), 3,31-3,25 (m, 2H), 2,72-2,67 (m, 1H), 2,32-2,28 (m, 2H), 1,70-1,55 (m, 4H) ppm	1,39	441,4	B

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
44	N-{4-[2-(2,4-difluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-3-fenilpropanamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,28 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,52-7,48 (m, 1H), 7,29-7,15 (m, 7H), 6,75-6,73 (dd, 1H), 4,47 (t, 2H), 4,20 (t, 2H), 2,84 (t, 2H), 2,62 (t, 2H), 2,33-2,27 (m, 2H) ppm	2,23	461,4	B

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
45	N-{4-[2-(2,4-difluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-2-(metilsulfanil)acetamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,33 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,52-7,46 (m, 1H), 7,29-7,23 (m, 1H), 7,19-7,15 (m, 1H), 6,82-6,80 (dd, 1H), 4,47 (t, 2H), 4,20 (t, 2H), 3,25 (s, 2H), 2,33-2,27 (m, 2H), 2,10 (s, 3H) ppm	1,75	417,3	B

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
46	N-{4-[2-(2,4-difluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-3,3,3-trifluoropropanamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,66 (s, 1H), 8,76 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,53-7,47 (m, 1H), 7,28-7,23 (m, 1H), 7,23-7,15 (m, 1H), 6,80-6,78 (dd, 1H), 4,48 (t, 2H), 4,20 (t, 2H), 3,60-3,50 (c, 2H), 2,33-2,27 (m, 2H) ppm	2,13	439,3	B

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
47	N-{4-[2-(2,4-difluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-2-(4-fluorofenil)propanamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,45 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,50-7,44 (m, 1H), 7,39-7,35 (m, 2H), 7,26-7,23 (m, 1H), 7,23-7,15 (m, 3H), 6,72-6,70 (dd, 1H), 4,46 (t, 2H), 4,19 (t, 2H), 3,98-3,93 (m, 1H), 2,33-2,27 (m, 2H), 1,33 (d, 3H) ppm	2,48	479,3	B

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
48	N-{4-[2-(2,4-difluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-4-metilpent-3-enamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,20 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,50-7,47 (m, 1H), 7,28-7,20 (m, 1H), 7,20-7,15 (m, 1H), 6,72-6,70 (m, 1H), 5,26 (t, 1H), 4,47 (t, 2H), 4,19 (t, 2H), 3,06 (d, 2H), 2,33-2,25 (m, 2H), 1,69 (s, 3H), 1,61 (s, 3H) ppm	2,1	425,4	B

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
49	N-{4-[2-(2,4-difluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-3,3-dimetilbutanamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,10 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,48-7,46 (m, 1H), 7,25-7,14 (m, 2H), 6,84-6,82 (dd, 1H), 4,47 (t, 2H), 4,20 (t, 2H), 2,33-2,29 (m, 2H), 2,17 (s, 2H), 0,95 (s, 9H) ppm	2,1	427,4	B

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
50	1-cloro-N-{4-[2-(2,4-difluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}ciclopropanocarboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 9,57 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,52-7,46 (m, 1H), 7,30-7,25 (m, 1H), 7,20-7,15 (m, 1H), 6,84-6,82 (dd, 1H), 4,48 (t, 2H), 4,20 (t, 2H), 2,33-2,27 (m, 2H), 1,57-1,56 (m, 2H), 1,39-1,38 (m, 2H) ppm	2,84	431,3	B

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
51	N-[4-(2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)piridin-2-il]acetamida	RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 8,75 (dd, 1H), 8,63-8,60 (m, 2H), 8,26 (s a, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,65-7,61 (m, 2H), 7,46-7,40 (m, 3H), 7,13 (dd, 1H), 6,94 (dd, 1H), 2,20 (s, 3H) ppm	1,41	330,0	C

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
52	N-acetil-N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}propanamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_3-CD_3CN): δ = 8,38-8,37 (dd, 1H), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,31-7,30 (dd, 1H), 7,13-7,06 (m, 3H), 4,43 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 2,40-2,36 (c, 2H), 2,36-2,30 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,00 (t, 3H) ppm	2,4	409,2	A

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
53	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-N-propionilpropanamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_3-CD_3CN): δ = 8,38-8,37 (d, 1H), 7,44-7,41 (m, 2H), 7,32-7,31 (dd, 1H), 7,11-7,08 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 4,43 (t, 2H), 4,17 (t, 2H), 2,48-2,44 (c, 4H), 2,36-2,30 (m, 2H), 1,00 (t, 6H) ppm	2,74	423,2	A

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
54	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-N-propionilciclopropanocarboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_3-CD_3CN): δ = 8,38-8,37 (d, 1H), 7,44-7,41 (m, 2H), 7,31-7,30 (m, 1H), 7,12-7,06 (m, 3H), 4,43 (t, 2H), 4,17 (t, 2H), 2,59-2,55 (c, 2H), 2,33-2,30 (m, 2H), 1,75 (m, 1H), 1,05 (t, 3H), 0,95 (m, 2H), 0,81 (m, 2H) ppm	2,77	435,1	A

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
55	N-[4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)piridin-2-il]acetamida	RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 8,23 (s a, 1H), 8,07 (s a, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,47-7,45 (m, 2H), 7,32 (m, 3H), 6,64 (m, 1H), 4,75 (s a, 1H), 4,21 (t, 2H), 3,42 (s a, 2H), 2,20 (m, 3H), 1,63 (s, 3H) ppm	1,13	334,0	C
56	N-acetil-N-[4-(2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)piridin-2-il]acetamida	RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO): δ = 9,29 (dd, 1H), 8,75 (dd, 1H), 8,57 (d, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,61-7,59 (m, 2H), 7,49-7,46 (m, 4H), 7,26 (dd, 1H), 2,16 (s, 6H) ppm	2,13	372,0	C

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
57	{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}propionilcarbamato de etilo	RMN ^{1}H (400 MHz, d_3-CD_3CN): δ = 8,32-8,30 (d, 1H), 7,44-7,41 (m, 2H), 7,26-7,24 (m, 1H), 7,13-7,05 (m, 3H), 4,43-4,39 (dd, 2H), 4,17 (t, 2H), 4,05 (c, 2H), 2,98-2,86 (c, 2H), 2,33-2,30 (m, 2H), 1,30-1,25 (m, 3H), 1,15-1,05 (m, 3H) ppm	2,64	439,1	A
58	N-acetil-N-[4-(4-acetil-2-fenil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)piridin-2-il]acetamida	-	1,72	418,3	C
59	N-{4-[2-(4-Fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]piridin-2-il}acetamida	-	1,48	352,2	C

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
60	N-{4-[2-(4-Fluorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]piridin-2-il}acetamida	RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO): δ = 10,48 (s a, 1H), 9,23 (dd, 1H), 8,69 (dd, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,22 (dd, 1H), 7,11 (dd, 1H), 2,05 (s, 3H) ppm	1,47	348,1	C
61	N-{4-[7-(4-fluorofenil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirazolo[5,1-b][1,3,5]oxazasilin-8-il]piridin-2-il}acetamida	RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8,25 (s a, 2H), 8,05 (d, 1H), 7,50 (t, 2H), 7,10 (t, 2H), 6,78 (d, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 2,17 (s, 3H), 0,38 (s, 6H) ppm	2,01	397,3	C

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
62	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-7-metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-2-metilpropanamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,29 (s, 1H), 8,12-8,07 (m, 2H), 7,45-7,37 (m, 2H), 7,24-7,16 (m, 2H), 6,68 (dd, 1H), 4,54-4,45 (m, 1H), 4,45-4,32(m, 2H), 2,72 (sept., 1H), 2,46-2,35 (m, 1H), 2,10-1,99 (m, 1H), 1,54 (d, 3H), 1,06 (d, 6H) ppm	1,86	395,2	A

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
63	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-7-metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}propanamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,29 (s, 1H), 8,12-8,06 (m, 2H), 7,45-7,37 (m, 2H), 7,24-7,16 (m, 2H), 6,70 (dd, 1H), 4,54-4,45 (m, 1H), 4,45-4,32(m, 2H), 2,47-2,30 (m, 3H), 2,10-1,97(m, 1H), 1,54 (d, 3H), 1,03 (t, 3H) ppm	1,61	381,2	A

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
64	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,16 (s, 1H), 8,11-8,10 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,42-7,35 (m, 2H), 7,20-7,16 (m, 2H), 6,77-6,75 (dd, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 2,90-2,85 (m, 1H), 2,30-2,15 (m, 4H), 1,60-1,10 (m, 6H) ppm	3,11	449,2	B

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
65	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}biciclo[4.1.0]heptano-7-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,40 (s, 1H), 8,10-8,08 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,40-7,35 (m, 2H), 7,21-7,15 (m, 2H), 6,69-6,67 (dd, 1H), 4,39 (t, 2H), 4,16 (t, 2H), 2,30-2,20 (m, 2H), 1,90-1,80 (m, 3H), 1,70-1,60 (m, 2H), 1,40-1,36 (m, 2H), 1,30-1,10 (m, 4H) ppm	2,13	433,3	B

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
66	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-2-(piperidin-1-il)acetamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,10 (s, 1H), 8,12-8,11 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,42-7,37 (m, 2H), 7,22-7,16 (m, 2H), 6,79-6,78 (dd, 1H), 4,43 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 3,10 (s, 2H), 2,35-2,25 (m, 4H), 1,60-1,55 (m, 6H), 1,45-1,40 (m, 2H) ppm	1	436,3	B

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
67	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-2-propilpentanamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,29 (s, 1H), 8,12-8,10 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,40-7,36 (m, 2H), 7,19-7,15 (m, 2H), 6,77-6,75 (dd, 1H), 4,43 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 3,10 (s, 2H), 2,30-2,25 (m, 1H), 1,52-1,43 (m, 2H), 1,30-1,10 (m, 8H), 0,85 (t, 6H) ppm	2,64	437,3	B

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
68	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-2-metil-2-(metilsulfinil)propanamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 9,76 (s, 1H), 8,13-8,12 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,41-7,38 (m, 2H), 7,22-7,17 (m, 2H), 6,81-6,79 (dd, 1H), 4,43 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 2,55-2,45 (m, 3H), 2,31-2,25 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,33 (s, 3H) ppm	1,69	443,2	B

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
69	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-1,3-ditiolan-2-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,48 (s, 1H), 8,12-8,11 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,41-7,36 (m, 2H), 7,21-7,15 (m, 2H), 6,74-6,72 (dd, 1H), 5,23 (s, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 3,45-3,30 (m, 4H), 2,31-2,25 (m, 2H) ppm	2,1	443,1	B

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
70	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-2-oxo-2-(piperidin-1-il)acetamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,98 (s, 1H), 8,20-7,90 (m, 2H), 7,42-7,38 (m, 2H), 7,21-7,14 (m, 2H), 6,88-6,78 (dd, 1H), 4,44 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 3,50-3,40 (m, 2H), 3,05-3,00 (m, 2H), 2,31-2,25 (m, 2H), 1,70-1,60 (m, 6H) ppm	2,23	450,2	B

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
71	2,6-difluoro-N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}benzamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 8,86-8,84 (d, 1H), 8,17-8,10 (m, 2H), 7,89-7,84 (m, 1H), 7,56-7,51 (m, 2H), 7,48-7,40 (m, 1H), 7,32-7,28 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,75-6,69 (dd, 1H), 4,55 (t, 2H), 4,22 (t, 2H), 2,35-2,25 (m, 2H) ppm	2,43	451,1	B

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
72	rel-N-{4-[(5R,7R)-2-(4-fluorofenil)-5,7-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}propanamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3CN): δ = 8,41 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,05-8,04 (d, 1H), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,11-7,05 (m, 2H), 6,86-6,84 (dd, 1H), 4,53-4,46 (m, 1H), 4,34-4,28 (m, 1H), 2,38-2,32 (m, 3H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,56 (d, 3H), 1,46 (d, 3H), 1,09 (t, 3H) ppm	1,84	395,1	A

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
73	rel-N-{4-[(5R,7S)-2-(4-fluorofenil)-5,7-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}propanamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3CN): δ = 8,42 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,05-8,04 (d, 1H), 7,46-7,41 (m, 2H), 7,11-7,06 (m, 2H), 6,85-6,83 (dd, 1H), 4,68-4,63 (m, 1H), 4,46-4,42 (m, 1H), 2,38-2,33 (c, 2H), 2,27-2,21 (m, 1H), 2,08-2,03 (m, 1H), 1,55 (d, 3H), 1,45 (d, 3H), 1,10 (t, 3H) ppm	1,74	395,2	A

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
74	N-{4-[6,6-difluoro-2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}propanamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3CN): δ = 8,51 (s, 1H), 8,11-8,09 (m, 2H), 7,46-7,42 (m, 2H), 7,11-7,07 (m, 2H), 6,85-6,83 (dd, 1H), 4,63 (t, 2H), 4,55 (t, 2H), 2,40-2,34 (c, 2H), 1,10 (t, 3H) ppm	1,9	403,1	A

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
75	N-{4-[6-(4-fluorofenil)-2,3-dimetil-2,3-dihidropirazolo[5,1-b][1,3]oxazol-7-il]piridin-2-il}propanamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3CN): δ = 8,77 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,02-8,01 (d, 1H), 7,49-7,46 (m, 2H), 7,15-7,10 (m, 2H), 6,82-6,80 (dd, 1H), 5,60-5,56 (m, 1H, isómero mayoritario), 5,10-5,07 (m, 1H, isómero minoritario), 4,70-4,66 (m, 1H, isómero mayoritario), 4,26-4,22 (m, 1H, isómero minoritario), 2,41-2,35 (c, 2H), 1,63 (d, 3H, isómero minoritario), 1,55 (d, 3H, isómero mayoritario), 1,36 (d, 3H, isómero mayoritario).	1,67	381,2	A

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
76	N-{4-[7-(4-fluorofenil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirazolo[5,1-b][1,3,5]oxazasilin-8-il]piridin-2-il}-2-metilpropanamida	RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 8,31 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,02 (t, 2H), 6,73 (m, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 2,54 (m, 1H), 1,27 (d, 6H), 0,40 (s, 6H) ppm	2,14	425,2	C
77	N-{4-[7-(4-fluorofenil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirazolo[5,1-b][1,3,5]oxazasilin-8-il]piridin-2-il}propanamida	RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 8,28 (s, 1H), 8,04(m, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,02 (t, 2H), 6,75 (m, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 2,40 (m, 2H), 1,68 (s, 2H), 1,24 (t, 3H), 0,40 (s, 6H) ppm	2,15	411,3	C

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
78	N-[4-(2-fenil-4-propionil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)piridin-2-il]propanamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,33 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,93 (s, 5H), 6,72 (d, 1H), 4,27 (t, 2H), 3,95 (s a, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,02 (m, 6H) ppm	1,45	404,2	C
79	N-{4-[2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]piridin-2-il}propanamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,39 (s, 1H), 9,25 (m, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,62 (t, 2H), 7,30 (t, 2H), 7,07 (m, 1H), 2,75 (c, 2H), 1,06 (t, 3H) ppm	1,91	362,1	C

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
80	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]piridin-2-il}propanamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,26 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,35 (t, 2H), 7,14 (t, 2H), 6,67 (t, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,07 (m, 2H), 3,21 (s, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,07(m, 2H), 1,03 (t, 3H) ppm	1,35	366,2	C
81	N-{4-[7-(4-fluorofenil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirazolo[5,1-b][1,3,5]oxazasilin-8-il]piridin-2-il}ciclopropanocarboxamida	RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 8,41 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,01 (t, 2H), 6,73 (d, 1H), 4,10 (d, 2H), 3,73 (m, 2H), 1,55 (m, 1H), 1,08 (m, 2H), 0,89 (m, 2H), 0,40 (s, 6H) ppm	2,18	423,3	C

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
82	N-{4-[3,3-dimetil-7-(2-tienil)-3,4-dihidro-2H-pirazolo[5,1-b][1,3,5]oxazasilin-8-il]piridin-2-il}propanamida	-	1,81	399,2	C
83	N-acetil-N-{4-[2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]piridin-2-il}acetamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 9,30 (m, 1H), 8,75 (m, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,65 (m, 3H), 7,48 (s, 1H), 7,32 (m, 3H), 2,17 (s, 2H) ppm	2,22	390,1	C
84	N-(ciclopropilcarbonil)-N-{4-[2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]piridin-2-il}ciclopropanocarboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 9,30 (m, 1H), 8,76 (m, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,39 (s,1H), 7,33 (m, 3H), 1,93 (m, 2H), 0,93 (m; 8H) ppm	2,94	442,2	C

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
85	N-{4-[3,3-dimetil-7-(2-tienil)-3,4-dihidro-2H-pirazolo[5,1-b][1,3,5]oxazasilin-8-il]piridin-2-il}acetamida	-	1,74	385,2	C
86	N-{4-[3,3-dimetil-7-(2-tienil)-3,4-dihidro-2H-pirazolo[5,1-b][1,3,5]oxazasilin-8-il]piridin-2-il}-2-metilpropanamida	RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 8,34 (s, 1H), 8,11(d, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 2,56 (m, 1H), 1,25 (s, 6H), 0,39 (s, 6H) ppm	2,28	413,3	C
87	N-{4-[3,3-dimetil-7-(2-tienil)-3,4-dihidro-2H-pirazolo[5,1-b][1,3,5]oxazasilin-8-il]piridin-2-il}ciclopropanocarboxamida	-	2,08	411,2	C

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
88	N-{4-[2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]piridin-2-il}ciclopropanocarboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,77 (s, 1H), 9,25 (d, 1H), 8,68 (t, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,61 (t, 2H), 7,30 (t, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,05(m, 1H), 2,02 (m, 1H), 0,77 (d, 4H) ppm	1,75	374,1	C
89	sal de ácido fórmico de 4-[3,3-dimetil-7-(2-tienil)-3,4-dihidro-2H-pirazolo[5,1-b][1,3,5]oxazasilin-8-il]piridin-2-amina	-	1,55	343,2	C

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
90	N-acetil-N-{4-[2-(4-fluorofenil)-4-propionil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]piridin-2-il}propanamida	RMN ^{1}H (250 MHz, d_6-DMSO): δ = 8,46 (d, 1H), 7,33 (t, 2H), 7,19 (m, 4H), 4,27 (t, 2H), 3,96 (m, 2H), 2,20 (m, 5H), 0,96 (t, 3H), 0,76 (t, 3H) ppm	2,39	464,4	C
91	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-4-propionil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]piridin-2-il}propanamida	RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 8,36 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,01 (t, 2H), 6,77 (d, 1H), 4,32 (t, 2H), 4,05 (s, 2H), 2,38 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,22 (t, 3H), 0,83 (t, 3H) ppm	1,62	422,2	C

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
92	N-isobutiril-2-metil-N-[4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)piridin-2-il]propanamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 8,40 (d, 1H), 7,32(m, 6H), 6,73 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,09 (t, 2H), 3,26 (s a, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,08 (s, 2H), 1,00 (d, 12H) ppm	3,08	432,3	C
93	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-4-propionil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]piridin-2-il}-N-metilpropanamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 8,39 (s, 1H), 7,34(t, 2H), 7,23 (t, 2H), 7,18 (s a, 1H), 6,99 (s a, 1H), 4,27 (t, 2H), 3,96 (s a, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,17 (m, 2H), 2,09 (t, 2H), 0,91 (t, 3H), 0,73 (s, 3H) ppm	2,05	436,2	C

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
94	N-{4-[4-acetil-2-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]piridin-2-il}acetamida	-	1,26	394,2	C
95	N-{4-[2-(2,4-difluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-N-propionilpropanamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3CN): δ = 8,35-8,33 (d, 1H), 7,50-7,45 (m, 1H), 7,26-7,24 (dd, 1H), 7,08-7,04 (m, 1H), 6,99-6,94 (m, 2H), 4,45 (t, 2H), 4,19 (t, 2H), 2,46-2,41 (c, 4H), 2,35-2,30 (m, 2H), 1,00 (t, 6H) ppm	2,68	441,1	A
96	N-{4-[3,3-dimetil-7-(3-tienil)-3,4-dihidro-2H-pirazolo[5,1-b][1,3,5]oxazasilin-8-il]piridin-2-il}acetamida	-	1,62	385,2	C

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
97	N-bencil-4-[4-etil-2-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]piridin-2-amina	-	1,86	428,2	C
98	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-1-metilciclopropanocarboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 9,32 (s, 1H), 8,13-8,11 (dd, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,41-7,36 (m, 2H), 7,22-7,17 (m, 2H), 6,74-6,72 (dd, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,17 (t, 2H), 2,30-2,25 (m, 2H), 1,39 (s, 3H), 1,08-1,06 (m, 2H), 0,64-0,62 (m, 2H) ppm	1,79	393,2	B

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
99	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-5-oxohexanamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,29 (s, 1H), 8,11-8,09 (dd, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,41-7,37 (m, 2H), 7,22-7,17 (m, 2H), 6,74-6,72 (dd, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 2,43 (t, 2H), 2,32 (t, 2H), 2,30-2,25 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,74-1,67 (m, 2H) ppm	1,35	423,3	B
100	N-{4-[3,3-dimetil-7-(3-tienil)-3,4-dihidro-2H-pirazolo[5,1-b][1,3,5]oxazasilin-8-il]piridin-2-il}propanamida	-	1,88	399,1	C
101	N-{4-[3,3-dimetil-7-(3-tienil)-3,4-dihidro-2H-pirazolo[5,1-b][1,3,5]oxazasilin-8-il]piridin-2-il}-2-metilpropanamida	-	2,11	413,2	C

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
102	N-{4-[3,3-dimetil-7-(3-tienil)-3,4-dihidro-2H-pirazolo[5,1-b][1,3,5]oxazasilin-8-il]piridin-2-il}ciclopropanocarboxamida	-	1,97	411,2	C
103	N-{4-[6-(4-fluorofenil)-3-metilpirazolo[5,1-b][1,3]oxazol-7-il]piridin-2-il}propanamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3CN): δ = 8,52 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,08-8,07 (d, 1H), 7,58-7,54 (m, 3H), 7,19-7,15 (m, 2H), 6,88-6,87 (dd, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,41-2,35 (c, 2H), 1,10 (t, 3H) ppm	1,86	365,1	A

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
104	N-{4-[3-etil-6-(4-fluorofenil)pirazolo[5,1-b][1,3]oxazol-7-il]piridin-2-il}propanamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3CN): δ = 8,52 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,08-8,07 (d, 1H), 7,58-7,54 (m, 3H), 7,19-7,15 (m, 2H), 6,88-6,87 (dd, 1H), 2,85-2,83 (c, 2H), 2,39-2,37 (c, 2H), 1,37 (t, 3H), 1,11 (t, 3H) ppm	2,23	379,1	A

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
105	N-{4-[6-(4-fluorofenil)pirazolo[5,1-b][1,3]oxazol-7-il]piridin-2-il}propanamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3CN): δ = 8,49 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,09-8,08 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,58-7,53 (m, 2H), 7,20-7,14 (m, 2H), 6,89-6,88 (dd, 1H), 2,41-2,36 (c, 2H), 1,12 (t, 3H) ppm	1,61	351,1	A

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
106	N-[4-(6-fenilpirazolo[5,1-b][1,3]oxazol-7-il)piridin-2-il]propanamida	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3CN): δ = 8,51 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,07-8,06 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,56-7,53 (m, 2H), 7,44-7,41 (m, 3H), 6,87-6,85 (dd, 1H), 2,41-2,36 (c, 2H), 1,12 (t, 3H) ppm	1,46	333,1	A

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
107	N-{4-[6-ciano-2-(4-fluorofenil)-6-metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-2-metilpropanamida	RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8,30 (s a, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,05 (t, 2H), 6,72 (d, 1H), 4,58 (d, 2H), 4,11 (m, 2H), 2,54 (m, 1H), 1,62 (s, 3H), 1,23 (d, 6H) ppm	1,94	420,3	C
108	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}ciclopropanocarboxamida	RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 8,49 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,43 (s a, 2H), 7,03 (t, 2H), 6,74 (s, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 1,55 (s a, 1H), 1,20 (s, 6H), 1,09 (s a, 2H), 0, 87 (s a, 2H) ppm	2,08	407,3	C

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
109	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}acetamida	RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8,34 (d, 2H), 8,08 (s a, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,07 (m, 2H), 6,82 (s a, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,20 (s, 6H) ppm	1,75	381,3	C
110	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}propanamida	RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 8,32 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,04 (t, 2H), 6,76 (s, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,92 (s, 2H), 2,40 (m, 2H), 1,21 (m, 9H) ppm	2,00	395,3	C

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
111	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-2-metilpropanamida	RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 8,34 (s, 1H), 8,01 (d, 2H), 7,44 (s, 2H), 7,04 (t, 2H), 6,74 (s, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,92 (s, 2H), 2,54 (d, 1H), 1,21 (m, 12H) ppm	2,23	409,3	C
112	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-3-oxociclopentanocarboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,53 (s, 1H), 8,12-8,10 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,41-7,36 (m, 2H), 7,21-7,15 (m, 2H), 6,72-6,71 (dd, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 2,35-2,10 (m, 8H), 2,00-1,90 (m, 1H) ppm	1,38	421,3	B

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
113	2-fluoro-N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}propanamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,34 (s, 1H), 8,16-8,14 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,42-7,37 (m, 2H), 7,23-7,17 (m, 2H), 6,81-6,79 (dd, 1H), 5,29-5,10 (cd, 1H, CHF), 4,43 (t, 2H), 4,16 (t, 2H), 2,33-2,25 (m, 2H), 1,51-1,40 (dd, 3H) ppm	2	385,2	B

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
114	5-fluoro-N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}nicotinamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 11,05 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,25-8,22 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,45-7,38 (m, 2H), 7,23-7,15 (m, 2H), 6,86-6,84 (dd, 1H), 4,44 (t, 2H), 4,19 (t, 2H), 2,33-2,26 (m, 2H) ppm	1,96	434,3	B

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
115	2-fluoro-N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-2-metilpropanamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 9,66 (s, 1H), 8,16-8,15 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,41-7,38 (m, 2H), 7,23-7,18 (m, 2H), 6,81-6,79 (dd, 1H), 4,43 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 2,31-2,25 (m, 2H), 1,58-1,53 (d, 3H) ppm	2,38	399,2	B

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
116	2-cloro-2-fluoro-N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}ciclopropanocarboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,96 (s, 1H), 8,16-8,14 (m, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,41-7,38 (m, 2H), 7,21-7,15 (m, 2H), 6,80-6,75 (dd, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,16 (t, 2H), 2,95-2,88 (m, 1H), 2,31-2,25 (m, 2H), 2,20-2,00 (m, 1H), 1,90-1,75 (m, 1H) ppm	2,13	431,2	B

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
117	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-1-metilciclopentanocarboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 9,68 (s, 1H), 8,11-8,10 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,41-7,37 (m, 2H), 7,21-7,16 (m, 2H), 6,72-6,66 (dd, 1H), 4,43 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 2,31-2,25 (m, 2H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,70-1,50 (m, 8H), 1,28 (s, 3H) ppm	2,23	421,3	B

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
118	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-5-metil-1,3-dioxano-5-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 9,79 (s, 1H), 8,12-8,11 (m, 2H), 7,42-7,37 (m, 2H), 7,22-7,17 (m, 2H), 6,72-6,70 (dd, 1H), 4,92 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,44-4,41 (t, 2H), 4,22-4,18 (m, 4H), 3,66 (d, 2H), 2,31-2,25 (m, 2H), 1,06 (s, 3H) ppm	1,86	439,3	B

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
119	3-etil-N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}oxetano-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 8,25 (s, 1H), 7,78-7,76 (d, 2H), 7,46-7,41 (m, 2H), 7,30-7,18 (m, 2H), 6,60 (s, 1H), 6,47-6,45 (dd, 1H), 4,49 (t, 2H), 4,16 (t, 2H), 4,15-4,05 (c, 2H), 2,33-2,28 (m, 2H), 1,54-1,45 (m, 1H), 1,38-1,29 (m, 1H), 0,76 (t, 3H) ppm	1,56	423,3	B

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
120	1-ciano-N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}ciclopropanocarboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,10 (s, 1H), 8,17-8,11 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,42-7,36 (m, 2H), 7,23-7,16 (m, 2H), 6,81-6,79 (dd, 1H), 4,43 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 2,31-2,25 (m, 2H), 1,67-1,65 (m, 4H) ppm	2,13	404,3	B

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
121	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-1-metilciclohex-3-eno-1-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 9,59 (s, 1H), 8,12-8,09 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,40-7,37 (m, 2H), 7,21-7,15 (m, 2H), 6,73-6,71 (dd, 1H), 5,61 (m, 2H), 4,43 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 2,31-2,25 (m, 2H), 2,05-1,90 (m, 5H), 1,61-1,56 (m, 1H), 1,21 (s, 3H) ppm	2,38	433,3	B

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
122	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-2-[(isopropilidenamino)oxi]acetamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 9,89 (s, 1H), 8,12-8,11 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,41-7,38 (m, 2H), 7,21-7,17 (m, 2H), 6,77-6,75 (dd, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,43 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 2,31-2,25 (m, 2H), 1,88 (s, 3H), 1,81 (s, 3H) ppm	2,13	424,3	B

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
123	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-2-(1H-pirazol-1-il)acetamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,61 (s, 1H), 8,14-8,12 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,75-7,74 (dd, 1H), 7,47-7,46 (dd, 1H), 7,41-7,36 (m, 2H), 7,21-7,15 (m, 2H), 6,73-6,72 (dd, 1H), 6,27 (dd, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,40 (t, 2H), 4,16 (t, 2H), 2,35-2,25 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,50 (s, 3H) ppm	1,63	419,3	B

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
124	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)acetamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,31 (s, 1H), 8,11-8,10 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,42-7,37 (m, 2H), 7,21-7,15 (m, 2H), 6,76-6,75 (dd, 1H), 4,43 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 3,73-3,70 (m, 2H), 3,32-3,25 (m, 1H), 3,05-3,00 (m, 1H), 2,30-2,25 (m, 2H), 2,22-2,18 (m, 2H), 2,00-1,90 (m, 1H), 1,80-1,70 (m, 1H), 1,60-1,40 (m, 2H), 1,21-1,12 (m, 1H) ppm	1,57	437,3	B

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
125	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}ciclopent-3-eno-1-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,35 (s, 1H), 8,10-8,09 (m, 2H), 7,42-7,37 (m, 2H), 7,22-7,16 (m, 2H), 6,71-6,69 (dd, 1H), 5,64 (s, 2H), 4,42 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 3,33-3,25 (m, 1H), 2,60-2,50 (m, 4H), 2,30-2,25 (m, 2H) ppm	1,76	405,3	B

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
126	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-2-metil-3-furamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,14 (s, 1H), 8,18-8,16 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,43-7,40 (m, 2H), 7,22-7,17 (m, 3H), 6,81-6,80 (dd, 1H), 4,44 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,33-2,25 (m, 2H) ppm	1,96	419,2	B

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
127	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-2,4-dimetilhexanamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,32 (s, 1H), 8,12-8,10 (m, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,41-7,38 (m, 2H), 7,22-7,15 (m, 2H), 6,75-6,72 (dd, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 2,73-2,68 (m, 1H), 2,30-2,25 (m, 2H), 1,70-1,60 (m, 1H), 1,45-1,32 (m, 1H), 1,32-1,20 (m, 2H), 1,12-1,05 (m, 1H), 1,00 (t, 3H), 0,90-0,75 (m, 6H) ppm	2,65	437,3	B

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
128	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}tetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,28 (s, 1H), 8,09-8,07 (m, 2H), 7,43-7,36 (m, 2H), 7,21-7,16 (m, 2H), 6,69-6,68 (dd, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 2,65-2,55 (m, 5H), 2,30-2,25 (m, 2H), 2,10-2,00 (m, 2H), 1,60-1,50 (m, 2H) ppm	1,83	439,3	B

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
129	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-1,1'-bi(ciclopropil)-1-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 9,25 (s, 1H), 8,13-8,10 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,41-7,36 (m, 2H), 7,22-7,16 (m, 2H), 6,76-6,74 (dd, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,16 (t, 2H), 2,30-2,25 (m, 2H), 1,60-1,54 (m, 1H), 0,94-0,86 (m, 2H), 0,62-0,59 (m, 4H), 0,23-0,18 (m, 2H) ppm	2,46	419,3	B

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
130	5-fluoro-N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}tiofeno-2-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,86 (s, 1H), 8,20-8,19 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,02-8,00 (dd, 1H), 7,44-7,39 (m, 2H), 7,23-7,18 (m, 2H), 6,87-6,86 (dd, 1H), 6,81-6,80 (dd, 1H), 4,40 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 2,30-2,25 (m, 2H) ppm	2,42	439,2	B

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
131	(3S)-N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-3-metilpentanamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,27 (s, 1H), 8,11-8,09 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,41-7,36 (m, 2H), 7,20-7,15 (m, 2H), 6,76-6,74 (dd, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 2,30-2,25 (m, 2H), 2,17-2,11 (dd, 1H), 1,84-1,78 (m, 1H), 1,34-1,26 (m, 1H), 1,17-1,12 (m, 1H), 0,86-0,83 (m, 6H) ppm	2,1	409,3	B

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
132	3-fluoro-2-(fluorometil)-N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-2-metilpropanamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,21 (s, 1H), 8,15-8,14 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,42-7,37 (m, 2H), 7,22-7,16 (m, 2H), 6,75-6,74 (dd, 1H), 4,84 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,66 (d, 1H), 4,54 (d, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 2,30-2,25 (m, 2H), 1,26 (s, 3H) ppm	2,27	431,3	B

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
133	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,47 (s, 1H), 8,11-8,10 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,42-7,37 (m, 2H), 7,22-7,16 (m, 2H), 6,76-6,75 (dd, 1H), 4,63 (t, 2H), 4,42 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 3,01 (t, 2H), 2,30-2,25 (m, 2H) ppm	1,23	434,3	B

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
134	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-5-metil-1,2-oxazol-3-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,38 (s, 1H), 8,21-8,20 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,45-7,39 (m, 2H), 7,24-7,18 (m, 2H), 6,88-6,87 (dd, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,45 (t, 2H), 4,19 (t, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,30-2,25 (m, 2H) ppm	2,53	420,3	B

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
135	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-carboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,42 (s, 1H), 8,16-8,15 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,23-7,18 (m, 2H), 6,81-6,79 (dd, 1H), 4,44 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,30-2,25 (m, 2H) ppm	2,06	434,3	B

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
136	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-2-[(isopropilidenamino)oxi] propanamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 9,90 (s, 1H), 8,12-8,10 (dd, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,41-7,38 (m, 2H), 7,21-7,16 (m, 2H), 6,75-6,73 (dd, 1H), 4,70-4,65 (c, 1H), 4,43 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 2,30-2,25 (m, 2H), 1,88 (s, 3H), 1,79 (s, 3H), 1,33 (d, 3H) ppm	2,34	438,3	B

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
137	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)acetamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,82 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,15-8,14 (dd, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,41-7,36 (m, 2H), 7,21-7,15 (m, 2H), 6,74-6,72 (dd, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,40 (t, 2H), 4,16 (t, 2H), 2,30-2,25 (m, 2H) ppm	1,32	420,2	B

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
138	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-N^2-formilvalinamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,47 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,15-8,14 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,42-7,37 (m, 2H), 7,21-7,15 (m, 2H), 6,82-6,79 (dd, 1H), 4,58-4,51 (m, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 2,30-2,25 (m, 2H), 2,05-1,96 (m, 1H), 0,88-0,77 (m, 6H) ppm	1,6	438,3	B

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
139	2-(ciclohex-1-en-1-il)-N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}acetamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,25 (s, 1H), 8,12-8,10 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,41-7,36 (m, 2H), 7,21-7,15 (m, 2H), 6,76-6,74 (dd, 1H), 5,52 (s, 1H), 4,58-4,51 (m, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 2,96 (s, 2H), 2,30-2,25 (m, 2H), 2,00-1,90 (m, 4H), 1,60-1,48 (m, 4H) ppm	2,46	433,3	B

(Continuación)

Nº	Nombre	RMN	logPA	[M+H]A+ 1	Proc. 2
140	N-{4-[2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-il]piridin-2-il}-2,2,3,3-tetrametilciclopropanocarboxamida	RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,19 (s, 1H), 8,09-8,08 (dd, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,39-7,36 (m, 2H), 7,19-7,14 (m, 2H), 6,75-6,73 (dd, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,17 (t, 2H), 2,30-2,25 (m, 2H), 1,18 (s, 6H), 1,14 (s, 6H) ppm	2,27	435,3	B

[1] La masa indicada es el pico del patrón isotópico del ion $[M+H]^+$ con la intensidad más alta; si se detectó el ion $[M-H]^-$,

[2] En la determinación de los valores de logP, se usaron los procedimientos que se describen posteriormente

Procedimiento A. Nota sobre la determinación de los valores de logP y la detección de masas: los valores indicados de logP se determinaron de acuerdo con la Directiva ECC 79/831 Anexo V.A8 por HPLC (Cromatografía Líquida de Alto Rendimiento) en una columna de fase inversa (C18). Sistema Agilent 1100 LC; 50*4,6 Zorbax Eclipse Plus C18 1,8 micrómetros; eluyente A: acetonitrilo (ácido

fórmico al 0,1 %); eluyente B: agua (ácido fórmico al 0,09 %); gradiente lineal de 10 % de acetonitrilo a 95 % de acetonitrilo en 4,25 min, a continuación 95 % de acetonitrilo durante un periodo adicional de 1,25 min; temperatura del horno 55 °C; caudal: 2,0 ml/min. La detección de masas se realizó con un sistema Agilend MSD.

Procedimiento B. Nota sobre la determinación de los valores de logP y la detección de masas: los valores indicados de logP se determinaron de acuerdo con la Directiva ECC 79/831 Anexo V.A8 por HPLC (Cromatografía Líquida de Alto Rendimiento) en una columna de fase inversa (C18). HP1100; 50*4,6 Zorbax Eclipse Plus C18 1,8 micrómetros; eluyente A: acetonitrilo (ácido fórmico al 0,1 %); eluyente B: agua (ácido fórmico al 0,08 %); gradiente lineal de 5 % de acetonitrilo a 95 % de acetonitrilo en 1,70 min, a continuación 95 % de acetonitrilo durante un periodo adicional de 1,00 min; temperatura del horno 55 °C; caudal: 2,0 ml/min. La detección de masas se realizó con el detector de masas Micronass ZQ2000 de Waters.

Procedimiento C. Nota sobre la determinación de los valores de logP y la detección de masas: los valores indicados de logP se determinaron de acuerdo con la Directiva ECC 79/831 Anexo V.A8 por UPLC (Cromatografía Líquida de Ultra Rendimiento) en una columna de fase inversa (C18). HP1100; 50*2,1 Zorbax Eclipse Plus C18 1,8 micrómetros; eluyente A: acetonitrilo (ácido fórmico al 0,09 %); eluyente B: agua (ácido fórmico al 0,1 %); gradiente lineal de 10 % de A a 95 % de A en 3,25 min; temperatura del horno 40 °C; caudal: 0,8 ml/min. La detección de masas se realizó con el detector de masas LCT Premier o SQD de Waters.

La calibración se realizó con alcan-2-onas sin ramificar (con 3 a 16 átomos de carbono), cuyos valores de logP son conocidos (determinación de los valores de logP en base a los tiempos de retención por interpolación lineal entre dos alcanonas consecutivas).

Los valores de lambda-max se determinaron en base a los espectros UV de 200 nm a 400 nm en el máximo de las señales cromatográficas.

Ejemplos de uso

Ejemplo A

Ensayo de Sphaerotheca (pepino) /preventivo

Disolvente: 49 partes en peso de N,N-dimetilformamida

Emulsionante: 1 parte en peso de alquilarilpoliglicoléter

Para producir una preparación adecuada de compuesto activo, se mezcla 1 parte en peso de compuesto activo con las cantidades indicadas de disolvente y emulsionante, y el concentrado se diluye con agua hasta la concentración deseada.

Para ensayar la actividad preventiva, se pulverizan plantas jóvenes con la preparación de compuesto activo en la cantidad de aplicación indicada. Un día después de este tratamiento, las plantas se inoculan con una suspensión acuosa de esporas de ***Sphaerotheca fuliginea***. A continuación las plantas se colocan en un invernadero a aproximadamente 23 °C y una humedad relativa atmosférica de aproximadamente un 70 %.

El ensayo se evalúa 7 días después de la inoculación. 0 % significa una eficacia que corresponde a la del control sin tratar, mientras que una eficacia de un 100 % significa que no se observa ninguna enfermedad.

En este ensayo, los siguientes compuestos de acuerdo con la invención mostraron una eficacia de un 70 % o incluso mayor a una concentración de 500 ppm de principio activo: 1 (75 %), 2 (100 %),3 (93 %), 4 (100 %), 5 (95 %), 6 (98 %), 7 (95 %), 8 (100 %), 9 (95 %), 10 (100 %), 11(100 %), 12 (83 %), 13 (70 %), 14 (100 %), 16 (93 %), 18 (93 %), 19 (90 %), 20 (100 %), 21 (93 %), 22 (100 %), 24 (98 %), 25 (100 %), 27 (95 %), 28 (100 %), 30 (98 %), 31 (88 %), 34 (95 %), 36 (100 %), 37 (100 %), 39 (98 %), 40 (98 %), 43 (100 %), 45 (95 %), 49 (93 %), 52 (95 %), 53 (95 %), 54 (100 %), 55 (88 %), 56 (80 %), 57 (100 %), 62 (100 %), 63 (95 %), 76 (95 %), 77 (95 %), 79 (80 %),80 (93 %), 81 (98 %), 83 (90 %), 84 (88 %), 88 (93 %), 92 (100 %).

Ejemplo B

Ensayo de Uromyces (judías) / preventivo

Disolvente: 49 partes en peso de N,N-dimetilformamida

Emulsionante: 1 parte en peso de alquilarilpoliglicoléter

Para producir una preparación adecuada de compuesto activo, se mezcla 1 parte en peso de compuesto activo con las cantidades indicadas de disolvente y emulsionante, y el concentrado se diluye con agua hasta la concentración deseada.

Para ensayar la actividad preventiva, se pulverizan plantas jóvenes con la preparación de compuesto activo en la cantidad de aplicación indicada. Un día después de este tratamiento, las plantas se inoculan con una suspensión acuosa de esporas de ***Uromyces appendiculatus***. Las plantas permanecen durante 24 horas en una cámara de incubación a 22 °C y una humedad relativa atmosférica de un 100 %. A continuación las plantas se colocan en un invernadero a una temperatura de aproximadamente 22 °C y una humedad relativa atmosférica de aproximadamente un 80 %.

El ensayo se evalúa 6-8 días después de la inoculación. 0 % significa una eficacia que corresponde a la del control sin tratar mientras que una eficacia de un 100 % significa que no se observa ninguna enfermedad.

En este ensayo, los siguientes compuestos de acuerdo con la invención mostraron una eficacia de un 70 % o incluso mayor a una concentración de 500 ppm de principio activo : 2 (74 %), 4 (90 %), 5 (93 %), 6 (89 %), 7 (94 %), 8 (94 %), 9 (94 %), 10 (94 %), 11 (94 %), 12 (94 %), 13 (92 %), 14 (94 %), 15 (83 %), 16 (92 %), 17 (94 %), 18 (94 %), 19 (92 %), 20 (97 %), 22 (94 %), 23 (94 %), 24 (94 %), 25 (94 %), 26 (72 %), 28 (94 %), 29 (94 %), 30 (92 %), 31 (92 %), 32 (92 %), 33 (89 %), 34 (94 %), 35 (92 %), 36 (92 %), 37 (94 %), 38 (89 %), 39 (94 %), 40 (94 %), 41 (94 %), 42 (94 %), 43 (92 %), 44 (94 %), 45 (92 %), 46 (94 %), 47 (92 %), 48 (86 %), 49 (94 %), 53 (74 %), 57 (89 %), 61 (84 %), 62 (78 %), 76 (94 %), 77 (94 %), 80 (78 %), 81 (94 %), 86 (94 %), 92 (78 %), 101 (75 %).

Ejemplo C

Ensayo de Leptosphaeria (trigo) / preventivo

Disolvente: 49 partes en peso de N,N-dimetilformamida

Emulsionante: 1 parte en peso de alquilarilpoliglicoléter

Para producir una preparación adecuada de compuesto activo, se mezcla 1 parte en peso de compuesto activo con las cantidades indicadas de disolvente y emulsionante, y el concentrado se diluye con agua hasta la concentración deseada.

Para ensayar la actividad preventiva, se pulverizan plantas jóvenes con una preparación de compuesto activo en la cantidad de aplicación indicada. Un día después de este tratamiento, las plantas se inoculan con una suspensión acuosa de esporas de ***Leptosphaeria nodorum***. Las plantas permanecen durante 48 horas en una cámara de incubación a 22 °C y una humedad relativa atmosférica de un 100 %. A continuación las plantas se colocan en un invernadero a una temperatura de aproximadamente 22 °C y una humedad relativa atmosférica de aproximadamente un 90 %.

El ensayo se evalúa 7-9 días después de la inoculación. 0 % significa una eficacia que corresponde a la del control sin tratar, mientras que una eficacia de un 100 % significa que no se observa ninguna enfermedad.

En este ensayo, los siguientes compuestos de acuerdo con la invención mostraron una eficacia de un 70 % o incluso mayor a una concentración de 500 ppm de principio activo: 1 (88 %), 2 (88 %), 3 (88 %), 4 (90 %), 5 (90 %), 6 (90 %), 7 (90 %), 8 (95 %), 9 (95 %), 10 (80 %), 11 (100 %), 12 (80 %), 14 (95 %), 18 (90 %), 20 (95 %), 21 (70 %), 22 (90 %), 24 (95 %), 25 (95 %), 26 (70 %), 27 (90 %), 28 (95 %), 30 (70 %), 34 (90 %), 35 (80 %), 36 (90 %), 37 (70 %), 42 (70 %), 43 (70 %), 49 (90 %), 52 (80 %), 53 (90 %), 54 (80 %), 61 (78 %), 76 (75 %), 77 (94 %), 81 (75 %), 85 (90 %), 100 (80 %), 101 (80 %), 102 (80 %).

Ejemplo D

Ensayo de Pirenophora (cebada) / preventivo

Disolvente: 49 partes en peso de N,N-dimetilformamida

Emulsionante: 1 parte en peso de alquilarilpoliglicoléter

Para producir una preparación adecuada de compuesto activo, se mezcla 1 parte en peso de compuesto activo con las cantidades indicadas de disolvente y emulsionante, y el concentrado se diluye con agua hasta la concentración deseada.

Para ensayar la actividad preventiva, se pulverizan plantas jóvenes con la preparación de compuesto activo en la cantidad de aplicación indicada. Un día después de este tratamiento, las plantas se inoculan con una suspensión acuosa de esporas de ***Pirenophora teres***. Las plantas permanecen durante 48 horas en una cámara de incubación a 22 °C y una humedad relativa atmosférica de un 100 %. A continuación las plantas se colocan en un invernadero a una temperatura de aproximadamente 20 °C y una humedad relativa atmosférica de aproximadamente un 80 %.

El ensayo se evalúa 7-9 días después de la inoculación. 0 % significa una eficacia que corresponde a la del control sin tratar mientras que una eficacia de un 100 % significa que no se observa ninguna enfermedad.

En este ensayo, los siguientes compuestos de acuerdo con la invención mostraron una eficacia de un 70 % o incluso mayor a una concentración de 500 ppm de principio activo: 1 (95 %), 2 (100 %), 3 (100 %), 4 (100 %), 5 (95 %), 6 (95 %), 7 (95 %), 8 (95 %), 9 (100 %), 10 (80 %), 11 (100 %), 12 (100 %), 13 (95 %), 14 (95 %), 15 (95 %), 16 (95 %), 17 (95 %), 18 (95 %), 19 (95 %), 20 (95 %), 21 (100 %), 22 (95 %), 23 (95 %), 24 (95 %), 25 (100 %), 26 (100 %), 27 (95 %), 28 (95 %), 29 (70 %), 30 (95 %), 31 (95 %), 32 (90 %), 33 (90 %), 34 (100 %), 35 (95 %), 36 (95 %), 37 (95 %), 38 (95 %), 39 (95 %), 40 (95 %), 41 (90 %), 42 (100 %), 43 (95 %), 45 (90 %), 46 (90 %), 47 (80 %), 48 (70 %), 49 (95 %), 52 (95 %), 53 (100 %), 54 (95 %), 55 (90 %), 56 (95 %), 57 (95 %), 59 (80 %), 61 (95 %), 62 (95 %), 63 (100 %), 76 (95 %), 77 (95 %), 79 (100 %), 80 (100 %), 81 (90 %), 82 (95 %), 83 (80 %), 84 (90 %), 85 (95 %), 86 (90 %), 88 (95 %), 96 (95 %), 100 (95 %), 101 (100 %), 102 (100 %).

Ejemplo E

Ensayo de Puccinia (trigo) / preventivo

Disolvente: 49 partes en peso de N,N-dimetilformamida

Emulsionante: 1 parte en peso de alquilarilpoliglicoléter

Para producir una preparación adecuada de compuesto activo, se mezcla 1 parte en peso de compuesto activo con las cantidades indicadas de disolvente y emulsionante, y el concentrado se diluye con agua hasta la concentración deseada.

Para ensayar la actividad preventiva, se pulverizan plantas jóvenes con la preparación de compuesto activo en la cantidad de aplicación indicada. Un día después de este tratamiento, las plantas se inoculan con una suspensión acuosa de esporas de ***Puccinia recondita***. Las plantas permanecen durante 48 horas en una cámara de incubación a 22 °C y una humedad relativa atmosférica de un 100 %. A continuación las plantas se colocan en un invernadero a una temperatura de aproximadamente 20 °C y una humedad relativa atmosférica de aproximadamente un 80 %.

El ensayo se evalúa 7-9 días después de la inoculación. 0 % significa una eficacia que corresponde a la del control sin tratar mientras que una eficacia de un 100 % significa que no se observa ninguna enfermedad.

En este ensayo, los siguientes compuestos de acuerdo con la invención mostraron una eficacia de un 70 % o incluso mayor a una concentración de 500 ppm de principio activo: 4 (100 %), 5 (100 %), 6 (100 %), 7 (100 %), 8 (100 %), 9 (100 %), 10 (100 %), 11 (100 %), 12 (100 %), 13 (95 %), 14 (100 %), 15 (95 %), 16 (95 %), 17 (100 %), 18 (95 %), 19 (95 %), 20 (100 %), 21 (89 %), 22 (100 %), 23 (95 %), 24 (100 %), 25 (100 %), 26 (100 %), 27 (100 %), 28 (100 %), 29 (95 %), 30 (100 %), 31 (100 %), 32 (100 %), 33 (100 %), 34 (100 %), 35 (100 %), 36 (100 %), 37 (100 %), 38 (90 %), 39 (100 %), 40 (100 %), 41 (95 %), 42 (95 %), 43 (100 %), 44 (95 %), 45 (90 %), 46 (100 %), 47 (95 %), 48 (95 %), 49 (95 %), 52 (95 %), 53 (95 %), 54 (95 %), 57 (95 %), 61 (75 %), 62 (90 %), 63 (80 %), 76 (95 %), 77 (100

%), 81 (100 %), 82 (70 %), 85 (78 %), 86 (95 %), 92 (78 %).

Ejemplo F

Ensayo de Piricularia (arroz) / preventivo

Disolvente: 49 partes en peso de N,N-dimetilformamida

Emulsionante: 1 parte en peso de alquilarilpoliglicoléter

Para producir una preparación adecuada de compuesto activo, se mezcla 1 parte en peso de compuesto activo con las cantidades indicadas de disolvente y emulsionante, y el concentrado se diluye con agua hasta la concentración deseada.

Para ensayar la actividad preventiva, se pulverizan plantas jóvenes con una preparación de compuesto activo en la cantidad de aplicación indicada. Un día después de este tratamiento, las plantas se inoculan con una suspensión acuosa de esporas de ***Piricularia oryzae***. Las plantas permanecen durante 48 horas en una cámara de incubación a 24 °C y una humedad relativa atmosférica de un 100 %. A continuación las plantas se colocan en un invernadero a una temperatura de aproximadamente 24 °C y una humedad relativa atmosférica de aproximadamente un 80 %.

El ensayo se evalúa 7 días después de la inoculación. 0 % significa una eficacia que corresponde a la del control sin tratar, mientras que una eficacia de un 100 % significa que no se observa ninguna enfermedad.

En este ensayo, los siguientes compuestos de acuerdo con la invención mostraron una eficacia de un 70 % o incluso mayor a una concentración de 500 ppm de principio activo: 1 (70 %), 2 (90 %), 3 (95 %), 4 (100 %), 5 (100 %), 6 (94 %), 7 (94 %), 8 (94 %), 9 (94 %), 10 (94 %), 11 (94 %), 12 (100 %), 13 (100 %), 14 (94 %), 15 (94 %), 16 (94 %), 17 (94 %), 18 (94 %), 19 (94 %), 20 (94 %), 21 (89 %), 22 (94 %), 23 (94 %), 24 (94 %), 25 (100 %), 26 (94 %), 27 (100 %), 28 (94 %), 29 (94 %), 30 (94 %), 31 (94 %), 32 (94 %), 33 (94 %), 34 (94 %), 35 (94 %), 36 (94 %), 37 (94 %), 38 (94 %), 39 (94 %), 40 (94 %), 41 (94 %), 42 (94 %), 43 (94 %), 44 (78 %), 45 (94 %), 46 (94 %), 47 (89 %), 48 (78 %), 49 (94 %), 52 (95

%), 53 (90 %), 54 (90 %), 55 (70 %), 57 (70 %), 59 (70 %), 61 (70 %), 62 (95 %), 63 (95 %), 76 (90 %), 77 (90 %), 80 (90 %), 81 (95 %), 82 (70 %), 84 (90 %), 85 (90 %), 86 (80 %), 88 (90 %), 96 (70 %), 100 (70 %), 101 (80 %), 102 (70 %).

Ejemplo G

Ensayo de Phytophthora (tomates) / preventivo

Disolvente: 24,5 partes en peso de acetona

24,5 partes en peso de dimetilacetamida

Emulsionante: 1 parte en peso de alquilarilpoliglicoléter

Para producir una preparación adecuada de compuesto activo, se mezcla 1 parte en peso de compuesto activo con las cantidades indicadas de disolvente y emulsionante, y el concentrado se diluye con agua hasta la concentración deseada.

Para ensayar la actividad preventiva, se pulverizan plantas jóvenes con la preparación de compuesto activo en la cantidad de aplicación indicada. Después de que el revestimiento pulverizado se haya secado, las plantas se inoculan con una suspensión acuosa de esporas de ***Phytophthora infestans***. Las plantas se colocan a continuación en una cámara de incubación a aproximadamente 20 °C y una humedad relativa atmosférica de un 100 %.

El ensayo se evalúa 3 días después de la inoculación. 0 % significa una eficacia que corresponde a la del control sin tratar, mientras que una eficacia de un 100 % significa que no se observa ninguna enfermedad.

En este ensayo, los siguientes compuestos de acuerdo con la invención mostraron una eficacia de un 70 % o incluso mayor a una concentración de 100 ppm de principio activo: 2 (92 %), 3 (92 %), 4 (94 %), 5 (95 %), 6 (96 %), 8 (95 %), 9 (95 %), 10 (95 %), 17 (95 %), 22 (95 %), 25 (93 %), 28 (95 %), 35 (99 %), 37 (95 %), 52 (95 %), 53 (95 %), 54 (99 %), 55 (91 %), 57 (95 %), 61 (71 %), 62 (95 %), 63 (95 %), 77 (100 %), 79 (95 %), 82 (85 %), 85 (95 %), 86 (98 %), 104 (93 %), 105 (95 %).

Ejemplo H

Ensayo de Plasmopara (vides) / preventivo

Disolvente: 24,5 partes en peso de acetona

24,5 partes en peso de dimetilacetamida

Emulsionante: 1 parte en peso de alquilarilpoliglicoléter

Para producir una preparación adecuada de compuesto activo, se mezcla 1 parte en peso de compuesto activo con las cantidades indicadas de disolvente y emulsionante, y el concentrado se diluye con agua hasta la concentración deseada.

Para ensayar la actividad preventiva, se pulverizan plantas jóvenes con la preparación de compuesto activo en la cantidad de aplicación indicada. Después de que el revestimiento pulverizado se haya secado, las plantas se inoculan con una suspensión acuosa de esporas de ***Plasmopara viticola*** y a continuación permanecen durante 1 día en una cámara de incubación a aproximadamente 20 °C y una humedad relativa atmosférica de un 100 %. La planta se coloca posteriormente durante 4 días en un invernadero a aproximadamente 21 °C y una humedad relativa atmosférica de aproximadamente un 90 %. A continuación se rocían las plantas y se colocan durante 1 día en una cámara de incubación.

El ensayo se evalúa 6 días después de la inoculación. 0 % significa una eficacia que corresponde a la del control sin tratar, mientras que una eficacia de un 100 % significa que no se observa ninguna enfermedad.

En este ensayo, los siguientes compuestos de acuerdo con la invención mostraron una eficacia de un 70 % o incluso mayor a una concentración de 100 ppm de principio activo: 4 (100 %), 5 (100 %), 6 (94 %), 8 (100 %), 9 (94 %), 10 (94 %), 11 (86 %), 17 (100 %), 22 (100 %), 25 (98 %), 28 (92 %), 35 (95 %), 37 (100 %), 52 (84 %), 53 (98 %), 54 (100 %), 57 (90 %), 61 (100 %), 62 (100 %), 63 (95 %), 76 (100 %), 77 (100 %), 79 (88 %), 81 (100 %), 82 (100 %), 85 (97 %), 86 (100 %), 104 (95 %), 105 (100 %).

Ejemplo I

Ensayo de Venturia (manzanas) / preventivo

Disolvente: 24,5 partes en peso de acetona

24,5 partes en peso de dimetilacetamida

Emulsionante: 1 parte en peso de alquilarilpoliglicoléter

Para producir una preparación adecuada de compuesto activo, se mezcla 1 parte en peso de compuesto activo con las cantidades indicadas de disolvente y emulsionante, y el concentrado se diluye con agua hasta la concentración deseada.

Para ensayar la actividad preventiva, se pulverizan plantas jóvenes con la preparación de compuesto activo en la cantidad de aplicación indicada. Después de que el revestimiento pulverizado se haya secado, las plantas se inoculan con una suspensión acuosa de conidios del agente causal de la roña del manzano ***(Venturia inaequalis)*** y a continuación permanecen durante 1 día en una cámara de incubación a aproximadamente 20 °C y una humedad relativa atmosférica de un 100 %.

Las plantas se colocan a continuación en un invernadero a aproximadamente 21 °C y una humedad relativa atmosférica de aproximadamente un 90 %.

El ensayo se evalúa 10 días después de la inoculación. 0 % significa una eficacia que corresponde a la del control sin tratar, mientras que una eficacia de un 100 % significa que no se observa ninguna enfermedad.

En este ensayo, los siguientes compuestos de acuerdo con la invención mostraron una eficacia de un 70 % o incluso mayor a una concentración de 100 ppm de principio activo: 4 (95 %), 5 (98 %), 6 (100 %), 8 (98 %), 9 (100 %), 10 (99 %), 11 (100 %), 17 (100 %), 22 (99 %), 25 (100 %), 28 (98 %), 35 (100 %), 37 (100 %), 52 (98 %), 53 (100 %), 54 (95 %), 55 (93 %), 57 (98 %), 61 (96 %), 62 (100 %), 63 (100 %), 76 (100 %), 77 (96 %), 79 (96 %), 81 (99 %), 82 (94 %), 85 (97 %), 86 (100 %), 104 (93 %), 105 (93 %).

Ejemplo J

Ensayo de *Septoria tritici* (trigo) / preventivo

Disolvente: 49 partes en peso de N,N-dimetilacetamida

Emulsionante: 1 parte en peso de alquilarilpoliglicoléter

Para producir una preparación adecuada de compuesto activo, se mezcla 1 parte en peso de compuesto activo o de la combinación de compuesto activo con las cantidades indicadas de disolvente y emulsionante, y el concentrado se diluye con agua hasta la concentración deseada.

Para ensayar la actividad preventiva, se pulverizan plantas jóvenes con la preparación de compuesto activo o de la combinación de compuesto activo en la cantidad de aplicación indicada.

Después de que el revestimiento pulverizado se haya secado, las plantas se pulverizan con una suspensión de esporas de ***Septoria tritici***. Las plantas permanecen durante 48 horas en una cámara de incubación a aproximadamente 20 °C y una humedad relativa atmosférica de aproximadamente un 100 % y después de esto durante 60 horas a aproximadamente 15 °C en una cámara de incubación translúcida con una humedad relativa atmosférica de aproximadamente un 100 %.

Las plantas se colocan en un invernadero a una temperatura de aproximadamente 15 °C y una humedad relativa atmosférica de aproximadamente un 80 %.

El ensayo se evalúa 21 días después de la inoculación. 0 % significa una eficacia que corresponde a la del control sin tratar, mientras que una eficacia de un 100 % significa que no se observa ninguna enfermedad.

En este ensayo, los siguientes compuestos de acuerdo con la invención mostraron una eficacia de un 70 % o incluso mayor a una concentración de 500 ppm de principio activo: 4 (80 %), 5 (92 %), 6 (100 %), 8 (80 %), 9 (80 %), 10 (86 %), 11 (70 %), 12 (100 %), 13 (100 %), 14 (100 %), 22 (100 %), 24 (100 %), 25 (80 %), 27 (100 %), 28 (88 %), 31 (100 %), 34 (88 %), 35 (100 %), 36 (88 %), 37 (88 %), 43 (88 %), 46 (88 %), 52 (100 %), 53 (75 %), 54 (100 %), 57 (100 %), 62 (75 %), 63 (94 %), 76 (86 %), 77 (71 %), 81 (88 %), 84 (88 %), 85 (86 %).

Ejemplo K

Ensayo de *Fusarium nivale* (*var. majus*) (trigo) / preventivo

Disolvente: 49 partes en peso de N,N-dimetilacetamida

Emulsionante: 1 parte en peso de alquilarilpoliglicoléter

Para producir una preparación adecuada de compuesto activo, se mezcla 1 parte en peso de compuesto activo o de la combinación de compuesto activo con las cantidades indicadas de disolvente y emulsionante, y el concentrado se diluye con agua hasta la concentración deseada.

Para ensayar la actividad preventiva, se pulverizan plantas jóvenes con la preparación de compuesto activo o de la combinación de compuesto activo en la cantidad de aplicación indicada.

Después de que el revestimiento pulverizado se haya secado, las plantas se dañan ligeramente usando un chorro de arena y después de esto se pulverizan con una suspensión de conidios de ***Fusarium nivale (var. majus)***.

Las plantas se colocan en un invernadero en una cámara de incubación translúcida a una temperatura de aproximadamente 10 °C y una humedad relativa atmosférica de aproximadamente un 100 %.

El ensayo se evalúa 5 días después de la inoculación. 0 % significa una eficacia que corresponde a la del control sin tratar, mientras que una eficacia de un 100 % significa que no se observa ninguna enfermedad.

En este ensayo, los siguientes compuestos de acuerdo con la invención mostraron una eficacia de un 70 % o incluso mayor a una concentración de 500 ppm de principio activo: 4 (100 %), 5 (100 %), 6 (100 %), 8 (93 %), 9 (93 %), 10 (100 %), 11 (100 %), 12 (93 %), 14 (100 %), 17 (100 %), 22 (100 %), 24 (100 %), 25 (100 %), 28 (100 %), 31 (100 %), 34 (75 %), 35 (100 %), 36 (88 %), 37 (100 %), 43 (88 %), 52 (100 %), 53 (100 %), 54 (100 %), 57 (100 %), 62 (100 %), 63 (100 %), 76 (100 %), 77 (90 %), 81 (100 %), 84 (100 %), 85 (100 %).

Ejemplo L

Ensayo de *Fusarium graminaarum* (cebada) / preventivo

Disolvente: 49 partes en peso de N,N-dimetilacetamida

Emulsionante: 1 parte en peso de alquilarilpoliglicoléter

Para producir una preparación adecuada de compuesto activo, se mezcla 1 parte en peso de compuesto activo o de la combinación de compuesto activo con las cantidades indicadas de disolvente y emulsionante, y el concentrado se diluye con agua hasta la concentración deseada.

Para ensayar la actividad preventiva, se pulverizan plantas jóvenes con la preparación de compuesto activo o de la combinación de compuesto activo en la cantidad de aplicación indicada.

Después de que el revestimiento pulverizado se haya secado, las plantas se dañan ligeramente usando un chorro de arena y después de esto se pulverizan con una suspensión de conidios de ***Fusarium graminearum***.

Las plantas se colocan en un invernadero en una cámara de incubación translúcida a una temperatura de aproximadamente 22 °C y una humedad relativa atmosférica de aproximadamente un 100 %.

El ensayo se evalúa 5 días después de la inoculación. 0 % significa una eficacia que corresponde a la del control sin tratar, mientras que una eficacia de un 100 % significa que no se observa ninguna enfermedad.

En este ensayo, los siguientes compuestos de acuerdo con la invención mostraron una eficacia de un 70 % o incluso mayor a una concentración de 500 ppm de principio activo: 4 (100 %), 5 (100 %), 6 (100 %), 8 (100 %), 9 (100 %), 10 (90 %), 11 (100 %), 12 (86 %), 13 (71 %), 14 (86 %), 22 (100 %), 24 (90 %), 25 (100 %), 27 (86 %), 28 (86 %), 31 (86 %), 34 (86 %), 35 (100 %), 36 (100 %), 37 (100 %), 43 (100 %), 46 (86 %), 52 (100 %), 53 (100 %), 54 (100 %), 57 (100 %), 62 (100 %), 63 (88 %), 76 (86 %), 77 (100 %), 81 (100 %), 84 (83 %), 85 (71 %).

Ejemplo M:

Ensayo preventivo *in vivo* de *Alternaria brassicae* (mancha foliar en rábano)

Los principios activos ensayados se preparan por homogeneización en una mezcla de acetona/tween/DMSO, y a continuación se diluyen con agua para

obtener la concentración de material activo deseada.

Plantas de rábano (variedad "Pernod Clair"), sembradas en semilleros con un sustrato 50/50 de turba-puzolana y cultivadas a 17 °C, se tratan en la fase de 2 hojas por pulverización con el principio activo preparado como se ha descrito anteriormente. Las plantas que se usan como controles se tratan con una mezcla de acetona/tween/DMSO/agua que no contiene el material activo.

Después de 24 horas, las plantas se contaminan por pulverización de las hojas con una suspensión acuosa de esporas de *Alternaria brassicae* (50.000 esporas por ml). Las esporas se recogen de un cultivo de 15 días. Las plantas de arroz contaminadas se incuban a 20 °C y un 100 % de humedad relativa.

La calificación (% de eficacia) se realiza 5 días después de la contaminación, por comparación con las plantas de control.

En estas condiciones, se observa una protección buena (al menos un 70 %) o total a una dosis de 500 ppm con los siguientes compuestos: 103 (93 %), 104 (79 %), 105 (93 %), 106 (79 %).

Ejemplo N:

Ensayo preventivo *in vivo* de *Botrytis cinerea* (moho gris)

Los principios activos ensayados se preparan por homogeneización en una mezcla de acetona/tween/DMSO y a continuación se diluyen con agua para obtener el material activo deseado.

Plantas de pepinillo (variedad "Vert petit de Paris"), sembradas en semilleros con un sustrato 50/50 de turba-puzolana y cultivadas a 24 °C, se tratan en la fase de cotiledón Z11 por pulverización con el principio activo preparado como se ha descrito anteriormente. Las plantas que se usan como controles se tratan con una mezcla de acetona/tween/DMSO/agua que no contiene el material activo.

Después de 24 horas, las plantas se contaminan por pulverización de los cotiledones con una suspensión acuosa de esporas crioconservadas de *Botrytis cinerea* (50.000 esporas por ml). Las esporas se suspenden en una solución

nutriente compuesta por 10 g/l de PDB, 50 g/l de D-fructosa, 2 g/l de NH_4NO_3 y 1 g/l de KH_2PO_4. Las plantas de pepinillo contaminadas se incuban a 17 °C y un 80 % de humedad relativa.

La calificación (% de eficacia) se realiza 4-5 días después de la contaminación, por comparación con las plantas de control.

En estas condiciones, se observa una protección buena (al menos un 70 %) o total a una dosis de 500 ppm con los siguientes compuestos: 64 (100 %), 68 (80 %), 69 (100 %), 103 (80 %), 104 (85 %), 105 (100 %), 106 (100 %).

Ejemplo O:

Ensayo preventivo *in vivo* de *Phytophthora infestans* (tizón tardío del tomate)

Los principios activos ensayados se preparan por homogeneización en una mezcla de acetona/tween/DMSO y a continuación se diluyen con agua para obtener el material activo deseado.

Plantas de tomate (variedad "Rentita"), sembradas en semilleros con un sustrato 50/50 de turba-puzolana y cultivadas a 20-25 °C, se tratan en la fase foliar Z12 por pulverización con el principio activo preparado como se ha descrito anteriormente. Las plantas que se usan como controles se tratan con una mezcla de acetona/tween/DMSO/agua que no contiene el material activo.

Después de 24 horas, las plantas se contaminan por pulverización de las hojas con una suspensión acuosa de esporas de *Phytophthora infestans* (20.000 esporas por ml). Las esporas se recogen de las plantas infectadas. Las plantas de tomate contaminadas se incuban a 16-18 °C, a humedad atmosférica.

La calificación (% de eficacia) se realiza 5 días después de la contaminación, por comparación con las plantas de control.

En estas condiciones, se observa una protección buena (al menos un 70 %) a una dosis de 500 ppm con los siguientes compuestos: 72 (75 %), 73 (85 %), 74 (79 %), 75 (95 %).

Ejemplo P:

Ensayo preventivo *in vivo* de *Pirenophora teres* (helmintosporiosis de la cebada)

Los principios activos ensayados se preparan por homogeneización en una mezcla de acetona/tween/DMSO, y a continuación se diluyen con agua para obtener la concentración de material activo deseada.

Plantas de cebada (variedad "Plaisant"), sembradas en semilleros con un sustrato 50/50 de turba-puzolana y cultivadas a 22 °C (12 h) / 20 °C (12 h), se tratan en la fase de 1 hoja (10 cm de altura) por pulverización con el principio activo preparado como se ha descrito anteriormente. Las plantas que se usan como controles se tratan con una mezcla de acetona/tween/DMSO/agua que no contiene el material activo.

Después de 24 horas, las plantas se contaminan por pulverización de las hojas con una suspensión acuosa de esporas de *Pirenophora teres* (12.000 esporas por ml). Las esporas se recogen de un cultivo de 12 días. Las plantas de cebada contaminadas se incuban durante 48 horas a 20 °C y un 100 % de humedad relativa, y a continuación durante 12 días con un 80 % de humedad relativa.

La calificación (% de eficacia) se realiza 12 días después de la contaminación, por comparación con las plantas de control.

En estas condiciones, se observa una protección buena (al menos un 70 %) o total a una dosis de 500 ppm con los siguientes compuestos: 65 (71 %), 69 (79 %), 72 (94 %), 73 (94 %), 74 (81), 75 (98 %), 105 (81 %).

Ejemplo Q:

Ensayo preventivo *in vivo* de *Piricularia oryzae* (tizón del arroz)

Los principios activos ensayados se preparan por homogeneización en una mezcla de acetona/tween/DMSO, y a continuación se diluyen con agua para obtener la concentración de material activo deseada.

Plantas de arroz (variedad "Koshihikari"), sembradas en semilleros con un sustrato 50/50 de turba-puzolana y cultivadas a 25 °C, se tratan en la fase de 2

hojas (10 cm de altura) por pulverización con el principio activo preparado como se ha descrito anteriormente. Las plantas que se usan como controles se tratan con una mezcla de acetona/tween/DMSO/agua que no contiene el material activo.

Después de 24 horas, las plantas se contaminan por pulverización de las hojas con una suspensión acuosa de esporas de *Piricularia oryzae* (40.000 esporas por ml). Las esporas se recogen de un cultivo de 17 días y se suspenden en agua que contiene 2,5 g/l de gelatina. Las plantas de arroz contaminadas se incuban a 25 °C y un 80 % de humedad relativa.

La calificación (% de eficacia) se realiza 6 días después de la contaminación, por comparación con las plantas de control.

En estas condiciones, se observa una protección buena (al menos un 70 %) o total a una dosis de 500 ppm con los siguientes compuestos: 64 (80 %), 65 (80 %), 66 (80 %), 68 (80 %), 69 (100 %), 72 (80 %), 73 (90 %), 74 (80 %), 75 (90 %), 89 (75 %), 95 (83 %), 104 (75 %).

Ejemplo R:

Ensayo preventivo *in vivo* de *Puccinia recondita* (roya parda del trigo)

Los principios activos ensayados se preparan por homogeneización en una mezcla de acetona/tween/DMSO, y a continuación se diluyen con agua para obtener la concentración de material activo deseada.

Plantas de trigo (variedad "Scipion"), sembradas en semilleros con un sustrato 50/50 de turba-puzolana y cultivadas a 22 °C (12 h) / 20 °C (12 h), se tratan en la fase de 1 hoja (10 cm de altura) por pulverización con el principio activo preparado como se ha descrito anteriormente. Las plantas que se usan como controles se tratan con una mezcla de acetona/tween/DMSO/agua que no contiene el material activo.

Después de 24 horas, las plantas se contaminan por pulverización de las hojas con una suspensión acuosa de esporas de *Puccinia recondita* (100.000 esporas por ml). Las esporas se recogen de una planta infectada y se suspenden en agua que contiene 2,5 ml/l de Tween 80 al 10 %. Las plantas de trigo

contaminadas se incuban durante 24 horas a 20 °C y un 100 % de humedad relativa, y a continuación durante 10 días a 20 °C y un 70 % de humedad relativa.

La calificación (% de eficacia) se realiza 10 días después de la contaminación, por comparación con las plantas de control.

En estas condiciones, se observa una protección buena (al menos un 70 %) o total a una dosis de 500 ppm con los siguientes compuestos: 64 (81 %), 66 (81 %), 68 (81 %), 69 (81 %), 72 (98 %), 73 (88 %), 74 (88 %), 75 (88 %), 105 (75 %).

Ejemplo S:

Ensayo preventivo *in vivo* de *Septoria tritici* (mancha foliar del trigo)

Los principios activos ensayados se preparan por homogeneización en una mezcla de acetona/tween/DMSO, y a continuación se diluyen con agua para obtener la concentración de material activo deseada.

Plantas de trigo (variedad "Scipion"), sembradas en semilleros con un sustrato 50/50 de turba-puzolana y cultivadas a 22 °C (12 h) / 20 °C (12 h), se tratan en la fase de 1 hoja (10 cm de altura) por pulverización con el principio activo preparado como se ha descrito anteriormente. Las plantas que se usan como controles se tratan con una mezcla de acetona/tween/DMSO/agua que no contiene el material activo.

Después de 24 horas, las plantas se contaminan por pulverización de las hojas con una suspensión acuosa de esporas criopreservadas de *Septoria tritici* (500.000 esporas por ml). Las plantas de trigo contaminadas se incuban durante 72 horas a 18 °C y un 100 % de humedad relativa, y a continuación durante 21 a 28 días a un 90 % de humedad relativa.

La calificación (% de eficacia) se realiza de 21 a 28 días después de la contaminación, por comparación con las plantas de control.

En estas condiciones, se observa una protección buena (al menos un 70 %) o total a una dosis de 500 ppm con los siguientes compuestos: 64 (86 %), 66 (79 %), 68 (93 %), 72 (75 %).

Ejemplo T:

Ensayo preventivo *in vivo* de *Sphaerotheca fuliginea* (oídio de las cucurbitáceas)

Los principios activos ensayados se preparan por homogeneización en una mezcla de acetona/tween/DMSO y a continuación se diluyen con agua para obtener el material activo deseado.

Plantas de pepinillo (variedad "Vert petit de Paris"), sembradas en semilleros con un sustrato 50/50 de turba-puzolana y cultivadas a 24 °C, se tratan en la fase de cotiledón Z11 por pulverización con el principio activo preparado como se ha descrito anteriormente. Las plantas que se usan como controles se tratan con una mezcla de acetona/tween/DMSO/agua que no contiene el material activo.

Después de 24 horas, las plantas se contaminan por pulverización de los cotiledones con una suspensión acuosa de esporas de *Sphaerotheca fuliginea* (100.000 esporas por ml). Las esporas se recogen de plantas infectadas. Las plantas de pepinillo contaminadas se incuban a aproximadamente 20 °C/25 °C y un 60/70 % de humedad relativa.

La calificación (% de eficacia) se realiza 12 días después de la contaminación, por comparación con las plantas de control.

En estas condiciones, se observa una protección buena (al menos un 70 %) o total a una dosis de 500 ppm con los siguientes compuestos: 64 (100 %), 66 (94 %), 68 (89 %), 69 (100 %), 72 (100 %), 73 (100 %), 74 (94 %), 75 (100 %), 106 (98 %).

Ejemplo U:

Ensayo preventivo *in vivo* de *Uromyces appendiculatus* (roya de las judías)

Los principios activos ensayados se preparan por homogeneización en una mezcla de acetona/tween/DMSO, y a continuación se diluyen con agua para obtener la concentración de material activo deseada.

Las plantas de judías (variedad "Saxa"), sembradas en semilleros con un sustrato 50/50 de turba-puzolana y cultivadas a 24 °C, se tratan en la fase de 2

hojas (9 cm de altura) por pulverización con el principio activo preparado como se ha descrito anteriormente. Las plantas que se usan como controles se tratan con una mezcla de acetona/tween/DMSO/agua que no contiene el material activo.

Después de 24 horas, las plantas se contaminan por pulverización de las hojas con una suspensión acuosa de esporas de *Uromyces appendiculatus* (150.000 esporas por ml). Las esporas se recogen de una planta infectada y se suspenden en agua que contiene 2,5 ml/l de Tween 80 al 10 %. Las plantas de judías contaminadas se incuban durante 24 horas a 20 °C y un 100 % de humedad relativa, y a continuación durante 10 días a 20 °C y un 70 % de humedad relativa.

La calificación (% de eficacia) se realiza 10 días después de la contaminación, por comparación con las plantas de control.

En estas condiciones, se observa una protección buena (al menos un 70 %) o total a una dosis de 500 ppm con los siguientes compuestos: 72 (96 %), 73 (86 %), 75 (100 %), 104 (88 %), 105 (96 %), 106 (81 %).

Ejemplo V

Producción de DON/Acetil-DON por *Fusarium graminaarum*

Los compuestos se ensayaron en placas de microtitulación en 7 concentraciones que variaron de 0,07 µM a 50 µM en medio líquido que induce DON (1 g de $(NH_4)_2HPO_4$, 0,2 g de $MgSO_4 \times 7H_2O$, 3 g de KH_2PO_4, 10 g de glicerina, 5 g de NaCl y 40 g de sacarosa por litro), suplementado con un 10 % de extracto de avena, que contenía un 0,5 % de DMSO, inoculado con una suspensión concentrada de esporas de *Fusarium graminaarum* con una concentración final de 2000 esporas/ml.

La placa se cubrió y se incubó en una humedad elevada a 28 °C durante 7 días.

Al principio y después de 3 días se realizó una medición de la DO con una lectura múltiple a DO620 por pocillo (cuadrado: 3 x 3) para calcular la inhibición de crecimiento.

Después de 7 días se añadieron 100 µl de una mezcla 84/16 de acetonitrilo/agua a cada pocillo y se tomó una muestra del medio líquido y se diluyó 1:100 en acetonitrilo al 10 %. Las cantidades de DON y Acetil-DON de las muestras se analizaron por HPLC-EM/EM y los resultados se usaron para calcular la inhibición de la producción de DON/AcDON por comparación con un control sin compuesto.

La HPLC-EM/EM se realizó con los siguientes parámetros:

Modo de ionización: ESI negativa.

Tensión de ionización por pulverización: -4500 V.

Temperatura del gas de pulverización: 500 °C.

Potencial de desagrupación: -40 V.

Energía de colisión: -22 eV.

Gases colisión: N_2.

Traza de MRM: 355,0 > 264,9; tiempo de residencia 150 ms.

Columna de HPLC: Waters Atlantis T3 (unión trifuncional C18, completamente protegida).

Tamaño de partícula: 3 µm.

Tamaño de la columna: 50 x 2 mm.

Temperatura: 40 °C

Disolvente A: agua/NH_4OAc 2,5mM + 0,05 % de CH_3COOH (v/v).

Disolvente B: metanol/NH_4OAc 2,5mM + 0,05 % de CH_3COOH (v/v).

Flujo: 400 µL/min.

Volumen de inyección: 11 µl.

Gradiente:

Tiempo [min]	% de A	% de B
0	100	0
0,75	100	0

1,5	5	95
4	5	95
5	100	0
10	100	0

Ejemplos para la inhibición de la producción de DON/AcDON

Los compuestos que se enumeran a continuación mostraron una actividad > 80 % de inhibición de DON/AcDON a 50 µM. La inhibición del crecimiento de *Fusarium graminaarum* en estos ejemplos varió de un 55 a un 100 % a 50 µM.

Nº de Ej.	**Inhibición de DON/AcDON en %**	**Inhibición del crecimiento de *Fusarium graminaarum* en %**
1	98	90
2	100	57
3	98	57
4	99	69
5	100	62

(Continuación)

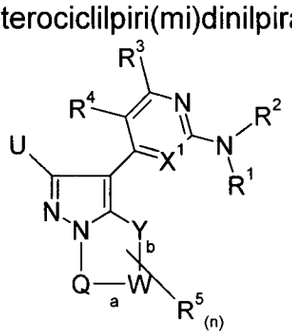
Nº de Ej.	Inhibición de DON/AcDON en %	Inhibición del crecimiento de Fusarium graminaarum en %
9	100	100
10	100	95
14	100	95
22	100	99
24	94	91
28	99	94
35	99	100
39	99	89
40	99	85
43	100	89
45	100	78
51	100	90
53	100	79
55	100	100
57	100	76
62	99	86

(Continuación)

Nº de Ej.	Inhibición de DON/AcDON en %	Inhibición del crecimiento de Fusarium graminaarum en %
64	98	83
69	96	83
70	90	76
72	100	77
73	100	83
75	100	88
77	100	91
80	100	
82	100	100
85	99	
86	99	100
88	70	55
92	99	
95	97	77
101	100	93
105	99	83
106	95	65

REIVINDICACIONES

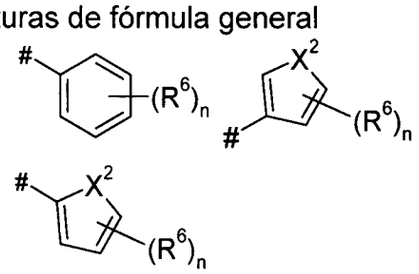
1. Derivados de heterociclilpiri(mi)dinilpirazol de fórmula **(I)**



(I)

en la que

U representa estructuras de fórmula general



,

X^1 representa C-H o N,

X^2 representa S u O,

Y representa O, S o N, estando N opcionalmente sustituido con R^5,

W representa C, N, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con sustituyentes idénticos o diferentes del grupo constituido por R^5

o representa O si Y es igual a N,

a, b representan un enlace sencillo o doble

con la condición de que "a" y "b" representan un enlace sencillo si W es igual a O, "a" representa un enlace sencillo si Q es igual a C=C o C-Si y "b" representa un enlace sencillo si Y es igual a O o S,

n es 0, 1, 2, 3 o 4,

Q representa C, C-C, C=C, C-Si o C-C-C, cada uno de los cuales está opcionalmente mono o polisustituido con sustituyentes idénticos o diferentes del grupo constituido por R^5,

R^1 representa H, $C(O)OR^7$, $C(O)SR^7$, $C(S)OR^7$, $C(O)R^7$, $C(S)R^7$, $C(O)NR^7R^8$, $C(S)NR^7R^8$, $C(O)C(O)R7$, $C(=NR^9)R^{10}$, $C(=NR^9)OR^{10}$, $C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $SO(=NR^9)R^{10}$, $SO_2NR^7R^8$, SO_2R^7

o representa alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_8, arilo C_6-C_{14}, heterociclilo C_2-C_9, heteroarilo C_2-C_9, cada uno de los cuales está opcionalmente mono o polisustituido con sustituyentes idénticos o diferentes del grupo constituido por R^{11},

R^2 representa H, ciano, formilo, OR^7, SR^7, $C(O)OR^7$, $C(O)SR^7$, $C(S)OR^7$, $C(O)R^7$, $C(S)R^7$

o representa alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_8, arilo C_6-C_{14}, heterociclilo C_2-C_9, heteroarilo C_2-C_9, cada uno de los cuales está opcionalmente mono o polisustituido con sustituyentes idénticos o diferentes del grupo constituido por R^{11},

con la condición de que R^1 no es H, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, haloalquilo C_1-C_6, halocicloalquilo C_3-C_8, alcoxi C_1-C_4-alquilo C_1-C_6 o amino-alquilo C_1-C_6 si R^2 es H, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, haloalquilo C_1-C_6, halocicloalquilo C_3-C_8, alcoxi C_1-C_4-alquilo C_1-C_6 o amino-alquilo C_1-C_6 y viceversa, R^3 y R^4 representan independientemente el uno del otro H, F, Cl, Br, I, ciano, nitro, OH, SH

o representan alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo C_6-C_{14}, alcoxi C_1-C_4, O-(arilo C_6-C_{14}), S-(alquilo C_1-C_4), S(O)-(alquilo C_1-C_6), C(O)-(alquilo C_1-C_6), trialquilsililo C_3-C_8, heteroarilo, heterociclilo, cada uno de los cuales está opcionalmente mono o polisustituido con sustituyentes idénticos o diferentes del grupo constituido por R^{11}

o forman junto con los átomos de carbono a los que están unidos un ciclo con 5 a 8 átomos en el anillo opcionalmente mono o multisustituido idéntica o diferentemente con halógeno, oxígeno, ciano o alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_6, considerando que el ciclo está constituido por átomos de carbono pero también puede contener

de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre o NR^{14},

R^5 representa como sustituyente para C: H, ciano, halógeno, OH, =O, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alenilo C_3-C_8, trialquilsililo C_3-C_8, cicloalquenilo C_4-C_8, alcoxi C_1-C_6-alquilo C_1-C_6, aciloxi-alquilo C_1-C_6, heteroaril-alquilo C_1-C_6, aril-alquilo C_1-C_6, alquiltio C_1-C_6-alquilo C_1-C_6, alquil C_1-C_4-C(O)-alquilo C_1-C_6, cicloalquil C_3-C_6-C(O)-alquilo C_1-C_4, heterociclil-C(O)-alquilo C_1-C_4, alquil C_1-C_4-C(O)O-alquilo C_1-C_6, cicloalquil C_3-C_6-C(O)O-alquilo C_1-C_4, heterociclil-C(O)O-alquilo C_1-C_4, heterociclil-alquilo C_1-C_6, arilo C_6-C_{10}, heterociclilo, heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente mono o polisustituido con sustituyentes idénticos o diferentes del grupo constituido por OH, F, Cl, Br, I, ciano, NH-C(O)R^9, NR^9R^{10}, C(O)R^9, C(O)OR^9, C(O)NR^9R^{10}, SO_2R^9, OC(O)R^9

o representa C(O)NR^9R^{10}, C(O)R^9, C(O)OR^9, S(O)$_2R^9$, C(S)NR^9R^{10}, C(S)R^9, S(O)$_2NR^9R^{10}$, =N(OR^9)

y representa como sustituyente para N: H, OH, alquilo C_1-C_6, alquenil C_2-C_6-alquilo C_1-C_6, alquinil C_2-C_6-alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alcoxi C_1-C_6-alquilo C_1-C_6, aciloxi-alquilo C_1-C_6, heteroaril-alquilo C_1-C_6, aril-alquilo C_1-C_6, alquiltio C_1-C_6-alquilo C_1-C_6, alquil C_1-C_4-C(O)-alquilo C_1-C_6, cicloalquil C_3-C_6-C(O)-alquilo C_1-C_4, heterociclil-C(O)-alquilo C_1-C_4, alquil C_1-C_4-C(O)O-alquilo C_1-C_6, cicloalquil C_3-C_6-C(O)O-alquilo C_1-C_4, heterociclil-C(O)O- alquilo C_1-C_4, heterociclil-alquilo C_1-C_6, arilo C_6-C_{10}, heterociclilo, heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente mono o polisustituido con sustituyentes idénticos o diferentes del grupo constituido por OH, F, Cl, Br, I, ciano, NH-C(O)R^9, NR^9R^{10}, C(O)R^9, C(O)OR^9, C(O)NR^9R^{10}, SO_2R^9, OC(O)R^9

o representa C(O)NR^9R^{10}, C(O)R^9, C(O)OR^9, S(O)$_2R^9$, C(S)NR^9R^{10}, C(S)R^9, S(O)$_2NR^9R^{10}$,

R^6 representa H, ciano, halógeno

o representa alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, heterociclilo, alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, alcoxi C_1-C_8, alquiniloxi C_2-C_8, alquiltio C_1-C_8, trialquilsililo C_3-C_8, cada uno de los cuales está opcionalmente mono o polisustituido con sustituyentes idénticos o diferentes del grupo constituido por OH, F, Cl, ciano,

R^7 y R^8 representan H, $C(S)R^{12}$, $C(O)R^{12}$, SO_2R^{12}, $C(O)OR^{12}$, OR^{12} o $C(O)NR^{12}R^{13}$

o representan alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, cicloalquenilo C_3-C_8, que tiene un puente de dos a ocho átomos de longitud que contiene átomos de C y O en el que nunca están seguidos dos átomos de O, arilo C_6-C_{14}, bencilo, fenetilo, indanilo, ariloxialquilo, heteroariloxialquilo, heterociclilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente mono o polisustituido con sustituyentes idénticos o diferentes del grupo constituido por F, Cl, Br, OH, =O, ciano, nitro, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, halogenoalquilo C_1-C_6, O-$C(O)R^9$, O-$P(O)(OR^9)_2$, O-$B(OR^9)_2$ u O-(alquilo C_1-C_4), O-(cicloalquilo C_3-C_8), S-(alquilo C_1-C_4), SO-(alquilo C_1-C_4), SO_2-(alquilo C_1-C_4), piperidina, alquilsulfinilo C_1-C_6, (alquil C_1-C_6 idenamino)oxi, arilo, heteroarilo, heterociclilo, alcoxialquiloxi, NHC(O)H, $C(O)R^9$, $C(O)OR^9$ que está opcionalmente mono o polisustituido con sustituyentes idénticos o diferentes del grupo constituido por F, Cl, Br, OH, ciano, alquilo C_1-C_6,

R^9 y R^{10} representan alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo, bencilo, fenetilo, cada uno de los cuales está opcionalmente mono o polisustituido con sustituyentes idénticos o diferentes del grupo constituido por F, Cl, Br, I, OH, carbonilo, ciano

o representan H,

R^{11} representa OH, F, Cl, Br, I, ciano, =O, NH-$C(O)R^9$, NR^9R^{10}, $C(O)R^9$, $C(O)OR^9$, $C(O)NR^9R^{10}$, SO_2R^9, $OC(O)R^9$

o representa alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, alcoxi C_1-C_4, alquiltio C_1-C_4, O-(cicloalquilo C_3-C_8), S-(cicloalquilo C_3-C_8),

arilo C_6-C_{14}, O-(arilo C_6-C_{14}), S-(arilo C_6-C_{14}), heterociclilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente mono o polisustituido con sustituyentes idénticos o diferentes del grupo constituido por F, Cl, Br, I, OH, carbonilo, ciano, alquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_4,

R^{12} y R^{13} representan H

o representan alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{14}, heterociclilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente mono o polisustituido con sustituyentes idénticos o diferentes del grupo constituido por F, Cl, Br, I, OH, carbonilo, ciano, alquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_4,

R^{14} representa H, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, $C(S)R^{15}$, $C(O)R^{15}$, SO_2R^{15}, $C(O)OR^{15}$,

R^{15} representa H

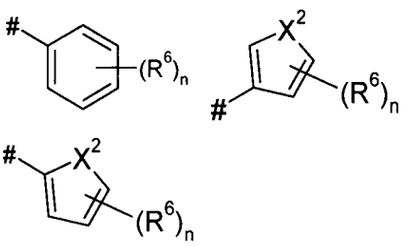
o representa alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{14}, bencilo, fenetilo, fenoximetilo, heterociclilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente mono o polisustituido con sustituyentes idénticos o diferentes del grupo constituido por F, Cl, Br, I, OH, carbonilo, ciano, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, ciclopropilo, o metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, terc-butoxi, metilsulfanilo, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, $C(O)R^{12}$, $C(O)OR^{12}$, $C(O)NR^{12}R^{13}$, SO_2R^{12}, $OC(O)R^{12}$

y también las sales agroquímicamente activas de los mismos.

2. El heterociclilpiri(mi)dinilpirazol de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1,

en la que

U representa estructuras de fórmula general



X^1 representa C-H,

X^2 representa S u O,

Y representa O o N, estando N opcionalmente sustituido con R^5,

W representa C, N, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con sustituyentes idénticos o diferentes del grupo constituido por R^5

o representa O si Y es igual a N,

a, b representan un enlace sencillo o doble

con la condición de que "a" y "b" representan un enlace sencillo si W es igual a O, "a" representa un enlace sencillo si Q es igual a C=C o C-Si y "b" representa un enlace sencillo si Y es igual a O,

n es 0, 1, 2, 3 o 4,

Q representa C, C-C, C=C, C-Si o C-C-C, cada uno de los cuales está opcionalmente mono o polisustituido con sustituyentes idénticos o diferentes del grupo constituido por R^5,

R^1 representa H, $C(O)OR^7$, $C(O)SR^7$, $C(S)OR^7$, $C(O)R^7$, $C(S)R^7$, C(O)C(O)R7, $C(O)NR^7R^8$, $C(S)NR^7R^8$, $C(=NR^9)R^{10}$, $C(=NR^9)OR^{10}$, $C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $SO(=NR^9)R^{10}$, $SO_2NR^7R^8$, SO_2R^7

o representa metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, $-CH_2CH=CH_2$, $-C\equiv CH$, $-C\equiv CCH_3$, $-CH_2C\equiv CH$, arilo C_6-C_{14}, heterociclilo C_2-C_9, heteroarilo C_2-C_9, cada uno de los cuales está opcionalmente mono o polisustituido con sustituyentes idénticos o diferentes del grupo constituido por R^{11},

R^2 representa H, $C(O)OR^7$, $C(O)SR^7$, $C(S)OR^7$, $C(O)R^7$, $C(S)R^7$

o representa alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_8,

arilo C_6-C_{14}, heterociclilo C_2-C_9, heteroarilo C_2-C_9, cada uno de los cuales está opcionalmente mono o polisustituido con sustituyentes idénticos o diferentes del grupo constituido por R^{11},

con la condición de que R^1 no es H, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, haloalquilo C_1-C_6, halocicloalquilo C_3-C_8, alcoxi C_1-C_4-alquilo C_1-C_6 o amino-alquilo C_1-C_6 si R^2 es H, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, haloalquilo C_1-C_6, halocicloalquilo C_3-C_8, alcoxi C_1-C_4-alquilo C_1-C_6 o amino-alquilo C_1-C_6 y viceversa,

R^3 y R^4 representan independientemente el uno del otro H, F, Cl, Br, I, ciano

o representan metilo, etilo, ciclopropilo, -CH=CH_2, -CH_2CH=CH_2, -CH_2C≡CH , -C≡CH, fenilo, metoxi, cada uno de los cuales está opcionalmente mono o polisustituido con sustituyentes idénticos o diferentes del grupo constituido por R^{11},

R^5 representa como sustituyente para C: H, ciano, halógeno, OH, =O, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, -CH_2CH=CH_2, -C≡CH, -C≡CCH_3, -CH_2C≡CH, metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, terc-butoxi, -O-CH_2C≡CH, cada uno de los cuales está opcionalmente mono o polisustituido con sustituyentes idénticos o diferentes del grupo constituido por OH, F, Cl, ciano

o representa C(O)NR^9R^{10}, C(O)R^9, C(O)OR^9, $S(O)_2R^9$, C(S)NR^9R^{10}, C(S)R^9, $S(O)_2NR^9R^{10}$, =N(OR^9)

y representa como sustituyente para N: H, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, -CH_2CH=CH_2, -C≡CH, -C≡CCH_3, -CH_2C≡CH, cada uno de los cuales está opcionalmente mono o polisustituido con sustituyentes idénticos o diferentes del grupo constituido por OH, F, Cl, ciano

o representa C(O)NR^9R^{10}, C(O)R^9, C(O)OR^9, $S(O)_2R^9$, C(S)NR^9R^{10}, C(S)R^9,

$S(O)_2NR^9R^{10}$,

R^6 representa H, Cl, F, ciano

o representa metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, $CH=CH_2$, $-CH_2CH=CH_2$, $-CH_2C\equiv CH$, $-C\equiv CH$, metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, terc-butoxi, metiltio, etiltio, n-propiltio, iso-propiltio, terc-butiltio, n-butiltio, sec-butiltio, iso-butiltio, cada uno de los cuales está opcionalmente mono o polisustituido con sustituyentes idénticos o diferentes del grupo constituido por R^{11},

R^7 y R^8 representan H, $C(S)R^{12}$, $C(O)R^{12}$, SO_2R^{12}, $C(O)OR^{12}$, OR^{12} o $C(O)NR^{12}R^{13}$

o representan metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, $-CH=CH_2$, $-CH_2CH=CH_2$, $-CH_2C\equiv CH$, $-C\equiv CH$, fenilo, naftalenilo, bencilo, fenetilo, fenoximetilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, furanilo, tienilo, tietanilo, oxetanilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, indanilo, ditiolanilo, dioxanilo, dioxolanilo, tetrahidrotiopiranilo, oxazolilo, isoxazolilo triazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente mono o polisustituido con sustituyentes idénticos o diferentes del grupo constituido por F, Cl, Br, OH, =O, ciano, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, terc-butoxi, metilsulfanilo, metilsulfinilo, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, acetilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, $O\text{-}C(O)R^9$, (alquil C_1-C_6 idenamino)oxi, arilo, heteroarilo, heterociclilo, alcoxi C_1-C_3-etoxi, NHC(O)H

o ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo con un puente con una cadena que contiene de dos a ocho átomos,

R^9 y R^{10} representan metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, -

$CH=CH_2$, $-CH_2CH=CH_2$, $-CH_2C\equiv CH$, $-C\equiv CH$, fenilo, bencilo, fenetilo cada uno de los cuales está opcionalmente mono o polisustituido con sustituyentes idénticos o diferentes del grupo constituido por F, Cl, Br, I, OH, carbonilo, ciano

o representan H,

R^{11} representa OH, =O, F, Cl, Br, I, ciano, $NH\text{-}C(O)R^9$, NR^9R^{10}, $C(O)R^9$, $C(O)OR^9$, $C(O)NR^9R^{10}$, SO_2R^9, $OC(O)R^9$

o representa metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, $-CH=CH_2$, $-CH_2CH=CH_2$, $-CH_2C\equiv CH$, $-C\equiv CH$, fenilo, metoxi, etoxi, tetrahidrofuranilo, 3-tetrahidrofuranilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 3-isoxazolidinilo, 4-isoxazolidinilo, 5-isoxazolidinilo, 3-isotiazolidinilo, 4-isotiazolidinilo, 5-isotiazolidinilo, 3-pirazolidinilo, 4-pirazolidinilo, 5-pirazolidinilo, 2-oxazolidinilo, 4-oxazolidinilo, 5-oxazolidinilo, 2-tiazolidinilo, 4-tiazolidinilo, 5-tiazolidinilo, 2-imidazolidinilo, 4-imidazolidinilo, 2-pirrolin-2-ilo, 2-pirrolin-3-ilo, 3-pirrolin-2-ilo, 3-pirrolin-3-ilo, 2-isoxazolin-3-ilo, 3-isoxazolin-3-ilo, 4-isoxazolin-3-ilo, 2-isoxazolin-4-ilo, 3-isoxazolin-4-ilo, 4-isoxazolin-4-ilo, 2-isoxazolin-5-ilo, 3-isoxazolin-5-ilo, 4-isoxazolin-5-ilo, 2-isotiazolin-3-ilo, 3-isotiazolin-3-ilo, 4-isotiazolin-3-ilo, 2-isotiazolin-4-ilo, 3-isotiazolin-4-ilo, 4-isotiazolin-4-ilo, 2-isotiazolin-5-ilo, 3-isotiazolin-5-ilo, 4-isotiazolin-5-ilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo, 2-piperazinilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo, 1H-pirrol-1-ilo, 1H-pirrol-2-ilo, 1H-pirrol-3-ilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, oxazol-5-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo, isotiazol-5-ilo, pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, piridazin-3-ilo, piridazin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, pirazin-2-ilo, cada uno de los cuales está opcionalmente mono o polisustituido con sustituyentes idénticos o diferentes del grupo constituido

por F, Cl, Br, I, OH, carbonilo, ciano, metilo, etilo, metoxi,

R^{12} y R^{13} representan H

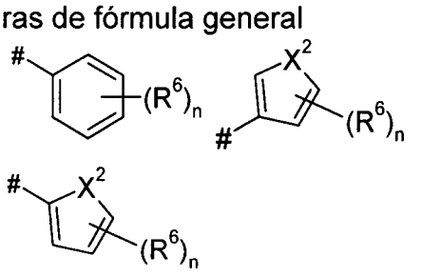
o representan metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, -$CH=CH_2$, -$CH_2CH=CH_2$, -$CH_2C\equiv CH$, -$C\equiv CH$, fenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente mono o polisustituido con sustituyentes idénticos o diferentes del grupo constituido por F, Cl, Br, I, OH, carbonilo, ciano, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo o metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, terc-butoxi,

y también las sales agroquímicamente activas del mismo.

3. El heterociclilpiri(mi)dinilpirazol de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 y 2,

en la que

U representa estructuras de fórmula general



X^1 representa C-H,

X^2 representa S u O,

Y representa O o N, estando N opcionalmente sustituido con R^5,

W representa C, N, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con sustituyentes idénticos o diferentes del grupo constituido por R^5

o representa O si Y es igual a N,

a, b representan un enlace sencillo o doble

con la condición de que "a" y "b" representan un enlace sencillo si W es igual a O, "a" representa un enlace sencillo si Q es igual a C=C o C-Si y "b" representa un enlace sencillo si Y es igual a O,

n es 0, 1, 2, 3 o 4

Q representa C, C-C, C-Si o C=C, cada uno de los cuales está opcionalmente mono o polisustituido con sustituyentes idénticos o diferentes del grupo constituido por R^5,

R^1 representa formamido, acetilo, n-propionilo, isobutirilo, 2-metilbutanoílo, 3-metilbutanoílo, 3,3-dimetilbutanoílo, metoxiacetilo, (2-metoxietoxi)acetilo, 3,3,3-trifluoropropanoílo, cianoacetilo, lactoílo, 2-hidroxi-2-metilpropanoílo, (metilsulfanil)acetilo, 2-(4-clorofenoxi)propanoílo, fenilacetilo, 2-fenilpropanoílo, 2-(4-fluorofenil)propanoílo, 2-(3-fluorofenil)propanoílo, 3-fenilpropanoílo, 3-(4-clorofenil)propanoílo, 2-(2-fluorofenil)propanoílo, ciclopentilacetilo, ciclopropilacetilo, ciclopropilcarbonilo, (2-metilciclopropil)carbonilo, (1-clorociclopropil)carbonilo, ciclobutilcarbonilo, 2,3-dihidro-1H-inden-2-ilcarbonilo, (2-fenilciclopropil)carbonilo, metacriloílo, 3-metilbut-2-enoílo, 4-metilpent-3-enoílo, benzoílo, 4-fluorobenzoílo, 3-tienilcarbonilo, 2-tienilcarbonilo, tetrahidrofurano-2-ilcarbonilo, tetrahidrofurano-3-ilcarbonilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbonilo, tetrahidro-2H-piran-3-ilcarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, difluoroacetilo, trifluoroacetilo

o

R^1 representa 1-ciclopropil-ciclopropilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonilo, biciclo[4.1.0]heptano-7-carbonilo, 2-propilpentanoílo, 1,3-ditiolan-2-ilcarbonilo, (2,2,3,3-tetrametilciclopropil)carbonilo, ciclohex-1-en-1-ilacetilo, (5-metil-1,2-oxazol-3-il)carbonilo, 3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoílo, 2-[(isopropilidenamino)oxi]propanoílo, (3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)carbonilo, 5-oxohexanoílo, (1-metilciclopropil)carbonilo, [(isopropilidenamino)oxi]acetilo, 1H-pirazol-1-ilacetilo, tetrahidro-2H-piran-3-ilacetilo, (1-metilciclopentil)carbonilo, (5-metil-1,3-dioxan-5-il)carbonilo, (1-cianociclopropil)carbonilo, tetrahidro-2H-tiopiran-4-ilcarbonilo, 1,1'-

bi(ciclopropil)-1-ilcarbonilo, (3S)-3-metilpentanoílo, (3R)-3-metilpentanoílo, 3-fluoro-2-(fluorometil)-2-metilpropanoílo, (4-oxociclohexil)carbonilo, ciclopent-3-en-1-ilcarbonilo, 2-metil-3-furoílo, 2,4-dimetilhexanoílo, (2-cloro-2-fluorociclopropil)carbonilo, 2-fluoro-2-metilpropanoílo, (5-fluoropiridin-3-il)carbonilo, 2-fluoropropanoílo, (3-oxociclopentil)carbonilo, (1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)carbonilo

opcionalmente sustituido con OH, F, Cl, CN, O-alquilo C_1-C_6, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_2-C_6, S-alquilo C_1-C_6,

R^2 representa H, metilo, metilsulfanilo, metoximetilo, difluorometilo, 2-hidroxipropan-2-ilo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-cianoetilo, etilo, n-propilo, metoxi, etoxi, acetilo, n-propionilo, isobutirilo, ciclopropilacetilo, ciclopropilcarbonilo, difluoroacetilo, trifluoroacetilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, propoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo

opcionalmente sustituido con OH, F, Cl, CN, O-alquilo C_1-C_6, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_2-C_6, S-alquilo C_1-C_6,

R^3 representa H, F, Cl, metilo,

R^4 representa H, F, Cl, metilo,

R^5 representa como sustituyente para C: H, ciano, F, OH, =O, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, ciclopropilo, cada uno de los cuales está opcionalmente mono o polisustituido con sustituyentes idénticos o diferentes del grupo constituido por OH, F, Cl, ciano

y representa como sustituyente para N: H, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, ciclopropilo, cada uno de los cuales está opcionalmente mono o polisustituido con sustituyentes idénticos o diferentes del grupo constituido por OH, F, Cl, ciano

o representa acetilo, propionilo, isobutirilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo,

metilcarbamoílo, dimetilcarbamoílo, dietilcarbamoílo, metilsulfonilo, etilsulfonilo

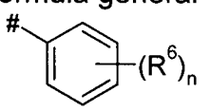
R^6 representa H, Cl, F, metilo, etilo, ciano, difluorometilo, trifluorometilo,

y también las sales agroquímicamente activas del mismo.

4. El heterociclilpiri(mi)dinilpirazol de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3,

en la que

U representa estructuras de fórmula general



X^1 representa C-H,

Y representa O,

W representa C que está opcionalmente sustituido con sustituyentes idénticos o diferentes del grupo constituido por R^5,

a y b representan un enlace sencillo,

n es 0, 1 o 2,

Q representa C o C-C, cada uno de los cuales está opcionalmente mono o polisustituido con sustituyentes idénticos o diferentes del grupo constituido por R^5,

R^1 representa acetilo, n-propionilo, isobutirilo, 2-metilbutanoílo, 3-metilbutanoílo, lactoílo, fenilacetilo, ciclopropilacetilo, ciclopropilcarbonilo, 1-ciclopropil-ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonilo, biciclo[4.1.0]heptano-7-carbonilo, (2-metilciclopropil)carbonilo, ciclobutilcarbonilo, tetrahidrofurano-3-ilcarbonilo, 3,3,3-trifluoropropanoílo, tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbonilo, 3-fenilpropanoílo, 2-fenilpropanoílo, 1,3-ditiolan-2-ilcarbonilo, 5-oxohexanoílo, (1-metilciclopropil)carbonilo, (4-oxociclohexil)carbonilo, 2-fluoro-2-

metilpropanoílo, 2-fluoropropanoílo,

R^2 representa H, acetilo, n-propionilo, isobutirilo, ciclopropilacetilo, ciclopropilcarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, propoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo,

R^3 representa H,

R^4 representa H, F,

R^5 representa H, ciano, F, OH, =O, metilo, etilo, n-propilo, ciclopropilo, haloalquilo, cianoalquilo,

R^6 representa H, F

y también las sales agroquímicamente activas del mismo.

5. Composición para combatir hongos fitopatógenos perjudiciales y que producen micotoxinas, caracterizada porque comprende al menos un heterociclilpiri(mi)dinilpirazol de fórmula (**I**) como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, además de diluyentes y/o tensioactivos.

6. El uso del heterociclilpiri(mi)dinilpirazol de fórmula (**I**) como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para combatir microorganismos no deseados.

7. Procedimiento para combatir hongos fitopatógenos perjudiciales y que producen micotoxinas, caracterizado porque los heterociclilpiri(mi)dinilpirazoles de fórmula (**I**) como se reivindican en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 se aplican a los microorganismos y/o su hábitat.

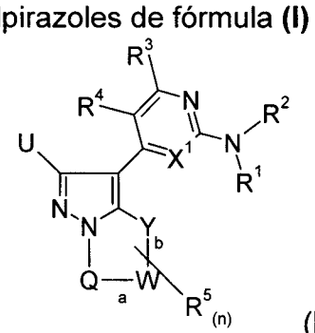
8. Procedimiento para la preparación de composiciones para combatir microorganismos no deseados, caracterizado porque los heterociclilpiri(mi)dinilpirazoles de fórmula (**I**) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 se mezclan con diluyentes y/o tensioactivos.

9. Uso de los heterociclilpiri(mi)dinilpirazoles de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para el tratamiento de plantas transgénicas.

RESUMEN

HETEROCICLILPIRI(MI)DINILPIRAZOLES

Heterociclilpiri(mi)dinilpirazoles de fórmula **(I)**



(I)

en la que R^1 a R^5, X^1, U, Q, W, Y, n, a, b tienen los significados dados en la descripción, y sales agroquímicamente activas, a su uso y a procedimientos y composiciones para combatir hongos fitopatógenos perjudiciales en y/o sobre plantas o en y/o sobre semillas de plantas y para la reducción de micotoxinas en plantas y partes de las plantas, a procedimientos para preparar tales compuestos y composiciones y semilla tratada y también a su uso para combatir hongos fitopatógenos perjudiciales en agricultura, horticultura, silvicultura, en cría de ganado, en la protección de materiales, en el campo doméstico y de la higiene y para la reducción de micotoxinas en plantas y partes de las plantas.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
11 April 2013 (11.04.2013)

WIPO | PCT

(10) International Publication Number
WO 2013/050437 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 471/04 (2006.01) *A01N 43/54* (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01) *A01N 43/76* (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01) *A01N 43/78* (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01) *A01N 43/86* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2012/069561

(22) International Filing Date:
4 October 2012 (04.10.2012)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
11184137.5 6 October 2011 (06.10.2011) EP

(71) Applicant: **BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH** [DE/DE]; Alfred-Nobel-Str. 10, 40789 Monheim (DE).

(72) Inventors: **HILLEBRAND, Stefan**; Lothringer Str.22, 41462 Neuss (DE). **MATTES, Amos**; Alte Schulstraße 112 F, 40674 Langenfeld (DE). **SUDAU, Alexander**; Brucher Weg 5a, 42799 Leichlingen (DE). **WASNAIRE, Pierre**; Christophstraße 55, 40225 Düsseldorf (DE). **BENTING, Jürgen**; Amselstraße 7, 42799 Leichlingen (DE). **DAHMEN, Peter**; Altebrücker Str.61, 41470 Neuss (DE). **WACHENDORFF-NEUMANN, Ulrike**; Oberer Markenweg 85, 56566 Neuwied (DE). **SAWADA, Haruka**; Verbindungsstr. 22, 40764 Langenfeld (DE). **DESBORDES, Philippe**; Rue Du Docteur Mouisset, F-69006 Lyon (FR). **REBSTOCK, Anne-Sophie**; Avenue de Birmingham, F-69004 Lyon (FR). **BRUNET, Stéphane**; 44 rue de Dombes, F-01390 Saint André de Corcy (FR). **LACHAISE, Hélène**; 11 Chemin de Montpellas, F-69009 Lyon (FR). **RINOLFI, Philippe**; Résidence le Coteau Lieu dit "la Colletière", F-69380 Châtillon d'Azergues (FR).

(74) Agent: **BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH**; Alfred-Nobel-Str. 10, 40789 Monheim (DE).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

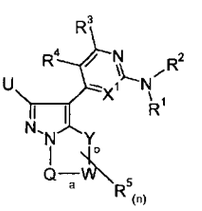
Declarations under Rule 4.17:

— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

(54) Title: HETEROCYCLYLPYRI (MI) DINYLPYRAZOLE AS FUNGICIDALS



(I)

(57) Abstract: Heterocyclylpyri(mi)dinylpyrazole of the formula (I) in which R^1 to R^5, X^1, U, Q, W, Y, n, a, b have the meanings given in the description, and agrochemically active salts, to their use and to methods and compositions for controlling phytopathogenic harmful fungi in and/or on plants or in and/or on seed of plants and for reducing mycotoxins in plants and parts of the plants, to processes for preparing such compounds and compositions and treated seed and also to their use for controlling phytopathogenic harmful fungi in agriculture, horticulture, forestry, in animal husbandry, in the protection of materials, in the domestic and hygiene field and for the reduction of mycotoxins in plants and parts of the plants.

WO 2013/050437 A1

HETEROCYCLYLPYRI(MI)DINYLPYRAZOLE AS FUNGICIDALS

The invention relates to novel Heterocyclylpyri(mi)dinylpyrazole and their agrochemically active salts, to their use and to methods and compositions for controlling phytopathogenic harmful fungi in and/or on plants or in and/or on seed of plants and for reducing mycotoxins in plants and parts of the plants, to processes for preparing such compounds and compositions and treated seed and also to their use for controlling phytopathogenic harmful fungi in agriculture, horticulture, forestry, in animal husbandry, in the protection of materials, in the domestic and hygiene field and for the reduction of mycotoxins in plants and parts of the plants.

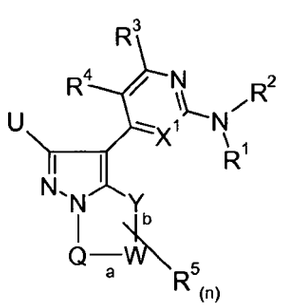
It is already known that certain Arylpyrazoles can be employed as fungicidal crop protection agents (see WO 2009/076440, WO 2003/49542, WO 2001/30154, EP-A 2 402 337, EP-A 2 402 338, EP-A 2 402 339, EP-A 2 402 340, EP-A 2 402 343, EP-A 2 402 344 and EP-A 2 40 2345). However, the fungicidal activity of these compounds is, in particular at low application rates, not always sufficient.

Since the ecological and economic demands made on modern crop protection agents are increasing constantly, for example with respect to activity spectrum, toxicity, selectivity, application rate, formation of residues and favourable manufacture, and there can furthermore be problems, for example, with resistance, there is a constant need to develop novel crop protection agents, in particular fungicides which, at least in some areas, have advantages over the known fungicides.

Surprisingly, it has now been found that the present Heterocyclylpyri(mi)dinylpyrazole solve at least in some aspects the problems mentioned above and are suitable for use as crop protection agents, in particular as fungicides.

Some Arylazoles are already known as pharmaceutically active compounds (see for example WO 1998/52937, EP-A 1 553 096, WO 2004/29043, WO 1998/52940, WO 2000/31063, WO 1995/31451, WO 2002/57265 and WO 2000/39116, *Bioorg. Med..Chem. Lett.* **2004** , 14, 19, 4945-4948), but not their surprising fungicidal activity.

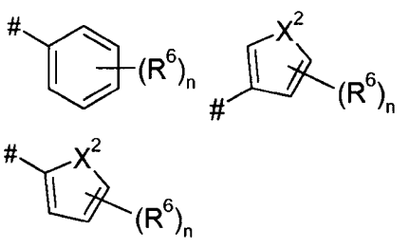
The invention provides compounds of the formula **(I)**,



(I)

in which the symbols have the following meanings:

U represents structures of the general formula



X^1 represents C-H or N,

X^2 represents S or O,

Y represents O, S or N with N being optionally substituted by R^5,

W represents C, N each of which is optionally substituted by identical or different substituents from the group consisting of R^5

or represents O if Y equals N,

a,b represent a single or double bond
with the provisio that "a" and "b" represent a single bond if W equals O, "a" represents a single bond if Q equals C=C or C-Si and "b" represents a single bond if Y equals O or S,

n is 0,1,2, 3 or 4,

Q represents C, C-C, C=C, C-Si or C-C-C, each of which is optionally mono or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of R^5,

R^1 represents H, $C(O)OR^7$, $C(O)SR^7$, $C(S)OR^7$, $C(O)R^7$, $C(S)R^7$, $C(O)NR^7R^8$, $C(S)NR^7R^8$, $C(O)C(O)R7$, $C(=NR^9)R^{10}$, $C(=NR^9)OR^{10}$, $C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $SO(=NR^9)R^{10}$, $SO_2NR^7R^8$, SO_2R^7

or represents C_1-C_6-alkyl, C_3-C_8-cycloalkyl, C_2-C_6-alkenyl, C_2-C_8-alkynyl, C_6-C_{14}-aryl, C_2-C_9-heterocyclyl, C_2-C_9-heteroaryl, each of which is optionally mono- or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of R^{11},

R^2 represents H, cyano, formyl, OR^7, SR^7, $C(O)OR^7$, $C(O)SR^7$, $C(S)OR^7$, $C(O)R^7$, $C(S)R^7$

or represents C_1-C_6-alkyl, C_3-C_8-cycloalkyl, C_2-C_6-alkenyl, C_2-C_8-alkynyl, C_6-C_{14}-aryl, C_2-C_9-

heterocyclyl, C_2-C_9-heteroaryl, each of which is optionally mono- or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of R^{11},

with the provisio that R^1 is not H, C_1-C_6-alkyl, C_3-C_8-cycloalkyl, C_1-C_6-haloalkyl, C_3-C_8-halocycloalkyl, C_1-C_4-alkoxy-C1-C_6-alkyl or amino-C_1-C_6-alkyl if R^2 is H, C_1-C_6-alkyl, C_3-C_8-cycloalkyl, C_1-C6-haloalkyl, C_3-C_8-halocycloalkyl, C_1-C_4-alkoxy-C_1-C_6-alkyl or amino-C_1-C_6-alkyl and vice-versa, R^3 and R^4 represent independently of each other H, F, Cl, Br, I, cyano, nitro, OH, SH

or represent C_1-C_6-alkyl, C_3-C_6-cycloalkyl, C_2-C_6-alkenyl, C_2-C_6-alkinyl, C_6-C_{14}-aryl, C_1-C_4-alkoxy, O-(C_6-C_{14}-aryl), S-(C_1-C_4-alkyl), S(O)-(C_1-C_6-alkyl), C(O)-(C_1-C_6-alkyl), C_3-C_8-trialkylsilyl, heteroaryl, heterocyclyl, each of which is optionally mono- or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of R^{11}

or form together with the carbon atoms, which they are attached to, an optionally mono- or multi identical or different by halogen, oxygen, cyano or C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_6-haloalkyl, C_1-C_4-haloalkoxy, C_3-C_6-cycloalkyl substituted cycle with 5 to 8 ring atoms, whereas the cycle consists of carbon atoms but may also contain 1 to 4 heteroatoms selected from oxygen, sulphur or NR^{14},

R^5 represents as substituent for C: H, Cyano, Halogen, OH, =O, C_1-C_6-alkyl, C_2-C_6-alkenyl, C_2-C_6-alkinyl, C_1-C_6-alkoxy, C_3-C_6-cycloalkyl, C_3-C_8-allenyl, C_3-C_8-trialkylsilyl, C_4-C_8-cycloalkenyl, C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl, acyloxy-C_1-C_6-alkyl, heteroaryl-C_1-C_6-alkyl, aryl-C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-alkylthio-C_1-C_6-alkyl, C_1-C_4-alkyl-C(O)-C_1-C_6-alkyl, C_3-C_6-cycloalkyl-C(O)-C_1-C_4-alkyl, heterocyclyl-C(O)-C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkyl-C(O)O-C_1-C_6-alkyl, C_3-C_6-cycloalkyl-C(O)O-C_1-C_4-alkyl, heterocyclyl-C(O)O- C_1-C_4-alkyl, heterocyclyl-C_1-C_6-alkyl, C_6-C_{10}-aryl, heterocyclyl, heteroaryl, each of which is optionally mono- or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of OH, F, Cl, Br, I, cyano, NH-C(O)R^9, NR^9R^{10}, C(O)R^9, C(O)OR^9, C(O)NR^9R^{10}, SO_2R^9, OC(O)R^9

or represents C(O)NR^9R^{10}, C(O)R^9, C(O)OR^9, $S(O)_2R^9$, C(S)NR^9R^{10}, C(S)R^9, $S(O)_2NR^9R^{10}$, =N(OR^9)

and represents as substituent for N: H, OH, C_1-C_6-alkyl, C_2-C_6-alkenyl-C_1-C_6-alkyl, C_2-C_6-alkinyl-C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-alkoxy, C_3-C_6-cycloalkyl, C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl, acyloxy-C_1-C_6-alkyl, heteroaryl-C_1-C_6-alkyl, aryl-C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-alkylthio-C_1-C_6-alkyl, C_1-C_4-alkyl-C(O)-C_1-C_6-alkyl, C_3-C_6-cycloalkyl-C(O)-C_1-C_4-alkyl, heterocyclyl-C(O)-C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkyl-C(O)O-C_1-C_6-alkyl, C_3-C_6-cycloalkyl-C(O)O-C_1-C_4-alkyl, heterocyclyl-C(O)O- C_1-C_4-alkyl, heterocyclyl-C_1-C_6-alkyl, C_6-C_{10}-aryl, heterocyclyl, heteroaryl, each of which is optionally mono-

or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of OH, F, Cl, Br, I, cyano, NH-C(O)R^9, NR^9R^{10}, C(O)R^9, C(O)OR^9, C(O)NR^9R^{10}, SO_2R^9, OC(O)R^9

or represents C(O)NR^9R^{10}, C(O)R^9, C(O)OR^9, S(O)$_2R^9$, C(S)NR^9R^{10}, C(S)R^9, S(O)$_2NR^9R^{10}$,

R^6 represents H, cyano, halogen

or represents C_1-C_6-alkyl, C_3-C_6-cycloalkyl, heterocyclyl, C_2-C_8-alkenyl, C_2-C_8-alkinyl, C_1-C_8-alkoxy, C_2-C_8-alkynyloxy, C_1-C_8-alkylthio, C_3-C_8-trialkylsilyl, each of which is optionally mono- or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of OH, F, Cl, cyano,

R^7 and R^8 represent H, C(S)R^{12}, C(O)R^{12}, SO_2R^{12}, C(O)OR^{12}, OR^{12} or C(O)$NR^{12}R^{13}$

or represent C_1-C_6-alkyl, C_2-C_6-alkenyl, C_2-C_6-alkinyl, C_3-C_8-cycloalkyl, C_3-C_8-cycloalkenyl, having a two to eight atoms long bridge containing C and O atoms in which two O atoms never follow one another, C_6-C_{14}-aryl, benzyl, phenethyl, indanyl, aryloxyalkyl, heteroaryloxyalkyl, heterocyclyl or heteroaryl, each of which is optionally mono- or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of F, Cl, Br, OH, =O, cyano, nitro, C_1-C_6-alkyl, C_3-C_8-cycloalkyl, C_1-C_6-halogenalkyl, O-C(O)R^9 , O-P(O)$(OR^9)_2$, O-B$(OR^9)_2$ or O-(C_1-C_4-alkyl), O-(C_3-C_8-cycloalkyl), S-(C_1-C_4-alkyl), SO-(C_1-C_4-alkyl), SO_2-(C_1-C_4-alkyl), piperidin, C_1-C_6-alkylsulfinyl, (C_1-C_6-alkyl ideneamino)oxy, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, alkoxyalkyloxy, NHC(O)H, C(O)R^9 , C(O)OR^9 which is optionally mono- or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of F, Cl, Br, OH, cyano, C_1-C_6-alkyl,

R^9 and R^{10} represent C_1-C_6-alkyl, C_3-C_6-cycloalkyl, C_2-C_6-alkenyl, C_2-C_6-alkinyl, aryl, benzyl, phenethyl, each of which is optionally mono- or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of F, Cl, Br, I, OH, carbonyl, cyano

or represent H,

R^{11} represents OH, F, Cl, Br, I, cyano, **=O**, NH-C(O)R^9, NR^9R^{10}, C(O)R^9, C(O)OR^9, C(O)NR^9R^{10}, SO_2R^9, OC(O)R^9

or represents C_1-C_6-alkyl, C_2-C_6-alkenyl, C_2-C_6-alkinyl, C_3-C_8-cycloalkyl, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-alkylthio, O-(C_3-C_8-cycloalkyl), S-(C_3-C_8-cycloalkyl), C_6-C_{14}-aryl, O-(C_6-C_{14}-aryl), S-(C_6-C_{14}-aryl), heterocyclyl or heteroaryl, each of which is optionally mono- or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of F, Cl, Br, I, OH, carbonyl, cyano, C_1-C_6-alkyl or C_1-C_4-alkoxy,

R^{12} and R^{13} represent H

or represents C_1-C_6-alkyl, C_3-C_6-cycloalkyl, C_2-C_6-alkenyl, C_2-C_6-alkinyl, C_3-C_8-cycloalkyl, C_6-C_{14}-aryl, heterocyclyl oder heteroaryl, each of which is optionally mono- or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of F, Cl, Br, I, OH, carbonyl, cyano, C_1-C_6-alkyl or C_1-C_4-alkoxy,

R^{14} represents H, C_1-C_6-alkyl, C_3-C_6-cycloalkyl, C_2-C_6-alkenyl, C_2-C_6-alkinyl, $C(S)R^{15}$, $C(O)R^{15}$, SO_2R^{15}, $C(O)OR^{15}$,

R^{15} represent H

or represents C_1-C_6-alkyl, C_3-C_6-cycloalkyl, C_2-C_6-alkenyl, C_2-C_6-alkinyl, C_3-C_8-cycloalkyl, C_6-C_{14}-aryl, benzyl, phenethyl, phenoxymethyl, heterocyclyl oder heteroaryl, each of which is optionally mono- or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of F, Cl, Br, I, OH, carbonyl, cyano, methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, cyclopropyl, or methoxy, ethoxy, n-propoxy, iso-propoxy, n-butoxy, tert-butoxy, methylsulfanyl, nitro, trifluormethyl, difluormethyl, $C(O)R^{12}$, $C(O)OR^{12}$, $C(O)NR^{12}R^{13}$, SO_2R^{12}, $OC(O)R^{12}$

and also agrochemically active salts thereof.

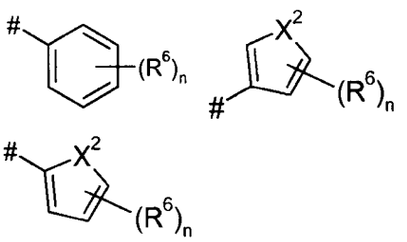
The invention also provides the use of the compounds of the formula **(I)** as fungicides.

Heterocyclylpyri(mi)dinylpyrazole of the formula **(I)** according to the invention and also their agrochemically active salts are highly suitable for controlling phytopathogenic harmful fungi and for the reduction of mycotoxins. The compounds according to the invention mentioned above have in particular strong fungicidal activity and can be used both in crop protection, in the domestic and hygiene field, in the protection of materials and for the reduction of mycotoxins in plants and parts of the plants.

The compounds of the formula **(I)** can be present both in pure form and as mixtures of various possible isomeric forms, in particular of stereoisomers, such as E and Z, threo and erythro, and also optical isomers, such as R and S isomers or atropisomers, and, if appropriate, also of tautomers. What is claimed are both the E and the Z isomers, and the threo and erythro, and also the optical isomers, mixtures of these isomers, and also the possible tautomeric forms.

Preference is given to compounds of the formula **(I)** in which one or more of the symbols have one of the meanings below:

U represents structures of the general formula



X^1 represents C-H,

X^2 represents S or O,

Y represents O or N with N being optionally substituted by R^5,

W represents C, N each of which is optionally substituted by identical or different substituents from the group consisting of R^5

or represents O if Y equals N,

a,b represent a single or double bond

with the provisio that "a" and "b" represent a single bond if W equals O, "a" represents a single bond if Q equals C=C or C-Si and "b" represents a single bond if Y equals O,

n is 0,1,2, 3 or 4,

Q represents C, C-C, C=C, C-Si or C-C-C, each of which is optionally mono or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of R^5,

R^1 represents H, $C(O)OR^7$, $C(O)SR^7$, $C(S)OR^7$, $C(O)R^7$, $C(S)R^7$, C(O)C(O)R7, $C(O)NR^7R^8$, $C(S)NR^7R^8$, $C(=NR^9)R^{10}$, $C(=NR^9)OR^{10}$, $C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $SO(=NR^9)R^{10}$, $SO_2NR^7R^8$, SO_2R^7

or represents methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, $-CH_2CH=CH_2$, $-C\equiv CH$, $-C\equiv CCH_3$, $-CH_2C\equiv CH$, C_6-C_{14}-aryl, C_2-C_9-heterocyclyl, C_2-C_9-heteroaryl, each of which is optionally mono- or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of R^{11},

R^2 represents H, $C(O)OR^7$, $C(O)SR^7$, $C(S)OR^7$, $C(O)R^7$, $C(S)R^7$

or represents C_1-C_6-alkyl, C_3-C_8-cycloalkyl, C_2-C_6-alkenyl, C_2-C_8-alkynyl, C_6-C_{14}-aryl, C_2-C_9-heterocyclyl, C_2-C_9-heteroaryl, each of which is optionally mono- or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of R^{11},

with the provisio that R^1 is not H, C_1-C_6-alkyl, C_3-C_8-cycloalkyl, C_1-C_6-haloalkyl, C_3-C_8-halocycloalkyl, C_1-C_4-alkoxy-C1-C_6-alkyl or amino-C_1-C_6-alkyl if R^2 is H, C_1-C_6-alkyl, C_3-C_8-cycloalkyl, C_1-C6-haloalkyl, C_3-C_8-halocycloalkyl, C_1-C_4-

alkoxy-C_1-C_6-alkyl or amino-C_1-C_6-alkyl and vice-versa,

R^3 and R^4 represent independently of each other H, F, Cl, Br, I, cyano

or represents methyl, ethyl, cyclopropyl, $-CH=CH_2$, $-CH_2CH=CH_2$, $-CH_2C\equiv CH$, $-C\equiv CH$, phenyl, methoxy, each of which is optionally mono- or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of R^{11},

R^5 represents as substituent for C: H, Cyano, Halogen, OH, =O, methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, $-CH_2CH=CH_2$, $-C\equiv CH$, $-C\equiv CCH_3$, $-CH_2C\equiv CH$, methoxy, ethoxy, n-propoxy, iso-propoxy, n-butoxy, tert-butoxy, $-O-CH_2C\equiv CH$, each of which is optionally mono- or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of OH, F, Cl, cyano

or represents $C(O)NR^9R^{10}$, $C(O)R^9$, $C(O)OR^9$, $S(O)_2R^9$, $C(S)NR^9R^{10}$, $C(S)R^9$, $S(O)_2NR^9R^{10}$, $=N(OR^9)$

and represents as substituent for N: H, methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, $-CH_2CH=CH_2$, $-C\equiv CH$, $-C\equiv CCH_3$, $-CH_2C\equiv CH$, each of which is optionally mono- or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of OH, F, Cl, cyano

or represents $C(O)NR^9R^{10}$, $C(O)R^9$, $C(O)OR^9$, $S(O)_2R^9$, $C(S)NR^9R^{10}$, $C(S)R^9$, $S(O)_2NR^9R^{10}$,

R^6 represents H, Cl, F, Cyano

or represents methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, $CH=CH_2$, $-CH_2CH=CH_2$, $-CH_2C\equiv CH$, $-C\equiv CH$, methoxy, ethoxy, n-propoxy, iso-propoxy, n-butoxy, tert-butoxy, methylthio, ethylthio, n-propylthio, iso-propylthio, tertbutylthio, n-butylthio, sec-butylthio, iso-butylthio, each of which is optionally mono- or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of R^{11},

R^7 and R^8 represent H, $C(S)R^{12}$, $C(O)R^{12}$, SO_2R^{12}, $C(O)OR^{12}$, OR^{12} or $C(O)NR^{12}R^{13}$

or represent methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, cyclopropyl, cyclopropylmethyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cyclopentenyl,

cyclohexenyl, -CH=CH_2, -CH_2CH=CH_2, -CH_2C≡CH, -C≡CH, phenyl, naphthalenyl, benzyl, phenethyl, phenoxymethyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, furanyl, thienyl, thietanyl, oxetanyl, pyrazolyl, imidazolyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, morpholinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, indanyl, dithiolanyl, dioxanyl, dioxolanyl, tetrahydrothiopyranyl, oxazolyl, isoxazolyl triazolyl each of which is optionally mono- or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of F, Cl, Br, OH, =O, cyano, methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, or methoxy, ethoxy, n-propoxy, iso-propoxy, n-butoxy, tert-butoxy, methylsulfanyl, methylsulfinyl, nitro, trifluormethyl, difluormethyl, acetyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, O-C(O)R^9 , (C_1-C_6-alkyl ideneamino)oxy, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, C_1-C_3-alkoxyethoxy, NHC(O)H

or cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl bridged by a two to eight atom containing chain ,

R^9 and R^{10} represent methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, -CH=CH_2, -CH_2CH=CH_2, -CH_2C≡CH , -C≡CH, phenyl, benzyl, phenethyl each of which is optionally mono- or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of F, Cl, Br, I, OH, carbonyl, cyano

or represent H,

R^{11} represents OH, =O, F, Cl, Br, I, cyano, NH-C(O)R^9, NR^9R^{10}, C(O)R^9, C(O)OR^9, C(O)NR^9R^{10}, SO_2R^9, OC(O)R^9

or represents methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, -CH=CH_2, -CH_2CH=CH_2, -CH_2C≡CH , -C≡CH, phenyl, methoxy, ethoxy, tetrahydrofuranyl, 3-tetrahydrofuranyl, 2-pyrrolidinyl, 3-pyrrolidinyl, 3-isoxazolidinyl, 4-isoxazolidinyl, 5-isoxazolidinyl, 3-isothiazolidinyl, 4-isothiazolidinyl, 5-isothiazolidinyl, 3-pyrazolidinyl, 4-pyrazolidinyl, 5-pyrazolidinyl, 2-oxazolidinyl, 4-oxazolidinyl, 5-oxazolidinyl, 2-thiazolidinyl, 4-thiazolidinyl, 5-thiazolidinyl, 2-imidazolidinyl, 4-imidazolidinyl, 2-pyrrolin-2-yl, 2-pyrrolin-3-yl, 3-pyrrolin-2-yl, 3-pyrrolin-3-yl, 2-isoxazolin-3-yl, 3-isoxazolin-3-yl, 4-isoxazolin-3-yl, 2-isoxazolin-4-yl, 3-Isoxazolin-4-yl, 4-Isoxazolin-4-yl, 2-Isoxazolin-5-yl, 3-Isoxazolin-5-yl, 4-isoxazolin-5-yl, 2-isothiazolin-3-yl, 3-isothiazolin-3-yl, 4-isothiazolin-3-yl, 2-isothiazolin-4-yl, 3-isothiazolin-4-yl, 4-isothiazolin-4-yl, 2-isothiazolin-5-yl, 3-isothiazolin-5-yl, 4-isothiazolin-5-yl, 2-piperidinyl, 3-piperidinyl, 4-piperidinyl, 2-piperazinyl, furan-2-yl, furan-3-yl, thiophen-2-yl, thiophen-3-yl, isoxazol-3-yl, isoxazol-4-yl, isoxazol-5-yl, 1H-pyrrol-1-yl, 1H-pyrrol-2-yl, 1H-pyrrol-3-yl, oxazol-2-yl, oxazol-4-yl, oxazol-5-yl, thiazol-2-yl, thiazol-4-yl, thiazol-5-yl, isothiazol-3-yl, isothiazol-4-yl, isothiazol-5-yl, pyrazol-1-yl, pyrazol-3-yl, pyrazol-4-yl, Imidazol-1-yl, Imidazol-2-yl, Imidazol-4-yl, Pyridin-2-yl, Pyridin-3-yl, pyridin-4-yl, pyridazin-3-yl, pyridazin-4-yl, pyrimidin-2-yl, pyrimidin-4-yl, pyrimidin-5-yl, pyrazin-2-yl, each

of which is optionally mono- or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of F, Cl, Br, I, OH, carbonyl, cyano, methyl, ethyl, methoxy,

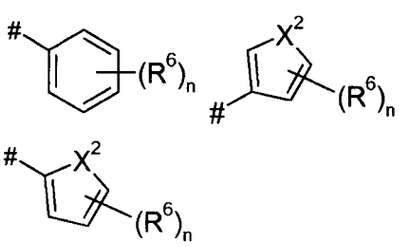
R^{12} and R^{13} represent H

or represents methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, $-CH=CH_2$, $-CH_2CH=CH_2$, $-CH_2C\equiv CH$, $-C\equiv CH$, phenyl, each of which is optionally mono- or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of F, Cl, Br, I, OH, carbonyl, cyano, methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl or methoxy, ethoxy, n-propoxy, iso-propoxy, n-butoxy, tert-butoxy,

and also agrochemically active salts thereof.

Particular preference is given to compounds of the formula **(I)** in which one or more of the symbols have one of the meanings below:

U represents structures of the general formula



X^1 represents C-H,

X^2 represents S or O,

Y represents O or N with N being optionally substituted by R^5,

W represents C, N each of which is optionally substituted by identical or different substituents from the group consisting of R^5

or represents O if Y equals N,

a,b represent a single or double bond

with the provisio that "a" and "b" represent a single bond if W equals O, "a" represents a single bond if Q equals C=C or C-Si and "b" represents a single bond if Y equals O,

n is 0,1,2, 3 or 4

Q represents C, C-C, C-Si or C=C each of which is optionally mono or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of R^5,

R^1 represents formamido, acetyl, n-propionyl, isobutyryl, 2-methylbutanoyl, 3-methylbutanoyl, 3,3-dimethylbutanoyl, methoxyacetyl, (2-methoxyethoxy)acetyl, 3,3,3-trifluoropropanoyl, cyanoacetyl, lactoyl, 2-hydroxy-2-methylpropanoyl, (methylsulfanyl)acetyl, 2-(4-chlorophenoxy)propanoyl, phenylacetyl, 2-phenylpropanoyl, 2-(4-fluorophenyl)propanoyl, 2-(3-fluorophenyl)propanoyl, 3-phenylpropanoyl, 3-(4-chlorophenyl)propanoyl, 2-(2-fluorophenyl)propanoyl, cyclopentylacetyl, cyclopropylacetyl, cyclopropylcarbonyl, (2-methylcyclopropyl)carbonyl, (1-chlorocyclopropyl)carbonyl, cyclobutylcarbonyl, 2,3-dihydro-1H-inden-2-ylcarbonyl, (2-phenylcyclopropyl)carbonyl, methacryloyl, 3-methylbut-2-enoyl, 4-methylpent-3-enoyl, benzoyl, 4-fluorobenzoyl, 3-thienylcarbonyl, 2-thienylcarbonyl, tetrahydrofuran-2-ylcarbonyl, tetrahydrofuran-3-ylcarbonyl, tetrahydro-2H-pyran-4-ylcarbonyl, tetrahydro-2H-pyran-3-ylcarbonyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl, difluoroacetyl, trifluoroacetyl

or

R1 represents 1-cyclopropyl-cyclopropylcarbonyl, cyclopentylcarbonyl, bicyclo[2.2.1]heptane-2-carbonyl, bicyclo[4.1.0]heptane-7- carbonyl, 2-propylpentanoyl, 1,3-dithiolan-2-ylcarbonyl, (2,2,3,3-tetramethylcyclopropyl)carbonyl, cyclohex-1-en-1-ylacetyl, (5-methyl-1,2-oxazol-3-yl)carbonyl, 3-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)propanoyl, 2-[(isopropylideneamino)oxy]propanoyl, (3,5-dimethyl-1,2-oxazol-4-yl)carbonyl, 5-oxohexanoyl, (1-methylcyclopropyl)carbonyl, [(isopropylideneamino)oxy]acetyl, 1H-pyrazol-1-ylacetyl, tetrahydro-2H-pyran-3-ylacetyl, (1-methylcyclopentyl)carbonyl, (5-methyl-1,3-dioxan-5-yl)carbonyl, (1-cyanocyclopropyl)carbonyl, tetrahydro-2H-thiopyran-4-ylcarbonyl, 1,1'-bi(cyclopropyl)-1-ylcarbonyl, (3S)-3-methylpentanoyl, (3R)-3-methylpentanoyl, 3-fluoro-2-(fluoromethyl)-2-methylpropanoyl, (4-oxocyclohexyl)carbonyl, cyclopent-3-en-1-ylcarbonyl, 2-methyl-3-furoyl, 2,4-dimethylhexanoyl, (2-chloro-2-fluorocyclopropyl)carbonyl, 2-fluoro-2-methylpropanoyl, (5-fluoropyridin-3-yl)carbonyl, 2-fluoropropanoyl, (3-oxocyclopentyl)carbonyl, (1,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)carbonyl

optionally substituted with OH, F, Cl, CN, O-C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-alkyl , C_2-C_6-alkenyl, C_2-C_6-alkinyl, C_1-C_6-haloalkyl, C_2-C_6-haloalkenyl, C_1-C_6-S-alkyl,

R^2 represents H, Methyl, methylsulfanyl, methoxymethyl, difluoromethyl, 2-hydroxypropan-2-yl, hydroxymethyl, 2-hydroxyethyl, 2-cyanoethyl, Ethyl, n-propyl, methoxy, ethoxy, acetyl, n-propionyl, isobutyryl, cyclopropylacetyl, cyclopropylcarbonyl, difluoroacetyl, trifluoroacetyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, propoxycarbonyl, sec-butoxycarbonyl

optionally substituted with OH, F, Cl, CN, O-C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-alkyl , C_2-C_6-alkenyl, C_2-C_6-alkinyl, C_1-C_6-haloalkyl, C_2-C_6-haloalkenyl, C_1-C_6-S-alkyl,

R^3 represents H, F, Cl, Methyl,

R^4 represents H, F, Cl, Methyl,

R^5 represents as substituent for C: H, Cyano, F, OH, =O, methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl, cyclopropyl, each of which is optionally mono- or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of OH, F, Cl, cyano

and represents as substituent for N: H, methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, cyclopropyl, each of which is optionally mono- or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of OH, F, Cl, cyano

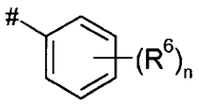
or represents acetyl, propionyl, isobutyryl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, methylcarbamoyl, dimethylcarbamoyl, diethylcarbamoyl, methylsulfonyl, ethylsulfonyl

R^6 represents H, Cl, F, methyl, ethyl, cyano, difluoromethyl, trifluoromethyl,

and also agrochemically active salts thereof.

Very particular preference is given to compounds of the formula **(I)** in which one or more of the symbols have one of the meanings below:

U represents structures of the general formula



X^1 represents C-H,

Y represents O,

W represents C which is optionally substituted by identical or different substituents from the group consisting of R^5,

a and b represent a single bond,

n is 0,1 or 2,

Q represents C or C-C, each of which is optionally mono or polysubstituted by identical or different

substituents from the group consisting of R^5,

R^1 represents acetyl, n-propionyl, isobutyryl, 2-methylbutanoyl, 3-methylbutanoyl, lactoyl, phenylacetyl, cyclopropylacetyl, cyclopropylcarbonyl, 1-cyclopropyl-cyclopropylcarbonyl, cyclobutylcarbonyl, cyclopentylcarbonyl, bicyclo[2.2.1]heptane-2- carbonyl, bicyclo[4.1.0]heptane-7- carbonyl, (2-methylcyclopropyl)carbonyl, cyclobutylcarbonyl, tetrahydrofuran-3-ylcarbonyl, 3,3,3-trifluoropropanoyl, tetrahydro-2H-pyran-4-ylcarbonyl, 3-phenylpropanoyl, 2-phenylpropanoyl, 1,3-dithiolan-2-ylcarbonyl, 5-oxohexanoyl, (1-methylcyclopropyl)carbonyl, (4-oxocyclohexyl)carbonyl, 2-fluoro-2-methylpropanoyl, 2-fluoropropanoyl,

R^2 represents H, acetyl, n-propionyl, isobutyryl, cyclopropylacetyl, cyclopropylcarbonyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, propoxycarbonyl, sec-butoxycarbonyl,

R^3 represents H,

R^4 represents H, F,

R^5 represents H, Cyano, F, OH, =O, methyl, ethyl, n-propyl, Cyclopropyl, Haloalkyl, Cyanoalkyl,

R^6 represents H, F

and also agrochemically active salts thereof.

Very particular preference is furthermore given to compounds of the formula **(I)** in which

X^1 represents CH,

where the other substituents have one or more of the meanings mentioned above

and to the agrochemically active salts thereof.

Very particular preference is furthermore given to compounds of the formula **(I)** in which

R^1 represents $C(O)R^7$, $C(O)OR^7$,

where the other substituents have one or more of the meanings mentioned above,

and to the agrochemically active salts thereof.

Very particular preference is furthermore given to compounds of the formula **(I)** in which

Y represents O

where the other substituents have one or more of the meanings mentioned above,

and to the agrochemically active salts thereof.

Very particular preference is furthermore given to compounds of the formula (I) in which

R^2 represents H, acetyl, n-propionyl, isobutyryl, cyclopropylacetyl, cyclopropylcarbonyl, cyclobutylcarbonyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, propoxycarbonyl, sec-butoxycarbonyl

where the other substituents have one or more of the meanings mentioned above,

and to the agrochemically active salts thereof.

Very particular preference is furthermore given to compounds of the formula (I) in which

R^3 and R^4 represent H,

where the other substituents have one or more of the meanings mentioned above,

and to the agrochemically active salts thereof.

Very particular preference is furthermore given to compounds of the formula (I) in which

R^6 represents H, F, Cl, Methyl

where the other substituents have one or more of the meanings mentioned above,

and to the agrochemically active salts thereof.

Very particular preference is furthermore given to compounds of the formula (I) in which

W represents nitrogen

where the other substituents have one or more of the meanings mentioned above,

and to the agrochemically active salts thereof.

The radical definitions given above can be combined with one another as desired. Moreover, individual definitions may not apply.

Depending on the nature of the substituents defined above, the compounds of the formula **(I)** have acidic or basic properties and can form salts, if appropriate also inner salts, or adducts with inorganic or organic acids or with bases or with metal ions. If the compounds of the formula **(I)** carry amino,

alkylamino or other groups which induce basic properties, these compounds can be reacted with acids to give salts, or they are directly obtained as salts in the synthesis. If the compounds of the formula **(I)** carries hydroxyl, carboxyl or other groups which induce acidic properties, these compounds can be reacted with bases to give salts. Suitable bases are, for example, hydroxides, carbonates, bicarbonates of the alkali metals and alkaline earth metals, in particular those of sodium, potassium, magnesium and calcium, furthermore ammonia, primary, secondary and tertiary amines having (C_1-C_4)-alkyl groups, mono-, di- and trialkanolamines of (C_1-C_4)-alkanols, choline and also chlorocholine.

The salts obtainable in this manner also have fungicidal properties.

Examples of inorganic acids are hydrohalic acids, such as hydrogen fluoride, hydrogen chloride, hydrogen bromide and hydrogen iodide, sulphuric acid, phosphoric acid and nitric acid, and acidic salts, such as $NaHSO_4$ and $KHSO_4$. Suitable organic acids are, for example, formic acid, carbonic acid and alkanoic acids, such as acetic acid, trifluoroacetic acid, trichloroacetic acid and propionic acid, and also glycolic acid, thiocyanic acid, lactic acid, succinic acid, citric acid, benzoic acid, cinnamic acid, oxalic acid, alkylsulphonic acids (sulphonic acids having straight-chain or branched alkyl radicals of 1 to 20 carbon atoms), arylsulphonic acids or aryldisulphonic acids (aromatic radicals, such as phenyl and naphthyl, which carry one or two sulphonic acid groups), alkylphosphonic acids (phosphonic acids having straight-chain or branched alkyl radicals of 1 to 20 carbon atoms), arylphosphonic acids or aryldiphosphonic acids (aromatic radicals, such as phenyl and naphthyl, which carry one or two phosphonic acid radicals), where the alkyl and aryl radicals may carry further substituents, for example p-toluenesulphonic acid, salicylic acid, p-aminosalicylic acid, 2-phenoxybenzoic acid, 2-acetoxybenzoic acid, etc.

Suitable metal ions are in particular the ions of the elements of the second main group, in particular calcium and magnesium, of the third and fourth main group, in particular aluminium, tin and lead, and also of the first to eighth transition group, in particular chromium, manganese, iron, cobalt, nickel, copper, zinc and others. Particular preference is given to the metal ions of the elements of the fourth period. Here, the metals can be present in various valencies that they can assume.

Optionally substituted groups may be mono- or polysubstituted, where in the case of polysubstitution the substituents may be identical or different.

In the definitions of the symbols given in the formulae above, collective terms were used which are generally representative for the following substituents:

halogen: fluorine, chlorine, bromine and iodine;

aryl: an unsubstituted or optionally substituted 6- to 14-membered partially or fully unsaturated mono-, bi- or tricyclic ring system having up to 3 ring members selected from the groups C(=O), (C=S), where

at least one of the rings of the ring system is fully unsaturated, such as, for example (but not limited thereto) benzene, naphthalene, tetrahydronaphthalene, anthracene, indane, phenanthrene, azulene;

alkyl: saturated, straight-chain or branched hydrocarbon radicals having 1 to 8 carbon atoms, for example (but not limited thereto) C_1-C_6-alkyl, such as methyl, ethyl, propyl, 1-methylethyl, butyl, 1-methylpropyl, 2-methylpropyl, 1,1-dimethylethyl, pentyl, 1-methylbutyl, 2-methylbutyl, 3-methylbutyl, 2,2-dimethylpropyl, 1-ethylpropyl, hexyl, 1,1-dimethylpropyl, 1,2-dimethylpropyl, 1-methylpentyl, 2-methylpentyl, 3-methylpentyl, 4-methylpentyl, 1,1-dimethylbutyl, 1,2-dimethylbutyl, 1,3-dimethylbutyl, 2,2-dimethylbutyl, 2,3-dimethylbutyl, 3,3-dimethylbutyl, 1-ethylbutyl, 2-ethylbutyl, 1,1,2-trimethylpropyl, 1,2,2-trimethylpropyl, 1-ethyl-1-methylpropyl and 1-ethyl-2-methylpropyl;

alkenyl: unsaturated, straight-chain or branched hydrocarbon radicals having 2 to 8 carbon atoms and a double bond in any position, for example (but not limited thereto) C_2-C_6-alkenyl, such as ethenyl, 1-propenyl, 2-propenyl, 1-methylethenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 1-methyl-1-propenyl, 2-methyl-1-propenyl, 1-methyl-2-propenyl, 2-methyl-2-propenyl, 1-pentenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 4-pentenyl, 1-methyl-1-butenyl, 2-methyl-1-butenyl, 3-methyl-1-butenyl, 1-methyl-2-butenyl, 2-methyl-2-butenyl, 3-methyl-2-butenyl, 1-methyl-3-butenyl, 2-methyl-3-butenyl, 3-methyl-3-butenyl, 1,1-dimethyl-2-propenyl, 1,2-dimethyl-1-propenyl, 1,2-dimethyl-2-propenyl, 1-ethyl-1-propenyl, 1-ethyl-2-propenyl, 1-hexenyl, 2-hexenyl, 3-hexenyl, 4-hexenyl, 5-hexenyl, 1-methyl-1-pentenyl, 2-methyl-1-pentenyl, 3-methyl-1-pentenyl, 4-methyl-1-pentenyl, 1-methyl-2-pentenyl, 2-methyl-2-pentenyl, 3-methyl-2-pentenyl, 4-methyl-2-pentenyl, 1-methyl-3-pentenyl, 2-methyl-3-pentenyl, 3-methyl-3-pentenyl, 4-methyl-3-pentenyl, 1-methyl-4-pentenyl, 2-methyl-4-pentenyl, 3-methyl-4-pentenyl, 4-methyl-4-pentenyl, 1,1-dimethyl-2-butenyl, 1,1-dimethyl-3-butenyl, 1,2-dimethyl-1-butenyl, 1,2-dimethyl-2-butenyl, 1,2-dimethyl-3-butenyl, 1,3-dimethyl-1-butenyl, 1,3-dimethyl-2-butenyl, 1,3-dimethyl-3-butenyl, 2,2-dimethyl-3-butenyl, 2,3-dimethyl-1-butenyl, 2,3-dimethyl-2-butenyl, 2,3-dimethyl-3-butenyl, 3,3-dimethyl-1-butenyl, 3,3-dimethyl-2-butenyl, 1-ethyl-1-butenyl, 1-ethyl-2-butenyl, 1-ethyl-3-butenyl, 2-ethyl-1-butenyl, 2-ethyl-2-butenyl, 2-ethyl-3-butenyl, 1,1,2-trimethyl-2-propenyl, 1-ethyl-1-methyl-2-propenyl, 1-ethyl-2-methyl-1-propenyl and 1-ethyl-2-methyl-2-propenyl;

alkynyl: straight-chain or branched hydrocarbon groups having 2 to 8 carbon atoms and a triple bond in any position, for example (but not limited thereto) C_2-C_6-alkynyl, such as ethynyl, 1-propynyl, 2-propynyl, 1-butynyl, 2-butynyl, 3-butynyl, 1-methyl-2-propynyl, 1-pentynyl, 2-pentynyl, 3-pentynyl, 4-pentynyl, 1-methyl-2-butynyl, 1-methyl-3-butynyl, 2-methyl-3-butynyl, 3-methyl-1-butynyl, 1,1-dimethyl-2-propynyl, 1-ethyl-2-propynyl, 1-hexynyl, 2-hexynyl, 3-hexynyl, 4-hexynyl, 5-hexynyl, 1-methyl-2-pentynyl, 1-methyl-3-pentynyl, 1-methyl-4-pentynyl, 2-methyl-3-pentynyl, 2-methyl-4-pentynyl, 3-methyl-1-pentynyl, 3-methyl-4-pentynyl, 4-methyl-1-pentynyl, 4-methyl-2-pentynyl, 1,1-dimethyl-2-butynyl, 1,1-dimethyl-3-butynyl, 1,2-dimethyl-3-butynyl, 2,2-dimethyl-3-butynyl, 3,3-dimethyl-1-butynyl, 1-ethyl-2-butynyl, 1-ethyl-3-butynyl, 2-ethyl-3-butynyl and 1-ethyl-1-methyl-2-

propynyl;

alkoxy: saturated, straight-chain or branched alkoxy radicals having 1 to 8 carbon atoms, for example (but not limited thereto) C_1-C_6-alkoxy, such as methoxy, ethoxy, propoxy, 1-methylethoxy, butoxy, 1-methylpropoxy, 2-methylpropoxy, 1,1-dimethylethoxy, pentoxy, 1-methylbutoxy, 2-methylbutoxy, 3-methylbutoxy, 2,2-dimethylpropoxy, 1-ethylpropoxy, hexoxy, 1,1-dimethylpropoxy, 1,2-dimethylpropoxy,1-methylpentoxy, 2-methylpentoxy, 3-methylpentoxy, 4-methylpentoxy, 1,1-dimethylbutoxy, 1,2-dimethylbutoxy, 1,3-dimethylbutoxy, 2,2-dimethylbutoxy, 2,3-dimethylbutoxy, 3,3-dimethylbutoxy, 1-ethylbutoxy, 2-ethylbutoxy, 1,1,2-trimethylpropoxy, 1,2,2-trimethylpropoxy, 1-ethyl-1-methylpropoxy and 1-ethyl-2-methylpropoxy;

alkylthio: saturated, straight-chain or branched alkylthio radicals having 1 to 8 carbon atoms, for example (but not limited thereto) C_1-C_6-alkylthio, such as methylthio, ethylthio, propylthio, 1-methylethylthio, butylthio, 1-methylpropylthio, 2-methylpropylthio, 1,1-dimethylethylthio, pentylthio, 1-methylbutylthio, 2-methylbutylthio, 3-methylbutylthio, 2,2-dimethylpropylthio, 1-ethylpropylthio, hexylthio, 1,1-dimethylpropylthio, 1,2-dimethylpropylthio, 1-methylpentylthio, 2-methylpentylthio, 3-methylpentylthio, 4-methylpentylthio, 1,1-dimethylbutylthio, 1,2-dimethylbutylthio, 1,3-dimethylbutylthio, 2,2-dimethylbutylthio, 2,3-dimethylbutylthio, 3,3-dimethylbutylthio, 1-ethylbutylthio, 2-ethylbutylthio, 1,1,2-trimethylpropylthio, 1,2,2-trimethylpropylthio, 1-ethyl-1-methylpropylthio and 1-ethyl-2-methylpropylthio;

alkoxycarbonyl: an alkoxy group having 1 to 6 carbon atoms (as mentioned above) which is attached to the skeleton via a carbonyl group (-CO-);

alkylsulphanyl: saturated, straight-chain or branched alkylsulphanyl radicals having 1 to 6 carbon atoms, for example (but not limited thereto) C_1-C_6-alkylsulphanyl, such as methylsulphanyl, ethylsulphanyl, propylsulphanyl, 1-methylethylsulphanyl, butylsulphanyl, 1-methylpropylsulphanyl, 2-methylpropylsulphanyl, 1,1-dimethylethylsulphanyl, pentylsulphanyl, 1-methylbutylsulphanyl, 2-methylbutylsulphanyl, 3-methylbutylsulphanyl, 2,2-dimethylpropylsulphanyl, 1-ethylpropylsulphanyl, hexylsulphanyl, 1,1-dimethylpropylsulphanyl, 1,2-dimethylpropylsulphanyl, 1-methylpentylsulphanyl, 2-methylpentylsulphanyl, 3-methylpentylsulphanyl, 4-methylpentylsulphanyl, 1,1-dimethylbutylsulphanyl, 1,2-dimethylbutylsulphanyl, 1,3-dimethylbutylsulphanyl, 2,2-dimethylbutylsulphanyl, 2,3-dimethylbutylsulphanyl, 3,3-dimethylbutylsulphanyl, 1-ethylbutylsulphanyl, 2-ethylbutylsulphanyl, 1,1,2-trimethylpropylsulphanyl, 1,2,2-trimethylpropylsulphanyl, 1-ethyl-1-methylpropylsulphanyl and 1-ethyl-2-methylpropylsulphanyl;

alkylsulphinyl: saturated, straight-chain or branched alkylsulphinyl radicals having 1 to 6 carbon atoms, for example (but not limited thereto) C_1-C_6-alkylsulphinyl, such as methylsulphinyl, ethylsulphinyl, propylsulphinyl, 1-methylethylsulphinyl, butylsulphinyl, 1-methylpropylsulphinyl, 2-

methylpropylsulphinyl, 1,1-dimethylethylsulphinyl, pentylsulphinyl, 1-methylbutylsulphinyl, 2-methylbutylsulphinyl, 3-methylbutylsulphinyl, 2,2-dimethylpropylsulphinyl, 1-ethylpropylsulphinyl, hexylsulphinyl, 1,1-dimethylpropylsulphinyl, 1,2-dimethylpropylsulphinyl, 1-methylpentylsulphinyl, 2-methylpentyl sulphinyl, 3-methylpentylsulphinyl, 4-methylpentylsulphinyl, 1,1-dimethylbutylsulphinyl, 1,2-dimethylbutylsulphinyl, 1,3-dimethylbutylsulphinyl, 2,2-dimethylbutylsulphinyl, 2,3-dimethylbutylsulphinyl, 3,3-dimethylbutylsulphinyl, 1-ethylbutylsulphinyl, 2-ethylbutylsulphinyl, 1,1,2-trimethylpropylsulphinyl, 1,2,2-trimethylpropylsulphinyl, 1-ethyl-1-methylpropylsulphinyl and 1-ethyl-2-methylpropylsulphinyl;

alkylsulphonyl: saturated, straight-chain or branched alkylsulphonyl radicals having 1 to 6 carbon atoms, for example (but not limited thereto) C_1-C_6-alkylsulphonyl, such as methylsulphonyl, ethylsulphonyl, propylsulphonyl, 1-methylethylsulphonyl, butylsulphonyl, 1-methylpropylsulphonyl, 2-methylpropylsulphonyl, 1,1-dimethylethylsulphonyl, pentylsulphonyl, 1-methylbutylsulphonyl, 2-methylbutylsulphonyl, 3-methylbutylsulphonyl, 2,2-dimethylpropylsulphonyl, 1-ethylpropylsulphonyl, hexylsulphonyl, 1,1-dimethylpropylsulphonyl, 1,2-dimethylpropylsulphonyl, 1-methylpentylsulphonyl, 2-methylpentylsulphonyl, 3-methylpentylsulphonyl, 4-methylpentylsulphonyl, 1,1-dimethylbutylsulphonyl, 1,2-dimethylbutylsulphonyl, 1,3-dimethylbutylsulphonyl, 2,2-dimethylbutylsulphonyl, 2,3-dimethylbutylsulphonyl, 3,3-dimethylbutylsulphonyl, 1-ethylbutylsulphonyl, 2-ethylbutylsulphonyl, 1,1,2-trimethylpropylsulphonyl, 1,2,2-trimethylpropylsulphonyl, 1-ethyl-1-methylpropylsulphonyl and 1-ethyl-2-methylpropylsulphonyl;

cycloalkyl: monocyclic, saturated hydrocarbon groups having 3 to 10 carbon ring members, for example (but not limited thereto) cyclopropyl, cyclopentyl and cyclohexyl;

haloalkyl: straight-chain or branched alkyl groups having 1 to 8 carbon atoms (as mentioned above), where in these groups some or all of the hydrogen atoms may be replaced by halogen atoms as mentioned above, for example (but not limited thereto) C_1-C_3-haloalkyl, such as chloromethyl, bromomethyl, dichloromethyl, trichloromethyl, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, chlorofluoromethyl, dichlorofluoromethyl, chlorodifluoromethyl, 1-chloroethyl, 1-bromoethyl, 1-fluoroethyl, 2-fluoroethyl, 2,2-difluoroethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, 2-chloro-2-fluoroethyl, 2-chloro-2,2-difluoroethyl, 2,2-dichloro-2-fluoroethyl, 2,2,2-trichloroethyl, pentafluoroethyl and 1,1,1-trifluoroprop-2-yl;

haloalkoxy: straight-chain or branched alkoxy groups having 1 to 8 carbon atoms (as mentioned above), where in these groups some or all of the hydrogen atoms may be replaced by halogen atoms as mentioned above, for example (but not limited thereto) C_1-C_3-haloalkoxy, such as chloromethoxy, bromomethoxy, dichloromethoxy, trichloromethoxy, fluoromethoxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, chlorofluoromethoxy, dichlorofluoromethoxy, chlorodifluoromethoxy, 1-chloroethoxy, 1-bromoethoxy, 1-fluoroethoxy, 2-fluoroethoxy, 2,2-difluoroethoxy, 2,2,2-

trifluoroethoxy, 2-chloro-2-fluoroethoxy, 2-chloro-2,2-difluoroethoxy, 2,2-dichloro-2-fluoroethoxy, 2,2,2-trichloroethoxy, pentafluoroethoxy and 1,1,1-trifluoroprop-2-oxy;

haloalkylthio: straight-chain or branched alkylthio groups having 1 to 8 carbon atoms (as mentioned above), where in these groups some or all of the hydrogen atoms may be replaced by halogen atoms as mentioned above, for example (but not limited thereto) C_1-C_3-haloalkylthio, such as chloromethylthio, bromomethylthio, dichloromethylthio, trichloromethylthio, fluoromethylthio, difluoromethylthio, trifluoromethylthio, chlorofluoromethylthio, dichlorofluoromethylthio, chlorodifluoromethylthio, 1-chloroethylthio, 1-bromoethylthio, 1-fluoroethylthio, 2-fluoroethylthio, 2,2-difluoroethylthio, 2,2,2-trifluoroethylthio, 2-chloro-2-fluoroethylthio, 2-chloro-2,2-difluoroethylthio, 2,2-dichloro-2-fluoroethylthio, 2,2,2-trichloroethylthio, pentafluoroethylthio and 1,1,1-trifluoroprop-2-ylthio;

heteroaryl: a 5 or 6-membered completely unsaturated monocyclic ring system which contains one to four heteroatoms from the group consisting of oxygen, nitrogen and sulphur; if the ring contains a plurality of oxygen atoms, these are not directly adjacent;

5-membered heteroaryl which contains one to four nitrogen atoms or one to three nitrogen atoms and one sulphur or oxygen atom: 5-membered heteroaryl groups which, in addition to carbon atoms, may contain one to four nitrogen atoms or one to three nitrogen atoms and one sulphur or oxygen atom as ring members, for example (but not limited thereto) 2-furyl, 3-furyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-pyrrolyl, 3-pyrrolyl, 3-isoxazolyl, 4-isoxazolyl, 5-isoxazolyl, 3-isothiazolyl, 4-isothiazolyl, 5-isothiazolyl, 3-pyrazolyl, 4-pyrazolyl, 5-pyrazolyl, 2-oxazolyl, 4-oxazolyl, 5- oxazolyl, 2-thiazolyl, 4-thiazolyl, 5-thiazolyl, 2-imidazolyl, 4-imidazolyl, 1,2,4-oxadiazol-3-yl, 1,2,4-oxadiazol-5-yl, 1,2,4-thiadiazol-3-yl, 1,2,4-thiadiazol-5-yl, 1,2,4-triazol-3-yl, 1,3,4-oxadiazol-2-yl, 1,3,4-thiadiazol-2-yl and 1,3,4-triazol-2-yl;

5-membered heteroaryl which is attached via nitrogen and contains one to four nitrogen atoms, or benzo-fused 5-membered heteroaryl which is attached via nitrogen and contains one to three nitrogen atoms: 5-membered heteroaryl groups which, in addition to carbon atoms, may contain one to four nitrogen atoms and one to three nitrogen atoms, respectively, as ring members and in which two adjacent carbon ring members or a nitrogen and an adjacent carbon ring member may be bridged by a buta-1,3-dien-1,4-diyl group in which one or two carbon atoms may be replaced by nitrogen atoms, where these rings are attached to the skeleton via one of the nitrogen ring members, for example (but not limited thereto) 1-pyrrolyl, 1-pyrazolyl, 1,2,4-triazol-1-yl, 1-imidazolyl, 1,2,3-triazol-1-yl, 1,3,4-triazol-1-yl;

6-membered heteroaryl which contains one to four nitrogen atoms: 6-membered heteroaryl groups which, in addition to carbon atoms, may contain one to three or one to four nitrogen atoms as ring members, for example (but not limited thereto) 2-pyridinyl, 3-pyridinyl, 4-pyridinyl, 3-pyridazinyl, 4-pyridazinyl, 2-pyrimidinyl, 4-pyrimidinyl, 5-pyrimidinyl, 2-pyrazinyl, 1,3,5-triazin-2-yl, 1,2,4-triazin-3-

yl and 1,2,4,5-tetrazin-3-yl;

benzo-fused 5-membered heteroaryl which contains one to three nitrogen atoms or one nitrogen atom and one oxygen or sulphur atom: for example (but not limited thereto) 1H-indol-1-yl, 1H-indol-2-yl, 1H-indol-3-yl, 1H-indol-4-yl, 1H-indol-5-yl, 1H-indol-6-yl, 1H-indol-7-yl, 1H-benzimidazol-1-yl, 1H-benzimidazol-2-yl, 1H-benzimidazol-4-yl, benzimidazol-5-yl, 1H-indazol-1-yl, 1H-indazol-3-yl, 1H-indazol-4-yl, 1H-indazol-5-yl, 1H-indazol-6-yl, 1H-indazol-7-yl, 2H-indazol-2-yl, 1-benzofuran-2-yl, 1-benzofuran-3-yl, 1-benzofuran-4-yl, 1-benzofuran-5-yl, 1-benzofuran-6-yl, 1-benzofuran-7-yl, 1-benzothiophen-2-yl, 1-benzothiophen-3-yl, 1-benzothiophen-4-yl, 1-benzothiophen-5-yl, 1-benzothiophen-6-yl, 1-benzothiophen-7-yl, 1,3-benzothiazol-2-yl and 1,3-benzoxazol-2-yl,

benzo-fused 6-membered heteroaryl which contains one to three nitrogen atoms: for example (but not limited thereto) quinolin-2-yl, quinolin-3-yl, quinolin-4-yl, quinolin-5-yl, quinolin-6-yl, quinolin-7-yl, quinolin-8-yl, isoquinolin-1-yl, isoquinolin-3-yl, isoquinolin-4-yl, isoquinolin-5-yl, isoquinolin-6-yl, isoquinolin-7-yl, and isoquinolin-8-yl;

heterocyclyl: a three- to fifteen-membered saturated or partially unsaturated heterocycle which contains one to four heteroatoms from the group consisting of oxygen, nitrogen and sulphur: mono-, bi- or tricyclic heterocycles which contain, in addition to carbon ring members, one to three nitrogen atoms and/or one oxygen or sulphur atom or one or two oxygen and/or sulphur atoms; if the ring contains a plurality of oxygen atoms, these are not directly adjacent; such as, for example (but not limited thereto), oxiranyl, aziridinyl, 2-tetrahydrofuranyl, 3-tetrahydrofuranyl, 2-tetrahydrothienyl, 3-tetrahydrothienyl, 2-pyrrolidinyl, 3-pyrrolidinyl, 3-isoxazolidinyl, 4-isoxazolidinyl, 5-isoxazolidinyl, 3-isothiazolidinyl, 4-isothiazolidinyl, 5-isothiazolidinyl, 3-pyrazolidinyl, 4-pyrazolidinyl, 5-pyrazolidinyl, 2-oxazolidinyl, 4-oxazolidinyl, 5-oxazolidinyl, 2-thiazolidinyl, 4-thiazolidinyl, 5-thiazolidinyl, 2-imidazolidinyl, 4-imidazolidinyl, 1,2,4-oxadiazolidin-3-yl, 1,2,4-oxadiazolidin-5-yl, 1,2,4-thiadiazolidin-3-yl, 1,2,4-thiadiazolidin-5-yl, 1,2,4-triazolidin-3-yl, 1,3,4-oxadiazolidin-2-yl, 1,3,4-thiadiazolidin-2-yl, 1,3,4-triazolidin-2-yl, 2,3-dihydrofur-2-yl, 2,3-dihydrofur-3-yl, 2,4-dihydrofur-2-yl, 2,4-dihydrofur-3-yl, 2,3-dihydrothien-2-yl, 2,3-dihydrothien-3-yl, 2,4-dihydrothien-2-yl, 2,4-dihydrothien-3-yl, 2-pyrrolin-2-yl, 2-pyrrolin-3-yl, 3-pyrrolin-2-yl, 3-pyrrolin-3-yl, 2-isoxazolin-3-yl, 3-isoxazolin-3-yl, 4-isoxazolin-3-yl, 2-isoxazolin-4-yl, 3-isoxazolin-4-yl, 4-isoxazolin-4-yl, 2-isoxazolin-5-yl, 3-isoxazolin-5-yl, 4-isoxazolin-5-yl, 2-isothiazolin-3-yl, 3-isothiazolin-3-yl, 4-isothiazolin-3-yl, 2-isothiazolin-4-yl, 3-isothiazolin-4-yl, 4-isothiazolin-4-yl, 2-isothiazolin-5-yl, 3-isothiazolin-5-yl, 4-isothiazolin-5-yl, 2,3-dihydropyrazol-1-yl, 2,3-dihydropyrazol-2-yl, 2,3-dihydropyrazol-3-yl, 2,3-dihydropyrazol-4-yl, 2,3-dihydropyrazol-5-yl, 3,4-dihydropyrazol-1-yl, 3,4-dihydropyrazol-3-yl, 3,4-dihydropyrazol-4-yl, 3,4-dihydropyrazol-5-yl, 4,5-dihydroopyrazol-1-yl, 4,5-dihydropyrazol-3-yl, 4,5-dihydropyrazol-4-yl, 4,5-dihydropyrazol-5-yl, 2,3-dihydrooxazol-2-yl, 2,3-dihydrooxazol-3-yl, 2,3-dihydrooxazol-4-yl, 2,3-dihydrooxazol-5-yl, 3,4-dihydrooxazol-2-yl, 3,4-dihydrooxazol-3-yl, 3,4-dihydrooxazol-4-yl, 3,4-

dihydrooxazol-5-yl, 3,4-dihydrooxazol-2-yl, 3,4-dihydrooxazol-3-yl, 3,4-dihydrooxazol-4-yl, 2-piperidinyl, 3-piperidinyl, 4-piperidinyl, 1,3-dioxan-5-yl, 2-tetrahydropyranyl, 4-tetrahydropyranyl, 2-tetrahydrothienyl, 3-hexahydropyridazinyl, 4-hexahydropyridazinyl, 2-hexahydropyrimidinyl, 4-hexahydropyrimidinyl, 5-hexahydropyrimidinyl, 2-piperazinyl, 1,3,5-hexahydrotriazin-2-yl and 1,2,4-hexahydrotriazin-3-yl;

Not included are combinations which contradict natural laws and which the person skilled in the art would therefore have excluded based on his expert knowledge. Excluded are, for example, ring structures having three or more adjacent oxygen atoms.

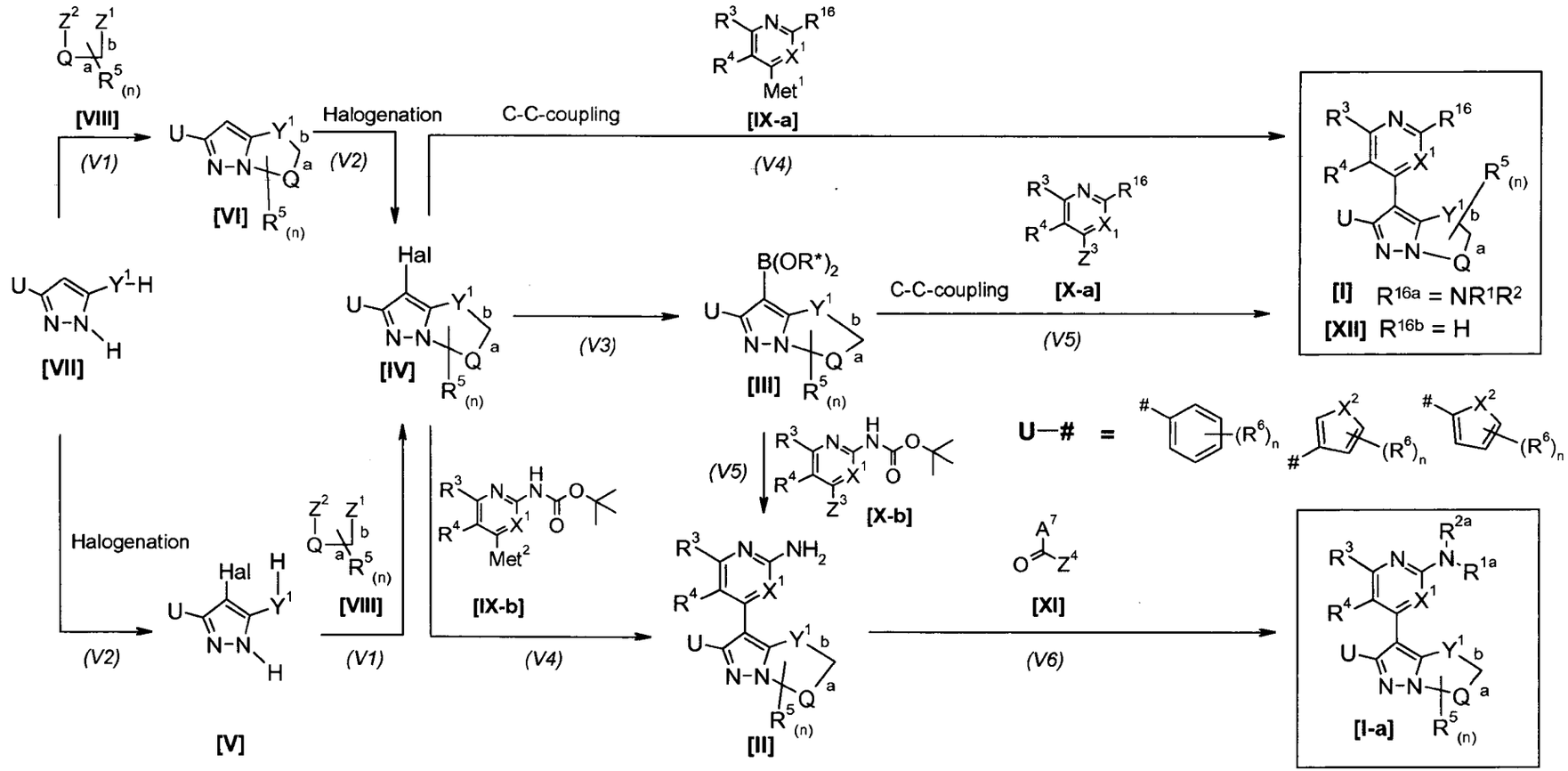
The present invention furthermore relates to a process for preparing Heterocyclylpyri(mi)dinylpyrazole of the formula **[I]** according to the invention.

Explanation of the Processes and Intermediates

The Heterocyclylpyri(mi)dinylpyrazole according to the invention of the formula **[I]** can be prepared in different ways. Below, the possible processes are firstly shown schematically and then described in detail. Unless otherwise indicated, the residues stated have the meanings given below the schemes.

The Heterocyclylpyri(mi)dinylpyrazole according to the invention of the formula **[I]** can be produced by process A according to the following scheme.

Scheme 1


[VIII]
(V1)
[VI]
Halogenation
(V2)
C-C-coupling
[IX-a]
(V4)
[I] R16a = NR1R2
[XII] R16b = H
[VII]
[IV]
(V3)
[III]
C-C-coupling
[X-a]
(V5)
U—# =
(V5)
[X-b]
Halogenation
(V2)
[V]
[VIII]
(V1)
[IX-b]
(V4)
[II]
[XI]
(V6)
[I-a]

Met^1= e.g. -$Sn(Bu)_3$, -$B(OR^*)_2$

Met^2= e.g. -$B(OR^*)_2$

$B(OR^*)_2$= e.g. -$B(OiPr)_2$, -$B(OH)_2$, -B(pinacolato)

Z^1= e.g. Cl, Br, I, -OTos, -OMs, -OH

Z^2= e.g. Cl, Br, I, -OTos, -OMs, -OH

Z^3= e.g. Cl, Br

Z^4= e.g. Cl, -OH

A^7 = e.g. R^7, -OR^7

Y^1 = O, S

Q = C, C-C, C-Si

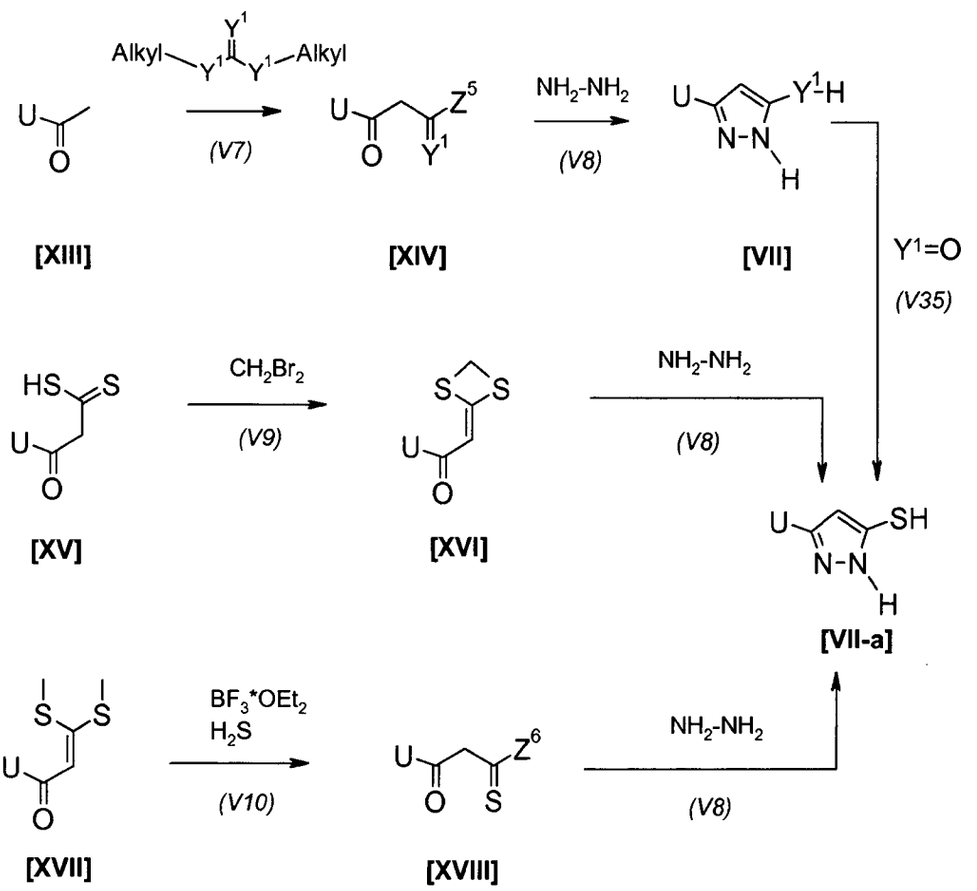
R^{1a} = $C(O)OR^7$, $C(O)SR^7$, $C(S)OR^7$, $C(O)R^7$, $C(S)R^7$, $C(O)NR^7R^8$

R^{2a} = H, $C(O)OR^7$, $C(O)SR^7$, $C(S)OR^7$, $C(O)R^7$, $C(S)R^7$

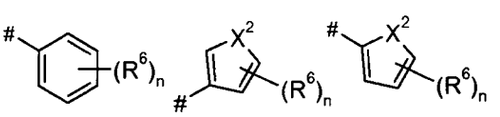
R^{16} = H, Hal, S-alkyl, NR^1R^2

In addition, the intermediates of the formula **[VII]** and **[VII-a]** can be prepared by process B (Scheme 2)

Scheme 2



U—# =



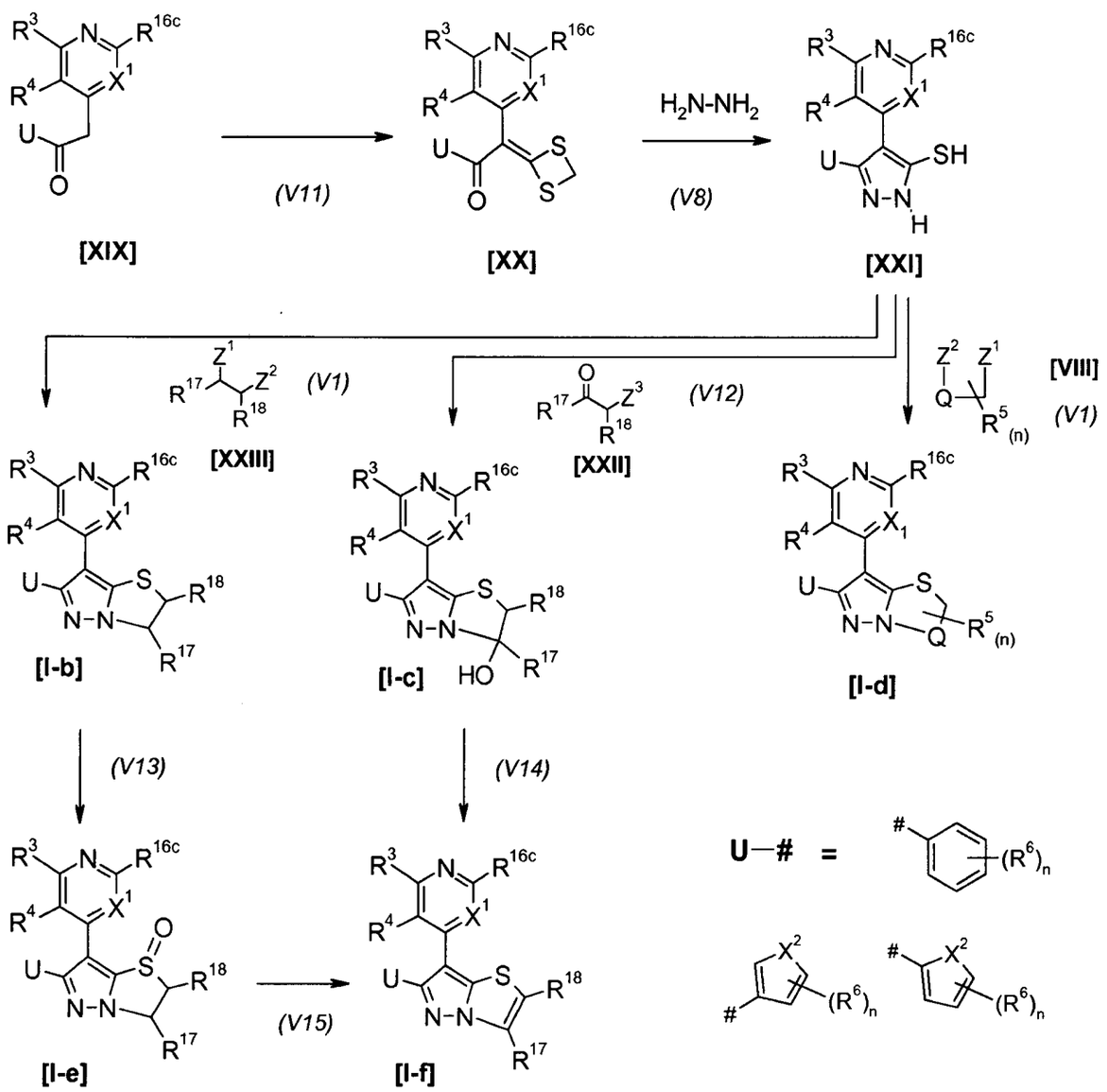
Z^5= e.g. O-alkyl, S-alkyl

Y^1 = O, S

Z^6= e.g. S-alkyl

In addition, the Heterocyclylpyri(mi)dinylpyrazole according to the invention of the formula **[I-b]** to **[I-f]** can also be prepared by process C (Scheme 3)

Scheme 3



Z^1= e.g. Cl, Br, I, -OTos, -OMs, -OH

Z^2= e.g. Cl, Br, I, -OTos, -OMs, -OH

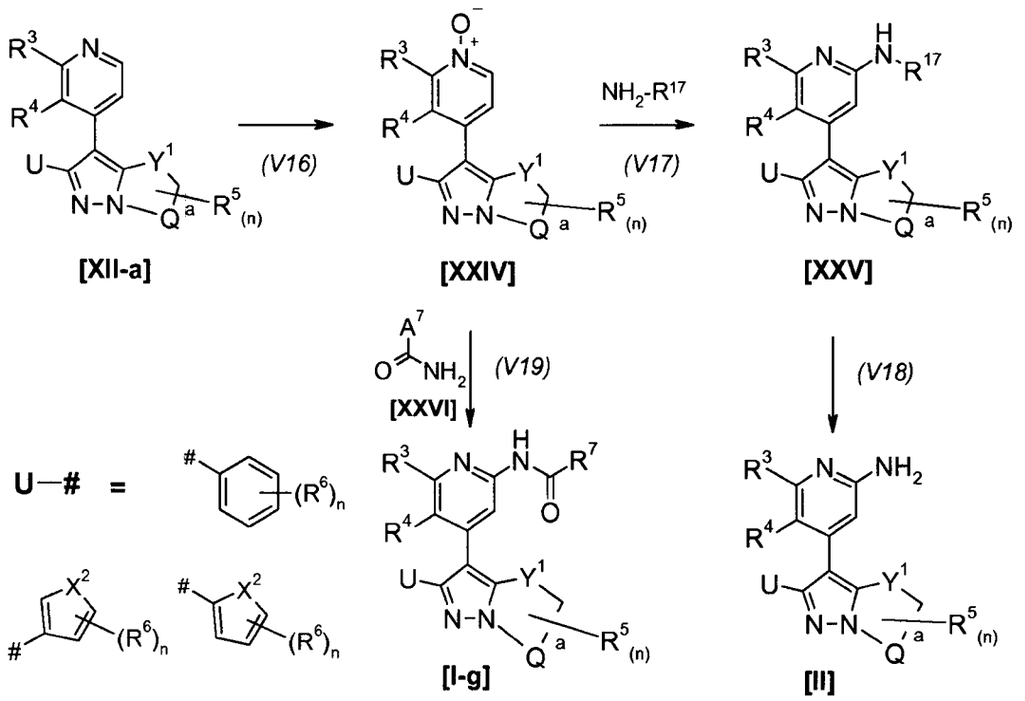
Z^3= e.g. Cl, Br

R^{16c} = H, NR^1R^2

R^{17}, R^{18} = H, alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, optionally mono- or polysubstituted by R^{11}

In addition, the Heterocyclylpyri(mi)dinylpyrazole according to the invention of the formula **[I-g]** and the intermediates of the general formula **[II]** can also be produced by process D (Scheme 4)

Scheme 4



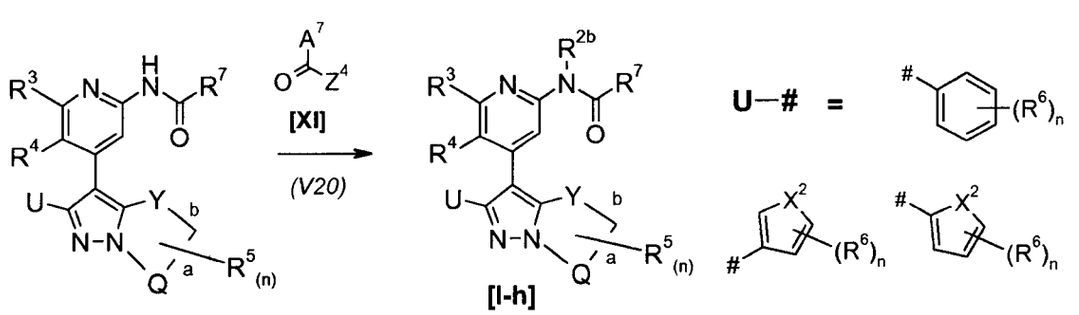
R^{17} = e.g. tert-butyl, benzyl,

Y^1 = O, S

a = single or double bond

In addition, the Heterocyclylpyri(mi)dinylpyrazole according to the invention of the formula **[I-h]** can also be produced by process E (Scheme 5)

Scheme 5



Y = O,S **[I-g]** (scheme 4)
Y = N **[I-l]** (scheme 7)

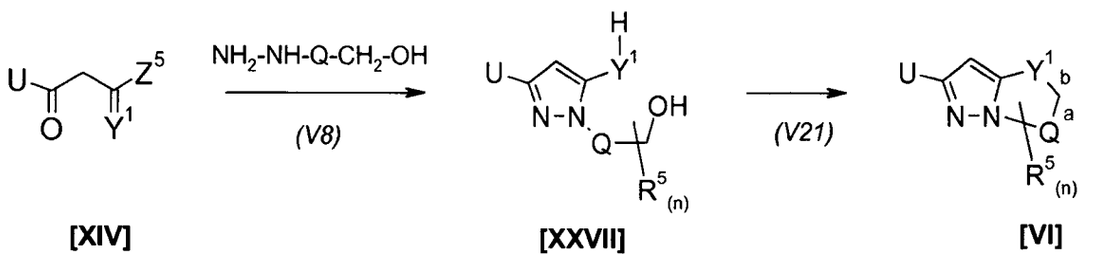
R^{2b} = $C(O)OR^{7*}$, $C(O)SR^{7*}$, $C(S)OR^{7*}$, $C(O)R^{7*}$, $C(S)R^{7*}$ (whereas R^{7*} can be identical or different to R^7)

Y^1 = O, S, N

a,b = single or double bond

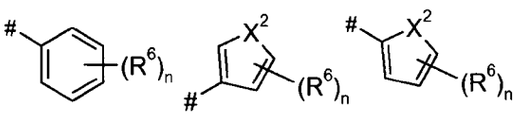
In addition, the intermediates of the formula **[VI]** can be prepared by process F (Scheme 6)

Scheme 6



[XIV] **[XXVII]** **[VI]**

U—# =

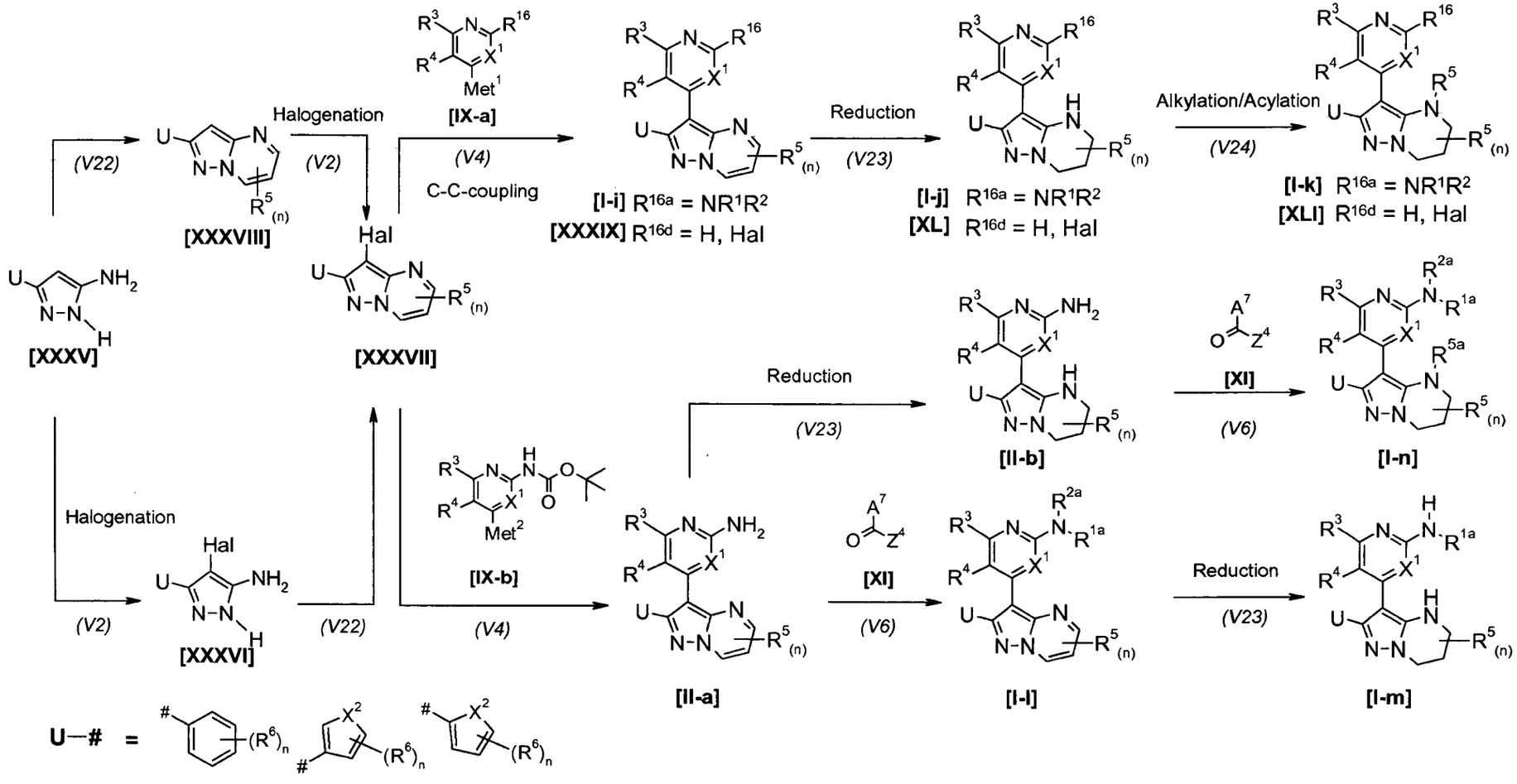


Z^5= e.g. O-alkyl, S-alkyl

Y^1 = O, S

In addition, the Heterocyclylpyri(mi)dinylpyrazole according to the invention of the formula **[I]** can also be prepared by process G (Scheme 7).

Scheme 7



WO 2013/050437 PCT/EP2012/069561

Met^1= e.g. -$Sn(Bu)_3$, -$B(OR^*)_2$

Met^2= e.g. -$B(OR^*)_2$

Z^4= e.g. Cl, Br

A^7 = e.g. R^7, -OR^7

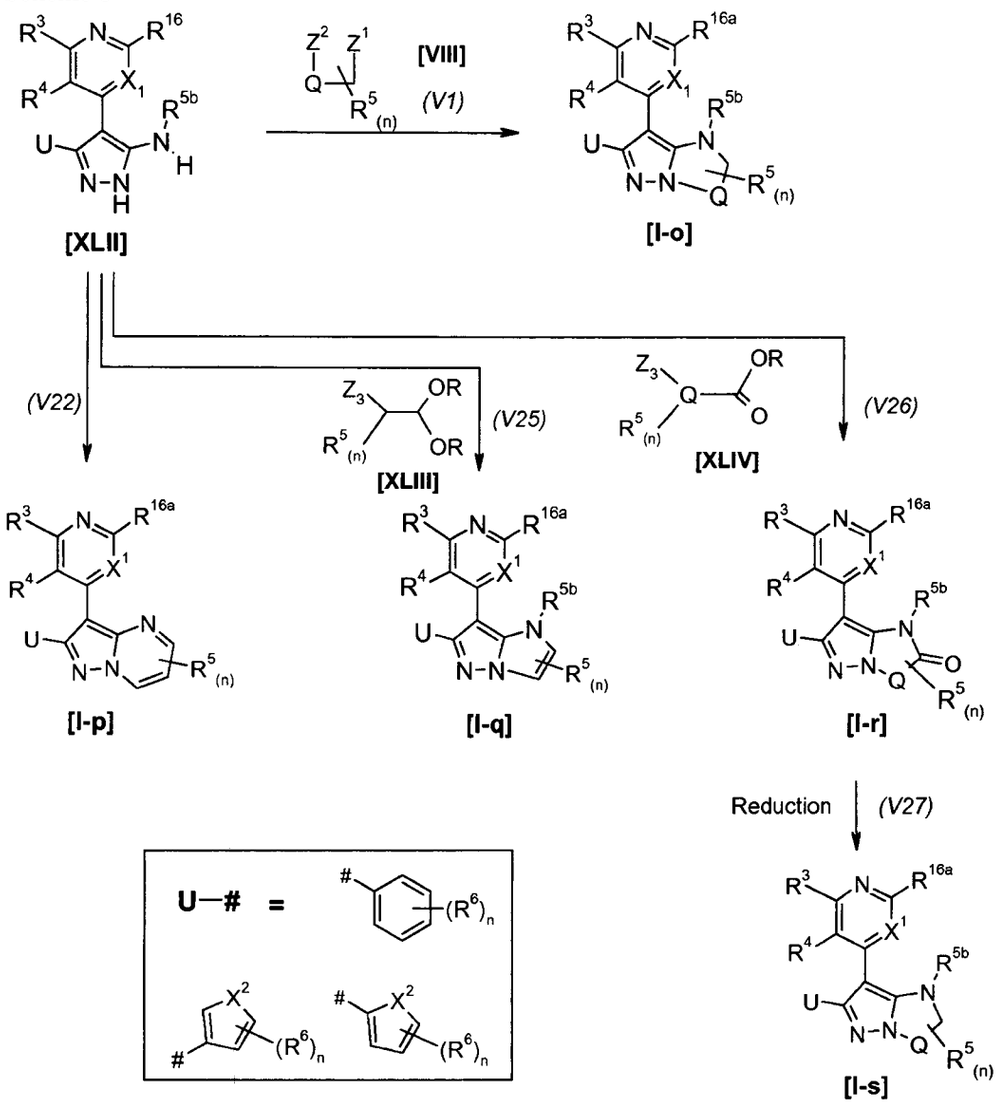
R^{1a} = $C(O)OR^7$, $C(O)SR^7$, $C(S)OR^7$, $C(O)R^7$, $C(S)R^7$, $C(O)NR^7R^8$

R^{2a} = H, $C(O)OR^7$, $C(O)SR^7$, $C(S)OR^7$, $C(O)R^7$, $C(S)R^7$

R^{5a} = $C(O)OR^7$, $C(O)SR^7$, $C(S)OR^7$, $C(O)R^7$, $C(S)R^7$, $C(O)NR^7R^8$

In addition, the Heterocyclylpyri(mi)dinylpyrazole according to the invention of the formula **[I-o]** to **[I-s]** can also be prepared by process H (Scheme 8).

Scheme 8



Z^1= e.g. Cl, Br, I, -OTos, -OMs, -OH

Z^2= e.g. Cl, Br, I, -OTos, -OMs, -OH

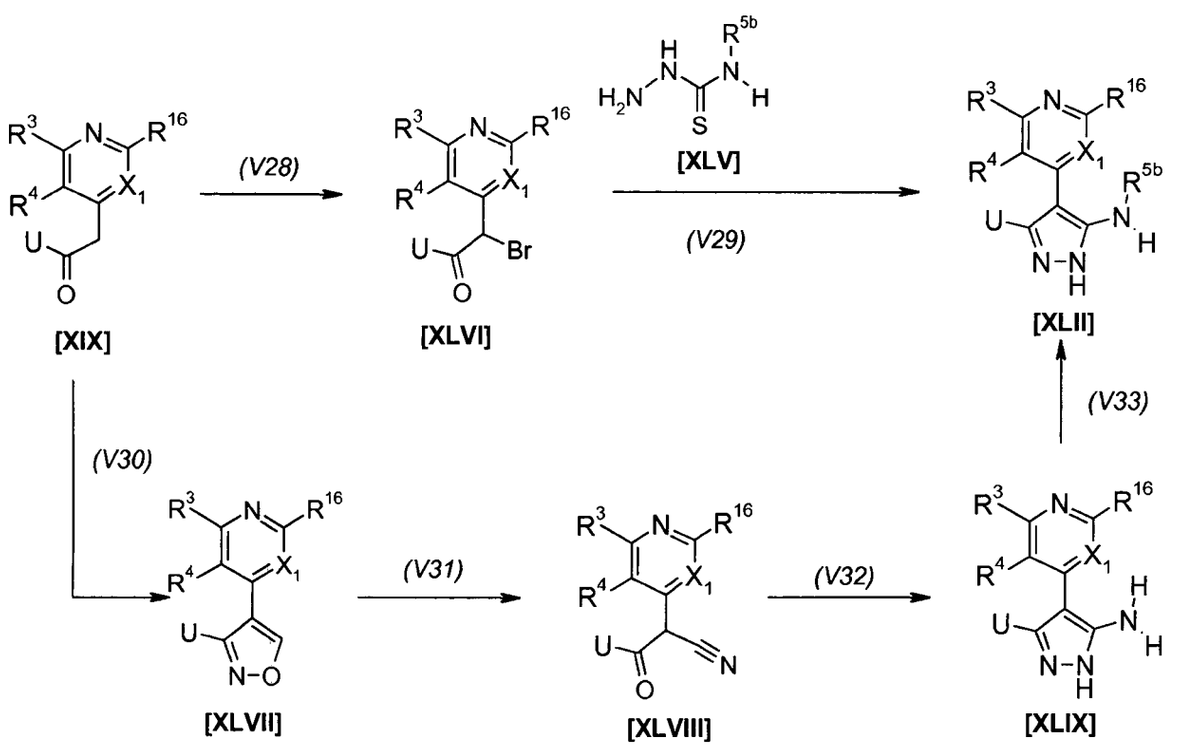
Z^3= e.g. Cl, Br

R^{16} = H, Hal, S-Alkyl, NR^1R^2

R^{16a} = NR^1R^2

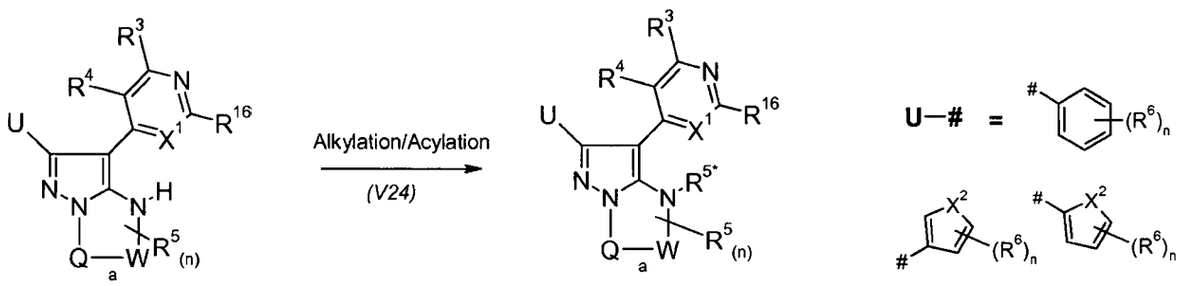
In addition, the intermediates of the general formula **[XLII]** can also be produced by process I (Scheme 9)

Scheme 9



In addition, the Heterocyclylpyri(mi)dinylpyrazole according to the invention of the formula **[I-u]** and the intermediate of the general formula **[L]** can also be prepared by process J (Scheme 10)

Scheme 10

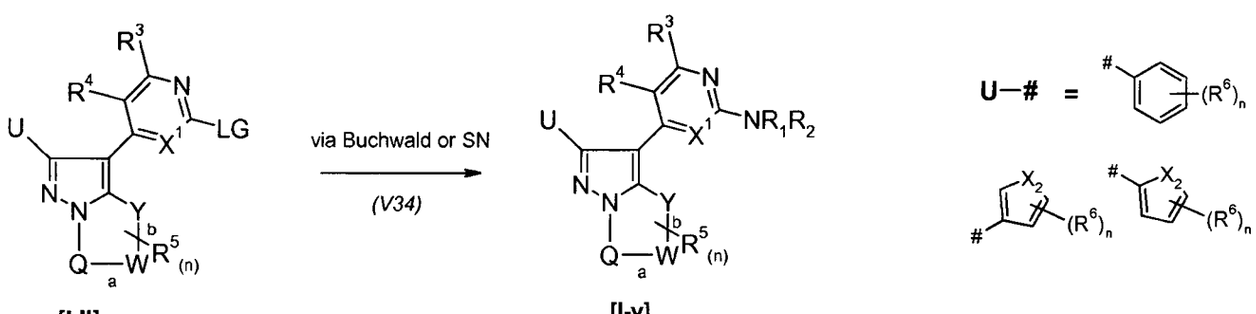


[I-t] $R^{16a} = NR^1R^2$
[L] R^{16e} = H, Hal, SR
R^{5*} can be identical or different to R^5

[I-u] $R^{16a} = NR^1R^2$
[LI] R^{16e} = H, Hal, SR

In addition, the Heterocyclylpyri(mi)dinylpyrazole according to the invention of the formula **[I-v]** can also be prepared by process K (Scheme 11).

Scheme 11



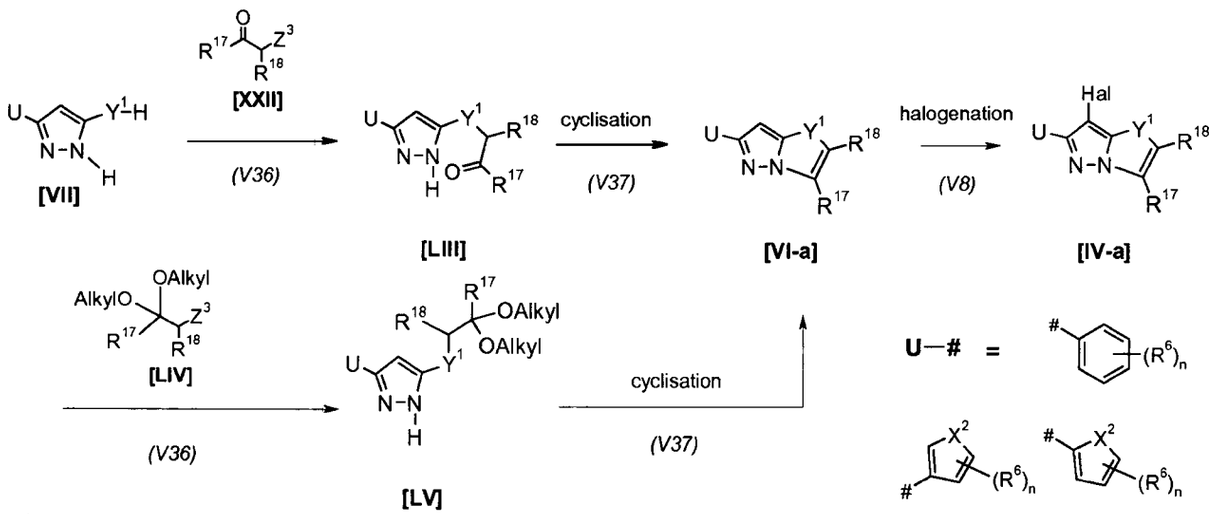
[LII]

[I-v]

LG = halogen, SMe

In addition, the intermediates of the general formula **[IV]** can also be prepared by process L (Scheme 12).

Scheme 12

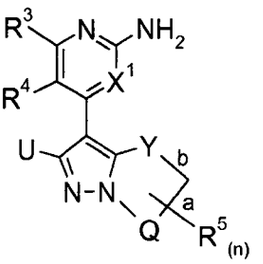


Y^1= O,S

Z^3= e.g. Cl, Br

R^{17}, R^{18} = H, alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, optionally mono- or polysubstituted by R^{11}

Compounds of the formula **[II]**



[II]

wherein the symbols Y, Q, X^1, R^3, R^4 and R^5 have the aforesaid general, preferred, particularly preferred and very particularly preferred meanings, and salts thereof, are novel.

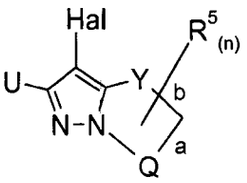
For example the compounds of formula **[II]** listed in the following table are novel:

No.	Name	U	R^5	X^1	Y	Q	b	LogP (pH 2.3)[1]	$[M+H]^+$ Peak[2]
[II-1]	4-(2-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl)pyridin-2-amine	Phenyl	H	CH	O	CH_2-CH_2-	single	0.87	293.1
[II-2]	4-[2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-amine	4-Fluorophenyl	H	CH	O	CH_2-CH_2-	single	0.95	311.1
[II-3]	4-[2-(2,4-difluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-amine	2,4-Difluorophenyl	H	CH	O	CH_2-CH_2-	single	1.01	329.1
[II-a-1]	4-(2-phenylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)pyridin-2-amine	Phenyl	H	CH	N	CH=CH	double	0.98	288.0
[II-b-1]	4-(2-Phenyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)pyridin-2-amine	Phenyl	H	CH	N	CH_2-CH_2	single	1.05	292.2
[II-4]	4-[7-(4-fluorophenyl)-3,3-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrazolo[5,1-b][1,3,5]oxazasilin-8-yl]pyridin-2-amine	4-Fluorophenyl	Me	CH	O	CH_2-$Si(CH_3)_2$-	single	1.66	355.0
[II-12]	4-[3,3-dimethyl-7-(2-thienyl)-3,4-dihydro-2H-pyrazolo[5,1-b][1,3,5]oxazasilin-8-yl]pyridin-2-amine	2-Thienyl	Me	CH	O	CH_2-$Si(CH_3)_2$-	single	1.55	343.2

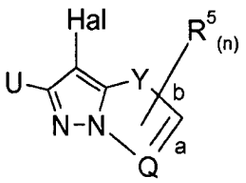
R^3,R^4 = H

"a" is a single bond

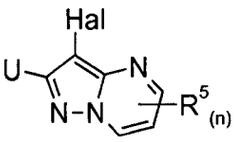
Compounds of the formula **[IV], [IV-a] and [XXXVII]**



[IV]



[IV-a]



[XXXVII]

wherein the symbols Y, Q, R^5 have the aforesaid general, preferred, particularly preferred and very particularly preferred meanings, and salts thereof, are novel..

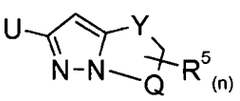
For example the compounds of formula **[IV]** and **[XXXVII]** listed in the following table are novel:

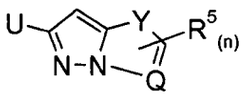
No.	Name	U	Hal	R5	Y	Q	a	b	LogP (pH 2.3)[1]	$[M+H]^+$ Peak[2]
[IV-1]	3-bromo-2-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazine	Phenyl	Br	H	O	$-CH_2-CH_2-$	single	single	2.66	281.0
[IV-2]	3-bromo-2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazine	4-Fluorophenyl	Br	H	O	$-CH_2-CH_2-$	single	single	2.86	299.0
[IV-3]	3-bromo-2-(2,4-difluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazine	2,4-Difluorophenyl	Br	H	O	$-CH_2-CH_2-$	single	single	2.70	317.0
[IV-4]	7-bromo-6-(4-fluorophenyl)-2,3-dihydropyrazolo[5,1-b][1,3]oxazole	4-Fluorophenyl	Br	H	O	$-CH_2-$	single	single	2.69	285.0
[IV-5]	8-bromo-7-(4-fluorophenyl)-3,3-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrazolo[5,1-b][1,3,5]oxazasiline	4-Fluorophenyl	Br	Me	O	$-CH_2-SiMe_2-$	single	single	3.83	341.0
[IV-6]	3-bromo-2-(4-fluorophenyl)-7-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazine	4-Fluorophenyl	Br	Me	O	$-CH(Me)-CH_2-$	single	single	3.36	312.9
[IV-7]	3-bromo-6,6-difluoro-2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazine	4-Fluorophenyl	Br	F	O	$-CH_2-CF_2-$	single	single	3.30	333.0
[IV-8]	7-bromo-6-(4-fluorophenyl)-2,3-dimethyl-2,3-dihydropyrazolo[5,1-b][1,3]oxazole	4-Fluorophenyl	Br	Me	O	-CH(Me)-	single	single	3.39 & 3.46	312.9
[IV-9a]	rac-trans-3-bromo-2-(4-fluorophenyl)-5,7-dimethyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazine	4-Fluorophenyl	Br	Me	O	-CH(Me)-	single	single	3.91	324.9
[IV-9b]	Rac-cis-3-bromo-2-(4-fluorophenyl)-5,7-dimethyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-	4-Fluorophenyl	Br	Me	O	-CH(Me)-	single	single	3.68	324.9

No.	Name	U	Hal	R5	Y	Q	a	b	LogP (pH 2.3)[1]	$[M+H]^+$ Peak[2]
	b][1,3]oxazine									
[IV-10]	3-bromo-2-(4-fluorophenyl)-6,6-dimethyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazine	4-Fluorophenyl	Br	Me	O	$-CH_2-CMe_2-$	single	single	3.63	325.0
[IV-11]	3-bromo-2-(4-fluorophenyl)-6-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazine-6-carbonitrile	4-Fluorophenyl	Br	CN	O	$-CH_2-C(CN)Me-$	single	single	2.94	336.1
[IV-12]	8-bromo-3,3-dimethyl-7-(2-thienyl)-3,4-dihydro-2H-pyrazolo[5,1-b][1,3,5]oxazasiline	2-Thienyl	Br	Me	O	$-CH_2-CMe_2-$	single	single	3.58	329.0
[IV-a-1]	7-bromo-6-(4-fluorophenyl)-3-methylpyrazolo[5,1-b][1,3]oxazole	4-Fluorophenyl	Br	Me	O	$-C(Me)=CH-$	double	single	3.56	295.0
[IV-a-2]	7-bromo-3-ethyl-6-(4-fluorophenyl)pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazole	4-Fluorophenyl	Br	Et	O	-C(Et)=CH-	double	single	4.18	311.0
[IV-a-3]	7-bromo-6-(4-fluorophenyl)pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazole	4-Fluorophenyl	Br	H	O	-CH=CH-	double	single	3.07	282.9
[IV-a-4]	7-bromo-6-phenylpyrazolo[5,1-b][1,3]oxazole	Phenyl	Br	H	O	-CH=CH-	double	single	2.91	263.0
[XXXVII-1]	3-bromo-2-phenylpyrazolo[1,5-a]pyrimidine	Phenyl	Br	H	N	-CH=CH-	single	double	2.63	274.0
[XXXVII-2]	3-Bromo-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidine	4-Fluorophenyl	Br	H	N	-CH=CH-	single	double	2.80	292.0

5

Compounds of the formula **[VI] and [VI-a]**





[VI] **[VI-a]**

wherein the symbols Y, Q, R^5 have the aforesaid general, preferred, particularly preferred and very particularly preferred meanings, and salts thereof, are novel.

For example the compounds of formula **[VI]** listed in the following table are novel:

No.	Name	U	Y	Q	R^5	LogP (pH 2.3)[1]	$[M+H]^+$ Peak[2]
[VI-1]	2-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazine	Phenyl	O	CH_2-CH_2-	H	2.04	201.1
[VI-2]	2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazine	4-Fluorophenyl	O	CH_2-CH_2-	H	2.18	219.2
[VI-3]	2-(2,4-difluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazine	2,4-Difluorophenyl	O	CH_2-CH_2-	H	2.38	237.1
[VI-4]	2-(4-fluorophenyl)-7-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazine	4-Fluorophenyl	O	-CH(Me)-CH_2-	Me	2.65	233.1
[VI-5]	7-(4-fluorophenyl)-3,3-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrazolo[5,1-b][1,3,5]oxazasiline	4-Fluorophenyl	O	-CH_2-$SiMe_2$-	Me	3.11	363.1
[VI-6]	6-(4-fluorophenyl)-2,3-dihydropyrazolo[5,1-b][1,3]thiazole	4-Fluorophenyl	S	-CH_2-	H	2.53	221.0
[VI-7]	6,6-difluoro-2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazine	4-Fluorophenyl	O	-CH_2-CF_2-	F	-	255.09
[VI-8]	6-(4-fluorophenyl)-2,3-dimethyl-2,3-dihydropyrazolo[5,1-b][1,3]oxazole	4-Fluorophenyl	O	-CH (Me)-	Me	-	233.01
[VI-9]	2-(4-fluorophenyl)-5,7-dimethyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazine	4-Fluorophenyl	O	-CH(Me)-CH_2-	Me	-	244.7
[VI-10]	2-(4-fluorophenyl)-6,6-dimethyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazine	4-Fluorophenyl	O	-CH_2-$C(Me)_2$-	Me	2.96	247.1
[VI-11]	2-(4-fluorophenyl)-6-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazine-6-carbonitrile	4-Fluorophenyl	O	-CH_2-C(CN)Me-	CN	2.39	258.1
[VI-a-1]	6-(4-fluorophenyl)-3-methylpyrazolo[5,1-b][1,3]oxazole	4-Fluorophenyl	O	-C(Me)=CH-	Me	-	217.2
[VI-a-2]	3-ethyl-6-(4-fluorophenyl)pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazole	4-Fluorophenyl	O	-C(Et)=CH-	Et	-	231.0

[VI-a-3]	6-(4-fluorophenyl)pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazole	4-Fluorophenyl	O	-CH=CH-	H	-	203.0
[VI-a-4]	6-phenylpyrazolo[5,1-b][1,3]oxazole	Phenyl	O	-CH=CH-	H	-	185.0

[1] In the determination of the logP values, the methods described below were used.

[2] The mass stated is the peak of the isotope pattern of the $[M+H]^+$ ion with the highest intensity; if the $[M-H]^-$ ion was detected, the mass value is marked with a 2.

The production of the compounds with the general formula **[I]** by process A can be effected as follows:

A compound with the general formula **[VII]** is halogenated and a compound of the formula **[V]** is obtained. This is converted to a compound of the type **[IV]** by reaction with substrates of the type **[VIII]**. Alternatively, a compound with the general formula **[VII]** is converted into a compound of the type **[VI]** by reaction with substrates of the type **[VIII]**. Compounds of the formula **[VI]** can be halogenated whereas compounds of the type **[IV]** are obtained. The compounds of the general formula **[IV]** can be reacted with substrates of the formula **[IX-a]** in a C-C coupling, whereby compounds of the formula **[I]** or compounds of the formula **[XII]** are obtained (Scheme 1).

Alternatively, the pyrazole compounds of the general formula **[IV]** can be converted into compounds of the type **[III]** by reaction with a boronic acid ester. These can be converted into compounds of the formula **[I]** by reaction with a substrate of the formula **[X-a]** in a C-C coupling reaction (Scheme 1).

Alternatively, compounds of the type **[IV]** can be converted into compounds of the formula **[II]** by reaction with a substrate of the formula **[IX-b]** in a C-C coupling reaction and subsequent deprotection. These compounds are likewise converted into the compounds of the type **[I-a]** by reaction with substrates of the formula **[XI]**.

Furthermore, compounds of the type **[III]** can be converted into compounds of the formula **[II]** by reaction with a substrate of the formula **[X-b]** in a C-C coupling reaction and subsequent deprotection (scheme 1).

The synthesis of the intermediates with the general formula **[VII]** and **[VII-a]** by process B can be effected as follows:

Compounds of the general formula **[XIII]** and converted into structures of the formula **[XIV]** by known methods. The 1,3-diketo compounds or Thioketoesters of the structure **[XIV]** can be converted with hydrazine into structures of the formula **[VII]**. Alternatively, structures of the formula **[XV]** can be converted into Dithietans of the formula **[XVI]**. By the reaction of compounds of the structure **[XVI]** with hydrazine the mercaptopyrazoles of the structure **[VII-a]** are obtained. (scheme 2).

Furthermore, structures of the general formula **[VII-a]** can be obtained from thioketoesters of the general

formula **[XVIII]** by reaction with hydrazines. The Intermediates of the general formula **[XVIII]** can be formed by Lewis acid cleavage of dithioketals of the general formula **[XVII]** (scheme 2).

The production of the compounds with the general formula **[I-b]** to **[I-f]** by process C can be effected as follows:

A compound with the general formula **[XIX]** is transformed to a dithioketal of the general formula **[XX]** by the reaction with carbon disulfide in the presence of a dihalomethane derivative. The latter is condensed with hydrazine to give a pyrazole derivative of formula **[XXI]**.

Furthermore, a substrate of the formula **[XXI]** is reacted with a vicinal di-halo derivative of the general formula **[XXIII]** to form compounds of formula **[I-b]** whereby mixtures of pyrazole regioisomers can be formed. These can be separated into the individual regioisomers by common processes e.g. chromatographic processes. Compounds of the formula **[I-b]** can be oxidised to the corresponding sulfoxides of formula **[1-e]** which may undergo Pummerer rearrangement following elimination, furnishing respectively a compound of formula **[1-f]**. (scheme 3)

Alternatively, a substrate of the formula **[XXI]** can be reacted with an alpha-haloketo derivative **[XXII]** to furnish compounds of the formula **[1-c]**. The latter can then be dehydrated to yield compounds of the formula **[1-f]**.

Furthermore, compounds of the general formula **[XXI]** can be reacted with a suitable terminal alkyl dihalide of formula **[VIII]** to form a compound of formula **[I-d]**, wherein Q is $(CH_2)_n$ and n is as defined above. (scheme 3)

The synthesis of compounds of the formula **[I-g]** and intermediates with the general formula **[II]** by process D can be effected as follows:

A pyridine compound of the formula **[XII-a]** is converted into the N-oxide of the formula **[XXIV]**. The reaction of the latter with a suitable electrophilic species such as tosyl anhydride in the presence or followed by treatment with a suitable nucleophile such as a primary amine (NH_2R^{17}) amine yields a compound of formula **[XXV]**. Furthermore, the aminopyridine of the formula **[XXV]** (in which R^{17} represents a cleavable protecting group such as tert butyl or benzyl) can be converted into the free aminopyridine of the formula **[II]** by treatment with acid or under reductive conditions.

Alternatively, a compound of the formula **[XXIV]** can be converted into the acylaminopyridine of formula **[I-g]** by reaction of the N-oxide with an acylisocyanate, in-situ generated from the carboxamide **[XXVI]** and oxalyl chloride. (scheme 4)

The synthesis of compounds of the formula **[I-h]** by process D can be effected by the reaction of compounds of the formula **[1-g]** with acid halides or carbamoyl halides of the formula **[XI]**. (scheme 5)

The synthesis of intermediates of the formula **[VI]** by process F can be effected as follows:

Compounds of the formula **[XIV]** are reacted with hydroxyalkyl hydrazines to yield pyrazoles of the general formula **[XXVII]**. The latter are converted into the intermediates of the formula **[VI]** by in-situ conversion of the hydroxy group into a leaving group and cyclisation (scheme 6)

The production of the compounds with the general formula **[I-i]** to **[I-n]** by process G can be effected as follows:

A compound with the general formula **[XXXV]** is halogenated and a compound of the formula **[XXXVI]** is obtained. This is converted to a compound of the type **[XXXVII]** by reaction with a substituted 1,1,3,3-tetraalkoxypropane or propan-1,3-dione. Alternatively, a compound with the general formula **[XXXV]** is converted into a compound of the type **[XXXVIII]** by reaction with a substituted 1,1,3,3-tetraalkoxypropane or propan-1,3-dione. Compounds of the formula **[XXXVIII]** can be halogenated whereas compounds of the type **[XXXVII]** are obtained. The compounds of the general formula **[XXXVII]** can be reacted with substrates of the formula **[IX-a]** in a C-C coupling, whereby compounds of the formula **[I-i]** or compounds of the formula **[XXXIX]** are obtained. Reduction of these compounds affords the corresponding tetrahydropyrazolopyrimidine of the formula **[I-j]** and **[XL]**. These compounds are converted respectively to compounds of the type **[I-k]** and **[XLI]** by alkylation, acylation or reaction with sulfonyl chloride, carbamoyl chloride or isocyanate (Scheme 7).

Alternatively, compounds of the type **[XXXVII]** can be converted into compounds of the formula **[II-a]** by reaction with a substrate of the formula **[IX-b]** in a C-C coupling reaction and subsequent deprotection. These compounds are likewise converted into the compounds of the type **[I-l]** by reaction with substrates of the formula **[XI]**. Further reduction of this compound affords the tetrahydropyrazolopyrimidine of the formula **[I-m]** (Scheme 7).

Furthermore, compounds of the type **[II-a]** can be converted into compounds of the formula **[II-b]** by reduction. These compounds are then converted into compounds of the type **[I-n]** by reaction with substrates of the formula **[XI]** (Scheme 7).

The production of the compounds with the general formula **[I-o]** to **[I-s]** by process H can be effected as follows:

A compound of formula **[XLII]** is reacted with a vicinal di-halo derivative of the general formula **[VIII]** to form compounds of formula **[I-o]** whereby mixtures of pyrazole regioisomers can be formed. These can be separated into the individual regioisomers by common processes e.g. chromatographic processes (Scheme 8).

Alternatively, a substrate of the formula **[XLII]** can be reacted with a 1,1,3,3-tetraalkoxypropane or

propan-1,3-dione derivative to furnish compounds of the formula **[1-p]**.

In addition, a substrate of the formula **[XLII]** can be reacted with an alpha-haloketal derivative of the formula **[XLIII]** and further cyclised after deprotection of the aldehyde or ketone to yield compounds of the formula **[1-q]**.

Furthermore, compounds of the general formula **[XLII]** can be reacted with a suitable haloester of formula **[XLIV]** to form a compound of formula **[I-r]**. The latter can then be reduced to yield compounds of the formula **[1-s]** (Scheme 8).

The production of intermediates with the general formula **[XLII]** by process I can be effected as follows:

A compound with the general formula **[XIX]** is halogenated and a compound of the formula **[XLVI]** is obtained. The latter is condensed with a substrate of the formula **[XLV]** to give a pyrazole derivative of formula **[XLII]** (Scheme 8).

Alternatively, a compound with the general formula **[XIX]** is converted to an isoxazole derivative of formula **[XLVII]** by the reaction with dimethylformamide dimethylacetal and subsequent condensation with hydroxylamine.The latter is converted to the alpha-cyanoketone which is then condensed with hydrazine to give a pyrazole derivative of formula **[XLVIII]**. The latter can be alkylated by a reductive amination to afford the pyrazole of general formula **[XLII]** (Scheme 9).

The production of the compounds with the general formula **[I-u]** by process J can be effected as follows:

A compound with the general formula **[I-t]** with Y = NH can be subjected to alkylation, acylation or reaction with sulfonyl chloride, carbamoyl chloride or isocyanate to afford compounds of the type **[I-u]** where $Y = N\text{-}R^5$ (Scheme 10).

Likewise a compound with the general formula **[L]** can be converted into a compounds of the type **[LI]** (Scheme 10).

The compound of formula **[LII]** where LG is a leaving group can be submitted to nucleophilic substitution or Buchwald coupling to give the amino derivative of formula **[I-v]** (Scheme 11).

The production of intermediates with the general formula **[IV]** by process L can be effected as follows (Scheme 12):

A compound with the general formula **[VII]** with $Y^1 = O,S$ can be alkylated with compounds of the general formula **[XXII]** and **[LIV]** to afford compounds of the general formula **[LIII]** and **[LV]**. These compound can undergo cyclisation to yield compounds of the general formula **[VI-a]**. Halogenation by methods as described in scheme 1 result in intermediates of the general formula **[IV-a]**.

Step (V1)

One possibility for the synthesis of compounds of the formula **[VI]** is shown in Scheme 1.

Compounds of the formula **[VI]** can be synthesized analogously to procedures described in the literature (*Tetrahedron* **1998**, 54, 9393-9400 and *J. Org. Chem.* **2004**, 69 (21), 7058–7065), by reaction of compounds of the type **[VII]** with a substrate of the general formula **[VIII]** (wherein Z^1 and Z^2 represent leaving groups, such as for example Cl, Br, I, -OTos, -OMs or the like), if necessary in the presence of a solvent and an acid scavenger/base.

Likewise, these synthesis methods can also be used for the conversion of the halogenated pyrazoles of the formula **[V]** into compounds of the formula **[IV]**.

Moreover, these synthesis methods can also be used for the conversion of the mercaptopyrazoles of the formula **[XXI]** into compounds of the formula **[I-d]** and **[I-b]**.

Likewise, these synthesis methods can also be used for the conversion of the aminopyrazoles of the formula **[XLII]** into compounds of the formula **[I-o]** as shown in scheme 8

Compounds of the type **[VII]**, can be produced e.g. by known literature methods (EP1119567, J. Chem. Res. Miniprint; 1996, 3, 785-794 and EP1206474) from commercial ß-ketoesters or ketothioesters by reaction with hydrazine hydrate.

The compounds of the formula **[VIII]** and **[XXIII]** required for the reaction are commercially available or can be produced by literature methods (R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd Edition, **1999**, Wiley-VCH, p. 690 ff. and literature cited therein)

One method for the production of suitable compounds of the formula **[VIII]** and **[XXIII]** is for example the reaction of alcohols with methanesulphonyl chloride and triethylamine (*Org. Lett.* **2008**, 10, 4425-4428) or by Appel reaction with triphenylphosphine and CCl_4 (e.g. described in *Tetrahedron* **2008**, 64, 7247-7251).

Depending on the chemical structure of the substrates of the general formula **[VIII]** and **[XXIII]**, certain preferred combinations in the selection of a suitable solvent and a suitable base can be found.

In the case of an alkylation reaction with substrates of the formula **[VIII]** and **[XXIII]** all usual solvents inert under the reaction conditions, such as for example cyclic and acyclic ethers (e.g. diethyl ether, tetrahydrofuran, dioxan), aromatic hydrocarbons (e.g. benzene, toluene, xylene), halogenated hydrocarbons (e.g. dichloromethane, chloroform, carbon tetrachloride), halogenated aromatic hydrocarbons (e.g. chlorobenzene, dichlorobenzene), nitriles (e.g. acetonitrile), carboxylic acid esters (e.g. ethyl acetate), amides (e.g. N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide), dimethyl sulphoxide or 1,3-dimethyl-2-imidazolinone, can be used or the reaction can be effected in mixtures of two or more of these solvents.

The preferred solvents are dimethylformamide and acetonitrile.

Bases which can be used for this reaction are for example lithium hexamethyldisilazide (LiHMDS), potassium carbonate, caesium carbonate and sodium hydride. The preferred base is sodium hydride. As a rule at least 1 equivalent of base is used.

The reaction is normally effected at temperatures of 0°C – 100°C and preferably at 20°C – 30°C, but it can also be effected at the reflux temperature of the reaction mixture. The reaction time varies depending on the scale of the reaction and the reaction temperature, but generally lies between a few minutes and 48 hours.

After completion of the reaction, the compounds **[VI]**, **[IV]**, **[I-d]** or **[I-b]** are separated from the reaction mixture by one of the usual separation techniques. Depending on the nature of the substrate of the formula **[VIII]** and **[XXIII]** used and the reaction conditions, the compounds of the formula **[VI]** and **[IV]**, can be obtained as pure regioisomers or as a mixture of both possible regioisomers (wherein the group Q is attached to the 4-C atom of the pyrazole rather than the nitrogen atom). In the event that mixtures of regioisomers are obtained, these can be purified by physical methods (such as for example crystallization or chromatography methods) or can optionally also be used in the next step without prior purification.

Step (V2)

One possibility for the synthesis of compounds of the formula **[V]** is shown in Scheme 1.

The halogenated pyrazoles of the formula **[V]** can be produced by literature methods. One method for the production of suitable halogenated pyrazoles is for example the bromination of corresponding pyrazoles **[VII]** (e.g. described in *Heterocycles* **1984**, *22*, 11, 2523-2527 and WO 2010/68242) by reaction with bromine in halogenated solvents (dichloromethane or chloroform). The reaction can be performed at temperatures between room temperature and refluxing temperature of the solvent.

In analogy, intermediates of the formula **[VI]** can be converted into compounds of the formula **[IV]**.

Moreover, these synthesis methods can also be used for the conversion of the pyrazoles of the formula **[XXXV]** into compounds of the formula **[XXXVI]** as shown in scheme 7.

Likewise, these synthesis methods can also be used for the conversion of the pyrazolopyrimidines of the formula **[XXXVIII]** into compounds of the formula **[XXXVII]** as shown in scheme 7.

Step (V3)

One possibility for the synthesis of compounds of the formula **[III]** is shown in Scheme 1.

Compounds of the formula **[III]** can be produced by described methods e.g. via reaction of the halopyrazoles **[IV]** with boronic acid esters such as for example bispinacolatodiboron (4,4,4',4',5,5,5',5'-

octamethyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolane) in the presence of a catalyst such as for example 1,1'-bis(diphenyl-phosphino)ferrocene-palladium(II) dichloride in the presence of a base and a suitable solvent (see US 0,018,156 A, WO 2007/024843 or EP-A 1 382 603).

As the solvent, all common solvents inert under the reaction conditions, such as for example sulphoxides (e.g. dimethyl sulphoxide), cyclic ethers (e.g. dioxan) and amides (e.g. N,N-dimethylformamide) can be used and the reaction can be effected in mixtures of two or more of these solvents. The preferred solvents are dimethyl sulphoxide and dioxan.

The reaction will normally be effected at temperatures of 80°C – 120°C, and the preferred reaction temperature is about 85°C – 90°C. The reaction time varies depending on the scale of the reaction and the reaction temperature, but generally lies between one hour and 16 hours.

Other synthetic methods described in the literature can likewise be used for the production of the compounds of the formula **[III]**. For example compounds of the formula **[III]** can be produced by metallation of the halogenated pyrazoles **[IV]** with bases such as for example n-butyllithium and reaction with boronic acid esters such as for example trimethyl borate and subsequent reaction of the pyrazole-boronic acid obtained with pinacol (see e.g. *J. Het. Chem.* **2004**, 41, 931-940 or EP-A 1 382 603 and WO 2007/16392).

Step (V4)

A possibility for the synthesis of compounds of the formula **[I]** and **[XII]** is shown in Scheme 1.

Compounds of the formula **[I]** can be produced for example by coupling of the halogenated pyrazoles **[IV]** with metallated heterocycles of the formula **[IX-a]** (wherein Met^1 stands for a borate ester or boronic acid such as for example $B(OiPr)_3$, $B(OH)_2$) in the presence of a catalyst, a base, if necessary a ligand and a suitable solvent at suitable temperatures by known literature procedures (*Top. Curr. Chem.* **2002**, 219, 11; *Organomet. Chem.* **1999**, 28, 147 and literature cited therein, **2005**, 7, 21, 4753-4756). (Scheme 1)

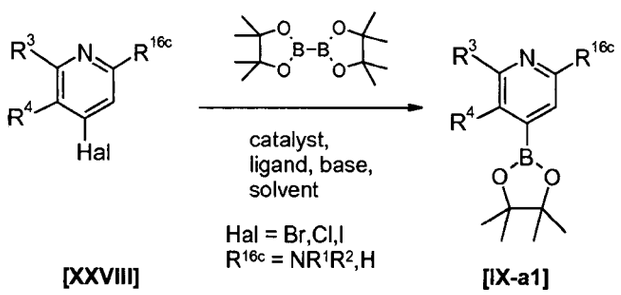
In analogy, the synthesis of the pyrazoles **[II]** from the compounds of the type **[IV]** described in Scheme 1 can be effected with this process.

Compounds of the formula **[I]** can also be produced for example by coupling of the halopyrazoles **[IV]** with metallated heterocycles of the formula **[IX-a]** (wherein Met^1 stands for a tin-compound such as for example $Sn(n\text{-}Bu)_3$) in the presence of a catalyst, if necessary an inorganic or organic halide salt, if necessary a ligand and a suitable solvent at suitable temperatures by known literature procedures (see *Synthesis* **1992**, 803-815).

Compounds of the formula **[IX-a1]** (wherein X^1 stands for C-H) are commercially available or can be produced by literature procedures. One method for the production of suitable haloheterocycles **[IX-a1]** is

the reaction of haloheterocycles of the formula **[XXVIII]** with bispinacolatodiboron in the presence of a catalyst (such as for example $Pd(OAc)_2$ or $PdCl_2(dppf)$), if necessary a ligand (such as for example 1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)-4,5-dihydroimidazolium chloride), a base (such as for example potassium acetate or sodium acetate) and a solvent (such as for example tetrahydrofuran or dimethyl sulphoxide) by methods described in the literature (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 5, 1277-1281 and WO 2011/042389) (Scheme 12).

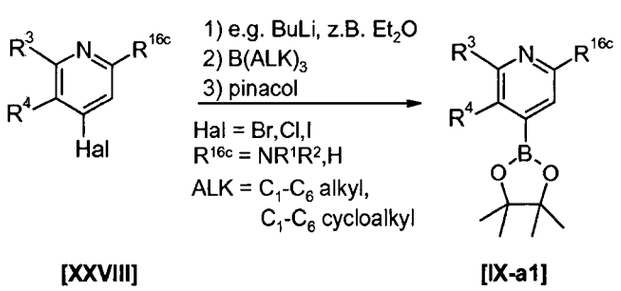
Scheme 12



[XXVIII] **[IX-a1]**

Alternatively, compounds of the formula **[IX-a1]** (wherein X^1 stands for C-H) can also be prepared by other known literature methods. One method for the production of suitable heterocycles **[IX-a1]** is the metallation of the halopyridine **[XXVIII]** with a base (such as for example n-butyllithium) in a solvent (such as for example diethyl ether or tetrahydrofuran) and subsequent reaction with a boronic acid ester (such as for example $B(i\text{-}PrO)_3$ or $B(OMe)_3$) and pinacol by known literature methods (*Synthesis* **2004**, 4, 469-483 and literature described therein) (Scheme 13).

Scheme 13



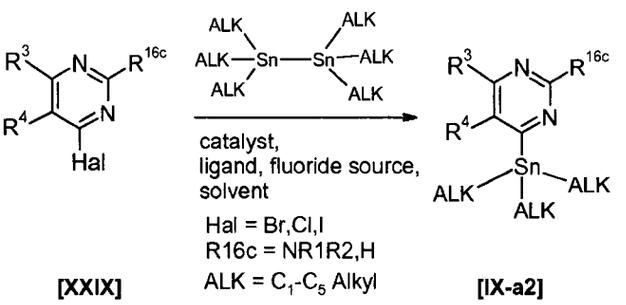
[XXVIII] **[IX-a1]**

In analogy, compounds of the type **[IX-b]** can be synthetised according to literature described methods (WO 2011/042389) by reaction of the respective haloheterocycle precursor (replacement of Met^2 by Cl, Br, I in **[IX-b]**) with bispinacolatodiboron in the presence of a catalyst.

Compounds of the formula **[IX-a2]** (wherein X^1 stands for N) are commercially available or can be produced by literature procedures. One method for the production of suitable haloheterocycles **[IX-a2]** is the reaction of haloheterocycles of the formula **[XXIX]** with hexaalkylditin compounds (such as for example 1,1,1,2,2,2-hexabutylditin) in the presence of a catalyst (such as for example bis(triphenylphosphine)palladium(II) acetate), if necessary a fluoride ion source (such as for example tetrabutylammonium fluoride) and a solvent (such as for example tetrahydrofuran or diethyl ether) by

methods described in the literature (WO 2003/095455 or WO 2007/104538) (Scheme 14).

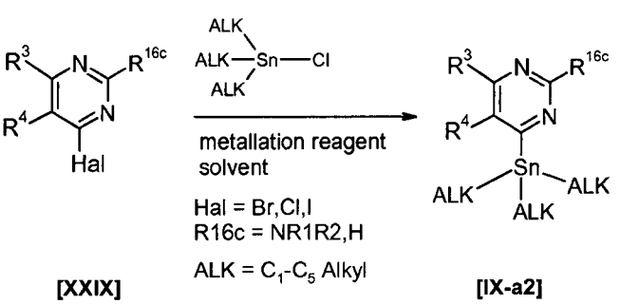
Scheme 14



[XXIX] [IX-a2]

Alternatively, compounds of the formula **[IX-a2]** (wherein X^1 stands for N) can also be prepared by other known literature methods. One method for the production of suitable haloheterocycles **[IX-a2]** is the metallation of the halopyridine **[XXIX]** using a metallation reagent (an alkyllithium compound such as for example n-butyllithium or a Grignard reagent such as for example isopropylmagnesium chloride) in a solvent (such as for example diethyl ether or tetrahydrofuran) and subsequent reaction with a trialkyltin halogen compound (such as for example Bu_3SnCl) by known literature methods (WO 2008/008747 or *Tetrahedron* **1994**, 275-284 and literature described therein) (Scheme 15).

Scheme 15



[XXIX] [IX-a2]

Compounds of the formula **[XXVIII]** and **[XXIX]** are commercially available or can be prepared for example by acylation of corresponding amine (in the case $R^{16} = -NH_2$) by known literature methods (e.g. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 543-548). Another method for the preparation of the compounds of the type **[XXVIII]** and **[XXIX]** consists in the halogenation of the corresponding hydroxyheterocycles analogously to the halogenation methods stated for the synthesis of the compounds **[X-a1]** and **[X-b2]**.

In the coupling of the halopyrazoles **[IV]** with metallated heterocycles of the formula **[IX-a]** (wherein Met stands for a borate ester or boronic acid such as for example $B(OiPr)_3$ or $B(OH)_2$), the selection of solvent, base, temperature, catalysts and added ligands if necessary can vary depending on the borate ester substrate used and comprises the possible variations described under step **(V5)** for the C-C coupling of compound of the formula **[III]** with substrates of the formula **[X-a]**.

In the coupling of the halopyrazoles **[IV]** with metallated heterocycles of the formula **[IX-a]** (wherein Met^1 stands for an alkyltin bearing group such as for example $Sn(Bu)_3$), the selection of a catalyst, if necessary

an inorganic or organic halide salt, if necessary a ligand and a suitable solvent at suitable temperatures can vary depending on the alkyltin substrate used.

As the solvent for the reaction of compounds of the formula **[IX-a]**, all usual solvents inert under the reaction conditions, such as for example cyclic and acyclic ethers (diethyl ether, dimethoxymethane, diethylene glycol dimethyl ether, tetrahydrofuran, dioxan, diisopropyl ether, tert-butyl methyl ether), aromatic hydrocarbons (e.g. benzene, toluene, xylene), amides (e.g. dimethylformamide, dimethyl-acetamide, N-methylpyrrolidone) and sulphoxides (e.g. dimethyl sulphoxide) can be used or the reaction can be performed in mixtures of two or more of these solvents. The preferred solvent is dimethylformamide.

Halide salts for the reaction of compounds of the formula **[IX-a]** which are preferably used in the process according to the invention are for example copper halides (e.g. CuBr or CuI), caesium halides (CsF) and tetraalkylammonium halides (TBAF).

The halide salts are preferably used in the process according to the invention in a proportion of 1 to 400 mol.%, based on the organic tin compound. However, mixtures of the halide salts can also be used in proportions of 1-400 mol.%. The addition of a mixture of copper iodide and caesium fluoride in proportions of 1- 200 mol.% is particularly preferable.

As catalysts for the reaction of compounds of the formula **[IX-a]** with halogenated pyrazoles of the formula **[IV]** the same catalysts can be used as are described below for the production of the compounds of the formula **[I]**, by reaction of the compounds of the formula **[III]** and **[X-a]** described for step V5.

The quantity of catalyst, based on the heteroaromatics **[IX-a]** bearing the leaving group Met^1, is preferably 0.001 to 0.5 mol.% and particularly preferably 0.01 to 0.2 mol.%.

The catalyst can contain phosphorus-containing or arsenic-containing ligands or phosphorus-containing or arsenic-containing ligands can be added separately to the reaction mixture. As phosphorus-containing ligands, preferably tri-n-alkylphosphanes, triarylphosphanes, dialkylaryl-phosphanes, alkyldiarylphosphanes and/or heteroarylphosphanes, such as tripyridylphosphane and trifurylphosphane, wherein the three substituents on the phosphorus can be the same or different, can be chiral or achiral and wherein one or more substituents can link the phosphorus groups of several phosphanes, wherein one part of this linkage can also be a metal atom, are suitable. Particularly preferable are phosphanes such as triphenylphosphane, tri-tert-butylphosphane and tricyclohexyl-phosphane. As arsenic-containing ligands, for example tri-n-alkylarsanes and triarylarsanes, wherein the three substituents on the arsenic can be the same or different, are suitable.

The total concentration of ligands, based on the heteroaromatics **[IX-a]** bearing the leaving group Met^1, is preferably up to 1 mol.%, particularly preferably 0.01 to 0.5 mol.%.

To effect the process according to the invention, advantageously the educts, the solvent, the base, the halide salt, the catalyst and if necessary the ligand are thoroughly mixed and reacted preferably at a temperature of 0°C– 200°C, particularly preferably at 60-150°C. The reaction time varies depending on the scale of the reaction and the reaction temperature, but generally lies between a few minutes and 48 hours. Other than as a one-pot reaction, the reaction can also be run such that the various reactants are metered in a controlled manner in the course of the reaction, whereby different metering variants are possible.

The processes according to the invention are in general performed under normal pressure. However it is also possible to operate under increased or reduced pressure. The reaction is in general performed using a blanket gas such as for example argon or nitrogen.

The molar reactant ratio of the halopyrazole **[IV]** to the organotin compound **[IX-a2]** is preferably 0.9 to 2.

After completion of the reaction, the catalyst arising as a solid is removed by filtration, the crude product freed from the solvent or solvents and then purified by methods known to those skilled in the art and appropriate for the particular product, e.g. by recrystallization, distillation, sublimation, zone melting, melt crystallization or chromatography.

Likewise, these synthesis methods can also be used for the conversion of the halopyrazolopyrimidines of the formula **[XXXVII]** into compounds of the formula **[I-i]** and **[XXXIX]** as shown in scheme 7.

Moreover, these synthesis methods can also be used for the conversion of the halopyrazolopyrimidines of the formula **[XXXVII]** into compounds of the formula **[II-a]** as shown in scheme 7.

Step (V5)

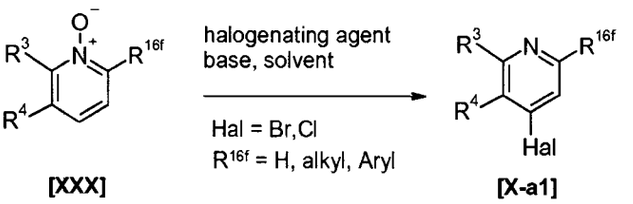
One possibility for the synthesis of compounds of the formula **[I]** and for the synthesis of compounds of the formula **[XII]** is shown in Scheme 1.

Compounds of the formula **[I]** can be produced for example by coupling of the pyrazoleboronic acids **[III]** with heterocycles of the formula **[X-a]** (wherein Z^2 represents a leaving group such as for example Cl or Br) in the presence of a catalyst, a base and a suitable solvent at suitable temperatures by known literature procedures (*Top. Curr. Chem.* **2002**, 219, 11; *Organomet. Chem.* **1999**, 28, 147 and literature cited therein).

In a similar manner, compounds of the formula **[XII]** can be produced by coupling of the pyrazoleboronic acids **[III]** with heterocycles of the formula **[X-a]**.

Compounds of the formula **[X-a]** (wherein X^1 stands for C-H) are commercially available or can be produced by literature procedures (Scheme 16). One method for the production of suitable haloheterocycles **[X-a1]** is the reaction of the pyridine N-oxides with halogenating agents (e.g. PCl_3, $POCl_3$, $SOCl_2$ or methanesulphonyl chloride) (see *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 7, 1934-1937).

Scheme 16

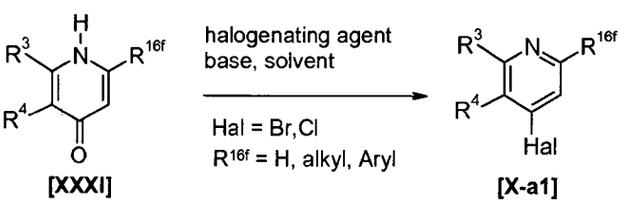


[XXX] [X-a1]

The pyridine N-oxides **[XXX]** are known or can be produced by oxidation of the corresponding pyridines (e.g. with H_2O_2, H_2O_2 + methyltrioxorhenium, m-chloroperoxybenzoic acid, dimethyl-dioxirane or H_2O_2 + manganese tetrakis(2,6-dichlorophenyl)porphyrin) by procedures described in the literature (*ARKIVOC* **2001** (i) 242-268 and references contained therein).

A further method for the production of suitable haloheterocycles **[X-a1]** is the reaction of the 4-hydroxypyridine compounds **[XXXI]** with halogenating agents (e.g. PCl_3, $POCl_3$) by known literature procedures (*Pol. J. Chem.* **1981**, 55, 4, 925 - 929) (Scheme 17).

Scheme 17

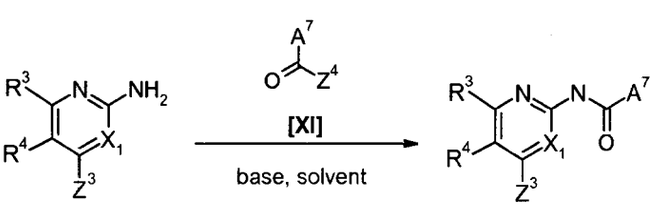


[XXXI] [X-a1]

The hydroxypyridines **[XXXI]** are known.

Alternatively, compounds of the formula **[X-a]** (wherein X^1 stands for C-H) are commercially available or can be produced by literature methods (Scheme 18). One method for the production of suitable haloheterocycles **[X-a-2]** is the reaction of aminoheterocycles of the formula **[XXXII]** with acid chlorides in the presence of a base and a solvent (*Synth. Commun.* **1997**, 27, 5, 861-870).

Scheme 18



[XXXII] [X-a-2]

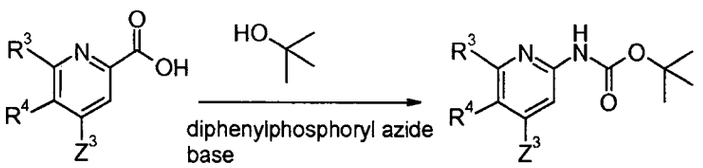
The aminoheterocycles **[XXXII]** (wherein X^1 stands for C-H) are known or can be produced by removal of the N–BOC protective group from compounds of the formula **[X-b-1]** by procedures described in the literature (*Aust. J. Chem.* **1982**, 35, 10, 2025-2034 and references contained therein).

The aminoheterocycles **[XXXII]** (wherein X^1 stands for N) are known or can be produced by halogenation

of the hydroxy compounds (Z^3= -OH) by procedures described in the literature (e.g. after *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 14, 4409-4424).

Compounds of the formula **[X-b]** (wherein X^1 stands for C-H) are commercially available or can be produced by literature methods (Scheme 19). One method for the production of suitable N-Boc-haloheterocycles **[X-b-1]** is the reaction of suitable acids (e.g. 4-bromo-picolinic acid) **[XXXIII]** with diphenylphosphoryl azide and tert-butanol (*Aust. J. Chem.* **1982**, 35, 2025-2034, *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 15, 2761-2768 or US 5,112,837 A).

Scheme 19

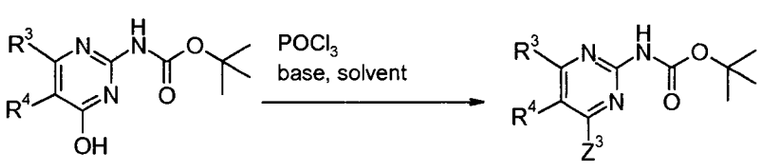


[XXXIII] **[X-b-1]**

The carboxylic acids **[XXXIII]** are known or can be produced from commercially available precursors by procedures described in the literature (see e.g. EP-A 1 650 194), for example from the commercially available pyridine-2-carboxylic acid by reaction with thionyl chloride in dimethylformamide. Alternatively, compounds of the general formula **[XXXIII]** can also be produced by oxidation of commercially available 4-halo-2-methyl-pyridine derivatives by known literature procedures (*Aust. J. Chem.* **1982**, 35, 2025-2034).

Compounds of the formula **[X-b]** (wherein X^1 stands for N) are commercially available or can be produced by literature methods (Scheme 20). One method for the production of suitable N-Boc-haloheterocycles **[X-b-2]** is the chlorination of the hydroxy compounds (e.g. (4-hydroxy-pyrimidin-2-yl)carbamate) with phosphorus oxychloride (*Chem. Pharm. Bull.* **2003**, 51, 8, 975-977).

Scheme 20



[XXXIV] **[X-b-2]**

The hydroxy compounds **[XXXIV]** are known or can be produced from commercially available precursors by procedures described in the literature (*Chem. Pharm. Bull.* **2003**, 51, 8, 975-977).

As the solvent for the synthesis of compounds of the formula **[I]** and **[XII]** all usual solvents inert under the reaction conditions, such as for example alcohols (e.g. methanol, ethanol, 1-propanol, 2-propanol, ethylene glycol, 1-butanol, 2-butanol, tert-butanol), cyclic and acyclic ethers (diethyl ether, dimethoxymethane, diethylene glycol dimethyl ether, tetrahydrofuran, dioxan, diisopropyl ether, tert-butyl methyl ether),

aromatic hydrocarbons (e.g. benzene, toluene, xylene), hydrocarbons (e.g. hexane, iso-hexane, heptane, cyclohexane), ketones (e.g. acetone, ethyl methyl ketone, iso-butyl methyl ketone), nitriles (e.g. acetonitrile, propionitrile, butyronitrile) and amides (e.g. dimethyl-formamide, dimethylacetamide, N-methylpyrrolidone) and water can be used or the reaction can be effected in mixtures of two or more of these solvents. The preferred solvent is dioxan.

Bases which are preferably used in the process according to the invention are alkali and alkaline earth metal hydroxides, alkali and alkaline earth metal carbonates, alkali metal hydrogen carbonates, alkali and alkaline earth metal acetates, alkali and alkaline earth metal alcoholates, and primary, secondary and tertiary amines. Preferred bases are alkali metal carbonates such as for example caesium carbonate, sodium carbonate and potassium carbonate.

In the process according to the invention, the base is preferably used in a proportion of 100 to 1000 mol.%, based on the aromatic boronic acid. The preferred proportion is 600 to 800 mol.%.

As catalysts, for example palladium metal, palladium compounds and/or nickel compounds can be used. The catalysts can also be applied onto a solid carrier, such as activated charcoal or aluminium oxide. Palladium catalysts wherein the palladium is present in the oxidation state (0) or (II), such as tetrakis(triphenylphosphine)-palladium, bis(triphenylphosphine)palladium dichloride, bis(diphenylphosphino)ferrocenepalladium dichloride, palladium ketonates, palladium acetylacetonates (such as for example palladium bisacetylacetonate), nitrilepalladium halides (such as for example bis-(benzonitrile)palladium dichloride, bis(acetonitrile)-palladium dichloride), palladium halides ($PdCl_2$, Na_2PdCl_4, Na_2PdCl_6), allylpalladium halides, palladium biscarboxylates (such as for example palladium-II acetate) and tetrachloropalladic acid are preferred. Particularly preferred catalysts are tetrakis(triphenylphosphine)-palladium, bis(triphenylphosphine)-palladium dichloride and bis-(diphenylphosphino)ferrocenepalladium dichloride. The palladium compound can also be generated in situ, such as for example palladium(II) acetate from palladium(II) chloride and sodium acetate.

The quantity of catalyst, based on the heteroaromatics **[X-a]** and **[X-b]** bearing the leaving group Z^2, is preferably 0.001 to 0.5 mol.% and particularly preferably 0.01 to 0.2 mol.%.

The catalyst can contain phosphorus-containing ligands or phosphorus-containing ligands can be added separately to the reaction mixture. Preferably suitable as phosphorus-containing ligands are tri-n-alkylphosphanes, triarylphosphanes, dialkylarylphosphanes, alkyldiarylphosphanes and/or heteroarylphosphanes, such as tripyridylphosphane and trifurylphosphane, wherein the three substituents on the phosphorus can be the same or different and wherein one or more substituents can link the phosphorus groups of several phosphanes, wherein one part of this linkage can also be a metal atom. Particularly preferable are phosphanes such as triphenylphosphane, tri-tert-butylphosphane and tricyclohexylphosphane.

The total concentration of phosphorus-containing ligands, based on the heteroaromatics **[X-a]** and **[X-b]** bearing the leaving group Z^3 is preferably up to 1 mol.%, particularly preferably 0.01 to 0.5 mol.%.

To effect the process according to the invention, expediently the educts, the solvent, the base, the catalyst and if appropriate the ligand are thoroughly mixed and reacted preferably at a temperature of 0°C – 200°C, particularly preferably at 100-170°C. The reaction time varies depending on the scale of the reaction and the reaction temperature, but generally lies between a few minutes and 48 hours. Other than as a one-pot reaction, the reaction can also be run such that the various reactants are metered in a controlled way in the course of the reaction, different metering variants being possible.

The molar reactant ratio of the heteroaromatic **[X-a]** and **[X-b]** to the organoboron compound **[III]** is preferably 0.9 to 1.5.

The processes according to the invention are generally performed under normal pressure. It is however also possible to operate under increased or reduced pressure. The reaction is generally performed with the use of a blanket gas such as for example argon or nitrogen. After completion of the reaction, the catalyst arising as a solid is removed by filtration, the crude product freed from the solvent or solvents and then purified by methods known to those skilled in the art and appropriate for the particular product, e.g. by recrystallization, distillation, sublimation, zone melting, melt crystallization or chromatography.

Step (V6)

One possibility for the synthesis of compounds of the formula **[I-a]** is shown in Scheme 1.

A compound with the general formula **[I-a]** can be synthesized, analogously to procedures described in the literature (see e.g. WO 2004/052880 and e.g. T.W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, **1999**, John Wiley & Sons, Inc.), by a coupling reaction of a compound with the corresponding general formula **[II]** with a substrate of the general formula **[XI]** (with Z^4 e.g. = Cl, Br, F or -OH) if necessary in the presence of an acid scavenger/base wherein the definitions of the residues R^3, R^4, R^6, Y, Q and X^1 in the above schemes correspond to the aforesaid definitions.

Acid halides **[XI]** (Z^4 = Cl) or the corresponding carboxylic acids **[XI]** (Z^4 = OH) are commercially available or preparable by processes described in the literature. In addition, a substrate with the general formula **[XI]**, with Z^4 = Cl, can be prepared from the corresponding acid (Z^4 = OH) by chlorination using known literature processes (R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd Edition, **1999**, Wiley-VCH, page 1929 ff. and literature cited therein).

As the solvent, all usual solvents inert under the reaction conditions, such as for example cyclic and acyclic ethers (e.g. diethyl ether, tetrahydrofuran, dioxan), aromatic hydro-carbons (e.g. benzene, toluene, xylene), halogenated hydrocarbons (e.g. dichloromethane, chloroform, carbon tetrachloride), halogenated aromatic hydrocarbons (e.g. chlorobenzene, dichlorobenzene) and nitriles (e.g. acetonitrile) can be used or the

reaction can be effected in mixtures of two or more of these solvents. The preferred solvents are tetrahydrofuran and dichloromethane.

At least one equivalent of an acid scavenger / a base (e.g. Hünig base, triethylamine or commercially available polymeric acid scavengers) relative to the starting material of the general formula **[II]** is used. If the starting material is a salt, at least two equivalents of the acid scavenger are needed.

The reaction is normally effected at temperatures of 0°C – 100°C and preferably at 20°C – 30°C, but it can also be effected at the reflux temperature of the reaction mixture. The reaction time varies depending on the scale of the reaction and the reaction temperature, but generally lies between a few minutes and 48 hours.

To effect the process **(V6)** according to the invention for the production of the compounds of the formula **[I-a]** in general 0.2 to 2 mol, preferably 0.5 to 0.9 mol, of amino derivative of the formula **[II]** is used per mol of the carboxylic acid halide of the formula **[XI]**. The workup is effected by evaporation of the volatile components under vacuum and treatment of the crude material with ammoniacal methanol solution (7 molar).

After completion of the reaction, the compounds **[I-a]** are separated from the reaction mixture by one of the usual separation techniques. If necessary, the compounds are purified by recrystallization, distillation or chromatography.

Alternatively, a compound of the formula **[I-a]** can also by synthesized from the corresponding compound of the formula **[II]** with a substrate of the formula **[XI]** with Z^4 = -OH in the presence of a coupling reagent analogously to procedures described in the literature (e.g. *Tetrahedron* **2005**, 61, 10827-10852, and references cited therein).

Suitable coupling reagents are for example peptide coupling reagents (for example, N-(3-dimethyl-aminopropyl)-N'-ethyl-carbodiimide mixed with 4-dimethylamino-pyridine, N-(3-dimethylamino-propyl)-N'-ethyl-carbodiimide mixed with 1-hydroxy-benzotriazole, bromo-tripyrrolidino-phosphonium hexafluorophosphate, O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate, etc.).

If necessary, a base, such as for example triethylamine or Hünig base can be used in the reaction.

As the solvent, all usual solvents inert under the reaction conditions, such as for example alcohols (e.g. methanol, ethanol, propanol), cyclic and acyclic ethers (e.g. diethyl ether, tetrahydrofuran, dioxan), aromatic hydrocarbons (e.g. benzene, toluene, xylene), halogenated hydrocarbons (e.g. dichloromethane, chloroform, carbon tetrachloride), halogenated aromatic hydrocarbons (e.g. chlorobenzene, dichlorobenzene), nitriles (e.g. acetonitrile) and amides (e.g. N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide) can be used or the reaction can be performed in mixtures of two or more of these

solvents. The preferred solvent is dichloromethane.

The reaction is normally performed at temperatures of 0°C – 100°C and preferably at 0°C – 30°C, but it can also be performed at the reflux temperature of the reaction mixture. The reaction time varies depending on the scale of the reaction and the reaction temperature, but generally lies between a few minutes and 48 hours.

After completion of the reaction, the compounds **[I-a]** are separated from the reaction mixture by one of the usual separation techniques. If necessary, the compounds are purified by recrystallization, distillation or chromatography.

Likewise, these synthesis methods can also be used for the conversion of the pyrazolopyrimidines of the formula **[II-a]** into compounds of the formula **[I-l]** as shown in scheme 7.

Moreover, these synthesis methods can also be used for the conversion of the substrates of the formula **[I-j]** and **[XL]** into compounds of the formula **[I-k]** and **[XLI]** respectively, as shown in scheme 7.

Step (V7)

One possibility for the synthesis of compounds of the formula **[XIV]** is shown in Scheme 2.

Compounds of the general formula **[XIV]** (where Z^5 stands for Oalkyl and Y stands for Oxygen) may be obtained, according to known literature methods (US3950381 and US4613610) by reacting a compound of general formula **[XIII]** with a carbonic acid dialkylester such as diethylcarbonate in the presence of a base (e.g. sodium hydride or potassium tert. butanolate). A solvent is used optionally. Typical solvents include alcohols (e.g. ethanol), ethers (e.g. THF), amides (DMF or NMP) and aromatic hydrocarbons (e.g. toluene, benzene), or mixtures of the respective solvents can be applied. The reaction temperature can be varied from room temperature to the boiling point of the reaction mixture. The reaction time varies depending on the scale of the reaction and the reaction temperature, but is generally between a couple of minutes and 48 hours.

In an analogous manner, the β-oxodithioesters of the general formual **[XIV]** (where Z^5 stands for Salkyl and Y stands for Sulfur) can be obtained, according to known literature methods (*Tetrahedron Letters* **2007**, 48, 8376–8378) by condensation of the ketone **[XIII]** with (S,S)-dimethyl trithiocarbonate.

After the reaction has ended, compounds **[XIV]** are removed from the reaction mixture using one of the customary separation techniques. If required, the compounds are purified by recrystallisation, distillation or chromatography, or they can, if appropriate, also be used for the next step without prior purification.

Compounds of the general formula **[XIII]** are commercially available or can be synthetised according to known synthesis methods (Jerry March *Advanced Organic Chemistry*, 4th edition Wiley, **1991**, page 539ff

and ref therein).

Step (V8)

One possibility for the synthesis of compounds of the formula **[VII]** is shown in Scheme 2.

Compounds of the general formula **[VII]** may be obtained, according to known literature methods (EP1119567, *Heterocyclic Communications* **2006**, 12, 3-4, 225 – 228 and *J. Chem. Res.* Miniprint, **1996**, 3, 785 – 794), by reacting a compound of general formula **[XIV]** with hydrazine or a hydrated form thereof. Inert solvent such as cyclic or acyclic ethers (e.g. diethyl ether, tetrahydrofuran, dioxane), alcohols (e.g. methanol or ethanol) can be used. The reaction can be carried out in mixtures of two or more of these solvents. A base e.g. triethylamine may be used if desired. The reaction temperature can be varied from 10°C to 50°C but room temperature is preferred. The reaction time varies depending on the scale of the reaction and the reaction temperature, but is generally between a couple of minutes and 48 hours. The reaction can be performed in a microwave apparatus (e.g. CEM Explorer) at elevated temperature, which may shorten the reaction time. After the reaction has ended, compounds **[VII]** are removed from the reaction mixture using one of the customary separation techniques. If required, the compounds are purified by recrystallisation, distillation or chromatography.

In an analogous manner can compounds of the general formula **[XXVII]** be obtained by reaction of the ketoester or ketothioester **[XIV]** with hydroxyhydrazines, according to known literature methods (*Tetrahedron* **1998**, 54, 32, 9393-9400).

The same procedure can be used for the synthesis of compounds of the general formula **[VII-a]** starting either from **[XVI]** or from **[XVIII]**, as well as for the conversion of dithietan compounds of the general formula **[XX]** into compound of the formula **[XXI]** (scheme 3), according to literature described methods (US6342608 and WO2010 / 070060).

Step (V9)

One possibility for the synthesis of dithietan compounds of the formula **[XVI]** is shown in Scheme 2.

Compounds of the general formula **[XVI]** may be obtained, according to known literature methods (*Chem. Ber.* **1985**, 118, 7, 2852-2857), by reacting a dithioacid of general formula **[XV]** with dibromomethane or diodomethane in a solvent (e.g. ethanol) and in the presence of a base (potassium hydroxide). The required dithioacids **[XV]** can be obtained by reaction of Methylketones **[XIII]** with carbon disulfide in the presence of a base (e.g. sodium hydride or potassium tert. butoxide) and an inert solvent (e.g. dimethylformamide or benzene), according to known literature procedures (WO2009 / 135944 and *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 23, 3703-3706).

Step (V10)

One possibility for the synthesis of compounds of the formula **[XVIII]** is shown in Scheme 2.

The dithioesters **[XVIII]** can be prepared by treating dithioketals **[XVII]** with a Lewis acid for example BF3*etherate in the presence of hydrogen sulfide e.g. as described in *Synthetic Communications* **1999**, 29, 5, 791 - 798.

Compounds of the general formula **[XVII]** can be synthetised according to known synthesis methods (e.g. in *Synlett* **2008**, 15, 2331-2333 and *Tetrahedron* **2010**, 66, 15, 2843-2854) by treatment of the methylketones **[XIII]** with carbon disulfide and methyl iodide in the presence of a base (e.g. potassium tert butoxide or sodium methanolate) and a solvent.(e.g. dimethylformamide, benzene or tetrahydrofurane or mixture thereof).

Step (V11)

One possibility for the synthesis of compounds of the formula **[XX]** is shown in Scheme 3.

Compounds of the general formula **[XX]** can be synthetised according to known synthesis methods (e. g. WO2010 / 070060 and US6342608) by treatment of the ketones **[XIX]** with carbon disulfide and dibromomethane in the presence of a base (e.g. potassium carbonate or potassium tert butoxide) and an inert solvent (dimethylsulfoxide or tetrahydrofurane).

Step (V12)

One possibility for the synthesis of compounds of the formula **[I-c]** is shown in Scheme 3.

Compounds of formula **[I-c]** can be prepared by treating the mercaptopyrazole of formula **[XXI]** with a halogenketone **[XXII]** under conditions used in state of the art methodology (e.g. in WO2010 / 070060) using a suitable solvent (e.g. tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, 1,2-dimethoxyethane, methanol, ethanol, isopropanol, acetonitrile, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, dimethylsulfoxide and the like), at temperatures ranging from 20°C to reflux and for a time ranging from 30 minutes to about 48 hours.

Step (V13)

One possibility for the synthesis of compounds of the formula **[I-e]** is shown in Scheme 3.

Compounds of the formula **[I-e]** can be obtained by oxidation of the mercaptopyrazoles **[I-b]** by known literature procedures (WO2010 / 070060 and US6103667) using a suitable oxidant (e.g. m-chloroperbenzoic acid, sodium metaperiodate on silica gel or hydrogen peroxide) and solvent (e.g. dichloromethane, 1,2-dichloro-ethane).

Step (V14)

One possibility for the synthesis of compounds of the formula **[I-f]** is shown in Scheme 3.

A compound of the formula **[I-c]** is dehydrated using conditions described in the literature (WO2010 / 070060 and R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd Edition, **1999**, Wiley-VCH, page 291 ff. and literature cited therein) and a compound of the formula **[I-f]** is obtained. For example, the elimination can be effected by the transformation of the hydroxy group into a leaving group using an activating reagent (e.g. trifluoroacetic anhydride, methanesulfonyl chloride, phosphooxychloride) and a base (e.g. pyridine, triethylamine, diisopropylethylamine).

Step (V15)

One possibility for the synthesis of compounds of the formula **[I-f]** is shown in Scheme 3.

A sulfoxide of the formula **[I-e]** may undergo Pummerer rearrengement following elimination, furnishing respectively a compound of the formula **[I-f]**, by using literature described methods (*Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 651-655 or *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, 38, 5, 1258-1265).

Step (V16)

One possibility for the synthesis of compounds of the formula **[XXIV-a]** is shown in Scheme 4.

A compound of the formula **[XII-a]** is oxidised into a compound of the formula **[XXIV]** by treatment with an oxidant (e.g. hydrogen peroxide, m-chloroperbenzoic acid) in a suitable solvent (e.g. dichloromethane, acetone, acetic acid, tetrahydrofuran) according to known literature methods (US6423713). The reaction can be performed at temperatures ranging from 0°C to reflux and for a time from 30min to about 48 hours.

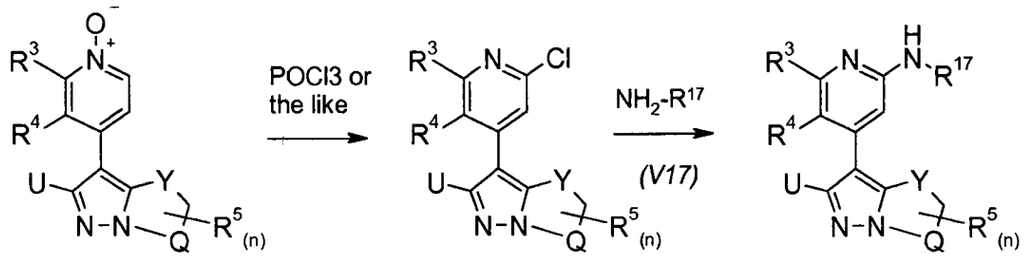
Step (V17)

One possibility for the synthesis of compounds of the formula **[XXV]** is shown in Scheme 4.

The N-oxide compounds of formula **[XXIV]** are converted into aminopyridines of formula **[XXV]** by treatment with a suitable electrophilic species (such as phosphorous oxychloride, tosyl anhydride, bromo-tris(1-pyrrolidinyl)phosphonium hexafluorophosphate) in the presence of or followed by the treatment with a suitable nucleophile R^{17}-NH_2 (e.g. tert-butylamine, allylamine, benzylamine) according to known literature methods (*Org. Lett.* **2010**, 12, 22, 5254-5257 or WO 2010/10154). A suitable base can optionally be used (e.g. diisopropylethylamine or triethylamine).

Alternatively, the intermediates from the activation (e.g. by $POCl_3$) such as **[XXVIII]** can be isolated and reacted with nucleophilic amines R^{17}-NH_2 in a separate reaction to compounds of the formula **[XXV]**, as described by literature methods (EP1402900 and US2010 / 168185). (scheme 15)

Scheme 15



[XXIV] [XXVIII] [XXV]

Step (V18)

A compound of formula **[XXV]**, in which R^{17} represents a suitable protecting group, can be transformed into a compound of the general formula **[II]** according to literature described methods (WO2010 / 10154 or US2010 / 168185) for instance by treatment with acids (trifluoroacetic acid, hydrobromic acid, hydrochloric acid). Alternatively the cleavage can be performed under reductive conditions (e.g. with ammonium formate using a catalysts as described in EP1787991 or with ethanol-water using Wilkinson Catalyst $Rh(PPh_3)_3Cl$ (as described in US2005 / 245530).

Step (V19)

An N-oxide of formula **[XXIV]** can be converted into a compound of formula **[I-g]** by using an activating reagent (such as oxalyl chloride) in the presence of a carboxamide **[XXVI]** as described in the literature (*Org. Lett.* **2006**, 8, 9, 1929-1932).

Step (V20)

Compounds of the general formula **[I-h]** in which R^{2b} stands for $C(O)OR^{7}$*, $C(O)SR^{7}$*, $C(S)OR^{7}$*, $C(O)R^{7}$* or $C(S)R^{7}$*(symmetrically or unsymmetrically bisacylated aminopyridines) can be produced directly by the aforesaid method (V6) from compounds of the general formula **[I-g]** (monoacylated aminopyridines), by reaction with acid halides of the formula **[XI]** (Z^4= e.g. Cl, F).

Step (V21)

Compounds of the formula **[VI-b]** can moreover be synthesized analogously to procedures described in the literature (Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1-28 and *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12 1357–1366), e.g. by cyclisation of hydroxy compounds of the type **[XXVII]** in the presence of a phosphane (e.g. triphenylphosphane) and an azodicarboxylate (e.g. diethyl azodicarboxylate) and a solvent (e.g. THF). Alternatively, this cyclisation can also be affected by treatment of the hydroxypyrazole compound under dehydratisation conditions (e.g. heating in the presence of phosphoric acid as described in *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12 1357–1366) or by activation (e.g. using Toluolsulfonyl chloride and a base as described in

Tetrahedron Lett. **2011**, 52, 16, 1949-1951).

Step (V22)

One possibility for the synthesis of compounds of the formula **[XXXVIII]** is shown in Scheme 7.

Compounds of the general formula **[XXXVIII]** may be obtained, according to known literature methods by reacting a compound of general formula **[XXXV]** with a substituted 1,1,3,3-tetraalkoxypropane (EP531901, WO2006128692) or a substituted propan-1,3-dione (WO201125951). The reaction is usually carried out in a solvent such as acetic acid. The reaction temperature can be varied from room temperature to the boiling point of the reaction mixture, but it is usually in the range 90-110°C. The reaction time varies depending on the scale of the reaction and the reaction temperature, but is generally between 1 and 48 hours.

Compounds of the type **[XXXV]**, required for the reaction are commercially available or can be produced by literature methods (WO200568473) from 3-oxo-3-arylpropanenitrile by reaction with hydrazine.

Likewise, these synthesis methods can also be used for the conversion of the halogenated pyrazoles of the formula **[XXXVI]** into compounds of the formula **[XXXVII]**.

Moreover, these synthesis methods can also be used for the conversion of the trisubstituted pyrazoles of the formula **[XLII]** into compounds of the formula **[I-p]** as shown in scheme 8.

After the reaction has ended, compounds **[XXXVIII]**, **[XXXVII]** and **[I-p]** are removed from the reaction mixture using one of the customary separation techniques. If required, the compounds are purified by recrystallisation, distillation or chromatography, or they can, if appropriate, also be used for the next step without prior purification.

Step (V23)

One possibility for the synthesis of compounds of the formula **[I-j]** is shown in Scheme 7.

Compounds of the formula **[I-j]** can be obtained by reduction of the pyrazolopyrimidine of general formula **[I-i]** by known literature procedures (WO200638734, EP531901, Bioorganic and Medicinal Chemistry, **2010** , 18, 8501). Reduction is carried out in a conventional manner, including chemical reduction and catalytic reduction.

Suitable reducting agents to be used in chemical reduction are hydrides (e.g. sodium borohydride, lithium borohydride, diborane, sodium cyanoborohydride, lithium aluminium hydride) or a combination of a metal (e.g. tin, zinc, iron) or metallic compound (e.g. chromium acetate) and an organic or inorganic acid (e.g. acetic acid, formic acif, hydrochloric acid, trifluoroacetic acid).

Suitable catalyst to be used in catalytic reduction are conventionnal ones such as palladium catalysts (e.g.palladium on carbon, palladium oxide, palladium black), nickel catalysts (e.g. Raney Nickel), platinum catalysts (e.g. platinum oxide) and the likes.

The reaction is usually carried out in a solvent such as alcohol (e.g. ethanol, methanol), tetrahydrofurane, N,N-dimethylformamide, a mixture thereof or any other solvent that does not adversely affect the reaction.

The reaction temperature can be varied from room temperature to the boiling point of the reaction mixture, but it is usually in the range 20-60°C. The reaction time varies depending on the scale of the reaction and the reaction temperature, but is generally between 1 and 48 hours.

Likewise, these synthesis methods can also be used for the conversion of the pyrazolopyrimidines of the formula **[XXXIX]** into compounds of the formula **[XL]**.

Moreover, these synthesis methods can also be used for the conversion of the pyrazolopyrimidines of the formula **[II-a]** into compounds of the formula **[II-b]**.

Alternatively, these synthesis methods can also be used for the conversion of the pyrazolopyrimidines of the formula **[I-l]** into compounds of the formula **[I-m]**.

After the reaction has ended, compounds **[I-j]**, **[XL]**, **[II-b]** and **[I-m]** are removed from the reaction mixture using one of the customary separation techniques. If required, the compounds are purified by recrystallisation, distillation or chromatography, or they can, if appropriate, also be used for the next step without prior purification.

Step (V24)

One possibility for the synthesis of compounds of the formula **[I-k]** is shown in Scheme 7.

Compounds of the general formula **[I-k]** may be obtained by alkylation, acylation or by reaction with sulfonyl chloride, carbamoyl chloride, isocyanate of compounds of general formula **[I-j]**.

The alkylation can be performed with an alkylating agent of formula R^5-LG^1 (where LG^1 is a leaving group such as halogen, triflate, mesylate) in the presence of a base. Suitable for use as solvents are all customary solvents which are inert under the reaction conditions, such as cyclic and acyclic ethers (e.g. diethyl ether, tetrahydrofuran, dioxane), aromatic hydrocarbons (e.g. benzene, toluene, xylene), halogenated hydrocarbons (e.g. dichloromethane, chloroform, carbon tetrachloride), halogenated aromatic hydrocarbons (e.g. chlorobenzene, dichlorobenzene), amides (e.g. N,N-dimethylformamide) and nitriles e.g. acetonitrile) or the reaction can be carried out in mixtures of two or more of these solvents. The preferred solvents are N,N-dimethylformamide and acetonitrile.

At least one equivalent of base (e.g. cesium carbonate or sodium hydride) is employed, based on the

starting material of the general formula **[I-j]**.

The reaction temperature can be varied from room temperature to the boiling point of the reaction mixture. The reaction time varies depending on the scale of the reaction and the reaction temperature, but is generally between a couple of minutes and 48 hours.

The acylation is performed in the presence of an acylating agent such as $R^9C(O)Cl$ in the presence of an acid scavenger/base.
Suitable for use as solvents are all customary solvents which are inert under the reaction conditions, such as, for example, cyclic and acyclic ethers (e.g. diethyl ether, tetrahydrofuran, dioxane), aromatic hydrocarbons (e.g. benzene, toluene, xylene), halogenated hydrocarbons (e.g. dichloromethane, chloroform, carbon tetrachloride), halogenated aromatic hydrocarbons (e.g. chlorobenzene, dichlorobenzene) and nitriles (e.g. acetonitrile), or the reaction can be carried out in mixtures of two or more of these solvents. The preferred solvents are tetrahydrofuran and dichloromethane.

At least one equivalent of an acid scavenger / a base (e.g. Hünig base, triethylamine or commercially available polymeric acid scavengers) is employed, based on the starting material of the general formula **[I-j]**. If the starting material is a salt, at least two equivalents of the acid scavenger are required.

The reaction is usually carried out at temperatures of 0 °C – 100 °C and preferably at 20 °C – 30 °C, but it can also be carried out at the reflux temperature of the reaction mixture. The reaction time varies depending on the scale of the reaction and the reaction temperature, but is generally between a couple of minutes and 48 hours.

Alternatively the compound of general formula **[I-j]** can be subjected to a reactant of general formula LG-$C(O)NR^9R^{10}$, LG-$C(O)OR^9$, LG-$S(O)_2R^9$, LG-$S(O)_2NR^9R^{10}$, $R^9N=C=O$ or $R^9N=C=S$, where LG is a leaving group, in similar conditions as described above for the acetylation reaction to provide the compound of general formula **[I-k]**.

If R^5 contains a carbonyl function, it can be subjected to thionation in the presence of a thionating agent like for example sulphur (S), sulfhydric acid (H_2S), sodium sulfide (Na_2S), sodium hydrosulfide (NaHS), boron trisulfide (B_2S_3), bis (diethylaluminium) sulfide ($(AlEt_2)_2S$), ammonium sulfide ($(NH_4)_2S$), phosphorous pentasulfide (P_2S_5), Lawesson's reagent (2,4-bis(4-methoxyphenyl)-1,2,3,4-dithiadiphosphetane 2,4-disulfide) or a polymer-supported thionating reagent such as described in J.Chem.Soc. Perkin 1, (2001), 358.

Likewise, these synthesis methods can also be used for the conversion of the bicyclic pyrazoles of the formula **[XL]** into compounds of the formula **[XLI]**.

Moreover, these synthesis methods can also be used for the conversion of the bicyclic pyrazoles of the

formula **[I-t]** into compounds of the formula **[I-u]** as shown in scheme 10.

Alternatively, these synthesis methods can also be used for the conversion of the bicyclic pyrazoles of the formula **[L]** into compounds of the formula **[LI]** as shown in scheme 10.

After the reaction has ended, compounds **[I-k]**, **[I-u]**, **[XLI]** and **[LI]** are removed from the reaction mixture using one of the customary separation techniques. If required, the compounds are purified by recrystallisation, distillation or chromatography, or they can, if appropriate, also be used for the next step without prior purification.

Step (V25)

One possibility for the synthesis of compounds of the formula **[I-q]** is shown in Scheme 8.

Compounds of the general formula **[I-q]** may be obtained, according to known literature methods (e.g. as described in US5232939, WO2007129195) by alkylation of a compound of general formula **[XLII]** with a compound of formula **[XLIII]** in which Z^3 is a leaving group (e.g. chlorine, bromine, tosylate or mesylate) and subsequent cyclisation mediated by the deprotection of the ketone or aldehyde.

The alkylation is effected in the presence of a base, the nature of which is not critical. examples of suitable bases include hydrides (e.g. sodium hydride), carbonates (e.g. cesium, potassium or sodium carbonate) and organic bases (e.g. triethylamine).

Suitable for use as solvents are all customary solvents which are inert under the reaction conditions, such as, for example, aromatic hydrocarbons (e.g. toluene, xylene), halogenated hydrocarbons (e.g. dichloromethane, chloroform), amides (e.g. *N,N*-dimethylformamide) and nitriles (e.g. acetonitrile), or the reaction can be carried out in mixtures of two or more of these solvents.

The reaction temperature can be varied from room temperature to the boiling point of the reaction mixture, but it is usually in the range 20-80°C. The reaction time varies depending on the scale of the reaction and the reaction temperature, but is generally between 1 and 48 hours.

After the reaction has ended, the intermediate aminopyrazole is removed from the reaction mixture using one of the customary separation techniques. If required, the compound is purified by recrystallisation, distillation or chromatography, or they can, if appropriate, also be used for the next step without prior purification.

Compound of formula **[XLIII]** in which Z^3 is a leaving group are commercially available or can be produced by literature methods for example by reaction of a alkylvinylether with a brominating agent and an alcohol (as described in Tetrahedron Letters, 1972, 4055; US2433890).

The subsequent ring closure reaction may be effected by adding at least a catalytic amount of a suitable

acid like for example an organic sulfonic acid (e.g. p-toluenesulfonic acid) or a mineral acid (e.g. hydrochloric acid or sulfuric acid), but is generally performed withhydrochloric acid in dioxane.The amount of acid may vary widely from a catalytic amount up to a large excess.

Suitable for use as solvents are all customary solvents which are inert under the reaction conditions, such as, for example, aromatic hydrocarbons (e.g. toluene, xylene), alcohols (e.g. ethanol, methanol), ethers (e.g. dioxane, tetrahydrofurane) or the reaction can be carried out in mixtures of two or more of these solvents.

The reaction temperature can be varied from room temperature to the boiling point of the reaction mixture. The reaction time varies depending on the scale of the reaction and the reaction temperature, but is generally between 1 and 48 hours.

After the reaction has ended, compounds **[I-q]** are removed from the reaction mixture using one of the customary separation techniques. If required, the compounds are purified by recrystallisation, distillation or chromatography, or they can, if appropriate, also be used for the next step without prior purification.

Compounds of the type **[XLII]**, required for the reaction can be prepared for example from ketone **[XIX]** as described in scheme 9.

Step (V26)

One possibility for the synthesis of compounds of the formula **[I-r]** is shown in Scheme 8.

Compounds of the general formula **[I-r]** may be obtained, according to known literature methods (e.g. as described in WO2002072576, WO2007129195) by alkylation of a compound of general formula **[XLII]** with a compound of formula **[XLIV]** in which Z^3 is a leaving group (e.g. chlorine, bromine, tosylate or mesylate) and subsequent cyclisation.

The alkylation is effected in the presence of a base, the nature of which is not critical. Exemples of suitable bases include hydrides (e.g. sodium hydride), carbonates (e.g. cesium, potassium or sodium carbonate) and organic bases (e.g. triethylamine).

Suitable for use as solvents are all customary solvents which are inert under the reaction conditions, such as, for example, aromatic hydrocarbons (e.g. toluene, xylene), halogenated hydrocarbons (e.g. dichloromethane, chloroform), amides (e.g. *N,N*-dimethylformamide) and nitriles (e.g. acetonitrile), or the reaction can be carried out in mixtures of two or more of these solvents.

The reaction temperature can be varied from room temperature to the boiling point of the reaction mixture, but it is usually in the range 20-80°C. The reaction time varies depending on the scale of the reaction and the reaction temperature, but is generally between 1 and 48 hours.

After the reaction has ended, the intermediate aminopyrazole is removed from the reaction mixture using

one of the customary separation techniques. If required, the compound is purified by recrystallisation, distillation or chromatography, or they can, if appropriate, also be used for the next step without prior purification.

Compound of formula **[XLIV]** in which Z^3 is a leaving group are commercially available or can be produced by literature methods, for example by esterification of the corresponding carboxylic acid (as described in European Journal of Organic Chemistry, 1999, 11, 2909).

The subsequent ring closure reaction may be effected using a base like for example sodium ethylate in ethanol (as describes in EP531901).

Alternatively, the cyclisation can be performed by using a coupling agent (like for example 2-(1H-7-Azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyl uronium hexafluorophosphate) in the presence of a base (such as for example Hünig base) in a solvent (such as for example N,N-dimethylformamide) on the aminoacid obtained by saponification of the ester intermediate as described in WO2007129195.

After the reaction has ended, compounds **[I-r]** are removed from the reaction mixture using one of the customary separation techniques. If required, the compounds are purified by recrystallisation, distillation or chromatography, or they can, if appropriate, also be used for the next step without prior purification.

Step (V27)

One possibility for the synthesis of compounds of the formula **[I-r]** is shown in Scheme 8.

Compounds of the formula **[I-s]** can be obtained by reduction of the substrates of general formula **[I-r]** by known literature procedures (US5356897, US5173485, Journal of Organic Chemistry, 1984, 49, 1964).

Suitable reducting agents to be used in chemical reduction are for example hydrides (e.g. sodium borohydride, lithium borohydride, diborane, sodium cyanoborohydride, lithium aluminium hydride).

The reaction is usually carried out in a solvent such as alcohol (e.g. ethanol, methanol), tetrahydrofurane, diethylether, a mixture thereof or any other solvent that does not adversely affect the reaction.

The reaction temperature can be varied from room temperature to the boiling point of the reaction mixture. The reaction time varies depending on the scale of the reaction and the reaction temperature, but is generally between 1 and 48 hours.

After the reaction has ended, compounds **[I-r]** are removed from the reaction mixture using one of the customary separation techniques. If required, the compounds are purified by recrystallisation, distillation or chromatography, or they can, if appropriate, also be used for the next step without prior purification.

Step (V28)

One possibility for the synthesis of compounds of the formula **[XLVI]** is shown in Scheme 9.

The bromoketones of the formula **[XLVI]** can be produced by literature methods. One method is for example the bromination of corresponding ketones **[XIX]** (e.g. described in EP1140916, WO20066137658, WO2005105814) by reaction with a brominating agent (like bromine or *N*-bromosuccinimide) in acetic acid, halogenated solvents (dichloromethane or chloroform) or N,N-dimethylformamide. The reaction can be performed at temperatures between room temperature and refluxing temperature of the solvent.

Step (V29)

One possibility for the synthesis of compounds of the formula **[XLII]** is shown in Scheme 9.

The aminopyrazole of the formula **[XLII]** can be obtained (e.g. as described in WO200638734, WO200726950, Tetrahedron, 2009, 65, 3292) by reaction of haloketone of the formula **[XLVI]** with a thiosemicarbazide of the formula **[XLV]** in a solvent such as ethanol followed by treatment of the intermediate 2,3-dihydro-6H-1,3,4-thiazine by for example aqueous hydrobromic acid. The reaction can be performed at temperatures between room temperature and refluxing temperature of the solvent. The reaction time varies depending on the scale of the reaction and the reaction temperature, but is generally between 1 and 48 hours.

Compounds of the type **[XLV]**, required for the reaction are commercially available or can be produced by literature methods (Can. J. Chem., 1968, 45, 1865; Chem. Ber., 1894, 27, 623) from isothiocyanates and hydrazine.

Step (V30)

One possibility for the synthesis of compounds of the formula **[XLVII]** is shown in Scheme 9.

Compounds of the general formula **[XLVII]** can be prepared according to known procedure (EP531901,WO2007129195) for example using compounds of general formula **[XIX]** and react it with *N,N*-dimethylformamide dimethyl acetal and subsequently with hydroxylamine.

Step (V31)

One possibility for the synthesis of compounds of the formula **[XLVIII]** is shown in Scheme 9.

Compounds of the general formula **[XLVIII]** can be prepared according to known procedure (EP531901) for example by subjecting isoxazoles of general formula **[XLVII]** to cleavage of O-N bond. This reaction can be carried out by using a base like for example sodium hydroxyde 1M in water.

Step (V32)

One possibility for the synthesis of compounds of the formula **[XXXV-a]** is shown in Scheme 9.

Compounds of the general formula **[XLIX]** can be prepared according to known procedure (EP531901) for example by subjecting alpha-cyanoketone of general formula **[XLVIII]** to halogenation reaction followed by a cyclisation of the halointermediate using hydrazine hydrate.

The halogenation is carried out using a conventional halogenating agent such as halogen (e.g. chlorine, bromine), phosphorus trihalide (e.g. phosphorus trichloride, phosphorus tribromide), phosphorus pentahalide (e.g. phosphorus pentachloride), thionyl halide (e.g. thionyl chloride), oxalyl halide (e.g. oxalyl chloride) and the like. The reaction can be carried out in a solvent such as dichloromethane, tetrahydrofurane or any other solvent that does not adversely affect the reaction. The reaction temperature can be varied from room temperature to the boiling point of the reaction mixture. The reaction time varies depending on the scale of the reaction and the reaction temperature, but is generally between 1 and 48 hours.

After evaporation of the solvent, the intermediate is then condensed with hydrazine hydrate. The reaction can be carried out in a solvent such as ethanol or any other solvent that does not adversely affect the reaction. The reaction temperature can be varied from room temperature to the boiling point of the reaction mixture. The reaction time varies depending on the scale of the reaction and the reaction temperature, but is generally between 1 and 48 hours.

After the reaction has ended, compounds **[XLIX]** are removed from the reaction mixture using one of the customary separation techniques. If required, the compounds are purified by recrystallisation, distillation or chromatography, or they can, if appropriate, also be used for the next step without prior purification.

Step (V33)

One possibility for the synthesis of compounds of the formula **[XLII]** is shown in Scheme 9.

Compounds of the general formula **[XLII]** where R^5 = alkyl can be prepared for example by reductive amination (e.g. as described in WO2010127975, WO2006127595) with a suitable aldehyde or ketone. The reaction is carried out using a suitable reducing agent such as sodium cyanoborohydride in a solvent such as methanol or dichloromethane. An acid like for example acetic acid can be added if necessary. The reaction temperature can be varied from room temperature to the boiling point of the reaction mixture. The reaction time varies depending on the scale of the reaction and the reaction temperature, but is generally between 1 and 48 hours.

After the reaction has ended, compounds **[XLII]** are removed from the reaction mixture using one of the customary separation techniques. If required, the compounds are purified by recrystallisation, distillation or chromatography, or they can, if appropriate, also be used for the next step without prior purification.

Step (V34)

One possibility for the synthesis of compounds of the formula **[I-v]** is shown in Scheme 11.

Compounds of formula **[I-v]** can be prepared from **[LII]**, where LG represents a leaving group by Buchwald amination or amidation reaction (Scheme 11). The reaction can be performed in the presence of a primary amide or amine, of a palladium (II) catalyst such as palladium diacetate, a ligand such as Xantphos, a base such as potassium or cesium carbonate in an aprotic solvent such as dioxane or THF under thermal or microwave conditions (see Org. Lett. 2001, 3 (21) 3417).
The reaction is usually carried out at temperatures of 20 °C – 140 °C and preferably at 60 °C – 100 °C. The reaction time varies depending on the scale of the reaction and the reaction temperature, but is generally between a couple of minutes and 48 hours. After the reaction has ended, the compounds **[I-v]** are removed from the reaction mixture using one of the customary separation techniques. If required, the compounds are purified by recrystallisation, distillation or chromatography.

Compounds of formula **[I-v]** may also be prepared by nucleophilic substitution which means by direct treatment of compounds of formula **[LII]**, where LG represents a leaving group such as chlorine with an amine of general formula HNR^1R^2 under thermal or microwave conditions, if appropriate in the presence of a solvent and if appropriate in the presence of a base.

Suitable for use as solvents are all customary solvents which are inert under the reaction conditions, such as cyclic and acyclic ethers (e.g. diethyl ether, tetrahydrofuran, dioxane), aromatic hydrocarbons (e.g. benzene, toluene, xylene), halogenated hydrocarbons (e.g. dichloromethane, chloroform, carbon tetrachloride), halogenated aromatic hydrocarbons (e.g. chlorobenzene, dichlorobenzene), amides (e.g. N,N-dimethylformamide) and nitriles (e.g. acetonitrile), or the reaction can be carried out in mixtures of two or more of these solvents. Preferrably the reaction can be performed without solvent.

The reaction is usually carried out at temperatures of 20 °C – 160 °C and preferably at 140 °C in the microwave oven. The reaction time varies depending on the scale of the reaction and the reaction temperature, but is generally between a couple of minutes and 48 hours.

After the reaction has ended, compound **[I-v]** is removed from the reaction mixture using one of the customary separation techniques. If required, the compounds are purified by recrystallisation, distillation or chromatography.

For compounds where X1 = N and LG = SMe, it may be necessary to generate the sulfone using an oxidating agent like for example meta-chloroperbenzoic acid in a solvent like for example dichloromethane (see Tetrahedron Letters, 2009, 50, 1377-1380) to facilitate the nucleophilic substitution.

For compounds where X1 = CH and LG = Cl, it may be nessary to generate the N-oxide using an oxidating agent like for example meta-chloroperbenzoic acid in a solvent like for example dichloromethane (as described in WO 07/143597) to facilitate the nucleophilic substitution. Compound of the general formula

[I-v] would then be obtained after reduction of the N-oxide using a reducing agent like for example PCl_3 (see Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1996, 44, 103-14).

Step (V35)

One possibility for the synthesis of compounds of the formula **[VII-a]** is shown in Scheme 2.

Compounds of the formula **[VII-a]** can be prepared from hydroxypyrazoles of the formula **[VII]** (where Y^1 stands for oxygen) by sulfurisation according to known literature procedures (US2011/184188 and *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2009**, 19, 462-468) e.g. by reaction of the hydroxypyrazole with 2,4-bis(4-methoxyphenyl)-1,3-dithia-2,4-diphosphetane-2,4-disulfide (Lawson reagent). The reaction is typically carried out in a solvent (e.g. toluene, benzene) at increased temperatures (e.g. 60°C to reflux of the solvent).

Step (V36)

One possibility for the synthesis of compounds of the formula **[LIII]** is shown in Scheme 12.

Compounds of formula **[LIII]** can be prepared by treating the mercaptopyrazole of formula **[VII]** with a halogenketone **[XXII]** under conditions used in state of the art methodology (e.g. EP1206474) using a suitable solvent (e.g. tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, 1,2-dimethoxyethane, methanol, ethanol, isopropanol, acetonitrile, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, dimethylsulfoxide and the like) and a base (e.g. potassium carbonate and the like), at temperatures ranging from 20°C to reflux and for a time ranging from 30 minutes to about 48 hours.

Likewise, this synthesis methods can also be used for the conversion of the pyrazoles of the formula **[VII]** into compounds of the formula **[LV]**.

Step (V37)

One possibility for the synthesis of compounds of the formula **[VI-a]** is shown in Scheme 12.Compounds of the formula **[VI-a]** can be prepared from pyrazoles of the formula **[LIII]** (where Y^1 stands for O, S) by cyclisation according to known literature procedures (e.g. EP1206474). The reaction is typically carried out in a solvent (e.g. toluene, benzene) at increased temperatures (e.g. 60°C to reflux of the solvent) in the presence of an activating reagent (e.g. acetic acid, p-toluenesulfonic acid).

Likewise, this synthesis methods can also be used for the synthesis of the intermediates of the formula **[VI-a]** from compounds of the formula **[LV]**.

In the field of veterinary medicine the compounds according to the invention are suitable, with favourable warm blood toxicity, for controlling parasitic protozoa which occur in animal breeding and animal husbandry in livestock, breeding, zoo, laboratory, experimental and domestic animals. They are active

against all or specific stages of development of the protozoa.

Agricultural livestock are, for example mammals, such as, sheep, goats, horses, donkeys, camels, buffaloes, rabbits, and in particular cattle and pigs; or poultry such as turkeys, ducks, geese, and in particular chickens, and as the case may be insects such as bees.

Domestic animals are for example mammals, such as hamsters, guinea pigs, rats, mice or in particular dogs, cats; or cage birds.

According to a preferred embodiment mammals the compounds according to the invention are administered to birds.

According to another preferred embodiment the compounds according to the invention are administered to birds.

By controlling the parasitic protozoa it is intended to reduce or prevent illness, cases of deaths and performance reductions (in the case of meat, milk, wool, hides, eggs, honey and the like), so that more economical and simpler animal keeping is made possible by the use of the active compounds according to the invention.

The term "controlling" as used herein with regard to the animal health field, means that the active compounds are effective in reducing the incidence of the respective parasite in an animal infected with such parasites to innocuous levels. More specifically, "controlling", as used herein, means that the active compound is effective in killing the respective parasite, inhibiting its growth, or inhibiting its proliferation.

In the veterinary field and in animal keeping, the administration of the active compounds according to the invention is carried out in the known manner directly or enterally, parenterally, dermally or nasally in the form of suitable preparations. Enteral administration of the active compounds takes place, for example, orally in the form of powders, suppositories, tablets, capsules, pastes, drinks, granules, drenches, boli, medicated feed or drinking water. Dermal administration takes place, for example, in the form of dipping, spraying, bathing, washing, pouring on and spotting on, and dusting. Parenteral administration takes place, for example, in the form of injection (intramuscular, subcutaneous, intravenous, intraperitoneal) or by means of implants. Administration can be carried out prophylactically or therapeutically.

The following parasitic protozoa may be mentioned by way of example and by way of preference - but without any limitation:

Mastigophora (Flagellata), such as, for example, Trypanosomatidae, for example, Trypanosoma b. brucei, T.b. gambiense, T.b. rhodesiense, T. congolense, T. cruzi, T. evansi, T. equinum, T. lewisi, T. percae, T. simiae, T. vivax, Leishmania brasiliensis, L. donovani, L. tropica, such as, for example, Trichomonadidae, for example, Giardia lamblia, G. canis.

Sarcomastigophora (Rhizopoda), such as Entamoebidae, for example, Entamoeba histolytica, Hartmanellidae, for example, Acanthamoeba sp., Harmanella sp.

Apicomplexa (Sporozoa), such as Eimeridae, for example, Eimeria acervulina, E. adenoides, E. alabahmensis, E. anatis, E. anserina, E. arloingi, E. ashata, E. auburnensis, E. bovis, E. brunetti, E. canis, E. chinchillae, E. clupearum, E. columbae, E. contorta, E. crandalis, E. debliecki, E. dispersa, E. ellipsoidales, E. falciformis, E. faurei, E. flavescens, E. gallopavonis, E. hagani, E. intestinalis, E. iroquoina, E. irresidua, E. labbeana, E. leucarti, E. magna, E. maxima, E. media, E. meleagridis, E. meleagrimitis, E. mitis, E. necatrix, E. ninakohlyakimovae, E. ovis, E. parva, E. pavonis, E. perforans, E. phasani, E. piriformis, E. praecox, E. residua, E. scabra, E. spec., E. stiedai, E. suis, E. tenella, E. truncata, E. truttae, E. zuernii, Globidium spec., Isospora belli, I. canis, I. felis, I. ohioensis, I. rivolta, I. spec., I. suis, Cystisospora spec., Cryptosporidium spec., in particular C. parvum; such as Toxoplasmadidae, for example, Toxoplasma gondii, Hammondia heydornii, Neospora caninum, Besnoitia besnoitii; such as Sarcocystidae, for example, Sarcocystis bovicanis, S. bovihominis, S. ovicanis, S. ovifelis, S. neurona, S. spec., S. suihominis, such as Leucozoidae, for example, Leucozytozoon simondi, such as Plasmodiidae, for example, Plasmodium berghei, P. falciparum, P. malariae, P. ovale, P. vivax, P. spec., such as Piroplasmea, for example, Babesia argentina, B. bovis, B. canis, B. spec., Theileria parva, Theileria spec., such as Adeleina, for example, Hepatozoon canis, H. spec.

A further subject of the invention relates to the nonmedicinal use of the Heterocyclylpyri(mi)dinylpyrazole according to the invention or mixtures thereof for the control of undesired microorganisms and for the reduction of mycotoxins in plants and plant parts.

A further subject of the invention relates to an agent for the control of undesired microorganisms and for the reduction of mycotoxins in plants and plant parts, comprising at least one Heterocyclylpyri(mi)dinylpyrazole according to the present invention.

In addition, the invention relates to a method for the control of undesired microorganisms and for the reduction of mycotoxins in plants and plant parts, characterized in that the Heterocyclylpyri(mi)dinylpyrazoles according to the invention are applied onto the microorganisms and/or in their habitat.

The substances according to the invention have potent microbicidal activity and can be employed for controlling unwanted microorganisms, such as fungi and bacteria, in crop protection and in the protection of materials.

The present invention furthermore relates to a crop protection composition for controlling unwanted microorganisms, in particular unwanted fungi, which comprises the active compounds according to the invention. These are preferably fungicidal compositions which comprise agriculturally suitable auxiliaries,

solvents, carriers, surfactants or extenders.

Moreover, the invention relates to a method for controlling unwanted microorganisms, characterized in that the active compounds according to the invention are applied to the phytopathogenic fungi and/or their habitat.

According to the invention, a carrier is a natural or synthetic organic or inorganic substance with which the active compounds are mixed or bonded for better applicability, in particular for application to plants or plant parts or seed. The carrier, which may be solid or liquid, is generally inert and should be suitable for use in agriculture.

Suitable solid or liquid carriers are: for example ammonium salts and ground natural minerals, such as kaolins, clays, talc, chalk, quartz, attapulgite, montmorillonite or diatomaceous earth, and ground synthetic minerals, such as finely divided silica, alumina and natural or synthetic silicates, resins, waxes, solid fertilizers, water, alcohols, especially butanol, organic solvents, mineral and vegetable oils and derivatives of these. Mixtures of such carriers may also be used. Suitable solid carriers for granules are: for example crushed and fractionated natural rocks such as calcite, marble, pumice, sepiolite, dolomite, and synthetic granules of inorganic and organic meals, and also granules of organic material such as sawdust, coconut shells, maize cobs and tobacco stalks.

Suitable liquefied gaseous extenders or carriers are liquids which are gaseous at ambient temperature and under atmospheric pressure, for example aerosol propellants, such as halogenated hydrocarbons, and also butane, propane, nitrogen and carbon dioxide.

Tackifiers such as carboxymethylcellulose and natural and synthetic polymers in the form of powders, granules or latices, such as gum arabic, polyvinyl alcohol and polyvinyl acetate, or else natural phospholipids such as cephalins and lecithins and synthetic phospholipids can be used in the formulations. Other possible additives are mineral and vegetable oils.

If the extender used is water, it is also possible to employ, for example, organic solvents as auxiliary solvents. Essentially, suitable liquid solvents are: aromatics such as xylene, toluene or alkylnaphthalenes, chlorinated aromatics and chlorinated aliphatic hydrocarbons such as chlorobenzenes, chloroethylenes or dichloromethane, aliphatic hydrocarbons such as cyclohexane or paraffins, for example mineral oil fractions, mineral and vegetable oils, alcohols such as butanol or glycol and their ethers and esters, ketones such as acetone, methyl ethyl ketone, methyl isobutyl ketone or cyclohexanone, strongly polar solvents such as dimethylformamide and dimethyl sulphoxide, and also water.

The compositions according to the invention may comprise additional further components, such as, for example, surfactants. Suitable surfactants are emulsifiers and/or foam formers, dispersants or wetting agents having ionic or nonionic properties, or mixtures of these surfactants. Examples of these are salts of polyacrylic acid, salts of

lignosulphonic acid, salts of phenolsulphonic acid or naphthalenesulphonic acid, polycondensates of ethylene oxide with fatty alcohols or with fatty acids or with fatty amines, substituted phenols (preferably alkylphenols or arylphenols), salts of sulphosuccinic esters, taurine derivatives (preferably alkyl taurates), phosphoric esters of polyethoxylated alcohols or phenols, fatty esters of polyols, and derivatives of the compounds containing sulphates, sulphonates and phosphates, for example alkylaryl polyglycol ethers, alkylsulphonates, alkyl sulphates, arylsulphonates, protein hydrolyzates, lignosulphite waste liquors and methylcellulose. The presence of a surfactant is required if one of the active compounds and/or one of the inert carriers is insoluble in water and when the application takes place in water. The proportion of surfactants is between 5 and 40 per cent by weight of the composition according to the invention.

It is possible to use colorants such as inorganic pigments, for example iron oxide, titanium oxide and Prussian Blue, and organic colorants such as alizarin colorants, azo colorants and metal phthalocyanine colorants, and trace nutrients such as salts of iron, manganese, boron, copper, cobalt, molybdenum and zinc.

If appropriate, other additional components may also be present, for example protective colloids, binders, adhesives, thickeners, thixotropic substances, penetrants, stabilizers, sequestering agents, complex formers. In general, the active compounds can be combined with any solid or liquid additive customarily used for formulation purposes.

The compositions and formulations according to the invention generally comprise between 0.05 and 99% by weight, 0.01 and 98% by weight, preferably between 0.1 and 95% by weight, particularly preferably between 0.5 and 90% of active compound, very particularly preferably between 10 and 70% by weight.

The active compounds or compositions according to the invention can be used as such or, depending on their respective physical and/or chemical properties, in the form of their formulations or the use forms prepared therefrom, such as aerosols, capsule suspensions, cold-fogging concentrates, warm-fogging concentrates, encapsulated granules, fine granules, flowable concentrates for the treatment of seed, ready-to-use solutions, dustable powders, emulsifiable concentrates, oil-in-water emulsions, water-in-oil emulsions, macrogranules, microgranules, oil-dispersible powders, oil-miscible flowable concentrates, oil-miscible liquids, foams, pastes, pesticide coated seed, suspension concentrates, suspoemulsion concentrates, soluble concentrates, suspensions, wettable powders, soluble powders, dusts and granules, water-soluble granules or tablets, water-soluble powders for the treatment of seed, wettable powders, natural products and synthetic substances impregnated with active compound, and also microencapsulations in polymeric substances and in coating materials for seed, and also ULV cold-fogging and warm-fogging formulations.

The formulations mentioned can be prepared in a manner known per se, for example by mixing the active compounds with at least one customary extender, solvent or diluent, emulsifier, dispersant, and/or binder or fixative, wetting agent, water repellent, if appropriate desiccants and UV stabilizers and, if appropriate, dyes and

pigments, defoamers, preservatives, secondary thickeners, adhesives, gibberellins and also further processing auxiliaries.

The compositions according to the invention include not only formulations which are already ready for use and can be applied with a suitable apparatus to the plant or the seed, but also commercial concentrates which have to be diluted with water prior to use.

The active compounds according to the invention can be present as such or in their (commercial) formulations and in the use forms prepared from these formulations as a mixture with other (known) active compounds, such as insecticides, attractants, sterilants, bactericides, acaricides, nematicides, fungicides, growth regulators, herbicides, fertilizers, safeners and/or semiochemicals.

The treatment according to the invention of the plants and plant parts with the active compounds or compositions is carried out directly or by action on their surroundings, habitat or storage space using customary treatment methods, for example by dipping, spraying, atomizing, irrigating, evaporating, dusting, fogging, broadcasting, foaming, painting, spreading-on, watering (drenching), drip irrigating and, in the case of propagation material, in particular in the case of seeds, furthermore as a powder for dry seed treatment, a solution for seed treatment, a water-soluble powder for slurry treatment, by incrusting, by coating with one or more coats, etc. It is furthermore possible to apply the active compounds by the ultra-low volume method or to inject the active compound preparation or the active compound itself into the soil.

The invention furthermore includes a method for treating seed.

The invention furthermore relates to seed which has been treated in accordance with one of the methods described in the previous paragraph. The seeds according to the invention are used in methods for the protection of seed from undesirable microorganisms. In these methods, seed treated with at least one active compound according to the invention is employed.

The active compounds or compositions according to the invention are also suitable for treating seed. A large part of the damage to crop plants caused by harmful organisms is triggered by the infection of the seed during storage or after sowing both during and after germination of the plant. This phase is particularly critical since the roots and shoots of the growing plant are particularly sensitive, and even small damage may result in the death of the plant. Accordingly, there is great interest in protecting the seed and the germinating plant by using appropriate compositions.

The control of phytopathogenic fungi by treating the seed of plants has been known for a long time and is the subject of continuous improvements. However, the treatment of seed entails a series of problems which cannot always be solved in a satisfactory manner. Thus, it is desirable to develop methods for protecting the seed and the germinating plant which dispense with, or at least reduce considerably, the additional application of crop protection agents after sowing or after emergence of the plants. It is furthermore desirable to optimize the

amount of active compound employed in such a way as to provide optimum protection for the seed and the germinating plant from attack by phytopathogenic fungi, but without damaging the plant itself by the active compound employed. In particular, methods for the treatment of seed should also take into consideration the intrinsic fungicidal properties of transgenic plants in order to achieve optimum protection of the seed and the germinating plant with a minimum of crop protection agents being employed.

The present invention therefore also relates to a method for the protection of seed and germinating plants, from attack by phytopathogenic fungi, by treating the seed with a composition according to the invention. The invention also relates to the use of the compositions according to the invention for treating seed for protecting the seed and the germinating plant against phytopathogenic fungi. Furthermore, the invention relates to seed treated with a composition according to the invention for protection against phytopathogenic fungi.

The control of phytopathogenic fungi which damage plants post-emergence is carried out primarily by treating the soil and the above-ground parts of plants with crop protection agents. Owing to the concerns regarding a possible impact of the crop protection agents on the environment and the health of humans and animals, there are efforts to reduce the amount of active compounds applied.

One of the advantages of the present invention is that the particular systemic properties of the active compounds and compositions according to the invention mean that treatment of the seed with these active compounds and compositions not only protects the seed itself, but also the resulting plants after emergence, from phytopathogenic fungi. In this manner, the immediate treatment of the crop at the time of sowing or shortly thereafter can be dispensed with.

It is also considered to be advantageous that the active compounds or compositions according to the invention can be used in particular also for transgenic seed where the plant growing from this seed is capable of expressing a protein which acts against pests. By treating such seed with the active compounds or compositions according to the invention, even by the expression of the, for example, insecticidal protein, certain pests may be controlled. Surprisingly, a further synergistic effect may be observed here, which additionally increases the effectiveness of the protection against attack by pests.

The compositions according to the invention are suitable for protecting seed of any plant variety which is employed in agriculture, in the greenhouse, in forests or in horticulture and viticulture. In particular, this takes the form of seed of cereals (such as wheat, barley, rye, triticale, sorghum/millet and oats), maize, cotton, soya beans, rice, potatoes, sunflower, bean, coffee, beet (for example sugar beet and fodder beet), peanut, oilseed rape, poppy, olive, coconut, cacao, sugar cane, tobacco, vegetables (such as tomato, cucumbers, onions and lettuce), turf and ornamentals (see also hereinbelow). The treatment of the seed of cereals (such as wheat, barley, rye, triticale and oats), maize and rice is of particular importance.

As also described further below, the treatment of transgenic seed with the active compounds or compositions according to the invention is of particular importance. This refers to the seed of plants containing at least one heterologous gene which allows the expression of a polypeptide or protein having insecticidal properties. The heterologous gene in transgenic seed can originate, for example, from microorganisms of the species Bacillus, Rhizobium, Pseudomonas, Serratia, Trichoderma, Clavibacter, Glomus or Gliocladium. Preferably, this heterologous gene is from Bacillus sp., the gene product having activity against the European corn borer and/or the Western corn rootworm. Particularly preferably, the heterologous gene originates from Bacillus thuringiensis.

Within the context of the present invention, the composition according to the invention is applied to the seed either alone or in a suitable formulation. Preferably, the seed is treated in a state in which it is stable enough to avoid damage during treatment. In general, the seed may be treated at any point in time between harvest and sowing. The seed usually used has been separated from the plant and freed from cobs, shells, stalks, coats, hairs or the flesh of the fruits. Thus, it is possible to use, for example, seed which has been harvested, cleaned and dried to a moisture content of less than 15% by weight. Alternatively, it is also possible to use seed which, after drying, has been treated, for example, with water and then dried again.

When treating the seed, care must generally be taken that the amount of the composition according to the invention applied to the seed and/or the amount of further additives is chosen in such a way that the germination of the seed is not adversely affected, or that the resulting plant is not damaged. This must be borne in mind in particular in the case of active compounds which can have phytotoxic effects at certain application rates.

The compositions according to the invention can be applied directly, i.e. without containing any other components and undiluted. In general, it is preferred to apply the compositions to the seed in the form of a suitable formulation. Suitable formulations and methods for treating seed are known to the person skilled in the art and are described, for example, in the following documents: US 4,272,417 A, US 4,245,432 A, US 4,808,430 A, US 5,876,739 A, US 2003/0176428 A1, WO 2002/080675 A1, WO 2002/028186 A2.

The active compounds which can be used in accordance with the invention can be converted into the customary seed-dressing formulations, such as solutions, emulsions, suspensions, powders, foams, slurries or other coating compositions for seed, and also ULV formulations.

These formulations are prepared in a known manner, by mixing the active compounds with customary additives such as, for example, customary extenders and also solvents or diluents, colorants, wetting agents, dispersants, emulsifiers, antifoams, preservatives, secondary thickeners, adhesives, gibberellins and also water.

Colorants which may be present in the seed-dressing formulations which can be used in accordance with the

invention are all colorants which are customary for such purposes. In this context, not only pigments, which are sparingly soluble in water, but also dyes, which are soluble in water, may be used. Examples which may be mentioned are the colorants known by the names Rhodamin B, C.I. Pigment Red 112 and C.I. Solvent Red 1.

Suitable wetting agents which may be present in the seed-dressing formulations which can be used in accordance with the invention are all substances which promote wetting and which are conventionally used for the formulation of agrochemical active compounds. Preference is given to using alkylnaphthalenesulphonates, such as diisopropyl- or diisobutylnaphthalenesulphonates.

Suitable dispersants and/or emulsifiers which may be present in the seed-dressing formulations which can be used in accordance with the invention are all nonionic, anionic and cationic dispersants conventionally used for the formulation of agrochemical active compounds. Preference is given to using nonionic or anionic dispersants or mixtures of nonionic or anionic dispersants. Suitable nonionic dispersants which may be mentioned are, in particular, ethylene oxide/propylene oxide block polymers, alkylphenol polyglycol ethers and tristryrylphenol polyglycol ether, and their phosphated or sulphated derivatives. Suitable anionic dispersants are, in particular, lignosulphonates, polyacrylic acid salts and arylsulphonate/formaldehyde condensates.

Antifoams which may be present in the seed-dressing formulations which can be used in accordance with the invention are all foam-inhibiting substances conventionally used for the formulation of agrochemical active compounds. Silicone antifoams and magnesium stearate can preferably be used.

Preservatives which may be present in the seed-dressing formulations which can be used in accordance with the invention are all substances which can be employed for such purposes in agrochemical compositions. Dichlorophene and benzyl alcohol hemiformal may be mentioned by way of example.

Secondary thickeners which may be present in the seed-dressing formulations which can be used in accordance with the invention are all substances which can be employed for such purposes in agrochemical compositions. Cellulose derivatives, acrylic acid derivatives, xanthan, modified clays and finely divided silica are preferred.

Adhesives which may be present in the seed-dressing formulations which can be used in accordance with the invention are all customary binders which can be employed in seed-dressing products. Polyvinylpyrrolidone, polyvinyl acetate, polyvinyl alcohol and tylose may be mentioned as being preferred.

Gibberellins which can be present in the seed-dressing formulations which can be used in accordance with the invention are preferably the gibberellins A1, A3 (= gibberellic acid), A4 and A7; gibberellic acid is especially preferably used. The gibberellins are known (cf. R. Wegler "Chemie der Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel" [Chemistry of crop protection agents and pesticides], vol. 2, Springer Verlag, 1970, p. 401-412).

The seed-dressing formulations which can be used in accordance with the invention can be employed for the treatment of a wide range of seed, including the seed of transgenic plants, either directly or after previously having been diluted with water. In this context, additional synergistic effects may also occur in cooperation with the substances formed by expression.

All mixers which can conventionally be employed for the seed-dressing operation are suitable for treating seed with the seed-dressing formulations which can be used in accordance with the invention or with the preparations prepared therefrom by addition of water. Specifically, a procedure is followed during the seed-dressing operation in which the seed is placed into a mixer, the specific desired amount of seed-dressing formulations, either as such or after previously having been diluted with water, is added, and everything is mixed until the formulation is distributed uniformly on the seed. If appropriate, this is followed by a drying process.

The active compounds or compositions according to the invention have a potent microbicidal activity and can be employed for controlling undesirable microorganisms, such as fungi and bacteria, in crop protection and in the protection of materials.

Fungicides can be employed in crop protection for controlling Plasmodiophoromycetes, Oomycetes, Chytridiomycetes, Zygomycetes, Ascomycetes, Basidiomycetes and Deuteromycetes.

Bactericides can be employed in crop protection for controlling Pseudomonadaceae, Rhizobiaceae, Enterobacteriaceae, Corynebacteriaceae and Streptomycetaceae.

The fungicidal compositions according to the invention can be used for the curative or protective control of phytopathogenic fungi. Accordingly, the invention also relates to curative and protective methods for controlling phytopathogenic fungi using the active compounds or compositions according to the invention, which are applied to the seed, the plant or plant parts, the fruit or the soil in which the plants grow.

The compositions according to the invention for controlling phytopathogenic fungi in crop protection comprise an effective, but non-phytotoxic amount of the active compounds according to the invention. "Effective, but non-phytotoxic amount" means an amount of the composition according to the invention which is sufficient to control the fungal disease of the plant in a satisfactory manner or to eradicate the fungal disease completely, and which, at the same time, does not cause any significant symptoms of phytotoxicity. In general, this application rate may vary within a relatively wide range. It depends on a plurality of factors, for example on the fungus to be controlled, the plant, the climatic conditions and the ingredients of the compositions according to the invention.

The fact that the active compounds are well tolerated by plants at the concentrations required for controlling plant diseases permits the treatment of above-ground parts of plants, of propagation stock and seeds, and of the soil.

All plants and plant parts can be treated in accordance with the invention. By plants are understood here all plants and plant populations such as desired and undesired wild plants or crop plants (including naturally occurring crop plants). Crop plants can be plants which can be obtained by conventional breeding and optimization methods or by biotechnological and genetic engineering methods or combinations of these methods, including the transgenic plants and including the plant varieties which can or cannot be protected by varietal property rights. Plant parts are to be understood as meaning all parts and organs of plants above and below the ground, such as shoot, leaf, flower and root, examples which may be mentioned being leaves, needles, stalks, stems, flowers, fruit bodies, fruits, seeds, roots, tubers and rhizomes. Parts of plants also include harvested plants and vegetative and generative propagation material, for example seedlings, tubers, rhizomes, cuttings and seeds.

The active compounds according to the invention are suitable for the protection of plants and plant organs, for increasing the harvest yields, for improving the quality of the harvested crop, while being well tolerated by plants, having favourable toxicity to warm-blooded species and being environmentally friendly. They may be preferably employed as crop protection agents. They are active against normally sensitive and resistant species and also against all or some stages of development.

The following plants may be mentioned as plants which can be treated according to the invention: cotton, flax, grapevine, fruit, vegetables, such as *Rosaceae sp.* (for example pome fruits such as apples and pears, but also stone fruits such as apricots, cherries, almonds and peaches, and soft fruits such as strawberries), *Ribesioidae sp.*, *Juglandaceae sp.*, *Betulaceae sp.*, *Anacardiaceae sp.*, *Fagaceae sp.*, *Moraceae sp.*, *Oleaceae sp.*, *Actinidaceae sp.*, *Lauraceae sp.*, *Musaceae sp.* (for example banana plants and banana plantations), *Rubiaceae sp.* (for example coffee), *Theaceae sp.*, *Sterculiceae sp.*, *Rutaceae sp.* (for example lemons, oranges and grapefruit); *Solanaceae sp.* (for example tomatoes), *Liliaceae sp.*, *Asteraceae sp.* (for example lettuce), *Umbelliferae sp.*, *Cruciferae sp.*, *Chenopodiaceae sp.*, *Cucurbitaceae sp.* (for example cucumber), *Alliaceae sp.* (for example leeks, onions), *Papilionaceae sp.* (for example peas); major crop plants such as *Gramineae sp.* (for example maize, turf, cereals such as wheat, rye, rice, barley, oats, millet and triticale), *Poaceae sp.* (for example sugar cane), *Asteraceae sp.* (for example sunflower), *Brassicaceae sp.* (for example white cabbage, red cabbage, broccoli, cauliflower, Brussels sprouts, pak choi, kohlrabi, small radishes, and also oilseed rape, mustard, horseradish and cress), *Fabacae sp.* (for example beans, peanuts), *Papilionaceae sp.* (for example soya beans), *Solanaceae sp.* (for example potatoes), *Chenopodiaceae sp.* (for example sugar beet, fodder beet, Swiss chard, beetroot); useful plants and ornamental plants in gardens and forests; and in each case genetically modified types of these plants.

As already mentioned above, it is possible to treat all plants and their parts according to the invention. In a preferred embodiment, wild plant species and plant cultivars, or those obtained by conventional biological breeding methods, such as crossing or protoplast fusion, and also parts thereof, are treated. In a further preferred embodiment, transgenic plants and plant cultivars obtained by genetic engineering, if appropriate

in combination with conventional methods (Genetically Modified Organisms), and parts thereof are treated. The term "parts" or "parts of plants" or "plant parts" has been explained above. Particularly preferably, plants of the plant cultivars which are in each case commercially available or in use are treated according to the invention. Plant cultivars are to be understood as meaning plants having new properties ("traits") and which have been obtained by conventional breeding, by mutagenesis or by recombinant DNA techniques. They can be cultivars, varieties, bio- or genotypes.

The method of treatment according to the invention can be used in the treatment of genetically modified organisms (GMOs), e.g. plants or seeds. Genetically modified plants (or transgenic plants) are plants in which a heterologous gene has been stably integrated into the genome. The expression "heterologous gene" essentially means a gene which is provided or assembled outside the plant and when introduced in the nuclear, chloroplastic or mitochondrial genome gives the transformed plant new or improved agronomic or other properties by expressing a protein or polypeptide of interest or by downregulating or silencing other gene(s) which are present in the plant (using for example antisense technology, cosuppression technology or RNAi technology [RNA interference]). A heterologous gene that is located in the genome is also called a transgene. A transgene that is defined by its particular location in the plant genome is called a transformation or transgenic event.

Depending on the plant species or plant varieties, their location and growth conditions (soils, climate, vegetation period, diet), the treatment according to the invention may also result in superadditive ("synergistic") effects. Possible are thus, for example, the following effects which exceed the effects which were actually to be expected: reduced application rates and/or a widening of the activity spectrum and/or an increase in the activity of the active compounds and compositions which can be used according to the invention, better plant growth, increased tolerance to high or low temperatures, increased tolerance to drought or to water or soil salt content, increased flowering performance, easier harvesting, accelerated maturation, higher harvest yields, bigger fruits, larger plant height, greener leaf colour, earlier flowering, higher quality and/or a higher nutritional value of the harvested products, higher sugar concentration within the fruits, better storage stability and/or processability of the harvested products.

At certain application rates, the active compounds according to the invention may also have a strengthening effect on plants. Accordingly, they are suitable for mobilizing the defence system of the plant against attack by unwanted phytopathogenic fungi and/or microorganisms and/or viruses. This may, if appropriate, be one of the reasons for the enhanced activity of the combinations according to the invention, for example against fungi. Plant-strengthening (resistance-inducing) substances are to be understood as meaning, in the present context, also those substances or combinations of substances which are capable of stimulating the defence system of plants in such a way that, when subsequently inoculated with unwanted phytopathogenic fungi, the treated plants display a substantial degree of resistance to these unwanted phytopathogenic fungi. Thus, the substances according to the invention can be employed for protecting plants against attack by the

abovementioned pathogens within a certain period of time after the treatment. The period within which protection is brought about generally extends from 1 to 10 days, preferably 1 to 7 days, after the treatment of the plants with the active compounds.

Plants and plant varieties which are preferably treated according to the invention include all plants which have genetic material which imparts particularly advantageous, useful traits to these plants (whether obtained by breeding and/or biotechnological means).

Plants and plant varieties which are also preferably treated according to the invention are resistant against one or more biotic stress factors, i.e. said plants have a better defence against animal and microbial pests, such as against nematodes, insects, mites, phytopathogenic fungi, bacteria, viruses and/or viroids.

Plants and plant varieties which may also be treated according to the invention are those plants which are resistant to one or more abiotic stress factors. Abiotic stress conditions may include, for example, drought, cold temperature exposure, heat exposure, osmotic stress, waterlogging, increased soil salinity, increased exposure to minerals, exposure to ozone, exposure to strong light, limited availability of nitrogen nutrients, limited availability of phosphorus nutrients or shade avoidance.

Plants and plant varieties which may also be treated according to the invention are those plants characterized by enhanced yield characteristics. Enhanced yield in said plants can be the result of, for example, improved plant physiology, growth and development, such as water use efficiency, water retention efficiency, improved nitrogen use, enhanced carbon assimilation, improved photosynthesis, increased germination efficiency and accelerated maturation. Yield can furthermore be affected by improved plant architecture (under stress and non-stress conditions), including early flowering, flowering control for hybrid seed production, seedling vigour, plant size, internode number and distance, root growth, seed size, fruit size, pod size, pod or ear number, seed number per pod or ear, seed mass, enhanced seed filling, reduced seed dispersal, reduced pod dehiscence and lodging resistance. Further yield traits include seed composition, such as carbohydrate content, protein content, oil content and composition, nutritional value, reduction in anti-nutritional compounds, improved processability and better storage stability.

Plants that may be treated according to the invention are hybrid plants that already express the characteristics of heterosis, or hybrid effect, which results in generally higher yield, vigour, health and resistance towards biotic and abiotic stress factors. Such plants are typically made by crossing an inbred male-sterile parent line (the female parent) with another inbred male-fertile parent line (the male parent). Hybrid seed is typically harvested from the male-sterile plants and sold to growers. Male-sterile plants can sometimes (e.g. in corn) be produced by detasseling (i.e. the mechanical removal of the male reproductive organs or male flowers) but, more typically, male sterility is the result of genetic determinants in the plant genome. In that case, and especially when seed is the desired product to be harvested from the hybrid plants, it is typically useful to ensure that male fertility in hybrid plants, which contain the genetic determinants responsible for male sterility, is fully restored. This can be

accomplished by ensuring that the male parents have appropriate fertility restorer genes which are capable of restoring the male fertility in hybrid plants that contain the genetic determinants responsible for male sterility. Genetic determinants for male sterility may be located in the cytoplasm. Examples of cytoplasmic male sterility (CMS) were for instance described for Brassica species. However, genetic determinants for male sterility can also be located in the nuclear genome. Male-sterile plants can also be obtained by plant biotechnology methods such as genetic engineering. A particularly useful means of obtaining male-sterile plants is described in WO 89/10396 in which, for example, a ribonuclease such as a barnase is selectively expressed in the tapetum cells in the stamens. Fertility can then be restored by expression in the tapetum cells of a ribonuclease inhibitor such as barstar.

Plants or plant varieties (obtained by plant biotechnology methods such as genetic engineering) which may be treated according to the invention are herbicide-tolerant plants, i.e. plants made tolerant to one or more given herbicides. Such plants can be obtained either by genetic transformation, or by selection of plants containing a mutation imparting such herbicide tolerance.

Herbicide-tolerant plants are for example glyphosate-tolerant plants, i.e. plants made tolerant to the herbicide glyphosate or salts thereof. For example, glyphosate-tolerant plants can be obtained by transforming the plant with a gene encoding the enzyme 5-enolpyruvylshikimate-3-phosphate synthase (EPSPS). Examples of such EPSPS genes are the AroA gene (mutant CT7) of the bacterium *Salmonella typhimurium*, the CP4 gene of the bacterium *Agrobacterium sp.*, the genes encoding a petunia EPSPS, a tomato EPSPS, or an Eleusine EPSPS. It can also be a mutated EPSPS. Glyphosate-tolerant plants can also be obtained by expressing a gene that encodes a glyphosate oxidoreductase enzyme. Glyphosate-tolerant plants can also be obtained by expressing a gene that encodes a glyphosate acetyltransferase enzyme. Glyphosate-tolerant plants can also be obtained by selecting plants containing naturally occurring mutations of the abovementioned genes.

Other herbicide-resistant plants are for example plants which have been made tolerant to herbicides inhibiting the enzyme glutamine synthase, such as bialaphos, phosphinothricin or glufosinate. Such plants can be obtained by expressing an enzyme detoxifying the herbicide or a mutant glutamine synthase enzyme that is resistant to inhibition. One such efficient detoxifying enzyme is, for example, an enzyme encoding a phosphinothricin acetyltransferase (such as the bar or pat protein from Streptomyces species for example). Plants expressing an exogenous phosphinothricin acetyltransferase have been described.

Further herbicide-tolerant plants are also plants that have been made tolerant to the herbicides inhibiting the enzyme hydroxyphenylpyruvatedioxygenase (HPPD). Hydroxyphenylpyruvatedioxygenases are enzymes that catalyse the reaction in which para-hydroxyphenylpyruvate (HPP) is transformed into homogentisate. Plants tolerant to HPPD inhibitors can be transformed with a gene encoding a naturally occurring resistant HPPD enzyme, or a gene encoding a mutated HPPD enzyme. Tolerance to HPPD inhibitors can also be obtained by transforming plants with genes encoding certain enzymes enabling the formation of homogentisate despite the

inhibition of the native HPPD enzyme by the HPPD inhibitor. Tolerance of plants to HPPD inhibitors can also be improved by transforming plants with a gene encoding an enzyme prephenate dehydrogenase in addition to a gene encoding an HPPD-tolerant enzyme.

Further herbicide-resistant plants are plants that have been made tolerant to acetolactate synthase (ALS) inhibitors. Known ALS inhibitors include, for example, sulphonylurea, imidazolinone, triazolopyrimidines, pyrimidinyl oxy(thio)benzoates, and/or sulphonylaminocarbonyltriazolinone herbicides. Different mutations in the ALS enzyme (also known as acetohydroxy acid synthase, AHAS) are known to confer tolerance to different herbicides and groups of herbicides. The production of sulphonylurea-tolerant plants and imidazolinone-tolerant plants has been described in the international publication WO 1996/033270. Further sulphonylurea- and imidazolinone-tolerant plants have also been described, for example in WO 2007/024782.

Other plants tolerant to imidazolinone and/or sulphonylurea can be obtained by induced mutagenesis, by selection in cell cultures in the presence of the herbicide or by mutation breeding.

Plants or plant varieties (obtained by plant biotechnology methods such as genetic engineering) which may also be treated according to the invention are insect-resistant transgenic plants, i.e. plants made resistant to attack by certain target insects. Such plants can be obtained by genetic transformation, or by selection of plants containing a mutation imparting such insect resistance.

In the present context, the term "insect-resistant transgenic plant" includes any plant containing at least one transgene comprising a coding sequence encoding:

1) an insecticidal crystal protein from *Bacillus thuringiensis* or an insecticidal portion thereof, such as the insecticidal crystal proteins listed online at:

http://www.lifesci.sussex.ac.uk/Home/Neil_Crickmore/Bt/, or insecticidal portions thereof, for example proteins of the Cry protein classes Cry1Ab, Cry1Ac, Cry1F, Cry2Ab, Cry3Ae or Cry3Bb or insecticidal portions thereof; or

2) a crystal protein from *Bacillus thuringiensis* or a portion thereof which is insecticidal in the presence of a second other crystal protein from *Bacillus thuringiensis* or a portion thereof, such as the binary toxin made up of the Cy34 and Cy35 crystal proteins; or

3) a hybrid insecticidal protein comprising parts of two different insecticidal crystal proteins from *Bacillus thuringiensis*, such as a hybrid of the proteins of 1) above or a hybrid of the proteins of 2) above, for example the Cry1A.105 protein produced by maize event MON98034 (WO 2007/027777); or

4) a protein of any one of points 1) to 3) above wherein some, particularly 1 to 10, amino acids have been replaced by another amino acid to obtain a higher insecticidal activity to a target insect species, and/or to expand the range of target insect species affected, and/or because of changes induced in the encoding

DNA during cloning or transformation, such as the Cry3Bb1 protein in maize events MON863 or MON88017, or the Cry3A protein in maize event MIR 604;

5) an insecticidal secreted protein from *Bacillus thuringiensis* or *Bacillus cereus*, or an insecticidal portion thereof, such as the vegetative insecticidal proteins (VIP) listed at:

http://www.lifesci.sussex.ac.uk/Home/Neil_Crickmore/Bt/vip.html, e.g. proteins from the VIP3Aa protein class; or

6) a secreted protein from *Bacillus thuringiensis* or *Bacillus cereus* which is insecticidal in the presence of a second secreted protein from *Bacillus thuringiensis* or *B. cereus*, such as the binary toxin made up of the VIP1A and VIP2A proteins;

7) a hybrid insecticidal protein comprising parts from different secreted proteins from *Bacillus thuringiensis* or *Bacillus cereus*, such as a hybrid of the proteins in 1) above or a hybrid of the proteins in 2) above; or

8) a protein of any one of points 1) to 3) above wherein some, particularly 1 to 10, amino acids have been replaced by another amino acid to obtain a higher insecticidal activity to a target insect species, and/or to expand the range of target insect species affected, and/or because of changes induced in the encoding DNA during cloning or transformation (while still encoding an insecticidal protein), such as the VIP3Aa protein in cotton event COT 102.

Of course, insect-resistant transgenic plants, as used herein, also include any plant comprising a combination of genes encoding the proteins of any one of the above classes 1 to 8. In one embodiment, an insect-resistant plant contains more than one transgene encoding a protein of any one of the above classes 1 to 8, to expand the range of target insect species affected or to delay insect resistance development to the plants, by using different proteins insecticidal to the same target insect species but having a different mode of action, such as binding to different receptor binding sites in the insect.

Plants or plant varieties (obtained by plant biotechnology methods such as genetic engineering) which may also be treated according to the invention are tolerant to abiotic stress factors. Such plants can be obtained by genetic transformation, or by selection of plants containing a mutation imparting such stress resistance. Particularly useful stress-tolerant plants include the following:

a. plants which contain a transgene capable of reducing the expression and/or the activity of the poly(ADP-ribose)polymerase (PARP) gene in the plant cells or plants;

b. plants which contain a stress tolerance-enhancing transgene capable of reducing the expression and/or the activity of the PARG-encoding genes of the plants or plant cells;

c. plants which contain a stress tolerance-enhancing transgene coding for a plant-functional enzyme of the nicotinamide adenine dinucleotide salvage biosynthesis pathway, including nicotinamidase, nicotinate phosphoribosyltransferase, nicotinic acid mononucleotide adenyltransferase, nicotinamide adenine dinucleotide synthetase or nicotinamide phosphoribosyltransferase.

Plants or plant varieties (obtained by plant biotechnology methods such as genetic engineering) which may also be treated according to the invention show altered quantity, quality and/or storage stability of the harvested product and/or altered properties of specific ingredients of the harvested product such as, for example:

1) Transgenic plants which synthesize a modified starch which is altered with respect to its chemophysical traits, in particular the amylose content or the amylose/amylopectin ratio, the degree of branching, the average chain length, the distribution of the side chains, the viscosity behaviour, the gel resistance, the grain size and/or grain morphology of the starch in comparison to the synthesized starch in wild-type plant cells or plants, such that this modified starch is better suited for certain applications.

2) Transgenic plants which synthesize non-starch carbohydrate polymers or which synthesize non-starch carbohydrate polymers with altered properties in comparison to wild-type plants without genetic modification. Examples are plants which produce polyfructose, especially of the inulin and levan type, plants which produce alpha-1,4-glucans, plants which produce alpha-1,6-branched alpha-1,4-glucans, and plants producing alternan.

3) Transgenic plants which produce hyaluronan.

Plants or plant varieties (obtained by plant biotechnology methods such as genetic engineering) which may also be treated according to the invention are plants, such as cotton plants, with altered fibre characteristics. Such plants can be obtained by genetic transformation, or by selection of plants containing a mutation imparting such altered fibre characteristics and include:

a) plants, such as cotton plants, which contain an altered form of cellulose synthase genes;

b) plants, such as cotton plants, which contain an altered form of rsw2 or rsw3 homologous nucleic acids;

c) plants, such as cotton plants, with an increased expression of sucrose phosphate synthase;

d) plants, such as cotton plants, with an increased expression of sucrose synthase;

e) plants, such as cotton plants, wherein the timing of the plasmodesmatal gating at the basis of the fibre cell is altered, for example through downregulation of fibre-selective β-1,3-glucanase;

f) plants, such as cotton plants, which have fibres with altered reactivity, for example through the expression of the N-acetylglucosaminetransferase gene including nodC and chitin synthase genes.

Plants or plant cultivars (obtained by plant biotechnology methods such as genetic engineering) which may also be treated according to the invention are plants, such as oilseed rape or related Brassica plants, with altered oil profile characteristics. Such plants can be obtained by genetic transformation or by selection of plants containing a mutation imparting such altered oil characteristics and include:

a) plants, such as oilseed rape plants, which produce oil having a high oleic acid content;

b) plants, such as oilseed rape plants, which produce oil having a low linolenic acid content;

c) plants, such as oilseed rape plants, which produce oil having a low level of saturated fatty acids.

Particularly useful transgenic plants which may be treated according to the invention are plants which comprise one or more genes which encode one or more toxins and are the transgenic plants available under the following trade names: YIELD GARD® (for example maize, cotton, soya beans), KnockOut® (for example maize), BiteGard® (for example maize), BT-Xtra® (for example maize), StarLink® (for example maize), Bollgard® (cotton), Nucotn® (cotton), Nucotn 33B® (cotton), NatureGard® (for example maize), Protecta® and NewLeaf® (potato). Examples of herbicide-tolerant plants which may be mentioned are maize varieties, cotton varieties and soya bean varieties which are available under the following trade names: Roundup Ready® (tolerance to glyphosate, for example maize, cotton, soya beans), Liberty Link® (tolerance to phosphinothricin, for example oilseed rape), IMI® (tolerance to imidazolinone) and SCS® (tolerance to sulphonylurea, for example maize). Herbicide-resistant plants (plants bred in a conventional manner for herbicide tolerance) which may be mentioned include the varieties sold under the name Clearfield® (for example maize).

Particularly useful transgenic plants which may be treated according to the invention are plants containing transformation events, or a combination of transformation events, and that are listed for example in the databases for various national or regional regulatory agencies (see for example http://gmoinfo.jrc.ec.europa.eu/).

Moreover, in the protection of materials, the active compounds or compositions according to the invention can be employed for protecting industrial materials against attack and destruction by unwanted microorganisms, such as, for example, fungi and insects.

Furthermore, the compounds according to the invention can be used alone or in combinations with other active compounds as antifouling compositions.

Industrial materials in the present context are understood as meaning non-living materials which have been prepared for use in industry. For example, industrial materials which are intended to be protected by active compounds according to the invention from microbial change or destruction can be adhesives, sizes, paper,

wallpaper, and board, textiles, carpets, leather, wood, paints and plastic articles, cooling lubricants and other materials which can be infected with, or destroyed by, microorganisms. Parts of production plants and buildings, for example cooling-water circuits, cooling and heating systems and ventilation and air-conditioning units, which may be impaired by the proliferation of microorganisms may also be mentioned within the scope of the materials to be protected. Industrial materials which may be mentioned within the scope of the present invention are preferably adhesives, sizes, paper and board, leather, wood, paints, cooling lubricants and heat-transfer liquids, particularly preferably wood. The active compounds or compositions according to the invention may prevent disadvantageous effects, such as rotting, decay, discoloration, decoloration or formation of mould. Moreover, the compounds according to the invention can be employed for protecting objects which come into contact with saltwater or brackish water, in particular hulls, screens, nets, buildings, moorings and signalling systems, against fouling.

The method according to the invention for controlling unwanted fungi can also be employed for protecting storage goods. Here, storage goods are to be understood as meaning natural substances of vegetable or animal origin or processed products thereof of natural origin, for which long-term protection is desired. Storage goods of vegetable origin, such as, for example, plants or plant parts, such as stems, leaves, tubers, seeds, fruits, grains, can be protected freshly harvested or after processing by (pre)drying, moistening, comminuting, grinding, pressing or roasting. Storage goods also include timber, both unprocessed, such as construction timber, electricity poles and barriers, or in the form of finished products, such as furniture. Storage goods of animal origin are, for example, hides, leather, furs and hairs. The active compounds according to the invention may prevent disadvantageous effects, such as rotting, decay, discoloration, decolouration or formation of mould.

Some pathogens of fungal diseases which can be treated according to the invention may be mentioned by way of example, but not by way of limitation:

diseases caused by powdery mildew pathogens, such as, for example, Blumeria species, such as, for example, Blumeria graminis; Podosphaera species, such as, for example, Podosphaera leucotricha; Sphaerotheca species, such as, for example, Sphaerotheca fuliginea; Uncinula species, such as, for example, Uncinula necator;

diseases caused by rust disease pathogens, such as, for example, Gymnosporangium species, such as, for example, Gymnosporangium sabinae; Hemileia species, such as, for example, Hemileia vastatrix; Phakopsora species, such as, for example, Phakopsora pachyrhizi and Phakopsora meibomiae; Puccinia species, such as, for example, Puccinia recondita, Puccinia graminis, Puccinia striiformis or Puccinia triticina; Uromyces species, such as, for example, Uromyces appendiculatus;

diseases caused by pathogens from the group of the Oomycetes, such as, for example, Albugo species, such as, for example, Albugo candida; Bremia species, such as, for example, Bremia lactucae; Peronospora species, such as, for example, Peronospora pisi or P. brassicae; Phytophthora species, such as, for example,

Phytophthora infestans; Plasmopara species, such as, for example, Plasmopara viticola; Pseudoperonospora species, such as, for example, Pseudoperonospora humuli or Pseudoperonospora cubensis; Pythium species, such as, for example, Pythium ultimum;

leaf blotch diseases and leaf wilt diseases caused, for example, by Alternaria species, such as, for example, Alternaria solani; Cercospora species, such as, for example, Cercospora beticola; Cladiosporium species, such as, for example, Cladiosporium cucumerinum; Cochliobolus species, such as, for example, Cochliobolus sativus (conidia form: Drechslera, syn: Helminthosporium) or Cochliobolus miyabeanus; Colletotrichum species, such as, for example, Colletotrichum lindemuthanium; Cycloconium species, such as, for example, Cycloconium oleaginum; Diaporthe species, such as, for example, Diaporthe citri; Elsinoe species, such as, for example, Elsinoe fawcettii; Gloeosporium species, such as, for example, Gloeosporium laeticolor; Glomerella species, such as, for example, Glomerella cingulata; Guignardia species, such as, for example, Guignardia bidwelli; Leptosphaeria species, such as, for example, Leptosphaeria maculans or Leptosphaeria nodorum; Magnaporthe species, such as, for example, Magnaporthe grisea; Mycosphaerella species, such as, for example, Mycosphaerella graminicola, Mycosphaerella arachidicola or Mycosphaerella fijiensis; Phaeosphaeria species, such as, for example, Phaeosphaeria nodorum; Pyrenophora species, such as, for example, Pyrenophora teres or Pyrenophora tritici repentis; Ramularia species, such as, for example, Ramularia collo-cygni or Ramularia areola; Rhynchosporium species, such as, for example, Rhynchosporium secalis; Septoria species, such as, for example, Septoria apii or Septoria lycopersici; Typhula species, such as, for example, Typhula incarnata; Venturia species, such as, for example, Venturia inaequalis;

root and stem diseases caused, for example, by Corticium species, such as, for example, Corticium graminearum; Fusarium species, such as, for example, Fusarium oxysporum; Gaeumannomyces species, such as, for example, Gaeumannomyces graminis; Plasmodiophora species, such as, for example, Plasmodiophora brassicae; Rhizoctonia species, such as, for example, Rhizoctonia solani; Sarocladium species, such as, for example, Sarocladium oryzae; Sclerotium species, such as, for example, Sclerotium oryzae; Tapesia species, such as, for example, Tapesia acuformis; Thielaviopsis species, such as, for example, Thielaviopsis basicola;

ear and panicle diseases (including corn cobs) caused, for example, by Alternaria species, such as, for example, Alternaria spp.; Aspergillus species, such as, for example, Aspergillus flavus; Cladosporium species, such as, for example, Cladosporium cladosporioides; Claviceps species, such as, for example, Claviceps purpurea; Fusarium species, such as, for example, Fusarium culmorum; Gibberella species, such as, for example, Gibberella zeae; Monographella species, such as, for example, Monographella nivalis;

diseases caused by smut fungi, such as, for example, Sphacelotheca species, such as, for example, Sphacelotheca reiliana; Tilletia species, such as, for example, Tilletia caries, T. controversa; Urocystis species, such as, for example, Urocystis occulta; Ustilago species, such as, for example, Ustilago nuda, U.

nuda tritici;

fruit rot caused, for example, by Aspergillus species, such as, for example, Aspergillus flavus; Botrytis species, such as, for example, Botrytis cinerea; Penicillium species, such as, for example, Penicillium expansum and Penicillium purpurogenum; Sclerotinia species, such as, for example, Sclerotinia sclerotiorum;

Verticilium species, such as, for example, Verticilium alboatrum;

seed- and soil-borne rot and wilt diseases, and also diseases of seedlings, caused, for example, by Alternaria species, such as, for example, Alternaria brassicicola; Aphanomyces species, such as, for example, Aphanomyces euteiches; Ascochyta species, such as, for example, Ascochyta lentis; Aspergillus species, such as, for example, Aspergillus flavus; Cladosporium species, such as, for example, Cladosporium herbarum; Cochliobolus species, such as, for example, Cochliobolus sativus (conidia form: Drechslera, Bipolaris Syn: Helminthosporium); Colletotrichum species, such as, for example, Colletotrichum coccodes; Fusarium species, such as, for example, Fusarium culmorum; Gibberella species, such as, for example, Gibberella zeae; Macrophomina species, such as, for example, Macrophomina phaseolina; Microdochium species, such as, for example, Microdochium nivale; Monographella species, such as, for example, Monographella nivalis; Penicillium species, such as, for example, Penicillium expansum; Phoma species, such as, for example, Phoma lingam; Phomopsis species, such as, for example, Phomopsis sojae; Phytophthora species, such as, for example, Phytophthora cactorum; Pyrenophora species, such as, for example, Pyrenophora graminea; Pyricularia species, such as, for example, Pyricularia oryzae; Pythium species, such as, for example, Pythium ultimum; Rhizoctonia species, such as, for example, Rhizoctonia solani; Rhizopus species, such as, for example, Rhizopus oryzae; Sclerotium species, such as, for example, Sclerotium rolfsii; Septoria species, such as, for example, Septoria nodorum; Typhula species, such as, for example, Typhula incarnata;

Verticillium species, such as, for example, Verticillium dahliae;

cancerous diseases, galls and witches' broom caused, for example, by Nectria species, such as, for example, Nectria galligena;

wilt diseases caused, for example, by Monilinia species, such as, for example, Monilinia laxa;

deformations of leaves, flowers and fruits caused, for example, by Exobasidium species, such as, for example, Exobasidium vexans; Taphrina species, such as, for example, Taphrina deformans;

degenerative diseases of woody plants caused, for example, by Esca species, such as, for example, Phaeomoniella chlamydospora, Phaeoacremonium aleophilum or Fomitiporia mediterranea; Ganoderma species, such as, for example, Ganoderma boninense;

diseases of flowers and seeds caused, for example, by Botrytis species, such as, for example, Botrytis cinerea;

diseases of plant tubers caused, for example, by Rhizoctonia species, such as, for example, Rhizoctonia solani; Helminthosporium species, such as, for example, Helminthosporium solani;

diseases caused by bacterial pathogens, such as, for example, Xanthomonas species, such as, for example, Xanthomonas campestris pv. oryzae; Pseudomonas species, such as, for example, Pseudomonas syringae pv. lachrymans; Erwinia species, such as, for example, Erwinia amylovora.

Preference is given to controlling the following diseases of soya beans:

Fungal diseases on leaves, stems, pods and seeds caused, for example, by alternaria leaf spot (Alternaria spec. atrans tenuissima), anthracnose (Colletotrichum gloeosporoides dematium var. truncatum), brown spot (Septoria glycines), cercospora leaf spot and blight (Cercospora kikuchii), choanephora leaf blight (Choanephora infundibulifera trispora (Syn.)), dactuliophora leaf spot (Dactuliophora glycines), downy mildew (Peronospora manshurica), drechslera blight (Drechslera glycini), frogeye leaf spot (Cercospora sojina), leptosphaerulina leaf spot (Leptosphaerulina trifolii), phyllostica leaf spot (Phyllosticta sojaecola), pod and stem blight (Phomopsis sojae), powdery mildew (Microsphaera diffusa), pyrenochaeta leaf spot (Pyrenochaeta glycines), rhizoctonia aerial, foliage, and web blight (Rhizoctonia solani), rust (Phakopsora pachyrhizi, Phakopsora meibomiae), scab (Sphaceloma glycines), stemphylium leaf blight (Stemphylium botryosum), target spot (Corynespora cassiicola).

Fungal diseases on roots and the stem base caused, for example, by black root rot (Calonectria crotalariae), charcoal rot (Macrophomina phaseolina), fusarium blight or wilt, root rot, and pod and collar rot (Fusarium oxysporum, Fusarium orthoceras, Fusarium semitectum, Fusarium equiseti), mycoleptodiscus root rot (Mycoleptodiscus terrestris), neocosmospora (Neocosmospora vasinfecta), pod and stem blight (Diaporthe phaseolorum), stem canker (Diaporthe phaseolorum var. caulivora), phytophthora rot (Phytophthora megasperma), brown stem rot (Phialophora gregata), pythium rot (Pythium aphanidermatum, Pythium irregulare, Pythium debaryanum, Pythium myriotylum, Pythium ultimum), rhizoctonia root rot, stem decay, and damping-off (Rhizoctonia solani), sclerotinia stem decay (Sclerotinia sclerotiorum), sclerotinia southern blight (Sclerotinia rolfsii), thielaviopsis root rot (Thielaviopsis basicola).

Microorganisms capable of degrading or changing the industrial materials which may be mentioned are, for example, bacteria, fungi, yeasts, algae and slime organisms. The active compounds according to the invention preferably act against fungi, in particular moulds, wood-discoloring and wood-destroying fungi (Basidiomycetes), and against slime organisms and algae. Microorganisms of the following genera may be mentioned as examples: Alternaria, such as Alternaria tenuis; Aspergillus, such as Aspergillus niger; Chaetomium, such as Chaetomium globosum; Coniophora, such as Coniophora puetana; Lentinus, such as

Lentinus tigrinus; Penicillium, such as Penicillium glaucum; Polyporus, such as Polyporus versicolor; Aureobasidium, such as Aureobasidium pullulans; Sclerophoma, such as Sclerophoma pityophila; Trichoderma, such as Trichoderma viride; Escherichia, such as Escherichia coli; Pseudomonas, such as Pseudomonas aeruginosa; Staphylococcus, such as Staphylococcus aureus.

In addition, the active compounds according to the invention also have very good antimycotic activity. They have a very broad antimycotic activity spectrum, in particular against dermatophytes and yeasts, moulds and diphasic fungi (for example against Candida species, such as Candida albicans, Candida glabrata), and Epidermophyton floccosum, Aspergillus species, such as Aspergillus niger and Aspergillus fumigatus, Trichophyton species, such as Trichophyton mentagrophytes, Microsporon species such as Microsporon canis and audouinii. The list of these fungi by no means limits the mycotic spectrum covered, but is only for illustration.

Accordingly, the active compounds according to the invention can be used both in medical and in non-medical applications.

When using the active compounds according to the invention as fungicides, the application rates can be varied within a relatively wide range, depending on the kind of application. The application rate of the active compounds according to the invention is

- when treating plant parts, for example leaves: from 0.1 to 10 000 g/ha, preferably from 10 to 1000 g/ha, particularly preferably from 50 to 300 g/ha (when the application is carried out by watering or dripping, it is even possible to reduce the application rate, especially when inert substrates such as rock wool or perlite are used);

- when treating seed: from 2 to 200 g per 100 kg of seed, preferably from 3 to 150 g per 100 kg of seed, particularly preferably from 2.5 to 25 g per 100 kg of seed, very particularly preferably from 2.5 to 12.5 g per 100 kg of seed;

- when treating the soil: from 0.1 to 10 000 g/ha, preferably from 1 to 5000 g/ha.

The doses herein indicated are given as illustrative examples of the method according to the invention. A person skilled in the art will know how to adapt the application doses, notably according to the nature of the plant or crop to be treated.

The combination according to the invention can be used in order to protect plants within a certain time range after the treatment against pests and/or phytopathogenic fungi and/or microorganisms. The time range, in which protection is effected, spans in general 1 to 28 days, preferably 1 to 14 days, more preferably 1 to 10 days, even more preferably 1 to 7 days after the treatment of the plants with the combinations or up to 200 days after the treatment of plant propagation material.

Furthermore combinations and compositions according to the invention may also be used to reduce the

contents of mycotoxins in plants and the harvested plant material and therefore in foods and animal feed stuff made therefrom. Especially but not exclusively the following mycotoxins can be specified: Deoxynivalenole (DON), Nivalenole, 15-Ac-DON, 3-Ac-DON, T2- und HT2- Toxins, Fumonisines, Zearalenone Moniliformine, Fusarine, Diaceotoxyscirpenole (DAS), Beauvericine, Enniatine, Fusaroproliferine, Fusarenole, Ochratoxines, Patuline, Ergotalkaloides und Aflatoxines, which are caused for example by the following fungal diseases: *Fusarium spec.*, like *Fusarium acuminatum, F. avenaceum, F. crookwellense, F. culmorum, F. graminearum (Gibberella zeae), F. equiseti, F. fujikoroi, F. musarum, F. oxysporum, F. proliferatum, F. poae, F. pseudograminearum, F. sambucinum, F. scirpi, F. semitectum, F. solani, F. sporotrichoides, F. langsethiae, F. subglutinans, F. tricinctum, F. verticillioides* and others but also by *Aspergillus spec., Penicillium spec., Claviceps purpurea, Stachybotrys spec.* and others.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe eignen sich auch auf dem Veterinärsektor bei günstiger Warmblütertoxizität zur Bekämpfung von parasitischen Protozoen, die in der Tierhaltung und Tierzucht bei Nutz-, Zucht-, Zoo-, Labor-, Versuchs- und Hobbytieren vorkommen. Sie sind dabei gegen alle oder einzelne Entwicklungsstadien der Schädlinge wirksam.

Landwirtschaftliche Nutz- oder Zuchttiere sind z.B. Säugetiere wie Schafe, Ziegen, Pferde, Esel, Kamele, Büffel, Kaninchen sowie insbesondere Rinder und Schweine oder Vögel wie Puten, Enten, Gänse und insbesondere Hühner oder gegebenenfalls auch Insekten, wie z. B. Bienen.

Haustiere sind z.B. Säugetiere wie Hamster, Meerschweinchen, Ratten, Mäuse sowie insbeonsdere Hunde und Katzen oder auch Stubenvögel.

Eine bevorzugte Ausführungsform ist die Anwendung bei Vögeln. Eine weitere bevorzugte Ausführungsform ist die Anwendung bei Säugetieren.

Durch die Anwendung sollen Krankheiten, Todesfälle und Leistungsminderungen (z. B. bei Fleisch, Milch, Wolle, Häuten, Eiern, Honig usw.) verhindert oder vermindert werden, so dass durch den Einsatz der erfindungsgemäßen Wirkstoffe eine wirtschaftlichere und einfachere Tierhaltung möglich ist.

Die Anwendung der erfindungsgemäßen Wirkstoffe erfolgt im Veterinärsektor und bei der Tierhaltung in an sich bekannter Weise direkt oder in Form von geeigneten Zubereitungen enteral, parenteral, dermal, nasal. Die enterale Anwendung der Wirkstoffe geschieht z.B. oral in Form von Pulver, Zäpfchen, Tabletten, Kapseln, Pasten, Tränken, Granulaten, Drenchen, Boli, medikiertem Futter oder Trinkwasser. Die dermale Anwendung geschieht z.B. in Form des Tauchens (Dippen), Sprühens (Sprayen), Badens, Waschens, Aufgießens (pour-on and spot-on) und des Einpuderns. Die parenterale Anwendung geschieht z.B. in Form der Injektion (intramusculär, subcutan, intravenös, intraperitoneal) oder durch Implantate. Die Anwendung kann sowohl prophylaktisch als auch therapeutisch erfolgen.

Zu den parasitischen Protozoen zählen:

Mastigophora (Flagellata) wie z.B. Trypanosomatidae z.B. Trypanosoma b. brucei, T.b. gambiense, T.b. rhodesiense, T. congolense, T. cruzi, T. evansi, T. equinum, T. lewisi, T. percae, T. simiae, T. vivax, Leishmania brasiliensis, L. donovani, L. tropica, wie z.B. Trichomonadidae z.B. Giardia lamblia, G. canis.

Sarcomastigophora (Rhizopoda) wie Entamoebidae z.B. Entamoeba histolytica, Hartmanellidae z.B.

Acanthamoeba sp., Harmanella sp.

Apicomplexa (Sporozoa) wie Eimeridae z.B. Eimeria acervulina, E. adenoides, E. alabahmensis, E. anatis, E. anserina, E. arloingi, E. ashata, E. auburnensis, E. bovis, E. brunetti, E. canis, E. chinchillae, E. clupearum, E. columbae, E. contorta, E. crandalis, E. debliecki, E. dispersa, E. ellipsoidales, E. falciformis, E. faurei, E. flavescens, E. gallopavonis, E. hagani, E. intestinalis, E. iroquoina, E. irresidua, E. labbeana, E. leucarti, E. magna, E. maxima, E. media, E. meleagridis, E. meleagrimitis, E. mitis, E. necatrix, E. ninakohlyakimovae, E. ovis, E. parva, E. pavonis, E. perforans, E. phasani, E. piriformis, E. praecox, E. residua, E. scabra, E. spec., E. stiedai, E. suis, E. tenella, E. truncata, E. truttae, E. zuernii, Globidium spec., Isospora belli, I. canis, I. felis, I. ohioensis, I. rivolta, I. spec., I. suis, Cystisospora spec., Cryptosporidium spec., insbesondere C. parvum, wie Toxoplasmadidae z.B. Toxoplasma gondii, Hammondia heydornii, Neospora caninum, Besnoitia besnoitii, wie Sarcocystidae z.B. Sarcocystis bovicanis, S. bovihominis, S. ovicanis, S. ovifelis, S. neurona, S. spec., S. suihominis wie Leucozoidae z.B. Leucozytozoon simondi, wie Plasmodiidae z.B. Plasmodium berghei, P. falciparum, P. malariae, P. ovale, P. vivax, P. spec., wie Piroplasmea z.B. Babesia argentina, B. bovis, B. canis, B. spec., Theileria parva, Theileria spec., wie Adeleina z.B. Hepatozoon canis, H. spec.

The preparation of the active substances according to the invention of the formula **[I]** follows from the following examples. However, the invention is not restricted to these examples.

Production of intermediates of the formula [XIV] by route *(V7)*:

Ethyl 3-(4-fluorophenyl)-3-oxopropanoate [XIV-1]

To a mixture of 4-fluoroacetophenone (20.0 g, 0.145 mol), ethanol (1mL) and diethylcarbonate (100 mL) is added sodium hydride (60%, 12.0 g, 0.29 mol) at 0 °C portionwise over a period of 30 min. Afterwards the reaction mixture is allowed to warm to room temperature and stirred for 3h. Thereafter, the reaction is quenched with aqueous 10% HCl and extracted with ethyl acetate (2 x 100mL). The ethyl acetate layer is dried over anhydrous sodium sulphate, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material is purified by column chromatography using silica gel (230-400 mesh) in ethyl acetate and hexane (1:99 to 5:95) as eluent and 25g (83%) of ethyl 3-(4-fluorophenyl)-3-oxopropanoate are obtained as light yellow liquid.

^{1}H-NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ = 7.96-8.01 (m, 1H), 7.10–7.19 (m, 2H), 5.30 (s, 1H), 4.23 (q, 2H), 1.26 (t, 3H) ppm

MS (ESI): 209.1 ($[M-H]^+$)

Production of intermediates of the formula [VII] by route *(V8)*:

3-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazol-5-ol [VII-2]

A mixture of methyl 3-(4-fluorophenyl)-3-oxopropanoate (10.0 g, 0.051 mol) and hydrazine hydrate (1.1eq, 2.8g, 0.056mol) in 20mL glacial acetic acid is heated 3h under reflux. The resulting suspension is cooled down and 10mL diethyl ether is added. The precipitate is filtered off, dried in vacuo and 9g (100%) of 3-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazol-5-ol are obtained as white solid.

^{1}H-NMR (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 7.65-7.60 (m, 2H), 7.21-7.15 (m, 2H), 5.89 (s, 1H), 2.50 (s, 1H, br) ppm

logP (pH 2.7): 1.11

MS (ESI): 179.1 ($[M+H]^+$)

The following compounds are prepared in analogous manner:

3-(2,4-difluorophenyl)-1H-pyrazol-5-ol [VII-3]

^{1}H-NMR (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 12.0 (s, 1H, br), 7.84-7.80 (m, 1H), 7.36-7.32 (m, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 5.81 (s, 1H) ppm

logP (pH 2.7): 1.25

MS (ESI): 197.1 ($[M+H]^+$)

Production of intermediates of the formula [VI] by route *(VI)*:

2-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazine [VI-1]

A mixture of 3-phenyl-1H-pyrazol-5-ol (8.80 g , 0.055mol), 1-bromo-3-chloropropane (9.5g, 1.1eq, 0.06mol) and potassium carbonate (30.3g, 4eq, 0.22mol) in acetonitrile (120mL) is heated for 5.5 h under reflux. Thereafter the volatiles are evaporated and the residue is treated with 50mL ethyl acetate. The residual solid is washed 2x with ethyl acetate and the combined organic phases are evaporated. The obtained crude product is triturated with methyl tert butylether and 6.4g (53%) of 2-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazine are obtained as solid.

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3CN): δ = 7.73-7.71 (m, 1H), 7.39-7.35 (m, 1H), 7.30-7.26 (m, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.28 (t, 2H), 4.12 (t, 2H), 2.23 (m, 2H) ppm

logP (pH 2.7): 2.04

MS (ESI): 201.1 ($[M+H]^+$)

The following compounds are prepared in analogous manner:

2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazine [VI-2]

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3CN): δ = 7.75-7.70 (m, 2H), 7.14-7.08 (m, 2H), 5.80 (s, 1H), 4.28 (t, 2H), 4.11 (t, 2H), 2.24 (m, 2H) ppm

logP (pH 2.7): 2.18

MS (ESI): 219.2 ($[M+H]^+$)

2-(2,4-difluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazine [VI-3]

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3CN): δ = 7.95-7.89 (m, 1H), 7.01-6.96 (m, 2H), 5.86 (d, 1H), 4.29 (t, 2H), 4.14 (t, 2H), 2.24 (m, 2H) ppm

logP (pH 2.7): 2.38

MS (ESI): 237.1 ($[M+H]^+$)

2-(4-fluorophenyl)-7-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazine [VI-4]

^{1}H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 7.80-7.72 (m, 2H), 7.23-7.15 (m, 2H), 5.94 (s, 1H), 4.40-4.20 (m, 3H), 2.37-2.27 (m, 1H), 1.98-1.87 (m, 1H), 1.50 (d, 3H) ppm

LogP (pH 2.7): 2.65

MS (ESI): 233.1 ([M+H]+)

7-(4-fluorophenyl)-3,3-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrazolo[5,1-b][1,3,5]oxazasiline [VI-5]

A mixture of 3-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazol-5-ol (1 g, 5.6 mmol), bis(chloromethyl)(dimethyl)-silane (1 g, 1.1 eq, 6.1 mmol), potassium iodide (93 mg, 0.1 eq., 0.56 mmol) and potassium carbonate (3.1 g, 4 eq, 22 mmol) in 30 mL of a 1:1 mixture of acetonitrile and dimethylformamide is heated for 10 h at 40 °C. The crude mixture is then filtered over a sintered glass, washed by dichloromethane and the filtrate is concentrated to yield 2.9 g of a dark brown oil. The crude material is purified by column chromatography using silica gel with ethyl acetate and heptane (35:65) as eluent to give 1.095 g (74%) of 7-(4-fluorophenyl)-3,3-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrazolo[5,1-b][1,3,5]oxazasiline as a yellow solid.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.70 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 5.80 (s, 1H), 3.98 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 0.38 (s, 6H) ppm

logP (pH 2.7): 3.11

MS (ESI): 263.1 ($[M+H]^+$)

6-(4-fluorophenyl)-2,3-dihydropyrazolo[5,1-b][1,3]thiazole [VI-6]

Step 1: Production of intermediates of the formula [VII] by route (*V35*)

A mixture of 9.8 g (55 mmol) of 3-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazol-5-ol and 48.9 g (220 mmol) of phosphorus pentasulphide in 250 ml of xylene is heated with stirring at about 130 °C overnight. The mixture is then allowed to cool to room temperature, and water is added. The phases are separated and the aqueous phase is extracted with ethyl acetate. The combined organic phases are dried over sodium sulphate and concentrated under reduced pressure. The residue is dissolved in dichloromethane and filtrated by using silica gel with ethyl acetate and cyclohexane (1:1). The filtrate is concentrated under reduced pressure. It gives 4.5 g of a solid containing 3-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazole-5-thiol **[VII-a-1]** which was used for step 2 without further purification.

Step 2: Production of intermediates of the formula [VI] by route (*VI*)

A mixture of the solid obtained in step 1 (2.72 g), tetra-n-butylammoniumbromide (1.35 g, 0.0042 mol), and aqueous sodium hydroxide solution (28 mL, 50 %) in toluene (280 mL) is stirred for 2 h at room temperature. Thereafter, 1,2-dibromoethane (3.95 g, 0.021 mol) is added and the mixture is stirred for 16 h at 20 °C. Then the mixture is treated with 100 mL ethyl acetate and 100 mL water. The organic phase are separated, dried with sodium sulfate and evaporated. The crude material is purified by column chromatography using silica gel with ethyl acetate and cyclohexane as eluent and 0.44 g of 6-(4-fluorophenyl)-2,3-dihydropyrazolo[5,1-b][1,3]thiazole are obtained.

^{1}H-NMR (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 7.80-7.75 (m, 2H), 7.22 (t, 2H), 6.54 (s, 1H), 4.35 (t, 2H), 3.89 (t, 2H) ppm

logP (pH 2.7): 2.53

MS (ESI): 221.0 ($[M+H]^+$)

6,6-difluoro-2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazine [VI-7]

To a solution of 3-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazol-5-ol (4 g, 22.47mmol) in DMF (30mL) was added K_2CO_3 (12.4 g, 89.88mmol) and 2,2-difluoropropane-1,3-diyl dimethanesulfonate (9 g, 33.7mmol) at room temperature and then stirred for 16 h at 60°C. The progress of the reaction was monitored by TLC. Thereafter, the reaction mixture was diluted with cold water and extracted with diethyl ether. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulphate and concentrated to get the crude product. Purification by column chromatography over silica gel (eluent 5-10% ethyl acetate in petrol ether) yielded 6,6-difluoro-2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazine (3.2g, 56%) as an off-white solid.

^{1}H-NMR (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 7.83-7.80 (m, 2H), 7.25-7.20 (m, 2H), 6.21 (s, 1H), 4.72 (t, 2H), 4.62

(t, 2H) ppm

Synthesis of 2,2-difluoropropane-1,3-diyl dimethanesulfonate

To a solution of 5 g (44.6mmol) 2,2-difluoropropane-1,3-diol (prepared as described in *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 1857-1864) in DCM (50mL) was added triethylamine (18.6mL, 133.83mmol) and methane sulphonyl chloride (6.9mL, 89.22mmol) at 0°C and stirred for 1 h at 0°C. Thereafter the reaction mixture was quenched with water and extracted with DCM. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulphate and concentrated to afford 2,2-difluoropropane-1,3-diyl dimethanesulfonate (9g, 84%) which was used immediately in the next step.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 4.43 (t, 4H), 3.05 (s, 6H) ppm

6-(4-fluorophenyl)-2,3-dimethyl-2,3-dihydropyrazolo[5,1-b][1,3]oxazole [VI-8]

To a solution of 3-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazol-5-ol (3 g, 16.8mmol) in DMF (15mL) was added K_2CO_3 (9.3 g, 67.4mmol) and butane-2,3-diyl dimethanesulfonate (4.8 g, 18.5mmol) (prepared as described in US2010/41748) at room temperature and then stirred for 16 h at 60°C. Thereafter, the reaction mixture was diluted with cold water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulphate and concentrated to get the crude product. Purification by column chromatography over silica gel (eluent 5-10% ethyl acetate in petrol ether) yielded 6-(4-fluorophenyl)-2,3-dimethyl-2,3-dihydropyrazolo[5,1-b][1,3]oxazole (2.8g, 71%) as yellow oil and a mixture of diastereoisomers.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.95 (s, 1H), 7.80-7.75 (m, 2H), 7.23-7.18 (m, 2H), 5.50-5.45 (m, 1H, major isomer), 5.00-4.95 (m, 1H, minor isomer), 4.65-4.60 (m, 1H, major isomer), 4.25-4.18 (m, 1H, minor isomer), 1.54 (d, 3H, minor isomer), 1.48 (d, 3H, minor isomer), 1.44 (d, 3H, major isomer), 1.28 (d, 3H, major isomer) ppm

In an analogous manner the following compound [VI-9] was prepared from pentane-2,4-diyl dimethanesulfonate (*Tetrahedron*; **2010**, 66; 6977 – 6989) as mixture of diastereoisomers:

2-(4-fluorophenyl)-5,7-dimethyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazine [VI-9]

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ = 7.78-7.70 (m, 2H), 7.25-7.18 (m, 2H), 5.93 (s, 1H, isomer 1), 5.90 (s, 1H, isomer 2), 4.60-4.50 (m, 1H, isomer 1), 4.45-4.35 (m, 1H, both isomers), 4.30-4.23 (m, 1H, isomer 2), 2.35-2.30 (m, 1H), 2.15-2.10 (m, 1H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.75-1.65 (m, 1H), 1.50 (m, 6H, both isomers), 1.38 (m, 6H, both isomers) ppm

2-(4-fluorophenyl)-6,6-dimethyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazine [VI-10]

In a 20 mL microwave vial, 3-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazol-5-ol (1.5 g, 8.4 mmol), 1,3-dichloro-2,2-

dimethylpropane (1.3 g, 1.1 eq, 9.2 mmol) and potassium iodide (140 mg, 0.1 eq., 0.56 mmol) are dissolved in 12 mL of N-methylpyrrolidine. Sodium hydride (60% dispersion in mineral oil, 670 mg, 2 eq., 16.8 mmol) is added and the mixture is stirred a few minutes at room temperature. The vial is then sealed and heated for 2 h at 180 °C in the microwave apparatus (Biotage - Initiator). The reaction mixture is diluted by 50 mL of sligthly acidic water and reextracted by ethyl acetate (2 x 50 mL). The combined organic phases are washed by a saturated aqueous solution of lithium chloride, dried over magnesium sulfate and concentrated to yield 2.79 g of an orange solid. The crude material is purified by column chromatography using silica gel with ethyl acetate and heptane (50:50) as eluent to give 1.25 g (60% yield) of 2-(4-fluorophenyl)-6,6-dimethyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazine as a yellow solid.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.56 (m, 2H), 7.10 (m, 2H), 5.82 (s, 1H), 3.94 (s, 2H), 3,92 (s, 2H), 1.20 (s, 6H) ppm

logP (pH 2.7): 2.96

MS (ESI): 247.1 ($[M+H]^+$)

In an analogous manner the following compound [VI-11] was prepared

2-(4-fluorophenyl)-6-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazine-6-carbonitrile [VI-11]

1H-NMR (400 MHz, CDCl3): δ = 7.69 (m, 2H), 7.08 (t, 2H), 5.88 (s, 1H), 4.53 (d, 1H), 4.40 (d, 1H), 4.04 (m, 2H), 1.60 (s, 3H) ppm

logP (pH 2.7): 2.39

MS (ESI): 258.1 ([M+H]+)

Production of intermediates of the formula [VI-a] by route *(V37)*:

6-(4-fluorophenyl)-3-methylpyrazolo[5,1-b][1,3]oxazole [VI-a-1]

Step-1: Preparation of 1-{[3-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazol-5-yl]oxy}acetone

To a solution of 3-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazol-5-ol (5g, 28mmol) in DMF (50 ml), potassium carbonate (7.7g, 56 mmol) was added and the mixture was stirred for 30min at 30°C. Thereafter, 2-oxopropyl methanesulfonate (4.7g 30mmol) was added drop wise and the reaction mixture was heated at 60°C for 16 h. After completion, the crude was diluted with ethyl acetate (200 ml) and washed with water (3x500 ml). The organic layer was washed with brine, dried over sodium sulphate and evaporated under reduced pressure to get the crude which was then purified by column chromatography with silica gel (100-200mesh) eluted with 10-25% ethyl acetate in hexane as eluent to get compound 1-{[3-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazol-5-yl]oxy}acetone (2.5g, yield 38%).MS (ESI): 231.0 ($[M+H]^+$)

Step-2: Preparation of 6-(4-fluorophenyl)-3-methylpyrazolo[5,1-b][1,3]oxazole

To a stirred solution of 1-{[3-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazol-5-yl]oxy}acetone (0.25g, 1.0mmol) in toluene, equipped with dean stark apparatus, acetic acid (2ml) and p-TsOH (25mg, cat.) was charged at RT and the reaction mass was refluxed at 130°C for 16h. After completion, the reaction was diluted with EtOAc (50 ml) and washed with brine. The organic layer dried over sodium sulphate and concentrated under reduced pressure to get the crude which was then purified by column chromatography 100-200mesh) eluted with 5-10 % ethyl acetate in hexane as eluent to get compound 6-(4-fluorophenyl)-3-methylpyrazolo[5,1-b][1,3]oxazole (0.1g, yield 43%).

MS (ESI): 217.2 ([M+H]$^+$)The following compounds were prepared in analogous manner:**3-ethyl-6-(4-fluorophenyl)pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazole [VI-a-2]**

MS (ESI): 231.0 ([M+H]$^+$)

6-(4-fluorophenyl)pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazole [VI-a-3]

MS (ESI): 203.0 ([M+H]$^+$)

6-phenylpyrazolo[5,1-b][1,3]oxazole [VI-a-4]

MS (ESI): 185.0 ([M+H]$^+$)

Production of intermediates of the formula [IV] by route *(V2)*:

3-bromo-2-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazine [IV-1]

To a solution of 2-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazine (6.3g, 0.031mol) in 60mL chloroform is added a solution of bromine (1eq, 5.03g, 0.031mol) in 40mL chloroform over a period of 25min at room temperature. The resulting suspension is stirred for 4h at room temperature. Thereafter the reaction mixture is treated with aqueous sodium thiosulfate, the phases are separated and the organic phase is washed with water and dried over sodium sulfate. The volatiles are evaporated and the crude product is purified by filtration over silica using a 1:1 mixture of ethyl acetate / cyclohexane as eluent. After evaporation of the solvent 7.0g (90%) of 3-bromo-2-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazine are obtained as solid.

^{1}H-NMR (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 7.79-7.76 (m, 1H), 7.46-7.42 (m, 1H), 7.39-7.34 (m, 1H), 4.40 (t, 2H), 4.14 (t, 2H), 2.24 (m, 2H) ppm

logP (pH 2.7): 2.66

MS (ESI): 281.0 ([M+H]$^+$)

The following compounds are prepared in analogous manner:

3-bromo-2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazine [IV-2]

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3CN): δ = 7.88-7.83 (m, 2H), 7.20-7.14 (m, 2H), 4.38 (t, 2H), 4.12 (t, 2H), 2.27 (m, 2H) ppm

logP (pH 2.7): 2.86

MS (ESI): 299.0 ($[M+H]^+$)

3-bromo-2-(2,4-difluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazine [IV-3]

^{1}H-NMR (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 7.53-7.47 (m, 1H), 7.39-7.34 (m, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 4.41 (t, 2H), 4.15 (t, 2H), 2.25 (m, 2H) ppm

logP (pH 2.7): 2.70

MS (ESI): 317.0 ($[M+H]^+$)

7-bromo-6-(4-fluorophenyl)-2,3-dihydropyrazolo[5,1-b][1,3]oxazole [IV-4]

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3CN): δ = 7.86-7.81 (m, 2H), 7.20-7.14 (m, 2H), 5.12 (t, 2H), 4.35 (t, 2H) ppm

logP (pH 2.7): 2.69

MS (ESI): 285.0 ($[M+H]^+$)

3-bromo-2-(4-fluorophenyl)-7-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazine [IV-6]

^{1}H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 7.85-7.78 (m, 2H), 7.32-7.25 (m, 2H), 4.50-4.45 (m, 1H), 4.39-4.32 (m, 2H), 2.40-2.32 (m, 1H), 2.04-1.97 (m, 1H), 1.50 (d, 3H) ppm

LogP (pH 2.7): 3.36

MS (ESI): 312.9 ([M+H]+)

3-bromo-6,6-difluoro-2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazine [IV-7]

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3CN): δ = 7.88-7.83 (m, 2H), 7.22-7.16 (m, 2H), 4.62-4.51 (m, 4H) ppm

LogP (pH 2.7): 3.30

MS (ESI): 333.0 ([M+H]+)

7-bromo-6-(4-fluorophenyl)-2,3-dimethyl-2,3-dihydropyrazolo[5,1-b][1,3]oxazole [IV-8]

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3CN): δ = 7.85-7.81 (m, 2H), 7.19-7.14 (m, 2H), 5.55-5.50 (m, 1H, major isomer), 5.05-4.95 (m, 1H, minor isomer), 4.70-4.65 (m, 1H, major isomer), 4.25-4.20 (m, 1H, minor isomer), 1.60 (d, 3H, minor isomer), 1.51 (d, 3H, minor isomer), 1.50 (d, 3H, major isomer), 1.32 (d, 3H, major isomer) ppm

LogP (pH 2.7): 3.39 (major isomer) and 3.46 (minor isomer)

MS (ESI): 312.9 ([M+H]+)

***rac-trans*-3-bromo-2-(4-fluorophenyl)-5,7-dimethyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazine [IV-9a]**

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3CN): δ = 7.89-7.84 (m, 2H), 7.20-7.14 (m, 2H), 4.50-4.42 (m, 1H), 4.30-4.22 (m, 1H), 2.34-2.29 (ddd, 1H), 1.83-1.74 (ddd, 1H), 1.53 (d, 3H), 1.45 (d, 3H) ppm

LogP (pH 2.7): 3.91

MS (ESI): 324.9 ([M+H]+)

***rac-cis*-3-bromo-2-(4-fluorophenyl)-5,7-dimethyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazine [IV-9b]**

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3CN): δ = 7.89-7.83 (m, 2H), 7.20-7.14 (m, 2H), 4.64-4.60 (m, 1H), 4.41-4.37 (m, 1H), 2.23-2.13 (ddd, 1H), 2.05-2.00 (m, 1H), 1.51 (d, 3H), 1.45 (d, 3H) ppm

LogP (pH 2.7): 3.68

MS (ESI): 324.9 ([M+H]+)

8-bromo-7-(4-fluorophenyl)-3,3-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrazolo[5,1-b][1,3,5]oxazasiline [IV-5]

To a solution of 7-(4-fluorophenyl)-3,3-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrazolo[5,1-b][1,3,5]oxazasiline (0.5 g, 1.9 mmol) in 25 mL dichloromethane is added by portion N-bromosuccinimide (1 eq, 0.34 g, 1.9 mmol) at 0 °C. The reaction mixture is then stirred for 18 h at room temperature. Thereafter the reaction mixture is washed by 25 mL of a saturated solution of sodium bicarbonate, dried over magnesium sulfate and concentrated to yield 779 mg of a brown oil. The crude material is purified by column chromatography using silica gel with ethyl acetate and heptane (30:70) as eluent to give 616 mg (94%) of 8-bromo-7-(4-fluorophenyl)-3,3-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrazolo[5,1-b][1,3,5]-oxazasiline as a light brown oil.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.85 (m, 2H), 7.10 (m, 2H), 4.10 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 0.38 (s, 6H) ppm

logP (pH 2.7): 3.83

MS (ESI): 341.0 ([M+H]$^+$)

In analogous manner the following compound was prepared

3-bromo-2-(4-fluorophenyl)-6,6-dimethyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazine [IV-10]

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.91 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 4.07 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 1.21 (s, 6H) ppm

logP (pH 2.7): 3.63

MS (ESI): 325.0 ([M+H]$^+$)

3-bromo-2-(4-fluorophenyl)-6-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazine-6-carbonitrile [IV-11]

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.85 (m, 2H), 7.11 (t, 2H), 4.54 (m, 2H), 4.09 (m, 2H), 1.62 (s, 3H) ppm

logP (pH 2.7): 2.94

MS (ESI): 336.1 ([M+H]+)

8-bromo-3,3-dimethyl-7-(2-thienyl)-3,4-dihydro-2H-pyrazolo[5,1-b][1,3,5]oxazasiline [IV-12]

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.73 (s, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 0.38 (s, 6H) ppm

logP (pH 2.7): 3.58

MS (ESI): 329.0 ([M+H]+)

7-bromo-6-(4-fluorophenyl)-3-methylpyrazolo[5,1-b][1,3]oxazole **[IV-a-1]**

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3CN): δ = 7.92-7.88 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.25-7.19 (m, 2H), 2.37 (s, 3H) ppm

logP (pH 2.7): 3.56

MS (ESI): 295.0 ([M+H]$^+$)

7-bromo-3-ethyl-6-(4-fluorophenyl)pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazole **[IV-a-2]**

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3CN): δ = 7.92-7.88 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.25-7.19 (m, 2H), 2.89-2.78 (q, 2H), 1.24 (t, 3H) ppm

logP (pH 2.7): 4.18

MS (ESI): 311.0 ([M+H]$^+$)

7-bromo-6-(4-fluorophenyl)pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazole **[IV-a-3]**

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3CN): δ = 7.92-7.88 (m, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.28-7.19 (m, 2H) ppm

logP (pH 2.7): 3.07

MS (ESI): 282.9 ([M+H]$^+$)

7-bromo-6-phenylpyrazolo[5,1-b][1,3]oxazole **[IV-a-4]**

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3CN): δ = 7.89-7.86 (m, 3H), 7.71 (d, 1H), 7.50-7.40 (m, 3H) ppm

logP (pH 2.7): 2.91

MS (ESI): 263.0 ([M+H]$^+$)

Production of intermediates of the formula [III] by route *(V3)*:

2-(4-fluorophenyl)-7-methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazine [III-1]

To a solution of 3-bromo-2-(4-fluorophenyl)-7-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazine (1.5g, 4.82 mmol, 1 eq) in THF (40 ml) is added a solution of n-Buli (3.314 ml, 1.6 M, 5.30 mmol, 1.1 eq) dropwise at -78°C. After 20 min of stirring, a solution of 1.23 g of 2-isopropyl-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (7.23 mmol, 1.1 eq) in THF is added dropwise and the reaction mixture is stirred for 2 hours at -78°C. Then the reaction mixture is quenched by the addition of an aqueous solution of NH_4Cl and is extracted with EtOAc. The combined organic phases are washed with water and brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated in vacuo. The crude is purified by silica gel chromatography (eluent cyclohexane / ethyl acetate). 760 mg (42%) of 2-(4-fluorophenyl)-7-methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazine are obtained.

^{1}H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 7.77-7.67 (m, 2H), 7.20-7.10 (m, 2H), 4.45-4.25 (m, 3H), 2.47-2.27 (m, 1H), 1.98-1.86(m, 1H), 1.48 (d, 3H), 1.02 (s, 12H) ppm

LogP (pH 2.7): 3.50

MS (ESI): 359.1 ([M+H]+)

Production of intermediates of the formula [II] by route *(V4)*:

4-(2-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl)pyridin-2-amine [II-1]

3-bromo-2-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazine (700mg, 2.25mmol) and tert-butyl [4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl]carbamate (792mg, 2.47mmol, 1.1eq) are dissolved in 10mL 1,4-dioxan. To this mixture Bis(tricyclohexylphosphine)palladium(II)-dichloride (166mg, 0.22mmol, 0.1eq) and 5.4mL sodium carbonate solution (2 molar) are added. The reaction mixture is flushed with argon for 5 mins and then sealed. Next the mixture is heated for 12 mins at 150°C in the microwave (Biotage). The procedure is repeated 7x using the same scale and all crude reaction mixtures are combined thereafter. After cooling, insoluble components are filtered off over Celite and the residue washed with 1,4-dioxan. The organic phase is evaporated and the crude product purified by column chromatography over silica gel using dichloromethane / methanole as eluent. After evaporation of the solvents 2.10g (41%) of 4-(2-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl)pyridin-2-amine are obtained as a colourless solid.

^{1}H-NMR (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 7.72 (d, 1H), 7.40-7.25 (m, 5H), 6.36 (s, 1H), 6.18-6.15 (dd, 1H), 5.76 (s, 2H), 4.38 (t, 2H), 4.16 (t, 2H), 2.25 (m, 2H) ppm

logP (pH 2.7): 0.87

MS (ESI): 293.1 ([M+H]+)

The following compounds were prepared in analogous manner:

4-[2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-amine [II-2]

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3CN): δ = 7.81-7.79 (dd, 1H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.12-7.06 (m, 2H), 6.42 (d, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.38 (t, 2H), 4.16 (t, 2H), 2.28 (m, 2H) ppm

logP (pH 2.7): 0.95

MS (ESI): 311.1 ([M+H]+)

4-[2-(2,4-difluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-amine [II-3]

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3CN): δ = 7.75-7.74 (dd, 1H), 7.47-7.41 (m, 1H), 7.07-7.04 (m, 1H), 7.03-6.95 (m, 1H), 6.42 (d, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.42 (t, 2H), 4.17 (t, 2H), 2.29 (m, 2H) ppm

logP (pH 2.7): 1.01

MS (ESI): 329.1 ([M+H]+)

Production of compounds of the formula [I] by route *(V4)*:

N-{4-[6-(4-fluorophenyl)-2,3-dihydropyrazolo[5,1-b][1,3]oxazol-7-yl]pyridin-2-yl}cyclopropanecarboxamide {Example No 3}

115mg (0.40 mmol) of N-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl]cyclopropanecarboxamide and 124mg (1.1eq 0.44 mmol) of 7-bromo-6-(4-fluorophenyl)-2,3-dihydropyrazolo[5,1-b][1,3]oxazole are dissolved in 2mL 1,4-dioxan. To this are added 30mg of bis(tricyclohexylphosphine)-palladium(II)dichloride (0.04mmol, 0.1eq) and 2mL sodium carbonate solution (2M in H_2O). The reaction mixture is flushed for 5 mins with argon and then sealed. Next the mixture is heated for 12mins at 120°C in the microwave (CEM Explorer). After cooling, insoluble components are filtered off and the salt residue washed with 1,4-dioxan. The organic phase is evaporated and the crude product purified by silica gel chromatography (eluent cyclohexane / ethyl acetate). 90mg (61%) of N-{4-[6-(4-fluorophenyl)-2,3-dihydropyrazolo[5,1-b][1,3]oxazol-7-yl]pyridin-2-yl}cyclopropanecarboxamide are obtained as a colourless solid.

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3CN): δ = 8.80 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.04-8.02 (dd, 1H), 7.49-7.44 (m, 2H), 7.14-7.08 (m, 2H), 6.75-6.73 (d, 1H), 5.18 (t, 2H), 4.34 (t, 2H), 1.78-1.72 (m, 1H), 0.89-0.85 (m, 2H), 0.85-0.82 (m, 2H) ppm

logP (pH 2.7): 1.48

MS (ESI): 365.2 ([M+H]+)

Production of compounds of the formula [I] by route *(V5)*:

N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-7-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}propanamide {Example No 63}

150 mg of 2-(4-fluorophenyl)-7-methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazine (0.419 mmol, 1.1 eq.) and 87mg of N-(4-bromopyridin-2-yl)propanamide (0.381 mmol, 1 eq.) are dissolved in 1.5 ml of 1,4-dioxane. To this solution are added 22mg of bis(tricyclohexylphosphine)-palladium(II)dichloride (0.03mmol, 0.08eq) and a aqueous solution of Na_2CO_3 (5eq, 0.952 ml). The reaction mixture is flushed for 5 mins with argon and then sealed. Next the mixture is heated for 15 mins at 120°C in the microwave (CEM Explorer). After cooling, the reaction mixture is diluted with EtOAc and washed with water. The combined organic phase are dried over Na_2SO_4 and concentrated in vacuo. The crude product is purified by silica gel chromatography (eluent cyclohexane / ethyl acetate). 34mg (21%) of N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-7-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}propanamide are obtained.

^{1}H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.29 (s, 1H), 8.12-8.06 (m, 2H), 7.45-7.37 (m, 2H), 7.24-7.16 (m, 2H), 6.70 (dd, 1H), 4.54-4.45 (m, 1H), 4.45-4.32(m, 2H), 2.47-2.30 (m, 3H), 2.10-1.97 (m, 1H), 1.54 (d,

3H), 1.03 (t, 3H) ppm

LogP (pH 2.7): 1.61

MS (ESI): 381.2 ([M+H]+)

Production of compounds of the formula [I-a] by route *(V6) from carboxylic acid halides*:

N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}cyclo-propanecarboxamide {Example No 4}

93mg (0.3mmol) of 4-[2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-amine and 46mg (0.36mmol, 1.2eq) of Huenigs base are dissolved in 2mL tetrahydrofuran. To this are added 63mg of cyclopropanecarbonyl chloride (0.6mmol, 2eq) and the reaction mixture is stirred for 16 hrs at room temperature. Next, the volatile components are removed under vacuum and the crude material treated with 3 mL NH_3 in methanol (7 molar). The mixture is stirred for 16 hrs at room temperature and then evaporated. The crude product is purified by preparative HPLC (Phenomenex AXIA Gemini C18; 110A; 10µm 100x30mm, gradient: 0-2.0mins 80% water, 20% acetonitrile, 2.0-12.0 mins linear gradient up to 25% water, 75% acetonitrile, 12.0-16.0 mins 5% water, 95% acetonitrile, modifier 15% NH_4OH in H_2O, addition of the modifier at 1.0 mL/min throughout the separation). 38.2 mg (33%) of N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}cyclo-propanecarboxamide are obtained as a colourless solid.

^{1}H-NMR (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10.64 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.41-7.35 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 2H), 6.70-6.68 (d, 1H), 4.40 (t, 2H), 4.17 (t, 2H), 2.29-2.24 (m, 2H), 1.99-1.93 (m, 1H), 0.76-0.75 (m, 4H) ppm

logP (pH 2.7): 1.39

MS (ESI): 379.3 ([M+H]+)

Production of compounds of the formula [I-a] by route *(V6) from carboxylic acids*:

2-fluoro-N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}propanamide {Example No 113}

To a solution of 73mg (2eq, 0.8mmol) 2-fluoropropanoic acid in 2mL dichloromethane are added 81mg (1.2 eq, 0.48mmol) 6-chloro-hydroxybenzotriazole, 153mg (2eq, 0.8mmol) N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethyl-carbodiimide hydrochloride and 129mg (2.5eq, 1mmol) N-ethyl-diisopropylamine. After stirring for 20min at room temperature 133mg (1.0 eq, 0.40mmol) 4-[2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-amine were added and the mixture was stirred for 12h at room

temperature. Then, the crude reaction mixture was evaporated and the material was purified by preparative HPLC (Kromasil 100 C18 16µm; 110A; VDS Optilab 250x32mm; gradient: 0-3 min 75% water, 25% acetonitrile with 1% formic acid, 3-12.0min linear gradient to 5% water, 95% acetonitrile with 1% formic acid, 12.0-17.00 min 5% water, 95% acetonitrile). After purification 65mg (34%) 2-fluoro-N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}propanamide are obtained as colourless solid.

^{1}H-NMR (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10.34 (s, 1H), 8.16-8.14 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.42-7.37 (m, 2H), 7.23-7.17 (m, 2H), 6.81-6.79 (dd, 1H), 5.29-5.10 (qd, 1H, CHF), 4.43 (t, 2H), 4.16 (t, 2H), 2.33-2.25 (m, 2H), 1.51-1.40 (dd, 3H) ppm

logP (pH 2.7): 2.00

MS (ESI): 385.2 ([M+H]+)

Production of intermediates of the formula [XXXVII] by route *(V22)*:

3-Bromo-2-phenylpyrazolo[1,5-a]pyrimidine [XXXVII-1]

To a solution of 4-bromo-3-phenyl-1H-pyrazole-5-amine (5.0 g, 0.02 mol) in acetic acid (50 mL) is added 1,1,3,3-tetramethoxypropane (4.14 g, 0.025 mol). The mixture is stirred at 110°C for 1h. The reaction mixture is then poured into water, basified with NH_4OH and extracted with dichloromethane (3 x 100mL). The organic layer is dried over anhydrous magnesium sulphate, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material is purified by column chromatography using silica gel in dichloromethane and ethyl acetate (1:0 to 95:5) as eluent and 4.2g (75%) of 3-bromo-2-phenylpyrazolo[1,5-a]pyrimidine are obtained as a beige solid.

^{1}H-NMR (300MHz, DMSO): δ = 9.22 (dd, 1H), 8.68 (dd, 1H), 8.04-8.02 (m, 2H), 7.59-7.52 (m, 3H), 7.20 (dd, 1H) ppm

logP (pH 2.7): 2.63

MS (ESI): 274 ($[M+H]^+$)

Production of intermediates of the formula [XXXVIII] by route *(V22)*:

2-(4-Fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidine [XXXVIII-1]

To a solution of 3-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazole-5-amine (5.0 g, 0.028 mol) in acetic acid (50 mL) is added 1,1,3,3-tetramethoxypropane (5.79 g, 0.035 mol). The mixture is stirred at 110°C for 1h. The reaction mixture is then poured into water, basified with NH_4OH and extracted with dichloromethane (3 x 100mL). The organic layer is dried over anhydrous magnesium sulphate, filtered and concentrated under reduced

pressure. 6.8g (79%) of 2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidine are obtained as a beige solid which is used in the next step without further purification.

^{1}H-NMR (300MHz, DMSO): δ = 9.13 (dd, 1H), 8.55 (dd, 1H), 8.09 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.05 (dd, 1H) ppm

logP (pH 2.7): 2.17

MS (ESI): 214.1 ([M+H]$^+$)

Production of intermediates of the formula [XXXVII] by route *(V2)*:

3-Bromo-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidine [XXXVII-2]

To a solution of 2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidine (5.8 g, 0.027 mol) in chloroform (60 mL) is added, at 0°C, N-bromosuccinimide (4.8 g, 0.027 mol). The mixture is stirred at room temperature for 1h30. The reaction mixture is then poured into water and extracted with dichloromethane (3 x 100mL). The organic layer is dried over anhydrous magnesium sulphate, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material is filtered through a short pad of silica. 6g (75%) of 3-bromo-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidine are obtained as a brown solid which is used in the next step without further purification.

^{1}H-NMR (300MHz, DMSO): δ = 9.21 (dd, 1H), 8.68 (dd, 1H), 8.07 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.20 (dd, 1H) ppm

logP (pH 2.7): 2.80

MS (ESI): 292 ([M+H]$^+$)

Production of compounds of the formula [I-i] by route *(V4)*:

N-{4-[2-(4-Fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl]pyridin-2-yl}acetamide [I-i-1]

3-Bromo-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidine (150 mg, 0.51 mmol) and N-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl]acetamide (148 mg, 0.56 mmol, 1.1eq) are dissolved in 1.5mL 1,4-dioxan. To this mixture, bis(tricyclohexylphosphine)palladium(II)-dichloride (57 mg, 0.07 mmol, 0.15eq) and 0.83 mL sodium carbonate solution (2 molar) are added. The reaction mixture is flushed with argon for 5 mins and then sealed. Next the mixture is heated for 30min at 150°C in the microwave (Biotage). The reaction mixture is then poured in water and extracted with dichloromethane (3 x 20 mL). The organic layer is dried over anhydrous magnesium sulphate, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material is purified by column chromatography using silica gel in heptane and ethyl acetate (1:0 to 1:1) as eluent and 0.03 g (17%) of N-{4-[2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-

yl]pyridin-2-yl}acetamide are obtained as a white solid.

^{1}H-NMR (300MHz, DMSO): δ = 10.48 (bs, 1H), 9.23 (dd, 1H), 8.69 (dd, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.22 (dd, 1H), 7.11 (dd, 1H), 2.05 (s, 3H) ppm

logP (pH 2.7): 1.47

MS (ESI): 348.1 ([M+H]$^+$)

Production of compound of the formula [I-j] by route *(V23)*:

N-{4-[2-(4-Fluorophenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl]pyridin-2-yl}acetamide [I-j-1]

To a mixture of N-{4-[2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl]pyridin-2-yl}acetamide (120 mg, 0.34 mmol, 1eq) in 2 mL of ethanol is added sodium borohydride (29 mg, 0.76 mmol, 2.2eq). The mixture is refluxed for 1h. The mixture is then poured into water, extracted with dichloromethane (3 x 20 mL), dried over anhydrous magnesium sulphate, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material is purified by column chromatography using silica gel in heptane and ethyl acetate (1:0 to 0:1) as eluent and 30 mg (25%) of N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl]pyridin-2-yl}acetamide are obtained as a white solid.

logP (pH 2.7): 1.48

MS (ESI): 352.2 ([M+H]$^+$)

Production of intermediates of the formula [II-a] by route *(V4)*:

4-(2-Phenylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)pyridin-2-amine [II-a-1] and tert-butyl [4-(2-phenylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)pyridin-2-yl]carbamate [I-i-2]

3-Bromo-2-phenylpyrazolo[1,5-a]pyrimidine (1.0 g, 3.65 mmol) and tert-butyl [4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl]carbamate (1.29 g, 4.01 mmol, 1.1eq) are dissolved in 10mL 1,4-dioxan. To this mixture bis(tricyclohexylphosphine)palladium(II)-dichloride (269 mg, 0.37 mmol, 0.1eq) and 9.1 mL sodium carbonate solution (2 molar) are added. The reaction mixture is flushed with argon for 5 mins and then sealed. Next the mixture is heated for 90min at 120°C in the microwave (Biotage). Tert-butyl [4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl]carbamate (214 mg, 1.4 mmol, 0.37eq) and bis(tricyclohexylphosphine)palladium(II)-dichloride (269 mg, 0.37 mmol, 0.1eq) are then added and the mixture is heated for 2h at 120°C. The reaction mixture is then poured in water and extracted with ethyl acetate (3 x 50 mL). The organic layer is dried over anhydrous magnesium sulphate, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material is purified by column chromatography using silica

gel in heptane and ethyl acetate (1:0 to 1:1) as eluent and 0.48 g (44%) of 4-(2-phenylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)pyridin-2-amine are obtained as a white solid.

^{1}H-NMR (300MHz, DMSO): δ = 9.21 (dd, 1H), 8.64 (dd, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.62-7.60 (m, 2H), 7.46-7.45 (m, 3H), 7.17 (dd, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.43 (dd, 1H), 5.89 (bs, 2H) ppm

logP (pH 2.7): 0.98

MS (ESI): 288 ([M+H]$^+$)

56 mg (4%) of tert-butyl [4-(2-phenylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)pyridin-2-yl]carbamate is also isolated as a yellow solid.

^{1}H-NMR (300MHz, DMSO): δ = 9.68 (s, 1H), 9.25 (dd, 1H), 8.68 (dd, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.06 (bs, 1H), 7.59-7.57 (m, 2H), 7.46-7.45 (m, 3H), 7.21 (dd, 1H), 7.00 (dd, 1H), 1.43 (s, 9H) ppm

logP (pH 2.7): 2.32

MS (ESI): 388 ([M+H]$^+$)

Production of intermediates of the formula [II-b] by route *(V23)*:

4-(2-Phenyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)pyridin-2-amine [II-b-1]

To a mixture of 4-(2-phenylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)pyridin-2-amine (60 mg, 0.2 mmol, 1eq) in 3 mL of ethanol is added sodium borohydride (17 mg, 0.45 mmol, 2.2eq). The mixture is stirred at room temperature for 2h. The mixture is then poured into water, extracted with dichloromethane (3 x 50 mL), dried over anhydrous magnesium sulphate, filtered and concentrated under reduced pressure. 29 mg (47%) of 4-(2-phenyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)pyridin-2-amine are obtained as a white solid which is used in the next step without further purification.

logP (pH 2.7): 1.05

MS (ESI): 292.2 ([M+H]$^+$)

Production of compounds of the formula [I-n] by route *(V6)*:

N-acetyl-N-[4-(4-acetyl-2-phenyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)pyridin-2-yl]acetamide [I-n-1]

To a solution of 4-(2-phenyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)pyridin-2-amine (29 mg, 0.1 mmol, 1eq) in 2 mL of tetrahydrofurane is added triethylamine (0.055 mL, 0.4 mmol, 4eq) and then acetyl chloride (0.024 mL, 0.3 mmol, 3eq). The mixture is stirred for 4h at room temperature. Triethylamine

(0.055 mL, 0.4 mmol, 4eq) and acetyl chloride (0.024 mL, 0.3 mmol, 3eq) are then added. The mixture is stirred overnight at room temperature and then poured into water and extracted with dichloromethane (3 x 50 mL). The combined organic layers are washed with a saturated solution of $NaHCO_3$, brine, dried over anhydrous magnesium sulphate, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material is purified by column chromatography using silica gel in heptane and ethyl acetate (1:0 to 0:1) as eluent and 4 mg (8%) of N-[4-(2-phenyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)pyridin-2-yl]acetamide are obtained as a light brown oil.

logP (pH 2.7): 1.72

MS (ESI): 418.3 ($[M+H]^+$)

Production of compounds of the formula [I-*l*] by route *(V23)*:

N-Acetyl-N-[4-(2-phenylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)pyridin-2-yl]acetamide [I-*l*-1] and N-[4-(2-phenylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)pyridin-2-yl]acetamide [I-*l*-2]

To a solution of 4-(2-phenylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)pyridin-2-amine (420 mg, 1.46 mmol, 1eq) in 20 mL of tetrahydrofurane is added triethylamine (0.82 mL, 5.85 mmol, 4eq) and then acetyl chloride (234 mg, 2.92 mmol, 2eq). The mixture is stirred overnight at room temperature and then poured into water and extracted with dichloromethane (3 x 50 mL). The combined organic layers are washed with a saturated solution of $NaHCO_3$, brine, dried over anhydrous magnesium sulphate, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material is purified by column chromatography using silica gel in heptane and ethyl acetate (1:0 to 0:1) as eluent and 0.23 g (37%) of N-acetyl-N-[4-(2-phenylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)pyridin-2-yl]acetamide are obtained as a yellow solid.

^{1}H-NMR (300MHz, DMSO): δ = 9.29 (dd, 1H), 8.75 (dd, 1H), 8.57 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.61-7.59 (m, 2H), 7.49-7.46 (m, 4H), 7.26 (dd, 1H), 2.16 (s, 6H) ppm

logP (pH 2.7): 2.13

MS (ESI): 372 ($[M+H]^+$)

23 mg (4%) of N-[4-(2-phenylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)pyridin-2-yl]acetamide is also purified as a yellow solid.

^{1}H-NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ = 8.75 (dd, 1H), 8.63-8.60 (m, 2H), 8.26 (bs, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.65-7.61 (m, 2H), 7.46-7.40 (m, 3H), 7.13 (dd, 1H), 6.94 (dd, 1H), 2.20 (s, 3H) ppm

logP (pH 2.7): 1.41

MS (ESI): 330 ($[M+H]^+$)

Production of compounds of the formula [I-*m*] by route *(V23)*:

N-acetyl-N-[4-(4-acetyl-2-phenyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)pyridin-2-yl]acetamide [I-*m*-1]

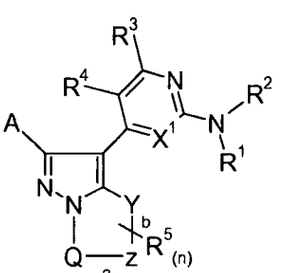
To a mixture of N-acetyl-N-[4-(2-phenylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)pyridin-2-yl]acetamide (158 mg, 0.43 mmol, 1eq) in 3 mL of ethanol is added sodium borohydride (35 mg, 0.94 mmol, 2.2eq). The mixture is refluxed for 1h. The mixture is then poured into water, extracted with dichloromethane (3 x 50 mL), dried over anhydrous magnesium sulphate, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material is purified by column chromatography using silica gel in heptane and ethyl acetate (1:0 to 0:1) as eluent and 66 mg (46%) of N-acetyl-N-[4-(4-acetyl-2-phenyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)pyridin-2-yl]acetamide are obtained as a white solid.

^{1}H-NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ = 8.23 (bs, 1H), 8.07 (bs, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.47-7.45 (m, 2H), 7.32 (m, 3H), 6.64 (m, 1H), 4.75 (bs, 1H), 4.21 (t, 2H), 3.42 (bs, 2H), 2.20 (m, 3H), 1.63 (s, 3H) ppm

logP (pH 2.7): 1.13

MS (ESI): 334 ([M+H]$^+$)

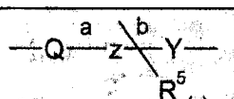
The compounds of the formula **[I]** named in the following Tables I and II are also obtained by the aforesaid methods.

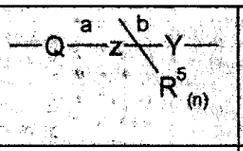


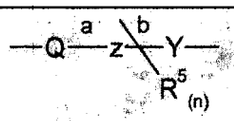
[I] In which X^1 stands for CH and the other residues are defined as described in the following table 1

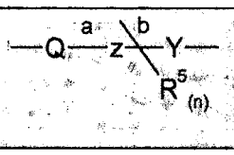
Table 1

Exa.	A	—Q—z(a)—Y(b)— R^5 (n)	R^1	R^2	R^3	R^4
1	4-fluorophenyl	CH_2CH_2O	acetyl	H	H	H
2	4-fluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	acetyl	H	H	H
3	4-fluorophenyl	CH_2CH_2O	cyclopropylcarbonyl	H	H	H
4	4-fluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	cyclopropylcarbonyl	H	H	H
5	4-fluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	propanoyl	H	H	H
6	phenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	propanoyl	H	H	H

Exa.	A		R^1	R^2	R^3	R^4
7	phenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	cyclopropylcarbonyl	H	H	H
8	phenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	2-methylpropanoyl	H	H	H
9	phenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	ethoxycarbonyl	H	H	H
10	phenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	2-methylbutanoyl	H	H	H
11	phenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	3-methylbutanoyl	H	H	H
12	phenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	lactoyl	H	H	H
13	phenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	cyclopropylacetyl	H	H	H
14	phenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	tetrahydro-2H-pyran-4-ylcarbonyl	H	H	H
15	phenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	3-phenylpropanoyl	H	H	H
16	phenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	(methylsulfanyl)acetyl	H	H	H
17	phenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	3,3,3-trifluoropropanoyl	H	H	H
18	phenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	2-(4-fluorophenyl)propanoyl	H	H	H
19	phenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	4-methylpent-3-enoyl	H	H	H
20	phenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	3,3-dimethylbutanoyl	H	H	H
21	phenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	(1-chlorocyclopropyl)carbonyl	H	H	H
22	4-fluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	2-methylpropanoyl	H	H	H
23	4-fluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	ethoxycarbonyl	H	H	H
24	4-fluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	2-methylbutanoyl	H	H	H
25	4-fluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	3-methylbutanoyl	H	H	H
26	4-fluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	lactoyl	H	H	H
27	4-fluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	cyclopropylacetyl	H	H	H
28	4-fluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	tetrahydro-2H-pyran-4-ylcarbonyl	H	H	H
29	4-fluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	3-phenylpropanoyl	H	H	H
30	4-fluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	(methylsulfanyl)acetyl	H	H	H
31	4-fluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	3,3,3-trifluoropropanoyl	H	H	H
32	4-fluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	2-(4-fluorophenyl)propanoyl	H	H	H
33	4-fluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	4-methylpent-3-enoyl	H	H	H
34	4-fluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	3,3-dimethylbutanoyl	H	H	H
35	2,4-difluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	propanoyl	H	H	H
36	2,4-difluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	cyclopropylcarbonyl	H	H	H
37	2,4-difluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	2-methylpropanoyl	H	H	H
38	2,4-difluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	ethoxycarbonyl	H	H	H
39	2,4-difluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	2-methylbutanoyl	H	H	H
40	2,4-difluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	3-methylbutanoyl	H	H	H

Exa.	A		R^1	R^2	R^3	R^4
41	2,4-difluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	lactoyl	H	H	H
42	2,4-difluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	cyclopropylacetyl	H	H	H
43	2,4-difluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	tetrahydro-2H-pyran-4-ylcarbonyl	H	H	H
44	2,4-difluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	3-phenylpropanoyl	H	H	H
45	2,4-difluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	(methylsulfanyl)acetyl	H	H	H
46	2,4-difluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	3,3,3-trifluoropropanoyl	H	H	H
47	2,4-difluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	2-(4-fluorophenyl)propanoyl	H	H	H
48	2,4-difluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	4-methylpent-3-enoyl	H	H	H
49	2,4-difluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	3,3-dimethylbutanoyl	H	H	H
50	2,4-difluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	(1-chlorocyclopropyl)carbonyl	H	H	H
51	phenyl	CH=CH-CH=N	acetyl	H	H	H
52	4-fluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	propanoyl	acetyl	H	H
53	4-fluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	propanoyl	propanoyl	H	H
54	4-fluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	cyclopropylcarbonyl	propanoyl	H	H
55	phenyl	$CH_2CH_2CH_2NH$	acetyl	H	H	H
56	phenyl	CH=CH-CH=N	acetyl	acetyl	H	H
57	4-fluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	ethoxycarbonyl	propanoyl	H	H
58	phenyl	$CH_2CH_2CH_2N(CH_3CO)$	acetyl	acetyl	H	H
59	4-fluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2NH$	acetyl	H	H	H
60	4-fluorophenyl	CH=CH-CH=N	acetyl	H	H	H
61	4-fluorophenyl	$CH_2Si(Me)_2CH_2O$	acetyl	H	H	H
62	4-fluorophenyl	$CH(Me)CH_2CH_2O$	2-methylpropanoyl	H	H	H
63	4-fluorophenyl	$CH(Me)CH_2CH_2O$	propanoyl	H	H	H
64	4-fluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbonyl	H	H	H
65	4-fluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	bicyclo[4.1.0]hept-7-ylcarbonyl	H	H	H
66	4-fluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	piperidin-1-ylacetyl	H	H	H
67	4-fluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	2-propylpentanoyl	H	H	H
68	4-fluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	2-methyl-2-(methylsulfinyl)propanoyl	H	H	H
69	4-fluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	1,3-dithiolan-2-ylcarbonyl	H	H	H
70	4-fluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	oxo(piperidin-1-yl)acetyl	H	H	H
71	4-fluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	2,6-difluorobenzoyl	H	H	H
72	4-fluorophenyl	$CH(Me)CH_2CH(Me)O$	propanoyl	H	H	H
73	4-fluorophenyl	$CH(Me)CH_2CH(Me)$	propanoyl	H	H	H

Exa.	A		R^1	R^2	R^3	R^4
		O				
74	4-fluorophenyl	$CH_2C(F)_2CH_2O$	propanoyl	H	H	H
75	4-fluorophenyl	CH(Me)CH(Me)O	propanoyl	H	H	H
76	4-fluorophenyl	$CH_2Si(Me)_2CH_2O$	2-methylpropanoyl	H	H	H
77	4-fluorophenyl	$CH_2Si(Me)_2CH_2O$	propanoyl	H	H	H
78	phenyl	$CH_2CH_2CH_2N(COEt)$	propanoyl	H	H	H
79	4-fluorophenyl	CH=CH-CH=N	propanoyl	H	H	H
80	4-fluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2NH$	propanoyl	H	H	H
81	4-fluorophenyl	$CH_2Si(Me)_2CH_2O$	cyclopropylcarbonyl	H	H	H
82	thiophen-2-yl	$CH_2Si(Me)_2CH_2O$	propanoyl	H	H	H
83	4-fluorophenyl	CH=CH-CH=N	acetyl	acetyl	H	H
84	4-fluorophenyl	CH=CH-CH=N	cyclopropylcarbonyl	Cyclopropyl-carbonyl	H	H
85	thiophen-2-yl	$CH_2Si(Me)_2CH_2O$	acetyl	H	H	H
86	thiophen-2-yl	$CH_2Si(Me)_2CH_2O$	isobutyryl	H	H	H
87	thiophen-2-yl	$CH_2Si(Me)_2CH_2O$	cyclopropylcarbonyl	H	H	H
88	4-fluorophenyl	CH=CH-CH=N	cyclopropylcarbonyl	H	H	H
89	thiophen-2-yl	$CH_2Si(Me)_2CH_2O$	H	H	H	H
90	4-fluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2N(COEt)$	propanoyl	acetyl	H	H
91	4-fluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2N(COEt)$	propanoyl	H	H	H
92	phenyl	$CH_2CH_2CH_2NH$	isobutyryl	2-methylpro-panoyl	H	H
93	4-fluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2N(COEt)$	propanoyl	CH_3	H	H
94	4-fluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2N(CH_3CO)$	acetyl	H	H	H
95	2,4-difluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	propanoyl	propanoyl	H	H
96	thiophen-3-yl	$CH_2Si(Me)_2CH_2O$	acetyl	H	H	H
97	4-fluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2N(Et)$	benzyl	H	H	H
98	4-fluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	(1-methylcyclopropyl)carbonyl	H	H	H
99	4-fluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	5-oxohexanoyl	H	H	H
100	thiophen-3-yl	$CH_2Si(Me)_2CH_2O$	propanoyl	H	H	H
101	thiophen-3-yl	$CH_2Si(Me)_2CH_2O$	isobutyryl	H	H	H
102	thiophen-3-yl	$CH_2Si(Me)_2CH_2O$	cyclopropylcarbonyl	H	H	H
103	4-fluorophenyl	$C(CH_3)$=CH-O	propanoyl	H	H	H
104	4-fluorophenyl	$C(C_2H_5)$=CH-O	propanoyl	H	H	H
105	4-fluorophenyl	CH=CH-O	propanoyl	H	H	H

Exa.	A		R^1	R^2	R^3	R^4
106	phenyl	CH=CH-O	propanoyl	H	H	H
107	4-fluorophenyl	$CH_2C(Me)(CN)CH_2O$	2-methylpropanoyl	H	H	H
108	4-fluorophenyl	$CH_2C(Me)_2CH_2O$	cyclopropylcarbonyl	H	H	H
109	4-fluorophenyl	$CH_2C(Me)_2CH_2O$	acetyl	H	H	H
110	4-fluorophenyl	$CH_2C(Me)_2CH_2O$	propanoyl	H	H	H
111	4-fluorophenyl	$CH_2C(Me)_2CH_2O$	isobutyryl	H	H	H
112	4-fluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	(3-oxocyclopentyl)carbonyl	H	H	H
113	4-fluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	2-fluoropropanoyl	H	H	H
114	4-fluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	(5-fluoropyridin-3-yl)carbonyl	H	H	H
115	4-fluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	2-fluoro-2-methylpropanoyl	H	H	H
116	4-fluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	(2-chloro-2-fluorocyclopropyl)carbonyl	H	H	H
117	4-fluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	(1-methylcyclopentyl)carbonyl	H	H	H
118	4-fluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	(5-methyl-1,3-dioxan-5-yl)carbonyl	H	H	H
119	4-fluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	(3-ethyloxetan-3-yl)carbonyl	H	H	H
120	4-fluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	(1-cyanocyclopropyl)carbonyl	H	H	H
121	4-fluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	(1-methylcyclohex-3-en-1-yl)carbonyl	H	H	H
122	4-fluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	[(isopropylideneamino)oxy]acetyl	H	H	H
123	4-fluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	1H-pyrazol-1-ylacetyl	H	H	H
124	4-fluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	tetrahydro-2H-pyran-3-ylacetyl	H	H	H
125	4-fluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	cyclopent-3-en-1-ylcarbonyl	H	H	H
126	4-fluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	2-methyl-3-furoyl	H	H	H
127	4-fluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	2,4-dimethylhexanoyl	H	H	H
128	4-fluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	tetrahydro-2H-thiopyran-4-ylcarbonyl	H	H	H
129	4-fluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	1,1'-bi(cyclopropyl)-1-ylcarbonyl	H	H	H
130	4-fluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	(5-fluoro-2-thienyl)carbonyl	H	H	H
131	4-fluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	3-methylpentanoyl	H	H	H
132	4-fluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	3-fluoro-2-(fluoromethyl)-2-methylpropanoyl	H	H	H
133	4-fluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	3-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)propanoyl	H	H	H
134	4-fluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	(5-methyl-1,2-oxazol-3-yl)carbonyl	H	H	H
135	4-fluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	(3,5-dimethyl-1,2-oxazol-4-yl)carbonyl	H	H	H
136	4-fluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	2-[(isopropylideneamino) oxy]propanoyl	H	H	H
137	4-fluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	1H-1,2,4-triazol-1-ylacetyl	H	H	H

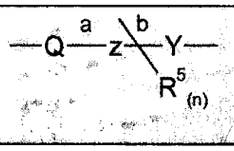
Exa.	A		R^1	R^2	R^3	R^4
138	4-fluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	N-formylvalyl	H	H	H
139	4-fluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	cyclohex-1-en-1-ylacetyl	H	H	H
140	4-fluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	(2,2,3,3-tetramethylcyclopropyl)carbonyl	H	H	H

Table 2 NMR and Mass spectroscopic / logP data of compounds of the type **[I]**

No.	**Name**	**NMR**	**LogP$_A$**	**[M+H]$_A^+$** [1]	**Method** [2]
1	N-{4-[6-(4-fluorophenyl)-2,3-dihydropyrazolo[5,1-b][1,3]oxazol-7-yl]pyridin-2-yl}acetamide	1H-NMR (400 MHz, d3-CD3CN): δ = 8.60 (s, 1H), 8.09-8.06 (m, 2H), 7.52-7.48 (m, 2H), 7.18-7.13 (m, 2H), 6.83-6.82 (dd, 1H), 5.22 (t, 2H), 4.37 (t, 2H), 2.09 (s, 3H) ppm	1.19	339.2	B
2	N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}acetamide	1H-NMR (400 MHz, d3-CD3CN): δ = 8.58 (s, 1H), 8.09-8.06 (m, 2H), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.13-7.09 (m, 2H), 6.89-6.87 (dd, 1H), 4.42 (t, 2H), 4.20 (t, 2H), 2.36-2.30 (m, 2H), 2.09 (s, 3H) ppm	1.22	353.2	B
3	N-{4-[6-(4-fluorophenyl)-2,3-dihydropyrazolo[5,1-b][1,3]oxazol-7-yl]pyridin-2-yl}cyclopropanecarboxamide	1H-NMR (400 MHz, d3-CD3CN): δ = 8.84 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.52-7.48 (m, 2H), 7.17-7.12 (m, 2H), 6.78-6.77 (dd, 1H), 5.21 (t, 2H), 4.37 (t, 2H), 1.81-1.75 (m, 1H), 0.91-0.83 (m, 4H) ppm	1.48	365.1	B
4	N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}cyclopropanecarboxamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.65 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.41-7.36 (m, 2H), 7.22-7.16 (m, 2H), 6.70-6.69 (dd, 1H), 4.40 (t, 2H), 4.17 (t, 2H), 2.34-2.24 (m, 2H), 1.99-1.94 (m, 1H), 0.78 (d, 4H) ppm	1.47	379.3	B
5	N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}propanamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.28 (s, 1H), 8.10-8.07 (m, 2H), 7.42-7.37 (m, 2H), 7.22-7.16 (m, 2H), 6.71-6.70 (dd, 1H), 4.42 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 2.37-2.25 (m, 4H), 1.02 (t, 3H) ppm	1.46	367.1	A
6	N-[4-(2-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl)pyridin-2-yl]propanamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.28 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.37-7.32 (m, 5H), 6.68-6.66 (dd, 1H), 4.41 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 2.37-2.32 (q, 2H), 2.28 (m, 2H), 1.03 (t, 3H) ppm	1.16	349.3	B
7	N-[4-(2-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl)pyridin-2-yl]cyclopropanecarboxamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.65 (s, 1H), 8.09-8.07 (m, 2H), 7.36-7.31 (m, 5H), 6.67-6.65 (dd, 1H), 4.40 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 2.28-2.26 (m, 2H), 1.97-1.94 (m, 1H), 0.77 (d, 4H) ppm	1.25	361.3	B
8	2-methyl-N-[4-(2-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl)pyridin-2-yl]propanamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.28 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.37-7.32 (m, 5H), 6.65-6.64 (dd, 1H), 4.42 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 2.75-2.68 (m, 1H), 2.33-2.26 (m, 2H), 1.05 (d, 6H) ppm	1.39	363.3	B
9	ethyl [4-(2-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl)pyridin-2-yl]carbamate	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 9.91 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.37-7.34 (m, 5H), 6.68-6.66 (dd, 1H), 4.42 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 4.10-4.05 (q, 2H), 1.19 (t, 3H) ppm	1.51	365.3	B

No.	Name	NMR	$LogP_A$	$[M+H]_A^{+}$ [1]	Method [2]
10	2-methyl-N-[4-(2-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl)pyridin-2-yl]butanamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.28 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.38-7.32 (m, 5H), 6.68-6.60 (dd, 1H), 4.42 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 2.32-2.25 (m, 3H), 1.59-1.50 (m, 1H), 1.38-1.31 (m, 1H), 1.04 (d, 3H), 0.82 (t, 3H) ppm	1.63	377.3	B
11	3-methyl-N-[4-(2-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl)pyridin-2-yl]butanamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.27 (s, 1H), 8.08-8.07 (m, 2H), 7.38-7.32 (m, 5H), 6.71-6.69 (dd, 1H), 4.42 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 2.32-2.25 (m, 2H), 2.21 (d, 2H), 2.05-1.98 (m, 1H), 0.89 (d, 3H) ppm	1.66	377.3	B
12	(2S)-2-hydroxy-N-[4-(2-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl)pyridin-2-yl]propanamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 9.48 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.38-7.34 (m, 5H), 6.74-6.72 (dd, 1H), 5.88 (d, 1H), 4.42 (t, 2H), 4.20-4.13 (m, 3H), 2.32-2.25 (m, 2H), 1.28 (d, 3H) ppm	1.2	365.3	B
13	2-cyclopropyl-N-[4-(2-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl)pyridin-2-yl]acetamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.22 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.38-7.33 (m, 5H), 6.68-6.66 (dd, 1H), 4.42 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 2.32-2.25 (m, 2H), 2.23 (d, 2H), 1.04-0.98 (m, 1H), 0.47-0.44 (m, 2H), 0.18-0.14 (m, 2H) ppm	1.54	375.3	B
14	N-[4-(2-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl)pyridin-2-yl]tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.32 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.37-7.33 (m, 5H), 6.66-6.65 (dd, 1H), 4.42 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 3.89-3.86 (m, 2H), 3.29-3.25 (m, 2H), 2.75-2.66 (m, 1H), 2.32-2.25 (m, 2H), 1.70-1.55 (m, 4H) ppm	1.22	405.4	B
15	3-phenyl-N-[4-(2-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl)pyridin-2-yl]propanamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.35 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.37-7.33 (m, 5H), 7.29-7.16 (m, 5H), 6.70-6.68 (dd, 1H), 4.42 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 2.85 (t, 2H), 2.67 (t, 2H), 2.33-2.27 (m, 2H) ppm	2.04	425.4	B
16	2-(methylsulfanyl)-N-[4-(2-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl)pyridin-2-yl]acetamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.40 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.37-7.33 (m, 5H), 6.75-6.73 (dd, 1H), 4.42 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 3.28 (s, 2H), 2.33-2.27 (m, 2H), 2.11 (s, 3H) ppm	1.54	381.3	B
17	3,3,3-trifluoro-N-[4-(2-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl)pyridin-2-yl]propanamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.72 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.37-7.33 (m, 5H), 6.75-6.73 (dd, 1H), 4.43 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 3.62-3.53 (q, 2H), 2.33-2.27 (m, 2H) ppm	1.98	403.3	B
18	2-(4-fluorophenyl)-N-[4-(2-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl)pyridin-2-yl]propanamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.52 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.42-7.38 (m, 2H), 7.33 (m, 5H), 7.17-7.13 (m, 2H), 6.67-6.65 (dd, 1H), 4.41 (t, 2H), 4.17 (t, 2H), 4.00-3.88 (m, 1H), 2.33-2.26 (m, 2H), 1.36 (d, 3H) ppm	2.27	443.4	B

No.	Name	NMR	$LogP_A$	$[M+H]_A^{+}$ [1]	Method [2]
19	4-methyl-N-[4-(2-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl)pyridin-2-yl]pent-3-enamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.28 (s, 1H), 8.08 (m, 2H), 7.37-7.33 (m, 5H), 6.68-6.67 (dd, 1H), 5.28 (t, 1H), 4.41 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 3.09 (d, 2H), 2.33-2.25 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.62 (s, 3H) ppm	1.91	389.4	B
20	3,3-dimethyl-N-[4-(2-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl)pyridin-2-yl]butanamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.18 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.37-7.32 (m, 5H), 6.74-6.72 (dd, 1H), 4.42 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 2.33-2.27 (m, 2H), 2.21 (s, 2H), 0.97 (s, 9H) ppm	1.88	391.4	B
21	1-chloro-N-[4-(2-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl)pyridin-2-yl]cyclopropanecarboxamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 9.64 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.37-7.32 (m, 5H), 6.79-6.78 (dd, 1H), 4.42 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 2.33-2.27 (m, 2H), 1.59-1.57 (m, 2H), 1.41-1.39 (m, 2H) ppm	2.62	395.3	B
22	N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}-2-methylpropanamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.28 (s, 1H), 8.10-8.08 (m, 2H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.22-7.17 (m, 2H), 6.69-6.67 (dd, 1H), 4.42 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 2.74-2.67 (m, 1H), 2.33-2.25 (m, 2H), 1.05 (d, 6H) ppm	1.54	381.3	B
23	ethyl {4-[2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}carbamate	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 9.91 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.22-7.17 (m, 2H), 6.70-6.69 (dd, 1H), 4.42 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 4.10-4.05 (q, 2H), 1.19 (t, 3H) ppm	1.66	383.3	B
24	N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}-2-methylbutanamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.28 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.21-7.15 (m, 2H), 6.72-6.70 (dd, 1H), 4.43 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 2.33-2.25 (m, 3H), 1.59-1.52 (m, 1H), 1.38-1.31 (m, 1H), 1.04 (d, 3H), 0.82 (t, 3H) ppm	1.82	395.4	B
25	N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}-3-methylbutanamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.26 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.20-7.16 (m, 2H), 6.77-6.74 (dd, 1H), 4.42 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 2.33-2.25 (m, 2H), 2.20 (d, 2H), 2.05-1.99 (m, 1H), 0.88 (d, 3H) ppm	1.82	395.3	B
26	(2S)-N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}-2-hydroxypropanamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 9.48 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.42-7.37 (m, 2H), 7.22-7.17 (m, 2H), 6.79-6.77 (dd, 1H), 5.88 (d, 1H), 4.43 (t, 2H), 4.20-4.13 (m, 3H), 2.32-2.25 (m, 2H), 1.27 (d, 3H) ppm	1.31	383.3	B
27	2-cyclopropyl-N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}acetamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.22 (s, 1H), 8.10-8.08 (m, 2H), 7.42-7.37 (m, 2H), 7.21-7.17 (m, 2H), 6.72-6.70 (dd, 1H), 4.42 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 2.33-2.25 (m, 2H), 2.23 (d, 2H), 1.04-0.98 (m, 1H), 0.47-0.42 (m, 2H), 0.18-0.14 (m, 2H) ppm	1.69	393.3	B

No.	Name	NMR	$LogP_A$	$[M+H]_A^+$ [1]	Method [2]
28	N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.32 (s, 1H), 8.10-8.09 (m, 2H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 2H), 6.69-6.68 (dd, 1H), 4.42 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 3.89-3.86 (m, 2H), 3.31-3.25 (m, 2H), 2.74-2.67 (m, 1H), 2.32-2.25 (m, 2H), 1.70-1.55 (m, 4H) ppm	1.37	423.3	B
29	N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}-3-phenylpropanamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.35 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.41-7.38 (m, 2H), 7.29-7.25 (m, 2H), 7.24-7.16 (m, 5H), 6.74-6.72 (dd, 1H), 4.42 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 2.85 (t, 2H), 2.66 (t, 2H), 2.33-2.27 (m, 2H) ppm	2.2	443.4	B
30	N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}-2-(methylsulfanyl)acetamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.40 (s, 1H), 8.13-8.12 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.41-7.38 (m, 2H), 7.21-7.17 (m, 2H), 6.79-6.78 (dd, 1H), 4.42 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 3.28 (s, 2H), 2.33-2.27 (m, 2H), 2.11 (s, 3H) ppm	1.72	399.3	B
31	3,3,3-trifluoro-N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}propanamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.72 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.21-7.17 (m, 2H), 6.79-6.78 (dd, 1H), 4.43 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 3.62-3.53 (q, 2H), 2.33-2.27 (m, 2H) ppm	2.13	421.3	B
32	2-(4-fluorophenyl)-N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}propanamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.52 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.42-7.34 (m, 4H), 7.20-7.12 (m, 4H), 6.70-6.69 (dd, 1H), 4.41 (t, 2H), 4.17 (t, 2H), 4.00-3.96 (m, 1H), 2.36-2.27 (m, 2H), 1.35 (d, 3H) ppm	2.48	461.4	B
33	N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}-4-methylpent-3-enamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.28 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.22-7.17 (m, 2H), 6.73-6.70 (dd, 1H), 5.28 (t, 1H), 4.42 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 3.08 (d, 2H), 2.33-2.25 (m, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.62 (s, 3H) ppm	2.07	407.3	B
34	N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}-3,3-dimethylbutanamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.14 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.40-7.37 (m, 2H), 7.19-7.16 (m, 2H), 6.80-6.78 (dd, 1H), 4.43 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 2.30-2.26 (m, 2H), 2.20 (s, 2H), 0.96 (s, 9H) ppm	2.04	409.4	B
35	N-{4-[2-(2,4-difluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}propanamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.21 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.29-7.23 (m, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 6.71-6.69 (dd, 1H), 4.47 (t, 2H), 4.19 (t, 2H), 2.35-2.27 (m, 4H), 1.01 (t, 3H) ppm	1.34	385.3	B

No.	Name	NMR	$LogP_A$	$[M+H]_A^{+}$ [1]	Method [2]
36	N-{4-[2-(2,4-difluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}cyclopropanecarboxamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.58 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.51-7.45 (m, 1H), 7.28-7.23 (m, 1H), 7.19-7.14 (m, 1H), 6.69-6.68 (dd, 1H), 4.46 (t, 2H), 4.19 (t, 2H), 2.30-2.26 (m, 2H), 1.97-1.91 (m, 1H), 0.76-0.74 (m, 4H) ppm	1.42	397.3	B
37	N-{4-[2-(2,4-difluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}-2-methylpropanamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.20 (s, 1H), 8.06-8.04 (m, 2H), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.29-7.23 (m, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 6.68-6.66 (dd, 1H), 4.47 (t, 2H), 4.20 (t, 2H), 2.72-2.65 (m, 1H), 2.33-2.27 (m, 2H), 1.03 (d, 6H) ppm	1.6	399.3	B
38	ethyl {4-[2-(2,4-difluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}carbamate	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 9.85 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.49-7.46 (m, 1H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 6.71-6.69 (dd, 1H), 4.47 (t, 2H), 4.19 (t, 2H), 4.08-4.03 (q, 2H), 1.19 (t, 3H) ppm	1.72	401.3	B
39	N-{4-[2-(2,4-difluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}-2-methylbutanamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.21 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.51-7.45 (m, 1H), 7.28-7.24 (m, 1H), 7.22-7.14 (m, 1H), 6.72-6.70 (dd, 1H), 4.48 (t, 2H), 4.20 (t, 2H), 2.33-2.27 (m, 3H), 1.57-1.50 (m, 1H), 1.36-1.31 (m, 1H), 1.01 (d, 3H), 0.80 (t, 3H) ppm	1.85	413.3	B
40	N-{4-[2-(2,4-difluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}-3-methylbutanamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.19 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.51-7.45 (m, 1H), 7.27-7.22 (m, 1H), 7.18-7.14 (m, 1H), 6.77-6.76 (dd, 1H), 4.47 (t, 2H), 4.19 (t, 2H), 2.34-2.27 (m, 2H), 2.18 (d, 2H), 2.03-1.96 (m, 1H), 0.87 (d, 3H) ppm	1.88	413.3	B
41	(2S)-N-{4-[2-(2,4-difluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}-2-hydroxypropanamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 9.40 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.53-7.47 (m, 1H), 7.30-7.24 (m, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 6.79-6.77 (dd, 1H), 5.87 (d, 1H), 4.48 (t, 2H), 4.20 (t, 2H), 4.18-4.10 (m, 1H), 2.33-2.27 (m, 2H), 1.26 (d, 3H) ppm	1.34	401.3	B
42	2-cyclopropyl-N-{4-[2-(2,4-difluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}acetamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.14 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 6.72-6.70 (dd, 1H), 4.47 (t, 2H), 4.20 (t, 2H), 2.33-2.28 (m, 2H), 2.20 (d, 2H), 1.04-0.98 (m, 1H), 0.47-0.42 (m, 2H), 0.16-0.14 (m, 2H) ppm	1.72	411.3	B

No.	Name	NMR	$LogP_A$	$[M+H]_A^{+}$ [1]	Method [2]
43	N-{4-[2-(2,4-difluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.25 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 6.69-6.68 (dd, 1H), 4.47 (t, 2H), 4.20 (t, 2H), 3.89-3.86 (m, 2H), 3.31-3.25 (m, 2H), 2.72-2.67 (m, 1H), 2.32-2.28 (m, 2H), 1.70-1.55 (m, 4H) ppm	1.39	441.4	B
44	N-{4-[2-(2,4-difluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}-3-phenylpropanamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.28 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.29-7.15 (m, 7H), 6.75-6.73 (dd, 1H), 4.47 (t, 2H), 4.20 (t, 2H), 2.84 (t, 2H), 2.62 (t, 2H), 2.33-2.27 (m, 2H) ppm	2.23	461.4	B
45	N-{4-[2-(2,4-difluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}-2-(methylsulfanyl)acetamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.33 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.29-7.23 (m, 1H), 7.19-7.15 (m, 1H), 6.82-6.80 (dd, 1H), 4.47 (t, 2H), 4.20 (t, 2H), 3.25 (s, 2H), 2.33-2.27 (m, 2H), 2.10 (s, 3H) ppm	1.75	417.3	B
46	N-{4-[2-(2,4-difluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}-3,3,3-trifluoropropanamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.66 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.53-7.47 (m, 1H), 7.28-7.23 (m, 1H), 7.23-7.15 (m, 1H), 6.80-6.78 (dd, 1H), 4.48 (t, 2H), 4.20 (t, 2H), 3.60-3.50 (q, 2H), 2.33-2.27 (m, 2H) ppm	2.13	439.3	B
47	N-{4-[2-(2,4-difluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}-2-(4-fluorophenyl)propanamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.45 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.50-7.44 (m, 1H), 7.39-7.35 (m, 2H), 7.26-7.23 (m, 1H), 7.23-7.15 (m, 3H), 6.72-6.70 (dd, 1H), 4.46 (t, 2H), 4.19 (t, 2H), 3.98-3.93 (m, 1H), 2.33-2.27 (m, 2H), 1.33 (d, 3H) ppm	2.48	479.3	B
48	N-{4-[2-(2,4-difluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}-4-methylpent-3-enamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.20 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.50-7.47 (m, 1H), 7.28-7.20 (m, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 6.72-6.70 (m, 1H), 5.26 (t, 1H), 4.47 (t, 2H), 4.19 (t, 2H), 3.06 (d, 2H), 2.33-2.25 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.61 (s, 3H) ppm	2.1	425.4	B
49	N-{4-[2-(2,4-difluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}-3,3-dimethylbutanamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.10 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.48-7.46 (m, 1H), 7.25-7.14 (m, 2H), 6.84-6.82 (dd, 1H), 4.47 (t, 2H), 4.20 (t, 2H), 2.33-2.29 (m, 2H), 2.17 (s, 2H), 0.95 (s, 9H) ppm	2.1	427.4	B
50	1-chloro-N-{4-[2-(2,4-difluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}cyclopropanecarboxamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 9.57 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.30-7.25 (m, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 6.84-6.82 (dd, 1H), 4.48 (t, 2H), 4.20 (t, 2H), 2.33-2.27 (m, 2H), 1.57-1.56 (m, 2H), 1.39-1.38 (m, 2H) ppm	2.84	431.3	B

No.	Name	NMR	$LogP_A$	$[M+H]_A^{+}$ [1]	Method [2]
51	N-[4-(2-phenylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)pyridin-2-yl]acetamide	1H-NMR (300MHz, CDCl3): δ = 8.75 (dd, 1H), 8.63-8.60 (m, 2H), 8.26 (bs, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.65-7.61 (m, 2H), 7.46-7.40 (m, 3H), 7.13 (dd, 1H), 6.94 (dd, 1H), 2.20 (s, 3H) ppm	1.41	330.0	C
52	N-acetyl-N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}propanamide	1H-NMR (400 MHz, d3-CD3CN): δ = 8.38-8.37 (dd, 1H), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.31-7.30 (dd, 1H), 7.13-7.06 (m, 3H), 4.43 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 2.40-2.36 (q, 2H), 2.36-2.30 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.00 (t, 3H) ppm	2.4	409.2	A
53	N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}-N-propionylpropanamide	1H-NMR (400 MHz, d3-CD3CN): δ = 8.38-8.37 (d, 1H), 7.44-7.41 (m, 2H), 7.32-7.31 (dd, 1H), 7.11-7.08 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 4.43 (t, 2H), 4.17 (t, 2H), 2.48-2.44 (q, 4H), 2.36-2.30 (m, 2H), 1.00 (t, 6H) ppm	2.74	423.2	A
54	N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}-N-propionylcyclopropanecarboxamide	1H-NMR (400 MHz, d3-CD3CN): δ = 8.38-8.37 (d, 1H), 7.44-7.41 (m, 2H), 7.31-7.30 (m, 1H), 7.12-7.06 (m, 3H), 4.43 (t, 2H), 4.17 (t, 2H), 2.59-2.55 (q, 2H), 2.33-2.30 (m, 2H), 1.75 (m, 1H), 1.05 (t, 3H), 0.95 (m, 2H), 0.81 (m, 2H) ppm	2.77	435.1	A
55	N-[4-(2-phenyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)pyridin-2-yl]acetamide	1H-NMR (300MHz, CDCl3): δ = 8.23 (bs, 1H), 8.07 (bs, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.47-7.45 (m, 2H), 7.32 (m, 3H), 6.64 (m, 1H), 4.75 (bs, 1H), 4.21 (t, 2H), 3.42 (bs, 2H), 2.20 (m, 3H), 1.63 (s, 3H) ppm	1.13	334.0	C
56	N-acetyl-N-[4-(2-phenylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)pyridin-2-yl]acetamide	1H-NMR (300MHz, DMSO): δ = 9.29 (dd, 1H), 8.75 (dd, 1H), 8.57 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.61-7.59 (m, 2H), 7.49-7.46 (m, 4H), 7.26 (dd, 1H), 2.16 (s, 6H) ppm	2.13	372.0	C
57	ethyl {4-[2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}propionylcarbamate	1H-NMR (400 MHz, d3-CD3CN): δ = 8.32-8.30 (d, 1H), 7.44-7.41 (m, 2H), 7.26-7.24 (m, 1H), 7.13-7.05 (m, 3H), 4.43-4.39 (dd, 2H), 4.17 (t, 2H), 4.05 (q, 2H), 2.98-2.86 (q, 2H), 2.33-2.30 (m, 2H), 1.30-1.25 (m, 3H), 1.15-1.05 (m, 3H) ppm	2.64	439.1	A
58	N-acetyl-N-[4-(4-acetyl-2-phenyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)pyridin-2-yl]acetamide	-	1.72	418.3	C
59	N-{4-[2-(4-Fluorophenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl]pyridin-2-yl}acetamide	-	1.48	352.2	C

No.	Name	NMR	$LogP_A$	$[M+H]_A^{+}$ [1]	Method [2]
60	N-{4-[2-(4-Fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl]pyridin-2-yl}acetamide	1H-NMR (300MHz, DMSO): δ = 10.48 (bs, 1H), 9.23 (dd, 1H), 8.69 (dd, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.22 (dd, 1H), 7.11 (dd, 1H), 2.05 (s, 3H) ppm	1.47	348.1	C
61	N-{4-[7-(4-fluorophenyl)-3,3-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrazolo[5,1-b][1,3,5]oxazasilin-8-yl]pyridin-2-yl}acetamide	1H-NMR (400 MHz, CDCl3): δ = 8.25 (bs, 2H), 8.05 (d, 1H), 7.50 (t, 2H), 7.10 (t, 2H), 6.78 (d, 1H), 4.10 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 0.38 (s, 6H) ppm	2.01	397.3	C
62	N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-7-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}-2-methylpropanamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.29 (s, 1H), 8.12-8.07 (m, 2H), 7.45-7.37 (m, 2H), 7.24-7.16 (m, 2H), 6.68 (dd, 1H), 4.54-4.45 (m, 1H), 4.45-4.32(m, 2H), 2.72 (hept, 1H), 2.46-2.35 (m, 1H), 2.10-1.99 (m, 1H), 1.54 (d, 3H), 1.06 (d, 6H) ppm	1.86	395.2	A
63	N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-7-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}propanamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.29 (s, 1H), 8.12-8.06 (m, 2H), 7.45-7.37 (m, 2H), 7.24-7.16 (m, 2H), 6.70 (dd, 1H), 4.54-4.45 (m, 1H), 4.45-4.32(m, 2H), 2.47-2.30 (m, 3H), 2.10-1.97(m, 1H), 1.54 (d, 3H), 1.03 (t, 3H) ppm	1.61	381.2	A
64	N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}bicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.16 (s, 1H), 8.11-8.10 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.42-7.35 (m, 2H), 7.20-7.16 (m, 2H), 6.77-6.75 (dd, 1H), 4.42 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 2.90-2.85 (m, 1H), 2.30-2.15 (m, 4H), 1.60-1.10 (m, 6H) ppm	3.11	449.2	B
65	N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}bicyclo[4.1.0]heptane-7-carboxamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.40 (s, 1H), 8.10-8.08 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.21-7.15 (m, 2H), 6.69-6.67 (dd, 1H), 4.39 (t, 2H), 4.16 (t, 2H), 2.30-2.20 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 3H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.40-1.36 (m, 2H), 1.30-1.10 (m, 4H) ppm	2.13	433.3	B
66	N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}-2-(piperidin-1-yl)acetamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.10 (s, 1H), 8.12-8.11 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.42-7.37 (m, 2H), 7.22-7.16 (m, 2H), 6.79-6.78 (dd, 1H), 4.43 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 3.10 (s, 2H), 2.35-2.25 (m, 4H), 1.60-1.55 (m, 6H), 1.45-1.40 (m, 2H) ppm	1	436.3	B
67	N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}-2-propylpentanamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.29 (s, 1H), 8.12-8.10 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.40-7.36 (m, 2H), 7.19-7.15 (m, 2H), 6.77-6.75 (dd, 1H), 4.43 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 3.10 (s, 2H), 2.30-2.25 (m, 1H), 1.52-1.43 (m, 2H), 1.30-1.10 (m, 8H), 0.85 (t, 6H) ppm	2.64	437.3	B

No.	Name	NMR	$LogP_A$	$[M+H]_A^{+}$ [1]	Method [2]
68	N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}-2-methyl-2-(methylsulfinyl)propanamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 9.76 (s, 1H), 8.13-8.12 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.41-7.38 (m, 2H), 7.22-7.17 (m, 2H), 6.81-6.79 (dd, 1H), 4.43 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 2.55-2.45 (m, 3H), 2.31-2.25 (m, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.33 (s, 3H) ppm	1.69	443.2	B
69	N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}-1,3-dithiolane-2-carboxamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.48 (s, 1H), 8.12-8.11 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.41-7.36 (m, 2H), 7.21-7.15 (m, 2H), 6.74-6.72 (dd, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.42 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 3.45-3.30 (m, 4H), 2.31-2.25 (m, 2H) ppm	2.1	443.1	B
70	N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}-2-oxo-2-(piperidin-1-yl)acetamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.98 (s, 1H), 8.20-7.90 (m, 2H), 7.42-7.38 (m, 2H), 7.21-7.14 (m, 2H), 6.88-6.78 (dd, 1H), 4.44 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 3.50-3.40 (m, 2H), 3.05-3.00 (m, 2H), 2.31-2.25 (m, 2H), 1.70-1.60 (m, 6H) ppm	2.23	450.2	B
71	2,6-difluoro-N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}benzamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 8.86-8.84 (d, 1H), 8.17-8.10 (m, 2H), 7.89-7.84 (m, 1H), 7.56-7.51 (m, 2H), 7.48-7.40 (m, 1H), 7.32-7.28 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.75-6.69 (dd, 1H), 4.55 (t, 2H), 4.22 (t, 2H), 2.35-2.25 (m, 2H) ppm	2.43	451.1	B
72	rel-N-{4-[(5R,7R)-2-(4-fluorophenyl)-5,7-dimethyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}propanamide	1H-NMR (400 MHz, CD3CN): δ = 8.41 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.05-8.04 (d, 1H), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.11-7.05 (m, 2H), 6.86-6.84 (dd, 1H), 4.53-4.46 (m, 1H), 4.34-4.28 (m, 1H), 2.38-2.32 (m, 3H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.56 (d, 3H), 1.46 (d, 3H), 1.09 (t, 3H) ppm	1.84	395.1	A
73	rel-N-{4-[(5R,7S)-2-(4-fluorophenyl)-5,7-dimethyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}propanamide	1H-NMR (400 MHz, CD3CN): δ = 8.42 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.05-8.04 (d, 1H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.11-7.06 (m, 2H), 6.85-6.83 (dd, 1H), 4.68-4.63 (m, 1H), 4.46-4.42 (m, 1H), 2.38-2.33 (q, 2H), 2.27-2.21 (m, 1H), 2.08-2.03 (m, 1H), 1.55 (d, 3H), 1.45 (d, 3H), 1.10 (t, 3H) ppm	1.74	395.2	A
74	N-{4-[6,6-difluoro-2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}propanamide	1H-NMR (400 MHz, CD3CN): δ = 8.51 (s, 1H), 8.11-8.09 (m, 2H), 7.46-7.42 (m, 2H), 7.11-7.07 (m, 2H), 6.85-6.83 (dd, 1H), 4.63 (t, 2H), 4.55 (t, 2H), 2.40-2.34 (q, 2H), 1.10 (t, 3H) ppm	1.9	403.1	A

No.	Name	NMR	$LogP_A$	$[M+H]_A^+$ [1]	Method [2]
75	N-{4-[6-(4-fluorophenyl)-2,3-dimethyl-2,3-dihydropyrazolo[5,1-b][1,3]oxazol-7-yl]pyridin-2-yl}propanamide	1H-NMR (400 MHz, CD3CN): δ = 8.77 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.02-8.01 (d, 1H), 7.49-7.46 (m, 2H), 7.15-7.10 (m, 2H), 6.82-6.80 (dd, 1H), 5.60-5.56 (m, 1H, major isomer), 5.10-5.07 (m, 1H, minor isomer), 4.70-4.66 (m, 1H, major isomer), 4.26-4.22 (m, 1H, minor isomer), 2.41-2.35 (q, 2H), 1.63 (d, 3H, minor isomer), 1.55 (d, 3H, major isomer), 1.36 (d, 3H, major isomer), 1.20 (d, 3H, minor isomer), 1.12-1.08 (m, 3H) ppm	1.67	381.2	A
76	N-{4-[7-(4-fluorophenyl)-3,3-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrazolo[5,1-b][1,3,5]oxazasilin-8-yl]pyridin-2-yl}-2-methylpropanamide	1H-NMR (250 MHz, CDCl3): δ = 8.31 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.02 (t, 2H), 6.73 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 2.54 (m, 1H), 1.27 (d, 6H), 0.40 (s, 6H) ppm	2.14	425.2	C
77	N-{4-[7-(4-fluorophenyl)-3,3-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrazolo[5,1-b][1,3,5]oxazasilin-8-yl]pyridin-2-yl}propanamide	1H-NMR (250 MHz, CDCl3): δ = 8.28 (s, 1H), 8.04(m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.02 (t, 2H), 6.75 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 2.40 (m, 2H), 1.68 (s, 2H), 1.24 (t, 3H), 0.40 (s, 6H) ppm	2.15	411.3	C
78	N-[4-(2-phenyl-4-propionyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)pyridin-2-yl]propanamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.33 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.93 (s, 5H), 6.72 (d, 1H), 4.27 (t, 2H), 3.95 (bs, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.02 (m, 6H) ppm	1.45	404.2	C
79	N-{4-[2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl]pyridin-2-yl}propanamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.39 (s, 1H), 9.25 (m, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.62 (t, 2H), 7.30 (t, 2H), 7.07 (m, 1H), 2.75 (q, 2H), 1.06 (t, 3H) ppm	1.91	362.1	C
80	N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl]pyridin-2-yl}propanamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.26 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.35 (t, 2H), 7.14 (t, 2H), 6.67 (t, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.07 (m, 2H), 3.21 (s, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.07(m, 2H), 1.03 (t, 3H) ppm	1.35	366.2	C
81	N-{4-[7-(4-fluorophenyl)-3,3-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrazolo[5,1-b][1,3,5]oxazasilin-8-yl]pyridin-2-yl}cyclopropanecarboxamide	1H-NMR (250 MHz, CDCl3): δ = 8.41 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.01 (t, 2H), 6.73 (d, 1H), 4.10 (d, 2H), 3.73 (m, 2H), 1.55 (m, 1H), 1.08 (m, 2H), 0.89 (m, 2H), 0.40 (s, 6H) ppm	2.18	423.3	C
82	N-{4-[3,3-dimethyl-7-(2-thienyl)-3,4-dihydro-2H-pyrazolo[5,1-b][1,3,5]oxazasilin-8-yl]pyridin-2-yl}propanamide	-	1.81	399.2	C

No.	Name	NMR	$LogP_A$	$[M+H]_A^{+}$ [1]	Method [2]
83	N-acetyl-N-{4-[2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl]pyridin-2-yl}acetamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 9.30 (m, 1H), 8.75 (m, 1H), 8.58 (d, 1H), 7.65 (m, 3H), 7.48 (s, 1H), 7.32 (m, 3H), 2.17 (s, 2H) ppm	2.22	390.1	C
84	N-(cyclopropylcarbonyl)-N-{4-[2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl]pyridin-2-yl}cyclopropanecarboxamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 9.30 (m, 1H), 8.76 (m, 1H), 8.58 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.39 (s,1H), 7.33 (m, 3H), 1.93 (m, 2H), 0.93 (m; 8H) ppm	2.94	442.2	C
85	N-{4-[3,3-dimethyl-7-(2-thienyl)-3,4-dihydro-2H-pyrazolo[5,1-b][1,3,5]oxazasilin-8-yl]pyridin-2-yl}acetamide	-	1.74	385.2	C
86	N-{4-[3,3-dimethyl-7-(2-thienyl)-3,4-dihydro-2H-pyrazolo[5,1-b][1,3,5]oxazasilin-8-yl]pyridin-2-yl}-2-methylpropanamide	1H-NMR (250 MHz, CDCl3): δ = 8.34 (s, 1H), 8.11(d, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 2.56 (m, 1H), 1.25 (s, 6H), 0.39 (s, 6H) ppm	2.28	413.3	C
87	N-{4-[3,3-dimethyl-7-(2-thienyl)-3,4-dihydro-2H-pyrazolo[5,1-b][1,3,5]oxazasilin-8-yl]pyridin-2-yl}cyclopropanecarboxamide	-	2.08	411.2	C
88	N-{4-[2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl]pyridin-2-yl}cyclopropanecarboxamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.77 (s, 1H), 9.25 (d, 1H), 8.68 (t, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.61 (t, 2H), 7.30 (t, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.05(m, 1H), 2.02 (m, 1H), 0.77 (d, 4H) ppm	1.75	374.1	C
89	4-[3,3-dimethyl-7-(2-thienyl)-3,4-dihydro-2H-pyrazolo[5,1-b][1,3,5]oxazasilin-8-yl]pyridin-2-amine formic acid salt	-	1.55	343.2	C
90	N-acetyl-N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-4-propionyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl]pyridin-2-yl}propanamide	1H-NMR (250 MHz, d6-DMSO): δ = 8.46 (d, 1H), 7.33 (t, 2H), 7.19 (m, 4H), 4.27 (t, 2H), 3.96 (m, 2H), 2.20 (m, 5H), 0.96 (t, 3H), 0.76 (t, 3H) ppm	2.39	464.4	C
91	N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-4-propionyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl]pyridin-2-yl}propanamide	1H-NMR (250 MHz, CDCl3): δ = 8.36 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.01 (t, 2H), 6.77 (d, 1H), 4.32 (t, 2H), 4.05 (s, 2H), 2.38 (m, 2H), 2.26 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.22 (t, 3H), 0.83 (t, 3H) ppm	1.62	422.2	C

No.	Name	NMR	$LogP_A$	$[M+H]_A^{+}$ [1]	Method [2]
92	N-isobutyryl-2-methyl-N-[4-(2-phenyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)pyridin-2-yl]propanamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 8.40 (d, 1H), 7.32(m, 6H), 6.73 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.09 (t, 2H), 3.26 (bs, 2H), 2.78 (m, 2H), 2.08 (s, 2H), 1.00 (d, 12H) ppm	3.08	432.3	C
93	N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-4-propionyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl]pyridin-2-yl}-N-methylpropanamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 8.39 (s, 1H), 7.34(t, 2H), 7.23 (t, 2H), 7.18 (bs, 1H), 6.99 (bs, 1H), 4.27 (t, 2H), 3.96 (bs, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.17 (m, 2H), 2.09 (t, 2H), 0.91 (t, 3H), 0.73 (s, 3H) ppm	2.05	436.2	C
94	N-{4-[4-acetyl-2-(4-fluorophenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl]pyridin-2-yl}acetamide	-	1.26	394.2	C
95	N-{4-[2-(2,4-difluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}-N-propionylpropanamide	1H-NMR (400 MHz, CD3CN): δ = 8.35-8.33 (d, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.26-7.24 (dd, 1H), 7.08-7.04 (m, 1H), 6.99-6.94 (m, 2H), 4.45 (t, 2H), 4.19 (t, 2H), 2.46-2.41 (q, 4H), 2.35-2.30 (m, 2H), 1.00 (t, 6H) ppm	2.68	441.1	A
96	N-{4-[3,3-dimethyl-7-(3-thienyl)-3,4-dihydro-2H-pyrazolo[5,1-b][1,3,5]oxazasilin-8-yl]pyridin-2-yl}acetamide	-	1.62	385.2	C
97	N-benzyl-4-[4-ethyl-2-(4-fluorophenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl]pyridin-2-amine	-	1.86	428.2	C
98	N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}-1-methylcyclopropanecarboxamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 9.32 (s, 1H), 8.13-8.11 (dd, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.41-7.36 (m, 2H), 7.22-7.17 (m, 2H), 6.74-6.72 (dd, 1H), 4.42 (t, 2H), 4.17 (t, 2H), 2.30-2.25 (m, 2H), 1.39 (s, 3H), 1.08-1.06 (m, 2H), 0.64-0.62 (m, 2H) ppm	1.79	393.2	B
99	N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}-5-oxohexanamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.29 (s, 1H), 8.11-8.09 (dd, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.22-7.17 (m, 2H), 6.74-6.72 (dd, 1H), 4.42 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 2.43 (t, 2H), 2.32 (t, 2H), 2.30-2.25 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.74-1.67 (m, 2H) ppm	1.35	423.3	B
100	N-{4-[3,3-dimethyl-7-(3-thienyl)-3,4-dihydro-2H-pyrazolo[5,1-b][1,3,5]oxazasilin-8-yl]pyridin-2-yl}propanamide	-	1.88	399.1	C

No.	Name	NMR	$LogP_A$	$[M+H]_A^{+}$ [1]	Method [2]
101	N-{4-[3,3-dimethyl-7-(3-thienyl)-3,4-dihydro-2H-pyrazolo[5,1-b][1,3,5]oxazasilin-8-yl]pyridin-2-yl}-2-methylpropanamide	-	2.11	413.2	C
102	N-{4-[3,3-dimethyl-7-(3-thienyl)-3,4-dihydro-2H-pyrazolo[5,1-b][1,3,5]oxazasilin-8-yl]pyridin-2-yl}cyclopropanecarboxamide	-	1.97	411.2	C
103	N-{4-[6-(4-fluorophenyl)-3-methylpyrazolo[5,1-b][1,3]oxazol-7-yl]pyridin-2-yl}propanamide	1H-NMR (400 MHz, CD3CN): δ = 8.52 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.08-8.07 (d, 1H), 7.58-7.54 (m, 3H), 7.19-7.15 (m, 2H), 6.88-6.87 (dd, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.41-2.35 (q, 2H), 1.10 (t, 3H) ppm	1.86	365.1	A
104	N-{4-[3-ethyl-6-(4-fluorophenyl)pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazol-7-yl]pyridin-2-yl}propanamide	1H-NMR (400 MHz, CD3CN): δ = 8.52 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.08-8.07 (d, 1H), 7.58-7.54 (m, 3H), 7.19-7.15 (m, 2H), 6.88-6.87 (dd, 1H), 2.85-2.83 (q, 2H), 2.39-2.37 (q, 2H), 1.37 (t, 3H), 1.11 (t, 3H) ppm	2.23	379.1	A
105	N-{4-[6-(4-fluorophenyl)pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazol-7-yl]pyridin-2-yl}propanamide	1H-NMR (400 MHz, CD3CN): δ = 8.49 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.09-8.08 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.58-7.53 (m, 2H), 7.20-7.14 (m, 2H), 6.89-6.88 (dd, 1H), 2.41-2.36 (q, 2H), 1.12 (t, 3H) ppm	1.61	351.1	A
106	N-[4-(6-phenylpyrazolo[5,1-b][1,3]oxazol-7-yl)pyridin-2-yl]propanamide	1H-NMR (400 MHz, CD3CN): δ = 8.51 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.07-8.06 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.56-7.53 (m, 2H), 7.44-7.41 (m, 3H), 6.87-6.85 (dd, 1H), 2.41-2.36 (q, 2H), 1.12 (t, 3H) ppm	1.46	333.1	A
107	N-{4-[6-cyano-2-(4-fluorophenyl)-6-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}-2-methylpropanamide	1H-NMR (400 MHz, CDCl3): δ = 8.30 (bs, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.05 (t, 2H), 6.72 (d, 1H), 4.58 (d, 2H), 4.11 (m, 2H), 2.54 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.23 (d, 6H) ppm	1.94	420.3	C
108	N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-6,6-dimethyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}cyclopropanecarboxamide	1H-NMR (300 MHz, CDCl3): δ = 8.49 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.43 (bs, 2H), 7.03 (t, 2H), 6.74 (s, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 1.55 (bs, 1H), 1.20 (s, 6H), 1.09 (bs, 2H), 0. 87 (bs, 2H) ppm	2.08	407.3	C

No.	Name	NMR	$LogP_A$	$[M+H]_A^{+}$ [1]	Method [2]
109	N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-6,6-dimethyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}acetamide	1H-NMR (400 MHz, CDCl3): δ = 8.34 (d, 2H), 8.08 (bs, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.07 (m, 2H), 6.82 (bs, 1H), 4.06 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.20 (s, 6H) ppm	1.75	381.3	C
110	N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-6,6-dimethyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}propanamide	1H-NMR (300 MHz, CDCl3): δ = 8.32 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.04 (t, 2H), 6.76 (s, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 2.40 (m, 2H), 1.21 (m, 9H) ppm	2.00	395.3	C
111	N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-6,6-dimethyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}-2-methylpropanamide	1H-NMR (300 MHz, CDCl3): δ = 8.34 (s, 1H), 8.01 (d, 2H), 7.44 (s, 2H), 7.04 (t, 2H), 6.74 (s, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 2.54 (d, 1H), 1.21 (m, 12H) ppm	2.23	409.3	C
112	N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}-3-oxocyclopentanecarboxamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.53 (s, 1H), 8.12-8.10 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.41-7.36 (m, 2H), 7.21-7.15 (m, 2H), 6.72-6.71 (dd, 1H), 4.42 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 2.35-2.10 (m, 8H), 2.00-1.90 (m, 1H) ppm	1.38	421.3	B
113	2-fluoro-N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}propanamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.34 (s, 1H), 8.16-8.14 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.42-7.37 (m, 2H), 7.23-7.17 (m, 2H), 6.81-6.79 (dd, 1H), 5.29-5.10 (qd, 1H, CHF), 4.43 (t, 2H), 4.16 (t, 2H), 2.33-2.25 (m, 2H), 1.51-1.40 (dd, 3H) ppm	2	385.2	B
114	5-fluoro-N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}nicotinamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 11.05 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.25-8.22 (m, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.45-7.38 (m, 2H), 7.23-7.15 (m, 2H), 6.86-6.84 (dd, 1H), 4.44 (t, 2H), 4.19 (t, 2H), 2.33-2.26 (m, 2H) ppm	1.96	434.3	B
115	2-fluoro-N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}-2-methylpropanamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 9.66 (s, 1H), 8.16-8.15 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.41-7.38 (m, 2H), 7.23-7.18 (m, 2H), 6.81-6.79 (dd, 1H), 4.43 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 2.31-2.25 (m, 2H), 1.58-1.53 (d, 3H) ppm	2.38	399.2	B
116	2-chloro-2-fluoro-N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}cyclopropanecarboxamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.96 (s, 1H), 8.16-8.14 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.41-7.38 (m, 2H), 7.21-7.15 (m, 2H), 6.80-6.75 (dd, 1H), 4.42 (t, 2H), 4.16 (t, 2H), 2.95-2.88 (m, 1H), 2.31-2.25 (m, 2H), 2.20-2.00 (m, 1H), 1.90-1.75 (m, 1H) ppm	2.13	431.2	B

No.	Name	NMR	$LogP_A$	$[M+H]_A^{+}$ [1]	Method [2]
117	N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}-1-methylcyclopentanecarboxamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 9.68 (s, 1H), 8.11-8.10 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 2H), 6.72-6.66 (dd, 1H), 4.43 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 2.31-2.25 (m, 2H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.70-1.50 (m, 8H), 1.28 (s, 3H) ppm	2.23	421.3	B
118	N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}-5-methyl-1,3-dioxane-5-carboxamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 9.79 (s, 1H), 8.12-8.11 (m, 2H), 7.42-7.37 (m, 2H), 7.22-7.17 (m, 2H), 6.72-6.70 (dd, 1H), 4.92 (d, 1H), 4.72 (d, 1H), 4.44-4.41 (t, 2H), 4.22-4.18 (m, 4H), 3.66 (d, 2H), 2.31-2.25 (m, 2H), 1.06 (s, 3H) ppm	1.86	439.3	B
119	3-ethyl-N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}oxetane-3-carboxamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 8.25 (s, 1H), 7.78-7.76 (d, 2H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.30-7.18 (m, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.47-6.45 (dd, 1H), 4.49 (t, 2H), 4.16 (t, 2H), 4.15-4.05 (q, 2H), 2.33-2.28 (m, 2H), 1.54-1.45 (m, 1H), 1.38-1.29 (m, 1H), 0.76 (t, 3H) ppm	1.56	423.3	B
120	1-cyano-N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}cyclopropanecarboxamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.10 (s, 1H), 8.17-8.11 (d, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.42-7.36 (m, 2H), 7.23-7.16 (m, 2H), 6.81-6.79 (dd, 1H), 4.43 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 2.31-2.25 (m, 2H), 1.67-1.65 (m, 4H) ppm	2.13	404.3	B
121	N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}-1-methylcyclohex-3-ene-1-carboxamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 9.59 (s, 1H), 8.12-8.09 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.40-7.37 (m, 2H), 7.21-7.15 (m, 2H), 6.73-6.71 (dd, 1H), 5.61 (m, 2H), 4.43 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 2.31-2.25 (m, 2H), 2.05-1.90 (m, 5H), 1.61-1.56 (m, 1H), 1.21 (s, 3H) ppm	2.38	433.3	B
122	N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}-2-[(isopropylideneamino)oxy]acetamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 9.89 (s, 1H), 8.12-8.11 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.41-7.38 (m, 2H), 7.21-7.17 (m, 2H), 6.77-6.75 (dd, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.43 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 2.31-2.25 (m, 2H), 1.88 (s, 3H), 1.81 (s, 3H) ppm	2.13	424.3	B
123	N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}-2-(1H-pyrazol-1-yl)acetamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.61 (s, 1H), 8.14-8.12 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.75-7.74 (dd, 1H), 7.47-7.46 (dd, 1H), 7.41-7.36 (m, 2H), 7.21-7.15 (m, 2H), 6.73-6.72 (dd, 1H), 6.27 (dd, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.40 (t, 2H), 4.16 (t, 2H), 2.35-2.25 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.50 (s, 3H) ppm	1.63	419.3	B

No.	Name	NMR	$LogP_A$	$[M+H]_A^+$ [1]	Method [2]
124	N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}-2-(tetrahydro-2H-pyran-3-yl)acetamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.31 (s, 1H), 8.11-8.10 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.42-7.37 (m, 2H), 7.21-7.15 (m, 2H), 6.76-6.75 (dd, 1H), 4.43 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 3.73-3.70 (m, 2H), 3.32-3.25 (m, 1H), 3.05-3.00 (m, 1H), 2.30-2.25 (m, 2H), 2.22-2.18 (m, 2H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 1H), 1.60-1.40 (m, 2H), 1.21-1.12 (m, 1H) ppm	1.57	437.3	B
125	N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}cyclopent-3-ene-1-carboxamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.35 (s, 1H), 8.10-8.09 (m, 2H), 7.42-7.37 (m, 2H), 7.22-7.16 (m, 2H), 6.71-6.69 (dd, 1H), 5.64 (s, 2H), 4.42 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 3.33-3.25 (m, 1H), 2.60-2.50 (m, 4H), 2.30-2.25 (m, 2H) ppm	1.76	405.3	B
126	N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}-2-methyl-3-furamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.14 (s, 1H), 8.18-8.16 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.43-7.40 (m, 2H), 7.22-7.17 (m, 3H), 6.81-6.80 (dd, 1H), 4.44 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.33-2.25 (m, 2H) ppm	1.96	419.2	B
127	N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}-2,4-dimethylhexanamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.32 (s, 1H), 8.12-8.10 (m, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.41-7.38 (m, 2H), 7.22-7.15 (m, 2H), 6.75-6.72 (dd, 1H), 4.42 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 2.73-2.68 (m, 1H), 2.30-2.25 (m, 2H), 1.70-1.60 (m, 1H), 1.45-1.32 (m, 1H), 1.32-1.20 (m, 2H), 1.12-1.05 (m, 1H), 1.00 (t, 3H), 0.90-0.75 (m, 6H) ppm	2.65	437.3	B
128	N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}tetrahydro-2H-thiopyran-4-carboxamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.28 (s, 1H), 8.09-8.07 (m, 2H), 7.43-7.36 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 2H), 6.69-6.68 (dd, 1H), 4.42 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 2.65-2.55 (m, 5H), 2.30-2.25 (m, 2H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.60-1.50 (m, 2H) ppm	1.83	439.3	B
129	N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}-1,1'-bi(cyclopropyl)-1-carboxamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 9.25 (s, 1H), 8.13-8.10 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.41-7.36 (m, 2H), 7.22-7.16 (m, 2H), 6.76-6.74 (dd, 1H), 4.42 (t, 2H), 4.16 (t, 2H), 2.30-2.25 (m, 2H), 1.60-1.54 (m, 1H), 0.94-0.86 (m, 2H), 0.62-0.59 (m, 4H), 0.23-0.18 (m, 2H) ppm	2.46	419.3	B
130	5-fluoro-N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}thiophene-2-carboxamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.86 (s, 1H), 8.20-8.19 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.02-8.00 (dd, 1H), 7.44-7.39 (m, 2H), 7.23-7.18 (m, 2H), 6.87-6.86 (dd, 1H), 6.81-6.80 (dd, 1H), 4.40 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 2.30-2.25 (m, 2H) ppm	2.42	439.2	B

No.	Name	NMR	$LogP_A$	$[M+H]_A^{+}$ [1]	Method [2]
131	(3S)-N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}-3-methylpentanamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.27 (s, 1H), 8.11-8.09 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.41-7.36 (m, 2H), 7.20-7.15 (m, 2H), 6.76-6.74 (dd, 1H), 4.42 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 2.30-2.25 (m, 2H), 2.17-2.11 (dd, 1H), 1.84-1.78 (m, 1H), 1.34-1.26 (m, 1H), 1.17-1.12 (m, 1H), 0.86-0.83 (m, 6H) ppm	2.1	409.3	B
132	3-fluoro-2-(fluoromethyl)-N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}-2-methylpropanamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.21 (s, 1H), 8.15-8.14 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.42-7.37 (m, 2H), 7.22-7.16 (m, 2H), 6.75-6.74 (dd, 1H), 4.84 (d, 1H), 4.72 (d, 1H), 4.66 (d, 1H), 4.54 (d, 1H), 4.42 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 2.30-2.25 (m, 2H), 1.26 (s, 3H) ppm	2.27	431.3	B
133	N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}-3-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)propanamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.47 (s, 1H), 8.11-8.10 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.42-7.37 (m, 2H), 7.22-7.16 (m, 2H), 6.76-6.75 (dd, 1H), 4.63 (t, 2H), 4.42 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 3.01 (t, 2H), 2.30-2.25 (m, 2H) ppm	1.23	434.3	B
134	N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}-5-methyl-1,2-oxazole-3-carboxamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.38 (s, 1H), 8.21-8.20 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.45-7.39 (m, 2H), 7.24-7.18 (m, 2H), 6.88-6.87 (dd, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.45 (t, 2H), 4.19 (t, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.30-2.25 (m, 2H) ppm	2.53	420.3	B
135	N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}-3,5-dimethyl-1,2-oxazole-4-carboxamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.42 (s, 1H), 8.16-8.15 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.23-7.18 (m, 2H), 6.81-6.79 (dd, 1H), 4.44 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.30-2.25 (m, 2H) ppm	2.06	434.3	B
136	N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}-2-[(isopropylideneamino)oxy]propanamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 9.90 (s, 1H), 8.12-8.10 (dd, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.41-7.38 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 2H), 6.75-6.73 (dd, 1H), 4.70-4.65 (q, 1H), 4.43 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 2.30-2.25 (m, 2H), 1.88 (s, 3H), 1.79 (s, 3H), 1.33 (d, 3H) ppm	2.34	438.3	B
137	N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)acetamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.82 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.15-8.14 (dd, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.41-7.36 (m, 2H), 7.21-7.15 (m, 2H), 6.74-6.72 (dd, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.40 (t, 2H), 4.16 (t, 2H), 2.30-2.25 (m, 2H) ppm	1.32	420.2	B

No.	Name	NMR	$LogP_A$	$[M+H]_A^{+}$ [1]	Method [2]
138	N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}-N^2-formylvalinamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.47 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.15-8.14 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.42-7.37 (m, 2H), 7.21-7.15 (m, 2H), 6.82-6.79 (dd, 1H), 4.58-4.51 (m, 1H), 4.42 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 2.30-2.25 (m, 2H), 2.05-1.96 (m, 1H), 0.88-0.77 (m, 6H) ppm	1.6	438.3	B
139	2-(cyclohex-1-en-1-yl)-N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}acetamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.25 (s, 1H), 8.12-8.10 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.41-7.36 (m, 2H), 7.21-7.15 (m, 2H), 6.76-6.74 (dd, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.58-4.51 (m, 1H), 4.42 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 2.96 (s, 2H), 2.30-2.25 (m, 2H), 2.00-1.90 (m, 4H), 1.60-1.48 (m, 4H) ppm	2.46	433.3	B
140	N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}-2,2,3,3-tetramethylcyclopropanecarboxamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.19 (s, 1H), 8.09-8.08 (dd, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.39-7.36 (m, 2H), 7.19-7.14 (m, 2H), 6.75-6.73 (dd, 1H), 4.42 (t, 2H), 4.17 (t, 2H), 2.30-2.25 (m, 2H), 1.18 (s, 6H), 1.14 (s, 6H) ppm	2.27	435.3	B

[1] The stated mass is the peak of the isotope pattern of the [M+H]+ ion with the highest intensity; if the [M-H]- ion was detected,

[2] In the determination of the logP values, the methods described below were used.

Method A Note on the determination of the logP values and mass detection: The stated logP values were determined in accordance with EEC-Directive 79/831 Annex V.A8 by HPLC (High Performance Liquid Chromatography) on a reverse phase column (C18).Agilent 1100 LC system; 50*4.6 Zorbax Eclipse Plus C18 1.8 micron; eluent A: acetonitrile (0.1% formic acid); eluent B: water (0.09% formic acid); linear gradient from 10% acetonitrile to 95% acetonitrile in 4.25 mins, then 95% acetonitrile for a further 1.25 mins; oven temperature 55°C; flow rate: 2.0 mL/min. The mass detection was effected with an Agilend MSD system.

Method B Note on the determination of the logP values and mass detection: The stated logP values were determined in accordance with EEC-Directive 79/831 Annex V.A8 by HPLC (High Performance Liquid Chromatography) on a reverse phase column (C18). HP1100; 50*4.6 Zorbax Eclipse Plus C18 1.8 micron; eluent A: acetonitrile (0.1% formic acid); eluent B: water (0.08% formic acid); linear gradient from 5% acetonitrile to 95% acetonitrile in 1.70 min, then 95% acetonitrile for a further 1.00 min; oven temperature 55°C; flow rate: 2.0 mL/min. The mass detection was effected with the Micronass ZQ2000 mass detector from Waters.

Method C Note on the determination of the logP values and mass detection: The stated logP values were determined in accordance with EEC-Directive 79/831 Annex V.A8 by UPLC (Ultra Performance Liquid Chromatography) on a reverse phase column (C18). HP1100; 50*2.1 Zorbax Eclipse Plus C18 1.8 micron; eluent A: acetonitrile (0.09% formic acid); eluent B: water (0.1% formic acid); linear gradient from 10% A to 95% A in 3.25 min; oven temperature 40°C; flow rate: 0.8 mL/min. The mass detection was effected with the LCT Premier or SQD mass detector from Waters.

Calibration was performed with unbranched alkan-2-ones (with 3 to 16 carbon atoms), whose logP values are known (determination of the logP values on the basis of the retention times by linear interpolation between two successive alkanones).

The lambda-max values were determined on the basis of the UV spectra from 200 nm to 400 nm in the maxima of the chromatographic signals.

Use Examples

Example A

Sphaerotheca test (cucumber) / preventive

Solvent: 49 parts by weight of N, N - Dimethylformamide

Emulsifier: 1 part by weight of Alkylarylpolyglycolether

To produce a suitable preparation of active compound, 1 part by weight of active compound is mixed with the stated amounts of solvent and emulsifier, and the concentrate is diluted with water to the desired concentration.

To test for preventive activity, young plants are sprayed with the preparation of active compound at the stated rate of application. One day after this treatment, the plants are inoculated with an aqueous spore suspension of ***Sphaerotheca fuliginea***. Then the plants are placed in a greenhouse at approximately 23°C and a relative atmospheric humidity of approximately 70 %.

The test is evaluated 7 days after the inoculation. 0% means an efficacy which corresponds to that of the untreated control, while an efficacy of 100% means that no disease is observed.

In this test the following compounds according to the invention showed efficacy of 70% or even higher at a concentration of 500ppm of active ingredient: 1 (75 %), 2 (100 %),3 (93 %), 4 (100 %), 5 (95 %), 6 (98 %), 7 (95 %), 8 (100 %), 9 (95 %), 10 (100 %), 11(100 %), 12 (83 %), 13 (70 %), 14 (100 %), 16 (93 %), 18 (93 %), 19 (90 %), 20 (100 %), 21 (93%), 22 (100 %), 24 (98 %), 25 (100 %), 27 (95 %), 28 (100 %), 30 (98 %), 31 (88 %), 34 (95 %), 36 (100 %), 37 (100 %), 39 (98 %), 40 (98 %), 43 (100 %), 45 (95 %), 49 (93 %), 52 (95%), 53 (95%), 54 (100%), 55 (88%), 56 (80%), 57 (100%), 62 (100%), 63 (95%), 76 (95%), 77 (95%), 79 (80%),80 (93%), 81 (98%), 83 (90%), 84 (88%), 88 (93%), 92 (100%).

Example B

Uromyces test (beans) / preventive

Solvent: 49 parts by weight of N, N - Dimethylformamide

Emulsifier: 1 part by weight of Alkylarylpolyglycolether

To produce a suitable preparation of active compound, 1 part by weight of active compound is mixed with the stated amounts of solvent and emulsifier, and the concentrate is diluted with water to the desired concentration.

To test for preventive activity, young plants are sprayed with the preparation of active compound at the stated rate of application. One day after this treatment, the plants are inoculated with an aqueous spore suspension of ***Uromyces appendiculatus***. The plants remain for 24 hours in an incubation cabinet at 22°C and a relative atmospheric humidity of 100%. Then the plants are placed in a greenhouse at a temperature of approximately 22°C and a relative atmospheric humidity of approximately 80%.

The test is evaluated 6-8 days after the inoculation. 0% means an efficacy which corresponds to that of the untreated control while an efficacy of 100% means that no disease is observed.

In this test the following compounds according to the invention showed efficacy of 70% or even higher at a concentration of 500ppm of active ingredient : 2 (74%), 4 (90%), 5 (93%), 6 (89%), 7 (94%), 8 (94%), 9 (94%), 10 (94%), 11 (94%), 12 (94%), 13 (92%), 14 (94%), 15 (83%), 16 (92%), 17 (94%), 18 (94%), 19 (92%), 20 (97%), 22 (94%), 23 (94%), 24 (94%), 25 (94%), 26 (72%), 28 (94%), 29 (94%), 30 (92%), 31 (92%), 32 (92%), 33 (89%), 34 (94%), 35 (92%), 36 (92%), 37 (94%), 38 (89%), 39 (94%), 40 (94%), 41 (94%), 42 (94%), 43 (92%), 44 (94%), 45 (92%), 46 (94%), 47 (92%), 48 (86%), 49 (94%), 53 (74%), 57 (89%), 61 (84%), 62 (78%), 76 (94%), 77 (94%), 80 (78%), 81 (94%), 86 (94%), 92 (78%), 101 (75%).

Example C

Leptosphaeria test (wheat) / preventive

Solvent: 49 parts by weight of N, N - Dimethylformamide

Emulsifier: 1 part by weight of Alkylarylpolyglycolether

To produce a suitable preparation of active compound, 1 part by weight of active compound is mixed with the stated amounts of solvent and emulsifier, and the concentrate is diluted with water to the

desired concentration.

To test for preventive activity, young plants are sprayed with a preparation of active compound at the stated rate of application. One day after this treatment, the plants are inoculated with an aqueous spore suspension of ***Leptosphaeria nodorum***. The plants remain for 48 hours in an incubation cabinet at 22°C and a relative atmospheric humidity of 100%. Then the plants are placed in a greenhouse at a temperature of approximately 22°C and a relative atmospheric humidity of approximately 90%.

The test is evaluated 7-9 days after the inoculation. 0% means an efficacy which corresponds to that of the untreated control, while an efficacy of 100% means that no disease is observed.

In this test the following compounds according to the invention showed efficacy of 70% or even higher at a concentration of 500ppm of active ingredient: 1 (88%), 2 (88%), 3 (88%), 4 (90%), 5 (90%), 6 (90%), 7 (90%), 8 (95%), 9 (95%), 10 (80%), 11 (100%), 12 (80%), 14 (95%), 18 (90%), 20 (95%), 21 (70%), 22 (90%), 24 (95%), 25 (95%), 26 (70%), 27 (90%), 28 (95%), 30 (70%), 34 (90%), 35 (80%), 36 (90%), 37 (70%), 42 (70%), 43 (70%), 49 (90%), 52 (80%), 53 (90%), 54 (80%), 61 (78%), 76 (75%), 77 (94%), 81 (75%), 85 (90%), 100 (80%), 101 (80%), 102 (80%).

Example D

Pyrenophora test (barley) / preventive

Solvent: 49 parts by weight of N, N - Dimethylformamide

Emulsifier: 1 part by weight of Alkylarylpolyglycolether

To produce a suitable preparation of active compound, 1 part by weight of active compound is mixed with the stated amounts of solvent and emulsifier, and the concentrate is diluted with water to the desired concentration.

To test for preventive activity, young plants are sprayed with the preparation of active compound at the stated rate of application. One day after this treatment, the plants are inoculated with an aqueous spore suspension of ***Pyrenophora teres***. The plants remain for 48 hours in an incubation cabinet at 22°C and a relative atmospheric humidity of 100%. Then the plants are placed in a greenhouse at a temperature of approximately 20°C and a relative atmospheric humidity of approximately 80%.

The test is evaluated 7-9 days after the inoculation. 0% means an efficacy which corresponds to that of the untreated control while an efficacy of 100% means that no disease is observed.

In this test the following compounds according to the invention showed efficacy of 70% or even higher

at a concentration of 500ppm of active ingredient: 1 (95%), 2 (100%), 3 (100%), 4 (100%), 5 (95%), 6 (95%), 7 (95%), 8 (95%), 9 (100%), 10 (80%), 11 (100%), 12 (100%), 13 (95%), 14 (95%), 15 (95%), 16 (95%), 17 (95%), 18 (95%), 19 (95%), 20 (95%), 21 (100%), 22 (95%), 23 (95%), 24 (95%), 25 (100%), 26 (100%), 27 (95%), 28 (95%), 29 (70%), 30 (95%), 31 (95%), 32 (90%), 33 (90%), 34 (100%), 35 (95%), 36 (95%), 37 (95%), 38 (95%), 39 (95%), 40 (95%), 41 (90%), 42 (100%), 43 (95%), 45 (90%), 46 (90%), 47 (80%), 48 (70%), 49 (95%), 52 (95%), 53 (100%), 54 (95%), 55 (90%), 56 (95%), 57 (95%), 59 (80%), 61 (95%), 62 (95%), 63 (100%), 76 (95%), 77 (95%), 79 (100%), 80 (100%), 81 (90%), 82 (95%), 83 (80%), 84 (90%), 85 (95%), 86 (90%), 88 (95%), 96 (95%), 100 (95%), 101 (100%), 102 (100%).

Example E

Puccinia test (wheat) / preventive

Solvent:	49	parts by weight of N, N - Dimethylformamide
Emulsifier:	1	part by weight of Alkylarylpolyglycolether

To produce a suitable preparation of active compound, 1 part by weight of active compound is mixed with the stated amounts of solvent and emulsifier, and the concentrate is diluted with water to the desired concentration.

To test for preventive activity, young plants are sprayed with the preparation of active compound at the stated rate of application. One day after this treatment, the plants are inoculated with an aqueous spore suspension of ***Puccinia recondita***. The plants remain for 48 hours in an incubation cabinet at 22°C and a relative atmospheric humidity of 100%. Then the plants are placed in a greenhouse at a temperature of approximately 20°C and a relative atmospheric humidity of approximately 80%.

The test is evaluated 7-9 days after the inoculation. 0% means an efficacy which corresponds to that of the untreated control while an efficacy of 100% means that no disease is observed.

In this test the following compounds according to the invention showed efficacy of 70% or even higher at a concentration of 500ppm of active ingredient: 4 (100%), 5 (100%), 6 (100%), 7 (100%), 8 (100%), 9 (100%), 10 (100%), 11 (100%), 12 (100%), 13 (95%), 14 (100%), 15 (95%), 16 (95%), 17 (100%), 18 (95%), 19 (95%), 20 (100%), 21 (89%), 22 (100%), 23 (95%), 24 (100%), 25 (100%), 26 (100%), 27 (100%), 28 (100%), 29 (95%), 30 (100%), 31 (100%), 32 (100%), 33 (100%), 34 (100%), 35 (100%), 36 (100%), 37 (100%), 38 (90%), 39 (100%), 40 (100%), 41 (95%), 42 (95%), 43 (100%), 44 (95%), 45 (90%), 46 (100%), 47 (95%), 48 (95%), 49 (95%), 52 (95%), 53 (95%), 54 (95%), 57 (95%), 61 (75%), 62 (90%), 63 (80%), 76 (95%), 77 (100%), 81 (100%), 82 (70%), 85 (78%), 86 (95%), 92 (78%).

Example F

Pyricularia test (rice) / preventive

Solvent: 49 parts by weight of N, N - Dimethylformamide

Emulsifier: 1 part by weight of Alkylarylpolyglycolether

To produce a suitable preparation of active compound, 1 part by weight of active compound is mixed with the stated amounts of solvent and emulsifier, and the concentrate is diluted with water to the desired concentration.

To test for preventive activity, young plants are sprayed with a preparation of active compound at the stated rate of application. One day after this treatment, the plants are inoculated with an aqueous spore suspension of ***Pyricularia oryzae***. The plants remain for 48 hours in an incubation cabinet at 24°C and a relative atmospheric humidity of 100%. Then the plants are placed in a greenhouse at a temperature of approximately 24°C and a relative atmospheric humidity of approximately 80%.

The test is evaluated 7 days after the inoculation. 0% means an efficacy which corresponds to that of the untreated control, while an efficacy of 100% means that no disease is observed.

In this test the following compounds according to the invention showed efficacy of 70% or even higher at a concentration of 500ppm of active ingredient: 1 (70%), 2 (90%), 3 (95%), 4 (100%), 5 (100%), 6 (94%), 7 (94%), 8 (94%), 9 (94%), 10 (94%), 11 (94%), 12 (100%), 13 (100%), 14 (94%), 15 (94%), 16 (94%), 17 (94%), 18 (94%), 19 (94%), 20 (94%), 21 (89%), 22 (94%), 23 (94%), 24 (94%), 25 (100%), 26 (94%), 27 (100%), 28 (94%), 29 (94%), 30 (94%), 31 (94%), 32 (94%), 33 (94%), 34 (94%), 35 (94%), 36 (94%), 37 (94%), 38 (94%), 39 (94%), 40 (94%), 41 (94%), 42 (94%), 43 (94%), 44 (78%), 45 (94%), 46 (94%), 47 (89%), 48 (78%), 49 (94%), 52 (95%), 53 (90%), 54 (90%), 55 (70%), 57 (70%), 59 (70%), 61 (70%), 62 (95%), 63 (95%), 76 (90%), 77 (90%), 80 (90%), 81 (95%), 82 (70%), 84 (90%), 85 (90%), 86 (80%), 88 (90%), 96 (70%), 100 (70%), 101 (80%), 102 (70%).

Example G

Phytophthora test (tomatoes) / preventive

Solvent: 24.5 parts by weight of acetone

24.5 parts by weight of dimethylacetamide

Emulsifier: 1 part by weight of alkylaryl polyglycol ether

To produce a suitable preparation of active compound, 1 part by weight of active compound is mixed with the stated amounts of solvent and emulsifier, and the concentrate is diluted with water to the desired concentration.

To test for preventive activity, young plants are sprayed with the preparation of active compound at the stated rate of application. After the spray coating has dried on, the plants are inoculated with an aqueous spore suspension of ***Phytophthora infestans***. The plants are then placed in an incubation cabinet at approximately 20 °C and a relative atmospheric humidity of 100%.

The test is evaluated 3 days after the inoculation. 0% means an efficacy which corresponds to that of the untreated control, while an efficacy of 100% means that no disease is observed.

In this test the following compounds according to the invention showed efficacy of 70% or even higher at a concentration of 100 ppm of active ingredient: 2 (92%), 3 (92%), 4 (94%), 5 (95%), 6 (96%), 8 (95%), 9 (95%), 10 (95%), 17 (95%), 22 (95%), 25 (93%), 28 (95%), 35 (99%), 37 (95%), 52 (95%), 53 (95%), 54 (99%), 55 (91%), 57 (95%), 61 (71%), 62 (95%), 63 (95%), 77 (100%), 79 (95%), 82 (85%), 85 (95%), 86 (98%), 104 (93%), 105 (95%).

Example H

Plasmopara test (grapevines) / preventive

Solvent:	24.5	parts by weight of acetone
	24.5	parts by weight of dimethylacetamide
Emulsifier:	1	part by weight of alkylaryl polyglycol ether

To produce a suitable preparation of active compound, 1 part by weight of active compound is mixed with the stated amounts of solvent and emulsifier, and the concentrate is diluted with water to the desired concentration.

To test for preventive activity, young plants are sprayed with the preparation of active compound at the stated rate of application. After the spray coating has dried on, the plants are inoculated with an aqueous spore suspension of ***Plasmopara viticola*** and then remain for 1 day in an incubation cabinet at approximately 20 °C and a relative atmospheric humidity of 100%. The plant is subsequently placed for 4 days in a greenhouse at approximately 21 °C and a relative atmospheric humidity of approximately 90%. The plants are then misted and placed for 1 day in an incubation cabinet.

The test is evaluated 6 days after the inoculation. 0% means an efficacy which corresponds to that of the

untreated control, while an efficacy of 100% means that no disease is observed.

In this test the following compounds according to the invention showed efficacy of 70% or even higher at a concentration of 100 ppm of active ingredient: 4 (100%), 5 (100%), 6 (94%), 8 (100%), 9 (94%), 10 (94%), 11 (86%), 17 (100%), 22 (100%), 25 (98%), 28 (92%), 35 (95%), 37 (100%), 52 (84%), 53 (98%), 54 (100%), 57 (90%), 61 (100%), 62 (100%), 63 (95%), 76 (100%), 77 (100%), 79 (88%), 81 (100%), 82 (100%), 85 (97%), 86 (100%), 104 (95%), 105 (100%).

Example I

Venturia test (apples) / preventive

Solvent:	24.5	parts by weight of acetone
	24.5	parts by weight of dimethylacetamide
Emulsifier:	1	part by weight of alkylaryl polyglycol ether

To produce a suitable preparation of active compound, 1 part by weight of active compound is mixed with the stated amounts of solvent and emulsifier, and the concentrate is diluted with water to the desired concentration.

To test for preventive activity, young plants are sprayed with the preparation of active compound at the stated rate of application. After the spray coating has dried on, the plants are inoculated with an aqueous conidia suspension of the causal agent of apple scab *(**Venturia inaequalis**)* and then remain for 1 day in an incubation cabinet at approximately 20 °C and a relative atmospheric humidity of 100%.

The plants are then placed in a greenhouse at approximately 21 °C and a relative atmospheric humidity of approximately 90%.

The test is evaluated 10 days after the inoculation. 0% means an efficacy which corresponds to that of the untreated control, while an efficacy of 100% means that no disease is observed.

In this test the following compounds according to the invention showed efficacy of 70% or even higher at a concentration of 100 ppm of active ingredient: 4 (95%), 5 (98%), 6 (100%), 8 (98%), 9 (100%), 10 (99%), 11 (100%), 17 (100%), 22 (99%), 25 (100%), 28 (98%), 35 (100%), 37 (100%), 52 (98%), 53 (100%), 54 (95%), 55 (93%), 57 (98%), 61 (96%), 62 (100%), 63 (100%), 76 (100%), 77 (96%), 79 (96%), 81 (99%), 82 (94%), 85 (97%), 86 (100%), 104 (93%), 105 (93%).

Example J

Septoria tritici-test (wheat) / preventive

Solvent: 49 parts by weight of N,N-dimethylacetamide

Emulsifier: 1 part by weight of alkylaryl polyglycol ether

To produce a suitable preparation of active compound, 1 part by weight of active compound or active compound combination is mixed with the stated amounts of solvent and emulsifier, and the concentrate is diluted with water to the desired concentration.

To test for preventive activity, young plants are sprayed with the preparation of active compound or active compound combination at the stated rate of application.

After the spray coating has been dried, the plants are sprayed with a spore suspension of ***Septoria tritici***. The plants remain for 48 hours in an incubation cabinet at approximately 20 °C and a relative atmospheric humidity of approximately 100% and afterwards for 60 hours at approximately 15 °C in a translucent incubation cabinet at a relative atmospheric humidity of approximately 100%.

The plants are placed in the greenhouse at a temperature of approximately 15 °C and a relative atmospheric humidity of approximately 80%.

The test is evaluated 21 days after the inoculation. 0% means an efficacy which corresponds to that of the untreated control, while an efficacy of 100% means that no disease is observed.

In this test the following compounds according to the invention showed an efficacy of 70% or even higher at a concentration of 500 ppm of active ingredient: 4 (80%), 5 (92%), 6 (100%), 8 (80%), 9 (80%), 10 (86%), 11 (70%), 12 (100%), 13 (100%), 14 (100%), 22 (100%), 24 (100%), 25 (80%), 27 (100%), 28 (88%), 31 (100%), 34 (88%), 35 (100%), 36 (88%), 37 (88%), 43 (88%), 46 (88%), 52 (100%), 53 (75%), 54 (100%), 57 (100%), 62 (75%), 63 (94%), 76 (86%), 77 (71%), 81 (88%), 84 (88%), 85 (86%).

Example K

Fusarium nivale (var. majus)-test (wheat) / preventive

Solvent: 49 parts by weight of N,N-dimethylacetamide

Emulsifier: 1 part by weight of alkylaryl polyglycol ether

To produce a suitable preparation of active compound, 1 part by weight of active compound or active compound combination is mixed with the stated amounts of solvent and emulsifier, and the concentrate is diluted with water to the desired concentration.

To test for preventive activity, young plants are sprayed with the preparation of active compound or active compound combination at the stated rate of application.

After the spray coating has been dried, the plants are slightly injured by using a sandblast and afterwards they are sprayed with a conidia suspension of ***Fusarium nivale (var. majus)***.

The plants are placed in the greenhouse under a translucent incubation cabinet at a temperature of approximately 10 °C and a relative atmospheric humidity of approximately 100%.

The test is evaluated 5 days after the inoculation. 0% means an efficacy which corresponds to that of the untreated control, while an efficacy of 100% means that no disease is observed.

In this test the following compounds according to the invention showed an efficacy of 70% or even higher at a concentration of 500 ppm of active ingredient: 4 (100%), 5 (100%), 6 (100%), 8 (93%), 9 (93%), 10 (100%), 11 (100%), 12 (93%), 14 (100%), 17 (100%), 22 (100%), 24 (100%), 25 (100%), 28 (100%), 31 (100%), 34 (75%), 35 (100%), 36 (88%), 37 (100%), 43 (88%), 52 (100%), 53 (100%), 54 (100%), 57 (100%), 62 (100%), 63 (100%), 76 (100%), 77 (90%), 81 (100%), 84 (100%), 85 (100%).

Example L

Fusarium graminearum-test (barley) / preventive

Solvent: 49 parts by weight of N,N-dimethylacetamide

Emulsifier: 1 part by weight of alkylaryl polyglycol ether

To produce a suitable preparation of active compound, 1 part by weight of active compound or active compound combination is mixed with the stated amounts of solvent and emulsifier, and the concentrate is diluted with water to the desired concentration.

To test for preventive activity, young plants are sprayed with the preparation of active compound or active compound combination at the stated rate of application.

After the spray coating has been dried, the plants are slightly injured by using a sandblast and afterwards they are sprayed with a conidia suspension of ***Fusarium graminearum***.

The plants are placed in the greenhouse under a translucent incubation cabinet at a temperature of approximately 22 °C and a relative atmospheric humidity of approximately 100%.

The test is evaluated 5 days after the inoculation. 0% means an efficacy which corresponds to that of the untreated control, while an efficacy of 100% means that no disease is observed.

In this test the following compounds according to the invention showed an efficacy of 70% or even higher at a concentration of 500 ppm of active ingredient: 4 (100%), 5 (100%), 6 (100%), 8 (100%), 9 (100%), 10 (90%), 11 (100%), 12 (86%), 13 (71%), 14 (86%), 22 (100%), 24 (90%), 25 (100%), 27 (86%), 28 (86%), 31 (86%), 34 (86%), 35 (100%), 36 (100%), 37 (100%), 43 (100%), 46 (86%), 52 (100%), 53 (100%), 54 (100%), 57 (100%), 62 (100%), 63 (88%), 76 (86%), 77 (100%), 81 (100%), 84 (83%), 85 (71%).

Example M:

In vivo preventive test on Alternaria brassicae (leaf spot on radish)

The active ingredients tested are prepared by homogenization in a mixture of acetone/tween/DMSO, and then diluted with water to obtain the desired active material concentration.

Radish plants ("Pernod Clair" variety), sown in starter cups on a 50/50 peat soil-pozzolana substrate and grown at 17°C, are treated at the 2-leaf stage by spraying with the active ingredient prepared as described above. Plants, used as controls, are treated with the mixture of acetone/tween/DMSO/water not containing the active material.

After 24 hours, the plants are contaminated by spraying the leaves with an aqueous suspension of Alternaria brassicae spores (50 000 spores per ml). The spores are collected from a 15-day-old culture. The contaminated rice plants are incubated at 20°C and at 100% relative humidity.

Grading (% of efficacy) is carried out 5 days after the contamination, in comparison with the control plants.

Under these conditions, good (at least 70%) or total protection is observed at a dose of 500 ppm with the following compounds: 103 (93%), 104 (79%), 105 (93%), 106 (79%).

Example N:

In vivo preventive test on Botrytis cinerea (grey mould)

The active ingredients tested are prepared by homogenization in a mixture of acetone/tween/DMSO and then diluted with water to obtain the desired active material.

Gherkin plants ("Vert petit de Paris" variety), sown in starter cups on a 50/50 peat soil-pozzolana substrate and grown at 24°C, are treated at the Z11 cotyledon stage by spraying with the active ingredient prepared as described above. Plants, used as controls, are treated with the mixture of acetone/tween/DMSO/water not containing the active material.

After 24 hours, the plants are contaminated by spraying the cotyledons with an aqueous suspension of cryopreserved Botrytis cinerea spores (50 000 spores per ml). The spores are suspended in a nutrient solution composed of 10 g/L of PDB, 50 g/L of D-Fructose, 2 g/L of NH4NO3 and 1 g/L of KH2PO4. The contaminated gherkin plants are incubated at 17°C and at 80% relative humidity.

Grading (% of efficacy) is carried out 4-5 days after the contamination, in comparison with the control plants.

Under these conditions, good (at least 70%) or total protection is observed at a dose of 500 ppm with the following compounds: 64 (100%), 68 (80%), 69 (100%), 103 (80%), 104 (85%), 105 (100%), 106 (100%).

Example O:

In vivo preventive test on Phytophthora infestans (tomato late blight)

The active ingredients tested are prepared by homogenization in a mixture of acetone/tween/DMSO and then diluted with water to obtain the desired active material.

Tomato plants ("Rentita" variety), sown in started cups on a 50/50 peat soil-pozzolana substrate and grown at 20-25°C, are treated at the Z12 leaf stage by spraying with the active ingredient prepared as described above. Plants, used as controls, are treated with the mixture of acetone/tween/DMSO/water not containing the active material.

After 24 hours, the plants are contaminated by spraying the leaves with an aqueous suspension of Phytophthora infestans spores (20 000 spores per ml). The spores are collected from infected plants. The contaminated tomato plants are incubated at 16-18°C, under a humid atmosphere.

Grading (% of efficacy) is carried out 5 days after the contamination, in comparison with the control plants.

Under these conditions, good protection (at least 70%) is observed at a dose of 500 ppm with the following compounds: 72 (75%), 73 (85%), 74 (79%), 75 (95%).

Example P:

In vivo preventive test on Pyrenophora teres (net blotch on barley)

The active ingredients tested are prepared by homogenization in a mixture of acetone/tween/DMSO, and then diluted with water to obtain the desired active material concentration.

Barley plants ("Plaisant" variety), sown in starter cups on a 50/50 peat soil-pozzolana substrate and grown at 22°C (12h) / 20 °C (12h) , are treated at the 1-leaf stage (10 cm height) by spraying with the active ingredient prepared as described above. Plants, used as controls, are treated with the mixture of acetone/tween/DMSO/water not containing the active material.

After 24 hours, the plants are contaminated by spraying the leaves with an aqueous suspension of Pyrenophora teres spores (12 000 spores per ml). The spores are collected from a 12-day-old culture. The contaminated barley plants are incubated for 48 hours at 20°C and at 100% relative humidity, and then for 12 days at 80% relative humidity.

Grading (% of efficacy) is carried out 12 days after the contamination, in comparison with the control plants.

Under these conditions, good (at least 70%) or total protection is observed at a dose of 500 ppm with the following compounds: 65 (71%), 69 (79%), 72 (94%), 73 (94%), 74 (81), 75 (98%), 105 (81%).

Example Q:

In vivo preventive test on Pyricularia oryzae (rice blast)

The active ingredients tested are prepared by homogenization in a mixture of acetone/tween/DMSO, and then diluted with water to obtain the desired active material concentration.

Rice plants ("Koshihikari" variety), sown in starter cups on a 50/50 peat soil-pozzolana substrate and grown at 25°C, are treated at the 2-leaf stage (10 cm height) by spraying with the active ingredient prepared as described above. Plants, used as controls, are treated with the mixture of acetone/tween/DMSO/water not containing the active material.

After 24 hours, the plants are contaminated by spraying the leaves with an aqueous suspension of Pyricularia oryzae spores (40 000 spores per ml). The spores are collected from a 17-day-old culture and are suspended in water containing 2.5 g/l of gelatin. The contaminated rice plants are incubated at 25°C and at 80% relative humidity.

Grading (% of efficacy) is carried out 6 days after the contamination, in comparison with the control plants.

Under these conditions, good (at least 70%) or total protection is observed at a dose of 500 ppm with the following compounds: 64 (80%), 65 (80%), 66 (80%), 68 (80%), 69 (100%), 72 (80%), 73 (90%), 74 (80%), 75 (90%), 89 (75%), 95 (83%), 104 (75%).

Example R:

In vivo preventive test on Puccinia recondita (brown rust on wheat)

The active ingredients tested are prepared by homogenization in a mixture of acetone/tween/DMSO, and then diluted with water to obtain the desired active material concentration.

Wheat plants ("Scipion" variety), sown in starter cups on a 50/50 peat soil-pozzolana substrate and grown at 22°C (12h) / 20°C (12h), are treated at the 1-leaf stage (10 cm height) by spraying with the active ingredient prepared as described above. Plants, used as controls, are treated with the mixture of acetone/tween/DMSO/water not containing the active material.

After 24 hours, the plants are contaminated by spraying the leaves with an aqueous suspension of Puccinia recondita spores (100 000 spores per ml). The spores are collected from an infected plant and are suspended in water containing 2.5 ml/l of Tween 80 at 10%. The contaminated wheat plants are incubated for 24 hours at 20°C and at 100% relative humidity, and then for 10 days at 20°C and at 70% relative humidity.

Grading (% of efficacy) is carried out 10 days after the contamination, in comparison with the control plants.

Under these conditions, good (at least 70%) or total protection is observed at a dose of 500 ppm with the following compounds: 64 (81%), 66 (81%), 68 (81%), 69 (81%), 72 (98%), 73 (88%), 74 (88%), 75 (88%), 105 (75%).

Example S:

In vivo preventive test on Septoria tritici (leaf spot on wheat)

The active ingredients tested are prepared by homogenization in a mixture of acetone/tween/DMSO, and then diluted with water to obtain the desired active material concentration.

Wheat plants ("Scipion" variety), sown in starter cups on a 50/50 peat soil-pozzolana substrate and grown at 22°C (12h) / 20 °C (12h) , are treated at the 1-leaf stage (10 cm height) by spraying with the active ingredient prepared as described above. Plants, used as controls, are treated with the mixture of acetone/tween/DMSO/water not containing the active material.

After 24 hours, the plants are contaminated by spraying the leaves with an aqueous suspension of cryopreserved Septoria tritici spores (500 000 spores per ml). The contaminated wheat plants are incubated for 72 hours at 18°C and at 100% relative humidity, and then for 21 to 28 days at 90% relative humidity.

Grading (% of efficacy) is carried out 21 to 28 days after the contamination, in comparison with the control plants.

Under these conditions, good (at least 70%) or total protection is observed at a dose of 500 ppm with the following compounds: 64 (86%), 66 (79%), 68 (93%), 72 (75%).

Example T:

in vivo preventive test on Sphaerotheca fuliginea (powdery mildew on cucurbits)

The active ingredients tested are prepared by homogenization in a mixture of acetone/tween/DMSO and then diluted with water to obtain the desired active material.

Gherkin plants ("Vert petit de Paris" variety), sown in starter cups on a 50/50 peat soil-pozzolana substrate and grown at 24°C, are treated at the Z11 cotyledon stage by spraying with the active ingredient prepared as described above. Plants, used as controls, are treated with the mixture of acetone/tween/DMSO/water not containing the active material.

After 24 hours, the plants are contaminated by spraying the cotyledons with an aqueous suspension of Sphaerotheca fuliginea spores (100 000 spores per ml). The spores are collected from infected plants. The contaminated gherkin plants are incubated at about 20°C/25°C and at 60/70% relative humidity.

Grading (% of efficacy) is carried out 12 days after the contamination, in comparison with the control plants.

Under these conditions, good (at least 70%) or total protection is observed at a dose of 500 ppm with the following compounds: 64 (100%), 66 (94%), 68 (89%), 69 (100%), 72 (100%), 73 (100%), 74 (94%), 75 (100%), 106 (98%).

Example U:

In vivo preventive test on Uromyces appendiculatus (bean rust)

The active ingredients tested are prepared by homogenization in a mixture of acetone/tween/DMSO, and then diluted with water to obtain the desired active material concentration.

Bean plants ("Saxa" variety), sown in starter cups on a 50/50 peat soil-pozzolana substrate and grown at 24°C, are treated at the 2-leaf stage (9 cm height) by spraying with the active ingredient prepared as described above. Plants, used as controls, are treated with the mixture of acetone/tween/DMSO/water not containing the active material.

After 24 hours, the plants are contaminated by spraying the leaves with an aqueous suspension of Uromyces appendiculatus spores (150 000 spores per ml). The spores are collected from an infected plant and are suspended in water containing 2.5 ml/l of Tween 80 at 10%. The contaminated bean plants are incubated for 24 hours at 20°C and at 100% relative humidity, and then for 10 days at 20°C and at 70% relative humidity.

Grading (% of efficacy) is carried out 10 days after the contamination, in comparison with the control plants.

Under these conditions, good (at least 70%) or total protection is observed at a dose of 500 ppm with the following compounds: 72 (96%), 73 (86%), 75 (100%), 104 (88%), 105 (96%), 106 (81%).

Example V

Production of DON/Acetyl-DON by *Fusarium graminearum*

Compounds were tested in microtiter plates in 7 concentrations ranging from 0.07 µM to 50 µM in DON-inducing liquid media (1g $(NH_4)_2HPO_4$, 0.2g $MgSO_4x7H_2O$, 3g KH_2PO_4, 10g Glycerin, 5g NaCl and 40g Sachharose per liter), supplemented with 10 % oat extract, containing 0.5% DMSO, inoculated with a concentrated spore suspension of *Fusarium graminearum* to a final concentration of 2000 spores/ml.

The plate was covered and incubated at high humidity at 28°C for 7 days.

At start and after 3 days OD measurement at OD620 multiple read per well (square: 3 x 3) was taken to calculate the growth inhibition.

After 7 days 100µl 84/16 acetonitrile/water was added to each well and a sample of the liquid medium was taken and diluted 1:100 in 10 % acetonitrile. The amounts of DON and Acetyl-DON of the samples were analysed per HPLC-MS/MS and results were used to calculate inhibition of DON/AcDON production in comparison to a control without compound.

HPLC-MS/MS was done with the following parameters:

Ionization mode: ESI negative
Ionspray voltage: -4500V
Spraygas Temperature: 500°C
Declustering potential: -40V
Collision energy: -22eV
Collision gas: N_2
MRM trace: 355,0 > 264,9; dwell time 150ms

HPLC column: Waters Atlantis T3 (trifunctional C18 bonding, fully endcapped)
Particle size: 3µm
Column size: 50x2 mm
Temperature: 40°C
Solvent A: Water/2.5mM NH_4OAc+0.05% CH_3COOH (v/v)
Solvent B: Methanol/2.5mM NH_4OAc+0.05% CH_3COOH (v/v)
Flow: 400µL/min
Injection volume: 11µL
Gradient:

Time [min]	A%	B%
0	100	0
0.75	100	0
1.5	5	95
4	5	95
5	100	0
10	100	0

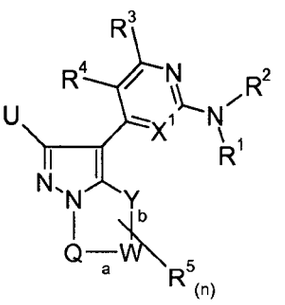
Examples for inhibition of DON/AcDON production

The compounds listed below showed an activity of > 80 % of inhibition of DON/AcDON at 50 µM. Growth inhibition of *Fusarium graminearum* of these examples varied from 55 to 100 % at 50 µM.

Ex_no.	Inhibition of DON/AcDON in %	Growth inhibition of Fusarium graminearum in %
1	98	90
2	100	57
3	98	57
4	99	69
5	100	62
9	100	100
10	100	95
14	100	95
22	100	99
24	94	91
28	99	94
35	99	100
39	99	89
40	99	85
43	100	89
45	100	78
51	100	90
53	100	79
55	100	100
57	100	76
62	99	86
64	98	83
69	96	83
70	90	76
72	100	77
73	100	83
75	100	88
77	100	91
80	100	
82	100	100
85	99	
86	99	100
88	70	55
92	99	
95	97	77
101	100	93
105	99	83
106	95	65

Patent Claims

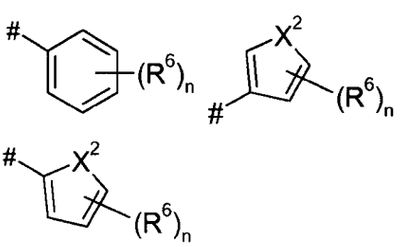
1. Heterocyclylpyri(mi)dinylpyrazole derivatives of the formula **(I)**



(I)

in which

U represents structures of the general formula



,

X^1 represents C-H or N,

X^2 represents S or O,

Y represents O, S or N with N being optionally substituted by R^5,

W represents C, N each of which is optionally substituted by identical or different substituents from the group consisting of R^5

or represents O if Y equals N,

a,b represent a single or double bond

with the provisio that "a" and "b" represent a single bond if W equals O, "a" represents a single bond if Q equals C=C or C-Si and "b" represents a single bond if Y equals O or S,

n is 0,1,2, 3 or 4,

Q represents C, C-C, C=C, C-Si or C-C-C, each of which is optionally mono or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of R^5,

R^1 represents H, $C(O)OR^7$, $C(O)SR^7$, $C(S)OR^7$, $C(O)R^7$, $C(S)R^7$, $C(O)NR^7R^8$, $C(S)NR^7R^8$, $C(O)C(O)R7$, $C(=NR^9)R^{10}$, $C(=NR^9)OR^{10}$, $C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $SO(=NR^9)R^{10}$, $SO_2NR^7R^8$, SO_2R^7

or represents C_1-C_6-alkyl, C_3-C_8-cycloalkyl, C_2-C_6-alkenyl, C_2-C_8-alkynyl, C_6-C_{14}-aryl, C_2-C_9-heterocyclyl, C_2-C_9-heteroaryl, each of which is optionally mono- or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of R^{11},

R^2 represents H, cyano, formyl, OR^7, SR^7, $C(O)OR^7$, $C(O)SR^7$, $C(S)OR^7$, $C(O)R^7$, $C(S)R^7$

or represents C_1-C_6-alkyl, C_3-C_8-cycloalkyl, C_2-C_6-alkenyl, C_2-C_8-alkynyl, C_6-C_{14}-aryl, C_2-C_9-heterocyclyl, C_2-C_9-heteroaryl, each of which is optionally mono- or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of R^{11},

with the provisio that R^1 is not H, C_1-C_6-alkyl, C_3-C_8-cycloalkyl, C_1-C_6-haloalkyl, C_3-C_8-halocycloalkyl, C_1-C_4-alkoxy-C1-C_6-alkyl or amino-C_1-C_6-alkyl if R^2 is H, C_1-C_6-alkyl, C_3-C_8-cycloalkyl, C_1-C6-haloalkyl, C_3-C_8-halocycloalkyl, C_1-C_4-alkoxy-C_1-C_6-alkyl or amino-C_1-C_6-alkyl and vice-versa, R^3 and R^4 represent independently of each other H, F, Cl, Br, I, cyano, nitro, OH, SH

or represent C_1-C_6-alkyl, C_3-C_6-cycloalkyl, C_2-C_6-alkenyl, C_2-C_6-alkinyl, C_6-C_{14}-aryl, C_1-C_4-alkoxy, O-(C_6-C_{14}-aryl), S-(C_1-C_4-alkyl), S(O)-(C_1-C_6-alkyl), C(O)-(C_1-C_6-alkyl), C_3-C_8-trialkylsilyl, heteroaryl, heterocyclyl, each of which is optionally mono- or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of R^{11}

or form together with the carbon atoms, which they are attached to, an optionally mono- or multi identical or different by halogen, oxygen, cyano or C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_6-haloalkyl, C_1-C_4-haloalkoxy, C_3-C_6-cycloalkyl substituted cycle with 5 to 8 ring atoms, whereas the cycle consists of carbon atoms but may also contain 1 to 4 heteroatoms selected from oxygen, sulphur or NR^{14},

R^5 represents as substituent for C: H, Cyano, Halogen, OH, =O, C_1-C_6-alkyl, C_2-C_6-alkenyl, C_2-C_6-alkinyl, C_1-C_6-alkoxy, C_3-C_6-cycloalkyl, C_3-C_8-allenyl, C_3-C_8-trialkylsilyl, C_4-C_8-cycloalkenyl, C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl, acyloxy-C_1-C_6-alkyl, heteroaryl-C_1-C_6-alkyl, aryl-C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-alkylthio-C_1-C_6-alkyl, C_1-C_4-alkyl-C(O)-C_1-C_6-alkyl, C_3-C_6-cycloalkyl-C(O)-C_1-C_4-alkyl, heterocyclyl-C(O)-C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkyl-C(O)O-C_1-C_6-alkyl, C_3-C_6-cycloalkyl-C(O)O-C_1-C_4-alkyl, heterocyclyl-C(O)O- C_1-C_4-alkyl, heterocyclyl-C_1-C_6-alkyl, C_6-C_{10}-aryl, heterocyclyl, heteroaryl, each of which is optionally mono- or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of OH, F, Cl, Br, I, cyano, NH-$C(O)R^9$, NR^9R^{10}, $C(O)R^9$, $C(O)OR^9$, $C(O)NR^9R^{10}$, SO_2R^9, $OC(O)R^9$

or represents $C(O)NR^9R^{10}$, $C(O)R^9$, $C(O)OR^9$, $S(O)_2R^9$, $C(S)NR^9R^{10}$, $C(S)R^9$, $S(O)_2NR^9R^{10}$, $=N(OR^9)$

and represents as substituent for N: H, OH, C_1-C_6-alkyl, C_2-C_6-alkenyl-C_1-C_6-alkyl, C_2-C_6-alkinyl-C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-alkoxy, C_3-C_6-cycloalkyl, C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl, acyloxy-C_1-C_6-alkyl, heteroaryl-C_1-C_6-alkyl, aryl-C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-alkylthio-C_1-C_6-alkyl, C_1-C_4-alkyl-C(O)-C_1-C_6-alkyl, C_3-C_6-cycloalkyl-C(O)-C_1-C_4-alkyl, heterocyclyl-C(O)-C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkyl-C(O)O-C_1-C_6-alkyl, C_3-C_6-cycloalkyl-C(O)O-C_1-C_4-alkyl, heterocyclyl-C(O)O- C_1-C_4-alkyl, heterocyclyl-C_1-C_6-alkyl, C_6-C_{10}-aryl, heterocyclyl, heteroaryl, each of which is optionally mono- or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of OH, F, Cl, Br, I, cyano, NH-C(O)R^9, NR^9R^{10}, $C(O)R^9$, $C(O)OR^9$, $C(O)NR^9R^{10}$, SO_2R^9, $OC(O)R^9$

or represents $C(O)NR^9R^{10}$, $C(O)R^9$, $C(O)OR^9$, $S(O)_2R^9$, $C(S)NR^9R^{10}$, $C(S)R^9$, $S(O)_2NR^9R^{10}$,

R^6 represents H, cyano, halogen

or represents C_1-C_6-alkyl, C_3-C_6-cycloalkyl, heterocyclyl, C_2-C_8-alkenyl, C_2-C_8-alkinyl, C_1-C_8-alkoxy, C_2-C_8-alkynyloxy, C_1-C_8-alkylthio, C_3-C_8-trialkylsilyl, each of which is optionally mono- or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of OH, F, Cl, cyano,

R^7 and R^8 represent H, $C(S)R^{12}$, $C(O)R^{12}$, SO_2R^{12}, $C(O)OR^{12}$, OR^{12} or $C(O)NR^{12}R^{13}$

or represent C_1-C_6-alkyl, C_2-C_6-alkenyl, C_2-C_6-alkinyl, C_3-C_8-cycloalkyl, C_3-C_8-cycloalkenyl, having a two to eight atoms long bridge containing C and O atoms in which two O atoms never follow one another, C_6-C_{14}-aryl, benzyl, phenethyl, indanyl, aryloxyalkyl, heteroaryloxyalkyl, heterocyclyl or heteroaryl, each of which is optionally mono- or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of F, Cl, Br, OH, =O, cyano, nitro, C_1-C_6-alkyl, C_3-C_8-cycloalkyl, C_1-C_6-halogenalkyl, O-C(O)R^9 , O-P(O)$(OR^9)_2$, O-B$(OR^9)_2$ or O-(C_1-C_4-alkyl), O-(C_3-C_8-cycloalkyl), S-(C_1-C_4-alkyl), SO-(C_1-C_4-alkyl), SO_2-(C_1-C_4-alkyl), piperidin, C_1-C_6-alkylsulfinyl, (C_1-C_6-alkyl ideneamino)oxy, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, alkoxyalkyloxy, NHC(O)H, C(O)R^9 , C(O)OR^9 which is optionally mono- or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of F, Cl, Br, OH, cyano, C_1-C_6-alkyl,

R^9 and R^{10} represent C_1-C_6-alkyl, C_3-C_6-cycloalkyl, C_2-C_6-alkenyl, C_2-C_6-alkinyl, aryl, benzyl, phenethyl, each of which is optionally mono- or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of F, Cl, Br, I, OH, carbonyl, cyano

or represent H,

R^{11} represents OH, F, Cl, Br, I, cyano, =O, NH-C(O)R^9, NR^9R^{10}, C(O)R^9, C(O)OR^9, C(O)NR^9R^{10}, SO_2R^9, OC(O)R^9

or represents C_1-C_6-alkyl, C_2-C_6-alkenyl, C_2-C_6-alkinyl, C_3-C_8-cycloalkyl, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-alkylthio, O-(C_3-C_8-cycloalkyl), S-(C_3-C_8-cycloalkyl), C_6-C_{14}-aryl, O-(C_6-C_{14}-aryl), S-(C_6-C_{14}-aryl), heterocyclyl or heteroaryl, each of which is optionally mono- or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of F, Cl, Br, I, OH, carbonyl, cyano, C_1-C_6-alkyl or C_1-C_4-alkoxy,

R^{12} and R^{13} represent H

or represents C_1-C_6-alkyl, C_3-C_6-cycloalkyl, C_2-C_6-alkenyl, C_2-C_6-alkinyl, C_3-C_8-cycloalkyl, C_6-C_{14}-aryl, heterocyclyl oder heteroaryl, each of which is optionally mono- or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of F, Cl, Br, I, OH, carbonyl, cyano, C_1-C_6-alkyl or C_1-C_4-alkoxy,

R^{14} represents H, C_1-C_6-alkyl, C_3-C_6-cycloalkyl, C_2-C_6-alkenyl, C_2-C_6-alkinyl, C(S)R^{15}, C(O)R^{15}, SO_2R^{15}, C(O)OR^{15},

R^{15} represent H

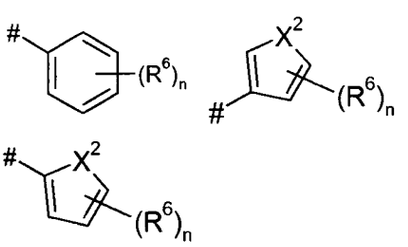
or represents C_1-C_6-alkyl, C_3-C_6-cycloalkyl, C_2-C_6-alkenyl, C_2-C_6-alkinyl, C_3-C_8-cycloalkyl, C_6-C_{14}-aryl, benzyl, phenethyl, phenoxymethyl, heterocyclyl oder heteroaryl, each of which is optionally mono- or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of F, Cl, Br, I, OH, carbonyl, cyano, methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, cyclopropyl, or methoxy, ethoxy, n-propoxy, iso-propoxy, n-butoxy, tert-butoxy, methylsulfanyl, nitro, trifluormethyl, difluormethyl, C(O)R^{12}, C(O)OR^{12}, C(O)$NR^{12}R^{13}$, SO_2R^{12}, OC(O)R^{12}

and also agrochemically active salts thereof.

2. The heterocyclylpyri(mi)dinylpyrazole of the formula (I) as claimed in claim 1,

in which

U represents structures of the general formula



X^1 represents C-H,

X^2 represents S or O,

Y represents O or N with N being optionally substituted by R^5,

W represents C, N each of which is optionally substituted by identical or different substituents from the group consisting of R^5

or represents O if Y equals N,

a,b represent a single or double bond

with the provisio that "a" and "b" represent a single bond if W equals O, "a" represents a single bond if Q equals C=C or C-Si and "b" represents a single bond if Y equals O,

n is 0,1,2, 3 or 4,

Q represents C, C-C, C=C, C-Si or C-C-C, each of which is optionally mono or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of R^5,

R^1 represents H, $C(O)OR^7$, $C(O)SR^7$, $C(S)OR^7$, $C(O)R^7$, $C(S)R^7$, C(O)C(O)R7, $C(O)NR^7R^8$, $C(S)NR^7R^8$, $C(=NR^9)R^{10}$, $C(=NR^9)OR^{10}$, $C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $SO(=NR^9)R^{10}$, $SO_2NR^7R^8$, SO_2R^7

or represents methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, $-CH_2CH=CH_2$, $-C\equiv CH$, $-C\equiv CCH_3$, $-CH_2C\equiv CH$, C_6-C_{14}-aryl, C_2-C_9-heterocyclyl, C_2-C_9-heteroaryl, each of which is optionally mono- or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of R^{11},

R^2 represents H, $C(O)OR^7$, $C(O)SR^7$, $C(S)OR^7$, $C(O)R^7$, $C(S)R^7$

or represents C_1-C_6-alkyl, C_3-C_8-cycloalkyl, C_2-C_6-alkenyl, C_2-C_8-alkynyl, C_6-C_{14}-aryl, C_2-C_9-heterocyclyl, C_2-C_9-heteroaryl, each of which is optionally mono- or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of R^{11},

with the provisio that R^1 is not H, C_1-C_6-alkyl, C_3-C_8-cycloalkyl, C_1-C_6-haloalkyl, C_3-C_8-halocycloalkyl, C_1-C_4-alkoxy-C1-C_6-alkyl or amino-C_1-C_6-alkyl if R^2 is H, C_1-C_6-alkyl, C_3-C_8-cycloalkyl, C_1-C6-haloalkyl, C_3-C_8-halocycloalkyl, C_1-C_4-alkoxy-C_1-C_6-alkyl or amino-C_1-C_6-alkyl and vice-versa,

R^3 and R^4 represent independently of each other H, F, Cl, Br, I, cyano

or represents methyl, ethyl, cyclopropyl, $-CH=CH_2$, $-CH_2CH=CH_2$, $-CH_2C\equiv CH$, $-C\equiv CH$, phenyl, methoxy, each of which is optionally mono- or polysubstituted by identical or different

substituents from the group consisting of R^{11},

R^5 represents as substituent for C: H, Cyano, Halogen, OH, =O, methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, $-CH_2CH=CH_2$, $-C\equiv CH$, $-C\equiv CCH_3$, $-CH_2C\equiv CH$, methoxy, ethoxy, n-propoxy, iso-propoxy, n-butoxy, tert-butoxy, $-O-CH_2C\equiv CH$, each of which is optionally mono- or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of OH, F, Cl, cyano

or represents $C(O)NR^9R^{10}$, $C(O)R^9$, $C(O)OR^9$, $S(O)_2R^9$, $C(S)NR^9R^{10}$, $C(S)R^9$, $S(O)_2NR^9R^{10}$, $=N(OR^9)$

and represents as substituent for N: H, methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, $-CH_2CH=CH_2$, $-C\equiv CH$, $-C\equiv CCH_3$, $-CH_2C\equiv CH$, each of which is optionally mono- or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of OH, F, Cl, cyano

or represents $C(O)NR^9R^{10}$, $C(O)R^9$, $C(O)OR^9$, $S(O)_2R^9$, $C(S)NR^9R^{10}$, $C(S)R^9$, $S(O)_2NR^9R^{10}$,

R^6 represents H, Cl, F, Cyano

or represents methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, $CH=CH_2$, $-CH_2CH=CH_2$, $-CH_2C\equiv CH$, $-C\equiv CH$, methoxy, ethoxy, n-propoxy, iso-propoxy, n-butoxy, tert-butoxy, methylthio, ethylthio, n-propylthio, iso-propylthio, tertbutylthio, n-butylthio, sec-butylthio, iso-butylthio, each of which is optionally mono- or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of R^{11},

R^7 and R^8 represent H, $C(S)R^{12}$, $C(O)R^{12}$, SO_2R^{12}, $C(O)OR^{12}$, OR^{12} or $C(O)NR^{12}R^{13}$

or represent methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, cyclopropyl, cyclopropylmethyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cyclopentenyl, cyclohexenyl, $-CH=CH_2$, $-CH_2CH=CH_2$, $-CH_2C\equiv CH$, $-C\equiv CH$, phenyl, naphthalenyl, benzyl, phenethyl, phenoxymethyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, furanyl, thienyl, thietanyl, oxetanyl, pyrazolyl, imidazolyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, morpholinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, indanyl, dithiolanyl, dioxanyl, dioxolanyl, tetrahydrothiopyranyl, oxazolyl, isoxazolyl triazolyl each of which is optionally mono- or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of F, Cl, Br, OH, =O, cyano, methyl, ethyl, n-propyl, iso-

propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, or methoxy, ethoxy, n-propoxy, iso-propoxy, n-butoxy, tert-butoxy, methylsulfanyl, methylsulfinyl, nitro, trifluormethyl, difluormethyl, acetyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, O-C(O)R^9 , (C_1-C_6-alkyl ideneamino)oxy, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, C_1-C_3-alkoxyethoxy, NHC(O)H

or cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl bridged by a two to eight atom containing chain ,

R^9 and R^{10} represent methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, -CH=CH_2, -CH_2CH=CH_2, -CH_2C≡CH , -C≡CH, phenyl, benzyl, phenethyl each of which is optionally mono- or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of F, Cl, Br, I, OH, carbonyl, cyano

or represent H,

R^{11} represents OH, =O, F, Cl, Br, I, cyano, NH-C(O)R^9, NR^9R^{10}, C(O)R^9, C(O)OR^9, C(O)NR^9R^{10}, SO_2R^9, OC(O)R^9

or represents methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, -CH=CH_2, -CH_2CH=CH_2, -CH_2C≡CH , -C≡CH, phenyl, methoxy, ethoxy, tetrahydrofuranyl, 3-tetrahydrofuranyl, 2-pyrrolidinyl, 3-pyrrolidinyl, 3-isoxazolidinyl, 4-isoxazolidinyl, 5-isoxazolidinyl, 3-isothiazolidinyl, 4-isothiazolidinyl, 5-isothiazolidinyl, 3-pyrazolidinyl, 4-pyrazolidinyl, 5-pyrazolidinyl, 2-oxazolidinyl, 4-oxazolidinyl, 5-oxazolidinyl, 2-thiazolidinyl, 4-thiazolidinyl, 5-thiazolidinyl, 2-imidazolidinyl, 4-imidazolidinyl, 2-pyrrolin-2-yl, 2-pyrrolin-3-yl, 3-pyrrolin-2-yl, 3-pyrrolin-3-yl, 2-isoxazolin-3-yl, 3-isoxazolin-3-yl, 4-isoxazolin-3-yl, 2-isoxazolin-4-yl, 3-Isoxazolin-4-yl, 4-Isoxazolin-4-yl, 2-Isoxazolin-5-yl, 3-Isoxazolin-5-yl, 4-isoxazolin-5-yl, 2-isothiazolin-3-yl, 3-isothiazolin-3-yl, 4-isothiazolin-3-yl, 2-isothiazolin-4-yl, 3-isothiazolin-4-yl, 4-isothiazolin-4-yl, 2-isothiazolin-5-yl, 3-isothiazolin-5-yl, 4-isothiazolin-5-yl, 2-piperidinyl, 3-piperidinyl, 4-piperidinyl, 2-piperazinyl, furan-2-yl, furan-3-yl, thiophen-2-yl, thiophen-3-yl, isoxazol-3-yl, isoxazol-4-yl, isoxazol-5-yl, 1H-pyrrol-1-yl, 1H-pyrrol-2-yl, 1H-pyrrol-3-yl, oxazol-2-yl, oxazol-4-yl, oxazol-5-yl, thiazol-2-yl, thiazol-4-yl, thiazol-5-yl, isothiazol-3-yl, isothiazol-4-yl, isothiazol-5-yl, pyrazol-1-yl, pyrazol-3-yl, pyrazol-4-yl, Imidazol-1-yl, Imidazol-2-yl, Imidazol-4-yl, Pyridin-2-yl, Pyridin-3-yl, pyridin-4-yl, pyridazin-3-yl, pyridazin-4-yl, pyrimidin-2-yl, pyrimidin-4-yl, pyrimidin-5-yl, pyrazin-2-yl, each of which is optionally mono- or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of F, Cl, Br, I, OH, carbonyl, cyano, methyl, ethyl, methoxy,

R^{12} and R^{13} represent H

or represents methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, -CH=CH_2, -CH_2CH=CH_2, -

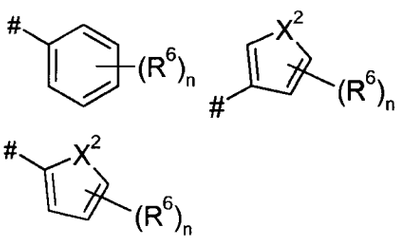
$CH_2C{\equiv}CH$, -C≡CH, phenyl, each of which is optionally mono- or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of F, Cl, Br, I, OH, carbonyl, cyano, methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl or methoxy, ethoxy, n-propoxy, iso-propoxy, n-butoxy, tert-butoxy,

and also agrochemically active salts thereof.

3. The heterocyclylpyri(mi)dinylpyrazole of the formula (**I**) as claimed in claim 1 and 2,

in which

U represents structures of the general formula



X^1 represents C-H,

X^2 represents S or O,

Y represents O or N with N being optionally substituted by R^5,

W represents C, N each of which is optionally substituted by identical or different substituents from the group consisting of R^5

or represents O if Y equals N,

a,b represent a single or double bond

with the provisio that "a" and "b" represent a single bond if W equals O, "a" represents a single bond if Q equals C=C or C-Si and "b" represents a single bond if Y equals O,

n is 0,1,2, 3 or 4

Q represents C, C-C, C-Si or C=C each of which is optionally mono or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of R^5,

R^1 represents formamido, acetyl, n-propionyl, isobutyryl, 2-methylbutanoyl, 3-methylbutanoyl, 3,3-dimethylbutanoyl, methoxyacetyl, (2-methoxyethoxy)acetyl, 3,3,3-trifluoropropanoyl, cyanoacetyl, lactoyl, 2-hydroxy-2-methylpropanoyl, (methylsulfanyl)acetyl, 2-(4-chlorophenoxy)propanoyl, phenylacetyl, 2-phenylpropanoyl, 2-(4-fluorophenyl)propanoyl, 2-(3-fluorophenyl)propanoyl, 3-phenylpropanoyl, 3-(4-chlorophenyl)propanoyl, 2-(2-fluorophenyl)propanoyl, cyclopentylacetyl, cyclopropylacetyl, cyclopropylcarbonyl, (2-

methylcyclopropyl)carbonyl, (1-chlorocyclopropyl)carbonyl, cyclobutylcarbonyl, 2,3-dihydro-1H-inden-2-ylcarbonyl, (2-phenylcyclopropyl)carbonyl, methacryloyl, 3-methylbut-2-enoyl, 4-methylpent-3-enoyl, benzoyl, 4-fluorobenzoyl, 3-thienylcarbonyl, 2-thienylcarbonyl, tetrahydrofuran-2-ylcarbonyl, tetrahydrofuran-3-ylcarbonyl, tetrahydro-2H-pyran-4-ylcarbonyl, tetrahydro-2H-pyran-3-ylcarbonyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl, difluoroacetyl, trifluoroacetyl

or

R1 represents 1-cyclopropyl-cyclopropylcarbonyl, cyclopentylcarbonyl, bicyclo[2.2.1]heptane-2-carbonyl, bicyclo[4.1.0]heptane-7- carbonyl, 2-propylpentanoyl, 1,3-dithiolan-2-ylcarbonyl, (2,2,3,3-tetramethylcyclopropyl)carbonyl, cyclohex-1-en-1-ylacetyl, (5-methyl-1,2-oxazol-3-yl)carbonyl, 3-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)propanoyl, 2-[(isopropylideneamino)oxy]propanoyl, (3,5-dimethyl-1,2-oxazol-4-yl)carbonyl, 5-oxohexanoyl, (1-methylcyclopropyl)carbonyl, [(isopropylideneamino)oxy]acetyl, 1H-pyrazol-1-ylacetyl, tetrahydro-2H-pyran-3-ylacetyl, (1-methylcyclopentyl)carbonyl, (5-methyl-1,3-dioxan-5-yl)carbonyl, (1-cyanocyclopropyl)carbonyl, tetrahydro-2H-thiopyran-4-ylcarbonyl, 1,1'-bi(cyclopropyl)-1-ylcarbonyl, (3S)-3-methylpentanoyl, (3R)-3-methylpentanoyl, 3-fluoro-2-(fluoromethyl)-2-methylpropanoyl, (4-oxocyclohexyl)carbonyl, cyclopent-3-en-1-ylcarbonyl, 2-methyl-3-furoyl, 2,4-dimethylhexanoyl, (2-chloro-2-fluorocyclopropyl)carbonyl, 2-fluoro-2-methylpropanoyl, (5-fluoropyridin-3-yl)carbonyl, 2-fluoropropanoyl, (3-oxocyclopentyl)carbonyl, (1,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)carbonyl

optionally substituted with OH, F, Cl, CN, O-C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-alkyl , C_2-C_6-alkenyl, C_2-C_6-alkinyl, C_1-C_6-haloalkyl, C_2-C_6-haloalkenyl, C_1-C_6-S-alkyl,

R^2 represents H, Methyl, methylsulfanyl, methoxymethyl, difluoromethyl, 2-hydroxypropan-2-yl, hydroxymethyl, 2-hydroxyethyl, 2-cyanoethyl, Ethyl, n-propyl, methoxy, ethoxy, acetyl, n-propionyl, isobutyryl, cyclopropylacetyl, cyclopropylcarbonyl, difluoroacetyl, trifluoroacetyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, propoxycarbonyl, sec-butoxycarbonyl

optionally substituted with OH, F, Cl, CN, O-C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-alkyl , C_2-C_6-alkenyl, C_2-C_6-alkinyl, C_1-C_6-haloalkyl, C_2-C_6-haloalkenyl, C_1-C_6-S-alkyl,

R^3 represents H, F, Cl, Methyl,

R^4 represents H, F, Cl, Methyl,

R^5 represents as substituent for C: H, Cyano, F, OH, =O, methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl, cyclopropyl, each of which is optionally mono- or

polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of OH, F, Cl, cyano

and represents as substituent for N: H, methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, cyclopropyl, each of which is optionally mono- or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of OH, F, Cl, cyano

or represents acetyl, propionyl, isobutyryl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, methylcarbamoyl, dimethylcarbamoyl, diethylcarbamoyl, methylsulfonyl, ethylsulfonyl

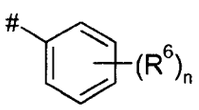
R^6 represents H, Cl, F, methyl, ethyl, cyano, difluoromethyl, trifluoromethyl,

and also agrochemically active salts thereof.

4. The heterocyclylpyri(mi)dinylpyrazole of the formula (**I**) as claimed in any of the claims 1 to 3,

in which

U represents structures of the general formula



X^1 represents C-H,

Y represents O,

W represents C which is optionally substituted by identical or different substituents from the group consisting of R^5,

a and b represent a single bond,

n is 0,1 or 2,

Q represents C or C-C, each of which is optionally mono or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of R^5,

R^1 represents acetyl, n-propionyl, isobutyryl, 2-methylbutanoyl, 3-methylbutanoyl, lactoyl, phenylacetyl, cyclopropylacetyl, cyclopropylcarbonyl, 1-cyclopropyl-cyclopropylcarbonyl, cyclobutylcarbonyl, cyclopentylcarbonyl, bicyclo[2.2.1]heptane-2- carbonyl, bicyclo[4.1.0]heptane-7- carbonyl, (2-methylcyclopropyl)carbonyl, cyclobutylcarbonyl, tetrahydrofuran-3-ylcarbonyl, 3,3,3-trifluoropropanoyl, tetrahydro-2H-pyran-4-ylcarbonyl, 3-

phenylpropanoyl, 2-phenylpropanoyl, 1,3-dithiolan-2-ylcarbonyl, 5-oxohexanoyl, (1-methylcyclopropyl)carbonyl, (4-oxocyclohexyl)carbonyl, 2-fluoro-2-methylpropanoyl, 2-fluoropropanoyl,

R^2 represents H, acetyl, n-propionyl, isobutyryl, cyclopropylacetyl, cyclopropylcarbonyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, propoxycarbonyl, sec-butoxycarbonyl,

R^3 represents H,

R^4 represents H, F,

R^5 represents H, Cyano, F, OH, =O, methyl, ethyl, n-propyl, Cyclopropyl, Haloalkyl, Cyanoalkyl,

R^6 represents H, F

and also agrochemically active salts thereof

5. A composition for controlling phytopathogenic harmful and mycotoxin producing fungi, characterized in that it comprises at least one heterocyclylpyri(mi)dinylpyrazole of the formula (**I**) as claimed in any of the claims 1 to 4, in addition to extenders and/or surfactants.

6. The use of heterocyclylpyri(mi)dinylpyrazole of the formula (**I**) as claimed in any of the claims 1 to 4 for controlling unwanted microorganisms.

7. A method for controlling phytopathogenic harmful and mycotoxin producing fungi, characterized in that heterocyclylpyri(mi)dinylpyrazole of the formula (**I**) as claimed in any of the claims 1 to 4 are applied to the microorganisms and/or their habitat.

8. A process for preparing compositions for controlling unwanted microorganisms, characterized in that heterocyclylpyri(mi)dinylpyrazole of the formula (**I**) according to any of the claims 1 to 4 are mixed with extenders and/or surfactants.

9. Use of heterocyclylpyri(mi)dinylpyrazole of the formula (**I**) according to any of the claims 1 to 4 for treating transgenic plants.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2012/069561

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D471/04 C07D487/04 C07D498/04 C07D513/04 A01N43/72
A01N43/54 A01N43/76 A01N43/78 A01N43/86
ADD.
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A01N

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2009/076440 A2 (DU PONT [US]; BISAHA JOHN JOSEPH [US]; CREWS ALVIN DONALD JR [US]; HOW) 18 June 2009 (2009-06-18) cited in the application Compound of table 3, wherein Ya is CH2, Yb is O, J is 4-F-Ph and R9a is 4-tetrahydropyranyl; claims 1, 12-14	1-9
A	EP 2 308 866 A1 (BAYER CROPSCIENCE AG [DE]) 13 April 2011 (2011-04-13) claims 1, 7-10; example 86	1-9
A	WO 03/095455 A2 (SMITHKLINE BEECHAM CORP [US]; GUDMUNDSSON KRISTJAN S [US]; JOHNS BRIAN) 20 November 2003 (2003-11-20) cited in the application examples 2-6	1-9

-/--

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

[X] 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 application or patent but published on or after the international filing date

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
19 November 2012	28/11/2012

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Sáez Díaz, R

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2012/069561

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GUDMUNDSSON K S ET AL: "Pyrazolopyrimidines and pyrazolotriazines with potent activity against herpesviruses", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB, vol. 19, no. 19, 1 October 2009 (2009-10-01), pages 5689-5692, XP026624066, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2009.08.009 [retrieved on 2009-08-07] examples 35, 40, 41, 42 -----	1-9
X,P	EP 2 402 345 A1 (BASF SE [DE]) 4 January 2012 (2012-01-04) cited in the application compounds of tables 10-19 -----	1,5-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2012/069561

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2009076440 A2	18-06-2009	AU 2008335151 A1	18-06-2009
		CN 101889012 A	17-11-2010
		EP 2217600 A2	18-08-2010
		JP 2011506465 A	03-03-2011
		KR 20100110815 A	13-10-2010
		US 2010273775 A1	28-10-2010
		WO 2009076440 A2	18-06-2009
EP 2308866 A1	13-04-2011	AR 078574 A1	16-11-2011
		CA 2773205 A1	14-04-2011
		EP 2308866 A1	13-04-2011
		EP 2486031 A2	15-08-2012
		KR 20120101338 A	13-09-2012
		TW 201127289 A	16-08-2011
		US 2011183978 A1	28-07-2011
		WO 2011042389 A2	14-04-2011
WO 03095455 A2	20-11-2003	AT 365740 T	15-07-2007
		AU 2003228770 A1	11-11-2003
		DE 60314623 T2	28-02-2008
		EP 1504004 A2	09-02-2005
		ES 2287476 T3	16-12-2007
		JP 2005529919 A	06-10-2005
		US 2005203106 A1	15-09-2005
		WO 03095455 A2	20-11-2003
EP 2402345 A1	04-01-2012	NONE	

489

WIPO
WORLD
INTELLECTUAL PROPERTY
ORGANIZATION

DOCUMENT MADE AVAILABLE UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

International application number:		**PCT/EP2012/069561**
International filing date:		**04 October 2012 (04.10.2012)**
Document type:		**Certified copy of priority document**
Document details:	Country/Office:	**EP**
	Number:	**11184137.5**
	Filing date:	**06 October 2011 (06.10.2011)**
Date of receipt at the International Bureau:		**18 October 2012 (18.10.2012)**

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a),(b) or (b-*bis*)

34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland
www.wipo.int

490

Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

Bescheinigung	Certificate	Attestation
Die angehefteten Unterlagen stimmen mit der als ursprünglich eingereicht geltenden Fassung der auf dem nächsten Blatt bezeichneten europäischen Patentanmeldung überein.	The attached documents are exact copies of the text in which the European patent application described on the following page is deemed to have been filed.	Les documents joints à la présente attestation sont conformes au texte, considéré comme initialement déposé, de la demande de brevet européen qui est spécifiée à la page suivante.

Patentanmeldung Nr.	**Patent application No.**	**Demande de brevet n°**

11184137.5 / EP11184137

The organization code and number of your priority application, to be used for filing abroad under the Paris Convention, is EP11184137.

Der Präsident des Europäischen Patentamts;
Im Auftrag

For the President of the European Patent Office

Le President de l'Office européen des brevets
p.o.

U. Ingmann

VK22948

491

Anmeldung Nr:
Application no.: 11184137.5
Demande no :

Anmeldetag:
Date of filing: 06.10.11
Date de dépôt :

Anmelder / Applicant(s) / Demandeur(s):

Bayer CropScience AG
BCS-BPA-LP-PL
Gebäude 6100
Alfred-Nobel-Straße 50
40789 Monheim/DE

Bezeichnung der Erfindung / Title of the invention / Titre de l'invention:
(Falls die Bezeichnung der Erfindung nicht angegeben ist, oder falls die Anmeldung in einer Nicht-Amtssprache des EPA eingereicht wurde, siehe Beschreibung bezüglich ursprünglicher Bezeichnung.
If no title is shown, or if the application has been filed in a non-EPO language, please refer to the description for the original title.
Si aucun titre n'est indiqué, ou si la demande a été déposée dans une langue autre qu'une langue officielle de l'OEB, se référer à la description pour le titre original.)

Heterocyclylpyri(mi)dinylpyrazole

In Anspruch genommene Priorität(en) / Priority(Priorities) claimed / Priorité(s) revendiquée(s)
Staat/Tag/Aktenzeichen / State/Date/File no. / Pays/Date/Numéro de dépôt:

Am Anmeldetag benannte Vertragstaaten / Contracting States designated at date of filing / Etats contractants désignées lors du dépôt:

AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO RS SE SI SK SM TR

Heterocyclylpyri(mi)dinylpyrazole

The invention relates to novel Heterocyclylpyri(mi)dinylpyrazole and their agrochemically active salts, to their use and to methods and compositions for controlling phytopathogenic harmful fungi in and/or on plants or in and/or on seed of plants and for reducing mycotoxins in plants and parts of the plants, to processes for preparing such compounds and compositions and treated seed and also to their use for controlling phytopathogenic harmful fungi in agriculture, horticulture, forestry, in animal husbandry, in the protection of materials, in the domestic and hygiene field and for the reduction of mycotoxins in plants and parts of the plants.

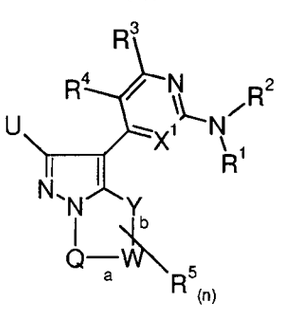
It is already known that certain Arylpyrazoles can be employed as fungicidal crop protection agents (see WO 2009/076440, WO 2003/49542 and WO 2001/30154). However, the fungicidal activity of these compounds is, in particular at low application rates, not always sufficient.

Since the ecological and economic demands made on modern crop protection agents are increasing constantly, for example with respect to activity spectrum, toxicity, selectivity, application rate, formation of residues and favourable manufacture, and there can furthermore be problems, for example, with resistance, there is a constant need to develop novel crop protection agents, in particular fungicides which, at least in some areas, have advantages over the known fungicides.

Surprisingly, it has now been found that the present Heterocyclylpyri(mi)dinylpyrazole solve at least in some aspects the problems mentioned above and are suitable for use as crop protection agents, in particular as fungicides.

Some Arylazoles are already known as pharmaceutically active compounds (see for example WO 1998/52937, EP-A 1 553 096, WO 2004/29043, WO 1998/52940, WO 2000/31063, WO 1995/31451, WO 2002/57265 and WO 2000/39116, *Bioorg. Med..Chem. Lett.* **2004** , 14, 19, 4945-4948), but not their surprising fungicidal activity.

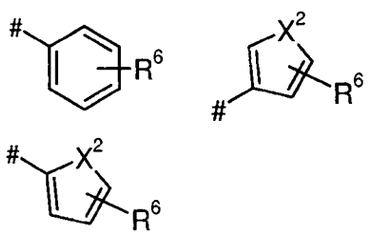
The invention provides compounds of the formula **(I)**,



(I)

in which the symbols have the following meanings:

U represents structures of the general formula



X^1 represents C-H or N,

X^2 represents S or O,

Y represents O, S or N with N being optionally substituted by R^5,

W represents C, N each of which is optionally substituted by identical or different substituents from the group consisting of R^5,

or represents O if Y equals N

a,b represent a single or double bond

with the provisio that "a" and "b" represent a single bond if W equals O, "a" represents a single bond if Q equals C=C or C-Si and "b" represents a single bond if Y equals O or S,

n is 0,1,2, 3 or 4,

Q represents C, C-C, C=C, C-Si or C-C-C, each of which is optionally mono or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of R^5,

R^1 represents H, $C(O)OR^7$, $C(O)SR^7$, $C(S)OR^7$, $C(O)R^7$, $C(S)R^7$, $C(O)NR^7R^8$, $C(S)NR^7R^8$, $C(=NR^9)R^{10}$, $C(=NR^9)OR^{10}$, $C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $SO(=NR^9)R^{10}$, $SO_2NR^7R^8$, SO_2R^7

or represents C_1-C_6-alkyl, C_3-C_8-cycloalkyl, C_2-C_6-alkenyl, C_2-C_8-alkynyl, C_6-C_{14}-aryl, C_2-C_9-heterocyclyl, C_2-C_9-heteroaryl, each of which is optionally mono- or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of R^{11},

R^2 represents H, cyano, formyl, OR^7, SR^7, $C(O)OR^7$, $C(O)SR^7$, $C(S)OR^7$, $C(O)R^7$, $C(S)R^7$

or represents C_1-C_6-alkyl, C_3-C_8-cycloalkyl, C_2-C_6-alkenyl, C_2-C_8-alkynyl, C_6-C_{14}-aryl, C_2-C_9-heterocyclyl, C_2-C_9-heteroaryl, each of which is optionally mono- or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of R^{11},

R^3 and R^4 represent independently of each other H, F, Cl, Br, I, cyano, nitro, OH, SH,

or represent C_1-C_6-alkyl, C_3-C_6-cycloalkyl, C_2-C_6-alkenyl, C_2-C_6-alkinyl, C_6-C_{14}-aryl, C_1-C_4-alkoxy, O-(C_6-C_{14}-aryl), S-(C_1-C_4-alkyl), S(O)-(C_1-C_6-alkyl), C(O)-(C_1-C_6-alkyl), C_3-C_8-trialkylsilyl, heteroaryl, heterocyclyl, each of which is optionally mono- or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of R^{11}

or form together with the carbon atoms, which they are attached to, an optionally mono- or multi identical or different by halogen, oxygen, cyano or C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_6-haloalkyl, C_1-C_4-haloalkoxy, C_3-C_6-cycloalkyl substituted cycle with 5 to 8 ring atoms, whereas the cycle consists of carbon atoms but may also contain 1 to 4 heteroatoms selected from oxygen, sulphur or NR^{14},

R^5 represents as substituent for C: H, Cyano, Halogen, OH, =O, C_1-C_6-alkyl, C_2-C_6-alkenyl, C_2-C_6-alkinyl, C_1-C_6-alkoxy, C_3-C_6-cycloalkyl, C_3-C_8-allenyl, C_3-C_8-trialkylsilyl, C_4-C_8-cycloalkenyl, C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl, acyloxy-C_1-C_6-alkyl, heteroaryl-C_1-C_6-alkyl, aryl-C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-alkylthio-C_1-C_6-alkyl, C_1-C_4-alkyl-C(O)-C_1-C_6-alkyl, C_3-C_6-cycloalkyl-C(O)-C_1-C_4-alkyl, heterocyclyl-C(O)-C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkyl-C(O)O-C_1-C_6-alkyl, C_3-C_6-cycloalkyl-C(O)O-C_1-C_4-alkyl, heterocyclyl-C(O)O- C_1-C_4-alkyl, heterocyclyl-C_1-C_6-alkyl, C_6-C_{10}-aryl, heterocyclyl, heteroaryl, each of which is optionally mono- or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of OH, F, Cl, Br, I, cyano, NH-C(O)R^9, NR^9R^{10}, C(O)R^9, C(O)OR^9, C(O)NR^9R^{10}, SO_2R^9, OC(O)R^9

or represents C(O)NR^9R^{10}, C(O)R^9, C(O)OR^9, $S(O)_2R^9$, C(S)NR^9R^{10}, C(S)R^9, $S(O)_2NR^9R^{10}$, =N(OR^9),

and represents as substituent for N: H, OH, C_1-C_6-alkyl, C_2-C_6-alkenyl-C_1-C_6-alkyl, C_2-C_6-alkinyl-C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-alkoxy, C_3-C_6-cycloalkyl, C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl, acyloxy-C_1-C_6-alkyl, heteroaryl-C_1-C_6-alkyl, aryl-C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-alkylthio-C_1-C_6-alkyl, C_1-C_4-alkyl-C(O)-C_1-C_6-alkyl, C_3-C_6-cycloalkyl-C(O)-C_1-C_4-alkyl, heterocyclyl-C(O)-C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkyl-C(O)O-C_1-C_6-alkyl, C_3-C_6-cycloalkyl-C(O)O-C_1-C_4-alkyl, heterocyclyl-C(O)O- C_1-C_4-alkyl, heterocyclyl-C_1-C_6-alkyl, C_6-C_{10}-aryl, heterocyclyl, heteroaryl, each of which is optionally mono- or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of OH, F, Cl, Br, I, cyano, NH-C(O)R^9, NR^9R^{10}, C(O)R^9, C(O)OR^9, C(O)NR^9R^{10}, SO_2R^9, OC(O)R^9

or represents C(O)NR^9R^{10}, C(O)R^9, C(O)OR^9, $S(O)_2R^9$, C(S)NR^9R^{10}, C(S)R^9, $S(O)_2NR^9R^{10}$,

R^6 represents H, cyano, halogen

or represents C_1-C_6-alkyl, C_3-C_6-cycloalkyl, heterocyclyl, C_2-C_8-alkenyl, C_2-C_8-alkinyl, C_1-C_8-

alkoxy, C_2-C_8-alkynyloxy, C_1-C_8-alkylthio, C_3-C_8-trialkylsilyl, each of which is optionally mono- or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of OH, F, Cl, cyano,

R^7 and R^8 represent H, $C(S)R^{12}$, $C(O)R^{12}$, SO_2R^{12}, $C(O)OR^{12}$, OR^{12} or $C(O)NR^{12}R^{13}$

or represent C_1-C_6-alkyl, C_2-C_6-alkenyl, C_2-C_6-alkinyl, C_3-C_8-cycloalkyl, C_6-C_{14}-aryl, heterocyclyl or heteroaryl, each of which is optionally mono- or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of F, Cl, Br, OH, =O, cyano, C_1-C_6-alkyl, $O\text{-}C(O)R^9$, $O\text{-}P(O)(OR^9)_2$, $O\text{-}B(OR^9)_2$ or $O\text{-}(C_1\text{-}C_4\text{-alkyl})$,

R^9 and R^{10} represent C_1-C_6-alkyl, C_3-C_6-cycloalkyl, C_2-C_6-alkenyl, C_2-C_6-alkinyl, aryl, benzyl, phenethyl, each of which is optionally mono- or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of F, Cl, Br, I, OH, carbonyl, cyano

or represent H,

R^{11} represents OH, F, Cl, Br, I, cyano, =O, $NH\text{-}C(O)R^9$, NR^9R^{10}, $C(O)R^9$, $C(O)OR^9$, $C(O)NR^9R^{10}$, SO_2R^9, $OC(O)R^9$

or represents C_1-C_6-alkyl, C_2-C_6-alkenyl, C_2-C_6-alkinyl, C_3-C_8-cycloalkyl, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-alkylthio, $O\text{-}(C_3\text{-}C_8\text{-cycloalkyl})$, $S\text{-}(C_3\text{-}C_8\text{-cycloalkyl})$, C_6-C_{14}-aryl, $O\text{-}(C_6\text{-}C_{14}\text{-aryl})$, $S\text{-}(C_6\text{-}C_{14}\text{-aryl})$, heterocyclyl or heteroaryl, each of which is optionally mono- or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of F, Cl, Br, I, OH, carbonyl, cyano, C_1-C_6-alkyl or C_1-C_4-alkoxy,

R^{12} and R^{13} represent H

or represents C_1-C_6-alkyl, C_3-C_6-cycloalkyl, C_2-C_6-alkenyl, C_2-C_6-alkinyl, C_3-C_8-cycloalkyl, C_6-C_{14}-aryl, heterocyclyl oder heteroaryl, each of which is optionally mono- or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of F, Cl, Br, I, OH, carbonyl, cyano, C_1-C_6-alkyl or C_1-C_4-alkoxy,

R^{14} represents H, C_1-C_6-alkyl, C_3-C_6-cycloalkyl, C_2-C_6-alkenyl, C_2-C_6-alkinyl, $C(S)R^{15}$, $C(O)R^{15}$, SO_2R^{15}, $C(O)OR^{15}$,

R^{15} represent H

or represents C_1-C_6-alkyl, C_3-C_6-cycloalkyl, C_2-C_6-alkenyl, C_2-C_6-alkinyl, C_3-C_8-cycloalkyl, C_6-C_{14}-aryl, benzyl, phenethyl, phenoxymethyl, heterocyclyl oder heteroaryl, each of which is optionally mono- or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of F, Cl, Br, I, OH, carbonyl, cyano, methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-

butyl, n-pentyl, cyclopropyl, or methoxy, ethoxy, n-propoxy, iso-propoxy, n-butoxy, tert-butoxy, methylsulfanyl, nitro, trifluormethyl, difluormethyl, $C(O)R^{12}$, $C(O)OR^{12}$, $C(O)NR^{12}R^{13}$, SO_2R^{12}, $OC(O)R^{12}$

and also agrochemically active salts thereof.

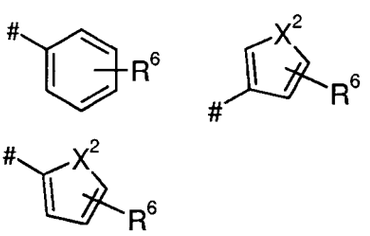
The invention also provides the use of the compounds of the formula **(I)** as fungicides.

Heterocyclylpyri(mi)dinylpyrazole of the formula **(I)** according to the invention and also their agrochemically active salts are highly suitable for controlling phytopathogenic harmful fungi and for the reduction of mycotoxins. The compounds according to the invention mentioned above have in particular strong fungicidal activity and can be used both in crop protection, in the domestic and hygiene field, in the protection of materials and for the reduction of mycotoxins in plants and parts of the plants.

The compounds of the formula **(I)** can be present both in pure form and as mixtures of various possible isomeric forms, in particular of stereoisomers, such as E and Z, threo and erythro, and also optical isomers, such as R and S isomers or atropisomers, and, if appropriate, also of tautomers. What is claimed are both the E and the Z isomers, and the threo and erythro, and also the optical isomers, mixtures of these isomers, and also the possible tautomeric forms.

Preference is given to compounds of the formula **(I)** in which one or more of the symbols have one of the meanings below:

U represents structures of the general formula



X^1 represents C-H

X^2 represents S or O

Y represents O or N with N being optionally substituted by R^5,

W represents C, N each of which is optionally substituted by identical or different substituents from the group consisting of R^5,

or represents O if Y equals N

a,b represent a single or double bond

with the provisio that "a" and "b" represent a single bond if W equals O, "a" represents a single bond if Q equals C=C or C-Si and "b" represents a single bond if Y equals O,

n is 0,1,2, 3 or 4

Q represents C, C-C, C=C, C-Si or C-C-C, each of which is optionally mono or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of R^5

R^1 represents $C(O)OR^7$, $C(O)SR^7$, $C(S)OR^7$, $C(O)R^7$, $C(S)R^7$, $C(O)NR^7R^8$, $C(S)NR^7R^8$, $C(=NR^9)R^{10}$, $C(=NR^9)OR^{10}$, $C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $SO(=NR^9)R^{10}$, $SO_2NR^7R^8$, SO_2R^7

or represents methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, $-CH_2CH=CH_2$, $-C\equiv CH$, $-C\equiv CCH_3$, $-CH_2C\equiv CH$, C_6-C_{14}-aryl, C_2-C_9-heterocyclyl, C_2-C_9-heteroaryl, each of which is optionally mono- or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of R^{11},

R^2 represents H, $C(O)OR^7$, $C(O)SR^7$, $C(S)OR^7$, $C(O)R^7$, $C(S)R^7$,

or represents C_1-C_6-alkyl, C_3-C_8-cycloalkyl, C_2-C_6-alkenyl, C_2-C_8-alkynyl, C_6-C_{14}-aryl, C_2-C_9-heterocyclyl, C_2-C_9-heteroaryl, each of which is optionally mono- or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of R^{11},

R^3 and R^4 represent independently of each other H, F, Cl, Br, I, cyano,

or represents methyl, ethyl, cyclopropyl, $-CH=CH_2$, $-CH_2CH=CH_2$, $-CH_2C\equiv CH$, $-C\equiv CH$, phenyl, methoxy, each of which is optionally mono- or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of R^{11}

R^5 represents as substituent for C: H, Cyano, Halogen, OH, =O, methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, $-CH_2CH=CH_2$, $-C\equiv CH$, $-C\equiv CCH_3$, $-CH_2C\equiv CH$, methoxy, ethoxy, n-propoxy, iso-propoxy, n-butoxy, tert-butoxy, $-O-CH_2C\equiv CH$, each of which is optionally mono- or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of OH, F, Cl, cyano,

or represents $C(O)NR^9R^{10}$, $C(O)R^9$, $C(O)OR^9$, $S(O)_2R^9$, $C(S)NR^9R^{10}$, $C(S)R^9$, $S(O)_2NR^9R^{10}$, $=N(OR^9)$,

and represents as substituent for N: H, methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, -

$CH_2CH=CH_2$, -C≡CH, -C≡CCH_3, -CH_2C≡CH, each of which is optionally mono- or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of OH, F, Cl, cyano,

or represents $C(O)NR^9R^{10}$, $C(O)R^9$, $C(O)OR^9$, $S(O)_2R^9$, $C(S)NR^9R^{10}$, $C(S)R^9$, $S(O)_2NR^9R^{10}$,

R^6 represents H, Cl, F, Cyano

or represents methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, $CH=CH_2$, -$CH_2CH=CH_2$, -CH_2C≡CH , -C≡CH, methoxy, ethoxy, n-propoxy, iso-propoxy, n-butoxy, tert-butoxy, methylthio, ethylthio, n-propylthio, iso-propylthio, tertbutylthio, n-butylthio, sec-butylthio, iso-butylthio, each of which is optionally mono- or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of R^{11},

R^7 and R^8 represent H, $C(S)R^{12}$, $C(O)R^{12}$, SO_2R^{12}, $C(O)OR^{12}$, OR^{12} or $C(O)NR^{12}R^{13}$

or represent methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, cyclopropyl, cyclopropylmethyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, -$CH=CH_2$, -$CH_2CH=CH_2$, -CH_2C≡CH, -C≡CH, phenyl, naphthalenyl, benzyl, phenethyl, phenoxymethyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, furanyl, thienyl, thietanyl, oxetanyl, pyrazolyl, imidazolyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, morpholinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, indanyl, each of which is optionally mono- or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of F, Cl, Br, OH, =O, cyano, methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, cyclopropyl, or methoxy, ethoxy, n-propoxy, iso-propoxy, n-butoxy, tert-butoxy, methylsulfanyl, nitro, trifluormethyl, difluormethyl, acetyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, O-$C(O)R^9$,

R^9 and R^{10} represent methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, -$CH=CH_2$, -$CH_2CH=CH_2$, -CH_2C≡CH , -C≡CH, phenyl, benzyl, phenethyl each of which is optionally mono- or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of F, Cl, Br, I, OH, carbonyl, cyano,

or represent H,

R^{11} represents OH, **=O**, F, Cl, Br, I, cyano, NH-$C(O)R^9$, NR^9R^{10}, $C(O)R^9$, $C(O)OR^9$, $C(O)NR^9R^{10}$, SO_2R^9, $OC(O)R^9$

or represents methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl,

cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, -CH=CH_2, -CH_2CH=CH_2, -CH_2C≡CH , -C≡CH, phenyl, methoxy, ethoxy, tetrahydrofuranyl, 3-tetrahydrofuranyl, 2-pyrrolidinyl, 3-pyrrolidinyl, 3-isoxazolidinyl, 4-isoxazolidinyl, 5-isoxazolidinyl, 3-isothiazolidinyl, 4-isothiazolidinyl, 5-isothiazolidinyl, 3-pyrazolidinyl, 4-pyrazolidinyl, 5-pyrazolidinyl, 2-oxazolidinyl, 4-oxazolidinyl, 5-oxazolidinyl, 2-thiazolidinyl, 4-thiazolidinyl, 5-thiazolidinyl, 2-imidazolidinyl, 4-imidazolidinyl, 2-pyrrolin-2-yl, 2-pyrrolin-3-yl, 3-pyrrolin-2-yl, 3-pyrrolin-3-yl, 2-isoxazolin-3-yl, 3-isoxazolin-3-yl, 4-isoxazolin-3-yl, 2-isoxazolin-4-yl, 3-Isoxazolin-4-yl, 4-Isoxazolin-4-yl, 2-Isoxazolin-5-yl, 3-Isoxazolin-5-yl, 4-isoxazolin-5-yl, 2-isothiazolin-3-yl, 3-isothiazolin-3-yl, 4-isothiazolin-3-yl, 2-isothiazolin-4-yl, 3-isothiazolin-4-yl, 4-isothiazolin-4-yl, 2-isothiazolin-5-yl, 3-isothiazolin-5-yl, 4-isothiazolin-5-yl, 2-piperidinyl, 3-piperidinyl, 4-piperidinyl, 2-piperazinyl, furan-2-yl, furan-3-yl, thiophen-2-yl, thiophen-3-yl, isoxazol-3-yl, isoxazol-4-yl, isoxazol-5-yl, 1H-pyrrol-1-yl, 1H-pyrrol-2-yl, 1H-pyrrol-3-yl, oxazol-2-yl, oxazol-4-yl, oxazol-5-yl, thiazol-2-yl, thiazol-4-yl, thiazol-5-yl, isothiazol-3-yl, isothiazol-4-yl, isothiazol-5-yl, pyrazol-1-yl, pyrazol-3-yl, pyrazol-4-yl, Imidazol-1-yl, Imidazol-2-yl, Imidazol-4-yl, Pyridin-2-yl, Pyridin-3-yl, pyridin-4-yl, pyridazin-3-yl, pyridazin-4-yl, pyrimidin-2-yl, pyrimidin-4-yl, pyrimidin-5-yl, pyrazin-2-yl, each of which is optionally mono- or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of F, Cl, Br, I, OH, carbonyl, cyano, methyl, ethyl, methoxy,

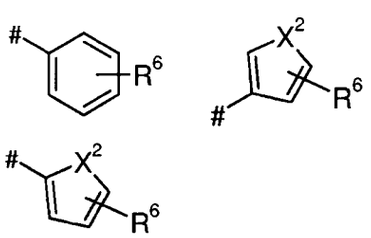
R^{12} and R^{13} represent H

or represents methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, -CH=CH_2, -CH_2CH=CH_2, -CH_2C≡CH , -C≡CH, phenyl, each of which is optionally mono- or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of F, Cl, Br, I, OH, carbonyl, cyano, methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl or methoxy, ethoxy, n-propoxy, iso-propoxy, n-butoxy, tert-butoxy,

and also agrochemically active salts thereof.

Particular preference is given to compounds of the formula **(I)** in which one or more of the symbols have one of the meanings below:

U represents structures of the general formula



X^1 represents C-H

X^2 represents S or O

Y represents O or N with N being optionally substituted by R^5,

W represents C, N each of which is optionally substituted by identical or different substituents from the group consisting of R^5 ,

or represents O if Y equals N

a,b represent a single or double bond

with the provisio that "a" and "b" represent a single bond if W equals O, "a" represents a single bond if Q equals C=C or C-Si and "b" represents a single bond if Y equals O,

n is 0,1,2, 3 or 4

Q represents C, C-C, C-Si or C=C each of which is optionally mono or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of R^5

R^1 represents H, formamido, acetyl, n-propionyl, isobutyryl, 2-methylbutanoyl, 3-methylbutanoyl, 3,3-dimethylbutanoyl, methoxyacetyl, (2-methoxyethoxy)acetyl, 3,3,3-trifluoropropanoyl, cyanoacetyl, lactoyl, 2-hydroxy-2-methylpropanoyl, (methylsulfanyl)acetyl, 2-(4-chlorophenoxy)propanoyl, phenylacetyl, 2-phenylpropanoyl, 2-(4-fluorophenyl)propanoyl, 2-fluorophenyl)propanoyl, 3-phenylpropanoyl, 3-(4-chlorophenyl)propanoyl, 2-(4-fluorophenyl)propanoyl, 2-(2-fluorophenyl)propanoyl, cyclopentylacetyl, cyclopropylacetyl, cyclopropylcarbonyl, (2-methylcyclopropyl)carbonyl, (1-chlorocyclopropyl)carbonyl, cyclobutylcarbonyl, 2,3-dihydro-1H-inden-2-ylcarbonyl, (2-phenylcyclopropyl)carbonyl, methacryloyl, 3-methylbut-2-enoyl, 4-methylpent-3-enoyl, benzoyl, 4-fluorobenzoyl, 3-thienylcarbonyl, 2-thienylcarbonyl, tetrahydrofuran-2-ylcarbonyl, tetrahydrofuran-3-ylcarbonyl, tetrahydro-2H-pyran-4-ylcarbonyl, tetrahydro-2H-pyran-3-ylcarbonyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl, difluoroacetyl, trifluoroacetyl

R^2 represents H, Methyl, methylsulfanyl, methoxymethyl, difluoromethyl, 2-hydroxypropan-2-yl, hydroxymethyl, 2-hydroxyethyl, 2-cyanoethyl, Ethyl, n-propyl, methoxy, ethoxy, acetyl, n-propionyl, isobutyryl, cyclopropylacetyl, cyclopropylcarbonyl, difluoroacetyl, trifluoroacetyl

R^3 represents H, F, Cl, Methyl

R^4 represents H, F, Cl, Methyl

R^5 represents as substituent for C: H, Cyano, F, OH, =O, methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl, cyclopropyl, each of which is optionally mono- or

polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of OH, F, Cl, cyano

and represents as substituent for N: H, methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, cyclopropyl, each of which is optionally mono- or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of OH, F, Cl, cyano

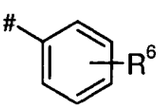
or represents Acetyl, Propionyl, Isobutyryl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Methylcarbamoyl, Dimethylcarbamoyl, Diethylcarbamoyl, Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl

R^6 represents H, Cl, F, Methyl, Ethyl, Cyano, difluoromethyl, trifluoromethyl,

and also agrochemically active salts thereof.

Very particular preference is given to compounds of the formula **(I)** in which one or more of the symbols have one of the meanings below:

U represents structures of the general formula



X^1 represents C-H

Y represents O

W represents C which is optionally substituted by identical or different substituents from the group consisting of R^5,

a and b represent a single bond

n is 0,1 or 2

Q represents C or C-C, each of which is optionally mono or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of R^5

R^1 represents acetyl, n-propionyl, isobutyryl, 2-methylbutanoyl, 3-methylbutanoyl, lactoyl, phenylacetyl, cyclopropylacetyl, cyclopropylcarbonyl, (2-methylcyclopropyl)carbonyl, cyclobutylcarbonyl, benzoyl, 3-thienylcarbonyl, 2-thienylcarbonyl, tetrahydrofuran-3-ylcarbonyl, 3,3,3-trifluoropropanoyl, tetrahydro-2H-pyran-4-ylcarbonyl, 3-phenylpropanoyl, 2-phenylpropanoyl

R^2 represents H, acetyl, n-propionyl, isobutyryl, cyclopropylacetyl, cyclopropylcarbonyl,

R^3 represents H,

R^4 represents H, F,

R^5 represents H, Cyano, F, OH, =O, methyl, ethyl, n-propyl, Cyclopropyl, Haloalkyl, Cyanoalkyl,

R^6 represents H, F

and also agrochemically active salts thereof

Very particular preference is furthermore given to compounds of the formula (**I**) in which

X^1 represents CH,

where the other substituents have one or more of the meanings mentioned above

and to the agrochemically active salts thereof.

Very particular preference is furthermore given to compounds of the formula (**I**) in which

R^1 represents $C(O)R^7$, $C(O)OR^7$,

where the other substituents have one or more of the meanings mentioned above,

and to the agrochemically active salts thereof.

Very particular preference is furthermore given to compounds of the formula (**I**) in which

Y represents O

where the other substituents have one or more of the meanings mentioned above,

and to the agrochemically active salts thereof.

Very particular preference is furthermore given to compounds of the formula (I) in which

R^2 represents H, acetyl, n-propionyl, isobutyryl, cyclopropylacetyl, cyclopropylcarbonyl,

where the other substituents have one or more of the meanings mentioned above,

and to the agrochemically active salts thereof.

Very particular preference is furthermore given to compounds of the formula (I) in which

R^3 and R^4 represent H,

where the other substituents have one or more of the meanings mentioned above,

and to the agrochemically active salts thereof.

Very particular preference is furthermore given to compounds of the formula (I) in which

R^6 represents H, F, Cl, Methyl

where the other substituents have one or more of the meanings mentioned above,

and to the agrochemically active salts thereof.

Very particular preference is furthermore given to compounds of the formula (I) in which

W represents nitrogen

where the other substituents have one or more of the meanings mentioned above,

and to the agrochemically active salts thereof.

The radical definitions given above can be combined with one another as desired. Moreover, individual definitions may not apply.

Depending on the nature of the substituents defined above, the compounds of the formula **(I)** have acidic or basic properties and can form salts, if appropriate also inner salts, or adducts with inorganic or organic acids or with bases or with metal ions. If the compounds of the formula **(I)** carry amino, alkylamino or other groups which induce basic properties, these compounds can be reacted with acids to give salts, or they are directly obtained as salts in the synthesis. If the compounds of the formula **(I)** carries hydroxyl, carboxyl or other groups which induce acidic properties, these compounds can be reacted with bases to give salts. Suitable bases are, for example, hydroxides, carbonates, bicarbonates of the alkali metals and alkaline earth metals, in particular those of sodium, potassium, magnesium and calcium, furthermore ammonia, primary, secondary and tertiary amines having (C_1-C_4)-alkyl groups, mono-, di- and trialkanolamines of (C_1-C_4)-alkanols, choline and also chlorocholine.

The salts obtainable in this manner also have fungicidal properties.

Examples of inorganic acids are hydrohalic acids, such as hydrogen fluoride, hydrogen chloride, hydrogen bromide and hydrogen iodide, sulphuric acid, phosphoric acid and nitric acid, and acidic salts, such as $NaHSO_4$ and $KHSO_4$. Suitable organic acids are, for example, formic acid, carbonic acid and alkanoic acids, such as acetic acid, trifluoroacetic acid, trichloroacetic acid and propionic acid, and also

glycolic acid, thiocyanic acid, lactic acid, succinic acid, citric acid, benzoic acid, cinnamic acid, oxalic acid, alkylsulphonic acids (sulphonic acids having straight-chain or branched alkyl radicals of 1 to 20 carbon atoms), arylsulphonic acids or aryldisulphonic acids (aromatic radicals, such as phenyl and naphthyl, which carry one or two sulphonic acid groups), alkylphosphonic acids (phosphonic acids having straight-chain or branched alkyl radicals of 1 to 20 carbon atoms), arylphosphonic acids or aryldiphosphonic acids (aromatic radicals, such as phenyl and naphthyl, which carry one or two phosphonic acid radicals), where the alkyl and aryl radicals may carry further substituents, for example p-toluenesulphonic acid, salicylic acid, p-aminosalicylic acid, 2-phenoxybenzoic acid, 2-acetoxybenzoic acid, etc.

Suitable metal ions are in particular the ions of the elements of the second main group, in particular calcium and magnesium, of the third and fourth main group, in particular aluminium, tin and lead, and also of the first to eighth transition group, in particular chromium, manganese, iron, cobalt, nickel, copper, zinc and others. Particular preference is given to the metal ions of the elements of the fourth period. Here, the metals can be present in various valencies that they can assume.

Optionally substituted groups may be mono- or polysubstituted, where in the case of polysubstitution the substituents may be identical or different.

In the definitions of the symbols given in the formulae above, collective terms were used which are generally representative for the following substituents:

halogen: fluorine, chlorine, bromine and iodine;

aryl: an unsubstituted or optionally substituted 6- to 14-membered partially or fully unsaturated mono-, bi- or tricyclic ring system having up to 3 ring members selected from the groups C(=O), (C=S), where at least one of the rings of the ring system is fully unsaturated, such as, for example (but not limited thereto) benzene, naphthalene, tetrahydronaphthalene, anthracene, indane, phenanthrene, azulene;

alkyl: saturated, straight-chain or branched hydrocarbon radicals having 1 to 8 carbon atoms, for example (but not limited thereto) C_1-C_6-alkyl, such as methyl, ethyl, propyl, 1-methylethyl, butyl, 1-methylpropyl, 2-methylpropyl, 1,1-dimethylethyl, pentyl, 1-methylbutyl, 2-methylbutyl, 3-methylbutyl, 2,2-dimethylpropyl, 1-ethylpropyl, hexyl, 1,1-dimethylpropyl, 1,2-dimethylpropyl, 1-methylpentyl, 2-methylpentyl, 3-methylpentyl, 4-methylpentyl, 1,1-dimethylbutyl, 1,2-dimethylbutyl, 1,3-dimethylbutyl, 2,2-dimethylbutyl, 2,3-dimethylbutyl, 3,3-dimethylbutyl, 1-ethylbutyl, 2-ethylbutyl, 1,1,2-trimethylpropyl, 1,2,2-trimethylpropyl, 1-ethyl-1-methylpropyl and 1-ethyl-2-methylpropyl;

alkenyl: unsaturated, straight-chain or branched hydrocarbon radicals having 2 to 8 carbon atoms and a double bond in any position, for example (but not limited thereto) C_2-C_6-alkenyl, such as ethenyl, 1-propenyl, 2-propenyl, 1-methylethenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 1-methyl-1-propenyl, 2-methyl-

1-propenyl, 1-methyl-2-propenyl, 2-methyl-2-propenyl, 1-pentenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 4-pentenyl, 1-methyl-1-butenyl, 2-methyl-1-butenyl, 3-methyl-1-butenyl, 1-methyl-2-butenyl, 2-methyl-2-butenyl, 3-methyl-2-butenyl, 1-methyl-3-butenyl, 2-methyl-3-butenyl, 3-methyl-3-butenyl, 1,1-dimethyl-2-propenyl, 1,2-dimethyl-1-propenyl, 1,2-dimethyl-2-propenyl, 1-ethyl-1-propenyl, 1-ethyl-2-propenyl, 1-hexenyl, 2-hexenyl, 3-hexenyl, 4-hexenyl, 5-hexenyl, 1-methyl-1-pentenyl, 2-methyl-1-pentenyl, 3-methyl-1-pentenyl, 4-methyl-1-pentenyl, 1-methyl-2-pentenyl, 2-methyl-2-pentenyl, 3-methyl-2-pentenyl, 4-methyl-2-pentenyl, 1-methyl-3-pentenyl, 2-methyl-3-pentenyl, 3-methyl-3-pentenyl, 4-methyl-3-pentenyl, 1-methyl-4-pentenyl, 2-methyl-4-pentenyl, 3-methyl-4-pentenyl, 4-methyl-4-pentenyl, 1,1-dimethyl-2-butenyl, 1,1-dimethyl-3-butenyl, 1,2-dimethyl-1-butenyl, 1,2-dimethyl-2-butenyl, 1,2-dimethyl-3-butenyl, 1,3-dimethyl-1-butenyl, 1,3-dimethyl-2-butenyl, 1,3-dimethyl-3-butenyl, 2,2-dimethyl-3-butenyl, 2,3-dimethyl-1-butenyl, 2,3-dimethyl-2-butenyl, 2,3-dimethyl-3-butenyl, 3,3-dimethyl-1-butenyl, 3,3-dimethyl-2-butenyl, 1-ethyl-1-butenyl, 1-ethyl-2-butenyl, 1-ethyl-3-butenyl, 2-ethyl-1-butenyl, 2-ethyl-2-butenyl, 2-ethyl-3-butenyl, 1,1,2-trimethyl-2-propenyl, 1-ethyl-1-methyl-2-propenyl, 1-ethyl-2-methyl-1-propenyl and 1-ethyl-2-methyl-2-propenyl;

alkynyl: straight-chain or branched hydrocarbon groups having 2 to 8 carbon atoms and a triple bond in any position, for example (but not limited thereto) C_2-C_6-alkynyl, such as ethynyl, 1-propynyl, 2-propynyl, 1-butynyl, 2-butynyl, 3-butynyl, 1-methyl-2-propynyl, 1-pentynyl, 2-pentynyl, 3-pentynyl, 4-pentynyl, 1-methyl-2-butynyl, 1-methyl-3-butynyl, 2-methyl-3-butynyl, 3-methyl-1-butynyl, 1,1-dimethyl-2-propynyl, 1-ethyl-2-propynyl, 1-hexynyl, 2-hexynyl, 3-hexynyl, 4-hexynyl, 5-hexynyl, 1-methyl-2-pentynyl, 1-methyl-3-pentynyl, 1-methyl-4-pentynyl, 2-methyl-3-pentynyl, 2-methyl-4-pentynyl, 3-methyl-1-pentynyl, 3-methyl-4-pentynyl, 4-methyl-1-pentynyl, 4-methyl-2-pentynyl, 1,1-dimethyl-2-butynyl, 1,1-dimethyl-3-butynyl, 1,2-dimethyl-3-butynyl, 2,2-dimethyl-3-butynyl, 3,3-dimethyl-1-butynyl, 1-ethyl-2-butynyl, 1-ethyl-3-butynyl, 2-ethyl-3-butynyl and 1-ethyl-1-methyl-2-propynyl;

alkoxy: saturated, straight-chain or branched alkoxy radicals having 1 to 8 carbon atoms, for example (but not limited thereto) C_1-C_6-alkoxy, such as methoxy, ethoxy, propoxy, 1-methylethoxy, butoxy, 1-methylpropoxy, 2-methylpropoxy, 1,1-dimethylethoxy, pentoxy, 1-methylbutoxy, 2-methylbutoxy, 3-methylbutoxy, 2,2-dimethylpropoxy, 1-ethylpropoxy, hexoxy, 1,1-dimethylpropoxy, 1,2-dimethylpropoxy,1-methylpentoxy, 2-methylpentoxy, 3-methylpentoxy, 4-methylpentoxy, 1,1-dimethylbutoxy, 1,2-dimethylbutoxy, 1,3-dimethylbutoxy, 2,2-dimethylbutoxy, 2,3-dimethylbutoxy, 3,3-dimethylbutoxy, 1-ethylbutoxy, 2-ethylbutoxy, 1,1,2-trimethylpropoxy, 1,2,2-trimethylpropoxy, 1-ethyl-1-methylpropoxy and 1-ethyl-2-methylpropoxy;

alkylthio: saturated, straight-chain or branched alkylthio radicals having 1 to 8 carbon atoms, for example (but not limited thereto) C_1-C_6-alkylthio, such as methylthio, ethylthio, propylthio, 1-methylethylthio, butylthio, 1-methylpropylthio, 2-methylpropylthio, 1,1-dimethylethylthio, pentylthio,

1-methylbutylthio, 2-methylbutylthio, 3-methylbutylthio, 2,2-dimethylpropylthio, 1-ethylpropylthio, hexylthio, 1,1-dimethylpropylthio, 1,2-dimethylpropylthio, 1-methylpentylthio, 2-methylpentylthio, 3-methylpentylthio, 4-methylpentylthio, 1,1-dimethylbutylthio, 1,2-dimethylbutylthio, 1,3-dimethylbutylthio, 2,2-dimethylbutylthio, 2,3-dimethylbutylthio, 3,3-dimethylbutylthio, 1-ethylbutylthio, 2-ethylbutylthio, 1,1,2-trimethylpropylthio, 1,2,2-trimethylpropylthio, 1-ethyl-1-methylpropylthio and 1-ethyl-2-methylpropylthio;

alkoxycarbonyl: an alkoxy group having 1 to 6 carbon atoms (as mentioned above) which is attached to the skeleton via a carbonyl group (-CO-);

alkylsulphinyl: saturated, straight-chain or branched alkylsulphinyl radicals having 1 to 8 carbon atoms, for example (but not limited thereto) C_1-C_6-alkylsulphinyl, such as methylsulphinyl, ethylsulphinyl, propylsulphinyl, 1-methylethylsulphinyl, butylsulphinyl, 1-methylpropylsulphinyl, 2-methylpropylsulphinyl, 1,1-dimethylethylsulphinyl, pentylsulphinyl, 1-methylbutylsulphinyl, 2-methylbutylsulphinyl, 3-methylbutylsulphinyl, 2,2-dimethylpropylsulphinyl, 1-ethylpropylsulphinyl, hexylsulphinyl, 1,1-dimethylpropylsulphinyl, 1,2-dimethylpropylsulphinyl, 1-methylpentylsulphinyl, 2-methylpentyl sulphinyl, 3-methylpentylsulphinyl, 4-methylpentylsulphinyl, 1,1-dimethylbutylsulphinyl, 1,2-dimethylbutylsulphinyl, 1,3-dimethylbutylsulphinyl, 2,2-dimethylbutylsulphinyl, 2,3-dimethylbutylsulphinyl, 3,3-dimethylbutylsulphinyl, 1-ethylbutylsulphinyl, 2-ethylbutylsulphinyl, 1,1,2-trimethylpropylsulphinyl, 1,2,2-trimethylpropylsulphinyl, 1-ethyl-1-methylpropylsulphinyl and 1-ethyl-2-methylpropylsulphinyl;

alkylsulphonyl: saturated, straight-chain or branched alkylsulphonyl radicals having 1 to 8 carbon atoms, for example (but not limited thereto) C_1-C_6-alkylsulphonyl, such as methylsulphonyl, ethylsulphonyl, propylsulphonyl, 1-methylethylsulphonyl, butylsulphonyl, 1-methylpropylsulphonyl, 2-methylpropylsulphonyl, 1,1-dimethylethylsulphonyl, pentylsulphonyl, 1-methylbutylsulphonyl, 2-methylbutylsulphonyl, 3-methylbutylsulphonyl, 2,2-dimethylpropylsulphonyl, 1-ethylpropylsulphonyl, hexylsulphonyl, 1,1-dimethylpropylsulphonyl, 1,2-dimethylpropylsulphonyl, 1-methylpentylsulphonyl, 2-methylpentylsulphonyl, 3-methylpentylsulphonyl, 4-methylpentylsulphonyl, 1,1-dimethylbutylsulphonyl, 1,2-dimethylbutylsulphonyl, 1,3-dimethylbutylsulphonyl, 2,2-dimethylbutylsulphonyl, 2,3-dimethylbutylsulphonyl, 3,3-dimethylbutylsulphonyl, 1-ethylbutylsulphonyl, 2-ethylbutylsulphonyl, 1,1,2-trimethylpropylsulphonyl, 1,2,2-trimethylpropylsulphonyl, 1-ethyl-1-methylpropylsulphonyl and 1-ethyl-2-methylpropylsulphonyl;

cycloalkyl: monocyclic, saturated hydrocarbon groups having 3 to 10 carbon ring members, for example (but not limited thereto) cyclopropyl, cyclopentyl and cyclohexyl;

haloalkyl: straight-chain or branched alkyl groups having 1 to 8 carbon atoms (as mentioned above), where in these groups some or all of the hydrogen atoms may be replaced by halogen atoms as

mentioned above, for example (but not limited thereto) C_1-C_3-haloalkyl, such as chloromethyl, bromomethyl, dichloromethyl, trichloromethyl, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, chlorofluoromethyl, dichlorofluoromethyl, chlorodifluoromethyl, 1-chloroethyl, 1-bromoethyl, 1-fluoroethyl, 2-fluoroethyl, 2,2-difluoroethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, 2-chloro-2-fluoroethyl, 2-chloro-2,2-difluorocthyl, 2,2-dichloro-2-fluorocthyl, 2,2,2-trichlorocthyl, pentafluorocthyl and 1,1,1-trifluoroprop-2-yl;

haloalkoxy: straight-chain or branched alkoxy groups having 1 to 8 carbon atoms (as mentioned above), where in these groups some or all of the hydrogen atoms may be replaced by halogen atoms as mentioned above, for example (but not limited thereto) C_1-C_3-haloalkoxy, such as chloromethoxy, bromomethoxy, dichloromethoxy, trichloromethoxy, fluoromethoxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, chlorofluoromethoxy, dichlorofluoromethoxy, chlorodifluoromethoxy, 1-chloroethoxy, 1-bromoethoxy, 1-fluoroethoxy, 2-fluoroethoxy, 2,2-difluoroethoxy, 2,2,2-trifluoroethoxy, 2-chloro-2-fluoroethoxy, 2-chloro-2,2-difluoroethoxy, 2,2-dichloro-2-fluoroethoxy, 2,2,2-trichloroethoxy, pentafluoroethoxy and 1,1,1-trifluoroprop-2-oxy;

haloalkylthio: straight-chain or branched alkylthio groups having 1 to 8 carbon atoms (as mentioned above), where in these groups some or all of the hydrogen atoms may be replaced by halogen atoms as mentioned above, for example (but not limited thereto) C_1-C_3-haloalkylthio, such as chloromethylthio, bromomethylthio, dichloromethylthio, trichloromethylthio, fluoromethylthio, difluoromethylthio, trifluoromethylthio, chlorofluoromethylthio, dichlorofluoromethylthio, chlorodifluoromethylthio, 1-chloroethylthio, 1-bromoethylthio, 1-fluoroethylthio, 2-fluoroethylthio, 2,2-difluoroethylthio, 2,2,2-trifluoroethylthio, 2-chloro-2-fluoroethylthio, 2-chloro-2,2-difluoroethylthio, 2,2-dichloro-2-fluoroethylthio, 2,2,2-trichloroethylthio, pentafluoroethylthio and 1,1,1-trifluoroprop-2-ylthio;

heteroaryl: a 5 or 6-membered completely unsaturated monocyclic ring system which contains one to four heteroatoms from the group consisting of oxygen, nitrogen and sulphur; if the ring contains a plurality of oxygen atoms, these are not directly adjacent;

5-membered heteroaryl which contains one to four nitrogen atoms or one to three nitrogen atoms and one sulphur or oxygen atom: 5-membered heteroaryl groups which, in addition to carbon atoms, may contain one to four nitrogen atoms or one to three nitrogen atoms and one sulphur or oxygen atom as ring members, for example (but not limited thereto) 2-furyl, 3-furyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-pyrrolyl, 3-pyrrolyl, 3-isoxazolyl, 4-isoxazolyl, 5-isoxazolyl, 3-isothiazolyl, 4-isothiazolyl, 5-isothiazolyl, 3-pyrazolyl, 4-pyrazolyl, 5-pyrazolyl, 2-oxazolyl, 4-oxazolyl, 5- oxazolyl, 2-thiazolyl, 4-thiazolyl, 5-thiazolyl, 2-imidazolyl, 4-imidazolyl, 1,2,4-oxadiazol-3-yl, 1,2,4-oxadiazol-5-yl, 1,2,4-thiadiazol-3-yl, 1,2,4-thiadiazol-5-yl, 1,2,4-triazol-3-yl, 1,3,4-oxadiazol-2-yl, 1,3,4-thiadiazol-2-yl and 1,3,4-triazol-2-yl;

5-membered heteroaryl which is attached via nitrogen and contains one to four nitrogen atoms, or

benzo-fused 5-membered heteroaryl which is attached via nitrogen and contains one to three nitrogen atoms: 5-membered heteroaryl groups which, in addition to carbon atoms, may contain one to four nitrogen atoms and one to three nitrogen atoms, respectively, as ring members and in which two adjacent carbon ring members or a nitrogen and an adjacent carbon ring member may be bridged by a buta-1,3-dien-1,4-diyl group in which one or two carbon atoms may be replaced by nitrogen atoms, where these rings are attached to the skeleton via one of the nitrogen ring members, for example (but not limited thereto) 1-pyrrolyl, 1-pyrazolyl, 1,2,4-triazol-1-yl, 1-imidazolyl, 1,2,3-triazol-1-yl, 1,3,4-triazol-1-yl;

6-membered heteroaryl which contains one to four nitrogen atoms: 6-membered heteroaryl groups which, in addition to carbon atoms, may contain one to three or one to four nitrogen atoms as ring members, for example (but not limited thereto) 2-pyridinyl, 3-pyridinyl, 4-pyridinyl, 3-pyridazinyl, 4-pyridazinyl, 2-pyrimidinyl, 4-pyrimidinyl, 5-pyrimidinyl, 2-pyrazinyl, 1,3,5-triazin-2-yl, 1,2,4-triazin-3-yl and 1,2,4,5-tetrazin-3-yl;

benzo-fused 5-membered heteroaryl which contains one to three nitrogen atoms or one nitrogen atom and one oxygen or sulphur atom: for example (but not limited thereto) 1H-indol-1-yl, 1H-indol-2-yl, 1H-indol-3-yl, 1H-indol-4-yl, 1H-indol-5-yl, 1H-indol-6-yl, 1H-indol-7-yl, 1H-benzimidazol-1-yl, 1H-benzimidazol-2-yl, 1H-benzimidazol-4-yl, benzimidazol-5-yl, 1H-indazol-1-yl, 1H-indazol-3-yl, 1H-indazol-4-yl, 1H-indazol-5-yl, 1H-indazol-6-yl, 1H-indazol-7-yl, 2H-indazol-2-yl, 1-benzofuran-2-yl, 1-benzofuran-3-yl, 1-benzofuran-4-yl, 1-benzofuran-5-yl, 1-benzofuran-6-yl, 1-benzofuran-7-yl, 1-benzothiophen-2-yl, 1-benzothiophen-3-yl, 1-benzothiophen-4-yl, 1-benzothiophen-5-yl, 1-benzothiophen-6-yl, 1-benzothiophen-7-yl, 1,3-benzothiazol-2-yl and 1,3-benzoxazol-2-yl,

benzo-fused 6-membered heteroaryl which contains one to three nitrogen atoms: for example (but not limited thereto) quinolin-2-yl, quinolin-3-yl, quinolin-4-yl, quinolin-5-yl, quinolin-6-yl, quinolin-7-yl, quinolin-8-yl, isoquinolin-1-yl, isoquinolin-3-yl, isoquinolin-4-yl, isoquinolin-5-yl, isoquinolin-6-yl, isoquinolin-7-yl, and isoquinolin-8-yl;

heterocyclyl: a three- to fifteen-membered saturated or partially unsaturated heterocycle which contains one to four heteroatoms from the group consisting of oxygen, nitrogen and sulphur: mono-, bi- or tricyclic heterocycles which contain, in addition to carbon ring members, one to three nitrogen atoms and/or one oxygen or sulphur atom or one or two oxygen and/or sulphur atoms; if the ring contains a plurality of oxygen atoms, these are not directly adjacent; such as, for example (but not limited thereto), oxiranyl, aziridinyl, 2-tetrahydrofuranyl, 3-tetrahydrofuranyl, 2-tetrahydrothienyl, 3-tetrahydrothienyl, 2-pyrrolidinyl, 3-pyrrolidinyl, 3-isoxazolidinyl, 4-isoxazolidinyl, 5-isoxazolidinyl, 3-isothiazolidinyl, 4-isothiazolidinyl, 5-isothiazolidinyl, 3-pyrazolidinyl, 4-pyrazolidinyl, 5-pyrazolidinyl, 2-oxazolidinyl, 4-oxazolidinyl, 5-oxazolidinyl, 2-thiazolidinyl, 4-thiazolidinyl, 5-thiazolidinyl, 2-imidazolidinyl, 4-imidazolidinyl, 1,2,4-oxadiazolidin-3-yl, 1,2,4-oxadiazolidin-5-yl, 1,2,4-thiadiazolidin-3-yl, 1,2,4-

thiadiazolidin-5-yl, 1,2,4-triazolidin-3-yl, 1,3,4-oxadiazolidin-2-yl, 1,3,4-thiadiazolidin-2-yl, 1,3,4-triazolidin-2-yl, 2,3-dihydrofur-2-yl, 2,3-dihydrofur-3-yl, 2,4-dihydrofur-2-yl, 2,4-dihydrofur-3-yl, 2,3-dihydrothien-2-yl, 2,3-dihydrothien-3-yl, 2,4-dihydrothien-2-yl, 2,4-dihydrothien-3-yl, 2-pyrrolin-2-yl, 2-pyrrolin-3-yl, 3-pyrrolin-2-yl, 3-pyrrolin-3-yl, 2-isoxazolin-3-yl, 3-isoxazolin-3-yl, 4-isoxazolin-3-yl, 2-isoxazolin-4-yl, 3-isoxazolin-4-yl, 4-isoxazolin-4-yl, 2-isoxazolin-5-yl, 3-isoxazolin-5-yl, 4-isoxazolin-5-yl, 2-isothiazolin-3-yl, 3-isothiazolin-3-yl, 4-isothiazolin-3-yl, 2-isothiazolin-4-yl, 3-isothiazolin-4-yl, 4-isothiazolin-4-yl, 2-isothiazolin-5-yl, 3-isothiazolin-5-yl, 4-isothiazolin-5-yl, 2,3-dihydropyrazol-1-yl, 2,3-dihydropyrazol-2-yl, 2,3-dihydropyrazol-3-yl, 2,3-dihydropyrazol-4-yl, 2,3-dihydropyrazol-5-yl, 3,4-dihydropyrazol-1-yl, 3,4-dihydropyrazol-3-yl, 3,4-dihydropyrazol-4-yl, 3,4-dihydropyrazol-5-yl, 4,5-dihydroopyrazol-1-yl, 4,5-dihydropyrazol-3-yl, 4,5-dihydropyrazol-4-yl, 4,5-dihydropyrazol-5-yl, 2,3-dihydrooxazol-2-yl, 2,3-dihydrooxazol-3-yl, 2,3-dihydrooxazol-4-yl, 2,3-dihydrooxazol-5-yl, 3,4-dihydrooxazol-2-yl, 3,4-dihydrooxazol-3-yl, 3,4-dihydrooxazol-4-yl, 3,4-dihydrooxazol-5-yl, 3,4-dihydrooxazol-2-yl, 3,4-dihydrooxazol-3-yl, 3,4-dihydrooxazol-4-yl, 2-piperidinyl, 3-piperidinyl, 4-piperidinyl, 1,3-dioxan-5-yl, 2-tetrahydropyranyl, 4-tetrahydropyranyl, 2-tetrahydrothienyl, 3-hexahydropyridazinyl, 4-hexahydropyridazinyl, 2-hexahydropyrimidinyl, 4-hexahydropyrimidinyl, 5-hexahydropyrimidinyl, 2-piperazinyl, 1,3,5-hexahydrotriazin-2-yl and 1,2,4-hexahydrotriazin-3-yl;

Not included are combinations which contradict natural laws and which the person skilled in the art would therefore have excluded based on his expert knowledge. Excluded are, for example, ring structures having three or more adjacent oxygen atoms.

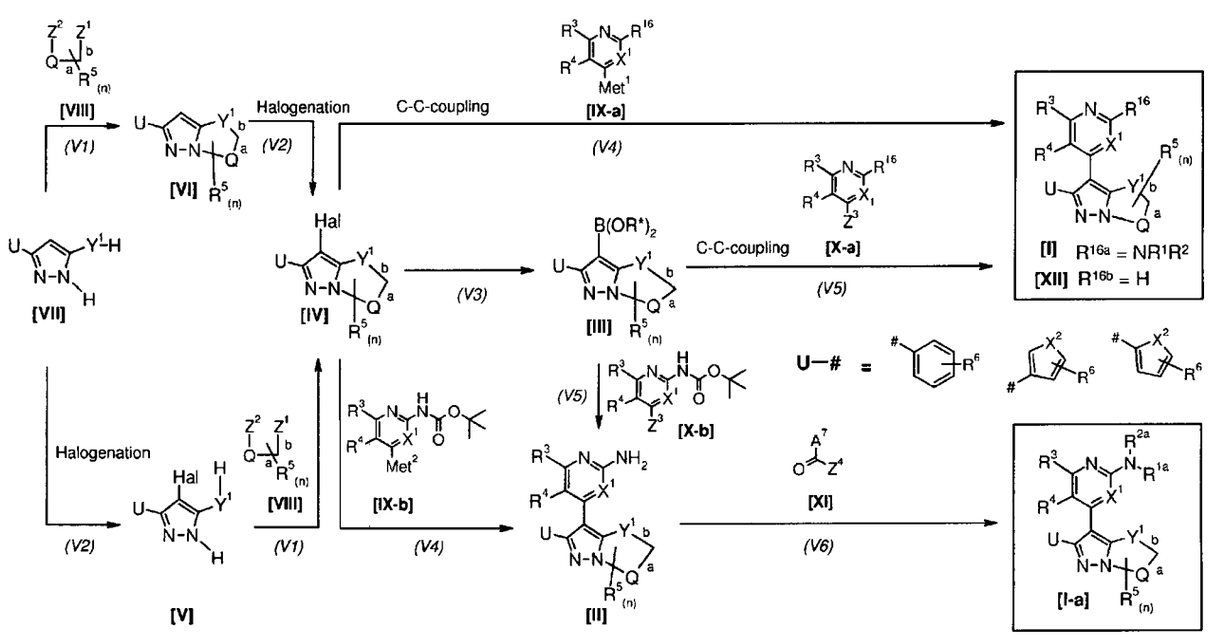
The present invention furthermore relates to a process for preparing Heterocyclylpyri(mi)dinylpyrazole of the formula **[I]** according to the invention.

Explanation of the Processes and Intermediates

The Heterocyclylpyri(mi)dinylpyrazole according to the invention of the formula **[I]** can be prepared in different ways. Below, the possible processes are firstly shown schematically and then described in detail. Unless otherwise indicated, the residues stated have the meanings given below the schemes.

The Heterocyclylpyri(mi)dinylpyrazole according to the invention of the formula **[I]** can be produced by process A according to the following scheme.

Scheme 1


[VIII]
(V1)
Halogenation
(V2)
C-C-coupling
[IX-a]
(V4)
[VI]
[VII]
[IV]
(V3)
[III]
[X-a]
C-C-coupling
(V5)
[I] R16a = NR1R2
[XII] R16b = H
U—# =
Halogenation
(V2)
[V]
[VIII]
(V1)
[IX-b]
(V4)
(V5)
[X-b]
[XI]
(V6)
[II]
[I-a]

Met^1= e.g. -$Sn(Bu)_3$, -$B(OR^*)_2$

Met^2= e.g. -$B(OR^*)_2$

$B(OR^*)_2$= e.g. -$B(OiPr)_2$, -$B(OH)_2$, -B(pinacolato)

Z^1= e.g. Cl, Br, I, -OTos, -OMs, -OH

Z^2= e.g. Cl, Br, I, -OTos, -OMs, -OH

Z^3= e.g. Cl, Br

Z^4= e.g. Cl, -OH

A^7 = e.g. R^7, -OR^7

Y^1 = O, S

Q = C, C-C, C-Si

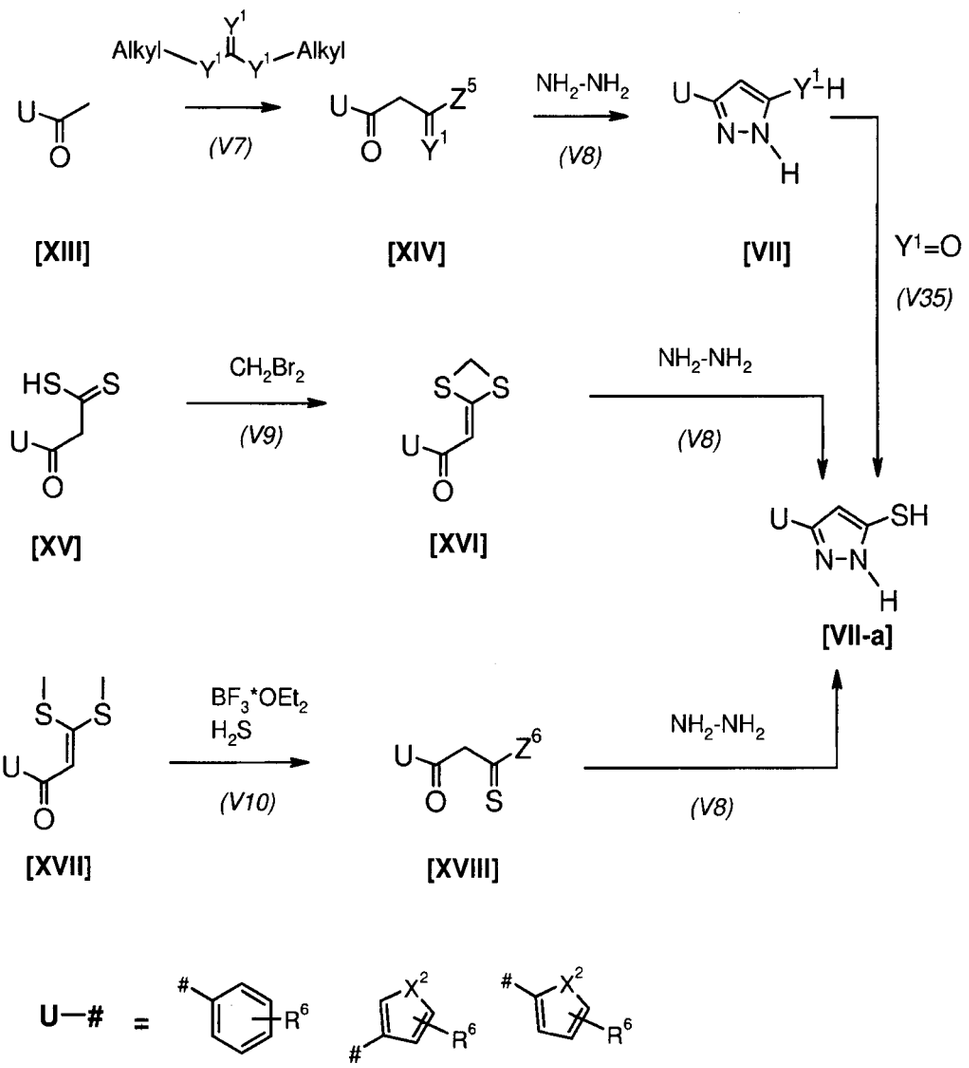
R^{1a} = $C(O)OR^7$, $C(O)SR^7$, $C(S)OR^7$, $C(O)R^7$, $C(S)R^7$, $C(O)NR^7R^8$

R^{2a} = H, $C(O)OR^7$, $C(O)SR^7$, $C(S)OR^7$, $C(O)R^7$, $C(S)R^7$

R^{16} = H, Hal, S-alkyl, NR^1R^2

In addition, the intermediates of the formula **[VII]** and **[VII-a]** can be prepared by process B (Scheme 2)

Scheme 2



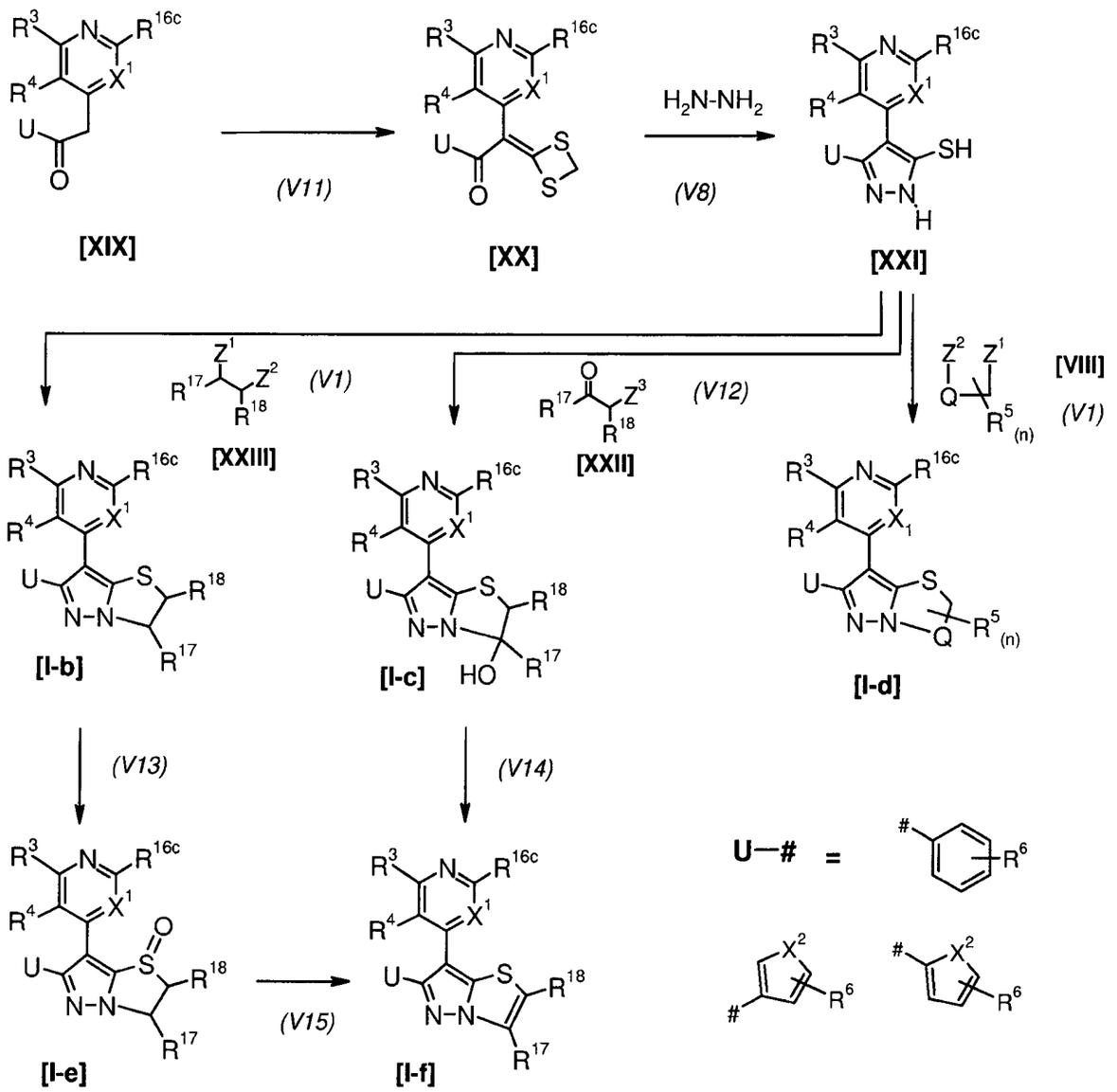
Z^5= e.g. O-alkyl, S-alkyl

Y^1 = O, S

Z^6= e.g. S-alkyl

In addition, the Heterocyclylpyri(mi)dinylpyrazole according to the invention of the formula **[I-b]** to **[I-f]** can also be prepared by process C (Scheme 3)

Scheme 3



Z^1= e.g. Cl, Br, I, -OTos, -OMs, -OH

Z^2= e.g. Cl, Br, I, -OTos, -OMs, -OH

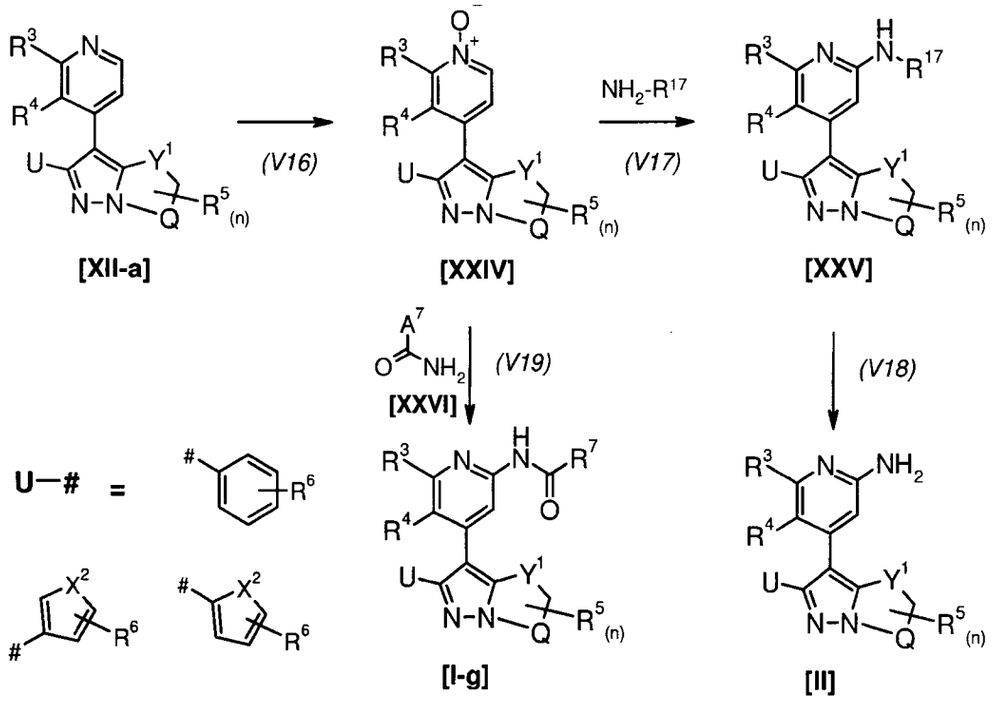
Z^3= e.g. Cl, Br

R^{16c} = H, NR^1R^2

R^{17}, R^{18} = H, alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, optionally mono- or polysubstituted by R^{11}

In addition, the Heterocyclylpyri(mi)dinylpyrazole according to the invention of the formula **[I-g]** and the intermediates of the general formula **[II]** can also be produced by process D (Scheme 4)

Scheme 4

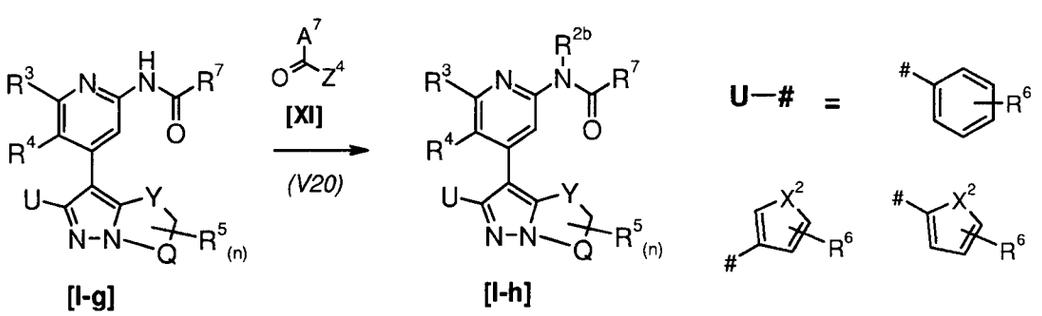


R^{17} = e.g. tert-butyl, benzyl,

Y^1 = O, S

In addition, the Heterocyclylpyri(mi)dinylpyrazole according to the invention of the formula **[I-h]** can also be produced by process E (Scheme 5)

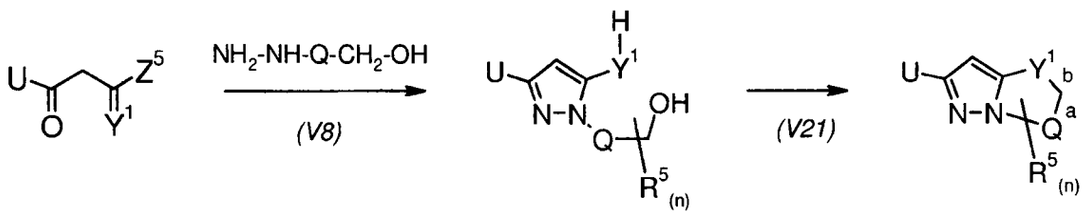
Scheme 5



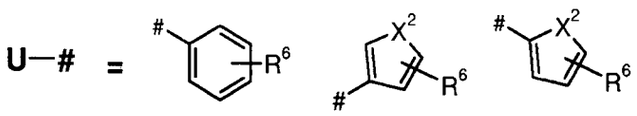
R^{2b} = $C(O)OR^{7*}$, $C(O)SR^{7*}$, $C(S)OR^{7*}$, $C(O)R^{7*}$, $C(S)R^{7*}$ (whereas R^{7*} can be identical or different to R^7)

In addition, the intermediates of the formula **[VI]** can be prepared by process F (Scheme 6)

Scheme 6



[XIV] **[XXVII]** **[VI]**

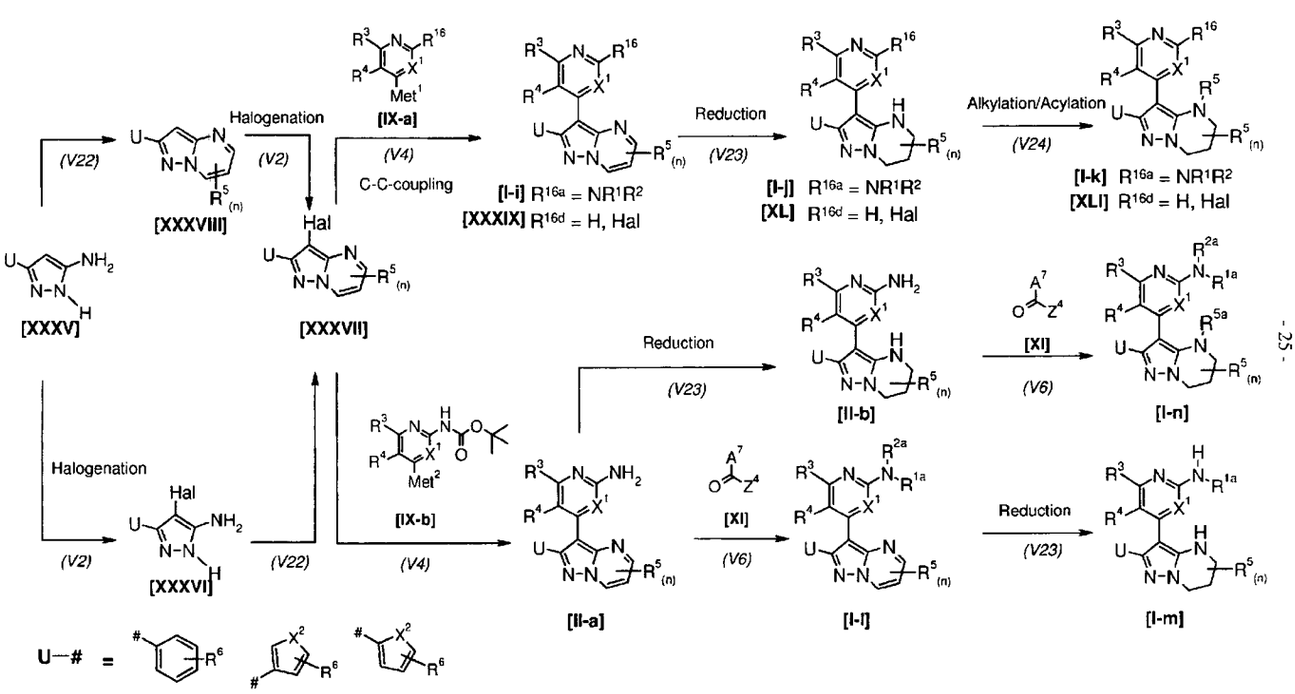


Z^5= e.g. O-alkyl, S-alkyl

Y^1 = O, S

In addition, the Heterocyclylpyri(mi)dinylpyrazole according to the invention of the formula **[I]** can also be prepared by process G (Scheme 7).

Scheme 7


(V22)
Halogenation
(V2)
[XXXVIII]
[XXXV]
[XXXVII]
[IX-a]
(V4)
C-C-coupling
[I-i] R16a = NR1R2
[XXXIX] R16d = H, Hal
Reduction
(V23)
[I-j] R16a = NR1R2
[XL] R16d = H, Hal
Alkylation/Acylation
(V24)
[I-k] R16a = NR1R2
[XLI] R16d = H, Hal
Halogenation
(V2)
[XXXVI]
(V22)
[IX-b]
(V4)
[II-a]
Reduction
(V23)
[II-b]
[XI]
(V6)
[I-l]
[XI]
(V6)
[I-n]
Reduction
(V23)
[I-m]
U—# =

Met^1= e.g. -$Sn(Bu)_3$, -$B(OR^*)_2$

Met^2= e.g. -$B(OR^*)_2$

Z^4= e.g. Cl, Br

A^7 = e.g. R^7, -OR^7

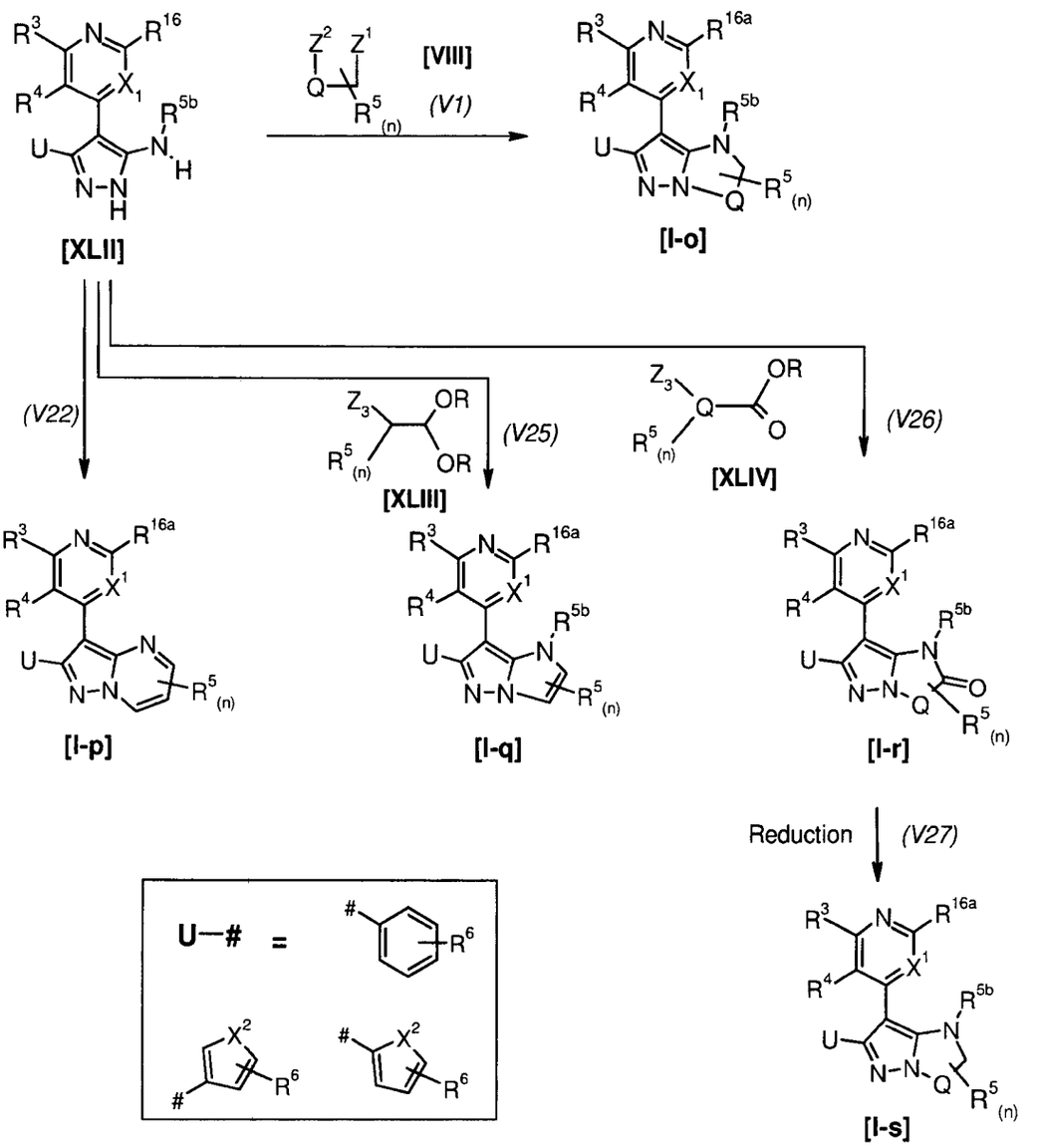
R^{1a} = $C(O)OR^7$, $C(O)SR^7$, $C(S)OR^7$, $C(O)R^7$, $C(S)R^7$, $C(O)NR^7R^8$

R^{2a} = H, $C(O)OR^7$, $C(O)SR^7$, $C(S)OR^7$, $C(O)R^7$, $C(S)R^7$

R^{5a} = $C(O)OR^7$, $C(O)SR^7$, $C(S)OR^7$, $C(O)R^7$, $C(S)R^7$, $C(O)NR^7R^8$

In addition, the Heterocyclylpyri(mi)dinylpyrazole according to the invention of the formula **[I-o]** to **[I-s]** can also be prepared by process H (Scheme 8).

Scheme 8



Z^1= e.g. Cl, Br, I, -OTos, -OMs, -OH

Z^2= e.g. Cl, Br, I, -OTos, -OMs, -OH

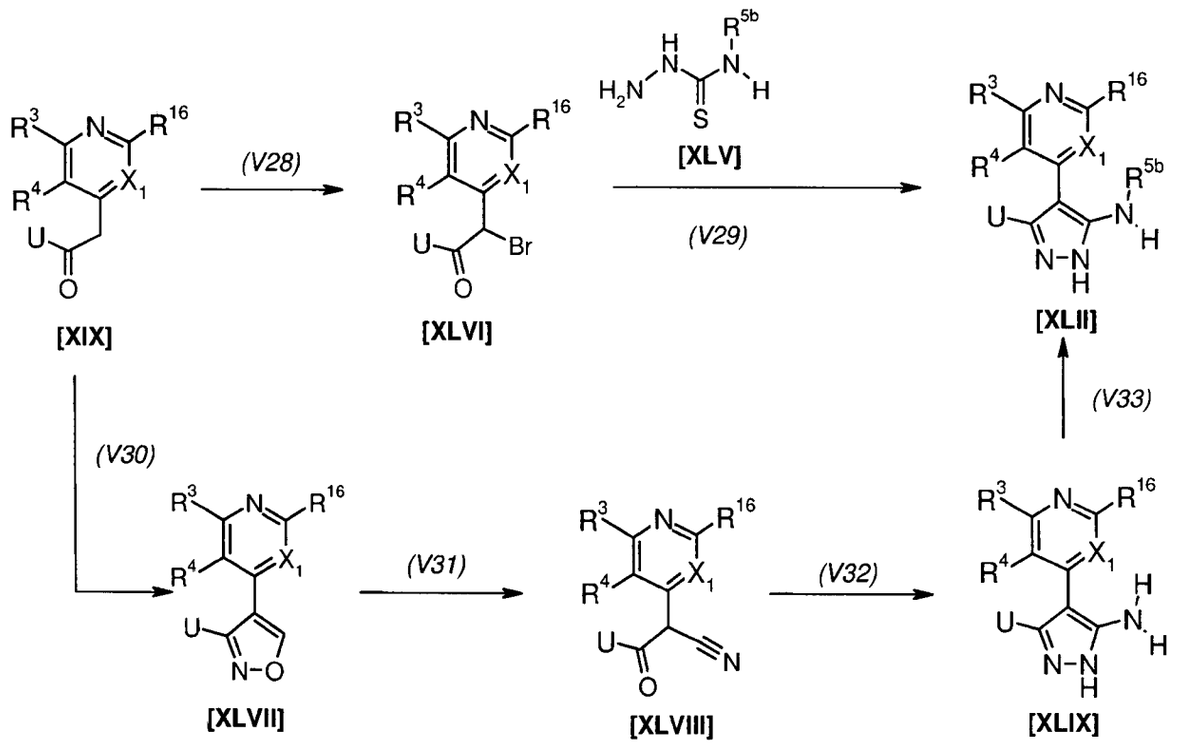
Z^3= e.g. Cl, Br

R^{16} = H, Hal, S-Alkyl, NR^1R^2

R^{16a} = NR^1R^2

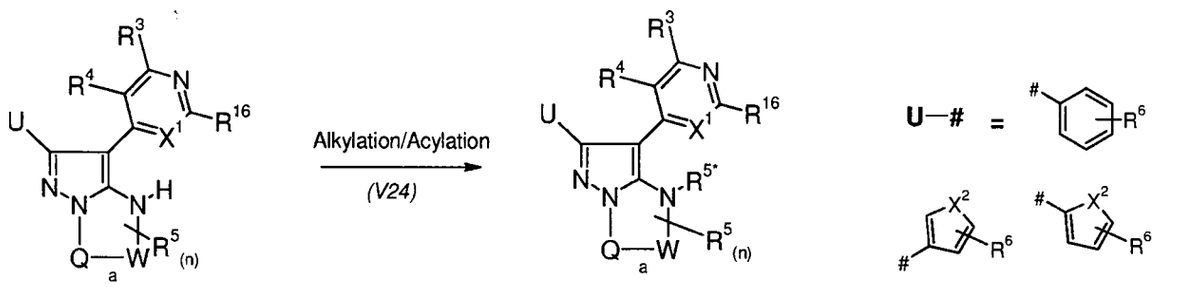
In addition, the intermediates of the general formula **[XLII]** can also be produced by process I (Scheme 9)

Scheme 9



In addition, the Heterocyclylpyri(mi)dinylpyrazole according to the invention of the formula **[I-u]** and the intermediate of the general formula **[L]** can also be prepared by process J (Scheme 10)

Scheme 10

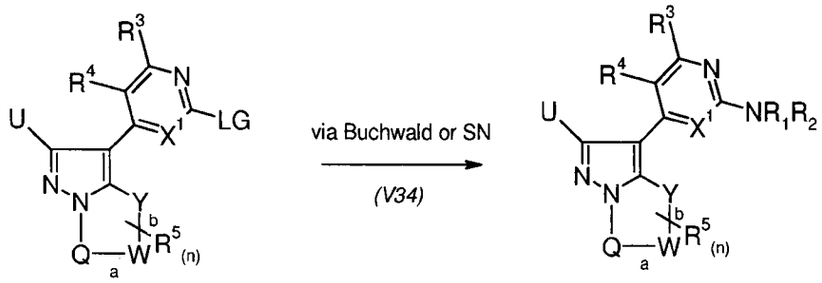


[I-t] $R^{16a} = NR^1R^2$
[L] R^{16e} = H, Hal, SR
R^{5*} can be identical or different to R^5

[I-u] $R^{16a} = NR^1R^2$
[LI] R^{16e} = H, Hal, SR

In addition, the Heterocyclylpyri(mi)dinylpyrazole according to the invention of the formula **[I-v]** can also be prepared by process K (Scheme 11).

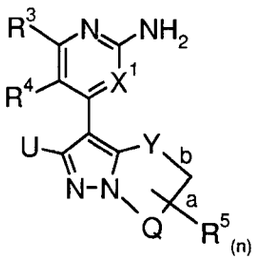
Scheme 11



[LII] [I-v]

LG = halogen, SMe

Compounds of the formula **[II]**



[II]

wherein the symbols Y, Q, X^1, R^3, R^4 and R^5 have the aforesaid general, preferred, particularly preferred and very particularly preferred meanings, and salts thereof, are novel.

For example the compounds of formula **[II]** listed in the following table are novel:

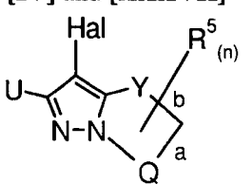
No.	Name	U	R^5	X^1	Y	Q	b	LogP (pH 2.3)[1]	$[M+H]^+$ Peak[2]
[II-1]	4-(2-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl)pyridin-2-amine	Phenyl	H	CH	O	CH_2-CH_2-	single	0.87	293.1
[II-2]	4-[2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-amine	4-Fluorophenyl	H	CH	O	CH_2-CH_2-	single	0.95	311.1
[II-3]	4-[2-(2,4-difluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-amine	2,4-Difluorophenyl	H	CH	O	CH_2-CH_2-	single	1.01	329.1
[II-a-1]	4-(2-phenylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-	Phenyl	H	CH	N	CH=CH	double	0.98	288.0

No.	Name	U	R^5	X^1	Y	Q	b	LogP (pH 2.3)[1]	$[M+H]^+$ Peak[2]
	yl)pyridin-2-amine								
[II-b-1]	4-(2-Phenyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)pyridin-2-amine	Phenyl	H	CH	N	CH_2-CH_2	single	1.05	292.2
[II-4]	4-[7-(4-fluorophenyl)-3,3-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrazolo[5,1-b][1,3,5]oxazasilin-8-yl]pyridin-2-amine	4-Fluorophenyl	Me	CH	O	CH_2-$Si(CH_3)_2$-	single	1.66	355.0

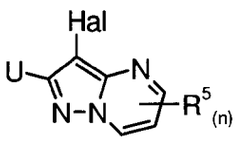
R^3,R^4 = H

"a" is a single bond

Compounds of the formula **[IV]** and **[XXXVII]**



[IV]



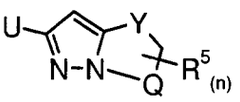
[XXXVII]

wherein the symbols Y, Q, R^5 have the aforesaid general, preferred, particularly preferred and very particularly preferred meanings, and salts thereof, are novel..

For example the compounds of formula **[IV]** and **[XXXVII]** listed in the following table are novel:

No.	Name	U	Hal	R5	Y	Q	a	b	LogP (pH 2.3)[1]	$[M+H]^+$ Peak[2]
[IV-1]	3-bromo-2-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazine	Phenyl	Br	H	O	$-CH_2-CH_2-$	single	single	2.66	281.0
[IV-2]	3-bromo-2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazine	4-Fluorophenyl	Br	H	O	$-CH_2-CH_2-$	single	single	2.86	299.0
[IV-3]	3-bromo-2-(2,4-difluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazine	2,4-Difluorophenyl	Br	H	O	$-CH_2-CH_2-$	single	single	2.70	317.0
[IV-4]	7-bromo-6-(4-fluorophenyl)-2,3-dihydropyrazolo[5,1-b][1,3]oxazole	4-Fluorophenyl	Br	H	O	$-CH_2-$	single	single	2.69	285.0
[IV-5]	8-bromo-7-(4-fluorophenyl)-3,3-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrazolo[5,1-b][1,3,5]oxazasiline	4-Fluorophenyl	Br	Me	O	$-CH_2-SiMe_2-$	single	single	3.83	341.0
[IV-6]	3-bromo-2-(4-fluorophenyl)-7-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazine	4-Fluorophenyl	Br	Me	O	$-CH(Me)-CH_2-$	single	single	3.36	312.9
[XXXVII-1]	3-bromo-2-phenylpyrazolo[1,5-a]pyrimidine	Phenyl	Br	H	N	$-CH=CH-$	single	double	2.63	274.0
[XXXVII-2]	3-Bromo-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidine	4-Fluorophenyl	Br	H	N	$-CH=CH-$	single	double	2.80	292.0

Compounds of the formula **[VI]**



[VI]

wherein the symbols Y, Q, R^5 have the aforesaid general, preferred, particularly preferred and very particularly preferred meanings, and salts thereof, are novel.

For example the compounds of formula **[VI]** listed in the following table are novel:

No.	Name	U	Y	Q	R^5	LogP (pH 2.3)[1]	$[M+H]^+$ Peak[2]
[VI-1]	2-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazine	Phenyl	O	CH_2-CH_2-	H	2.04	201.1
[VI-2]	2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazine	4-Fluorophenyl	O	CH_2-CH_2-	H	2.18	219.2
[VI-3]	2-(2,4-difluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazine	2,4-Difluorophenyl	O	CH_2-CH_2-	H	2.38	237.1
[VI-4]	2-(4-fluorophenyl)-7-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazine	4-Fluorophenyl	O	-CH(Me)-CH_2-	Me	2.65	233.1
[VI-5]	7-(4-fluorophenyl)-3,3-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrazolo[5,1-b][1,3,5]oxazasiline	4-Fluorophenyl	O	-CH_2-$SiMe_2$-	Me	3.11	363.1
[VI-6]	6-(4-fluorophenyl)-2,3-dihydropyrazolo[5,1-b][1,3]thiazole	4-Fluorophenyl	S	-CH_2-	H	2.53	221.0

[1] In the determination of the logP values, the methods described below were used.

[2] The mass stated is the peak of the isotope pattern of the $[M+H]^+$ ion with the highest intensity; if the $[M-H]^-$ ion was detected, the mass value is marked with a 2.

The production of the compounds with the general formula **[I]** by process A can be effected as follows:

A compound with the general formula **[VII]** is halogenated and a compound of the formula **[V]** is

obtained. This is converted to a compound of the type **[IV]** by reaction with substrates of the type **[VIII]**. Alternatively, a compound with the general formula **[VII]** is converted into a compound of the type **[VI]** by reaction with substrates of the type **[VIII]**. Compounds of the formula **[VI]** can be halogenated whereas compounds of the type **[IV]** are obtained. The compounds of the general formula **[IV]** can be reacted with substrates of the formula **[IX-a]** in a C-C coupling, whereby compounds of the formula **[I]** or compounds of the formula **[XII]** are obtained (Scheme 1).

Alternatively, the pyrazole compounds of the general formula **[IV]** can be converted into compounds of the type **[III]** by reaction with a boronic acid ester. These can be converted into compounds of the formula **[I]** by reaction with a substrate of the formula **[X-a]** in a C-C coupling reaction (Scheme 1).

Alternatively, compounds of the type **[IV]** can be converted into compounds of the formula **[II]** by reaction with a substrate of the formula **[IX-b]** in a C-C coupling reaction and subsequent deprotection. These compounds are likewise converted into the compounds of the type **[I-a]** by reaction with substrates of the formula **[XI]**.

Furthermore, compounds of the type **[III]** can be converted into compounds of the formula **[II]** by reaction with a substrate of the formula **[X-b]** in a C-C coupling reaction and subsequent deprotection (scheme 1).

The synthesis of the intermediates with the general formula **[VII]** and **[VII-a]** by process B can be effected as follows:

Compounds of the general formula **[XIII]** and converted into structures of the formula **[XIV]** by known methods. The 1,3-diketo compounds or Thioketoesters of the structure **[XIV]** can be converted with hydrazine into structures of the formula **[VII]**. Alternatively, structures of the formula **[XV]** can be converted into Dithietans of the formula **[XVI]**. By the reaction of compounds of the structure **[XVI]** with hydrazine the mercaptopyrazoles of the structure **[VII-a]** are obtained. (scheme 2).

Furthermore, structures of the general formula **[VII-a]** can be obtained from thioketoesters of the general formula **[XVIII]** by reaction with hydrazines. The Intermediates of the general formula **[XVIII]** can be formed by Lewis acid cleavage of dithioketals of the general formula **[XVII]** (scheme 2).

The production of the compounds with the general formula **[I-b]** to **[I-f]** by process C can be effected as follows:

A compound with the general formula **[XIX]** is transformed to a dithioketal of the general formula **[XX]** by the reaction with carbon disulfide in the presence of a dihalomethane derivative. The latter is condensed with hydrazine to give a pyrazole derivative of formula **[XXI]**.

Furthermore, a substrate of the formula **[XXI]** is reacted with a vicinal di-halo derivative of the general

formula **[XXIII]** to form compounds of formula **[I-b]** whereby mixtures of pyrazole regioisomers can be formed. These can be separated into the individual regioisomers by common processes e.g. chromatographic processes. Compounds of the formula **[I-b]** can be oxidised to the corresponding sulfoxides of formula **[1-e]** which may undergo Pummerer rearrengement following elimination, furnishing respectively a compound of formula **[1-f]**. (scheme 3)

Alternatively, a substrate of the formula **[XXI]** can be reacted with an alpha-haloketo derivative **[XXII]** to furnish compounds of the formula **[1-c]**. The latter can then be dehydrated to yield compounds of the formula **[1-f]**.

Furthermore, compounds of the general formula **[XXI]** can be reacted with a suitable terminal alkyl dihalide of formula **[VIII]** to form a compound of formula **[I-d]**, wherein Q is $(CH_2)_n$ and n is as defined above. (scheme 3)

The synthesis of compounds of the formula **[I-g]** and intermediates with the general formula **[II]** by process D can be effected as follows:

A pyridine compound of the formula **[XII-a]** is converted into the N-oxide of the formula **[XXIV]**. The reaction of the latter with a suitable electrophilic species such as tosyl anhydride in the presence or followed by treatment with a suitable nucleophile such as a primary amine (NH_2R^{17}) amine yields a compound of formula **[XXV]**. Furthermore, the aminopyridine of the formula **[XXV]** (in which R^{17} represents a cleavable protecting group such as tert butyl or benzyl) can be converted into the free aminopyridine of the formula **[II]** by treatment with acid or under reductive conditions.

Alternatively, a compound of the formula **[XXIV]** can be converted into the acylaminopyridine of formula **[I-g]** by reaction of the N-oxide with an acylisocyanate, in-situ generated from the carboxamide **[XXVI]** and oxalyl chloride. (scheme 4)

The synthesis of compounds of the formula **[I-h]** by process D can be effected by the reaction of compounds of the formula **[1-g]** with acid halides or carbamoyl halides of the formula **[XI]**. (scheme 5)

The synthesis of intermediates of the formula **[VI]** by process F can be effected as follows:

Compounds of the formula **[XIV]** are reacted with hydroxyalkyl hydrazines to yield pyrazoles of the general formula **[XXVII]**. The latter are converted into the intermediates of the formula **[VI]** by in-situ conversion of the hydroxy group into a leaving group and cyclisation (scheme 6)

The production of the compounds with the general formula **[I-i]** to **[I-n]** by process G can be effected as follows:

A compound with the general formula **[XXXV]** is halogenated and a compound of the formula

[XXXVI] is obtained. This is converted to a compound of the type **[XXXVII]** by reaction with a substituted 1,1,3,3-tetraalkoxypropane or propan-1,3-dione. Alternatively, a compound with the general formula **[XXXV]** is converted into a compound of the type **[XXXVIII]** by reaction with a substituted 1,1,3,3-tetraalkoxypropane or propan-1,3-dione. Compounds of the formula **[XXXVIII]** can be halogenated whereas compounds of the type **[XXXVII]** are obtained. The compounds of the general formula **[XXXVII]** can be reacted with substrates of the formula **[IX-a]** in a C-C coupling, whereby compounds of the formula **[I-i]** or compounds of the formula **[XXXIX]** are obtained. Reduction of these compounds affords the corresponding tetrahydropyrazolopyrimidine of the formula **[I-j]** and **[XL].** These compounds are converted respectively to compounds of the type **[I-k]** and **[XLI]** by alkylation, acylation or reaction with sulfonyl chloride, carbamoyl chloride or isocyanate (Scheme 7).

Alternatively, compounds of the type **[XXXVII]** can be converted into compounds of the formula **[II-a]** by reaction with a substrate of the formula **[IX-b]** in a C-C coupling reaction and subsequent deprotection. These compounds are likewise converted into the compounds of the type **[I-l]** by reaction with substrates of the formula **[XI]**. Further reduction of this compound affords the tetrahydropyrazolopyrimidine of the formula **[I-m]** (Scheme 7).

Furthermore, compounds of the type **[II-a]** can be converted into compounds of the formula **[II-b]** by reduction. These compounds are then converted into compounds of the type **[I-n]** by reaction with substrates of the formula **[XI]** (Scheme 7).

The production of the compounds with the general formula **[I-o]** to **[I-s]** by process H can be effected as follows:

A compound of formula **[XLII]** is reacted with a vicinal di-halo derivative of the general formula **[VIII]** to form compounds of formula **[I-o]** whereby mixtures of pyrazole regioisomers can be formed. These can be separated into the individual regioisomers by common processes e.g. chromatographic processes (scheme 8).

Alternatively, a substrate of the formula **[XLII]** can be reacted with a 1,1,3,3-tetraalkoxypropane or propan-1,3-dione derivative to furnish compounds of the formula **[1-p]**.

In addition, a substrate of the formula **[XLII]** can be reacted with an alpha-haloketal derivative of the formula **[XLIII]** and further cyclised after deprotection of the aldehyde or ketone to yield compounds of the formula **[1-q]**.

Furthermore, compounds of the general formula **[XLII]** can be reacted with a suitable haloester of formula **[XLIV]** to form a compound of formula **[I-r]**. The latter can then be reduced to yield compounds of the formula **[1-s]** (scheme 8).

The production of intermediates with the general formula **[XLII]** by process I can be effected as follows:

A compound with the general formula **[XIX]** is halogenated and a compound of the formula **[XLVI]** is obtained. The latter is condensed with a substrate of the formula **[XLV]** to give a pyrazole derivative of formula **[XLII]** (scheme 8).

Alternatively, a compound with the general formula **[XIX]** is converted to an isoxazole derivative of formula **[XLVII]** by the reaction with dimethylformamide dimethylacetal and subsequent condensation with hydroxylamine.The latter is converted to the alpha-cyanoketone which is then condensed with hydrazine to give a pyrazole derivative of formula **[XLVIII]**. The latter can be alkylated by a reductive amination to afford the pyrazole of general formula **[XLII]** (scheme 9).

The production of the compounds with the general formula **[I-u]** by process J can be effected as follows:

A compound with the general formula **[I-t]** with Y = NH can be subjected to alkylation, acylation or reaction with sulfonyl chloride, carbamoyl chloride or isocyanate to afford compounds of the type **[I-u]** where Y = N-R^5 (Scheme 10).

Likewise a compound with the general formula **[L]** can be converted into a compounds of the type **[LI]** (Scheme 10).

The compound of formula **[LII]** where LG is a leaving group can be submitted to nucleophilic substitution or Buchwald coupling to give the amino derivative of formula **[I-v]** (Scheme 11).

Step (V1)

One possibility for the synthesis of compounds of the formula **[VI]** is shown in Scheme 1.

Compounds of the formula **[VI]** can be synthesized analogously to procedures described in the literature (*Tetrahedron* **1998**, 54, 9393-9400 and *J. Org. Chem.* **2004**, 69 (21), 7058–7065), by reaction of compounds of the type **[VII]** with a substrate of the general formula **[VIII]** (wherein Z^1 and Z^2 represent leaving groups, such as for example Cl, Br, I, -OTos, -OMs or the like), if necessary in the presence of a solvent and an acid scavenger/base.

Likewise, these synthesis methods can also be used for the conversion of the halogenated pyrazoles of the formula **[V]** into compounds of the formula **[IV]**.

Moreover, these synthesis methods can also be used for the conversion of the mercaptopyrazoles of the formula **[XXI]** into compounds of the formula **[I-d]** and **[I-b]**.

Likewise, these synthesis methods can also be used for the conversion of the aminopyrazoles of the formula **[XLII]** into compounds of the formula **[I-o]** as shown in scheme 8

Compounds of the type **[VII]**, can be produced e.g. by known literature methods (EP1119567, J. Chem. Res. Miniprint; 1996, 3, 785-794 and EP1206474) from commercial ß-ketoesters or ketothioesters by reaction with hydrazine hydrate.

The compounds of the formula **[VIII]** and **[XXIII]** required for the reaction are commercially available or can be produced by literature methods (R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd Edition, **1999**, Wiley-VCH, p. 690 ff. and literature cited therein)

One method for the production of suitable compounds of the formula **[VIII]** and **[XXIII]** is for example the reaction of alcohols with methanesulphonyl chloride and triethylamine (*Org. Lett.* **2008**, 10, 4425-4428) or by Appel reaction with triphenylphosphine and CCl_4 (e.g. described in *Tetrahedron* **2008**, 64, 7247-7251).

Depending on the chemical structure of the substrates of the general formula **[VIII]** and **[XXIII]**, certain preferred combinations in the selection of a suitable solvent and a suitable base can be found.

In the case of an alkylation reaction with substrates of the formula **[VIII]** and **[XXIII]** all usual solvents inert under the reaction conditions, such as for example cyclic and acyclic ethers (e.g. diethyl ether, tetrahydrofuran, dioxan), aromatic hydrocarbons (e.g. benzene, toluene, xylene), halogenated hydrocarbons (e.g. dichloromethane, chloroform, carbon tetrachloride), halogenated aromatic hydrocarbons (e.g. chlorobenzene, dichlorobenzene), nitriles (e.g. acetonitrile), carboxylic acid esters (e.g. ethyl acetate), amides (e.g. N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide), dimethyl sulphoxide or 1,3-dimethyl-2-imidazolinone, can be used or the reaction can be effected in mixtures of two or more of these solvents. The preferred solvents are dimethylformamide and acetonitrile.

Bases which can be used for this reaction are for example lithium hexamethyldisilazide (LiHMDS), potassium carbonate, caesium carbonate and sodium hydride. The preferred base is sodium hydride. As a rule at least 1 equivalent of base is used.

The reaction is normally effected at temperatures of 0°C – 100°C and preferably at 20°C – 30°C, but it can also be effected at the reflux temperature of the reaction mixture. The reaction time varies depending on the scale of the reaction and the reaction temperature, but generally lies between a few minutes and 48 hours.

After completion of the reaction, the compounds **[VI]**, **[IV]**, **[I-d]** or **[I-b]** are separated from the reaction mixture by one of the usual separation techniques. Depending on the nature of the substrate of the formula **[VIII]** and **[XXIII]** used and the reaction conditions, the compounds of the formula **[VI]**

and **[IV]**, can be obtained as pure regioisomers or as a mixture of both possible regioisomers (wherein the group Q is attached to the 4-C atom of the pyrazole rather than the nitrogen atom). In the event that mixtures of regioisomers are obtained, these can be purified by physical methods (such as for example crystallization or chromatography methods) or can optionally also be used in the next step without prior purification.

Step (V2)

One possibility for the synthesis of compounds of the formula **[V]** is shown in Scheme 1.

The halogenated pyrazoles of the formula **[V]** can be produced by literature methods. One method for the production of suitable halogenated pyrazoles is for example the bromination of corresponding pyrazoles **[VII]** (e.g. described in *Heterocycles* **1984**, *22*, 11, 2523-2527 and WO 2010/68242) by reaction with bromine in halogenated solvents (dichloromethane or chloroform). The reaction can be performed at temperatures between room temperature and refluxing temperature of the solvent.

In analogy, intermediates of the formula **[VI]** can be converted into compounds of the formula **[IV]**.

Moreover, these synthesis methods can also be used for the conversion of the pyrazoles of the formula **[XXXV]** into compounds of the formula **[XXXVI]** as shown in scheme 7.

Likewise, these synthesis methods can also be used for the conversion of the pyrazolopyrimidines of the formula **[XXXVIII]** into compounds of the formula **[XXXVII]** as shown in scheme 7.

Step (V3)

One possibility for the synthesis of compounds of the formula **[III]** is shown in Scheme 1.

Compounds of the formula **[III]** can be produced by described methods e.g. via reaction of the halopyrazoles **[IV]** with boronic acid esters such as for example bispinacolatodiboron (4,4,4',4',5,5,5',5'-octamethyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolane) in the presence of a catalyst such as for example 1,1'-bis(diphenyl-phosphino)ferrocene-palladium(II) dichloride in the presence of a base and a suitable solvent (see US 0,018,156 A, WO 2007/024843 or EP-A 1 382 603).

As the solvent, all common solvents inert under the reaction conditions, such as for example sulphoxides (e.g. dimethyl sulphoxide), cyclic ethers (e.g. dioxan) and amides (e.g. N,N-dimethylformamide) can be used and the reaction can be effected in mixtures of two or more of these solvents. The preferred solvents are dimethyl sulphoxide and dioxan.

The reaction will normally be effected at temperatures of 80°C – 120°C, and the preferred reaction temperature is about 85°C – 90°C. The reaction time varies depending on the scale of the reaction and

the reaction temperature, but generally lies between one hour and 16 hours.

Other synthetic methods described in the literature can likewise be used for the production of the compounds of the formula **[III]**. For example compounds of the formula **[III]** can be produced by metallation of the halogenated pyrazoles **[IV]** with bases such as for example n-butyllithium and reaction with boronic acid esters such as for example trimethyl borate and subsequent reaction of the pyrazole-boronic acid obtained with pinacol (see e.g. *J. Het. Chem.* **2004**, 41, 931-940 or EP-A 1 382 603 and WO 2007/16392).

Step (V4)

A possibility for the synthesis of compounds of the formula **[I]** and **[XII]** is shown in Scheme 1.

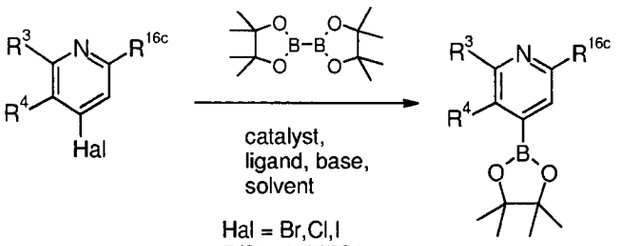
Compounds of the formula **[I]** can be produced for example by coupling of the halogenated pyrazoles **[IV]** with metallated heterocycles of the formula **[IX-a]** (wherein Met^1 stands for a borate ester or boronic acid such as for example $B(OiPr)_3$, $B(OH)_2$) in the presence of a catalyst, a base, if necessary a ligand and a suitable solvent at suitable temperatures by known literature procedures (*Top. Curr. Chem.* **2002**, 219, 11; *Organomet. Chem.* **1999**, 28, 147 and literature cited therein, **2005**, 7, 21, 4753-4756). (Scheme 1)

In analogy, the synthesis of the pyrazoles **[II]** from the compounds of the type **[IV]** described in Scheme 1 can be effected with this process.

Compounds of the formula **[I]** can also be produced for example by coupling of the halopyrazoles **[IV]** with metallated heterocycles of the formula **[IX-a]** (wherein Met^1 stands for a tin-compound such as for example $Sn(n\text{-}Bu)_3$) in the presence of a catalyst, if necessary an inorganic or organic halide salt, if necessary a ligand and a suitable solvent at suitable temperatures by known literature procedures (see *Synthesis* **1992**, 803-815).

Compounds of the formula **[IX-a1]** (wherein X^1 stands for C-H) are commercially available or can be produced by literature procedures. One method for the production of suitable haloheterocycles **[IX-a1]** is the reaction of haloheterocycles of the formula **[XXVIII]** with bispinacolatodiboron in the presence of a catalyst (such as for example $Pd(OAc)_2$ or $PdCl_2(dppf)$), if necessary a ligand (such as for example 1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)-4,5-dihydroimidazolium chloride), a base (such as for example potassium acetate or sodium acetate) and a solvent (such as for example tetrahydrofuran or dimethyl sulphoxide) by methods described in the literature (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 5, 1277-1281 and WO 2011/042389) (Scheme 12).

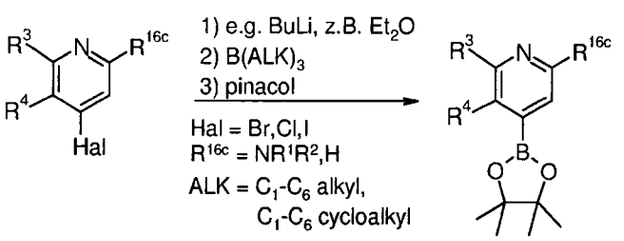
Scheme 12



[XXVIII] **[IX-a1]**

Alternatively, compounds of the formula **[IX-a1]** (wherein X^1 stands for C-H) can also be prepared by other known literature methods. One method for the production of suitable heterocycles **[IX-a1]** is the metallation of the halopyridine **[XXVIII]** with a base (such as for example n-butyllithium) in a solvent (such as for example diethyl ether or tetrahydrofuran) and subsequent reaction with a boronic acid ester (such as for example $B(i\text{-}PrO)_3$ or $B(OMe)_3$) and pinacol by known literature methods (*Synthesis* **2004**, 4, 469-483 and literature described therein) (Scheme 13).

Scheme 13

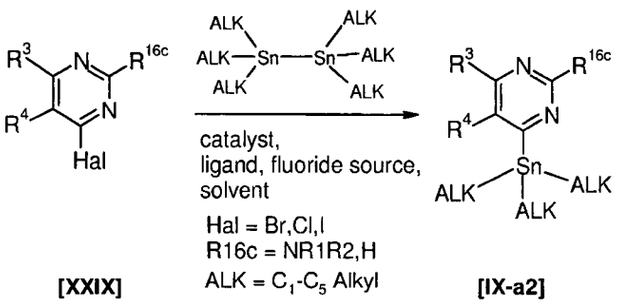


[XXVIII] **[IX-a1]**

In analogy, compounds of the type **[IX-b]** can be synthetised according to literature described methods (WO 2011/042389) by reaction of the respective haloheterocycle precursor (replacement of Met^2 by Cl, Br, I in **[IX-b]**) with bispinacolatodiboron in the presence of a catalyst.

Compounds of the formula **[IX-a2]** (wherein X^1 stands for N) are commercially available or can be produced by literature procedures. One method for the production of suitable haloheterocycles **[IX-a2]** is the reaction of haloheterocycles of the formula **[XXIX]** with hexaalkylditin compounds (such as for example 1,1,1,2,2,2-hexabutylditin) in the presence of a catalyst (such as for example bis(triphenylphosphine)palladium(II) acetate), if necessary a fluoride ion source (such as for example tetrabutylammonium fluoride) and a solvent (such as for example tetrahydrofuran or diethyl ether) by methods described in the literature (WO 2003/095455 or WO 2007/104538) (Scheme 14).

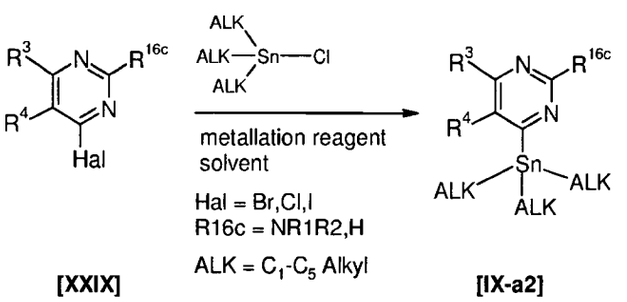
Scheme 14



[XXIX] [IX-a2]

Alternatively, compounds of the formula **[IX-a2]** (wherein X^1 stands for N) can also be prepared by other known literature methods. One method for the production of suitable haloheterocycles **[IX-a2]** is the metallation of the halopyridine **[XXIX]** using a metallation reagent (an alkyllithium compound such as for example n-butyllithium or a Grignard reagent such as for example isopropylmagnesium chloride) in a solvent (such as for example diethyl ether or tetrahydrofuran) and subsequent reaction with a trialkyltin halogen compound (such as for example Bu_3SnCl) by known literature methods (WO 2008/008747 or *Tetrahedron* **1994**, 275-284 and literature described therein) (Scheme 15).

Scheme 15



[XXIX] [IX-a2]

Compounds of the formula **[XXVIII]** and **[XXIX]** are commercially available or can be prepared for example by acylation of corresponding amine (in the case R^{16} = $-NH_2$) by known literature methods (e.g. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 543-548). Another method for the preparation of the compounds of the type **[XXVIII]** and **[XXIX]** consists in the halogenation of the corresponding hydroxyheterocycles analogously to the halogenation methods stated for the synthesis of the compounds **[X-a1]** and **[X-b2]**.

In the coupling of the halopyrazoles **[IV]** with metallated heterocycles of the formula **[IX-a]** (wherein Met stands for a borate ester or boronic acid such as for example $B(OiPr)_3$ or $B(OH)_2$), the selection of solvent, base, temperature, catalysts and added ligands if necessary can vary depending on the borate ester substrate used and comprises the possible variations described under step **(V5)** for the C-C coupling of compound of the formula **[III]** with substrates of the formula **[X-a]**.

In the coupling of the halopyrazoles **[IV]** with metallated heterocycles of the formula **[IX-a]** (wherein Met^1 stands for an alkyltin bearing group such as for example $Sn(Bu)_3$), the selection of a catalyst, if necessary an inorganic or organic halide salt, if necessary a ligand and a suitable solvent at suitable temperatures can vary depending on the alkyltin substrate used.

As the solvent for the reaction of compounds of the formula **[IX-a]**, all usual solvents inert under the reaction conditions, such as for example cyclic and acyclic ethers (diethyl ether, dimethoxymethane, diethylene glycol dimethyl ether, tetrahydrofuran, dioxan, diisopropyl ether, tert-butyl methyl ether), aromatic hydrocarbons (e.g. benzene, toluene, xylene), amides (e.g. dimethylformamide, dimethyl-acetamide, N-methylpyrrolidone) and sulphoxides (e.g. dimethyl sulphoxide) can be used or the reaction can be performed in mixtures of two or more of these solvents. The preferred solvent is dimethylformamide.

Halide salts for the reaction of compounds of the formula **[IX-a]** which are preferably used in the process according to the invention are for example copper halides (e.g. CuBr or CuI), caesium halides (CsF) and tetraalkylammonium halides (TBAF).

The halide salts are preferably used in the process according to the invention in a proportion of 1 to 400 mol.%, based on the organic tin compound. However, mixtures of the halide salts can also be used in proportions of 1-400 mol.%. The addition of a mixture of copper iodide and caesium fluoride in proportions of 1- 200 mol.% is particularly preferable.

As catalysts for the reaction of compounds of the formula **[IX-a]** with halogenated pyrazoles of the formula **[IV]** the same catalysts can be used as are described below for the production of the compounds of the formula **[I],** by reaction of the compounds of the formula **[III]** and **[X-a]** described for step V5.

The quantity of catalyst, based on the heteroaromatics **[IX-a]** bearing the leaving group Met^1, is preferably 0.001 to 0.5 mol.% and particularly preferably 0.01 to 0.2 mol.%.

The catalyst can contain phosphorus-containing or arsenic-containing ligands or phosphorus-containing or arsenic-containing ligands can be added separately to the reaction mixture. As phosphorus-containing ligands, preferably tri-n-alkylphosphanes, triarylphosphanes, dialkylaryl-phosphanes, alkyldiarylphosphanes and/or heteroarylphosphanes, such as tripyridylphosphane and trifurylphosphane, wherein the three substituents on the phosphorus can be the same or different, can be chiral or achiral and wherein one or more substituents can link the phosphorus groups of several phosphanes, wherein one part of this linkage can also be a metal atom, are suitable. Particularly preferable are phosphanes such as triphenylphosphane, tri-tert-butylphosphane and tricyclohexyl-phosphane. As arsenic-containing ligands, for example tri-n-alkylarsanes and triarylarsanes, wherein the three substituents on the arsenic can be the same or different, are suitable.

The total concentration of ligands, based on the heteroaromatics **[IX-a]** bearing the leaving group Met^1, is preferably up to 1 mol.%, particularly preferably 0.01 to 0.5 mol.%.

To effect the process according to the invention, advantageously the educts, the solvent, the base, the

halide salt, the catalyst and if necessary the ligand are thoroughly mixed and reacted preferably at a temperature of 0°C– 200°C, particularly preferably at 60-150°C. The reaction time varies depending on the scale of the reaction and the reaction temperature, but generally lies between a few minutes and 48 hours. Other than as a one-pot reaction, the reaction can also be run such that the various reactants are metered in a controlled manner in the course of the reaction, whereby different metering variants are possible.

The processes according to the invention are in general performed under normal pressure. However it is also possible to operate under increased or reduced pressure. The reaction is in general performed using a blanket gas such as for example argon or nitrogen.

The molar reactant ratio of the halopyrazole **[IV]** to the organotin compound **[IX-a2]** is preferably 0.9 to 2.

After completion of the reaction, the catalyst arising as a solid is removed by filtration, the crude product freed from the solvent or solvents and then purified by methods known to those skilled in the art and appropriate for the particular product, e.g. by recrystallization, distillation, sublimation, zone melting, melt crystallization or chromatography.

Likewise, these synthesis methods can also be used for the conversion of the halopyrazolopyrimidines of the formula **[XXXVII]** into compounds of the formula **[I-i]** and **[XXXIX]** as shown in scheme 7.

Moreover, these synthesis methods can also be used for the conversion of the halopyrazolopyrimidines of the formula **[XXXVII]** into compounds of the formula **[II-a]** as shown in scheme 7.

Step (V5)

One possibility for the synthesis of compounds of the formula **[I]** and for the synthesis of compounds of the formula **[XII]** is shown in Scheme 1.

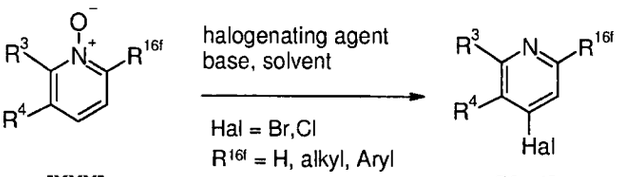
Compounds of the formula **[I]** can be produced for example by coupling of the pyrazoleboronic acids **[III]** with heterocycles of the formula **[X-a]** (wherein Z^2 represents a leaving group such as for example Cl or Br) in the presence of a catalyst, a base and a suitable solvent at suitable temperatures by known literature procedures (*Top. Curr. Chem.* **2002**, 219, 11; *Organomet. Chem.* **1999**, 28, 147 and literature cited therein).

In a similar manner, compounds of the formula **[XII]** can be produced by coupling of the pyrazoleboronic acids **[III]** with heterocycles of the formula **[X-a]**.

Compounds of the formula **[X-a]** (wherein X^1 stands for C-H) are commercially available or can be produced by literature procedures (Scheme 16). One method for the production of suitable

haloheterocycles **[X-a1]** is the reaction of the pyridine N-oxides with halogenating agents (e.g. PCl_3, $POCl_3$, $SOCl_2$ or methanesulphonyl chloride) (see *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 7, 1934-1937).

Scheme 16

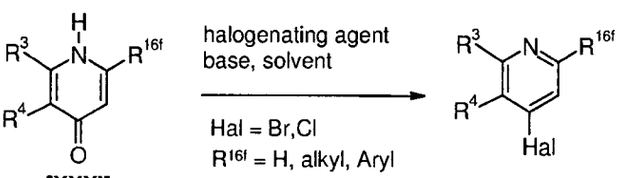


[XXX] **[X-a1]**

The pyridine N-oxides **[XXX]** are known or can be produced by oxidation of the corresponding pyridines (e.g. with H_2O_2, H_2O_2 + methyltrioxorhenium, m-chloroperoxybenzoic acid, dimethyl-dioxirane or H_2O_2 + manganese tetrakis(2,6-dichlorophenyl)porphyrin) by procedures described in the literature (*ARKIVOC* **2001** (i) 242-268 and references contained therein).

A further method for the production of suitable haloheterocycles **[X-a1]** is the reaction of the 4-hydroxypyridine compounds **[XXXI]** with halogenating agents (e.g. PCl_3, $POCl_3$) by known literature procedures (*Pol. J. Chem.* **1981**, 55, 4, 925 - 929) (Scheme 17).

Scheme 17

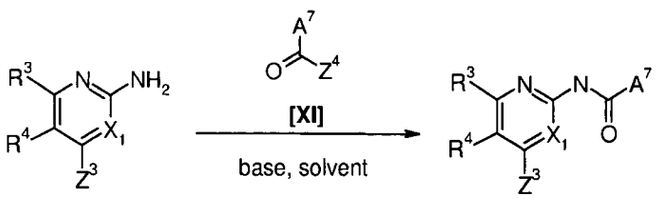


[XXXI] **[X-a1]**

The hydroxypyridines **[XXXI]** are known.

Alternatively, compounds of the formula **[X-a]** (wherein X^1 stands for C-H) are commercially available or can be produced by literature methods (Scheme 18). One method for the production of suitable haloheterocycles **[X-a-2]** is the reaction of aminoheterocycles of the formula **[XXXII]** with acid chlorides in the presence of a base and a solvent (*Synth. Commun.* **1997**, 27, 5, 861-870).

Scheme 18



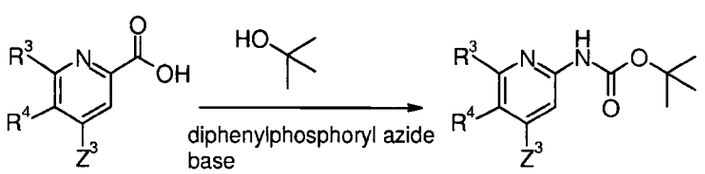
[XXXII] [X-a-2]

The aminoheterocycles **[XXXII]** (wherein X^1 stands for C-H) are known or can be produced by removal of the N–BOC protective group from compounds of the formula **[X-b-1]** by procedures described in the literature (*Aust. J. Chem.* **1982**, 35, 10, 2025-2034 and references contained therein).

The aminoheterocycles **[XXXII]** (wherein X^1 stands for N) are known or can be produced by halogenation of the hydroxy compounds (Z^3= -OH) by procedures described in the literature (e.g. after *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 14, 4409-4424).

Compounds of the formula **[X-b]** (wherein X^1 stands for C-H) are commercially available or can be produced by literature methods (Scheme 19). One method for the production of suitable N-Boc-haloheterocycles **[X-b-1]** is the reaction of suitable acids (e.g. 4-bromo-picolinic acid) **[XXXIII]** with diphenylphosphoryl azide and tert-butanol (*Aust. J. Chem.* **1982**, 35, 2025-2034, *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 15, 2761-2768 or US 5,112,837 A).

Scheme 19

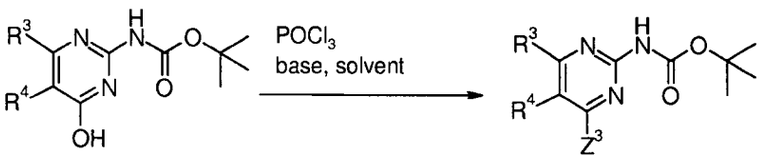


[XXXIII] [X-b-1]

The carboxylic acids **[XXXIII]** are known or can be produced from commercially available precursors by procedures described in the literature (see e.g. EP-A 1 650 194), for example from the commercially available pyridine-2-carboxylic acid by reaction with thionyl chloride in dimethylformamide. Alternatively, compounds of the general formula **[XXXIII]** can also be produced by oxidation of commercially available 4-halo-2-methyl-pyridine derivatives by known literature procedures (*Aust. J. Chem.* **1982**, 35, 2025-2034).

Compounds of the formula **[X-b]** (wherein X^1 stands for N) are commercially available or can be produced by literature methods (Scheme 20). One method for the production of suitable N-Boc-haloheterocycles **[X-b-2]** is the chlorination of the hydroxy compounds (e.g. (4-hydroxy-pyrimidin-2-yl)carbamate) with phosphorus oxychloride (*Chem. Pharm. Bull.* **2003**, 51, 8, 975-977).

Scheme 20



[XXXIV] **[X-b-2]**

The hydroxy compounds **[XXXIV]** are known or can be produced from commercially available precursors by procedures described in the literature (*Chem. Pharm. Bull.* **2003**, 51, 8, 975-977).

As the solvent for the synthesis of compounds of the formula **[I]** and **[XII]** all usual solvents inert under the reaction conditions, such as for example alcohols (e.g. methanol, ethanol, 1-propanol, 2-propanol, ethylene glycol, 1-butanol, 2-butanol, tert-butanol), cyclic and acyclic ethers (diethyl ether, dimethoxymethane, diethylene glycol dimethyl ether, tetrahydrofuran, dioxan, diisopropyl ether, tert-butyl methyl ether), aromatic hydrocarbons (e.g. benzene, toluene, xylene), hydrocarbons (e.g. hexane, iso-hexane, heptane, cyclohexane), ketones (e.g. acetone, ethyl methyl ketone, iso-butyl methyl ketone), nitriles (e.g. acetonitrile, propionitrile, butyronitrile) and amides (e.g. dimethyl-formamide, dimethylacetamide, N-methylpyrrolidone) and water can be used or the reaction can be effected in mixtures of two or more of these solvents. The preferred solvent is dioxan.

Bases which are preferably used in the process according to the invention are alkali and alkaline earth metal hydroxides, alkali and alkaline earth metal carbonates, alkali metal hydrogen carbonates, alkali and alkaline earth metal acetates, alkali and alkaline earth metal alcoholates, and primary, secondary and tertiary amines. Preferred bases are alkali metal carbonates such as for example caesium carbonate, sodium carbonate and potassium carbonate.

In the process according to the invention, the base is preferably used in a proportion of 100 to 1000 mol.%, based on the aromatic boronic acid. The preferred proportion is 600 to 800 mol.%.

As catalysts, for example palladium metal, palladium compounds and/or nickel compounds can be used. The catalysts can also be applied onto a solid carrier, such as activated charcoal or aluminium oxide. Palladium catalysts wherein the palladium is present in the oxidation state (0) or (II), such as tetrakis(triphenylphosphine)-palladium, bis(triphenylphosphine)palladium dichloride, bis(diphenyl-phosphino)ferrocenepalladium dichloride, palladium ketonates, palladium acetylacetonates (such as for example palladium bisacetylacetonate), nitrilepalladium halides (such as for example bis-(benzonitrile)palladium dichloride, bis(acetonitrile)-palladium dichloride), palladium halides ($PdCl_2$, Na_2PdCl_4, Na_2PdCl_6), allylpalladium halides, palladium biscarboxylates (such as for example palladium-II acetate) and tetrachloropalladic acid are preferred. Particularly preferred catalysts are tetrakis(triphenylphosphine)-palladium, bis(triphenylphosphine)-palladium dichloride and bis-(diphenylphosphino)ferrocenepalladium dichloride. The palladium compound can also be generated in situ, such as for example palladium(II) acetate from palladium(II) chloride and sodium acetate.

The quantity of catalyst, based on the heteroaromatics **[X-a]** and **[X-b]** bearing the leaving group Z^2, is preferably 0.001 to 0.5 mol.% and particularly preferably 0.01 to 0.2 mol.%.

The catalyst can contain phosphorus-containing ligands or phosphorus-containing ligands can be added separately to the reaction mixture. Preferably suitable as phosphorus-containing ligands are tri-n-alkylphosphanes, triarylphosphanes, dialkylarylphosphanes, alkyldiarylphosphanes and/or heteroarylphosphanes, such as tripyridylphosphane and trifurylphosphane, wherein the three substituents on the phosphorus can be the same or different and wherein one or more substituents can link the phosphorus groups of several phosphanes, wherein one part of this linkage can also be a metal atom. Particularly preferable are phosphanes such as triphenylphosphane, tri-tert-butylphosphane and tricyclohexylphosphane.

The total concentration of phosphorus-containing ligands, based on the heteroaromatics **[X-a]** and **[X-b]** bearing the leaving group Z^3 is preferably up to 1 mol.%, particularly preferably 0.01 to 0.5 mol.%.

To effect the process according to the invention, expediently the educts, the solvent, the base, the catalyst and if appropriate the ligand are thoroughly mixed and reacted preferably at a temperature of 0°C – 200°C, particularly preferably at 100-170°C. The reaction time varies depending on the scale of the reaction and the reaction temperature, but generally lies between a few minutes and 48 hours. Other than as a one-pot reaction, the reaction can also be run such that the various reactants are metered in a controlled way in the course of the reaction, different metering variants being possible.

The molar reactant ratio of the heteroaromatic **[X-a]** and **[X-b]** to the organoboron compound **[III]** is preferably 0.9 to 1.5.

The processes according to the invention are generally performed under normal pressure. It is however also possible to operate under increased or reduced pressure. The reaction is generally performed with the use of a blanket gas such as for example argon or nitrogen. After completion of the reaction, the catalyst arising as a solid is removed by filtration, the crude product freed from the solvent or solvents and then purified by methods known to those skilled in the art and appropriate for the particular product, e.g. by recrystallization, distillation, sublimation, zone melting, melt crystallization or chromatography.

Step (V6)

One possibility for the synthesis of compounds of the formula **[I-a]** is shown in Scheme 1.

A compound with the general formula **[I-a]** can be synthesized, analogously to procedures described in the literature (see e.g. WO 2004/052880 and e.g. T.W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, **1999**, John Wiley & Sons, Inc.), by a coupling reaction of a compound with the corresponding general formula **[II]** with a substrate of the general formula **[XI]** (with Z^4 e.g. = Cl, Br, F or -OH) if necessary in the presence of an acid scavenger/base wherein the definitions of the residues R^3,

R^4, R^6, Y, Q and X^1 in the above schemes correspond to the aforesaid definitions.

Acid halides **[XI]** (Z^4 = Cl) or the corresponding carboxylic acids **[XI]** (Z^4 = OH) are commercially available or preparable by processes described in the literature. In addition, a substrate with the general formula **[XI]**, with Z^4 = Cl, can be prepared from the corresponding acid (Z^4 = OH) by chlorination using known literature processes (R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd Edition, **1999**, Wiley-VCH, page 1929 ff. and literature cited therein).

As the solvent, all usual solvents inert under the reaction conditions, such as for example cyclic and acyclic ethers (e.g. diethyl ether, tetrahydrofuran, dioxan), aromatic hydro-carbons (e.g. benzene, toluene, xylene), halogenated hydrocarbons (e.g. dichloromethane, chloroform, carbon tetrachloride), halogenated aromatic hydrocarbons (e.g. chlorobenzene, dichlorobenzene) and nitriles (e.g. acetonitrile) can be used or the reaction can be effected in mixtures of two or more of these solvents. The preferred solvents are tetrahydrofuran and dichloromethane.

At least one equivalent of an acid scavenger / a base (e.g. Hünig base, triethylamine or commercially available polymeric acid scavengers) relative to the starting material of the general formula **[II]** is used. If the starting material is a salt, at least two equivalents of the acid scavenger are needed.

The reaction is normally effected at temperatures of 0°C – 100°C and preferably at 20°C – 30°C, but it can also be effected at the reflux temperature of the reaction mixture. The reaction time varies depending on the scale of the reaction and the reaction temperature, but generally lies between a few minutes and 48 hours.

To effect the process (**V6**) according to the invention for the production of the compounds of the formula **[I-a]** in general 0.2 to 2 mol, preferably 0.5 to 0.9 mol, of amino derivative of the formula **[II]** is used per mol of the carboxylic acid halide of the formula **[XI]**. The workup is effected by evaporation of the volatile components under vacuum and treatment of the crude material with ammoniacal methanol solution (7 molar).

After completion of the reaction, the compounds **[I-a]** are separated from the reaction mixture by one of the usual separation techniques. If necessary, the compounds are purified by recrystallization, distillation or chromatography.

Alternatively, a compound of the formula **[I-a]** can also by synthesized from the corresponding compound of the formula **[II]** with a substrate of the formula **[XI]** with Z^4 = -OH in the presence of a coupling reagent analogously to procedures described in the literature (e.g. *Tetrahedron* **2005**, 61, 10827-10852, and references cited therein).

Suitable coupling reagents are for example peptide coupling reagents (for example, N-(3-dimethyl-

aminopropyl)-N'-ethyl-carbodiimide mixed with 4-dimethylamino-pyridine, N-(3-dimethylamino-propyl)-N'-ethyl-carbodiimide mixed with 1-hydroxy-benzotriazole, bromo-tripyrrolidino-phosphonium hexafluorophosphate, O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate, etc.).

If necessary, a base, such as for example triethylamine or Hünig base can be used in the reaction.

As the solvent, all usual solvents inert under the reaction conditions, such as for example alcohols (e.g. methanol, ethanol, propanol), cyclic and acyclic ethers (e.g. diethyl ether, tetrahydrofuran, dioxan), aromatic hydrocarbons (e.g. benzene, toluene, xylene), halogenated hydrocarbons (e.g. dichloromethane, chloroform, carbon tetrachloride), halogenated aromatic hydrocarbons (e.g. chlorobenzene, dichlorobenzene), nitriles (e.g. acetonitrile) and amides (e.g. N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide) can be used or the reaction can be performed in mixtures of two or more of these solvents. The preferred solvent is dichloromethane.

The reaction is normally performed at temperatures of 0°C – 100°C and preferably at 0°C – 30°C, but it can also be performed at the reflux temperature of the reaction mixture. The reaction time varies depending on the scale of the reaction and the reaction temperature, but generally lies between a few minutes and 48 hours.

After completion of the reaction, the compounds **[I-a]** are separated from the reaction mixture by one of the usual separation techniques. If necessary, the compounds are purified by recrystallization, distillation or chromatography.

Likewise, these synthesis methods can also be used for the conversion of the pyrazolopyrimidines of the formula **[II-a]** into compounds of the formula **[I-l]** as shown in scheme 7.

Moreover, these synthesis methods can also be used for the conversion of the substrates of the formula **[I-j]** and **[XL]** into compounds of the formula **[I-k]** and **[XLI]** respectively, as shown in scheme 7.

Step (V7)

One possibility for the synthesis of compounds of the formula **[XIV]** is shown in Scheme 2.

Compounds of the general formula **[XIV]** (where Z^5 stands for Oalkyl and Y stands for Oxygen) may be obtained, according to known literature methods (US3950381 and US4613610) by reacting a compound of general formula **[XIII]** with a carbonic acid dialkylester such as diethylcarbonate in the presence of a base (e.g. sodium hydride or potassium tert. butanolate). A solvent is used optionally. Typical solvents include alcohols (e.g. ethanol), ethers (e.g. THF), amides (DMF or NMP) and aromatic hydrocarbons (e.g. toluene, benzene), or mixtures of the respective solvents can be applied. The reaction temperature can be varied from room temperature to the boiling point of the reaction mixture. The reaction time

varies depending on the scale of the reaction and the reaction temperature, but is generally between a couple of minutes and 48 hours.

In an analogous manner, the β-oxodithioesters of the general formual **[XIV]** (where Z^5 stands for Salkyl and Y stands for Sulfur) can be obtained, according to known literature methods (*Tetrahedron Letters* **2007**, 48, 8376–8378) by condensation of the ketone **[XIII]** with (S,S)-dimethyl trithiocarbonate.

After the reaction has ended, compounds **[XIV]** are removed from the reaction mixture using one of the customary separation techniques. If required, the compounds are purified by recrystallisation, distillation or chromatography, or they can, if appropriate, also be used for the next step without prior purification.

Compounds of the general formula **[XIII]** are commercially available or can be synthetised according to known synthesis methods (Jerry March *Advanced Organic Chemistry*, 4th edition Wiley, **1991**, page 539ff and ref therein).

Step (V8)

One possibility for the synthesis of compounds of the formula **[VII]** is shown in Scheme 2.

Compounds of the general formula **[VII]** may be obtained, according to known literature methods (EP1119567, *Heterocyclic Communications* **2006**, 12, 3-4, 225 – 228 and *J. Chem. Res.* Miniprint, **1996** , 3, 785 – 794), by reacting a compound of general formula **[XIV]** with hydrazine or a hydrated form thereof. Inert solvent such as cyclic or acyclic ethers (e.g. diethyl ether, tetrahydrofuran, dioxane), alcohols (e.g. methanol or ethanol) can be used. The reaction can be carried out in mixtures of two or more of these solvents. A base e.g. triethylamine may be used if desired. The reaction temperature can be varied from 10°C to 50°C but room temperature is preferred. The reaction time varies depending on the scale of the reaction and the reaction temperature, but is generally between a couple of minutes and 48 hours. The reaction can be performed in a microwave apparatus (e.g. CEM Explorer) at elevated temperature, which may shorten the reaction time. After the reaction has ended, compounds **[VII]** are removed from the reaction mixture using one of the customary separation techniques. If required, the compounds are purified by recrystallisation, distillation or chromatography.

In an analogous manner can compounds of the general formula **[XXVII]** be obtained by reaction of the ketoester or ketothioester **[XIV]** with hydroxyhydrazines, according to known literature methods (*Tetrahedron* **1998**, 54, 32, 9393-9400).

The same procedure can be used for the synthesis of compounds of the general formula **[VII-a]** starting either from **[XVI]** or from **[XVIII]**, as well as for the conversion of dithietan compounds of the general formula **[XX]** into compound of the formula **[XXI]** (scheme 3), according to literature described methods (US6342608 and WO2010 / 070060).

Step (V9)

One possibility for the synthesis of dithietan compounds of the formula **[XVI]** is shown in Scheme 2.

Compounds of the general formula **[XVI]** may be obtained, according to known literature methods (*Chem. Ber.* **1985**, 118, 7, 2852-2857), by reacting a dithioacid of general formula **[XV]** with dibromomethane or diodomethane in a solvent (e.g. ethanol) and in the presence of a base (potassium hydroxide). The required dithioacids **[XV]** can be obtained by reaction of Methylketones **[XIII]** with carbon disulfide in the presence of a base (e.g. sodium hydride or potassium tert. butoxide) and an inert solvent (e.g. dimethylformamide or benzene), according to known literature procedures (WO2009 / 135944 and *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 23, 3703-3706).

Step (V10)

One possibility for the synthesis of compounds of the formula **[XVIII]** is shown in Scheme 2.

The dithioesters **[XVIII]** can be prepared by treating dithioketals **[XVII]** with a Lewis acid for example BF3*etherate in the presence of hydrogen sulfide e.g. as described in *Synthetic Communications* **1999**, 29, 5, 791 - 798.

Compounds of the general formula **[XVII]** can be synthetised according to known synthesis methods (e.g. in *Synlett* **2008**, 15, 2331-2333 and *Tetrahedron* **2010**, 66, 15, 2843-2854) by treatment of the methylketones **[XIII]** with carbon disulfide and methyl iodide in the presence of a base (e.g. potassium tert butoxide or sodium methanolate) and a solvent.(e.g. dimethylformamide, benzene or tetrahydrofuranc or mixture thercof).

Step (V11)

One possibility for the synthesis of compounds of the formula **[XX]** is shown in Scheme 3.

Compounds of the general formula **[XX]** can be synthetised according to known synthesis methods (e. g. WO2010 / 070060 and US6342608) by treatment of the ketones **[XIX]** with carbon disulfide and dibromomethane in the presence of a base (e.g. potassium carbonate or potassium tert butoxide) and an inert solvent (dimethylsulfoxide or tetrahydrofurane).

Step (V12)

One possibility for the synthesis of compounds of the formula **[I-c]** is shown in Scheme 3.

Compounds of formula **[I-c]** can be prepared by treating the mercaptopyrazole of formula **[XXI]** with a halogenketone **[XXII]** under conditions used in state of the art methodology (e.g. in WO2010 / 070060) using a suitable solvent (e.g. tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, 1,2-dimethoxyethane, methanol, ethanol,

isopropanol, acetonitrile, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, dimethylsulfoxide and the like), at temperatures ranging from 20°C to reflux and for a time ranging from 30 minutes to about 48 hours.

Step (V13)

One possibility for the synthesis of compounds of the formula **[I-e]** is shown in Scheme 3.

Compounds of the formula **[I-e]** can be obtained by oxidation of the mercaptopyrazoles **[I-b]** by known literature procedures (WO2010 / 070060 and US6103667) using a suitable oxidant (e.g. m-chloroperbenzoic acid, sodium metaperiodate on silica gel or hydrogen peroxide) and solvent (e.g. dichloromethane, 1,2-dichloro-ethane).

Step (V14)

One possibility for the synthesis of compounds of the formula **[I-f]** is shown in Scheme 3.

A compound of the formula **[I-c]** is dehydrated using conditions described in the literature (WO2010 / 070060 and R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd Edition, **1999**, Wiley-VCH, page 291 ff. and literature cited therein) and a compound of the formula **[I-f]** is obtained. For example, the elimination can be effected by the transformation of the hydroxy group into a leaving group using an activating reagent (e.g. trifluoroacetic anhydride, methanesulfonyl chloride, phosphooxychloride) and a base (e.g. pyridine, triethylamine, diisopropylethylamine).

Step (V15)

One possibility for the synthesis of compounds of the formula **[I-f]** is shown in Scheme 3.

A sulfoxide of the formula **[I-e]** may undergo Pummerer rearrengement following elimination, furnishing respectively a compound of the formula **[I-f]**, by using literature described methods (*Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 651-655 or *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, 38, 5, 1258-1265).

Step (V16)

One possibility for the synthesis of compounds of the formula **[XXIV-a]** is shown in Scheme 4.

A compound of the formula **[XII-a]** is oxidised into a compound of the formula **[XXIV]** by treatment with an oxidant (e.g. hydrogen peroxide, m-chloroperbenzoic acid) in a suitable solvent (e.g. dichloromethane, acetone, acetic acid, tetrahydrofuran) according to known literature methods (US6423713). The reaction can be performed at temperatures ranging from 0°C to reflux and for a time

from 30min to about 48 hours.

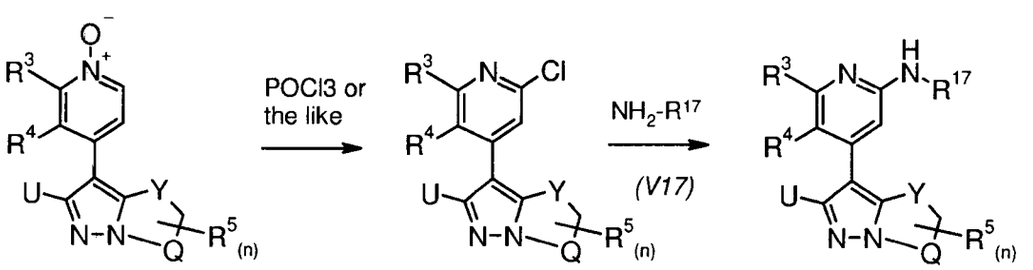
Step (V17)

One possibility for the synthesis of compounds of the formula **[XXV]** is shown in Scheme 4.

The N-oxide compounds of formula **[XXIV]** are converted into aminopyridines of formula **[XXV]** by treatment with a suitable electrophilic species (such as phosphorous oxychloride, tosyl anhydride, bromo-tris(1-pyrrolidinyl)phosphonium hexafluorophosphate) in the presence of or followed by the treatment with a suitable nucleophile R^{17}-NH_2 (e.g. tert-butylamine, allylamine, benzylamine) according to known literature methods (*Org. Lett.* **2010**, 12, 22, 5254-5257 or WO 2010/10154). A suitable base can optionally be used (e.g. diisopropylethylamine or triethylamine).

Alternatively, the intermediates from the activation (e.g. by $POCl_3$) such as **[XXVIII]** can be isolated and reacted with nucleophilic amines R^{17}-NH_2 in a separate reaction to compounds of the formula **[XXV]**, as described by literature methods (EP1402900 and US2010 / 168185). (scheme 15)

Scheme 15



[XXIV] **[XXVIII]** **[XXV]**

Step (V18)

A compound of formula **[XXV]**, in which R^{17} represents a suitable protecting group, can be transformed into a compound of the general formula **[II]** according to literature described methods (WO2010 / 10154 or US2010 / 168185) for instance by treatment with acids (trifluoroacetic acid, hydrobromic acid, hydrochloric acid). Alternatively the cleavage can be performed under reductive conditions (e.g. with ammonium formate using a catalysts as described in EP1787991 or with ethanol-water using Wilkinson Catalyst $Rh(PPh_3)_3Cl$ (as described in US2005 / 245530).

Step (V19)

An N-oxide of formula **[XXIV]** can be converted into a compound of formula **[I-g]** by using an

activating reagent (such as oxalyl chloride) in the presence of a carboxamide **[XXVI]** as described in the literature (*Org. Lett.* **2006**, 8, 9, 1929-1932).

Step (V20)

Compounds of the general formula **[I-h]** in which R^{2b} stands for $C(O)OR^7$*, $C(O)SR^7$*, $C(S)OR^7$*, $C(O)R^7$* or $C(S)R^7$*(symmetrically or unsymmetrically bisacylated aminopyridines) can be produced directly by the aforesaid method (V6) from compounds of the general formula **[I-g]** (monoacylated aminopyridines), by reaction with acid halides of the formula **[XI]** (Z^4= e.g. Cl, F).

Step (V21)

Compounds of the formula **[VI-b]** can moreover be synthesized analogously to procedures described in the literature (Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1-28 and *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12 1357–1366), e.g. by cyclisation of hydroxy compounds of the type **[XXVII]** in the presence of a phosphane (e.g. triphenylphosphane) and an azodicarboxylate (e.g. diethyl azodicarboxylate) and a solvent (e.g. THF). Alternatively, this cyclisation can also be affected by treatment of the hydroxypyrazole compound under dehydratisation conditions (e.g. heating in the presence of phosphoric acid as described in *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12 1357–1366) or by activation (e.g. using Toluolsulfonyl chloride and a base as described in *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 16, 1949-1951).

Step (V22)

One possibility for the synthesis of compounds of the formula **[XXXVIII]** is shown in Scheme 7.

Compounds of the general formula **[XXXVIII]** may be obtained, according to known literature methods by reacting a compound of general formula **[XXXV]** with a substituted 1,1,3,3-tetraalkoxypropane (EP531901, WO2006128692) or a substituted propan-1,3-dione (WO201125951). The reaction is usually carried out in a solvent such as acetic acid. The reaction temperature can be varied from room temperature to the boiling point of the reaction mixture, but it is usually in the range 90-110°C. The reaction time varies depending on the scale of the reaction and the reaction temperature, but is generally between 1 and 48 hours.

Compounds of the type **[XXXV]**, required for the reaction are commercially available or can be produced by literature methods (WO200568473) from 3-oxo-3-arylpropanenitrile by reaction with hydrazine.

Likewise, these synthesis methods can also be used for the conversion of the halogenated pyrazoles of the formula **[XXXVI]** into compounds of the formula **[XXXVII]**.

Moreover, these synthesis methods can also be used for the conversion of the trisubstituted pyrazoles of the formula **[XLII]** into compounds of the formula **[I-p]** as shown in scheme 8.

After the reaction has ended, compounds **[XXXVIII]**, **[XXXVII]** and **[I-p]** are removed from the reaction mixture using one of the customary separation techniques. If required, the compounds are purified by recrystallisation, distillation or chromatography, or they can, if appropriate, also be used for the next step without prior purification.

Step (V23)

One possibility for the synthesis of compounds of the formula **[I-j]** is shown in Scheme 7.

Compounds of the formula **[I-j]** can be obtained by reduction of the pyrazolopyrimidine of general formula **[I-i]** by known literature procedures (WO200638734, EP531901, Bioorganic and Medicinal Chemistry, **2010** , 18, 8501). Reduction is carried out in a conventional manner, including chemical reduction and catalytic reduction.

Suitable reducting agents to be used in chemical reduction are hydrides (e.g. sodium borohydride, lithium borohydride, diborane, sodium cyanoborohydride, lithium aluminium hydride) or a combination of a metal (e.g. tin, zinc, iron) or metallic compound (e.g. chromium acetate) and an organic or inorganic acid (e.g. acetic acid, formic acif, hydrochloric acid, trifluoroacetic acid).

Suitable catalyst to be used in catalytic reduction are conventionnal ones such as palladium catalysts (e.g.palladium on carbon, palladium oxide, palladium black), nickel catalysts (e.g. Raney Nickel), platinum catalysts (e.g. platinum oxide) and the likes.

The reaction is usually carried out in a solvent such as alcohol (e.g. ethanol, methanol), tetrahydrofurane, N,N-dimethylformamide, a mixture thereof or any other solvent that does not adversely affect the reaction.

The reaction temperature can be varied from room temperature to the boiling point of the reaction mixture, but it is usually in the range 20-60°C. The reaction time varies depending on the scale of the reaction and the reaction temperature, but is generally between 1 and 48 hours.

Likewise, these synthesis methods can also be used for the conversion of the pyrazolopyrimidines of the formula **[XXXIX]** into compounds of the formula **[XL]**.

Moreover, these synthesis methods can also be used for the conversion of the pyrazolopyrimidines of the formula **[II-a]** into compounds of the formula **[II-b]**.

Alternatively, these synthesis methods can also be used for the conversion of the pyrazolopyrimidines of

the formula **[I-l]** into compounds of the formula **[I-m]**.

After the reaction has ended, compounds **[I-j]**, **[XL]**, **[II-b]** and **[I-m]** are removed from the reaction mixture using one of the customary separation techniques. If required, the compounds are purified by recrystallisation, distillation or chromatography, or they can, if appropriate, also be used for the next step without prior purification.

Step (V24)

One possibility for the synthesis of compounds of the formula **[I-k]** is shown in Scheme 7.

Compounds of the general formula **[I-k]** may be obtained by alkylation, acylation or by reaction with sulfonyl chloride, carbamoyl chloride, isocyanate of compounds of general formula **[I-j]**.

The alkylation can be performed with an alkylating agent of formula R^5-LG^1 (where LG^1 is a leaving group such as halogen, triflate, mesylate) in the presence of a base. Suitable for use as solvents are all customary solvents which are inert under the reaction conditions, such as cyclic and acyclic ethers (e.g. diethyl ether, tetrahydrofuran, dioxane), aromatic hydrocarbons (e.g. benzene, toluene, xylene), halogenated hydrocarbons (e.g. dichloromethane, chloroform, carbon tetrachloride), halogenated aromatic hydrocarbons (e.g. chlorobenzene, dichlorobenzene), amides (e.g. N,N-dimethylformamide) and nitriles e.g. acetonitrile) or the reaction can be carried out in mixtures of two or more of these solvents. The preferred solvents are N,N-dimethylformamide and acetonitrile.
At least one equivalent of base (e.g. cesium carbonate or sodium hydride) is employed, based on the starting material of the general formula **[I-j]**.

The reaction temperature can be varied from room temperature to the boiling point of the reaction mixture. The reaction time varies depending on the scale of the reaction and the reaction temperature, but is generally between a couple of minutes and 48 hours.

The acylation is performed in the presence of an acylating agent such as $R^9C(O)Cl$ in the presence of an acid scavenger/base.
Suitable for use as solvents are all customary solvents which are inert under the reaction conditions, such as, for example, cyclic and acyclic ethers (e.g. diethyl ether, tetrahydrofuran, dioxane), aromatic hydrocarbons (e.g. benzene, toluene, xylene), halogenated hydrocarbons (e.g. dichloromethane, chloroform, carbon tetrachloride), halogenated aromatic hydrocarbons (e.g. chlorobenzene, dichlorobenzene) and nitriles (e.g. acetonitrile), or the reaction can be carried out in mixtures of two or more of these solvents. The preferred solvents are tetrahydrofuran and dichloromethane.

At least one equivalent of an acid scavenger / a base (e.g. Hünig base, triethylamine or commercially available polymeric acid scavengers) is employed, based on the starting material of the general formula

[I-j]. If the starting material is a salt, at least two equivalents of the acid scavenger are required.

The reaction is usually carried out at temperatures of 0 °C – 100 °C and preferably at 20 °C – 30 °C, but it can also be carried out at the reflux temperature of the reaction mixture. The reaction time varies depending on the scale of the reaction and the reaction temperature, but is generally between a couple of minutes and 48 hours.

Alternatively the compound of general formula **[I-j]** can be subjected to a reactant of general formula LG-C(O)NR^9R^{10}, LG-C(O)OR^9, LG-$S(O)_2R^9$, LG-$S(O)_2NR^9R^{10}$, R^9N=C=O or R^9N=C=S, where LG is a leaving group, in similar conditions as described above for the acetylation reaction to provide the compound of general formula **[I-k]**.

If R^5 contains a carbonyl function, it can be subjected to thionation in the presence of a thionating agent like for example sulphur (S), sulfhydric acid (H_2S), sodium sulfide (Na_2S), sodium hydrosulfide (NaHS), boron trisulfide (B_2S_3), bis (diethylaluminium) sulfide ($(AlEt_2)_2S$), ammonium sulfide ($(NH_4)_2S$), phosphorous pentasulfide (P_2S_5), Lawesson's reagent (2,4-bis(4-methoxyphenyl)-1,2,3,4-dithiadiphosphetane 2,4-disulfide) or a polymer-supported thionating reagent such as described in J.Chem.Soc. Perkin 1, (2001), 358.

Likewise, these synthesis methods can also be used for the conversion of the bicyclic pyrazoles of the formula **[XL]** into compounds of the formula **[XLI]**.

Moreover, these synthesis methods can also be used for the conversion of the bicyclic pyrazoles of the formula **[I-t]** into compounds of the formula **[I-u]** as shown in scheme 10.

Alternatively, these synthesis methods can also be used for the conversion of the bicyclic pyrazoles of the formula **[L]** into compounds of the formula **[LI]** as shown in scheme 10.

After the reaction has ended, compounds **[I-k]**, **[I-u]**, **[XLI]** and **[LI]** are removed from the reaction mixture using one of the customary separation techniques. If required, the compounds are purified by recrystallisation, distillation or chromatography, or they can, if appropriate, also be used for the next step without prior purification.

Step (V25)

One possibility for the synthesis of compounds of the formula **[I-q]** is shown in Scheme 8.

Compounds of the general formula **[I-q]** may be obtained, according to known literature methods (e.g. as described in US5232939, WO2007129195) by alkylation of a compound of general formula **[XLII]** with a compound of formula **[XLIII]** in which Z^3 is a leaving group (e.g. chlorine, bromine, tosylate or mesylate) and subsequent cyclisation mediated by the deprotection of the ketone or aldehyde.

The alkylation is effected in the presence of a base, the nature of which is not critical. examples of suitable bases include hydrides (e.g. sodium hydride), carbonates (e.g. cesium, potassium or sodium carbonate) and organic bases (e.g. triethylamine).

Suitable for use as solvents are all customary solvents which are inert under the reaction conditions, such as, for example, aromatic hydrocarbons (e.g. toluene, xylene), halogenated hydrocarbons (e.g. dichloromethane, chloroform), amides (e.g. *N,N*-dimethylformamide) and nitriles (e.g. acetonitrile), or the reaction can be carried out in mixtures of two or more of these solvents.

The reaction temperature can be varied from room temperature to the boiling point of the reaction mixture, but it is usually in the range 20-80°C. The reaction time varies depending on the scale of the reaction and the reaction temperature, but is generally between 1 and 48 hours.

After the reaction has ended, the intermediate aminopyrazole is removed from the reaction mixture using one of the customary separation techniques. If required, the compound is purified by recrystallisation, distillation or chromatography, or they can, if appropriate, also be used for the next step without prior purification.

Compound of formula **[XLIII]** in which Z^3 is a leaving group are commercially available or can be produced by literature methods for example by reaction of a alkylvinylether with a brominating agent and an alcohol (as described in Tetrahedron Letters, 1972, 4055; US2433890).

The subsequent ring closure reaction may be effected by adding at least a catalytic amount of a suitable acid like for example an organic sulfonic acid (e.g. p-toluenesulfonic acid) or a mineral acid (e.g. hydrochloric acid or sulfuric acid), but is generally performed withhydrochloric acid in dioxane.The amount of acid may vary widely from a catalytic amount up to a large excess.

Suitable for use as solvents are all customary solvents which are inert under the reaction conditions, such as, for example, aromatic hydrocarbons (e.g. toluene, xylene), alcohols (e.g. ethanol, methanol), ethers (e.g. dioxane, tetrahydrofurane) or the reaction can be carried out in mixtures of two or more of these solvents.

The reaction temperature can be varied from room temperature to the boiling point of the reaction mixture. The reaction time varies depending on the scale of the reaction and the reaction temperature, but is generally between 1 and 48 hours.

After the reaction has ended, compounds **[I-q]** are removed from the reaction mixture using one of the customary separation techniques. If required, the compounds are purified by recrystallisation, distillation or chromatography, or they can, if appropriate, also be used for the next step without prior purification.

Compounds of the type **[XLII]**, required for the reaction can be prepared for example from ketone

[XIX] as described in scheme 9.

Step (V26)

One possibility for the synthesis of compounds of the formula **[I-r]** is shown in Scheme 8.

Compounds of the general formula **[I-r]** may be obtained, according to known literature methods (e.g. as described in WO2002072576, WO2007129195) by alkylation of a compound of general formula **[XLII]** with a compound of formula **[XLIV]** in which Z^3 is a leaving group (e.g. chlorine, bromine, tosylate or mesylate) and subsequent cyclisation.

The alkylation is effected in the presence of a base, the nature of which is not critical. Exemples of suitable bases include hydrides (e.g. sodium hydride), carbonates (e.g. cesium, potassium or sodium carbonate) and organic bases (e.g. triethylamine).

Suitable for use as solvents are all customary solvents which are inert under the reaction conditions, such as, for example, aromatic hydrocarbons (e.g. toluene, xylene), halogenated hydrocarbons (e.g. dichloromethane, chloroform), amides (e.g. *N,N*-dimethylformamide) and nitriles (e.g. acetonitrile), or the reaction can be carried out in mixtures of two or more of these solvents.

The reaction temperature can be varied from room temperature to the boiling point of the reaction mixture, but it is usually in the range 20-80°C. The reaction time varies depending on the scale of the reaction and the reaction temperature, but is generally between 1 and 48 hours.

After the reaction has ended, the intermediate aminopyrazole is removed from the reaction mixture using one of the customary separation techniques. If required, the compound is purified by recrystallisation, distillation or chromatography, or they can, if appropriate, also be used for the next step without prior purification.

Compound of formula **[XLIV]** in which Z^3 is a leaving group are commercially available or can be produced by literature methods, for example by esterification of the corresponding carboxylic acid (as described in European Journal of Organic Chemistry, 1999, 11, 2909).

The subsequent ring closure reaction may be effected using a base like for example sodium ethylate in ethanol (as describes in EP531901).

Alternatively, the cyclisation can be performed by using a coupling agent (like for example 2-(1H-7-Azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyl uronium hexafluorophosphate) in the presence of a base (such as for example Hünig base) in a solvent (such as for example N,N-dimethylformamide) on the aminoacid obtained by saponification of the ester intermediate as described in WO2007129195.

After the reaction has ended, compounds **[I-r]** are removed from the reaction mixture using one of the

customary separation techniques. If required, the compounds are purified by recrystallisation, distillation or chromatography, or they can, if appropriate, also be used for the next step without prior purification.

Step (V27)

One possibility for the synthesis of compounds of the formula **[I-r]** is shown in Scheme 8.

Compounds of the formula **[I-s]** can be obtained by reduction of the substrates of general formula **[I-r]** by known literature procedures (US5356897, US5173485, Journal of Organic Chemistry, 1984, 49, 1964).

Suitable reducting agents to be used in chemical reduction are for example hydrides (e.g. sodium borohydride, lithium borohydride, diborane, sodium cyanoborohydride, lithium aluminium hydride).

The reaction is usually carried out in a solvent such as alcohol (e.g. ethanol, methanol), tetrahydrofurane, diethylether, a mixture thereof or any other solvent that does not adversely affect the reaction.

The reaction temperature can be varied from room temperature to the boiling point of the reaction mixture. The reaction time varies depending on the scale of the reaction and the reaction temperature, but is generally between 1 and 48 hours.

After the reaction has ended, compounds **[I-r]** are removed from the reaction mixture using one of the customary separation techniques. If required, the compounds are purified by recrystallisation, distillation or chromatography, or they can, if appropriate, also be used for the next step without prior purification.

Step (V28)

One possibility for the synthesis of compounds of the formula **[XLVI]** is shown in Scheme 9.

The bromoketones of the formula **[XLVI]** can be produced by literature methods. One method is for example the bromination of corresponding ketones **[XIX]** (e.g. described in EP1140916, WO20066137658, WO2005105814) by reaction with a brominating agent (like bromine or *N*-bromosuccinimide) in acetic acid, halogenated solvents (dichloromethane or chloroform) or N,N-dimethylformamide. The reaction can be performed at temperatures between room temperature and refluxing temperature of the solvent.

Step (V29)

One possibility for the synthesis of compounds of the formula **[XLII]** is shown in Scheme 9.

The aminopyrazole of the formula **[XLII]** can be obtained (e.g. as described in WO200638734, WO200726950, Tetrahedron, 2009, 65, 3292) by reaction of haloketone of the formula **[XLVI]** with a

thiosemicarbazide of the formula **[XLV]** in a solvent such as ethanol followed by treatment of the intermediate 2,3-dihydro-6H-1,3,4-thiazine by for example aqueous hydrobromic acid. The reaction can be performed at temperatures between room temperature and refluxing temperature of the solvent. The reaction time varies depending on the scale of the reaction and the reaction temperature, but is generally between 1 and 48 hours.

Compounds of the type **[XLV]**, required for the reaction are commercially available or can be produced by literature methods (Can. J. Chem., 1968, 45, 1865; Chem. Ber., 1894, 27, 623) from isothiocyanates and hydrazine.

Step (V30)

One possibility for the synthesis of compounds of the formula **[XLVII]** is shown in Scheme 9.

Compounds of the general formula **[XLVII]** can be prepared according to known procedure (EP531901,WO2007129195) for example using compounds of general formula **[XIX]** and react it with *N,N*-dimethylformamide dimethyl acetal and subsequently with hydroxylamine.

Step (V31)

One possibility for the synthesis of compounds of the formula **[XLVIII]** is shown in Scheme 9.

Compounds of the general formula **[XLVIII]** can be prepared according to known procedure (EP531901) for example by subjecting isoxazoles of general formula **[XLVII]** to cleavage of O-N bond. This reaction can be carried out by using a base like for example sodium hydroxyde 1M in water.

Step (V32)

One possibility for the synthesis of compounds of the formula **[XXXV-a]** is shown in Scheme 9.

Compounds of the general formula **[XLIX]** can be prepared according to known procedure (EP531901) for example by subjecting alpha-cyanoketone of general formula **[XLVIII]** to halogenation reaction followed by a cyclisation of the halointermediate using hydrazine hydrate.

The halogenation is carried out using a conventional halogenating agent such as halogen (e.g. chlorine, bromine), phosphorus trihalide (e.g. phosphorus trichloride, phosphorus tribromide), phosphorus pentahalide (e.g. phosphorus pentachloride), thionyl halide (e.g. thionyl chloride), oxalyl halide (e.g. oxalyl chloride) and the like. The reaction can be carried out in a solvent such as dichloromethane, tetrahydrofurane or any other solvent that does not adversely affect the reaction. The reaction temperature can be varied from room temperature to the boiling point of the reaction mixture. The reaction time varies depending on the scale of the reaction and the reaction temperature, but is generally between 1 and 48 hours.

After evaporation of the solvent, the intermediate is then condensed with hydrazine hydrate. The reaction can be carried out in a solvent such as ethanol or any other solvent that does not adversely affect the reaction. The reaction temperature can be varied from room temperature to the boiling point of the reaction mixture. The reaction time varies depending on the scale of the reaction and the reaction temperature, but is generally between 1 and 48 hours.

After the reaction has ended, compounds **[XLIX]** are removed from the reaction mixture using one of the customary separation techniques. If required, the compounds are purified by recrystallisation, distillation or chromatography, or they can, if appropriate, also be used for the next step without prior purification.

Step (V33)

One possibility for the synthesis of compounds of the formula **[XLII]** is shown in Scheme 9.

Compounds of the general formula **[XLII]** where R^5 = alkyl can be prepared for example by reductive amination (e.g. as described in WO2010127975, WO2006127595) with a suitable aldehyde or ketone. The reaction is carried out using a suitable reducing agent such as sodium cyanoborohydride in a solvent such as methanol or dichloromethane. An acid like for example acetic acid can be added if necessary. The reaction temperature can be varied from room temperature to the boiling point of the reaction mixture. The reaction time varies depending on the scale of the reaction and the reaction temperature, but is generally between 1 and 48 hours.

After the reaction has ended, compounds **[XLII]** are removed from the reaction mixture using one of the customary separation techniques. If required, the compounds are purified by recrystallisation, distillation or chromatography, or they can, if appropriate, also be used for the next step without prior purification.

Step (V34)

One possibility for the synthesis of compounds of the formula **[I-v]** is shown in Scheme 11.

Compounds of formula **[I-v]** can be prepared from **[LII]**, where LG represents a leaving group by Buchwald amination or amidation reaction (Scheme 11). The reaction can be performed in the presence of a primary amide or amine, of a palladium (II) catalyst such as palladium diacetate, a ligand such as Xantphos, a base such as potassium or cesium carbonate in an aprotic solvent such as dioxane or THF under thermal or microwave conditions (see Org. Lett. 2001, 3 (21) 3417).

The reaction is usually carried out at temperatures of 20 °C – 140 °C and preferably at 60 °C – 100 °C. The reaction time varies depending on the scale of the reaction and the reaction temperature, but is generally between a couple of minutes and 48 hours. After the reaction has ended, the compounds **[I-v]** are removed from the reaction mixture using one of the customary separation techniques. If required, the

compounds are purified by recrystallisation, distillation or chromatography.

Compounds of formula **[I-v]** may also be prepared by nucleophilic substitution which means by direct treatment of compounds of formula **[LII]**, where LG represents a leaving group such as chlorine with an amine of general formula HNR^1R^2 under thermal or microwave conditions, if appropriate in the presence of a solvent and if appropriate in the presence of a base.

Suitable for use as solvents are all customary solvents which are inert under the reaction conditions, such as cyclic and acyclic ethers (e.g. diethyl ether, tetrahydrofuran, dioxane), aromatic hydrocarbons (e.g. benzene, toluene, xylene), halogenated hydrocarbons (e.g. dichloromethane, chloroform, carbon tetrachloride), halogenated aromatic hydrocarbons (e.g. chlorobenzene, dichlorobenzene), amides (e.g. N,N-dimethylformamide) and nitriles (e.g. acetonitrile), or the reaction can be carried out in mixtures of two or more of these solvents. Preferrably the reaction can be performed without solvent.

The reaction is usually carried out at temperatures of 20 °C – 160 °C and preferably at 140 °C in the microwave oven. The reaction time varies depending on the scale of the reaction and the reaction temperature, but is generally between a couple of minutes and 48 hours.

After the reaction has ended, compound **[I-v]** is removed from the reaction mixture using one of the customary separation techniques. If required, the compounds are purified by recrystallisation, distillation or chromatography.

For compounds where X1 = N and LG = SMe, it may be necessary to generate the sulfone using an oxidating agent like for example meta-chloroperbenzoic acid in a solvent like for example dichloromethane (see Tetrahedron Letters, 2009, 50, 1377-1380) to facilitate the nucleophilic substitution.

For compounds where X1 = CH and LG = Cl, it may be nessary to generate the N-oxide using an oxidating agent like for example meta-chloroperbenzoic acid in a solvent like for example dichloromethane (as described in WO 07/143597) to facilitate the nucleophilic substitution. Compound of the general formula **[I-v]** would then be obtained after reduction of the N-oxide using a reducing agent like for example PCl_3 (see Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1996, 44, 103-14).

Step (V35)

One possibility for the synthesis of compounds of the formula **[VII-a]** is shown in Scheme 2.

Compounds of the formula **[VII-a]** can be prepared from hydroxypyrazoles of the formula **[VII]** (where Y^1 stands for oxygen) by sulfurisation according to known literature procedures (US2011/184188 and *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2009**, 19, 462-468) e.g. by reaction of the hydroxypyrazole with 2,4-bis(4-methoxyphenyl)-1,3-dithia-2,4-diphosphetane-2,4-disulfide (Lawson reagent). The

reaction is typically carried out in a solvent (e.g. toluene, benzene) at increased temperatures (e.g. 60°C to reflux of the solvent).

In the field of veterinary medicine the compounds according to the invention are suitable, with favourable warm blood toxicity, for controlling parasitic protozoa which occur in animal breeding and animal husbandry in livestock, breeding, zoo, laboratory, experimental and domestic animals. They are active against all or specific stages of development of the protozoa.

Agricultural livestock are, for example mammals, such as, sheep, goats, horses, donkeys, camels, buffaloes, rabbits, and in particular cattle and pigs; or poultry such as turkeys, ducks, geese, and in particular chickens, and as the case may be insects such as bees.

Domestic animals are for example mammals, such as hamsters, guinea pigs, rats, mice or in particular dogs, cats; or cage birds.

According to a preferred embodiment mammals the compounds according to the invention are administered to birds.

According to another preferred embodiment the compounds according to the invention are administered to birds.

By controlling the parasitic protozoa it is intended to reduce or prevent illness, cases of deaths and performance reductions (in the case of meat, milk, wool, hides, eggs, honey and the like), so that more economical and simpler animal keeping is made possible by the use of the active compounds according to the invention.

The term "controlling" as used herein with regard to the animal health field, means that the active compounds are effective in reducing the incidence of the respective parasite in an animal infected with such parasites to innocuous levels. More specifically, "controlling", as used herein, means that the active compound is effective in killing the respective parasite, inhibiting its growth, or inhibiting its proliferation.

In the veterinary field and in animal keeping, the administration of the active compounds according to the invention is carried out in the known manner directly or enterally, parenterally, dermally or nasally in the form of suitable preparations. Enteral administration of the active compounds takes place, for example, orally in the form of powders, suppositories, tablets, capsules, pastes, drinks, granules, drenches, boli, medicated feed or drinking water. Dermal administration takes place, for example, in the form of dipping, spraying, bathing, washing, pouring on and spotting on, and dusting. Parenteral administration takes place, for example, in the form of injection (intramuscular, subcutaneous, intravenous, intraperitoneal) or by means of implants. Administration can be carried out prophylactically

or therapeutically.

The following parasitic protozoa may be mentioned by way of example and by way of preference - but without any limitation:

Mastigophora (Flagellata), such as, for example, Trypanosomatidae, for example, Trypanosoma b. brucei, T.b. gambiense, T.b. rhodesiense, T. congolense, T. cruzi, T. evansi, T. equinum, T. lewisi, T. percae, T. simiae, T. vivax, Leishmania brasiliensis, L. donovani, L. tropica, such as, for example, Trichomonadidae, for example, Giardia lamblia, G. canis.

Sarcomastigophora (Rhizopoda), such as Entamoebidae, for example, Entamoeba histolytica, Hartmanellidae, for example, Acanthamoeba sp., Harmanella sp.

Apicomplexa (Sporozoa), such as Eimeridae, for example, Eimeria acervulina, E. adenoides, E. alabahmensis, E. anatis, E. anserina, E. arloingi, E. ashata, E. auburnensis, E. bovis, E. brunetti, E. canis, E. chinchillae, E. clupearum, E. columbae, E. contorta, E. crandalis, E. debliecki, E. dispersa, E. ellipsoidales, E. falciformis, E. faurei, E. flavescens, E. gallopavonis, E. hagani, E. intestinalis, E. iroquoina, E. irresidua, E. labbeana, E. leucarti, E. magna, E. maxima, E. media, E. meleagridis, E. meleagrimitis, E. mitis, E. necatrix, E. ninakohlyakimovae, E. ovis, E. parva, E. pavonis, E. perforans, E. phasani, E. piriformis, E. praecox, E. residua, E. scabra, E. spec., E. stiedai, E. suis, E. tenella, E. truncata, E. truttae, E. zuernii, Globidium spec., Isospora belli, I. canis, I. felis, I. ohioensis, I. rivolta, I. spec., I. suis, Cystisospora spec., Cryptosporidium spec., in particular C. parvum; such as Toxoplasmadidae, for example, Toxoplasma gondii, Hammondia heydornii, Neospora caninum, Besnoitia besnoitii; such as Sarcocystidae, for example, Sarcocystis bovicanis, S. bovihominis, S. ovicanis, S. ovifelis, S. neurona, S. spec., S. suihominis, such as Leucozoidae, for example, Leucozytozoon simondi, such as Plasmodiidae, for example, Plasmodium berghei, P. falciparum, P. malariae, P. ovale, P. vivax, P. spec., such as Piroplasmea, for example, Babesia argentina, B. bovis, B. canis, B. spec., Theileria parva, Theileria spec., such as Adeleina, for example, Hepatozoon canis, H. spec.

A further subject of the invention relates to the nonmedicinal use of the Heterocyclylpyri(mi)dinylpyrazole according to the invention or mixtures thereof for the control of undesired microorganisms and for the reduction of mycotoxins in plants and plant parts.

A further subject of the invention relates to an agent for the control of undesired microorganisms and for the reduction of mycotoxins in plants and plant parts, comprising at least one Heterocyclylpyri(mi)dinylpyrazole according to the present invention.

In addition, the invention relates to a method for the control of undesired microorganisms and for the reduction of mycotoxins in plants and plant parts, characterized in that the

Heterocyclylpyri(mi)dinylpyrazoles according to the invention are applied onto the microorganisms and/or in their habitat.

The substances according to the invention have potent microbicidal activity and can be employed for controlling unwanted microorganisms, such as fungi and bacteria, in crop protection and in the protection of materials.

The present invention furthermore relates to a crop protection composition for controlling unwanted microorganisms, in particular unwanted fungi, which comprises the active compounds according to the invention. These are preferably fungicidal compositions which comprise agriculturally suitable auxiliaries, solvents, carriers, surfactants or extenders.

Moreover, the invention relates to a method for controlling unwanted microorganisms, characterized in that the active compounds according to the invention are applied to the phytopathogenic fungi and/or their habitat.

According to the invention, a carrier is a natural or synthetic organic or inorganic substance with which the active compounds are mixed or bonded for better applicability, in particular for application to plants or plant parts or seed. The carrier, which may be solid or liquid, is generally inert and should be suitable for use in agriculture.

Suitable solid or liquid carriers are: for example ammonium salts and ground natural minerals, such as kaolins, clays, talc, chalk, quartz, attapulgite, montmorillonite or diatomaceous earth, and ground synthetic minerals, such as finely divided silica, alumina and natural or synthetic silicates, resins, waxes, solid fertilizers, water, alcohols, especially butanol, organic solvents, mineral and vegetable oils and derivatives of these. Mixtures of such carriers may also be used. Suitable solid carriers for granules are: for example crushed and fractionated natural rocks such as calcite, marble, pumice, sepiolite, dolomite, and synthetic granules of inorganic and organic meals, and also granules of organic material such as sawdust, coconut shells, maize cobs and tobacco stalks.

Suitable liquefied gaseous extenders or carriers are liquids which are gaseous at ambient temperature and under atmospheric pressure, for example aerosol propellants, such as halogenated hydrocarbons, and also butane, propane, nitrogen and carbon dioxide.

Tackifiers such as carboxymethylcellulose and natural and synthetic polymers in the form of powders, granules or latices, such as gum arabic, polyvinyl alcohol and polyvinyl acetate, or else natural phospholipids such as cephalins and lecithins and synthetic phospholipids can be used in the formulations. Other possible additives are mineral and vegetable oils.

If the extender used is water, it is also possible to employ, for example, organic solvents as auxiliary solvents.

Essentially, suitable liquid solvents are: aromatics such as xylene, toluene or alkylnaphthalenes, chlorinated aromatics and chlorinated aliphatic hydrocarbons such as chlorobenzenes, chloroethylenes or dichloromethane, aliphatic hydrocarbons such as cyclohexane or paraffins, for example mineral oil fractions, mineral and vegetable oils, alcohols such as butanol or glycol and their ethers and esters, ketones such as acetone, methyl ethyl ketone, methyl isobutyl ketone or cyclohexanone, strongly polar solvents such as dimethylformamide and dimethyl sulphoxide, and also water.

The compositions according to the invention may comprise additional further components, such as, for example, surfactants. Suitable surfactants are emulsifiers and/or foam formers, dispersants or wetting agents having ionic or nonionic properties, or mixtures of these surfactants. Examples of these are salts of polyacrylic acid, salts of lignosulphonic acid, salts of phenolsulphonic acid or naphthalenesulphonic acid, polycondensates of ethylene oxide with fatty alcohols or with fatty acids or with fatty amines, substituted phenols (preferably alkylphenols or arylphenols), salts of sulphosuccinic esters, taurine derivatives (preferably alkyl taurates), phosphoric esters of polyethoxylated alcohols or phenols, fatty esters of polyols, and derivatives of the compounds containing sulphates, sulphonates and phosphates, for example alkylaryl polyglycol ethers, alkylsulphonates, alkyl sulphates, arylsulphonates, protein hydrolyzates, lignosulphite waste liquors and methylcellulose. The presence of a surfactant is required if one of the active compounds and/or one of the inert carriers is insoluble in water and when the application takes place in water. The proportion of surfactants is between 5 and 40 per cent by weight of the composition according to the invention.

It is possible to use colorants such as inorganic pigments, for example iron oxide, titanium oxide and Prussian Blue, and organic colorants such as alizarin colorants, azo colorants and metal phthalocyanine colorants, and trace nutrients such as salts of iron, manganese, boron, copper, cobalt, molybdenum and zinc.

If appropriate, other additional components may also be present, for example protective colloids, binders, adhesives, thickeners, thixotropic substances, penetrants, stabilizers, sequestering agents, complex formers. In general, the active compounds can be combined with any solid or liquid additive customarily used for formulation purposes.

The compositions and formulations according to the invention generally comprise between 0.05 and 99% by weight, 0.01 and 98% by weight, preferably between 0.1 and 95% by weight, particularly preferably between 0.5 and 90% of active compound, very particularly preferably between 10 and 70% by weight.

The active compounds or compositions according to the invention can be used as such or, depending on their respective physical and/or chemical properties, in the form of their formulations or the use forms prepared therefrom, such as aerosols, capsule suspensions, cold-fogging concentrates, warm-fogging concentrates, encapsulated granules, fine granules, flowable concentrates for the treatment of seed, ready-to-use solutions,

dustable powders, emulsifiable concentrates, oil-in-water emulsions, water-in-oil emulsions, macrogranules, microgranules, oil-dispersible powders, oil-miscible flowable concentrates, oil-miscible liquids, foams, pastes, pesticide coated seed, suspension concentrates, suspoemulsion concentrates, soluble concentrates, suspensions, wettable powders, soluble powders, dusts and granules, water-soluble granules or tablets, water-soluble powders for the treatment of seed, wettable powders, natural products and synthetic substances impregnated with active compound, and also microencapsulations in polymeric substances and in coating materials for seed, and also ULV cold-fogging and warm-fogging formulations.

The formulations mentioned can be prepared in a manner known per se, for example by mixing the active compounds with at least one customary extender, solvent or diluent, emulsifier, dispersant, and/or binder or fixative, wetting agent, water repellent, if appropriate desiccants and UV stabilizers and, if appropriate, dyes and pigments, defoamers, preservatives, secondary thickeners, adhesives, gibberellins and also further processing auxiliaries.

The compositions according to the invention include not only formulations which are already ready for use and can be applied with a suitable apparatus to the plant or the seed, but also commercial concentrates which have to be diluted with water prior to use.

The active compounds according to the invention can be present as such or in their (commercial) formulations and in the use forms prepared from these formulations as a mixture with other (known) active compounds, such as insecticides, attractants, sterilants, bactericides, acaricides, nematicides, fungicides, growth regulators, herbicides, fertilizers, safeners and/or semiochemicals.

The treatment according to the invention of the plants and plant parts with the active compounds or compositions is carried out directly or by action on their surroundings, habitat or storage space using customary treatment methods, for example by dipping, spraying, atomizing, irrigating, evaporating, dusting, fogging, broadcasting, foaming, painting, spreading-on, watering (drenching), drip irrigating and, in the case of propagation material, in particular in the case of seeds, furthermore as a powder for dry seed treatment, a solution for seed treatment, a water-soluble powder for slurry treatment, by incrusting, by coating with one or more coats, etc. It is furthermore possible to apply the active compounds by the ultra-low volume method or to inject the active compound preparation or the active compound itself into the soil.

The invention furthermore includes a method for treating seed.

The invention furthermore relates to seed which has been treated in accordance with one of the methods described in the previous paragraph. The seeds according to the invention are used in methods for the protection of seed from undesirable microorganisms. In these methods, seed treated with at least one active compound according to the invention is employed.

The active compounds or compositions according to the invention are also suitable for treating seed. A large part of the damage to crop plants caused by harmful organisms is triggered by the infection of the seed during storage or after sowing both during and after germination of the plant. This phase is particularly critical since the roots and shoots of the growing plant are particularly sensitive, and even small damage may result in the death of the plant. Accordingly, there is great interest in protecting the seed and the germinating plant by using appropriate compositions.

The control of phytopathogenic fungi by treating the seed of plants has been known for a long time and is the subject of continuous improvements. However, the treatment of seed entails a series of problems which cannot always be solved in a satisfactory manner. Thus, it is desirable to develop methods for protecting the seed and the germinating plant which dispense with, or at least reduce considerably, the additional application of crop protection agents after sowing or after emergence of the plants. It is furthermore desirable to optimize the amount of active compound employed in such a way as to provide optimum protection for the seed and the germinating plant from attack by phytopathogenic fungi, but without damaging the plant itself by the active compound employed. In particular, methods for the treatment of seed should also take into consideration the intrinsic fungicidal properties of transgenic plants in order to achieve optimum protection of the seed and the germinating plant with a minimum of crop protection agents being employed.

The present invention therefore also relates to a method for the protection of seed and germinating plants, from attack by phytopathogenic fungi, by treating the seed with a composition according to the invention. The invention also relates to the use of the compositions according to the invention for treating seed for protecting the seed and the germinating plant against phytopathogenic fungi. Furthermore, the invention relates to seed treated with a composition according to the invention for protection against phytopathogenic fungi.

The control of phytopathogenic fungi which damage plants post-emergence is carried out primarily by treating the soil and the above-ground parts of plants with crop protection agents. Owing to the concerns regarding a possible impact of the crop protection agents on the environment and the health of humans and animals, there are efforts to reduce the amount of active compounds applied.

One of the advantages of the present invention is that the particular systemic properties of the active compounds and compositions according to the invention mean that treatment of the seed with these active compounds and compositions not only protects the seed itself, but also the resulting plants after emergence, from phytopathogenic fungi. In this manner, the immediate treatment of the crop at the time of sowing or shortly thereafter can be dispensed with.

It is also considered to be advantageous that the active compounds or compositions according to the invention can be used in particular also for transgenic seed where the plant growing from this seed is capable of expressing a protein which acts against pests. By treating such seed with the active

compounds or compositions according to the invention, even by the expression of the, for example, insecticidal protein, certain pests may be controlled. Surprisingly, a further synergistic effect may be observed here, which additionally increases the effectiveness of the protection against attack by pests.

The compositions according to the invention are suitable for protecting seed of any plant variety which is employed in agriculture, in the greenhouse, in forests or in horticulture and viticulture. In particular, this takes the form of seed of cereals (such as wheat, barley, rye, triticale, sorghum/millet and oats), maize, cotton, soya beans, rice, potatoes, sunflower, bean, coffee, beet (for example sugar beet and fodder beet), peanut, oilseed rape, poppy, olive, coconut, cacao, sugar cane, tobacco, vegetables (such as tomato, cucumbers, onions and lettuce), turf and ornamentals (see also hereinbelow). The treatment of the seed of cereals (such as wheat, barley, rye, triticale and oats), maize and rice is of particular importance.

As also described further below, the treatment of transgenic seed with the active compounds or compositions according to the invention is of particular importance. This refers to the seed of plants containing at least one heterologous gene which allows the expression of a polypeptide or protein having insecticidal properties. The heterologous gene in transgenic seed can originate, for example, from microorganisms of the species Bacillus, Rhizobium, Pseudomonas, Serratia, Trichoderma, Clavibacter, Glomus or Gliocladium. Preferably, this heterologous gene is from Bacillus sp., the gene product having activity against the European corn borer and/or the Western corn rootworm. Particularly preferably, the heterologous gene originates from Bacillus thuringiensis.

Within the context of the present invention, the composition according to the invention is applied to the seed either alone or in a suitable formulation. Preferably, the seed is treated in a state in which it is stable enough to avoid damage during treatment. In general, the seed may be treated at any point in time between harvest and sowing. The seed usually used has been separated from the plant and freed from cobs, shells, stalks, coats, hairs or the flesh of the fruits. Thus, it is possible to use, for example, seed which has been harvested, cleaned and dried to a moisture content of less than 15% by weight. Alternatively, it is also possible to use seed which, after drying, has been treated, for example, with water and then dried again.

When treating the seed, care must generally be taken that the amount of the composition according to the invention applied to the seed and/or the amount of further additives is chosen in such a way that the germination of the seed is not adversely affected, or that the resulting plant is not damaged. This must be borne in mind in particular in the case of active compounds which can have phytotoxic effects at certain application rates.

The compositions according to the invention can be applied directly, i.e. without containing any other components and undiluted. In general, it is preferred to apply the compositions to the seed in the form of a suitable formulation. Suitable formulations and methods for treating seed are known to the person

skilled in the art and are described, for example, in the following documents: US 4,272,417 A, US 4,245,432 A, US 4,808,430 A, US 5,876,739 A, US 2003/0176428 A1, WO 2002/080675 A1, WO 2002/028186 A2.

The active compounds which can be used in accordance with the invention can be converted into the customary seed-dressing formulations, such as solutions, emulsions, suspensions, powders, foams, slurries or other coating compositions for seed, and also ULV formulations.

These formulations are prepared in a known manner, by mixing the active compounds with customary additives such as, for example, customary extenders and also solvents or diluents, colorants, wetting agents, dispersants, emulsifiers, antifoams, preservatives, secondary thickeners, adhesives, gibberellins and also water.

Colorants which may be present in the seed-dressing formulations which can be used in accordance with the invention are all colorants which are customary for such purposes. In this context, not only pigments, which are sparingly soluble in water, but also dyes, which are soluble in water, may be used. Examples which may be mentioned are the colorants known by the names Rhodamin B, C.I. Pigment Red 112 and C.I. Solvent Red 1.

Suitable wetting agents which may be present in the seed-dressing formulations which can be used in accordance with the invention are all substances which promote wetting and which are conventionally used for the formulation of agrochemical active compounds. Preference is given to using alkylnaphthalenesulphonates, such as diisopropyl- or diisobutylnaphthalenesulphonates.

Suitable dispersants and/or emulsifiers which may be present in the seed-dressing formulations which can be used in accordance with the invention are all nonionic, anionic and cationic dispersants conventionally used for the formulation of agrochemical active compounds. Preference is given to using nonionic or anionic dispersants or mixtures of nonionic or anionic dispersants. Suitable nonionic dispersants which may be mentioned are, in particular, ethylene oxide/propylene oxide block polymers, alkylphenol polyglycol ethers and tristryrylphenol polyglycol ether, and their phosphated or sulphated derivatives. Suitable anionic dispersants are, in particular, lignosulphonates, polyacrylic acid salts and arylsulphonate/formaldehyde condensates.

Antifoams which may be present in the seed-dressing formulations which can be used in accordance with the invention are all foam-inhibiting substances conventionally used for the formulation of agrochemical active compounds. Silicone antifoams and magnesium stearate can preferably be used.

Preservatives which may be present in the seed-dressing formulations which can be used in accordance with the invention are all substances which can be employed for such purposes in agrochemical compositions. Dichlorophene and benzyl alcohol hemiformal may be mentioned by way of example.

Secondary thickeners which may be present in the seed-dressing formulations which can be used in accordance with the invention are all substances which can be employed for such purposes in agrochemical compositions. Cellulose derivatives, acrylic acid derivatives, xanthan, modified clays and finely divided silica are preferred.

Adhesives which may be present in the seed-dressing formulations which can be used in accordance with the invention are all customary binders which can be employed in seed-dressing products. Polyvinylpyrrolidone, polyvinyl acetate, polyvinyl alcohol and tylose may be mentioned as being preferred.

Gibberellins which can be present in the seed-dressing formulations which can be used in accordance with the invention are preferably the gibberellins A1, A3 (= gibberellic acid), A4 and A7; gibberellic acid is especially preferably used. The gibberellins are known (cf. R. Wegler "Chemie der Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel" [Chemistry of crop protection agents and pesticides], vol. 2, Springer Verlag, 1970, p. 401-412).

The seed-dressing formulations which can be used in accordance with the invention can be employed for the treatment of a wide range of seed, including the seed of transgenic plants, either directly or after previously having been diluted with water. In this context, additional synergistic effects may also occur in cooperation with the substances formed by expression.

All mixers which can conventionally be employed for the seed-dressing operation are suitable for treating seed with the seed-dressing formulations which can be used in accordance with the invention or with the preparations prepared therefrom by addition of water. Specifically, a procedure is followed during the seed-dressing operation in which the seed is placed into a mixer, the specific desired amount of seed-dressing formulations, either as such or after previously having been diluted with water, is added, and everything is mixed until the formulation is distributed uniformly on the seed. If appropriate, this is followed by a drying process.

The active compounds or compositions according to the invention have a potent microbicidal activity and can be employed for controlling undesirable microorganisms, such as fungi and bacteria, in crop protection and in the protection of materials.

Fungicides can be employed in crop protection for controlling Plasmodiophoromycetes, Oomycetes, Chytridiomycetes, Zygomycetes, Ascomycetes, Basidiomycetes and Deuteromycetes.

Bactericides can be employed in crop protection for controlling Pseudomonadaceae, Rhizobiaceae, Enterobacteriaceae, Corynebacteriaceae and Streptomycetaceae.

The fungicidal compositions according to the invention can be used for the curative or protective control

of phytopathogenic fungi. Accordingly, the invention also relates to curative and protective methods for controlling phytopathogenic fungi using the active compounds or compositions according to the invention, which are applied to the seed, the plant or plant parts, the fruit or the soil in which the plants grow.

The compositions according to the invention for controlling phytopathogenic fungi in crop protection comprise an effective, but non-phytotoxic amount of the active compounds according to the invention. "Effective, but non-phytotoxic amount" means an amount of the composition according to the invention which is sufficient to control the fungal disease of the plant in a satisfactory manner or to eradicate the fungal disease completely, and which, at the same time, does not cause any significant symptoms of phytotoxicity. In general, this application rate may vary within a relatively wide range. It depends on a plurality of factors, for example on the fungus to be controlled, the plant, the climatic conditions and the ingredients of the compositions according to the invention.

The fact that the active compounds are well tolerated by plants at the concentrations required for controlling plant diseases permits the treatment of above-ground parts of plants, of propagation stock and seeds, and of the soil.

All plants and plant parts can be treated in accordance with the invention. By plants are understood here all plants and plant populations such as desired and undesired wild plants or crop plants (including naturally occurring crop plants). Crop plants can be plants which can be obtained by conventional breeding and optimization methods or by biotechnological and genetic engineering methods or combinations of these methods, including the transgenic plants and including the plant varieties which can or cannot be protected by varietal property rights. Plant parts are to be understood as meaning all parts and organs of plants above and below the ground, such as shoot, leaf, flower and root, examples which may be mentioned being leaves, needles, stalks, stems, flowers, fruit bodies, fruits, seeds, roots, tubers and rhizomes. Parts of plants also include harvested plants and vegetative and generative propagation material, for example seedlings, tubers, rhizomes, cuttings and seeds.

The active compounds according to the invention are suitable for the protection of plants and plant organs, for increasing the harvest yields, for improving the quality of the harvested crop, while being well tolerated by plants, having favourable toxicity to warm-blooded species and being environmentally friendly. They may be preferably employed as crop protection agents. They are active against normally sensitive and resistant species and also against all or some stages of development.

The following plants may be mentioned as plants which can be treated according to the invention: cotton, flax, grapevine, fruit, vegetables, such as *Rosaceae sp.* (for example pome fruits such as apples and pears, but also stone fruits such as apricots, cherries, almonds and peaches, and soft fruits such as strawberries), *Ribesioidae sp., Juglandaceae sp., Betulaceae sp., Anacardiaceae sp., Fagaceae sp.,*

Moraceae sp., *Oleaceae sp.*, *Actinidaceae sp.*, *Lauraceae sp.*, *Musaceae sp.* (for example banana plants and banana plantations), *Rubiaceae sp.* (for example coffee), *Theaceae sp.*, *Sterculiceae sp.*, *Rutaceae sp.* (for example lemons, oranges and grapefruit); *Solanaceae sp.* (for example tomatoes), *Liliaceae sp.*, *Asteraceae sp.* (for example lettuce), *Umbelliferae sp.*, *Cruciferae sp.*, *Chenopodiaceae sp.*, *Cucurbitaceae sp.* (for example cucumber), *Alliaceae sp.* (for example leeks, onions), *Papilionaceae sp.* (for example peas); major crop plants such as *Gramineae sp.* (for example maize, turf, cereals such as wheat, rye, rice, barley, oats, millet and triticale), *Poaceae sp.* (for example sugar cane), *Asteraceae sp.* (for example sunflower), *Brassicaceae sp.* (for example white cabbage, red cabbage, broccoli, cauliflower, Brussels sprouts, pak choi, kohlrabi, small radishes, and also oilseed rape, mustard, horseradish and cress), *Fabacae sp.* (for example beans, peanuts), *Papilionaceae sp.* (for example soya beans), *Solanaceae sp.* (for example potatoes), *Chenopodiaceae sp.* (for example sugar beet, fodder beet, Swiss chard, beetroot); useful plants and ornamental plants in gardens and forests; and in each case genetically modified types of these plants.

As already mentioned above, it is possible to treat all plants and their parts according to the invention. In a preferred embodiment, wild plant species and plant cultivars, or those obtained by conventional biological breeding methods, such as crossing or protoplast fusion, and also parts thereof, are treated. In a further preferred embodiment, transgenic plants and plant cultivars obtained by genetic engineering, if appropriate in combination with conventional methods (Genetically Modified Organisms), and parts thereof are treated. The term "parts" or "parts of plants" or "plant parts" has been explained above. Particularly preferably, plants of the plant cultivars which are in each case commercially available or in use are treated according to the invention. Plant cultivars are to be understood as meaning plants having new properties ("traits") and which have been obtained by conventional breeding, by mutagenesis or by recombinant DNA techniques. They can be cultivars, varieties, bio- or genotypes.

The method of treatment according to the invention can be used in the treatment of genetically modified organisms (GMOs), e.g. plants or seeds. Genetically modified plants (or transgenic plants) are plants in which a heterologous gene has been stably integrated into the genome. The expression "heterologous gene" essentially means a gene which is provided or assembled outside the plant and when introduced in the nuclear, chloroplastic or mitochondrial genome gives the transformed plant new or improved agronomic or other properties by expressing a protein or polypeptide of interest or by downregulating or silencing other gene(s) which are present in the plant (using for example antisense technology, cosuppression technology or RNAi technology [RNA interference]). A heterologous gene that is located in the genome is also called a transgene. A transgene that is defined by its particular location in the plant genome is called a transformation or transgenic event.

Depending on the plant species or plant varieties, their location and growth conditions (soils, climate, vegetation period, diet), the treatment according to the invention may also result in superadditive

("synergistic") effects. Possible are thus, for example, the following effects which exceed the effects which were actually to be expected: reduced application rates and/or a widening of the activity spectrum and/or an increase in the activity of the active compounds and compositions which can be used according to the invention, better plant growth, increased tolerance to high or low temperatures, increased tolerance to drought or to water or soil salt content, increased flowering performance, easier harvesting, accelerated maturation, higher harvest yields, bigger fruits, larger plant height, greener leaf colour, earlier flowering, higher quality and/or a higher nutritional value of the harvested products, higher sugar concentration within the fruits, better storage stability and/or processability of the harvested products.

At certain application rates, the active compounds according to the invention may also have a strengthening effect on plants. Accordingly, they are suitable for mobilizing the defence system of the plant against attack by unwanted phytopathogenic fungi and/or microorganisms and/or viruses. This may, if appropriate, be one of the reasons for the enhanced activity of the combinations according to the invention, for example against fungi. Plant-strengthening (resistance-inducing) substances are to be understood as meaning, in the present context, also those substances or combinations of substances which are capable of stimulating the defence system of plants in such a way that, when subsequently inoculated with unwanted phytopathogenic fungi, the treated plants display a substantial degree of resistance to these unwanted phytopathogenic fungi. Thus, the substances according to the invention can be employed for protecting plants against attack by the abovementioned pathogens within a certain period of time after the treatment. The period within which protection is brought about generally extends from 1 to 10 days, preferably 1 to 7 days, after the treatment of the plants with the active compounds.

Plants and plant varieties which are preferably treated according to the invention include all plants which have genetic material which imparts particularly advantageous, useful traits to these plants (whether obtained by breeding and/or biotechnological means).

Plants and plant varieties which are also preferably treated according to the invention are resistant against one or more biotic stress factors, i.e. said plants have a better defence against animal and microbial pests, such as against nematodes, insects, mites, phytopathogenic fungi, bacteria, viruses and/or viroids.

Plants and plant varieties which may also be treated according to the invention are those plants which are resistant to one or more abiotic stress factors. Abiotic stress conditions may include, for example, drought, cold temperature exposure, heat exposure, osmotic stress, waterlogging, increased soil salinity, increased exposure to minerals, exposure to ozone, exposure to strong light, limited availability of nitrogen nutrients, limited availability of phosphorus nutrients or shade avoidance.

Plants and plant varieties which may also be treated according to the invention are those plants

characterized by enhanced yield characteristics. Enhanced yield in said plants can be the result of, for example, improved plant physiology, growth and development, such as water use efficiency, water retention efficiency, improved nitrogen use, enhanced carbon assimilation, improved photosynthesis, increased germination efficiency and accelerated maturation. Yield can furthermore be affected by improved plant architecture (under stress and non-stress conditions), including early flowering, flowering control for hybrid seed production, seedling vigour, plant size, internode number and distance, root growth, seed size, fruit size, pod size, pod or ear number, seed number per pod or ear, seed mass, enhanced seed filling, reduced seed dispersal, reduced pod dehiscence and lodging resistance. Further yield traits include seed composition, such as carbohydrate content, protein content, oil content and composition, nutritional value, reduction in anti-nutritional compounds, improved processability and better storage stability.

Plants that may be treated according to the invention are hybrid plants that already express the characteristics of heterosis, or hybrid effect, which results in generally higher yield, vigour, health and resistance towards biotic and abiotic stress factors. Such plants are typically made by crossing an inbred male-sterile parent line (the female parent) with another inbred male-fertile parent line (the male parent). Hybrid seed is typically harvested from the male-sterile plants and sold to growers. Male-sterile plants can sometimes (e.g. in corn) be produced by detasseling (i.e. the mechanical removal of the male reproductive organs or male flowers) but, more typically, male sterility is the result of genetic determinants in the plant genome. In that case, and especially when seed is the desired product to be harvested from the hybrid plants, it is typically useful to ensure that male fertility in hybrid plants, which contain the genetic determinants responsible for male sterility, is fully restored. This can be accomplished by ensuring that the male parents have appropriate fertility restorer genes which are capable of restoring the male fertility in hybrid plants that contain the genetic determinants responsible for male sterility. Genetic determinants for male sterility may be located in the cytoplasm. Examples of cytoplasmic male sterility (CMS) were for instance described for Brassica species. However, genetic determinants for male sterility can also be located in the nuclear genome. Male-sterile plants can also be obtained by plant biotechnology methods such as genetic engineering. A particularly useful means of obtaining male-sterile plants is described in WO 89/10396 in which, for example, a ribonuclease such as a barnase is selectively expressed in the tapetum cells in the stamens. Fertility can then be restored by expression in the tapetum cells of a ribonuclease inhibitor such as barstar.

Plants or plant varieties (obtained by plant biotechnology methods such as genetic engineering) which may be treated according to the invention are herbicide-tolerant plants, i.e. plants made tolerant to one or more given herbicides. Such plants can be obtained either by genetic transformation, or by selection of plants containing a mutation imparting such herbicide tolerance.

Herbicide-tolerant plants are for example glyphosate-tolerant plants, i.e. plants made tolerant to the herbicide glyphosate or salts thereof. For example, glyphosate-tolerant plants can be obtained by

transforming the plant with a gene encoding the enzyme 5-enolpyruvylshikimate-3-phosphate synthase (EPSPS). Examples of such EPSPS genes are the AroA gene (mutant CT7) of the bacterium *Salmonella typhimurium*, the CP4 gene of the bacterium *Agrobacterium sp.*, the genes encoding a petunia EPSPS, a tomato EPSPS, or an Eleusine EPSPS. It can also be a mutated EPSPS. Glyphosate-tolerant plants can also be obtained by expressing a gene that encodes a glyphosate oxidoreductase enzyme. Glyphosate-tolerant plants can also be obtained by expressing a gene that encodes a glyphosate acetyltransferase enzyme. Glyphosate-tolerant plants can also be obtained by selecting plants containing naturally occurring mutations of the abovementioned genes.

Other herbicide-resistant plants are for example plants which have been made tolerant to herbicides inhibiting the enzyme glutamine synthase, such as bialaphos, phosphinothricin or glufosinate. Such plants can be obtained by expressing an enzyme detoxifying the herbicide or a mutant glutamine synthase enzyme that is resistant to inhibition. One such efficient detoxifying enzyme is, for example, an enzyme encoding a phosphinothricin acetyltransferase (such as the bar or pat protein from Streptomyces species for example). Plants expressing an exogenous phosphinothricin acetyltransferase have been described.

Further herbicide-tolerant plants are also plants that have been made tolerant to the herbicides inhibiting the enzyme hydroxyphenylpyruvatedioxygenase (HPPD). Hydroxyphenylpyruvatedioxygenases are enzymes that catalyse the reaction in which para-hydroxyphenylpyruvate (HPP) is transformed into homogentisate. Plants tolerant to HPPD inhibitors can be transformed with a gene encoding a naturally occurring resistant HPPD enzyme, or a gene encoding a mutated HPPD enzyme. Tolerance to HPPD inhibitors can also be obtained by transforming plants with genes encoding certain enzymes enabling the formation of homogentisate despite the inhibition of the native HPPD enzyme by the HPPD inhibitor. Tolerance of plants to HPPD inhibitors can also be improved by transforming plants with a gene encoding an enzyme prephenate dehydrogenase in addition to a gene encoding an HPPD-tolerant enzyme.

Further herbicide-resistant plants are plants that have been made tolerant to acetolactate synthase (ALS) inhibitors. Known ALS inhibitors include, for example, sulphonylurea, imidazolinone, triazolopyrimidines, pyrimidinyl oxy(thio)benzoates, and/or sulphonylaminocarbonyltriazolinone herbicides. Different mutations in the ALS enzyme (also known as acetohydroxy acid synthase, AHAS) are known to confer tolerance to different herbicides and groups of herbicides. The production of sulphonylurea-tolerant plants and imidazolinone-tolerant plants has been described in the international publication WO 1996/033270. Further sulphonylurea- and imidazolinone-tolerant plants have also been described, for example in WO 2007/024782.

Other plants tolerant to imidazolinone and/or sulphonylurea can be obtained by induced mutagenesis, by selection in cell cultures in the presence of the herbicide or by mutation breeding.

Plants or plant varieties (obtained by plant biotechnology methods such as genetic engineering) which

may also be treated according to the invention are insect-resistant transgenic plants, i.e. plants made resistant to attack by certain target insects. Such plants can be obtained by genetic transformation, or by selection of plants containing a mutation imparting such insect resistance.

In the present context, the term "insect-resistant transgenic plant" includes any plant containing at least one transgene comprising a coding sequence encoding:

1) an insecticidal crystal protein from *Bacillus thuringiensis* or an insecticidal portion thereof, such as the insecticidal crystal proteins listed online at:

http://www.lifesci.sussex.ac.uk/Home/Neil_Crickmore/Bt/, or insecticidal portions thereof, for example proteins of the Cry protein classes Cry1Ab, Cry1Ac, Cry1F, Cry2Ab, Cry3Ae or Cry3Bb or insecticidal portions thereof; or

2) a crystal protein from *Bacillus thuringiensis* or a portion thereof which is insecticidal in the presence of a second other crystal protein from *Bacillus thuringiensis* or a portion thereof, such as the binary toxin made up of the Cy34 and Cy35 crystal proteins; or

3) a hybrid insecticidal protein comprising parts of two different insecticidal crystal proteins from *Bacillus thuringiensis*, such as a hybrid of the proteins of 1) above or a hybrid of the proteins of 2) above, for example the Cry1A.105 protein produced by maize event MON98034 (WO 2007/027777); or

4) a protein of any one of points 1) to 3) above wherein some, particularly 1 to 10, amino acids have been replaced by another amino acid to obtain a higher insecticidal activity to a target insect species, and/or to expand the range of target insect species affected, and/or because of changes induced in the encoding DNA during cloning or transformation, such as the Cry3Bb1 protein in maize events MON863 or MON88017, or the Cry3A protein in maize event MIR 604;

5) an insecticidal secreted protein from *Bacillus thuringiensis* or *Bacillus cereus*, or an insecticidal portion thereof, such as the vegetative insecticidal proteins (VIP) listed at:

http://www.lifesci.sussex.ac.uk/Home/Neil_Crickmore/Bt/vip.html, e.g. proteins from the VIP3Aa protein class; or

6) a secreted protein from *Bacillus thuringiensis* or *Bacillus cereus* which is insecticidal in the presence of a second secreted protein from *Bacillus thuringiensis* or *B. cereus*, such as the binary toxin made up of the VIP1A and VIP2A proteins;

7) a hybrid insecticidal protein comprising parts from different secreted proteins from *Bacillus thuringiensis* or *Bacillus cereus*, such as a hybrid of the proteins in 1) above or a hybrid of the proteins in 2) above; or

8) a protein of any one of points 1) to 3) above wherein some, particularly 1 to 10, amino acids have been replaced by another amino acid to obtain a higher insecticidal activity to a target insect species, and/or to expand the range of target insect species affected, and/or because of changes induced in the encoding DNA during cloning or transformation (while still encoding an insecticidal protein), such as the VIP3Aa protein in cotton event COT 102.

Of course, insect-resistant transgenic plants, as used herein, also include any plant comprising a combination of genes encoding the proteins of any one of the above classes 1 to 8. In one embodiment, an insect-resistant plant contains more than one transgene encoding a protein of any one of the above classes 1 to 8, to expand the range of target insect species affected or to delay insect resistance development to the plants, by using different proteins insecticidal to the same target insect species but having a different mode of action, such as binding to different receptor binding sites in the insect.

Plants or plant varieties (obtained by plant biotechnology methods such as genetic engineering) which may also be treated according to the invention are tolerant to abiotic stress factors. Such plants can be obtained by genetic transformation, or by selection of plants containing a mutation imparting such stress resistance. Particularly useful stress-tolerant plants include the following:

a. plants which contain a transgene capable of reducing the expression and/or the activity of the poly(ADP-ribose)polymerase (PARP) gene in the plant cells or plants;

b. plants which contain a stress tolerance-enhancing transgene capable of reducing the expression and/or the activity of the PARG-encoding genes of the plants or plant cells;

c. plants which contain a stress tolerance-enhancing transgene coding for a plant-functional enzyme of the nicotinamide adenine dinucleotide salvage biosynthesis pathway, including nicotinamidase, nicotinate phosphoribosyltransferase, nicotinic acid mononucleotide adenyltransferase, nicotinamide adenine dinucleotide synthetase or nicotinamide phosphoribosyltransferase.

Plants or plant varieties (obtained by plant biotechnology methods such as genetic engineering) which may also be treated according to the invention show altered quantity, quality and/or storage stability of the harvested product and/or altered properties of specific ingredients of the harvested product such as, for example:

1) Transgenic plants which synthesize a modified starch which is altered with respect to its chemophysical traits, in particular the amylose content or the amylose/amylopectin ratio, the degree of branching, the average chain length, the distribution of the side chains, the viscosity behaviour, the gel resistance, the grain size and/or grain morphology of the starch in comparison to the synthesized starch in wild-type plant cells or plants, such that this modified starch is better suited for certain applications.

2) Transgenic plants which synthesize non-starch carbohydrate polymers or which synthesize non-starch carbohydrate polymers with altered properties in comparison to wild-type plants without genetic modification. Examples are plants which produce polyfructose, especially of the inulin and levan type, plants which produce alpha-1,4-glucans, plants which produce alpha-1,6-branched alpha-1,4-glucans, and plants producing alternan.

3) Transgenic plants which produce hyaluronan.

Plants or plant varieties (obtained by plant biotechnology methods such as genetic engineering) which may also be treated according to the invention are plants, such as cotton plants, with altered fibre characteristics. Such plants can be obtained by genetic transformation, or by selection of plants containing a mutation imparting such altered fibre characteristics and include:

a) plants, such as cotton plants, which contain an altered form of cellulose synthase genes;

b) plants, such as cotton plants, which contain an altered form of rsw2 or rsw3 homologous nucleic acids;

c) plants, such as cotton plants, with an increased expression of sucrose phosphate synthase;

d) plants, such as cotton plants, with an increased expression of sucrose synthase;

e) plants, such as cotton plants, wherein the timing of the plasmodesmatal gating at the basis of the fibre cell is altered, for example through downregulation of fibre-selective β-1,3-glucanase;

f) plants, such as cotton plants, which have fibres with altered reactivity, for example through the expression of the N-acetylglucosaminetransferase gene including nodC and chitin synthase genes.

Plants or plant cultivars (obtained by plant biotechnology methods such as genetic engineering) which may also be treated according to the invention are plants, such as oilseed rape or related Brassica plants, with altered oil profile characteristics. Such plants can be obtained by genetic transformation or by selection of plants containing a mutation imparting such altered oil characteristics and include:

a) plants, such as oilseed rape plants, which produce oil having a high oleic acid content;

b) plants, such as oilseed rape plants, which produce oil having a low linolenic acid content;

c) plants, such as oilseed rape plants, which produce oil having a low level of saturated fatty acids.

Particularly useful transgenic plants which may be treated according to the invention are plants which comprise one or more genes which encode one or more toxins and are the transgenic plants available under the following trade names: YIELD GARD® (for example maize, cotton, soya beans), KnockOut® (for

example maize), BiteGard® (for example maize), BT-Xtra® (for example maize), StarLink® (for example maize), Bollgard® (cotton), Nucotn® (cotton), Nucotn 33B® (cotton), NatureGard® (for example maize), Protecta® and NewLeaf® (potato). Examples of herbicide-tolerant plants which may be mentioned are maize varieties, cotton varieties and soya bean varieties which are available under the following trade names: Roundup Ready® (tolerance to glyphosate, for example maize, cotton, soya beans), Liberty Link® (tolerance to phosphinothricin, for example oilseed rape), IMI® (tolerance to imidazolinone) and SCS® (tolerance to sulphonylurea, for example maize). Herbicide-resistant plants (plants bred in a conventional manner for herbicide tolerance) which may be mentioned include the varieties sold under the name Clearfield® (for example maize).

Particularly useful transgenic plants which may be treated according to the invention are plants containing transformation events, or a combination of transformation events, and that are listed for example in the databases for various national or regional regulatory agencies (see for example http://gmoinfo.jrc.ec.europa.eu/).

Moreover, in the protection of materials, the active compounds or compositions according to the invention can be employed for protecting industrial materials against attack and destruction by unwanted microorganisms, such as, for example, fungi and insects.

Furthermore, the compounds according to the invention can be used alone or in combinations with other active compounds as antifouling compositions.

Industrial materials in the present context are understood as meaning non-living materials which have been prepared for use in industry. For example, industrial materials which are intended to be protected by active compounds according to the invention from microbial change or destruction can be adhesives, sizes, paper, wallpaper, and board, textiles, carpets, leather, wood, paints and plastic articles, cooling lubricants and other materials which can be infected with, or destroyed by, microorganisms. Parts of production plants and buildings, for example cooling-water circuits, cooling and heating systems and ventilation and air-conditioning units, which may be impaired by the proliferation of microorganisms may also be mentioned within the scope of the materials to be protected. Industrial materials which may be mentioned within the scope of the present invention are preferably adhesives, sizes, paper and board, leather, wood, paints, cooling lubricants and heat-transfer liquids, particularly preferably wood. The active compounds or compositions according to the invention may prevent disadvantageous effects, such as rotting, decay, discoloration, decoloration or formation of mould. Moreover, the compounds according to the invention can be employed for protecting objects which come into contact with saltwater or brackish water, in particular hulls, screens, nets, buildings, moorings and signalling systems, against fouling.

The method according to the invention for controlling unwanted fungi can also be employed for protecting

storage goods. Here, storage goods are to be understood as meaning natural substances of vegetable or animal origin or processed products thereof of natural origin, for which long-term protection is desired. Storage goods of vegetable origin, such as, for example, plants or plant parts, such as stems, leaves, tubers, seeds, fruits, grains, can be protected freshly harvested or after processing by (pre)drying, moistening, comminuting, grinding, pressing or roasting. Storage goods also include timber, both unprocessed, such as construction timber, electricity poles and barriers, or in the form of finished products, such as furniture. Storage goods of animal origin are, for example, hides, leather, furs and hairs. The active compounds according to the invention may prevent disadvantageous effects, such as rotting, decay, discoloration, decolouration or formation of mould.

Some pathogens of fungal diseases which can be treated according to the invention may be mentioned by way of example, but not by way of limitation:

diseases caused by powdery mildew pathogens, such as, for example, Blumeria species, such as, for example, Blumeria graminis; Podosphaera species, such as, for example, Podosphaera leucotricha; Sphaerotheca species, such as, for example, Sphaerotheca fuliginea; Uncinula species, such as, for example, Uncinula necator;

diseases caused by rust disease pathogens, such as, for example, Gymnosporangium species, such as, for example, Gymnosporangium sabinae; Hemileia species, such as, for example, Hemileia vastatrix; Phakopsora species, such as, for example, Phakopsora pachyrhizi and Phakopsora meibomiae; Puccinia species, such as, for example, Puccinia recondita, Puccinia graminis, Puccinia striiformis or Puccinia triticina; Uromyces species, such as, for example, Uromyces appendiculatus;

diseases caused by pathogens from the group of the Oomycetes, such as, for example, Albugo species, such as, for example, Albugo candida; Bremia species, such as, for example, Bremia lactucae; Peronospora species, such as, for example, Peronospora pisi or P. brassicae; Phytophthora species, such as, for example, Phytophthora infestans; Plasmopara species, such as, for example, Plasmopara viticola; Pseudoperonospora species, such as, for example, Pseudoperonospora humuli or Pseudoperonospora cubensis; Pythium species, such as, for example, Pythium ultimum;

leaf blotch diseases and leaf wilt diseases caused, for example, by Alternaria species, such as, for example, Alternaria solani; Cercospora species, such as, for example, Cercospora beticola; Cladiosporium species, such as, for example, Cladiosporium cucumerinum; Cochliobolus species, such as, for example, Cochliobolus sativus (conidia form: Drechslera, syn: Helminthosporium) or Cochliobolus miyabeanus; Colletotrichum species, such as, for example, Colletotrichum lindemuthanium; Cycloconium species, such as, for example, Cycloconium oleaginum; Diaporthe species, such as, for example, Diaporthe citri; Elsinoe species, such as, for example, Elsinoe fawcettii; Gloeosporium species, such as, for example, Gloeosporium laeticolor; Glomerella species, such as, for

example, Glomerella cingulata; Guignardia species, such as, for example, Guignardia bidwelli; Leptosphaeria species, such as, for example, Leptosphaeria maculans or Leptosphaeria nodorum; Magnaporthe species, such as, for example, Magnaporthe grisea; Mycosphaerella species, such as, for example, Mycosphaerella graminicola, Mycosphaerella arachidicola or Mycosphaerella fijiensis; Phaeosphaeria species, such as, for example, Phaeosphaeria nodorum; Pyrenophora species, such as, for example, Pyrenophora teres or Pyrenophora tritici repentis; Ramularia species, such as, for example, Ramularia collo-cygni or Ramularia areola; Rhynchosporium species, such as, for example, Rhynchosporium secalis; Septoria species, such as, for example, Septoria apii or Septoria lycopersici; Typhula species, such as, for example, Typhula incarnata; Venturia species, such as, for example, Venturia inaequalis;

root and stem diseases caused, for example, by Corticium species, such as, for example, Corticium graminearum; Fusarium species, such as, for example, Fusarium oxysporum; Gaeumannomyces species, such as, for example, Gaeumannomyces graminis; Plasmodiophora species, such as, for example, Plasmodiophora brassicae; Rhizoctonia species, such as, for example, Rhizoctonia solani; Sarocladium species, such as, for example, Sarocladium oryzae; Sclerotium species, such as, for example, Sclerotium oryzae; Tapesia species, such as, for example, Tapesia acuformis; Thielaviopsis species, such as, for example, Thielaviopsis basicola;

ear and panicle diseases (including corn cobs) caused, for example, by Alternaria species, such as, for example, Alternaria spp.; Aspergillus species, such as, for example, Aspergillus flavus; Cladosporium species, such as, for example, Cladosporium cladosporioides; Claviceps species, such as, for example, Claviceps purpurea; Fusarium species, such as, for example, Fusarium culmorum; Gibberella species, such as, for example, Gibberella zeae; Monographella species, such as, for example, Monographella nivalis;

diseases caused by smut fungi, such as, for example, Sphacelotheca species, such as, for example, Sphacelotheca reiliana; Tilletia species, such as, for example, Tilletia caries, T. controversa; Urocystis species, such as, for example, Urocystis occulta; Ustilago species, such as, for example, Ustilago nuda, U. nuda tritici;

fruit rot caused, for example, by Aspergillus species, such as, for example, Aspergillus flavus; Botrytis species, such as, for example, Botrytis cinerea; Penicillium species, such as, for example, Penicillium expansum and Penicillium purpurogenum; Sclerotinia species, such as, for example, Sclerotinia sclerotiorum;

Verticilium species, such as, for example, Verticilium alboatrum;

seed- and soil-borne rot and wilt diseases, and also diseases of seedlings, caused, for example, by

Alternaria species, such as, for example, Alternaria brassicicola; Aphanomyces species, such as, for example, Aphanomyces euteiches; Ascochyta species, such as, for example, Ascochyta lentis; Aspergillus species, such as, for example, Aspergillus flavus; Cladosporium species, such as, for example, Cladosporium herbarum; Cochliobolus species, such as, for example, Cochliobolus sativus (conidia form: Drechslera, Bipolaris Syn: Helminthosporium); Colletotrichum species, such as, for example, Colletotrichum coccodes; Fusarium species, such as, for example, Fusarium culmorum; Gibberella species, such as, for example, Gibberella zeae; Macrophomina species, such as, for example, Macrophomina phaseolina; Microdochium species, such as, for example, Microdochium nivale; Monographella species, such as, for example, Monographella nivalis; Penicillium species, such as, for example, Penicillium expansum; Phoma species, such as, for example, Phoma lingam; Phomopsis species, such as, for example, Phomopsis sojae; Phytophthora species, such as, for example, Phytophthora cactorum; Pyrenophora species, such as, for example, Pyrenophora graminea; Pyricularia species, such as, for example, Pyricularia oryzae; Pythium species, such as, for example, Pythium ultimum; Rhizoctonia species, such as, for example, Rhizoctonia solani; Rhizopus species, such as, for example, Rhizopus oryzae; Sclerotium species, such as, for example, Sclerotium rolfsii; Septoria species, such as, for example, Septoria nodorum; Typhula species, such as, for example, Typhula incarnata;

Verticillium species, such as, for example, Verticillium dahliae;

cancerous diseases, galls and witches' broom caused, for example, by Nectria species, such as, for example, Nectria galligena;

wilt diseases caused, for example, by Monilinia species, such as, for example, Monilinia laxa;

deformations of leaves, flowers and fruits caused, for example, by Exobasidium species, such as, for example, Exobasidium vexans; Taphrina species, such as, for example, Taphrina deformans;

degenerative diseases of woody plants caused, for example, by Esca species, such as, for example, Phaeomoniella chlamydospora, Phaeoacremonium aleophilum or Fomitiporia mediterranea; Ganoderma species, such as, for example, Ganoderma boninense;

diseases of flowers and seeds caused, for example, by Botrytis species, such as, for example, Botrytis cinerea;

diseases of plant tubers caused, for example, by Rhizoctonia species, such as, for example, Rhizoctonia solani; Helminthosporium species, such as, for example, Helminthosporium solani;

diseases caused by bacterial pathogens, such as, for example, Xanthomonas species, such as, for example, Xanthomonas campestris pv. oryzae; Pseudomonas species, such as, for example,

Pseudomonas syringae pv. lachrymans; Erwinia species, such as, for example, Erwinia amylovora.

Preference is given to controlling the following diseases of soya beans:

Fungal diseases on leaves, stems, pods and seeds caused, for example, by alternaria leaf spot (Alternaria spec. atrans tenuissima), anthracnose (Colletotrichum gloeosporoides dematium var. truncatum), brown spot (Septoria glycines), cercospora leaf spot and blight (Cercospora kikuchii), choanephora leaf blight (Choanephora infundibulifera trispora (Syn.)), dactuliophora leaf spot (Dactuliophora glycines), downy mildew (Peronospora manshurica), drechslera blight (Drechslera glycini), frogeye leaf spot (Cercospora sojina), leptosphaerulina leaf spot (Leptosphaerulina trifolii), phyllostica leaf spot (Phyllosticta sojaecola), pod and stem blight (Phomopsis sojae), powdery mildew (Microsphaera diffusa), pyrenochaeta leaf spot (Pyrenochaeta glycines), rhizoctonia aerial, foliage, and web blight (Rhizoctonia solani), rust (Phakopsora pachyrhizi, Phakopsora meibomiae), scab (Sphaceloma glycines), stemphylium leaf blight (Stemphylium botryosum), target spot (Corynespora cassiicola).

Fungal diseases on roots and the stem base caused, for example, by black root rot (Calonectria crotalariae), charcoal rot (Macrophomina phaseolina), fusarium blight or wilt, root rot, and pod and collar rot (Fusarium oxysporum, Fusarium orthoceras, Fusarium semitectum, Fusarium equiseti), mycoleptodiscus root rot (Mycoleptodiscus terrestris), neocosmospora (Neocosmospora vasinfecta), pod and stem blight (Diaporthe phaseolorum), stem canker (Diaporthe phaseolorum var. caulivora), phytophthora rot (Phytophthora megasperma), brown stem rot (Phialophora gregata), pythium rot (Pythium aphanidermatum, Pythium irregulare, Pythium debaryanum, Pythium myriotylum, Pythium ultimum), rhizoctonia root rot, stem decay, and damping-off (Rhizoctonia solani), sclerotinia stem decay (Sclerotinia sclerotiorum), sclerotinia southern blight (Sclerotinia rolfsii), thielaviopsis root rot (Thielaviopsis basicola).

Microorganisms capable of degrading or changing the industrial materials which may be mentioned are, for example, bacteria, fungi, yeasts, algae and slime organisms. The active compounds according to the invention preferably act against fungi, in particular moulds, wood-discoloring and wood-destroying fungi (Basidiomycetes), and against slime organisms and algae. Microorganisms of the following genera may be mentioned as examples: Alternaria, such as Alternaria tenuis; Aspergillus, such as Aspergillus niger; Chaetomium, such as Chaetomium globosum; Coniophora, such as Coniophora puetana; Lentinus, such as Lentinus tigrinus; Penicillium, such as Penicillium glaucum; Polyporus, such as Polyporus versicolor; Aureobasidium, such as Aureobasidium pullulans; Sclerophoma, such as Sclerophoma pityophila; Trichoderma, such as Trichoderma viride; Escherichia, such as Escherichia coli; Pseudomonas, such as Pseudomonas aeruginosa; Staphylococcus, such as Staphylococcus aureus.

In addition, the active compounds according to the invention also have very good antimycotic activity. They have a very broad antimycotic activity spectrum, in particular against dermatophytes and yeasts, moulds and diphasic fungi (for example against Candida species, such as Candida albicans, Candida

glabrata), and Epidermophyton floccosum, Aspergillus species, such as Aspergillus niger and Aspergillus fumigatus, Trichophyton species, such as Trichophyton mentagrophytes, Microsporon species such as Microsporon canis and audouinii. The list of these fungi by no means limits the mycotic spectrum covered, but is only for illustration.

Accordingly, the active compounds according to the invention can be used both in medical and in non-medical applications.

When using the active compounds according to the invention as fungicides, the application rates can be varied within a relatively wide range, depending on the kind of application. The application rate of the active compounds according to the invention is

- when treating plant parts, for example leaves: from 0.1 to 10 000 g/ha, preferably from 10 to 1000 g/ha, particularly preferably from 50 to 300 g/ha (when the application is carried out by watering or dripping, it is even possible to reduce the application rate, especially when inert substrates such as rock wool or perlite are used);

- when treating seed: from 2 to 200 g per 100 kg of seed, preferably from 3 to 150 g per 100 kg of seed, particularly preferably from 2.5 to 25 g per 100 kg of seed, very particularly preferably from 2.5 to 12.5 g per 100 kg of seed;

- when treating the soil: from 0.1 to 10 000 g/ha, preferably from 1 to 5000 g/ha.

The doses herein indicated are given as illustrative examples of the method according to the invention. A person skilled in the art will know how to adapt the application doses, notably according to the nature of the plant or crop to be treated.

The combination according to the invention can be used in order to protect plants within a certain time range after the treatment against pests and/or phytopathogenic fungi and/or microorganisms. The time range, in which protection is effected, spans in general 1 to 28 days, preferably 1 to 14 days, more preferably 1 to 10 days, even more preferably 1 to 7 days after the treatment of the plants with the combinations or up to 200 days after the treatment of plant propagation material.

Furthermore combinations and compositions according to the invention may also be used to reduce the contents of mycotoxins in plants and the harvested plant material and therefore in foods and animal feed stuff made therefrom. Especially but not exclusively the following mycotoxins can be specified: Deoxynivalenole (DON), Nivalenole, 15-Ac-DON, 3-Ac-DON, T2- und HT2- Toxins, Fumonisines, Zearalenone Moniliformine, Fusarine, Diaceotoxyscirpenole (DAS), Beauvericine, Enniatine, Fusaroproliferine, Fusarenole, Ochratoxines, Patuline, Ergotalkaloides und Aflatoxines, which are caused for example by the following fungal diseases: *Fusarium spec.*, like *Fusarium acuminatum, F. avenaceum, F. crookwellense, F. culmorum, F. graminearum (Gibberella zeae), F. equiseti, F. fujikoroi,*

F. musarum, F. oxysporum, F. proliferatum, F. poae, F. pseudograminearum, F. sambucinum, F. scirpi, F. semitectum, F. solani, F. sporotrichoides, F. langsethiae, F. subglutinans, F. tricinctum, F. verticillioides and others but also by *Aspergillus spec., Penicillium spec., Claviceps purpurea, Stachybotrys spec.* and others.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe eignen sich auch auf dem Veterinärsektor bei günstiger Warmblütertoxizität zur Bekämpfung von parasitischen Protozoen, die in der Tierhaltung und Tierzucht bei Nutz-, Zucht-, Zoo-, Labor-, Versuchs- und Hobbytieren vorkommen. Sie sind dabei gegen alle oder einzelne Entwicklungsstadien der Schädlinge wirksam.

Landwirtschaftliche Nutz- oder Zuchttiere sind z.B. Säugetiere wie Schafe, Ziegen, Pferde, Esel, Kamele, Büffel, Kaninchen sowie insbesondere Rinder und Schweine oder Vögel wie Puten, Enten, Gänse und insbesondere Hühner oder gegebenenfalls auch Insekten, wie z. B. Bienen.

Haustiere sind z.B. Säugetiere wie Hamster, Meerschweinchen, Ratten, Mäuse sowie insbeonsdere Hunde und Katzen oder auch Stubenvögel.

Eine bevorzugte Ausführungsform ist die Anwendung bei Vögeln. Eine weitere bevorzugte Ausführungsform ist die Anwendung bei Säugetieren.

Durch die Anwendung sollen Krankheiten, Todesfälle und Leistungsminderungen (z. B. bei Fleisch, Milch, Wolle, Häuten, Eiern, Honig usw.) verhindert oder vermindert werden, so dass durch den Einsatz der erfindungsgemäßen Wirkstoffe eine wirtschaftlichere und einfachere Tierhaltung möglich ist.

Die Anwendung der erfindungsgemäßen Wirkstoffe erfolgt im Veterinärsektor und bei der Tierhaltung in an sich bekannter Weise direkt oder in Form von geeigneten Zubereitungen enteral, parenteral, dermal, nasal. Die enterale Anwendung der Wirkstoffe geschieht z.B. oral in Form von Pulver, Zäpfchen, Tabletten, Kapseln, Pasten, Tränken, Granulaten, Drenchen, Boli, medikiertem Futter oder Trinkwasser. Die dermale Anwendung geschieht z.B. in Form des Tauchens (Dippen), Sprühens (Sprayen), Badens, Waschens, Aufgießens (pour-on and spot-on) und des Einpuderns. Die parenterale Anwendung geschieht z.B. in Form der Injektion (intramusculär, subcutan, intravenös, intraperitoneal) oder durch Implantate. Die Anwendung kann sowohl prophylaktisch als auch therapeutisch erfolgen.

Zu den parasitischen Protozoen zählen:

Mastigophora (Flagellata) wie z.B. Trypanosomatidae z.B. Trypanosoma b. brucei, T.b. gambiense, T.b. rhodesiense, T. congolense, T. cruzi, T. evansi, T. equinum, T. lewisi, T. percae, T. simiae, T. vivax, Leishmania brasiliensis, L. donovani, L. tropica, wie z.B. Trichomonadidae z.B. Giardia lamblia, G. canis.

Sarcomastigophora (Rhizopoda) wie Entamoebidae z.B. Entamoeba histolytica, Hartmanellidae z.B. Acanthamoeba sp., Harmanella sp.

Apicomplexa (Sporozoa) wie Eimeridae z.B. Eimeria acervulina, E. adenoides, E. alabahmensis, E. anatis, E. anserina, E. arloingi, E. ashata, E. auburnensis, E. bovis, E. brunetti, E. canis, E. chinchillae, E. clupearum, E. columbae, E. contorta, E. crandalis, E. debliecki, E. dispersa, E. ellipsoidales, E. falciformis, E. faurei, E. flavescens, E. gallopavonis, E. hagani, E. intestinalis, E. iroquoina, E. irresidua,

E. labbeana, E. leucarti, E. magna, E. maxima, E. media, E. meleagridis, E. meleagrimitis, E. mitis, E. necatrix, E. ninakohlyakimovae, E. ovis, E. parva, E. pavonis, E. perforans, E. phasani, E. piriformis, E. praecox, E. residua, E. scabra, E. spec., E. stiedai, E. suis, E. tenella, E. truncata, E. truttae, E. zuernii, Globidium spec., Isospora belli, I. canis, I. felis, I. ohioensis, I. rivolta, I. spec., I. suis, Cystisospora spec., Cryptosporidium spec., insbesondere C. parvum, wie Toxoplasmadidae z.B. Toxoplasma gondii, Hammondia heydornii, Neospora caninum, Besnoitia besnoitii, wie Sarcocystidae z.B. Sarcocystis bovicanis, S. bovihominis, S. ovicanis, S. ovifelis, S. neurona, S. spec., S. suihominis wie Leucozoidae z.B. Leucozytozoon simondi, wie Plasmodiidae z.B. Plasmodium berghei, P. falciparum, P. malariae, P. ovale, P. vivax, P. spec., wie Piroplasmea z.B. Babesia argentina, B. bovis, B. canis, B. spec., Theileria parva, Theileria spec., wie Adeleina z.B. Hepatozoon canis, H. spec.

The preparation of the active substances according to the invention of the formula **[I]** follows from the following examples. However, the invention is not restricted to these examples.

Production of intermediates of the formula [XIV] by route *(V7)*:

Ethyl 3-(4-fluorophenyl)-3-oxopropanoate [XIV-1]

To a mixture of 4-fluoroacetophenone (20.0 g, 0.145 mol), ethanol (1mL) and diethylcarbonate (100 mL) is added sodium hydride (60%, 12.0 g, 0.29 mol) at 0 °C portionwise over a period of 30 min. Afterwards the reaction mixture is allowed to warm to room temperature and stirred for 3h. Thereafter, the reaction is quenched with aqueous 10% HCl and extracted with ethyl acetate (2 x 100mL). The ethyl acetate layer is dried over anhydrous sodium sulphate, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material is purified by column chromatography using silica gel (230-400 mesh) in ethyl acetate and hexane (1:99 to 5:95) as eluent and 25g (83%) of ethyl 3-(4-fluorophenyl)-3-oxopropanoate are obtained as light yellow liquid.

^{1}H-NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ = 7.96-8.01 (m, 1H), 7.10–7.19 (m, 2H), 5.30 (s, 1H), 4.23 (q, 2H), 1.26 (t, 3H) ppm

MS (ESI): 209.1 ($[M-H]^+$)

Production of intermediates of the formula [VII] by route *(V8)*:

3-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazol-5-ol [VII-2]

A mixture of methyl 3-(4-fluorophenyl)-3-oxopropanoate (10.0 g, 0.051 mol) and hydrazine hydrate (1.1eq, 2.8g, 0.056mol) in 20mL glacial acetic acid is heated 3h under reflux. The resulting suspension is cooled down and 10mL diethyl ether is added. The precipitate is filtered off, dried in vacuo and 9g

(100%) of 3-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazol-5-ol are obtained as white solid.

^{1}H-NMR (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 7.65-7.60 (m, 2H), 7.21-7.15 (m, 2H), 5.89 (s, 1H), 2.50 (s, 1H, br) ppm

logP (pH 2.7): 1.11

MS (ESI): 179.1 ($[M+H]^+$)

The following compounds are prepared in analogous manner:

3-(2,4-difluorophenyl)-1H-pyrazol-5-ol [VII-3]

^{1}H-NMR (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 12.0 (s, 1H, br), 7.84-7.80 (m, 1H), 7.36-7.32 (m, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 5.81 (s, 1H) ppm

logP (pH 2.7): 1.25

MS (ESI): 197.1 ($[M+H]^+$)

Production of intermediates of the formula [VI] by route *(VI)*:

2-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazine [VI-1]

A mixture of 3-phenyl-1H-pyrazol-5-ol (8.80 g , 0.055mol), 1-bromo-3-chloropropane (9.5g, 1.1eq, 0.06mol) and potassium carbonate (30.3g, 4eq, 0.22mol) in acetonitrile (120mL) is heated for 5.5 h under reflux. Thereafter the volatiles are evaporated and the residue is treated with 50mL ethyl acetate. The residual solid is washed 2x with ethyl acetate and the combined organic phases are evaporated. The obtained crude product is triturated with methyl tert butylether and 6.4g (53%) of 2-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazine are obtained as solid.

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3CN): δ = 7.73-7.71 (m, 1H), 7.39-7.35 (m, 1H), 7.30-7.26 (m, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.28 (t, 2H), 4.12 (t, 2H), 2.23 (m, 2H) ppm

logP (pH 2.7): 2.04

MS (ESI): 201.1 ($[M+H]^+$)

The following compounds are prepared in analogous manner:

2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazine [VI-2]

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3CN): δ = 7.75-7.70 (m, 2H), 7.14-7.08 (m, 2H), 5.80 (s, 1H), 4.28 (t, 2H), 4.11 (t, 2H), 2.24 (m, 2H) ppm

logP (pH 2.7): 2.18

MS (ESI): 219.2 ($[M+H]^+$)

2-(2,4-difluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazine [VI-3]

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3CN): δ = 7.95-7.89 (m, 1H), 7.01-6.96 (m, 2H), 5.86 (d, 1H), 4.29 (t, 2H), 4.14 (t, 2H), 2.24 (m, 2H) ppm

logP (pH 2.7): 2.38

MS (ESI): 237.1 ($[M+H]^+$)

2-(4-fluorophenyl)-7-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazine [VI-4]

^{1}H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 7.80-7.72 (m, 2H), 7.23-7.15 (m, 2H), 5.94 (s, 1H), 4.40-4.20 (m, 3H), 2.37-2.27 (m, 1H), 1.98-1.87 (m, 1H), 1.50 (d, 3H) ppm

LogP (pH 2.7): 2.65

MS (ESI): 233.1 ([M+H]+)

7-(4-fluorophenyl)-3,3-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrazolo[5,1-b][1,3,5]oxazasiline [VI-5]

A mixture of 3-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazol-5-ol (1 g, 5.6 mmol), bis(chloromethyl)(dimethyl)-silane (1 g, 1.1 eq, 6.1 mmol), potassium iodide (93 mg, 0.1 eq., 0.56 mmol) and potassium carbonate (3.1 g, 4 eq, 22 mmol) in 30 mL of a 1:1 mixture of acetonitrile and dimethylformamide is heated for 10 h at 40 °C. The crude mixture is then filtered over a sintered glass, washed by dichloromethane and the filtrate is concentrated to yield 2.9 g of a dark brown oil. The crude material is purified by column chromatography using silica gel with ethyl acetate and heptane (35:65) as eluent to give 1.095 g (74%) of 7-(4-fluorophenyl)-3,3-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrazolo[5,1-b][1,3,5]oxazasiline as a yellow solid.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.70 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 5.80 (s, 1H), 3.98 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 0.38 (s, 6H) ppm

logP (pH 2.7): 3.11

MS (ESI): 263.1 ($[M+H]^+$)

6-(4-fluorophenyl)-2,3-dihydropyrazolo[5,1-b][1,3]thiazole [VI-6]

Step 1: Production of intermediates of the formula [VII] by route (*V35*)

A mixture of 9.8 g (55 mmol) of 3-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazol-5-ol and 48.9 g (220 mmol) of phosphorus pentasulphide in 250 ml of xylene is heated with stirring at about 130 °C overnight. The mixture is then allowed to cool to room temperature, and water is added. The phases are separated and the aqueous phase is extracted with ethyl acetate. The combined organic phases are dried over sodium sulphate and concentrated under reduced pressure. The residue is dissolved in dichloromethane and filtrated by using silica gel with ethyl acetate and cyclohexane (1:1). The filtrate is concentrated under reduced pressure. It gives 4.5 g of a solid containing 3-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazole-5-thiol **[VII-a-1]** which was used for step 2 without further purification.

Step 2: Production of intermediates of the formula [VI] by route (*VI*)

A mixture of the solid obtained in step 1 (2.72 g), tetra-n-butylammoniumbromide (1.35 g, 0.0042 mol), and aqueous sodium hydroxide solution (28 mL, 50 %) in toluene (280 mL) is stirred for 2 h at room temperature. Thereafter, 1,2-dibromoethane (3.95 g, 0.021 mol) is added and the mixture is stirred for 16 h at 20 °C. Then the mixture is treated with 100 mL ethyl acetate and 100 mL water. The organic phase are separated, dried with sodium sulfate and evaporated. The crude material is purified by column chromatography using silica gel with ethyl acetate and cyclohexane as eluent and 0.44 g of 6-(4-fluorophenyl)-2,3-dihydropyrazolo[5,1-b][1,3]thiazole are obtained.

^{1}H-NMR (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 7.80-7.75 (m, 2H), 7.22 (t, 2H), 6.54 (s, 1H), 4.35 (t, 2H), 3.89 (t, 2H) ppm

logP (pH 2.7): 2.53

MS (ESI): 221.0 ([M+H]$^+$)

Production of intermediates of the formula [IV] by route *(V2)*:

3-bromo-2-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazine [IV-1]

To a solution of 2-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazine (6.3g, 0.031mol) in 60mL chloroform is added a solution of bromine (1eq, 5.03g, 0.031mol) in 40mL chloroform over a period of 25min at room temperature. The resulting suspension is stirred for 4h at room temperature. Thereafter the reaction mixture is treated with aqueous sodium thiosulfate, the phases are separated and the organic phase is washed with water and dried over sodium sulfate. The volatiles are evaporated and the crude product is purified by filtration over silica using a 1:1 mixture of ethyl acetate / cyclohexane as eluent. After evaporation of the solvent 7.0g (90%) of 3-bromo-2-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-

b][1,3]oxazine are obtained as solid.

^{1}H-NMR (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 7.79-7.76 (m, 1H), 7.46-7.42 (m, 1H), 7.39-7.34 (m, 1H), 4.40 (t, 2H), 4.14 (t, 2H), 2.24 (m, 2H) ppm

logP (pH 2.7): 2.66

MS (ESI): 281.0 ($[M+H]^+$)

The following compounds are prepared in analogous manner:

3-bromo-2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazine [IV-2]

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3CN): δ = 7.88-7.83 (m, 2H), 7.20-7.14 (m, 2H), 4.38 (t, 2H), 4.12 (t, 2H), 2.27 (m, 2H) ppm

logP (pH 2.7): 2.86

MS (ESI): 299.0 ($[M+H]^+$)

3-bromo-2-(2,4-difluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazine [IV-3]

^{1}H-NMR (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 7.53-7.47 (m, 1H), 7.39-7.34 (m, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 4.41 (t, 2H), 4.15 (t, 2H), 2.25 (m, 2H) ppm

logP (pH 2.7): 2.70

MS (ESI): 317.0 ($[M+H]^+$)

7-bromo-6-(4-fluorophenyl)-2,3-dihydropyrazolo[5,1-b][1,3]oxazole [IV-4]

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3CN): δ = 7.86-7.81 (m, 2H), 7.20-7.14 (m, 2H), 5.12 (t, 2H), 4.35 (t, 2H) ppm

logP (pH 2.7): 2.69

MS (ESI): 285.0 ($[M+H]^+$)

3-bromo-2-(4-fluorophenyl)-7-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazine [IV-6]

^{1}H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 7.85-7.78 (m, 2H), 7.32-7.25 (m, 2H), 4.50-4.45 (m, 1H), 4.39-4.32 (m, 2H), 2.40-2.32 (m, 1H), 2.04-1.97 (m, 1H), 1.50 (d, 3H) ppm

LogP (pH 2.7): 3.36

MS (ESI): 312.9 ([M+H]+)

8-bromo-7-(4-fluorophenyl)-3,3-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrazolo[5,1-b][1,3,5]oxazasiline [IV-5]

To a solution of 7-(4-fluorophenyl)-3,3-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrazolo[5,1-b][1,3,5]oxazasiline (0.5 g, 1.9 mmol) in 25 mL dichloromethane is added by portion N-bromosuccinimide (1 eq, 0.34 g, 1.9 mmol) at 0 °C. The reaction mixture is then stirred for 18 h at room temperature. Thereafter the reaction mixture is washed by 25 mL of a saturated solution of sodium bicarbonate, dried over magnesium sulfate and concentrated to yield 779 mg of a brown oil. The crude material is purified by column chromatography using silica gel with ethyl acetate and heptane (30:70) as eluent to give 616 mg (94%) of 8-bromo-7-(4-fluorophenyl)-3,3-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrazolo[5,1-b][1,3,5]-oxazasiline as a light brown oil.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.85 (m, 2H), 7.10 (m, 2H), 4.10 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 0.38 (s, 6H) ppm

logP (pH 2.7): 3.83

MS (ESI): 341.0 ($[M+H]^+$)

Production of intermediates of the formula [III] by route *(V3)*:

2-(4-fluorophenyl)-7-methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazine [III-1]

To a solution of 3-bromo-2-(4-fluorophenyl)-7-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazine (1.5g, 4.82 mmol, 1 eq) in THF (40 ml) is added a solution of n-Buli (3.314 ml, 1.6 M, 5.30 mmol, 1.1 eq) dropwise at -78°C. After 20 min of stirring, a solution of 1.23 g of 2-isopropyl-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (7.23 mmol, 1.1 eq) in THF is added dropwise and the reaction mixture is stirred for 2 hours at -78°C. Then the reaction mixture is quenched by the addition of an aqueous solution of NH_4Cl and is extracted with EtOAc. The combined organic phases are washed with water and brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated in vacuo. The crude is purified by silica gel chromatography (eluent cyclohexane / ethyl acetate). 760 mg (42%) of 2-(4-fluorophenyl)-7-methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazine are obtained.

^{1}H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 7.77-7.67 (m, 2H), 7.20-7.10 (m, 2H), 4.45-4.25 (m, 3H), 2.47-2.27 (m, 1H), 1.98-1.86(m, 1H), 1.48 (d, 3H), 1.02 (s, 12H) ppm

LogP (pH 2.7): 3.50

MS (ESI): 359.1 ([M+H]+)

Production of intermediates of the formula [II] by route *(V4)*:

4-(2-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl)pyridin-2-amine [II-1]

3-bromo-2-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazine (700mg, 2.25mmol) and tert-butyl [4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl]carbamate (792mg, 2.47mmol, 1.1eq) are dissolved in 10mL 1,4-dioxan. To this mixture Bis(tricyclohexylphosphine)palladium(II)-dichloride (166mg, 0.22mmol, 0.1eq) and 5.4mL sodium carbonate solution (2 molar) are added. The reaction mixture is flushed with argon for 5 mins and then sealed. Next the mixture is heated for 12 mins at 150°C in the microwave (Biotage). The procedure is repeated 7x using the same scale and all crude reaction mixtures are combined thereafter. After cooling, insoluble components are filtered off over Celite and the residue washed with 1,4-dioxan. The organic phase is evaporated and the crude product purified by column chromatography over silica gel using dichloromethane / methanole as eluent. After evaporation of the solvents 2.10g (41%) of 4-(2-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl)pyridin-2-amine are obtained as a colourless solid.

^{1}H-NMR (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 7.72 (d, 1H), 7.40-7.25 (m, 5H), 6.36 (s, 1H), 6.18-6.15 (dd, 1H), 5.76 (s, 2H), 4.38 (t, 2H), 4.16 (t, 2H), 2.25 (m, 2H) ppm

logP (pH 2.7): 0.87

MS (ESI): 293.1 ([M+H]+)

The following compounds were prepared in analogous manner:

4-[2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-amine [II-2]

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3CN): δ = 7.81-7.79 (dd, 1H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.12-7.06 (m, 2H), 6.42 (d, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.38 (t, 2H), 4.16 (t, 2H), 2.28 (m, 2H) ppm

logP (pH 2.7): 0.95

MS (ESI): 311.1 ([M+H]+)

4-[2-(2,4-difluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-amine [II-3]

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3CN): δ = 7.75-7.74 (dd, 1H), 7.47-7.41 (m, 1H), 7.07-7.04 (m, 1H), 7.03-6.95 (m, 1H), 6.42 (d, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.42 (t, 2H), 4.17 (t, 2H), 2.29 (m, 2H) ppm

logP (pH 2.7): 1.01

MS (ESI): 329.1 ([M+H]+)

Production of compounds of the formula [I] by route *(V4)*:

N-{4-[6-(4-fluorophenyl)-2,3-dihydropyrazolo[5,1-b][1,3]oxazol-7-yl]pyridin-2-yl}cyclopropanecarboxamide {Example No 3}

115mg (0.40 mmol) of N-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl]cyclopropanecarboxamide and 124mg (1.1eq 0.44 mmol) of 7-bromo-6-(4-fluorophenyl)-2,3-dihydropyrazolo[5,1-b][1,3]oxazole are dissolved in 2mL 1,4-dioxan. To this are added 30mg of bis(tricyclohexylphosphine)-palladium(II)dichloride (0.04mmol, 0.1eq) and 2mL sodium carbonate solution (2M in H_2O). The reaction mixture is flushed for 5 mins with argon and then sealed. Next the mixture is heated for 12mins at 120°C in the microwave (CEM Explorer). After cooling, insoluble components are filtered off and the salt residue washed with 1,4-dioxan. The organic phase is evaporated and the crude product purified by silica gel chromatography (eluent cyclohexane / ethyl acetate). 90mg (61%) of N-{4-[6-(4-fluorophenyl)-2,3-dihydropyrazolo[5,1-b][1,3]oxazol-7-yl]pyridin-2-yl}cyclopropanecarboxamide are obtained as a colourless solid.

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3CN): δ = 8.80 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.04-8.02 (dd, 1H), 7.49-7.44 (m, 2H), 7.14-7.08 (m, 2H), 6.75-6.73 (d, 1H), 5.18 (t, 2H), 4.34 (t, 2H), 1.78-1.72 (m, 1H), 0.89-0.85 (m, 2H), 0.85-0.82 (m, 2H) ppm

logP (pH 2.7): 1.48

MS (ESI): 365.2 ([M+H]+)

Production of compounds of the formula [I] by route *(V5)*:

N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-7-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}propanamide {Example No 63}

150 mg of 2-(4-fluorophenyl)-7-methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazine (0.419 mmol, 1.1 eq.) and 87mg of N-(4-bromopyridin-2-yl)propanamide (0.381 mmol, 1 eq.) are dissolved in 1.5 ml of 1,4-dioxane. To this solution are added 22mg of bis(tricyclohexylphosphine)-palladium(II)dichloride (0.03mmol, 0.08eq) and a aqueous solution of Na_2CO_3 (5eq, 0.952 ml). The reaction mixture is flushed for 5 mins with argon and then sealed. Next the mixture is heated for 15 mins at 120°C in the microwave (CEM Explorer). After cooling, the reaction mixture is diluted with EtOAc and washed with water. The combined organic phase are dried over Na_2SO_4 and concentrated in vacuo. The crude product is purified by silica gel chromatography (eluent cyclohexane / ethyl acetate). 34mg (21%) of N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-7-

methyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}propanamide are obtained.

^{1}H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.29 (s, 1H), 8.12-8.06 (m, 2H), 7.45-7.37 (m, 2H), 7.24-7.16 (m, 2H), 6.70 (dd, 1H), 4.54-4.45 (m, 1H), 4.45-4.32(m, 2H), 2.47-2.30 (m, 3H), 2.10-1.97 (m, 1H), 1.54 (d, 3H), 1.03 (t, 3H) ppm

LogP (pH 2.7): 1.61

MS (ESI): 381.2 ([M+H]+)

Production of compounds of the formula [I-a] by route *(V6)*:

N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}cyclo-propanecarboxamide {Example No 4}

93mg (0.3mmol) of 4-[2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-amine and 46mg (0.36mmol, 1.2eq) of Huenigs base are dissolved in 2mL tetrahydrofuran. To this are added 63mg of cyclopropanecarbonyl chloride (0.6mmol, 2eq) and the reaction mixture is stirred for 16 hrs at room temperature. Next, the volatile components are removed under vacuum and the crude material treated with 3 mL NH_3 in methanol (7 molar). The mixture is stirred for 16 hrs at room temperature and then evaporated. The crude product is purified by preparative HPLC (Phenomenex AXIA Gemini C18; 110A; 10µm 100x30mm, gradient: 0-2.0mins 80% water, 20% acetonitrile, 2.0-12.0 mins linear gradient up to 25% water, 75% acetonitrile, 12.0-16.0 mins 5% water, 95% acetonitrile, modifier 15% NH_4OH in H_2O, addition of the modifier at 1.0 mL/min throughout the separation). 38.2 mg (33%) of N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}cyclo-propanecarboxamide are obtained as a colourless solid.

^{1}H-NMR (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10.64 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.41-7.35 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 2H), 6.70-6.68 (d, 1H), 4.40 (t, 2H), 4.17 (t, 2H), 2.29-2.24 (m, 2H), 1.99-1.93 (m, 1H), 0.76-0.75 (m, 4H) ppm

logP (pH 2.7): 1.39

MS (ESI): 379.3 ([M+H]+)

Production of intermediates of the formula [XXXVII] by route *(V22)*:

3-Bromo-2-phenylpyrazolo[1,5-a]pyrimidine [XXXVII-1]

To a solution of 4-bromo-3-phenyl-1H-pyrazole-5-amine (5.0 g, 0.02 mol) in acetic acid (50 mL) is added 1,1,3,3-tetramethoxypropane (4.14 g, 0.025 mol). The mixture is stirred at 110°C for 1h. The reaction mixture is then poured into water, basified with NH_4OH and extracted with dichloromethane (3 x 100mL). The organic layer is dried over anhydrous magnesium sulphate, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material is purified by column chromatography using silica gel in dichloromethane and ethyl acetate (1:0 to 95:5) as eluent and 4.2g (75%) of 3-bromo-2-phenylpyrazolo[1,5-a]pyrimidine are obtained as a beige solid.

^{1}H-NMR (300MHz, DMSO): δ = 9.22 (dd, 1H), 8.68 (dd, 1H), 8.04-8.02 (m, 2H), 7.59-7.52 (m, 3H), 7.20 (dd, 1H) ppm

logP (pH 2.7): 2.63

MS (ESI): 274 ($[M+H]^+$)

Production of intermediates of the formula [XXXVIII] by route *(V22)*:

2-(4-Fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidine [XXXVIII-1]

To a solution of 3-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazole-5-amine (5.0 g, 0.028 mol) in acetic acid (50 mL) is added 1,1,3,3-tetramethoxypropane (5.79 g, 0.035 mol). The mixture is stirred at 110°C for 1h. The reaction mixture is then poured into water, basified with NH_4OH and extracted with dichloromethane (3 x 100mL). The organic layer is dried over anhydrous magnesium sulphate, filtered and concentrated under reduced pressure. 6.8g (79%) of 2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidine are obtained as a beige solid which is used in the next step without further purification.

^{1}H-NMR (300MHz, DMSO): δ = 9.13 (dd, 1H), 8.55 (dd, 1H), 8.09 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.05 (dd, 1H) ppm

logP (pH 2.7): 2.17

MS (ESI): 214.1 ($[M+H]^+$)

Production of intermediates of the formula [XXXVII] by route *(V2)*:

3-Bromo-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidine [XXXVII-2]

To a solution of 2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidine (5.8 g, 0.027 mol) in chloroform (60 mL) is added, at 0°C, N-bromosuccinimide (4.8 g, 0.027 mol). The mixture is stirred at room temperature for 1h30. The reaction mixture is then poured into water and extracted with dichloromethane (3 x 100mL).

The organic layer is dried over anhydrous magnesium sulphate, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material is filtered through a short pad of silica. 6g (75%) of 3-bromo-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidine are obtained as a brown solid which is used in the next step without further purification.

^{1}H-NMR (300MHz, DMSO): δ = 9.21 (dd, 1H), 8.68 (dd, 1H), 8.07 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.20 (dd, 1H) ppm

logP (pH 2.7): 2.80

MS (ESI): 292 ([M+H]$^+$)

Production of compounds of the formula [I-i] by route *(V4)*:

N-{4-[2-(4-Fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl]pyridin-2-yl}acetamide [I-i-1]

3-Bromo-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidine (150 mg, 0.51 mmol) and N-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl]acetamide (148 mg, 0.56 mmol, 1.1eq) are dissolved in 1.5mL 1,4-dioxan. To this mixture, bis(tricyclohexylphosphine)palladium(II)-dichloride (57 mg, 0.07 mmol, 0.15eq) and 0.83 mL sodium carbonate solution (2 molar) are added. The reaction mixture is flushed with argon for 5 mins and then sealed. Next the mixture is heated for 30min at 150°C in the microwave (Biotage). The reaction mixture is then poured in water and extracted with dichloromethane (3 x 20 mL). The organic layer is dried over anhydrous magnesium sulphate, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material is purified by column chromatography using silica gel in heptane and ethyl acetate (1:0 to 1:1) as eluent and 0.03 g (17%) of N-{4-[2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl]pyridin-2-yl}acetamide are obtained as a white solid.

^{1}H-NMR (300MHz, DMSO): δ = 10.48 (bs, 1H), 9.23 (dd, 1H), 8.69 (dd, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.22 (dd, 1H), 7.11 (dd, 1H), 2.05 (s, 3H) ppm

logP (pH 2.7): 1.47

MS (ESI): 348.1 ([M+H]$^+$)

Production of compound of the formula [I-j] by route *(V23)*:

N-{4-[2-(4-Fluorophenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl]pyridin-2-yl}acetamide [I-j-1]

To a mixture of N-{4-[2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl]pyridin-2-yl}acetamide (120 mg, 0.34 mmol, 1eq) in 2 mL of ethanol is added sodium borohydride (29 mg, 0.76 mmol, 2.2eq). The mixture is refluxed for 1h. The mixture is then poured into water, extracted with dichloromethane (3 x

20 mL), dried over anhydrous magnesium sulphate, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material is purified by column chromatography using silica gel in heptane and ethyl acetate (1:0 to 0:1) as eluent and 30 mg (25%) of N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl]pyridin-2-yl}acetamide are obtained as a white solid.

logP (pH 2.7): 1.48

MS (ESI): 352.2 ($[M+H]^+$)

Production of intermediates of the formula [II-a] by route *(V4)*:

4-(2-Phenylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)pyridin-2-amine [II-a-1] and tert-butyl [4-(2-phenylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)pyridin-2-yl]carbamate [I-i-2]

3-Bromo-2-phenylpyrazolo[1,5-a]pyrimidine (1.0 g, 3.65 mmol) and tert-butyl [4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl]carbamate (1.29 g, 4.01 mmol, 1.1eq) are dissolved in 10mL 1,4-dioxan. To this mixture bis(tricyclohexylphosphine)palladium(II)-dichloride (269 mg, 0.37 mmol, 0.1eq) and 9.1 mL sodium carbonate solution (2 molar) are added. The reaction mixture is flushed with argon for 5 mins and then sealed. Next the mixture is heated for 90min at 120°C in the microwave (Biotage). Tert-butyl [4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl]carbamate (214 mg, 1.4 mmol, 0.37eq) and bis(tricyclohexylphosphine)palladium(II)-dichloride (269 mg, 0.37 mmol, 0.1eq) are then added and the mixture is heated for 2h at 120°C. The reaction mixture is then poured in water and extracted with ethyl acetate (3 x 50 mL). The organic layer is dried over anhydrous magnesium sulphate, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material is purified by column chromatography using silica gel in heptane and ethyl acetate (1:0 to 1:1) as eluent and 0.48 g (44%) of 4-(2-phenylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)pyridin-2-amine are obtained as a white solid.

^{1}H-NMR (300MHz, DMSO): δ = 9.21 (dd, 1H), 8.64 (dd, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.62-7.60 (m, 2H), 7.46-7.45 (m, 3H), 7.17 (dd, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.43 (dd, 1H), 5.89 (bs, 2H) ppm

logP (pH 2.7): 0.98

MS (ESI): 288 ($[M+H]^+$)

56 mg (4%) of tert-butyl [4-(2-phenylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)pyridin-2-yl]carbamate is also isolated as a yellow solid.

^{1}H-NMR (300MHz, DMSO): δ = 9.68 (s, 1H), 9.25 (dd, 1H), 8.68 (dd, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.06 (bs, 1H), 7.59-7.57 (m, 2H), 7.46-7.45 (m, 3H), 7.21 (dd, 1H), 7.00 (dd, 1H), 1.43 (s, 9H) ppm

logP (pH 2.7): 2.32

MS (ESI): 388 ($[M+H]^+$)

Production of intermediates of the formula [II-b] by route *(V23)*:

4-(2-Phenyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)pyridin-2-amine [II-b-1]

To a mixture of 4-(2-phenylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)pyridin-2-amine (60 mg, 0.2 mmol, 1eq) in 3 mL of ethanol is added sodium borohydride (17 mg, 0.45 mmol, 2.2eq). The mixture is stirred at room temperature for 2h. The mixture is then poured into water, extracted with dichloromethane (3 x 50 mL), dried over anhydrous magnesium sulphate, filtered and concentrated under reduced pressure. 29 mg (47%) of 4-(2-phenyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)pyridin-2-amine are obtained as a white solid which is used in the next step without further purification.

logP (pH 2.7): 1.05

MS (ESI): 292.2 ($[M+H]^+$)

Production of compounds of the formula [I-n] by route *(V6)*:

N-acetyl-N-[4-(4-acetyl-2-phenyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)pyridin-2-yl]acetamide [I-n-1]

To a solution of 4-(2-phenyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)pyridin-2-amine (29 mg, 0.1 mmol, 1eq) in 2 mL of tetrahydrofurane is added triethylamine (0.055 mL, 0.4 mmol, 4eq) and then acetyl chloride (0.024 mL, 0.3 mmol, 3eq). The mixture is stirred for 4h at room temperature. Triethylamine (0.055 mL, 0.4 mmol, 4eq) and acetyl chloride (0.024 mL, 0.3 mmol, 3eq) are then added. The mixture is stirred overnight at room temperature and then poured into water and extracted with dichloromethane (3 x 50 mL). The combined organic layers are washed with a saturated solution of $NaHCO_3$, brine, dried over anhydrous magnesium sulphate, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material is purified by column chromatography using silica gel in heptane and ethyl acetate (1:0 to 0:1) as eluent and 4 mg (8%) of N-[4-(2-phenyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)pyridin-2-yl]acetamide are obtained as a light brown oil.

logP (pH 2.7): 1.72

MS (ESI): 418.3 ($[M+H]^+$)

Production of compounds of the formula [I-*l*] by route *(V23)*:

N-Acetyl-N-[4-(2-phenylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)pyridin-2-yl]acetamide [I-*l*-1] and N-[4-(2-phenylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)pyridin-2-yl]acetamide [I-*l*-2]

To a solution of 4-(2-phenylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)pyridin-2-amine (420 mg, 1.46 mmol, 1eq) in 20 mL of tetrahydrofurane is added triethylamine (0.82 mL, 5.85 mmol, 4eq) and then acetyl chloride (234 mg, 2.92 mmol, 2eq). The mixture is stirred overnight at room temperature and then poured into water and extracted with dichloromethane (3 x 50 mL). The combined organic layers are washed with a saturated solution of $NaHCO_3$, brine, dried over anhydrous magnesium sulphate, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material is purified by column chromatography using silica gel in heptane and ethyl acetate (1:0 to 0:1) as eluent and 0.23 g (37%) of N-acetyl-N-[4-(2-phenylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)pyridin-2-yl]acetamide are obtained as a yellow solid.

^{1}H-NMR (300MHz, DMSO): δ = 9.29 (dd, 1H), 8.75 (dd, 1H), 8.57 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.61-7.59 (m, 2H), 7.49-7.46 (m, 4H), 7.26 (dd, 1H), 2.16 (s, 6H) ppm

logP (pH 2.7): 2.13

MS (ESI): 372 ($[M+H]^+$)

23 mg (4%) of N-[4-(2-phenylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)pyridin-2-yl]acetamide is also purified as a yellow solid.

^{1}H-NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ = 8.75 (dd, 1H), 8.63-8.60 (m, 2H), 8.26 (bs, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.65-7.61 (m, 2H), 7.46-7.40 (m, 3H), 7.13 (dd, 1H), 6.94 (dd, 1H), 2.20 (s, 3H) ppm

logP (pH 2.7): 1.41

MS (ESI): 330 ($[M+H]^+$)

Production of compounds of the formula [I-*m*] by route *(V23)*:

N-acetyl-N-[4-(4-acetyl-2-phenyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)pyridin-2-yl]acetamide [I-*m*-1]

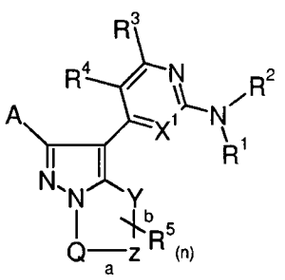
To a mixture of N-acetyl-N-[4-(2-phenylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)pyridin-2-yl]acetamide (158 mg, 0.43 mmol, 1eq) in 3 mL of ethanol is added sodium borohydride (35 mg, 0.94 mmol, 2.2eq). The mixture is refluxed for 1h. The mixture is then poured into water, extracted with dichloromethane (3 x 50 mL), dried over anhydrous magnesium sulphate, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material is purified by column chromatography using silica gel in heptane and ethyl acetate (1:0 to 0:1) as eluent and 66 mg (46%) of N-acetyl-N-[4-(4-acetyl-2-phenyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)pyridin-2-yl]acetamide are obtained as a white solid.

^{1}H-NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ = 8.23 (bs, 1H), 8.07 (bs, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.47-7.45 (m, 2H), 7.32 (m, 3H), 6.64 (m, 1H), 4.75 (bs, 1H), 4.21 (t, 2H), 3.42 (bs, 2H), 2.20 (m, 3H), 1.63 (s, 3H) ppm

logP (pH 2.7): 1.13

MS (ESI): 334 ([M+H]$^+$)

The compounds of the formula **[I]** named in the following Tables I and II are also obtained by the aforesaid methods.

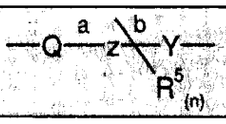


[I]

In which X^1 stands for CH and the other residues are defined as described in the following table 1

Table 1

Exa.	A	—Q(a)—z(b)—Y— R^5 (n)	R^1	R^2	R^3	R^4
1	4-fluorophenyl	CH_2CH_2O	acetyl	H	H	H
2	4-fluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	acetyl	H	H	H
3	4-fluorophenyl	CH_2CH_2O	cyclopropylcarbonyl	H	H	H
4	4-fluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	cyclopropylcarbonyl	H	H	H
5	4-fluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	propanoyl	H	H	H
6	phenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	propanoyl	H	H	H
7	phenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	cyclopropylcarbonyl	H	H	H
8	phenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	2-methylpropanoyl	H	H	H
9	phenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	ethoxycarbonyl	H	H	H
10	phenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	2-methylbutanoyl	H	H	H
11	phenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	3-methylbutanoyl	H	H	H
12	phenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	lactoyl	H	H	H
13	phenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	cyclopropylacetyl	H	H	H
14	phenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	tetrahydro-2H-pyran-4-ylcarbonyl	H	H	H
15	phenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	3-phenylpropanoyl	H	H	H
16	phenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	(methylsulfanyl)acetyl	H	H	H
17	phenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	3,3,3-trifluoropropanoyl	H	H	H

Exa.	A		R^1	R^2	R^3	R^4
18	phenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	2-(4-fluorophenyl)propanoyl	H	H	H
19	phenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	4-methylpent-3-enoyl	H	H	H
20	phenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	3,3-dimethylbutanoyl	H	H	H
21	phenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	(1-chlorocyclopropyl)carbonyl	H	H	H
22	4-fluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	2-methylpropanoyl	H	H	H
23	4-fluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	ethoxycarbonyl	H	H	H
24	4-fluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	2-methylbutanoyl	H	H	H
25	4-fluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	3-methylbutanoyl	H	H	H
26	4-fluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	lactoyl	H	H	H
27	4-fluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	cyclopropylacetyl	H	H	H
28	4-fluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	tetrahydro-2H-pyran-4-ylcarbonyl	H	H	H
29	4-fluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	3-phenylpropanoyl	H	H	H
30	4-fluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	(methylsulfanyl)acetyl	H	H	H
31	4-fluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	3,3,3-trifluoropropanoyl	H	H	H
32	4-fluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	2-(4-fluorophenyl)propanoyl	H	H	H
33	4-fluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	4-methylpent-3-enoyl	H	H	H
34	4-fluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	3,3-dimethylbutanoyl	H	H	H
35	2,4-difluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	propanoyl	H	H	H
36	2,4-difluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	cyclopropylcarbonyl	H	H	H
37	2,4-difluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	2-methylpropanoyl	H	H	H
38	2,4-difluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	ethoxycarbonyl	H	H	H
39	2,4-difluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	2-methylbutanoyl	H	H	H
40	2,4-difluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	3-methylbutanoyl	H	H	H
41	2,4-difluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	lactoyl	H	H	H
42	2,4-difluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	cyclopropylacetyl	H	H	H
43	2,4-difluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	tetrahydro-2H-pyran-4-ylcarbonyl	H	H	H
44	2,4-difluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	3-phenylpropanoyl	H	H	H
45	2,4-difluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	(methylsulfanyl)acetyl	H	H	H
46	2,4-difluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	3,3,3-trifluoropropanoyl	H	H	H
47	2,4-difluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	2-(4-fluorophenyl)propanoyl	H	H	H
48	2,4-difluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	4-methylpent-3-enoyl	H	H	H
49	2,4-difluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	3,3-dimethylbutanoyl	H	H	H

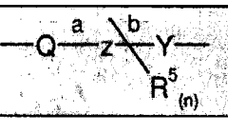
Exa.	A		R^1	R^2	R^3	R^4
50	2,4-difluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	(1-chlorocyclopropyl)carbonyl	H	H	H
51	phenyl	CH=CH-CH=N	acetyl	H	H	H
52	4-fluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	propanoyl	acetyl	H	H
53	4-fluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	propanoyl	propanoyl	H	H
54	4-fluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	cyclopropylcarbonyl	propanoyl	H	H
55	phenyl	$CH_2CH_2CH_2NH$	acetyl	H	H	H
56	phenyl	CH=CH-CH=N	acetyl	acetyl	H	H
57	4-fluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2O$	ethoxycarbonyl	propanoyl	H	H
58	phenyl	$CH_2CH_2CH_2N(CH_3CO)$	acetyl	acetyl	H	H
59	4-fluorophenyl	$CH_2CH_2CH_2NH$	acetyl	H	H	H
60	4-fluorophenyl	CH=CH-CH=N	acetyl	H	H	H
61	4-fluorophenyl	$CH_2Si(Me)_2CH_2O$	acetyl	H	H	H
62	4-fluorophenyl	$CH(Me)CH_2CH_2O$	2-methylpropanoyl	H	H	H
63	4-fluorophenyl	$CH(Me)CH_2CH_2O$	propanoyl	H	H	H

Table 2 NMR and Mass spectroscopic / logP data of compounds of the type **[I]**

No.	Name	NMR	$LogP_A$	$[M+H]_A^{+}$ [1]	Method [2]
1	N-{4-[6-(4-fluorophenyl)-2,3-dihydropyrazolo[5,1-b][1,3]oxazol-7-yl]pyridin-2-yl}acetamide	1H-NMR (400 MHz, d3-CD3CN): δ = 8.60 (s, 1H), 8.09-8.06 (m, 2H), 7.52-7.48 (m, 2H), 7.18-7.13 (m, 2H), 6.83-6.82 (dd, 1H), 5.22 (t, 2H), 4.37 (t, 2H), 2.09 (s, 3H) ppm	1.19	339.2	B
2	N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}acetamide	1H-NMR (400 MHz, d3-CD3CN): δ = 8.58 (s, 1H), 8.09-8.06 (m, 2H), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.13-7.09 (m, 2H), 6.89-6.87 (dd, 1H), 4.42 (t, 2H), 4.20 (t, 2H), 2.36-2.30 (m, 2H), 2.09 (s, 3H) ppm	1.22	353.2	B
3	N-{4-[6-(4-fluorophenyl)-2.3-dihydropyrazolo[5,1-b][1,3]oxazol-7-yl]pyridin-2-yl}cyclopropanecarboxamide	1H-NMR (400 MHz, d3-CD3CN): δ = 8.84 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.52-7.48 (m, 2H), 7.17-7.12 (m, 2H), 6.78-6.77 (dd, 1H), 5.21 (t, 2H), 4.37 (t, 2H), 1.81-1.75 (m, 1H), 0.91-0.83 (m, 4H) ppm	1.48	365.1	B
4	N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}cyclopropanecarboxamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.65 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.41-7.36 (m, 2H), 7.22-7.16 (m, 2H), 6.70-6.69 (dd, 1H), 4.40 (t, 2H), 4.17 (t, 2H), 2.34-2.24 (m, 2H), 1.99-1.94 (m, 1H), 0.78 (d, 4H) ppm	1.47	379.3	B
5	N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}propanamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.28 (s, 1H), 8.10-8.07 (m, 2H), 7.42-7.37 (m, 2H), 7.22-7.16 (m, 2H), 6.71-6.70 (dd, 1H), 4.42 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 2.37-2.25 (m, 4H), 1.02 (t, 3H) ppm	1.46	367.1	A
6	N-[4-(2-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5.1-b][1,3]oxazin-3-yl)pyridin-2-yl]propanamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.28 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.37-7.32 (m, 5H), 6.68-6.66 (dd, 1H), 4.41 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 2.37-2.32 (q, 2H), 2.28 (m, 2H), 1.03 (t, 3H) ppm	1.16	349.3	B
7	N-[4-(2-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5.1-b][1.3]oxazin-3-yl)pyridin-2-yl]cyclopropanecarboxamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.65 (s, 1H), 8.09-8.07 (m, 2H), 7.36-7.31 (m, 5H), 6.67-6.65 (dd, 1H), 4.40 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 2.28-2.26 (m, 2H), 1.97-1.94 (m, 1H), 0.77 (d, 4H) ppm	1.25	361.3	B
8	2-methyl-N-[4-(2-phenyl-6.7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl)pyridin-2-yl]propanamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.28 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.37-7.32 (m, 5H), 6.65-6.64 (dd, 1H), 4.42 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 2.75-2.68 (m, 1H), 2.33-2.26 (m, 2H), 1.05 (d, 6H) ppm	1.39	363.3	B

No.	Name	NMR	$LogP_A$	$[M+H]_A^{+1}$	Method [2]
9	ethyl [4-(2-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl)pyridin-2-yl]carbamate	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 9.91 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.37-7.34 (m, 5H), 6.68-6.66 (dd, 1H), 4.42 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 4.10-4.05 (q, 2H), 1.19 (t, 3H) ppm	1.51	365.3	B
10	2-methyl-N-[4-(2-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl)pyridin-2-yl]butanamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.28 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.38-7.32 (m, 5H), 6.68-6.60 (dd, 1H), 4.42 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 2.32-2.25 (m, 3H), 1.59-1.50 (m, 1H), 1.38-1.31 (m, 1H), 1.04 (d, 3H), 0.82 (t, 3H) ppm	1.63	377.3	B
11	3-methyl-N-[4-(2-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl)pyridin-2-yl]butanamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.27 (s, 1H), 8.08-8.07 (m, 2H), 7.38-7.32 (m, 5H), 6.71-6.69 (dd, 1H), 4.42 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 2.32-2.25 (m, 2H), 2.21 (d, 2H), 2.05-1.98 (m, 1H), 0.89 (d, 3H) ppm	1.66	377.3	B
12	(2S)-2-hydroxy-N-[4-(2-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl)pyridin-2-yl]propanamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 9.48 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.38-7.34 (m, 5H), 6.74-6.72 (dd, 1H), 5.88 (d, 1H), 4.42 (t, 2H), 4.20-4.13 (m, 3H), 2.32-2.25 (m, 2H), 1.28 (d, 3H) ppm	1.2	365.3	B
13	2-cyclopropyl-N-[4-(2-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl)pyridin-2-yl]acetamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.22 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.38-7.33 (m, 5H), 6.68-6.66 (dd, 1H), 4.42 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 2.32-2.25 (m, 2H), 2.23 (d, 2H), 1.04-0.98 (m, 1H), 0.47-0.44 (m, 2H), 0.18-0.14 (m, 2H) ppm	1.54	375.3	B
14	N-[4-(2-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl)pyridin-2-yl]tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.32 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.37-7.33 (m, 5H), 6.66-6.65 (dd, 1H), 4.42 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 3.89-3.86 (m, 2H), 3.29-3.25 (m, 2H), 2.75-2.66 (m, 1H), 2.32-2.25 (m, 2H), 1.70-1.55 (m, 4H) ppm	1.22	405.4	B
15	3-phenyl-N-[4-(2-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl)pyridin-2-yl]propanamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.35 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.37-7.33 (m, 5H), 7.29-7.16 (m, 5H), 6.70-6.68 (dd, 1H), 4.42 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 2.85 (t, 2H), 2.67 (t, 2H), 2.33-2.27 (m, 2H) ppm	2.04	425.4	B
16	2-(methylsulfanyl)-N-[4-(2-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl)pyridin-2-yl]acetamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.40 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.37-7.33 (m, 5H), 6.75-6.73 (dd, 1H), 4.42 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 3.28 (s, 2H), 2.33-2.27 (m, 2H), 2.11 (s, 3H) ppm	1.54	381.3	B

No.	Name	NMR	$LogP_A$	$[M+H]_A^{+}$ [1]	Method [2]
17	3,3,3-trifluoro-N-[4-(2-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl)pyridin-2-yl]propanamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.72 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.37-7.33 (m, 5H), 6.75-6.73 (dd, 1H), 4.43 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 3.62-3.53 (q, 2H), 2.33-2.27 (m, 2H) ppm	1.98	403.3	B
18	2-(4-fluorophenyl)-N-[4-(2-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl)pyridin-2-yl]propanamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.52 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.42-7.38 (m, 2H), 7.33 (m, 5H), 7.17-7.13 (m, 2H), 6.67-6.65 (dd, 1H), 4.41 (t, 2H), 4.17 (t, 2H), 4.00-3.88 (m, 1H), 2.33-2.26 (m, 2H), 1.36 (d, 3H) ppm	2.27	443.4	B
19	4-methyl-N-[4-(2-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl)pyridin-2-yl]pent-3-enamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.28 (s, 1H), 8.08 (m, 2H), 7.37-7.33 (m, 5H), 6.68-6.67 (dd, 1H), 5.28 (t, 1H), 4.41 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 3.09 (d, 2H), 2.33-2.25 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.62 (s, 3H) ppm	1.91	389.4	B
20	3,3-dimethyl-N-[4-(2-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl)pyridin-2-yl]butanamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.18 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.37-7.32 (m, 5H), 6.74-6.72 (dd, 1H), 4.42 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 2.33-2.27 (m, 2H), 2.21 (s, 2H), 0.97 (s, 9H) ppm	1.88	391.4	B
21	1-chloro-N-[4-(2-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1.3]oxazin-3-yl)pyridin-2-yl]cyclopropanecarboxamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 9.64 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.37-7.32 (m, 5H), 6.79-6.78 (dd, 1H), 4.42 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 2.33-2.27 (m, 2H), 1.59-1.57 (m, 2H), 1.41-1.39 (m, 2H) ppm	2.62	395.3	B
22	N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}-2-methylpropanamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.28 (s, 1H), 8.10-8.08 (m, 2H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.22-7.17 (m, 2H), 6.69-6.67 (dd, 1H), 4.42 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 2.74-2.67 (m, 1H), 2.33-2.25 (m, 2H), 1.05 (d, 6H) ppm	1.54	381.3	B
23	ethyl {4-[2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1.3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}carbamate	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 9.91 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.22-7.17 (m, 2H), 6.70-6.69 (dd, 1H), 4.42 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 4.10-4.05 (q, 2H), 1.19 (t, 3H) ppm	1.66	383.3	B
24	N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}-2-methylbutanamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.28 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.21-7.15 (m, 2H), 6.72-6.70 (dd, 1H), 4.43 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 2.33-2.25 (m, 3H), 1.59-1.52 (m, 1H), 1.38-1.31 (m, 1H), 1.04 (d, 3H), 0.82 (t, 3H) ppm	1.82	395.4	B

No.	Name	NMR	$LogP_A$	$[M+H]_A^{+1}$	Method [2]
25	N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}-3-methylbutanamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.26 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.20-7.16 (m, 2H), 6.77-6.74 (dd, 1H), 4.42 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 2.33-2.25 (m, 2H), 2.20 (d, 2H), 2.05-1.99 (m, 1H), 0.88 (d, 3H) ppm	1.82	395.3	B
26	(2S)-N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}-2-hydroxypropanamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 9.48 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.42-7.37 (m, 2H), 7.22-7.17 (m, 2H), 6.79-6.77 (dd, 1H), 5.88 (d, 1H), 4.43 (t, 2H), 4.20-4.13 (m, 3H), 2.32-2.25 (m, 2H), 1.27 (d, 3H) ppm	1.31	383.3	B
27	2-cyclopropyl-N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5.1-b][1.3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}acetamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.22 (s, 1H), 8.10-8.08 (m, 2H), 7.42-7.37 (m, 2H), 7.21-7.17 (m, 2H), 6.72-6.70 (dd, 1H), 4.42 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 2.33-2.25 (m, 2H), 2.23 (d, 2H), 1.04-0.98 (m, 1H), 0.47-0.42 (m, 2H), 0.18-0.14 (m, 2H) ppm	1.69	393.3	B
28	N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.32 (s, 1H), 8.10-8.09 (m, 2H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 2H), 6.69-6.68 (dd, 1H), 4.42 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 3.89-3.86 (m, 2H), 3.31-3.25 (m, 2H), 2.74-2.67 (m, 1H), 2.32-2.25 (m, 2H), 1.70-1.55 (m, 4H) ppm	1.37	423.3	B
29	N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}-3-phenylpropanamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.35 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.41-7.38 (m, 2H), 7.29-7.25 (m, 2H), 7.24-7.16 (m, 5H), 6.74-6.72 (dd, 1H), 4.42 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 2.85 (t, 2H), 2.66 (t, 2H), 2.33-2.27 (m, 2H) ppm	2.2	443.4	B
30	N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5.1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}-2-(methylsulfanyl)acetamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.40 (s, 1H), 8.13-8.12 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.41-7.38 (m, 2H), 7.21-7.17 (m, 2H), 6.79-6.78 (dd, 1H), 4.42 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 3.28 (s, 2H), 2.33-2.27 (m, 2H), 2.11 (s, 3H) ppm	1.72	399.3	B
31	3,3,3-trifluoro-N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5.1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}propanamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.72 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.21-7.17 (m, 2H), 6.79-6.78 (dd, 1H), 4.43 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 3.62-3.53 (q, 2H), 2.33-2.27 (m, 2H) ppm	2.13	421.3	B
32	2-(4-fluorophenyl)-N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5.1-b][1.3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}propanamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.52 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.42-7.34 (m, 4H), 7.20-7.12 (m, 4H), 6.70-6.69 (dd, 1H), 4.41 (t, 2H), 4.17 (t, 2H), 4.00-3.96 (m, 1H), 2.36-2.27 (m, 2H), 1.35 (d, 3H) ppm	2.48	461.4	B

No.	Name	NMR	$LogP_A$	$[M+H]_A^{+1}$	Method [2]
33	N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}-4-methylpent-3-enamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.28 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.22-7.17 (m, 2H), 6.73-6.70 (dd, 1H), 5.28 (t, 1H), 4.42 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 3.08 (d, 2H), 2.33-2.25 (m, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.62 (s, 3H) ppm	2.07	407.3	B
34	N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}-3,3-dimethylbutanamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.14 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.40-7.37 (m, 2H), 7.19-7.16 (m, 2H), 6.80-6.78 (dd, 1H), 4.43 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 2.30-2.26 (m, 2H), 2.20 (s, 2H), 0.96 (s, 9H) ppm	2.04	409.4	B
35	N-{4-[2-(2,4-difluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}propanamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.21 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.29-7.23 (m, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 6.71-6.69 (dd, 1H), 4.47 (t, 2H), 4.19 (t, 2H), 2.35-2.27 (m, 4H), 1.01 (t, 3H) ppm	1.34	385.3	B
36	N-{4-[2-(2,4-difluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}cyclopropanecarboxamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.58 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.51-7.45 (m, 1H), 7.28-7.23 (m, 1H), 7.19-7.14 (m, 1H), 6.69-6.68 (dd, 1H), 4.46 (t, 2H), 4.19 (t, 2H), 2.30-2.26 (m, 2H), 1.97-1.91 (m, 1H), 0.76-0.74 (m, 4H) ppm	1.42	397.3	B
37	N-{4-[2-(2,4-difluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}-2-methylpropanamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.20 (s, 1H), 8.06-8.04 (m, 2H), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.29-7.23 (m, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 6.68-6.66 (dd, 1H), 4.47 (t, 2H), 4.20 (t, 2H), 2.72-2.65 (m, 1H), 2.33-2.27 (m, 2H), 1.03 (d, 6H) ppm	1.6	399.3	B
38	ethyl {4-[2-(2,4-difluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}carbamate	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 9.85 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.49-7.46 (m, 1H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 6.71-6.69 (dd, 1H), 4.47 (t, 2H), 4.19 (t, 2H), 4.08-4.03 (q, 2H), 1.19 (t, 3H) ppm	1.72	401.3	B
39	N-{4-[2-(2,4-difluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}-2-methylbutanamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.21 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.51-7.45 (m, 1H), 7.28-7.24 (m, 1H), 7.22-7.14 (m, 1H), 6.72-6.70 (dd, 1H), 4.48 (t, 2H), 4.20 (t, 2H), 2.33-2.27 (m, 3H), 1.57-1.50 (m, 1H), 1.36-1.31 (m, 1H), 1.01 (d, 3H), 0.80 (t, 3H) ppm	1.85	413.3	B
40	N-{4-[2-(2,4-difluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}-3-methylbutanamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.19 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.51-7.45 (m, 1H), 7.27-7.22 (m, 1H), 7.18-7.14 (m, 1H), 6.77-6.76 (dd, 1H), 4.47 (t, 2H), 4.19 (t, 2H), 2.34-2.27 (m, 2H), 2.18 (d, 2H), 2.03-1.96 (m, 1H), 0.87 (d, 3H) ppm	1.88	413.3	B

No.	Name	NMR	$LogP_A$	$[M+H]_A^{+1}$	Method [2]
41	(2S)-N-{4-[2-(2,4-difluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}-2-hydroxypropanamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 9.40 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.53-7.47 (m, 1H), 7.30-7.24 (m, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 6.79-6.77 (dd, 1H), 5.87 (d, 1H), 4.48 (t, 2H), 4.20 (t, 2H), 4.18-4.10 (m, 1H), 2.33-2.27 (m, 2H), 1.26 (d, 3H) ppm	1.34	401.3	B
42	2-cyclopropyl-N-{4-[2-(2,4-difluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}acetamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.14 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 6.72-6.70 (dd, 1H), 4.47 (t, 2H), 4.20 (t, 2H), 2.33-2.28 (m, 2H), 2.20 (d, 2H), 1.04-0.98 (m, 1H), 0.47-0.42 (m, 2H), 0.16-0.14 (m, 2H) ppm	1.72	411.3	B
43	N-{4-[2-(2,4-difluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.25 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 6.69-6.68 (dd, 1H), 4.47 (t, 2H), 4.20 (t, 2H), 3.89-3.86 (m, 2H), 3.31-3.25 (m, 2H), 2.72-2.67 (m, 1H), 2.32-2.28 (m, 2H), 1.70-1.55 (m, 4H) ppm	1.39	441.4	B
44	N-{4-[2-(2,4-difluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}-3-phenylpropanamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.28 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.29-7.15 (m, 7H), 6.75-6.73 (dd, 1H), 4.47 (t, 2H), 4.20 (t, 2H), 2.84 (t, 2H), 2.62 (t, 2H), 2.33-2.27 (m, 2H) ppm	2.23	461.4	B
45	N-{4-[2-(2,4-difluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}-2-(methylsulfanyl)acetamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.33 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.29-7.23 (m, 1H), 7.19-7.15 (m, 1H), 6.82-6.80 (dd, 1H), 4.47 (t, 2H), 4.20 (t, 2H), 3.25 (s, 2H), 2.33-2.27 (m, 2H), 2.10 (s, 3H) ppm	1.75	417.3	B
46	N-{4-[2-(2,4-difluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}-3,3,3-trifluoropropanamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.66 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.53-7.47 (m, 1H), 7.28-7.23 (m, 1H), 7.23-7.15 (m, 1H), 6.80-6.78 (dd, 1H), 4.48 (t, 2H), 4.20 (t, 2H), 3.60-3.50 (q, 2H), 2.33-2.27 (m, 2H) ppm	2.13	439.3	B
47	N-{4-[2-(2,4-difluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}-2-(4-fluorophenyl)propanamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.45 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.50-7.44 (m, 1H), 7.39-7.35 (m, 2H), 7.26-7.23 (m, 1H), 7.23-7.15 (m, 3H), 6.72-6.70 (dd, 1H), 4.46 (t, 2H), 4.19 (t, 2H), 3.98-3.93 (m, 1H), 2.33-2.27 (m, 2H), 1.33 (d, 3H) ppm	2.48	479.3	B
48	N-{4-[2-(2,4-difluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}-4-methylpent-3-enamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.20 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.50-7.47 (m, 1H), 7.28-7.20 (m, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 6.72-6.70 (m, 1H), 5.26 (t, 1H), 4.47 (t, 2H), 4.19 (t, 2H), 3.06 (d, 2H), 2.33-2.25 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.61 (s, 3H) ppm	2.1	425.4	B

No.	Name	NMR	$LogP_A$	$[M+H]_A^{+1}$	Method [2]
49	N-{4-[2-(2,4-difluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}-3,3-dimethylbutanamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.10 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.48-7.46 (m, 1H), 7.25-7.14 (m, 2H), 6.84-6.82 (dd, 1H), 4.47 (t, 2H), 4.20 (t, 2H), 2.33-2.29 (m, 2H), 2.17 (s, 2H), 0.95 (s, 9H) ppm	2.1	427.4	B
50	1-chloro-N-{4-[2-(2,4-difluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}cyclopropanecarboxamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 9.57 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.30-7.25 (m, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 6.84-6.82 (dd, 1H), 4.48 (t, 2H), 4.20 (t, 2H), 2.33-2.27 (m, 2H), 1.57-1.56 (m, 2H), 1.39-1.38 (m, 2H) ppm	2.84	431.3	B
51	N-[4-(2-phenylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)pyridin-2-yl]acetamide	1H-NMR (300MHz, CDCl3): δ = 8.75 (dd, 1H), 8.63-8.60 (m, 2H), 8.26 (bs, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.65-7.61 (m, 2H), 7.46-7.40 (m, 3H), 7.13 (dd, 1H), 6.94 (dd, 1H), 2.20 (s, 3H) ppm	1.41	330.0	C
52	N-acetyl-N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}propanamide	1H-NMR (400 MHz, d3-CD3CN): δ = 8.38-8.37 (dd, 1H), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.31-7.30 (dd, 1H), 7.13-7.06 (m, 3H), 4.43 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 2.40-2.36 (q, 2H), 2.36-2.30 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.00 (t, 3H) ppm	2.4	409.2	A
53	N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1.3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}-N-propionylpropanamide	1H-NMR (400 MHz, d3-CD3CN): δ = 8.38-8.37 (d, 1H), 7.44-7.41 (m, 2H), 7.32-7.31 (dd, 1H), 7.11-7.08 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 4.43 (t, 2H), 4.17 (t, 2H), 2.48-2.44 (q, 4H), 2.36-2.30 (m, 2H), 1.00 (t, 6H) ppm	2.74	423.2	A
54	N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}-N-propionylcyclopropanecarboxamide	1H-NMR (400 MHz, d3-CD3CN): δ = 8.38-8.37 (d, 1H), 7.44-7.41 (m, 2H), 7.31-7.30 (m, 1H), 7.12-7.06 (m, 3H), 4.43 (t, 2H), 4.17 (t, 2H), 2.59-2.55 (q, 2H), 2.33-2.30 (m, 2H), 1.75 (m, 1H), 1.05 (t, 3H), 0.95 (m, 2H), 0.81 (m, 2H) ppm	2.77	435.1	A
55	N-[4-(2-phenyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)pyridin-2-yl]acetamide	1H-NMR (300MHz, CDCl3): δ = 8.23 (bs, 1H), 8.07 (bs, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.47-7.45 (m, 2H), 7.32 (m, 3H), 6.64 (m, 1H), 4.75 (bs, 1H), 4.21 (t, 2H), 3.42 (bs, 2H), 2.20 (m, 3H), 1.63 (s, 3H) ppm	1.13	334.0	C
56	N-acetyl-N-[4-(2-phenylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)pyridin-2-yl]acetamide	1H-NMR (300MHz, DMSO): δ = 9.29 (dd, 1H), 8.75 (dd, 1H), 8.57 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.61-7.59 (m, 2H), 7.49-7.46 (m, 4H), 7.26 (dd, 1H), 2.16 (s, 6H) ppm	2.13	372.0	C

No.	Name	NMR	$LogP_A$	$[M+H]_A^{+}$ [1]	Method [2]
57	ethyl {4-[2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}propionylcarbamate	1H-NMR (400 MHz, d3-CD3CN): δ = 8.32-8.30 (d, 1H), 7.44-7.41 (m, 2H), 7.26-7.24 (m, 1H), 7.13-7.05 (m, 3H), 4.43-4.39 (dd, 2H), 4.17 (t, 2H), 4.05 (q, 2H), 2.98-2.86 (q, 2H), 2.33-2.30 (m, 2H), 1.30-1.25 (m, 3H), 1.15-1.05 (m, 3H) ppm	2.64	439.1	A
58	N-acetyl-N-[4-(4-acetyl-2-phenyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)pyridin-2-yl]acetamide	-	1.72	418.3	C
59	N-{4-[2-(4-Fluorophenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl]pyridin-2-yl}acetamide	-	1.48	352.2	C
60	N-{4-[2-(4-Fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl]pyridin-2-yl}acetamide	1H-NMR (300MHz, DMSO): δ = 10.48 (bs, 1H), 9.23 (dd, 1H), 8.69 (dd, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.22 (dd, 1H), 7.11 (dd, 1H), 2.05 (s, 3H) ppm	1.47	348.1	C
61	N-{4-[7-(4-fluorophenyl)-3,3-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrazolo[5.1-b][1,3,5]oxazasilin-8-yl]pyridin-2-yl}acetamide	1H-NMR (400 MHz, CDCl3): δ = 8.25 (bs, 2H), 8.05 (d, 1H), 7.50 (t, 2H), 7.10 (t, 2H), 6.78 (d, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 0.38 (s, 6H) ppm	2.01	397.3	C
62	N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-7-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}-2-methylpropanamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.29 (s, 1H), 8.12-8.07 (m, 2H), 7.45-7.37 (m, 2H), 7.24-7.16 (m, 2H), 6.68 (dd, 1H), 4.54-4.45 (m, 1H), 4.45-4.32(m, 2H), 2.72 (hept, 1H), 2.46-2.35 (m, 1H), 2.10-1.99 (m, 1H), 1.54 (d, 3H), 1.06 (d, 6H) ppm	1.86	395.2	A
63	N-{4-[2-(4-fluorophenyl)-7-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-3-yl]pyridin-2-yl}propanamide	1H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ = 10.29 (s, 1H), 8.12-8.06 (m, 2H), 7.45-7.37 (m, 2H), 7.24-7.16 (m, 2H), 6.70 (dd, 1H), 4.54-4.45 (m, 1H), 4.45-4.32(m, 2H), 2.47-2.30 (m, 3H), 2.10-1.97(m, 1H), 1.54 (d, 3H), 1.03 (t, 3H) ppm	1.61	381.2	A

[1] The stated mass is the peak of the isotope pattern of the [M+H]+ ion with the highest intensity; if the [M-H]- ion was detected,

[2] In the determination of the logP values, the methods described below were used.

Method A Note on the determination of the logP values and mass detection: The stated logP values were determined in accordance with EEC-Directive 79/831 Annex V.A8 by HPLC (High Performance Liquid Chromatography) on a reverse phase column (C18).Agilent 1100 LC system; 50*4.6 Zorbax Eclipse Plus C18 1.8 micron; eluent A: acetonitrile (0.1% formic acid); eluent B: water (0.09% formic acid); linear gradient from 10% acetonitrile to 95% acetonitrile in 4.25 mins, then 95% acetonitrile for a further 1.25 mins; oven temperature 55°C; flow rate: 2.0 mL/min. The mass detection was effected with an Agilend MSD system.

Method B Note on the determination of the logP values and mass detection: The stated logP values were determined in accordance with EEC-Directive 79/831 Annex V.A8 by HPLC (High Performance Liquid Chromatography) on a reverse phase column (C18). HP1100; 50*4.6 Zorbax Eclipse Plus C18 1.8 micron; eluent A: acetonitrile (0.1% formic acid); eluent B: water (0.08% formic acid); linear gradient from 5% acetonitrile to 95% acetonitrile in 1.70 min, then 95% acetonitrile for a further 1.00 min; oven temperature 55°C; flow rate: 2.0 mL/min. The mass detection was effected with the Micronass ZQ2000 mass detector from Waters.

Method C Note on the determination of the logP values and mass detection: The stated logP values were determined in accordance with EEC-Directive 79/831 Annex V.A8 by UPLC (Ultra Performance Liquid Chromatography) on a reverse phase column (C18). HP1100; 50*2.1 Zorbax Eclipse Plus C18 1.8 micron; eluent A: acetonitrile (0.09% formic acid); eluent B: water (0.1% formic acid); linear gradient from 10% A to 95% A in 3.25 min; oven temperature 40°C; flow rate: 0.8 mL/min. The mass detection was effected with the LCT Premier or SQD mass detector from Waters.

Calibration was performed with unbranched alkan-2-ones (with 3 to 16 carbon atoms), whose logP values are known (determination of the logP values on the basis of the retention times by linear interpolation between two successive alkanones).

The lambda-max values were determined on the basis of the UV spectra from 200 nm to 400 nm in the maxima of the chromatographic signals.

Use Examples

Example A

Sphaerotheca test (cucumber) / preventive

Solvent: 49 parts by weight of N, N - Dimethylformamide

Emulsifier: 1 part by weight of Alkylarylpolyglycolether

To produce a suitable preparation of active compound, 1 part by weight of active compound is mixed with the stated amounts of solvent and emulsifier, and the concentrate is diluted with water to the desired concentration.

To test for preventive activity, young plants are sprayed with the preparation of active compound at the stated rate of application. One day after this treatment, the plants are inoculated with an aqueous spore suspension of ***Sphaerotheca fuliginea***. Then the plants are placed in a greenhouse at approximately 23°C and a relative atmospheric humidity of approximately 70 %.

The test is evaluated 7 days after the inoculation. 0% means an efficacy which corresponds to that of the untreated control, while an efficacy of 100% means that no disease is observed.

In this test the following compounds according to the invention showed efficacy of 70% or even higher at a concentration of 500ppm of active ingredient: 1 (75 %), 2 (100 %),3 (93 %), 4 (100 %), 5 (85 %), 6 (98 %), 7 (95 %), 8 (100 %), 9 (95 %), 10 (100 %), 11(100 %), 12 (83 %), 13 (70 %), 14 (100 %), 16 (93 %), 18 (93 %), 19 (90 %), 20 (100 %), 22 (100 %), 24 (98 %), 25 (100 %), 27 (95 %), 28 (100 %), 30 (98 %), 31 (88 %), 34 (95 %), 36 (100 %), 37 (100 %), 39 (98 %), 40 (98 %), 43 (100 %), 45 (95 %), 49 (93 %).

Example B

Uromyces test (beans) / preventive

Solvent: 49 parts by weight of N, N - Dimethylformamide

Emulsifier: 1 part by weight of Alkylarylpolyglycolether

To produce a suitable preparation of active compound, 1 part by weight of active compound is mixed with the stated amounts of solvent and emulsifier, and the concentrate is diluted with water to the desired concentration.

To test for preventive activity, young plants are sprayed with the preparation of active compound at the stated rate of application. One day after this treatment, the plants are inoculated with an aqueous spore suspension of ***Uromyces appendiculatus***. The plants remain for 24 hours in an incubation cabinet at 22°C and a relative atmospheric humidity of 100%. Then the plants are placed in a greenhouse at a temperature of approximately 22°C and a relative atmospheric humidity of approximately 80%.

The test is evaluated 6-8 days after the inoculation. 0% means an efficacy which corresponds to that of the untreated control while an efficacy of 100% means that no disease is observed.

In this test the following compounds according to the invention showed efficacy of 70% or even higher at a concentration of 500ppm of active ingredient : 2 (74 %), 4 (90 %), 5 (93 %),6 (89 %), 7 (94 %), 8 (94 %), 9 (94 %), 10 (94 %), 11 (94 %), 12 (94 %), 13 (92 %), 14 (94 %), 15 (83 %), 16 (92 %), 17 (94 %), 18 (94 %), 19 (92 %), 20 (97 %), 22 (94 %), 23 (94 %), 24 (94 %), 25 (94 %), 26 (72 %), 28 (94 %), 29 (94 %), 30 (92 %), 31 (92 %), 32 (92 %), 33 (89 %), 34 (94 %), 35 (92 %), 36 (92 %), 37 (94 %), 38 (89 %), 39 (94 %), 40 (94 %), 41 (94 %), 42 (94 %), 43 (92 %), 44 (94 %), 45 (92 %), 46 (94 %), 47 (92 %), 48 (86 %), 49 (94 %).

Example C

Leptosphaeria test (wheat) / preventive

Solvent: 49 parts by weight of N, N - Dimethylformamide

Emulsifier: 1 part by weight of Alkylarylpolyglycolether

To produce a suitable preparation of active compound, 1 part by weight of active compound is mixed with the stated amounts of solvent and emulsifier, and the concentrate is diluted with water to the desired concentration.

To test for preventive activity, young plants are sprayed with a preparation of active compound at the stated rate of application. One day after this treatment, the plants are inoculated with an aqueous spore suspension of ***Leptosphaeria nodorum***. The plants remain for 48 hours in an incubation cabinet at 22°C and a relative atmospheric humidity of 100%. Then the plants are placed in a greenhouse at a temperature of approximately 22°C and a relative atmospheric humidity of approximately 90%.

The test is evaluated 7-9 days after the inoculation. 0% means an efficacy which corresponds to that of the untreated control, while an efficacy of 100% means that no disease is observed.

In this test the following compounds according to the invention showed efficacy of 70% or even higher at a concentration of 500ppm of active ingredient: 1 (88 %), 2 (88 %), 3 (88 %), 4 (90 %), 5 (90 %), 6 (90 %), 7 (90 %), 8 (95 %), 9 (95 %), 10 (80 %), 11 (100 %), 12 (80 %), 14 (95 %), 18 (90 %), 20 (95 %), 22 (90 %), 24 (95 %), 25 (95 %), 26 (70 %), 27 (90 %), 28 (95 %), 30 (70 %), 34 (90 %), 35 (80 %), 36 (90 %), 37 (70 %), 42 (70 %), 43 (70 %), 49 (90 %).

Example D

Pyrenophora test (barley) / preventive

Solvent: 49 parts by weight of N, N - Dimethylformamide

Emulsifier: 1 part by weight of Alkylarylpolyglycolether

To produce a suitable preparation of active compound, 1 part by weight of active compound is mixed with the stated amounts of solvent and emulsifier, and the concentrate is diluted with water to the desired concentration.

To test for preventive activity, young plants are sprayed with the preparation of active compound at the stated rate of application. One day after this treatment, the plants are inoculated with an aqueous spore suspension of ***Pyrenophora teres***. The plants remain for 48 hours in an incubation cabinet at 22°C and a relative atmospheric humidity of 100%. Then the plants are placed in a greenhouse at a temperature of approximately 20°C and a relative atmospheric humidity of approximately 80%.

The test is evaluated 7-9 days after the inoculation. 0% means an efficacy which corresponds to that of the untreated control while an efficacy of 100% means that no disease is observed.

In this test the following compounds according to the invention showed efficacy of 70% or even higher at a concentration of 500ppm of active ingredient: 1 (95 %), 2 (100 %), 3 (100 %), 4 (95 %), 5 (90 %), 6 (95 %), 7 (95 %), 8 (95 %), 9 (100 %), 10 (80 %), 11 (100 %), 12 (100 %), 13 (95 %), 14 (95 %), 15 (95 %), 16 (95 %), 17 (95 %), 18 (95 %), 19 (95 %), 20 (95 %), 22 (95 %), 23 (95 %), 24 (95 %), 25 (100 %), 26 (100 %), 27 (95 %), 28 (95 %), 29 (70 %), 30 (95 %), 31 (95 %), 32 (90 %), 33 (90 %), 34 (100

%), 35 (95 %), 36 (95 %), 37 (95 %), 38 (95 %), 39 (95 %), 40 (95 %), 41 (90 %), 42 (100 %), 43 (95 %), 45 (90 %), 46 (90 %), 47 (80 %), 48 (70 %), 49 (95 %).

Example E

Puccinia test (wheat) / preventive

Solvent: 49 parts by weight of N, N - Dimethylformamide

Emulsifier: 1 part by weight of Alkylarylpolyglycolether

To produce a suitable preparation of active compound, 1 part by weight of active compound is mixed with the stated amounts of solvent and emulsifier, and the concentrate is diluted with water to the desired concentration.

To test for preventive activity, young plants are sprayed with the preparation of active compound at the stated rate of application. One day after this treatment, the plants are inoculated with an aqueous spore suspension of ***Puccinia recondita***. The plants remain for 48 hours in an incubation cabinet at 22°C and a relative atmospheric humidity of 100%. Then the plants are placed in a greenhouse at a temperature of approximately 20°C and a relative atmospheric humidity of approximately 80%.

The test is evaluated 7-9 days after the inoculation. 0% means an efficacy which corresponds to that of the untreated control while an efficacy of 100% means that no disease is observed.

In this test the following compounds according to the invention showed efficacy of 70% or even higher at a concentration of 500ppm of active ingredient: 4 (100 %), 5 (100 %), 6 (100 %), 7 (100 %), 8 (100 %), 9 (100 %), 10 (100 %), 11 (100 %), 12 (100 %), 13 (95 %), 14 (100 %), 15 (95 %), 16 (95 %), 17 (100 %), 18 (95 %), 19 (95 %), 20 (100 %), 22 (100 %), 23 (95 %), 24 (100 %), 25 (100 %), 26 (100 %), 27 (100 %), 28 (100 %), 29 (95 %), 30 (100 %), 31 (100 %), 32 (100 %), 33 (100 %), 34 (100 %), 35 (100 %), 36 (100 %), 37 (100 %), 38 (90 %), 39 (100 %), 40 (100 %), 41 (95 %), 42 (95 %), 43 (100 %), 44 (95 %), 45 (90 %), 46 (100 %), 47 (95 %), 48 (95 %), 49 (95 %).

Example F

Pyricularia test (rice) / preventive

Solvent: 49 parts by weight of N, N - Dimethylformamide

Emulsifier: 1 part by weight of Alkylarylpolyglycolether

To produce a suitable preparation of active compound, 1 part by weight of active compound is mixed with the stated amounts of solvent and emulsifier, and the concentrate is diluted with water to the

desired concentration.

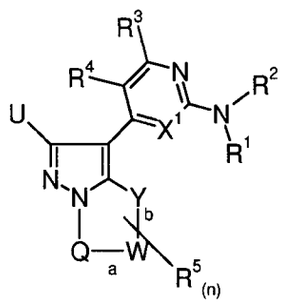
To test for preventive activity, young plants are sprayed with a preparation of active compound at the stated rate of application. One day after this treatment, the plants are inoculated with an aqueous spore suspension of ***Pyricularia oryzae***. The plants remain for 48 hours in an incubation cabinet at 24°C and a relative atmospheric humidity of 100%. Then the plants are placed in a greenhouse at a temperature of approximately 24°C and a relative atmospheric humidity of approximately 80%.

The test is evaluated 7 days after the inoculation. 0% means an efficacy which corresponds to that of the untreated control, while an efficacy of 100% means that no disease is observed.

In this test the following compounds according to the invention showed efficacy of 70% or even higher at a concentration of 500ppm of active ingredient: 1 (70 %), 2 (90 %), 3 (95 %), 4 (90 %), 5 (70 %), 6 (94 %), 7 (94 %), 8 (94 %), 9 (94 %), 10 (94 %), 11 (94 %), 12 (100 %), 13 (100 %), 14 (94 %), 15 (94 %), 16 (94 %), 17 (94 %), 18 (94 %), 19 (94 %), 20 (94 %), 22 (94 %), 23 (94 %), 24 (94 %), 25 (100 %), 26 (94 %), 27 (100 %), 28 (94 %), 29 (94 %), 30 (94 %), 31 (94 %), 32 (94 %), 33 (94 %), 34 (94 %), 35 (94 %), 36 (94 %), 37 (94 %), 38 (94 %), 39 (94 %), 40 (94 %), 41 (94 %), 42 (94 %), 43 (94 %), 44 (78 %), 45 (94 %), 46 (94 %), 47 (89 %), 48 (78 %), 49 (94 %).

Patent Claims

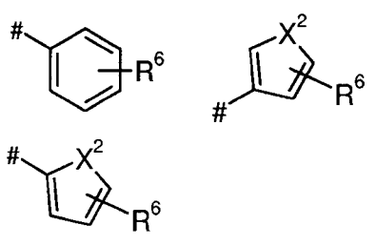
1. Heterocyclylpyri(mi)dinylpyrazole derivatives of the formula **(I)**



(I)

in which

U represents structures of the general formula



X^1 represents C-H or N,

X^2 represents S or O,

Y represents O, S or N with N being optionally substituted by R^5,

W represents C, N each of which is optionally substituted by identical or different substituents from the group consisting of R^5,

or represents O if Y equals N

a,b represent a single or double bond

with the provisio that "a" and "b" represent a single bond if W equals O, "a" represents a single bond if Q equals C=C or C-Si and "b" represents a single bond if Y equals O or S,

n is 0,1,2, 3 or 4,

Q represents C, C-C, C=C, C-Si or C-C-C, each of which is optionally mono or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of R^5,

R^1 represents H, $C(O)OR^7$, $C(O)SR^7$, $C(S)OR^7$, $C(O)R^7$, $C(S)R^7$, $C(O)NR^7R^8$, $C(S)NR^7R^8$, $C(=NR^9)R^{10}$, $C(=NR^9)OR^{10}$, $C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $SO(=NR^9)R^{10}$, $SO_2NR^7R^8$, SO_2R^7

or represents C_1-C_6-alkyl, C_3-C_8-cycloalkyl, C_2-C_6-alkenyl, C_2-C_8-alkynyl, C_6-C_{14}-aryl, C_2-C_9-

heterocyclyl, C_2-C_9-heteroaryl, each of which is optionally mono- or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of R^{11},

R^2 represents H, cyano, formyl, OR^7, SR^7, $C(O)OR^7$, $C(O)SR^7$, $C(S)OR^7$, $C(O)R^7$, $C(S)R^7$

or represents C_1-C_6-alkyl, C_3-C_8-cycloalkyl, C_2-C_6-alkenyl, C_2-C_8-alkynyl, C_6-C_{14}-aryl, C_2-C_9-heterocyclyl, C_2-C_9-heteroaryl, each of which is optionally mono- or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of R^{11},

R^3 and R^4 represent independently of each other H, F, Cl, Br, I, cyano, nitro, OH, SH,

or represent C_1-C_6-alkyl, C_3-C_6-cycloalkyl, C_2-C_6-alkenyl, C_2-C_6-alkinyl, C_6-C_{14}-aryl, C_1-C_4-alkoxy, O-(C_6-C_{14}-aryl), S-(C_1-C_4-alkyl), S(O)-(C_1-C_6-alkyl), C(O)-(C_1-C_6-alkyl), C_3-C_8-trialkylsilyl, heteroaryl, heterocyclyl, each of which is optionally mono- or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of R^{11}

or form together with the carbon atoms, which they are attached to, an optionally mono- or multi identical or different by halogen, oxygen, cyano or C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_6-haloalkyl, C_1-C_4-haloalkoxy, C_3-C_6-cycloalkyl substituted cycle with 5 to 8 ring atoms, whereas the cycle consists of carbon atoms but may also contain 1 to 4 heteroatoms selected from oxygen, sulphur or NR^{14},

R^5 represents as substituent for C: H, Cyano, Halogen, OH, =O, C_1-C_6-alkyl, C_2-C_6-alkenyl, C_2-C_6-alkinyl, C_1-C_6-alkoxy, C_3-C_6-cycloalkyl, C_3-C_8-allenyl, C_3-C_8-trialkylsilyl, C_4-C_8-cycloalkenyl, C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl, acyloxy-C_1-C_6-alkyl, heteroaryl-C_1-C_6-alkyl, aryl-C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-alkylthio-C_1-C_6-alkyl, C_1-C_4-alkyl-C(O)-C_1-C_6-alkyl, C_3-C_6-cycloalkyl-C(O)-C_1-C_4-alkyl, heterocyclyl-C(O)-C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkyl-C(O)O-C_1-C_6-alkyl, C_3-C_6-cycloalkyl-C(O)O-C_1-C_4-alkyl, heterocyclyl-C(O)O- C_1-C_4-alkyl, heterocyclyl-C_1-C_6-alkyl, C_6-C_{10}-aryl, heterocyclyl, heteroaryl, each of which is optionally mono- or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of OH, F, Cl, Br, I, cyano, NH-$C(O)R^9$, NR^9R^{10}, $C(O)R^9$, $C(O)OR^9$, $C(O)NR^9R^{10}$, SO_2R^9, $OC(O)R^9$

or represents $C(O)NR^9R^{10}$, $C(O)R^9$, $C(O)OR^9$, $S(O)_2R^9$, $C(S)NR^9R^{10}$, $C(S)R^9$, $S(O)_2NR^9R^{10}$, $=N(OR^9)$,

and represents as substituent for N: H, OH, C_1-C_6-alkyl, C_2-C_6-alkenyl-C_1-C_6-alkyl, C_2-C_6-alkinyl-C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-alkoxy, C_3-C_6-cycloalkyl, C_1-C_6-alkoxy-C_1-C_6-alkyl, acyloxy-C_1-C_6-

alkyl, heteroaryl-C_1-C_6-alkyl, aryl-C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-alkylthio-C_1-C_6-alkyl, C_1-C_4-alkyl-C(O)-C_1-C_6-alkyl, C_3-C_6-cycloalkyl-C(O)-C_1-C_4-alkyl, heterocyclyl-C(O)-C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkyl-C(O)O-C_1-C_6-alkyl, C_3-C_6-cycloalkyl-C(O)O-C_1-C_4-alkyl, heterocyclyl-C(O)O- C_1-C_4-alkyl, heterocyclyl-C_1-C_6-alkyl, C_6-C_{10}-aryl, heterocyclyl, heteroaryl, each of which is optionally mono- or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of OH, F, Cl, Br, I, cyano, NH-C(O)R^9, NR^9R^{10}, C(O)R^9, C(O)OR^9, C(O)NR^9R^{10}, SO_2R^9, OC(O)R^9

or represents C(O)NR^9R^{10}, C(O)R^9, C(O)OR^9, $S(O)_2R^9$, C(S)NR^9R^{10}, C(S)R^9, $S(O)_2NR^9R^{10}$,

R^6 represents H, cyano, halogen

or represents C_1-C_6-alkyl, C_3-C_6-cycloalkyl, heterocyclyl, C_2-C_8-alkenyl, C_2-C_8-alkinyl, C_1-C_8-alkoxy, C_2-C_8-alkynyloxy, C_1-C_8-alkylthio, C_3-C_8-trialkylsilyl, each of which is optionally mono- or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of OH, F, Cl, cyano,

R^7 and R^8 represent H, C(S)R^{12}, C(O)R^{12}, SO_2R^{12}, C(O)OR^{12}, OR^{12} or C(O)$NR^{12}R^{13}$

or represent C_1-C_6-alkyl, C_2-C_6-alkenyl, C_2-C_6-alkinyl, C_3-C_8-cycloalkyl, C_6-C_{14}-aryl, heterocyclyl or heteroaryl, each of which is optionally mono- or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of F, Cl, Br, OH, =O, cyano, C_1-C_6-alkyl, O-C(O)R^9, O-P(O)$(OR^9)_2$, O-B$(OR^9)_2$ or O-(C_1-C_4-alkyl),

R^9 and R^{10} represent C_1-C_6-alkyl, C_3-C_6-cycloalkyl, C_2-C_6-alkenyl, C_2-C_6-alkinyl, aryl, benzyl, phenethyl, each of which is optionally mono- or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of F, Cl, Br, I, OH, carbonyl, cyano

or represent H,

R^{11} represents OH, F, Cl, Br, I, cyano, **=O**, NH-C(O)R^9, NR^9R^{10}, C(O)R^9, C(O)OR^9, C(O)NR^9R^{10}, SO_2R^9, OC(O)R^9

or represents C_1-C_6-alkyl, C_2-C_6-alkenyl, C_2-C_6-alkinyl, C_3-C_8-cycloalkyl, C_1-C_4-alkoxy, C_1-C_4-alkylthio, O-(C_3-C_8-cycloalkyl), S-(C_3-C_8-cycloalkyl), C_6-C_{14}-aryl, O-(C_6-C_{14}-aryl), S-(C_6-C_{14}-aryl), heterocyclyl or heteroaryl, each of which is optionally mono- or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of F, Cl, Br, I, OH, carbonyl, cyano, C_1-C_6-alkyl or C_1-C_4-alkoxy,

R^{12} and R^{13} represent H

or represents C_1-C_6-alkyl, C_3-C_6-cycloalkyl, C_2-C_6-alkenyl, C_2-C_6-alkinyl, C_3-C_8-cycloalkyl, C_6-C_{14}-aryl, heterocyclyl oder heteroaryl, each of which is optionally mono- or polysubstituted by

identical or different substituents from the group consisting of F, Cl, Br, I, OH, carbonyl, cyano, C_1-C_6-alkyl or C_1-C_4-alkoxy,

R^{14} represents H, C_1-C_6-alkyl, C_3-C_6-cycloalkyl, C_2-C_6-alkenyl, C_2-C_6-alkinyl, $C(S)R^{15}$, $C(O)R^{15}$, SO_2R^{15}, $C(O)OR^{15}$,

R^{15} represent H

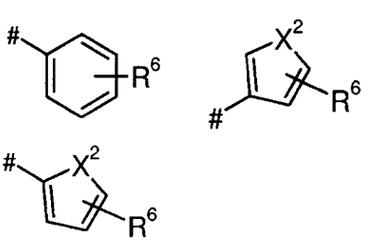
or represents C_1-C_6-alkyl, C_3-C_6-cycloalkyl, C_2-C_6-alkenyl, C_2-C_6-alkinyl, C_3-C_8-cycloalkyl, C_6-C_{14}-aryl, benzyl, phenethyl, phenoxymethyl, heterocyclyl oder heteroaryl, each of which is optionally mono- or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of F, Cl, Br, I, OH, carbonyl, cyano, methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, cyclopropyl, or methoxy, ethoxy, n-propoxy, iso-propoxy, n-butoxy, tert-butoxy, methylsulfanyl, nitro, trifluormethyl, difluormethyl, $C(O)R^{12}$, $C(O)OR^{12}$, $C(O)NR^{12}R^{13}$, SO_2R^{12}, $OC(O)R^{12}$

and also agrochemically active salts thereof.

2. The heterocyclylpyri(mi)dinylpyrazole of the formula (I) as claimed in claim 1,

in which

U represents structures of the general formula



X^1 represents C-H

X^2 represents S or O

Y represents O or N with N being optionally substituted by R^5,

W represents C, N each of which is optionally substituted by identical or different substituents from the group consisting of R^5 ,

or represents O if Y equals N

a,b represent a single or double bond

with the provisio that "a" and "b" represent a single bond if W equals O, "a" represents a single

bond if Q equals C=C or C-Si and "b" represents a single bond if Y equals O,

n is 0,1,2, 3 or 4

Q represents C, C-C, C=C, C-Si or C-C-C, each of which is optionally mono or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of R^5

R^1 represents $C(O)OR^7$, $C(O)SR^7$, $C(S)OR^7$, $C(O)R^7$, $C(S)R^7$, $C(O)NR^7R^8$, $C(S)NR^7R^8$, $C(=NR^9)R^{10}$, $C(=NR^9)OR^{10}$, $C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $SO(=NR^9)R^{10}$, $SO_2NR^7R^8$, SO_2R^7

or represents methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, $-CH_2CH=CH_2$, $-C\equiv CH$, $-C\equiv CCH_3$, $-CH_2C\equiv CH$, C_6-C_{14}-aryl, C_2-C_9-heterocyclyl, C_2-C_9-heteroaryl, each of which is optionally mono- or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of R^{11},

R^2 represents H, $C(O)OR^7$, $C(O)SR^7$, $C(S)OR^7$, $C(O)R^7$, $C(S)R^7$,

or represents C_1-C_6-alkyl, C_3-C_8-cycloalkyl, C_2-C_6-alkenyl, C_2-C_8-alkynyl, C_6-C_{14}-aryl, C_2-C_9-heterocyclyl, C_2-C_9-heteroaryl, each of which is optionally mono- or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of R^{11},

R^3 and R^4 represent independently of each other H, F, Cl, Br, I, cyano,

or represents methyl, ethyl, cyclopropyl, $-CH=CH_2$, $-CH_2CH=CH_2$, $-CH_2C\equiv CH$, $-C\equiv CH$, phenyl, methoxy, each of which is optionally mono- or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of R^{11}

R^5 represents as substituent for C: H, Cyano, Halogen, OH, =O, methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, $-CH_2CH=CH_2$, $-C\equiv CH$, $-C\equiv CCH_3$, $-CH_2C\equiv CH$, methoxy, ethoxy, n-propoxy, iso-propoxy, n-butoxy, tert-butoxy, $-O-CH_2C\equiv CH$, each of which is optionally mono- or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of OH, F, Cl, cyano,

or represents $C(O)NR^9R^{10}$, $C(O)R^9$, $C(O)OR^9$, $S(O)_2R^9$, $C(S)NR^9R^{10}$, $C(S)R^9$, $S(O)_2NR^9R^{10}$, $=N(OR^9)$,

and represents as substituent for N: H, methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, $-CH_2CH=CH_2$, $-C\equiv CH$, $-C\equiv CCH_3$, $-CH_2C\equiv CH$, each of which is optionally mono- or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of OH, F, Cl, cyano,

or represents $C(O)NR^9R^{10}$, $C(O)R^9$, $C(O)OR^9$, $S(O)_2R^9$, $C(S)NR^9R^{10}$, $C(S)R^9$, $S(O)_2NR^9R^{10}$,

R^6 represents H, Cl, F, Cyano

or represents methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, $CH=CH_2$, $-CH_2CH=CH_2$, $-CH_2C\equiv CH$, $-C\equiv CH$, methoxy, ethoxy, n-propoxy, iso-propoxy, n-butoxy, tert-butoxy, methylthio, ethylthio, n-propylthio, iso-propylthio, tertbutylthio, n-butylthio, sec-butylthio, iso-butylthio, each of which is optionally mono- or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of R^{11},

R^7 and R^8 represent H, $C(S)R^{12}$, $C(O)R^{12}$, SO_2R^{12}, $C(O)OR^{12}$, OR^{12} or $C(O)NR^{12}R^{13}$

or represent methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, cyclopropyl, cyclopropylmethyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, $-CH=CH_2$, $-CH_2CH=CH_2$, $-CH_2C\equiv CH$, $-C\equiv CH$, phenyl, naphthalenyl, benzyl, phenethyl, phenoxymethyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, furanyl, thienyl, thietanyl, oxetanyl, pyrazolyl, imidazolyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, morpholinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, indanyl, each of which is optionally mono- or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of F, Cl, Br, OH, =O, cyano, methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, cyclopropyl, or methoxy, ethoxy, n-propoxy, iso-propoxy, n-butoxy, tert-butoxy, methylsulfanyl, nitro, trifluormethyl, difluormethyl, acetyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, $O\text{-}C(O)R^9$,

R^9 and R^{10} represent methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, $-CH=CH_2$, $-CH_2CH=CH_2$, $-CH_2C\equiv CH$, $-C\equiv CH$, phenyl, benzyl, phenethyl each of which is optionally mono- or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of F, Cl, Br, I, OH, carbonyl, cyano,

or represent H,

R^{11} represents OH, =O, F, Cl, Br, I, cyano, $NH\text{-}C(O)R^9$, NR^9R^{10}, $C(O)R^9$, $C(O)OR^9$, $C(O)NR^9R^{10}$, SO_2R^9, $OC(O)R^9$

or represents methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, $-CH=CH_2$, $-CH_2CH=CH_2$, $-CH_2C\equiv CH$, $-C\equiv CH$, phenyl, methoxy, ethoxy, tetrahydrofuranyl, 3-tetrahydrofuranyl, 2-pyrrolidinyl, 3-pyrrolidinyl, 3-isoxazolidinyl, 4-isoxazolidinyl, 5-isoxazolidinyl, 3-isothiazolidinyl, 4-isothiazolidinyl, 5-isothiazolidinyl, 3-pyrazolidinyl, 4-pyrazolidinyl, 5-pyrazolidinyl, 2-oxazolidinyl, 4-oxazolidinyl, 5-

oxazolidinyl, 2-thiazolidinyl, 4-thiazolidinyl, 5-thiazolidinyl, 2-imidazolidinyl, 4-imidazolidinyl, 2-pyrrolin-2-yl, 2-pyrrolin-3-yl, 3-pyrrolin-2-yl, 3-pyrrolin-3-yl, 2-isoxazolin-3-yl, 3-isoxazolin-3-yl, 4-isoxazolin-3-yl, 2-isoxazolin-4-yl, 3-Isoxazolin-4-yl, 4-Isoxazolin-4-yl, 2-Isoxazolin-5-yl, 3-Isoxazolin-5-yl, 4-isoxazolin-5-yl, 2-isothiazolin-3-yl, 3-isothiazolin-3-yl, 4-isothiazolin-3-yl, 2-isothiazolin-4-yl, 3-isothiazolin-4-yl, 4-isothiazolin-4-yl, 2-isothiazolin-5-yl, 3-isothiazolin-5-yl, 4-isothiazolin-5-yl, 2-piperidinyl, 3-piperidinyl, 4-piperidinyl, 2-piperazinyl, furan-2-yl, furan-3-yl, thiophen-2-yl, thiophen-3-yl, isoxazol-3-yl, isoxazol-4-yl, isoxazol-5-yl, 1H-pyrrol-1-yl, 1H-pyrrol-2-yl, 1H-pyrrol-3-yl, oxazol-2-yl, oxazol-4-yl, oxazol-5-yl, thiazol-2-yl, thiazol-4-yl, thiazol-5-yl, isothiazol-3-yl, isothiazol-4-yl, isothiazol-5-yl, pyrazol-1-yl, pyrazol-3-yl, pyrazol-4-yl, Imidazol-1-yl, Imidazol-2-yl, Imidazol-4-yl, Pyridin-2-yl, Pyridin-3-yl, pyridin-4-yl, pyridazin-3-yl, pyridazin-4-yl, pyrimidin-2-yl, pyrimidin-4-yl, pyrimidin-5-yl, pyrazin-2-yl, each of which is optionally mono- or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of F, Cl, Br, I, OH, carbonyl, cyano, methyl, ethyl, methoxy,

R^{12} and R^{13} represent H

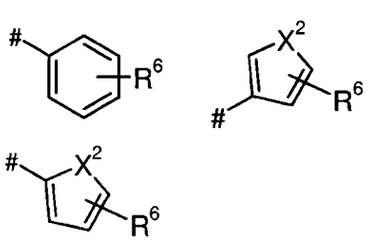
or represents methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, $-CH=CH_2$, $-CH_2CH=CH_2$, $-CH_2C\equiv CH$, $-C\equiv CH$, phenyl, each of which is optionally mono- or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of F, Cl, Br, I, OH, carbonyl, cyano, methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl or methoxy, ethoxy, n-propoxy, iso-propoxy, n-butoxy, tert-butoxy,

and also agrochemically active salts thereof.

3. The heterocyclylpyri(mi)dinylpyrazole of the formula (**I**) as claimed in claim 1 and 2,

in which

U represents structures of the general formula



X^1 represents C-H

X^2 represents S or O

Y represents O or N with N being optionally substituted by R^5,

W represents C, N each of which is optionally substituted by identical or different substituents from the group consisting of R^5 ,

or represents O if Y equals N

a,b represent a single or double bond

with the provisio that "a" and "b" represent a single bond if W equals O, "a" represents a single bond if Q equals C=C or C-Si and "b" represents a single bond if Y equals O,

n is 0,1,2, 3 or 4

Q represents C, C-C, C-Si or C=C each of which is optionally mono or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of R^5

R^1 represents H, formamido, acetyl, n-propionyl, isobutyryl, 2-methylbutanoyl, 3-methylbutanoyl, 3,3-dimethylbutanoyl, methoxyacetyl, (2-methoxyethoxy)acetyl, 3,3,3-trifluoropropanoyl, cyanoacetyl, lactoyl, 2-hydroxy-2-methylpropanoyl, (methylsulfanyl)acetyl, 2-(4-chlorophenoxy)propanoyl, phenylacetyl, 2-phenylpropanoyl, 2-(4-fluorophenyl)propanoyl, 2-fluorophenyl)propanoyl, 3-phenylpropanoyl, 3-(4-chlorophenyl)propanoyl, 2-(4-fluorophenyl)propanoyl, 2-(2-fluorophenyl)propanoyl, cyclopentylacetyl, cyclopropylacetyl, cyclopropylcarbonyl, (2-methylcyclopropyl)carbonyl, (1-chlorocyclopropyl)carbonyl, cyclobutylcarbonyl, 2,3-dihydro-1H-inden-2-ylcarbonyl, (2-phenylcyclopropyl)carbonyl, methacryloyl, 3-methylbut-2-enoyl, 4-methylpent-3-enoyl, benzoyl, 4-fluorobenzoyl, 3-thienylcarbonyl, 2-thienylcarbonyl, tetrahydrofuran-2-ylcarbonyl, tetrahydrofuran-3-ylcarbonyl, tetrahydro-2H-pyran-4-ylcarbonyl, tetrahydro-2H-pyran-3-ylcarbonyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl, difluoroacetyl, trifluoroacetyl

R^2 represents H, Methyl, methylsulfanyl, methoxymethyl, difluoromethyl, 2-hydroxypropan-2-yl, hydroxymethyl, 2-hydroxyethyl, 2-cyanoethyl, Ethyl, n-propyl, methoxy, ethoxy, acetyl, n-propionyl, isobutyryl, cyclopropylacetyl, cyclopropylcarbonyl, difluoroacetyl, trifluoroacetyl

R^3 represents H, F, Cl, Methyl

R^4 represents H, F, Cl, Methyl

R^5 represents as substituent for C: H, Cyano, F, OH, =O, methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl, cyclopropyl, each of which is optionally mono- or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of OH, F, Cl, cyano

and represents as substituent for N: H, methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, cyclopropyl, each of which is

optionally mono- or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of OH, F, Cl, cyano

or represents Acetyl, Propionyl, Isobutyryl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Methylcarbamoyl, Dimethylcarbamoyl, Diethylcarbamoyl, Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl

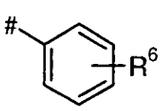
R^6 represents H, Cl, F, Methyl, Ethyl, Cyano, difluoromethyl, trifluoromethyl,

and also agrochemically active salts thereof.

4. The heterocyclylpyri(mi)dinylpyrazole of the formula (**I**) as claimed in any of the claims 1 and 3,

in which

U represents structures of the general formula



X^1 represents C-H

Y represents O

W represents C which is optionally substituted by identical or different substituents from the group consisting of R^5,

a and b represent a single bond

n is 0,1 or 2

Q represents C or C-C, each of which is optionally mono or polysubstituted by identical or different substituents from the group consisting of R^5

R^1 represents acetyl, n-propionyl, isobutyryl, 2-methylbutanoyl, 3-methylbutanoyl, lactoyl, phenylacetyl, cyclopropylacetyl, cyclopropylcarbonyl, (2-methylcyclopropyl)carbonyl, cyclobutylcarbonyl, benzoyl, 3-thienylcarbonyl, 2-thienylcarbonyl, tetrahydrofuran-3-ylcarbonyl, 3,3,3-trifluoropropanoyl, tetrahydro-2H-pyran-4-ylcarbonyl, 3-phenylpropanoyl, 2-phenylpropanoyl

R^2 represents H, acetyl, n-propionyl, isobutyryl, cyclopropylacetyl, cyclopropylcarbonyl,

R^3 represents H,

R^4 represents H, F,

R^5 represents H, Cyano, F, OH, =O, methyl, ethyl, n-propyl, Cyclopropyl, Haloalkyl, Cyanoalkyl,

R^6 represents H, F

and also agrochemically active salts thereof.

5. A composition for controlling phytopathogenic harmful and mycotoxin producing fungi, characterized in that it comprises at least one heterocyclylpyri(mi)dinylpyrazole of the formula (**I**) as claimed in any of the claims 1 to 4, in addition to extenders and/or surfactants.

6. The use of heterocyclylpyri(mi)dinylpyrazole of the formula (**I**) as claimed in any of the claims 1 to 4 for controlling unwanted microorganisms.

7. A method for controlling phytopathogenic harmful and mycotoxin producing fungi, characterized in that heterocyclylpyri(mi)dinylpyrazole of the formula (**I**) as claimed in any of the claims 1 to 4 are applied to the microorganisms and/or their habitat.

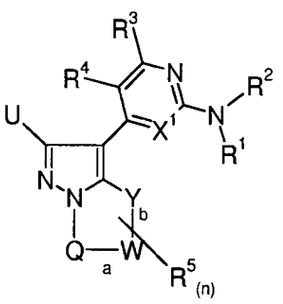
8. A process for preparing compositions for controlling unwanted microorganisms, characterized in that heterocyclylpyri(mi)dinylpyrazole of the formula (**I**) according to any of the claims 1 to 4 are mixed with extenders and/or surfactants.

9. Use of heterocyclylpyri(mi)dinylpyrazole of the formula (**I**) according to any of the claims 1 to 4 for treating transgenic plants.

Heterocyclylpyri(mi)dinylpyrazole

Abstract

Heterocyclylpyri(mi)dinylpyrazole of the formula (**I**)



(**I**)

in which R^1 to R^5, X^1, U, Q, W, Y and n have the meanings given in the description, and agrochemically active salts, to their use and to methods and compositions for controlling phytopathogenic harmful fungi in and/or on plants or in and/or on seed of plants and for reducing mycotoxins in plants and parts of the plants, to processes for preparing such compounds and compositions and treated seed and also to their use for controlling phytopathogenic harmful fungi in agriculture, horticulture, forestry, in animal husbandry, in the protection of materials, in the domestic and hygiene field and for the reduction of mycotoxins in plants and parts of the plants

620
621

PATENT COOPERATION TREATY PCT/EP2012/069561

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING SUBMISSION, OBTENTION OR TRANSMITTAL OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
Alfred-Nobel-Str. 10
40789 Monheim
ALLEMAGNE

Date of mailing *(day/month/year)* 30 October 2012 (30.10.2012)	
Applicant's or agent's file reference BCS11-3046WO	**IMPORTANT NOTIFICATION**
International application No. PCT/EP2012/069561	International filing date *(day/month/year)* 04 October 2012 (04.10.2012)
International publication date *(day/month/year)* **Not yet published**	Priority date *(day/month/year)* 06 October 2011 (06.10.2011)
Applicant BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH	

The applicant is hereby notified of the date of receipt (or of obtaining by the International Bureau) of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to the date of receipt, **the priority document concerned was submitted or transmitted to or obtained by the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a), (b) or (b-*bis*)**. This Form replaces any previously issued notification concerning submission, transmittal or obtaining of priority documents.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
06 October 2011 (06.10.2011)	11184137.5	EP	18 October 2012 (18.10.2012)

The letters "NR" denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received or obtained by the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a), (b) or (b-*bis*). Where the applicant has failed to either submit, request to prepare and transmit, or to request the International Bureau to obtain the priority document within the applicable time limit under that Rule, 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.

An asterisk "*" next to a date of receipt, denotes a priority document submitted or transmitted to or obtained by the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a), (b) or (b-*bis*) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a); the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b) or the request to the International Bureau to obtain the priority document was made after the applicable time limit under Rule 17.1(b-*bis*)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a), (b) or (b-*bis*), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) 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 International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 89 70

Authorized officer
Agnès Wittmann-Regis
e-mail pt06.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 06

624
622

PATENT COOPERATION TREATY PCT/EP2012/069561

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
Alfred-Nobel-Str. 10
40789 Monheim
ALLEMAGNE

Date of mailing *(day/month/year)*
28 March 2014 (28.03.2014)

Applicant's or agent's file reference
BCS11-3046WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP2012/069561

International filing date *(day/month/year)*
04 October 2012 (04.10.2012)

1. The following indications appeared on record concerning:

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

Name and Address
SUDAU, Alexander
Brucher Weg 5a
42799 Leichlingen
Germany

State of Nationality | State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

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

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

Name and Address
SUDAU, Alexander
Locher Weg 17F
40764 Langenfeld
Germany

State of Nationality | State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address
☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

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

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

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 89 70

Authorized officer
Berrichi Nasr-Edine
e-mail pt06.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 06

622
623

PATENT COOPERATION TREATY PCT/EP2012/069561

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
Alfred-Nobel-Str. 10
40789 Monheim
ALLEMAGNE

Date of mailing *(day/month/year)*
28 March 2014 (28.03.2014)

Applicant's or agent's file reference
BCS11-3046WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP2012/069561

International filing date *(day/month/year)*
04 October 2012 (04.10.2012)

1. The following indications appeared on record concerning:

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

Name and Address
RINOLFI, Philippe
Résidence le Coteau Lieu dit "la Colletière"
F-69380 Châtillon d'Azergues
France

State of Nationality | State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

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

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

Name and Address
RINOLFI, Philippe
Chemin Du Coteau 7
F-69380 Châtillon d'Azergues
France

State of Nationality | State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address
☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

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

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

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 89 70

Authorized officer
Berrichi Nasr-Edine
e-mail pt06.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 06

Form PCT/IB/306 (January 2009) 1/MRC3HSGWYUA7N0

623
624

PATENT COOPERATION TREATY PCT/EP2012/069561

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
Alfred-Nobel-Str. 10
40789 Monheim
ALLEMAGNE

Date of mailing *(day/month/year)*
28 March 2014 (28.03.2014)

Applicant's or agent's file reference
BCS11-3046WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP2012/069561

International filing date *(day/month/year)*
04 October 2012 (04.10.2012)

1. The following indications appeared on record concerning:

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

Name and Address
SAWADA, Haruka
Verbindungsstr. 22
40764 Langenfeld
Germany

State of Nationality | State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

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

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

Name and Address
SAWADA, Haruko
Verbindungsstr. 22
40764 Langenfeld
Germany

State of Nationality | State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address
☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

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

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

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 89 70

Authorized officer
Berrichi Nasr-Edine
e-mail pt06.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 06

624
625

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0026970

Bogotá D.C., Marzo 11 de 2014 - 14:54:54

RECIBIDO DE : POSSE HERRERA & RUIZ S.A. NI 830.022.196

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	589997811	05/03/2014	12.915.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	515.000.00	515.000.00
				$515.000.00

==========

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
***

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-070503- -00000-0000
Fecha: 2014-04-02 15:09:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 626
626

626

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-070503- -00000-0000

Fecha: 2014-04-02 15:09:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 626

626

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ **MODELC**

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☐ **MODELO DE UTILIDAD PCT** ☐ **Art.33 Decisión 486/00, Circular Única**

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
- ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ **(Art. 119 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ **(Art. 92 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐