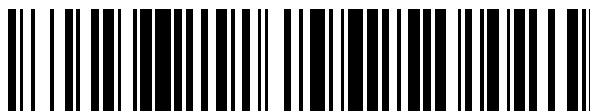


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 464 844**

51 Int. Cl.:

**C07D 231/14** (2006.01)

**C07D 231/16** (2006.01)

**A01N 43/56** (2006.01)

**C07C 239/10** (2006.01)

**C07C 239/20** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.08.2010** **E 10745243 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.03.2014** **EP 2470507**

54 Título: **N-alcoxycarboxamidas y su utilización como microbiocidas**

30 Prioridad:

**25.08.2009 IN DE17602009**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**04.06.2014**

73 Titular/es:

**SYNGENTA PARTICIPATIONS AG (100.0%)**  
**Schwarzwaldallee 215**  
**4058 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**WALTER, HARALD;**  
**RAJAN, RAMYA y**  
**STIERLI, DANIEL**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 464 844 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

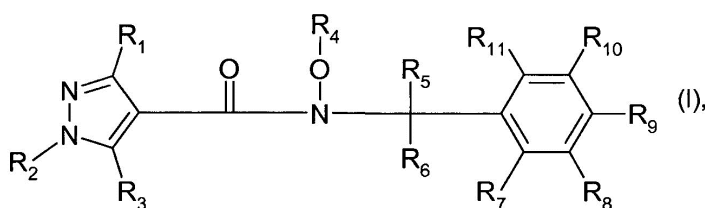
N-alcoxicarboxamidas y su utilización como microbiocidas

La presente invención se refiere a nuevas carboxamidas microbiocidamente activas, en particular fungicidamente activas. Se refiere además a compuestos intermedios usados en la preparación de estos compuestos, a composiciones que comprenden estos compuestos y a su uso en agricultura u horticultura para controlar o prevenir la infestación de las plantas por microorganismos fitopatógenos, preferiblemente hongos.

Las carboxamidas fungicidamente activas se describen en las patentes internacionales WO 2007/087906 y WO 2009/024342.

Se ha encontrado que las nuevas carboxamidas con un patrón de sustitución específico presentan actividad microbiocida.

La presente invención de acuerdo con esto se refiere a N-alcoxicarboxamidas de fórmula I:



en la que:

R<sub>1</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sub>2</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sub>3</sub> es hidrógeno o halógeno;

R<sub>4</sub> es metilo;

R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sub>8</sub> y R<sub>10</sub> son independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo que puede ser mono- o di-sustituido por halógeno o fenoxi que puede ser mono- o di-sustituido por halógeno

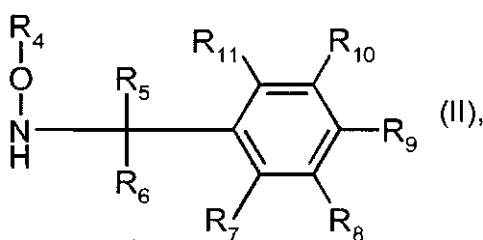
o R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> juntos o R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> juntos forman junto con los átomos de carbono a que están unidos, un anillo aromático de seis miembros y

R<sub>7</sub>, R<sub>9</sub> y R<sub>11</sub> son independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y sales/estereoisómeros/diastereoisómeros/enantiómeros/tautómeros y N-óxidos agrónomicamente aceptables de esos compuestos.

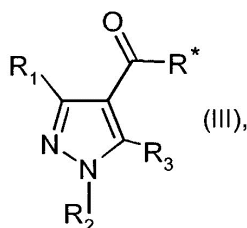
Los grupos alquilo que se encuentran en las definiciones de los sustituyentes pueden ser de cadena lineal o ramificados y son, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo o terc-butilo. Los radicales alcoxi, alqueno y alquino proceden de los radicales alquilo mencionados. Los grupos alqueno y alquino pueden ser mono- o di-insaturados. Los grupos cicloalquilo que se encuentran en las definiciones de los sustituyentes son, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. El halógeno es en general flúor, cloro, bromo o yodo, preferiblemente flúor, bromo o cloro. Esto también se aplica, igualmente, a halógeno junto con otros significados, tales como halogenoalquilo o halogenoalcoxi. Los grupos haloalquilo presentan preferiblemente una longitud de cadena de desde 1 a 4 átomos de carbono. Halonalquilo es, por ejemplo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, pentafluoroetilo, 1,1-difluoro-2,2,2-tricloroetilo, 2,2,3,3-tetrafluoroetilo y 2,2,2-tricloroetilo; preferiblemente triclorometilo, difluoroclorometilo, difluorometilo, trifluorometilo y diclorofluorometilo. Alcoxi es, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, i-propoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y terc-butoxi; preferiblemente metoxi y etoxi. Halogenoalcoxi es, por ejemplo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 1,1,2,2-tetrafluoroetoxi, 2-fluoroetoxi, 2-cloroetoxi, 2,2-difluoroetoxi y 2,2,2-tricloroetoxi; preferiblemente difluorometoxi, 2-cloroetoxi y trifluorometoxi.

En un grupo especialmente preferido de compuestos de fórmula I,

- R<sub>1</sub> es difluorometilo;  
 R<sub>2</sub> es metilo;  
 R<sub>3</sub> es hidrógeno;  
 R<sub>4</sub> es metilo;
- 5 R<sub>5</sub> es hidrógeno o metilo;  
 R<sub>6</sub> es hidrógeno;  
 R<sub>7</sub> es hidrógeno, metoxi o cloro;  
 R<sub>8</sub> es hidrógeno; yodo, fenilo, que está mono- o di-sustituido por cloro o fenoxi que está mono- o di-sustituido por cloro
- 10 o R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> juntos o R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> juntos forman junto con los átomos de carbono a que están unidos, un anillo aromático de seis miembros;  
 R<sub>9</sub> es hidrógeno, yodo, cloro o fenoxi que está sustituido por cloro;  
 R<sub>10</sub> es hidrógeno y  
 R<sub>11</sub> es hidrógeno.
- 15 En compuestos más preferidos de fórmula I, independientemente entre sí,  
 a) R<sub>1</sub> es difluorometilo, trifluorometilo o metilo,  
 b) R<sub>2</sub> es metilo;  
 c) R<sub>3</sub> es hidrógeno o flúor;  
 d) R<sub>5</sub> es hidrógeno, metilo o etilo;
- 20 e) R<sub>6</sub> es hidrógeno;  
 Compuestos especialmente preferidos de fórmula I son aquéllos, en los que:  
 R<sub>1</sub> es difluorometilo o trifluorometilo;  
 R<sub>2</sub> es metilo;  
 R<sub>3</sub> es hidrógeno;
- 25 R<sub>4</sub> es metilo;  
 R<sub>5</sub> es hidrógeno, metilo o etilo;  
 R<sub>6</sub> es hidrógeno;  
 R<sub>8</sub> es hidrógeno; yodo, fenilo que puede estar mono- o di-sustituido por cloro, fenoxi que puede estar mono- o di-sustituido por cloro, fenilo que puede estar mono- o di-sustituido por cloro,
- 30 R<sub>10</sub> es hidrógeno;  
 R<sub>7</sub>, R<sub>9</sub> y R<sub>11</sub> son independientemente entre sí, hidrógeno o halógeno, preferiblemente hidrógeno o cloro.  
 En un grupo preferido más de compuestos de fórmula I,  
 R<sub>4</sub> es metilo; R<sub>5</sub> es hidrógeno, metilo o fluorometilo; R<sub>6</sub> es hidrógeno; R<sub>7</sub> es hidrógeno, cloro o metoxi; R<sub>8</sub> es hidrógeno, yodo, 4-Cl-fenilo, 3,4-Cl<sub>2</sub>-fenilo o 4-Cl-fenoxi; R<sub>9</sub> es hidrógeno, cloro, t-butilo o 4-Cl-fenoxi o R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> o R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> forman junto con los átomos de carbono a que están unidos, un anillo aromático de seis miembros; R<sub>10</sub> es hidrógeno y R<sub>11</sub> es hidrógeno o cloro.
- 35 Se pueden preparar compuestos de fórmula I haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II:



en la que  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$  y  $R_{11}$  son como se define en la fórmula I; con un compuesto de fórmula III:

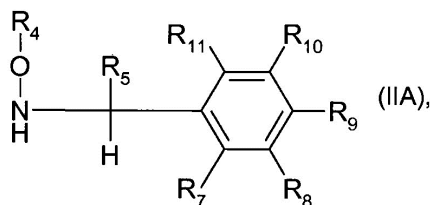


5 en que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  son como se define en la fórmula I y  $R^*$  es halógeno, hidroxilo o alcoxi  $C_{1-6}$ , preferiblemente cloro.

Las reacciones para proporcionar compuestos de fórmula I se realizan ventajosamente en disolventes orgánicos inertes apróticos. Dichos disolventes son hidrocarburos tales como: benceno, tolueno, xileno o ciclohexano, hidrocarburos clorados tales como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano o clorobenceno, éteres tales como dietil éter, etilenglicol dimetil éter, dietilenglicol dimetil éter, tetrahidrofurano o dioxano, nitrilos tales como acetronitrilo o propionitrilo, amidas tales como N,N-dimetilformamida, dietilformamida o N-metilpirrolidinona. Las temperaturas de reacción están ventajosamente entre  $-20^\circ\text{C}$  y  $+120^\circ\text{C}$ . En general, las reacciones son ligeramente exotérmicas y, como norma, se pueden realizar a temperatura normal. Para reducir el tiempo de reacción, o bien para iniciar la reacción, se puede calentar la mezcla brevemente al punto de ebullición de la mezcla de reacción. Los tiempos de reacción también se pueden reducir añadiendo unas gotas de base como catalizador de reacción. Las bases adecuadas son, en particular, aminas terciarias tales como trimetilamina, trietilamina, quinuclidina, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno o 1,5-diazabicyclo-[5.4.0]undec-7-eno. Sin embargo, también se pueden usar como bases las bases inorgánicas tales como hidruros, por ej., hidruro de sodio o hidruro de calcio, hidróxidos, por ej., hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, carbonatos tales como carbonato de sodio y carbonato de potasio o hidrogenocarbonatos tales como hidrogenocarbonato de potasio e hidrogenocarbonato de sodio. Las bases se pueden usar como tales o bien con cantidades catalíticas de un catalizador de transferencia de fases, por ejemplo un éter corona, en particular 18-corona-6 o una sal de tetraalquilamonio.

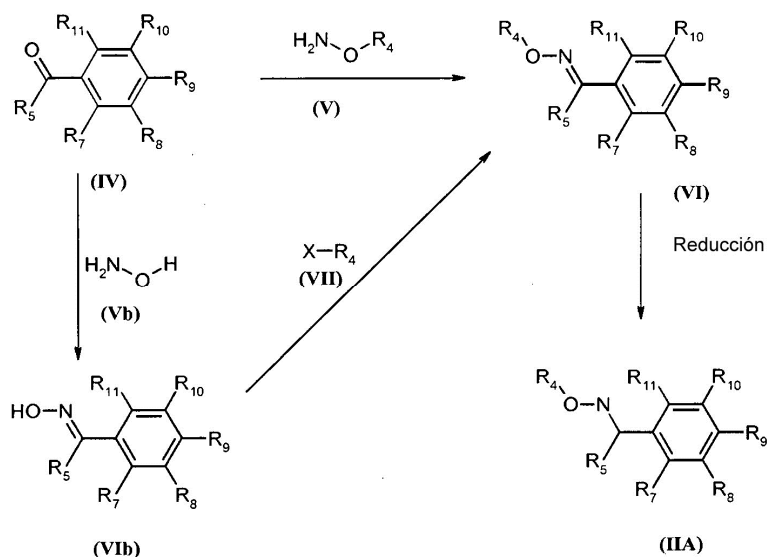
Cuando  $R^*$  es hidroxilo, se puede usar un agente de acoplamiento, tal como hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio, cloruro de ácido bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosfínico (BOP-Cl), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC) o 1,1'-carbonyl-diimidazol (CDI).

25 Compuestos intermedios de fórmula IIA:

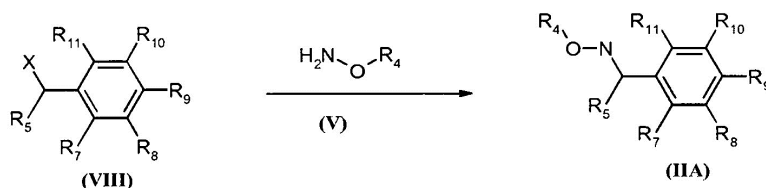


en la que  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$  y  $R_{11}$  son como se define en la fórmula I se pueden preparar como se describe en el esquema 1 de reacción.

Esquema 1:



Los derivados de éteres de oxima de fórmula VI, en que  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$ ,  $\text{R}_7$ ,  $\text{R}_8$ ,  $\text{R}_9$ ,  $\text{R}_{10}$  y  $\text{R}_{11}$  son como se define en la fórmula I se pueden preparar por oximación de cetonas o aldehídos de fórmula IV con derivados de O-alquilhidroxilamina de fórmula V o una sal de los mismos. Los disolventes adecuados que realizan la etapa de oximación son hidrocarburos tales como: benceno, tolueno, xileno o ciclohexano, hidrocarburos clorados tales como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano o clorobenceno, éteres tales como dietil éter, etilenglicol dimetil éter, dietilenglicol dimetil éter, tetrahidrofurano o dioxano, nitrilos tales como acetonitrilo o propionitrilo, amidas tales como N,N-dimetilformamida, dietilformamida, N-metilpirrolidinona agua o mezclas. Las temperaturas de reacción están ventajosamente entre  $-20^\circ\text{C}$  y  $+120^\circ\text{C}$ . En general, las reacciones se pueden realizar a temperatura normal. Las bases adecuadas son, en particular, piridina, aminas terciarias tales como trimetilamina, trietilamina, base de huenig, quinuclidina, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno o 1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno. Sin embargo, las bases inorgánicas tales como hidróxidos, por ej., hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, carbonatos tales como carbonato de sodio y carbonato de potasio o hidrogenocarbonatos tales como hidrogenocarbonato de potasio e hidrogenocarbonato de sodio también se pueden usar como bases. Alternativamente, los derivados de éteres de oxima de fórmula VI se pueden preparar por O-alquilación de derivados de oxima de fórmula VI b con un compuesto de fórmula VII, en que  $\text{R}_4$  es alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$  o halogenoalquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$  y X representa un grupo saliente, tal como halógeno, mesilato o tosilato, en presencia de una base. La reacción de alquilación se realiza ventajosamente en disolventes orgánicos inertes apróticos. Dichos disolventes son hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno o ciclohexano, éteres tales como dietil éter, etilenglicol dimetil éter, dietilenglicol dimetil éter, tetrahidrofurano o dioxano, amidas tales como N,N-dimetilformamida, dietilformamida o N-metilpirrolidinona. Las temperaturas de reacción están entre  $-20^\circ\text{C}$  y  $+120^\circ\text{C}$ . Las bases adecuadas son bases inorgánicas tales como hidruros, por ej., hidruro de sodio o hidruro de calcio, hidróxidos, por ej., hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, carbonatos tales como carbonato de sodio y carbonato de potasio o hidrogenocarbonatos tales como hidrogenocarbonato de potasio e hidrogenocarbonato de sodio también se pueden usar como bases. Las bases se pueden usar como tales o bien con cantidades catalíticas de un catalizador de transferencia de fases, por ejemplo éter corona, en particular 18-corona-6 o una sal de tetraalquilamonio. Las O-alquilhidroxilaminas de fórmula IIA se pueden preparar por la reducción de derivados de O-alcóxioxima de fórmula VI. Los expertos en la materia apreciarán que esta reducción se puede realizar con una serie de agentes reductores diferentes.



Las O-alquilhidroxilaminas de fórmula IIA también se pueden preparar por la sustitución nucleófila de derivados bencílicos de fórmula VIII, en que  $\text{R}_5$ ,  $\text{R}_7$ ,  $\text{R}_8$ ,  $\text{R}_9$ ,  $\text{R}_{10}$  y  $\text{R}_{11}$  son como se define en la fórmula I y X representa un grupo saliente, tales como halógeno, mesilato o tosilato, con un compuesto de fórmula V, en que  $\text{R}_4$  es alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$

o halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, en presencia de una base. La reacción de sustitución se realiza ventajosamente en disolventes orgánicos inertes apróticos. Las temperaturas de reacción están entre 0°C y +100°C. Las bases adecuadas son, en particular, piridina, aminas terciarias tales como trimetilamina, trietilamina, base de huenig, quinuclidina, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno o 1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno. Sin embargo, las bases inorgánicas tales como carbonatos, carbonato de sodio y carbonato de potasio o hidrogenocarbonatos tales como hidrogenocarbonato de potasio e hidrogenocarbonato de sodio también se pueden usar como bases. Las bases se pueden usar como tales o bien con cantidades catalíticas de un catalizador de transferencia de fases, por ejemplo éter corona, en particular 18-corona-6 o una sal de tetraalquilamonio.

Los compuestos I y, cuando sea apropiado, los tautómeros de los mismos, también se pueden obtener, si es apropiado, en la forma de hidratos y/o incluyen otros disolventes, por ejemplo los que se pueden haber usado para la cristalización de compuestos que están presentes en forma sólida.

Ahora se ha encontrado que los compuestos de fórmula I según la invención presentan, por fines prácticos, un espectro muy ventajoso de actividades para proteger plantas útiles frente a enfermedades que están causadas por microorganismos fitopatógenos, tales como hongos, bacterias o virus.

La invención se refiere a un método para controlar o prevenir la infestación de plantas útiles por microorganismos fitopatógenos, en el que se aplica un compuesto de fórmula I como ingrediente activo a las plantas, a partes de las mismas o el sitio de las mismas. Los compuestos de fórmula I según la invención se distinguen por excelente actividad a bajas proporciones de aplicación, siendo muy tolerados por las plantas y siendo medioambientalmente seguros. Presentan propiedades curativas, preventivas y sistémicas muy útiles y se usan para proteger numerosas plantas útiles. Los compuestos de fórmula I se pueden usar para inhibir o destruir las enfermedades que tienen lugar en plantas o partes de las plantas (fruto, capullos, hojas, tallos, tubérculos, raíces) de diferentes cultivos de plantas útiles, aunque protegiendo al mismo tiempo también aquellas partes de las plantas que crecen más tarde, por ej., de microorganismos fitopatógenos.

También es posible usar compuestos de fórmula I como desinfectantes para el tratamiento de material de propagación de la planta, en particular de semillas (fruto, tubérculos, granos) y esquejes de las plantas (por ej., arroz), para la protección frente a infecciones fúngicas así como frente a hongos fitopatógenos que se encuentran en el suelo.

Además los compuestos de fórmula I según la invención se pueden usar para controlar los hongos en áreas relacionadas, por ejemplo en la protección de materiales técnicos, incluyendo madera y productos técnicos relacionados con la madera, en almacenaje de alimentos o en gestión de la higiene.

Los compuestos de fórmula I son, por ejemplo, eficaces frente a los hongos fitopatógenos de las siguientes clases: Fungi imperfecti (por ej., Botrytis, Pyricularia, Helminthosporium, Fusarium, Septoria, Cercospora y Alternaria) y Basidiomycetes (por ej., Rhizoctonia, Hemileia, Puccinia). Adicionalmente, también son eficaces frente a las clases de Ascomycetes (por ej., Venturia y Erysiphe, Podosphaera, Monilinia, Uncinula) y de las clases de Oomycetes (por ej., Phytophthora, Pythium, Plasmopara). Se ha observado actividad pertinente frente a oídio (Erysiphe spp.). Además, los nuevos compuestos de fórmula I son eficaces frente a bacterias y virus fitopatógenos (por ej., frente a Xanthomonas spp, Pseudomonas spp, Erwinia amylovora así como frente al virus del mosaico del tabaco). Se ha observado buena actividad frente a roya asiática de la soja (Phakopsora pachyrhizi).

Dentro del alcance de la invención, las plantas útiles que se tienen que proteger típicamente comprenden las siguientes especies de plantas: cereal (trigo, cebada, centeno, avena, arroz, maíz, sorgo y especies relacionadas); remolacha (remolacha azucarera y remolacha forrajera); pomáceas, drupas y bayas (manzanas, peras, ciruelas, melocotones, almendras, cerezas, fresas, frambuesas y moras); plantas leguminosas (judías, lentejas, guisantes, sojas); plantas de aceites (colza, mostaza, amapola, olivas, girasoles, nuez de coco, plantas de aceite de ricino, habas de caco, cacahuetes); plantas de pepino (calabazas, pepinos, melones); plantas de fibra (algodón, lino, cáñamo, yute); fruta cítrica (naranjas, limones, pomelo, mandarinas); verduras (espinaca, lechuga, espárrago, coles, zanahorias, cebollas, tomates, patatas, paprika); lauráceas (aguacate, cinnamomum, alcanfor) o plantas tales como tabaco, nueces, café, berenjenas, caña de azúcar, té, pimienta, vides, lúpulo, bananas y plantas de caucho natural, así como ornamentales.

El término "plantas útiles" se tiene que entender que incluye también plantas útiles que se han hecho tolerantes a los herbicidas como bromoxinilo o clases de herbicidas (tales como, por ejemplo, inhibidores de HPPD, inhibidores de ALS, por ejemplo, primisulfuron, prosulfuron y trifloxisulfuron, inhibidores de EPSPS (5-enol-pirovil-shikimato-3-fosfato-sintasa), inhibidores de GS (glutamina sintetasa) o inhibidores de PPO (protoporfirinógeno-oxidasa)) como resultado de métodos convencionales de cultivo o ingeniería genética. Un ejemplo de un cultivo que se ha hecho tolerante a las imidazolinonas, por ej., imazamox, por métodos convencionales de cultivo (mutagénesis) es semilla de colza Clearfield® (Canola). Ejemplos de cultivos que se han hecho tolerantes a los herbicidas o clases de herbicidas por métodos de ingeniería genética incluyen variedades de maíz resistentes a glifosato- y glufosinato comercialmente disponibles con los nombres comerciales RoundupReady®, Herculex I® y LibertyLink®.

El término "plantas útiles" se tiene que entender que incluye también plantas útiles que han sido transformadas así por el uso de técnicas de ADN recombinante que son capaces de sintetizar una o más toxinas de actuación selectiva, tal como se conocen, por ejemplo, de bacterias que producen toxinas, especialmente las del género *Bacillus*.

Ejemplos de dichas plantas son: YieldGard® (variedad de maíz que expresa una toxina CryIA(b)); YieldGard Rootworm® (variedad de maíz que expresa una toxina CryIIIB(b1)); YieldGard Plus® (variedad de maíz que expresa una toxina CryIA(b) y una CryIIIB(b1)); Starlink® (variedad de maíz que expresa una toxina Cry9(c)); Herculex I® (variedad de maíz que expresa una toxina CryIF(a2) y la enzima fosfinotricina N-acetiltransferasa (PAT, por sus siglas en inglés) para conseguir tolerancia al herbicida glufosinato amonio); NuCOTN 33B® (variedad de algodón que expresa una toxina CryIA(c)); Bollgard I® (variedad de algodón que expresa una toxina CryIA(c)); Bollgard II® (variedad de algodón que expresa una toxina CryIA(c) y una CryIIA(b)); VIPCOT® (variedad de algodón que expresa una toxina VIP); NewLeaf® (variedad de patata que expresa una toxina CryIIIA); Nature-Gard® Agrisure® GT Advantage (rasgo tolerante a glifosato GA21), Agrisure® CB Advantage (rasgo del piral del maíz (CB, por sus siglas en inglés) Bt11), Agrisure® RW (rasgo de la raíz del maíz ) y Protecta®.

El término "plantas útiles" se tiene que entender que incluye también plantas útiles que han sido transformadas así por el uso de técnicas de ADN recombinante que pueden sintetizar sustancias antipatógenas con una acción selectiva, tal como, por ejemplo, las denominadas "proteínas relativas a patogénesis" (las PRP, véase por ej., la patente europea EP-A-0 392 225). Se conocen ejemplos de dichas sustancias antipatógenas y plantas transgénicas capaces de sintetizar dichas sustancias antipatógenas, por ejemplo, de la patente europea EP-A-0 392 225, la patente internacional WO 95/33818 y la patente europea EP-A-0 353 191. Los métodos para producir dichas plantas transgénicas son conocidos en general por el experto en la materia y se describen, por ejemplo, en las publicaciones mencionadas anteriormente.

El término "sitio" de una planta útil como se usa en la presente memoria se destina a incluir el lugar en que se cultivan las plantas útiles, donde se siembran los materiales de propagación de las plantas de las plantas útiles o donde se pondrán los materiales de propagación de las plantas de las plantas útiles en el suelo. Un ejemplo para dicho sitio es un campo, en que se cultivan plantas de cultivo.

El término "material de propagación de la planta" se entiende que indica partes generativas de la planta, tales como semillas, que se pueden usar para la multiplicación de las últimas y material vegetativo, tal como esquejes o tubérculos, por ejemplo patatas. Se pueden mencionar por ejemplo semillas (en el sentido estricto), raíces, frutas, tubérculos, bulbos, rizomas y partes de plantas.

También se pueden mencionar plantas germinadas y plantas jóvenes que se tienen que trasplantar después de germinación o después de afloramiento del suelo. Estas plantas jóvenes se pueden proteger antes de trasplante por un tratamiento total o parcial por inmersión. Preferiblemente se entiende que "material de propagación de la planta" indica semillas.

Los compuestos de fórmula I se pueden usar en forma no modificada o, preferiblemente, junto con portadores y adyuvantes empleados tradicionalmente en la técnica de la formulación.

Por lo tanto, la invención también se refiere a composiciones para controlar y proteger frente a microorganismos fitopatógenos, que comprenden un compuesto de fórmula I y un portador inerte y a un método para controlar o prevenir la infestación de plantas útiles por microorganismos fitopatógenos, en la que una composición, que comprende un compuesto de fórmula I como ingrediente activo y un portador inerte, se aplica a las plantas, a partes de las mismas o el sitio de las mismas.

Con este propósito, los compuestos de fórmula I y portadores inertes se formulan de manera conveniente de manera conocida para productos de concentración emulsionables, pastas que se pueden recubrir, disoluciones que se pueden pulverizar o que se pueden diluir directamente, emulsiones diluidas, polvos humectantes, polvos solubles, polvos, granulados y también encapsulaciones por ej., en sustancias poliméricas. Como con el tipo de las composiciones, los métodos de aplicación, tales como pulverización, atomización, espolvoreado, dispersión, recubrimiento o vertido, se eligen de acuerdo con los objetivos deseados y las circunstancias dominantes. Las composiciones también pueden contener además adyuvantes tales como estabilizantes, antiespumantes, reguladores de la viscosidad, aglutinantes o agentes de pegajosidad así como fertilizantes, donadores de micronutrientes u otras formulaciones para obtener efectos especiales.

Los portadores y adyuvantes adecuados pueden ser sólidos o líquidos y son sustancias útiles en la tecnología de la formulación, por ej., sustancias minerales naturales o regeneradas, disolventes, dispersantes, agentes humectantes, agentes de pegajosidad, espesantes, aglutinantes o fertilizantes. Dichos portadores se describen, por ejemplo, en la patente internacional WO 97/33890.

Los compuestos de fórmula I o composiciones, que comprenden un compuesto de fórmula I como ingrediente activo y un portador inerte, se pueden aplicar al sitio de la planta o planta que se tiene que tratar, de manera simultánea o seguido con más compuestos. Estos compuestos más pueden ser por ej., fertilizantes o donadores de

micronutrientes u otras preparaciones que influyen en el crecimiento de las plantas. También pueden ser herbicidas selectivos así como insecticidas, fungicidas, bactericidas, nematocidas, molusquicidas o mezclas de varias de estas preparaciones, si se desea junto con más portadores, tensioactivos o adyuvantes que activan la aplicación empleados habitualmente en la técnica de formulación.

- 5 Un método preferido de aplicación de un compuesto de fórmula I, o una composición, que comprende un compuesto de fórmula I como ingrediente activo y un portador inerte, es aplicación foliar. La frecuencia de aplicación y la proporción de aplicación dependerá del riesgo de infestación por el correspondiente patógeno. Sin embargo, los compuestos de fórmula I también pueden penetrar en la planta por las raíces por el suelo (acción sistémica) inundando el sitio de la planta con una formulación líquida o aplicando los compuestos en forma sólida al suelo, por ej., en forma granular (aplicación en el suelo). En cultivos de arroz en agua dichos granulados se pueden aplicar al arrozal anegado. Los compuestos de fórmula I también se pueden aplicar a semillas (recubrimiento) impregnando las semillas o tubérculos con una formulación líquida del fungicida o recubriéndolos con una formulación sólida.

- 10 Se prepara una formulación, es decir, una composición que comprende el compuesto de fórmula I y, si se desea, un adyuvante sólido o líquido, de una manera conocida, típicamente por mezcla íntima y/o molienda del compuesto con extendedores, por ejemplo disolventes, portadores sólidos y, opcionalmente, compuestos tensioactivos (tensioactivos).

Las formulaciones agroquímicas contendrán normalmente de 0,1 a 99% en peso, preferiblemente de 0,1 a 95% en peso, del compuesto de fórmula I, 99,9 a 1% en peso, preferiblemente 99,8 a 5% en peso, de un adyuvante sólido o líquido y de 0 a 25% en peso, preferiblemente de 0,1 a 25% en peso, de un tensioactivo.

- 15 20 Mientras se prefiere formular productos comerciales como productos de concentración, el usuario final normalmente usará formulaciones diluidas.

- Proporciones de aplicación ventajosas son normalmente de 5 g a 2 kg de ingrediente activo (i. a.) por 10.000 m<sup>2</sup> (hectárea (ha)), preferiblemente de 10 g a 1 kg de i. a./ha, lo más preferiblemente de 20 g a 600 g de i. a./ha. Cuando se usa como agente de inundación de semillas, las proporciones de aplicación convenientes son de 10 mg a 1 g de sustancia activa por kg de semillas. La proporción de aplicación para la acción deseada se puede determinar por experimentos. Depende por ejemplo del tipo de acción, la fase del desarrollo de la planta útil y en la aplicación (posición, momento de aplicación, método de aplicación) y debido a estos parámetros, puede variar dentro de amplios límites.

- 25 30 Dichos métodos pueden proporcionar el control de enfermedades inesperadamente mejorado comparado con usar los compuestos de fórmula I en ausencia de glifosato. Dichos métodos pueden ser eficaces en la potenciación del control de la enfermedad por compuestos de fórmula I. Aunque la mezcla de glifosato y al menos un compuesto de fórmula I puede aumentar el espectro de la enfermedad controlado, al menos en parte, por el compuesto de fórmula I, un aumento en la actividad del compuesto de fórmula I en especies de enfermedad ya conocidas para que se controlen en cierta extensión por el compuesto de fórmula I también puede ser el efecto observado.

- 35 40 Dichos métodos son eficaces en particular contra los organismos fitopatógenos del reino *Fungi*, phylum *Basidiomycot*, clase *Uredinomycetes*, subclase *Urediniomycetidae* y el orden *Uredinales* (comúnmente referido como royas). Las especies de royas con un gran impacto en particular en agricultura incluyen las de la familia *Phakopsoraceae*, en particular las del género *Phakopsora*, por ejemplo *Phakopsora pachyrhizi*, que también se refiere como roya asiática de la soja y las de la familia *Pucciniaceae*, en particular las del género *Puccinia* tales como *Puccinia graminis*, también conocido como roya del tallo o roya negra, que es una enfermedad problema en cultivos de cereales y *Puccinia recondita*, también conocida como roya parda.

- 45 Una realización de dicho método es un método de protección de cultivos de plantas útiles frente a ataque por un organismo fitopatógeno y/o el tratamiento de cultivos de plantas útiles infestadas por un organismo fitopatógeno, comprendiendo dicho método aplicar de manera simultánea glifosato, incluyendo sales o ésteres de los mismos y al menos un compuesto de fórmula I, que presenta actividad frente al organismo fitopatógeno para al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en la planta, una parte de la planta y el sitio de la planta.

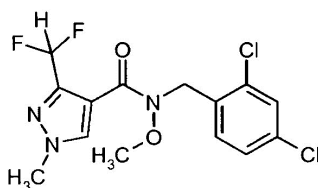
- Los compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéutica de los mismos, descritos anteriormente también pueden presentar un espectro de actividad ventajoso para el tratamiento y/o la prevención de infección microbiana en un animal. "Animal" puede ser cualquier animal, por ejemplo, insecto, mamífero, reptil, pez, anfibio, preferiblemente mamífero, lo más preferiblemente ser humano. "Tratamiento" significa el uso en un animal que presenta infección microbiana para reducir o retardar o detener el incremento o la propagación de la infección, o para reducir la infección o curar la infección. "Prevención" significa el uso en un animal que no presenta signos de infección microbiana para prevenir cualquier infección futura o para reducir o retardar el incremento o la propagación de cualquier infección futura. Según la presente invención se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento y/o la prevención de infección microbiana en un animal. También se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) como un agente farmacéutico. También se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) como un agente antimicrobiano en el tratamiento de un animal. Según la presente invención también se proporciona una composición farmacéutica que comprende como

ingrediente activo un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. Esta composición se puede usar para el tratamiento y/o la prevención de infección antimicrobiana en un animal. Esta composición farmacéutica puede estar en una forma adecuada para administración oral, tal como comprimido, tabletas para chupar, cápsulas duras, suspensiones acuosas, suspensiones oleosas, polvos dispersibles en emulsiones, gránulos dispersibles, jarabes y elixires. Alternativamente esta composición farmacéutica puede estar en una forma adecuada para aplicación tópica, tal como un aerosol, una crema o loción. Alternativamente esta composición farmacéutica puede estar en una forma adecuada para aplicación parenteral, por ejemplo inyección. Alternativamente esta composición farmacéutica puede estar en forma inhalable, tal como un aerosol. Los compuestos de fórmula (I) pueden ser eficaces frente a varias especies microbianas capaces de causar una infección microbiana en un animal. Ejemplos de dichas especies microbianas son las que causan Aspergillosis tales como *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans* y *A. niger*, las que causan Blastomycosis tales como *Blastomyces dermatitidis*; las que causan Candidiasis tales como *Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* y *C. lusitanae*; las que causan Coccidioidomycosis tales como *Coccidioides immitis*; las que causan Cryptococcosis tales como *Cryptococcus neoformans*; las que causan Histoplasmosis tales como *Histoplasma capsulatum* y las que causan Zygomycosis tales *Absidia corymbifera*, *Rhizomucor pusillus* y *Rhizopus arrhizus*. Más ejemplos son *Fusarium* Spp tales como *Fusarium oxysporum* y *Fusarium solani* y *Scedosporium* Spp tales como *Scedosporium apiospermum* y *Scedosporium prolificans*. Aún más ejemplos son *Microsporum* Spp, *Trichophyton* Spp, *Epidermophyton* Spp, *Mucor* Spp, *Sporothrix* Spp, *Phialophora* Spp, *Cladosporium* Spp, *Petriellidium* spp, *Paracoccidioides* Spp y *Histoplasma* Spp.

Los siguientes Ejemplos ilustran la invención ya descrita con más detalle.

Ejemplos de la preparación:

Ejemplo P1: Preparación de (2,4-diclorobencil)-metoxi-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (compuesto 1.091):

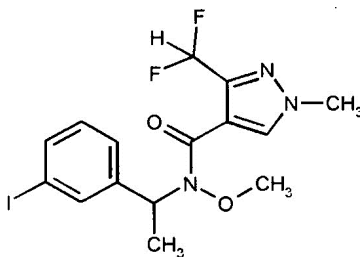


Una disolución de cloruro de 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carbonilo (292 mg; 1,5 mmoles) en diclorometano (3 ml) se añadió gota a gota a una disolución agitada de N-(2,4-dicloro-bencil)-O-metil-hidroxilamina (309 mg; 1,5 mmoles), preparada como se describe en el ejemplo P10b, trietilamina (0,41 ml; 3,0 mmoles) en diclorometano (8 ml) a 0°C. Se agitó la mezcla de reacción durante 3 horas a temperatura normal. Se lavó la mezcla de reacción con NaOH 1 M (20 ml), HCl 1 M (20 ml) salmuera (20 ml) y después se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la eliminación del disolvente se purificó el residuo por cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice (eluyente: c-hexano/acetato de etilo 6:4). Se obtuvieron 0,49 g (89,7% de teórico) de (2,4-diclorobencil)-metoxi-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico en forma de una resina.

RMN de <sup>1</sup>H: (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 3,68 (s, 3H); 3,98 (s, 3H); 5,04 (s, 2H); 7,15-7,43 (m, 4H); 7,93 (s, 1H).

MS [M+H]<sup>+</sup> 364/366/368.

Ejemplo P2: [1-(3-yodo-fenil)-etil]-metoxi-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1 H-pirazol-4-carboxílico (compuesto 1.014):



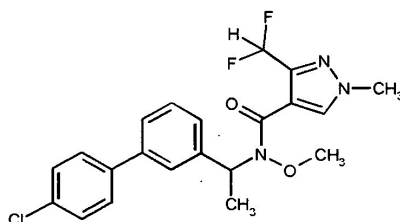
A una disolución de N-[1-(3-yodo-fenil)-etil]-O-metil-hidroxilamina (3 g, 10,8 mmoles), preparada como se describe en el ejemplo P11, en diclorometano (30 ml), se añadió trietilamina (2,5 ml, 26,3 mmoles) seguido por una disolución de cloruro de 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carbonilo (2,2 g, 11,3 mmoles) lentamente a 0°C. Después de

adición completa de cloruro de ácido, se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura normal. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 60 ml). Se lavó la capa de diclorometano combinada con HCl 2 N, NaHCO<sub>3</sub> sat. y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anh. y se concentró. Se purificó la masa bruta por cromatografía de columna usando 35% de acetato de etilo en hexano para proporcionar 2,7 g (60% de teórico) de [1-(3-yodo-fenil)-etil]-metoxi-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1 H-pirazol-4-carboxílico en forma de un sólido. P. f. 136-138°C.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,64-1,66 (d, 3H); 3,45 (s, 3H); 3,96 (s, 3H); 5,73-5,78 (m, 1 H); 7,05-7,43 (t, 1H CHF<sub>2</sub>); 7,23 (s, 1H); 7,41-7,43 (d, 1 H); 7,61-7,63 (s, 1H); 7,79 (s, 1H); 7,29 (s, 1H).

MS [M+H]<sup>+</sup>: 436,09/437,27.

- 10 Ejemplo P3: Preparación de [1-(4'-cloro-bifenil-3-il)-etil]-metoxi-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1 H-pirazol-4-carboxílico (compuesto 1.019):

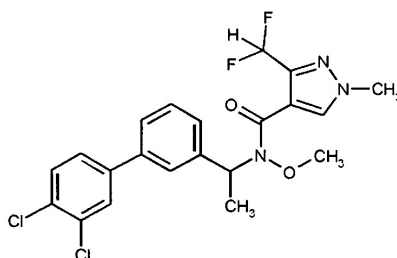


- 15 A una disolución agitada de [1-(3-yodo-fenil)-etil]-metoxi-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (0,2 g, 0,46 mmoles), preparada como se describe en el ejemplo P2, en una mezcla de etanol (12 ml) y agua (4 ml) se añadió, ácido 4-cloro-fenilborónico (0,079 g, 0,5 mmoles) seguido por acetato de paladio (0,052 g, 0,23 mmoles) y carbonato de potasio (0,19 g, 1,38 mmoles). Se agitó durante 18 horas a temperatura normal. Se filtró la masa de reacción sobre lecho de celite, después se diluyó con agua y se extrajo en acetato de etilo (3 x 60 ml), se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se purificó la masa bruta por cromatografía de columna usando 36% de Acetato de etilo en hexano para proporcionar 0,09 g (50% de teórico) de [1-(4'-Cloro-bifenil-3-il)-etil]-metoxi-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico en forma de una resina.

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 1,68-1,70 (d, 3H); 3,57 (s, 3H); 3,92 (s, 3H); 5,69-5,75 (m, 1 H); 7,13-7,40 (t, 1H CHF<sub>2</sub>); 7,44-7,47 (d, 2H); 7,51-7,53 (d, 2H); 7,57-7,59 (d, 1 H); 7,65-7,67 (d, 2H); 7,68 (s, 1H); 8,33 (s, 1H).

MS [M+H]<sup>+</sup>: 419,87/420,51/422,23.

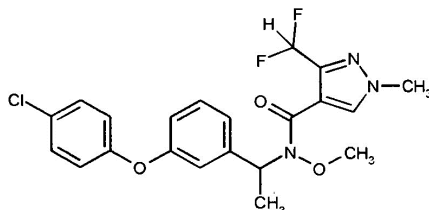
- 25 Ejemplo P4: Preparación de [1-(3',4'-dicloro-bifenil-3-il)-etil]-metoxi-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (compuesto 1.020):



- 30 A una disolución agitada de [1-(3-yodo-fenil)-etil]-metoxi-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (0,2 g, 0,46 mmoles), preparada como se describe en el ejemplo P2, en una mezcla de etanol (12 ml) y agua (4 ml) se añadió, ácido 3,4-dicloro-fenilborónico (0,096 g, 0,5 mmoles) seguido por acetato de paladio (0,052 g, 0,23 mmoles) y carbonato de potasio (0,19 g, 1,38 mmoles). Se agitó durante 18 horas a temperatura normal. Se filtró la masa de reacción sobre lecho de celite, después se diluyó con agua y se extrajo en acetato de etilo (3 x 60 ml), se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se purificó la masa bruta por cromatografía de columna usando 36% de Acetato de etilo en hexano para proporcionar 0,12 g (60% de teórico) de [1-(3',4'-Dicloro-bifenil-3-il)-etil]-metoxi-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico en forma de un sólido. P.f. 162-164°C. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 1,75-1,76 (d, 3H); 3,64 (s, 3H); 3,98 (s, 3H); 5,76-5,81 (m, 1 H); 7,19-7,47 (t, 1H CHF<sub>2</sub>); 7,51-7,53 (d, 2H); 7,68-7,77 (m, 4H); 7,97 (s, 1H); 8,4 (s, 1H). MS [M+H]<sup>+</sup> 453,93/455,76/457,7.

Ejemplo P5: Preparación de {1-[3-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-etil}-metoxi-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-

4-carboxílico (compuesto 1.021):

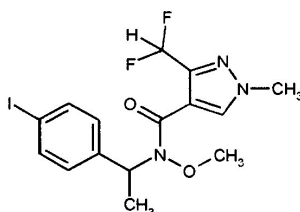


Una mezcla de 4-clorofenol (0,2 g, 0,86 mmoles) en DMF (2 ml), carbonato de cesio (0,7 g, 1,14 mmoles), N,N-dimetilglicina (0,01 g, 0,057 mmoles), [1-(3-yodo-fenil)-etil]-metoxi-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (0,25 g, 0,57 mmoles), preparada como se describe en el ejemplo P2 y Cul (0,09 g, 0,024 mmoles) se sometió a irradiación de microondas a 90°C durante 20 minutos. Se diluyó la masa de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 60 ml), se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se purificó la masa bruta por cromatografía para proporcionar 0,057 g (28% de teórico) de {1-[3-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-etil}-metoxi-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico en forma de una resina.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 1,60-1,62 (d, 3H); 3,55 (s, 3H); 3,92 (s, 3H); 5,60-5,66 (m, 1H); 6,92-6,95 (dd, 1H); 6,98-7,01 (dd, 2H); 7,05 (s, 1H); 7,11-7,36 (t, 1H  $\text{CHF}_2$ ); 7,18-7,2 (d, 1H); 7,38-7,40 (m, 3H); 8,29 (s, 1H).

MS  $[\text{M}+\text{H}]^+$  436,16/438,34

Ejemplo P6: Preparación de [1-(4-yodo-fenil)etil]-metoxi-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (compuesto 1.003):

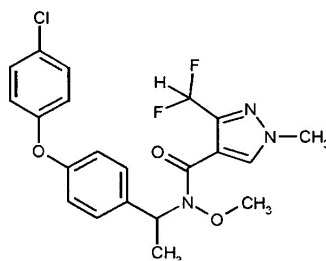


A una disolución agitada de N-[1-(4-Yodo-fenil)-etil]-O-metil-hidroxilamina (2,1 g, 7,57 mmoles), preparada como se describe en el ejemplo P12, en diclorometano (25 ml) se añadió trietilamina (3,15 ml, 22,68 mmoles) seguido por una disolución de Cloruro de 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carbonilo (1,5 g, 7,94 mmoles) en diclorometano (5 ml) lentamente en condición de frío de hielo. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura normal durante 16 h. Se vertió la mezcla de reacción en 40 ml de hielo-agua. Se extrajo la capa acuosa con diclorometano (2 x 40 ml). Se lavó la capa orgánica combinada con HCl 2 (N) (2 x 20 ml) seguido por bicarbonato de sodio saturado (2 x 20 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. Se concentró la capa orgánica a vacío para proporcionar líquido amarillo claro. Se purificó bruto por cromatografía para proporcionar 2,05 g (62% de teórico) de [1-(4-yodo-fenil)-etil]-metoxi-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico como sólido blanco. P. f. 72-74°C.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 1,64-1,66 (d, 3H); 3,43 (s, 3H); 3,95 (s, 3H); 5,73-5,79 (m, 1H); 7,102-7,37 (t, 1H  $\text{CHF}_2$ ); 7,19-7,21 (d, 2H); 7,65-7,68 (dd, 2H); 7,83 (s, 1H).

MS  $[\text{M}+\text{H}]^+$  436,06/437,24.

Ejemplo P7: Preparación de {1-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-etil}metoxi-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (compuesto 1.010):

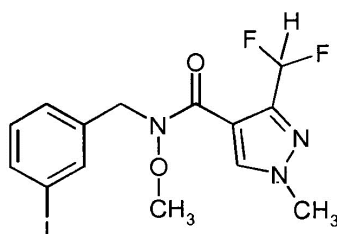


Se cargó un vial de microondas de 5 ml con [1-(4-yodo-fenil)-etil]-metoxi-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (0,5 g, 1,15 mmoles), preparada como se describe en el ejemplo P6, 4-clorofenol (0,221 g, 1,724 mmoles), carbonato de cesio (0,75 g, 3 mmoles), N,N-dimetilglicina (0,019 g, 0,115 mmoles) y DMF (5 ml) como disolvente. Se desgasificó la mezcla purgando con nitrógeno durante 5 minutos. Después, se añadió yoduro de cobre (0,011 g, 0,0574 mmoles). Se sometió después el vial de microondas a irradiación de microondas (Biotage) a 100°C durante 50 min. Se enfrió la mezcla de reacción y se diluyó con agua. Después se extrajo la capa acuosa con EtOAc (3 x 60 ml). Se lavó la capa orgánica combinada con cloruro de sodio saturado (3 x 40 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. Se concentró la capa orgánica a vacío para proporcionar la masa bruta. Después se purificó el bruto por cromatografía para proporcionar 0,45 g (48% de teórico) de {1-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-etil}-metoxi-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico en forma de resina.

RMN de  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 1,66-1,68 (d, 3H); 3,44 (s, 3H); 3,96 (s, 3H); 5,78-5,84 (m, 1H); 6,91-6,99 (m, 4H); 7,11-7,41 (t, 1H CHF<sub>2</sub>); 7,24-7,26 (dd, 2H); 7,42-7,44 (d, 2H); 7,85 (s, 1H).

MS [M+H]<sup>+</sup> 436,07/438,27.

Ejemplo P8: Preparación de (3-yodo-bencil)-metoxi-amida del ácido 3-difluorometil-1,1-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico (compuesto 1.097):

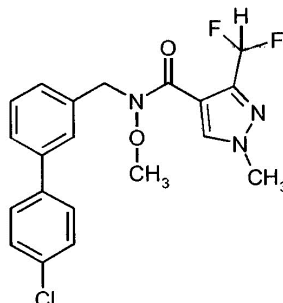


A una disolución agitada de N-(3-Yodo-bencil)-O-metil-hidroxilamina (1 g, 3,6 mmoles), preparada como se describe en el ejemplo P13, en diclorometano (10 ml) se añadió trietilamina (1,25 ml, 9 mmoles) seguido por una disolución de cloruro de 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carbonilo (0,74 g, 3,8 mmoles) en diclorometano (5 ml) lentamente en condición de frío de hielo. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura normal durante 16 h. Se vertió la mezcla de reacción en 40 ml de hielo-agua. Se extrajo la capa acuosa con diclorometano (2 x 40 ml). Se lavó la capa orgánica combinada con HCl 2 N (2 x 20 ml) seguido por bicarbonato de sodio saturado (2 x 20 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. Se concentró la capa orgánica a vacío para proporcionar líquido amarillo claro. Se purificó bruto por cromatografía para proporcionar 1,3 g (87% de teórico) de (3-yodo-bencil)-metoxi-amida del ácido 3-difluorometil-1,1-dimetil-1 H-pirazol-4-carboxílico en forma de un sólido. P. f. 114-116°C.

RMN de  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 3,7 (s, 3H); 3,93 (s, 3H); 4,88 (s, 2H); 7,13-7,45 (t, 1H CHF<sub>2</sub>); 7,15-7,18 (m, 2H); 7,64-7,68 (dd, 2H); 8,36 (s, 1H).

MS [M+H]<sup>+</sup> 422,03/423,21.

Ejemplo P9: Preparación de (4'-cloro-bifenil-3-ilmetil)-metoxi-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (compuesto 1.098):



A una disolución agitada de (3-yodo-bencil)-metoxi-amida del ácido 3-difluorometil-1,1-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico (0,1 g, 0,24 mmoles), preparada como se describe en el ejemplo P8, en una mezcla de etanol: agua (10 ml, 3:1) se añadió ácido 4-cloroborónico (0,04 g, 0,26 mmoles) seguido por acetato de paladio (0,027 g, 0,12 mmoles) y carbonato de potasio (0,099 g, 0,72 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción 12 horas a temperatura normal. Se filtró la masa de reacción sobre lecho de celite, se diluyó con agua. Se extrajo la capa acuosa con EtOAc (3 x 30 ml). Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera (2 x 30 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. Se

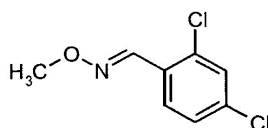
concentró la capa orgánica a vacío para proporcionar masa bruta, que se purificó por cromatografía para proporcionar 0,28 g (35% de teórico) (4'-cloro-bifenil-3-ilmetil)-metoxi-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico en forma de un sólido. P. f. 78-80°C.

5 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 3,72 (s, 3H); 3,93 (s, 3H); 4,98 (s, 2H); 7,196-7,42 (t, 1H  $\text{CHF}_2$ ); 7,31 (s, 1H); 7,44-7,46 (d, 1H); 7,51-7,53 (dd, 2H); 7,57-7,6 (m, 2H); 7,64-7,66 (dd, 2H); 8,35 (s, 1H).

MS  $[\text{M}+\text{H}]^+$  420,17.

Ejemplo P10: Preparación de N-(2,4-dicloro-bencil)-O-metil-hidroxilamina:

a) Preparación de O-metil-oxima del 2,4-dicloro-benzaldehído:



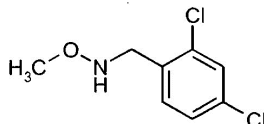
10 Se trató una disolución de 2,4-dicloro-benzaldehído (10,0 g, 57,1 mmoles) en metanol (100 ml) con piridina (5,9 ml, 70 mmoles) seguido por hidrocloreuro de O-metilhidroxilamina (5,80 g, 70 mmoles). Se agitó la mezcla resultante a 22°C durante la noche durante 16 horas. Se vertió la mezcla de reacción sobre agua (200 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Se lavaron las capas orgánicas con salmuera y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. Después de la eliminación del disolvente se purificó el residuo (12,17 g) por cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice (eluyente: c-hexano). Se obtuvieron 4,62 g (40% de teórico) de O-metil-oxima de 2,4-dicloro-benzaldehído en forma de un sólido blanco (p. f. 69-74°C).

15 RMN de  $^1\text{H}$  : ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):

3,97 (s, 3H); 7,23-7,26 (dd, 1H); 7,39-7,40 (d, 1H); 7,81-7,84 (d, 1H); 8,41 (s, 1H).

MS  $[\text{M}+\text{H}]^+$  204/206/208.

20 b) Preparación de N-(2,4-dicloro-bencil)-O-metil-hidroxilamina:



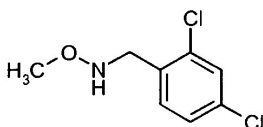
Una disolución de O-metil-oxima de 2,4-dicloro-benzaldehído (1,0 g, 4,9 mmoles), preparada como se describe en el ejemplo P10a, en ácido acético (7,1 ml) se trató a 10°C con cianoborohidruro de sodio (615 mg, 9,8 mmoles) añadido en pequeñas porciones durante 10 minutos y se agitó la disolución resultante a 24°C durante 7 horas. Se evaporó el disolvente a presión reducida (co-evaporación con tolueno dos veces) y se suspendió el residuo con agua. Se extrajo la fase acuosa con diclorometano (2 x 20 ml), se lavó con salmuera y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , anhidro. Después de la eliminación del disolvente, se purificó el residuo (1.510 mg) por cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice (eluyente: c-hexano/acetato de etilo 9:1). Se obtuvieron 690 mg (68,0% de teórico) de N-(2,4-dicloro-bencil)-O-metil-hidroxilamina en forma de un líquido claro.

30 RMN de  $^1\text{H}$  : ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):

3,52 (s, 3H); 4,13 (sa, 2H); 5,86 (sa, 1H); 7,22-7,26 (dd, 1H); 7,35-7,38 (d, 1H); 7,39-7,39 (dd, 1H).

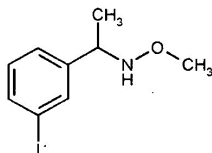
MS  $[\text{M}+\text{H}]^+$  206/208/210.

b2) Preparación de N-(2,4-dicloro-bencil)-O-metil-hidroxilamina:



Una disolución de hidrocloreuro de O-metilhidroxilamina (2,51 g, 30 mmoles) en DMF (10 ml) se trató a 10°C con base Huenigs (1,75 ml, 10,0 mmoles) seguido por adición de 2,4-dicloro-1-clorometil-benceno (1,99 g, 10 mmoles). Se agitó la mezcla resultante a 24°C durante 6 horas, se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida (4 kPa (40 mbar); 45°C). Se obtuvieron 860 mg (41,7% de teórico) de N-(2,4-dicloro-bencil)-O-metil-hidroxilamina como una mezcla con 2,4-dicloro-1-clorometil-benceno en forma de un líquido.

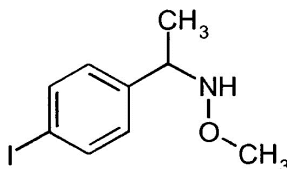
Ejemplo P11: Preparación de N-[1-(3-yodo-fenil)-etil]-O-metil-hidroxilamina:



A una disolución de hidrocloreuro de O-metilhidroxilamina (2,5 g, 30,48 mmoles) en metanol (25 ml), se añadió trietilamina (30,48 mmoles) seguido por 3-yodoacetofenona (5 g, 20,3 mmoles) y la mezcla se calentó a 60°C durante 3 horas. Cuando se completó la reacción, se concentró la mezcla para eliminar metanol, para proporcionar O-metil-oxima de 1-(3-yodo-fenil)-etanona (bruta), que se disolvió en ácido acético glacial (50 ml). Se añadió en pequeñas porciones cianoborohidruro de sodio (2,5 g, 40 mmoles). Se dejó agitar la mezcla durante la noche a temperatura normal. La mezcla de reacción se concentró para eliminar ácido acético y se diluyó con agua. Después se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (3 x 80 ml), se lavó la capa orgánica combinada con salmuera (40 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. Se concentró la capa orgánica a vacío para obtener 5,6 g de material bruto, que se sometió a purificación en columna (gel de sílice de malla 60-120μ, acetato de etilo al 15% en hexano) para proporcionar 3,4 g (54% de teórico) de N-[1-(3-yodo-fenil)-etil]-O-metil-hidroxilamina. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,23-1,24 (d, 3H); 3,379 (s, 3H); 3,99-4,04 (m, 1H); 5,51 (s, 1H); 7,02-7,06 (d, 2H); 7,57-7,60 (d, 2H).

MS [M+H]<sup>+</sup>: 278,12.

Ejemplo P12: Preparación de N-[1-(4-yodo-fenil)-etil]-O-metil-hidroxilamina.

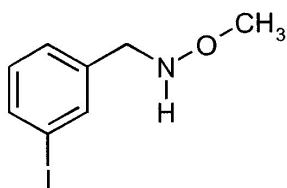


A una disolución agitada de 4-yodoacetofenona (2,0 g, 8,13 mmoles) en metanol (25 ml), se añadió hidrocloreuro de O-metilhidroxilamina (0,7 g, 8,94 mmoles) seguido por trietilamina (0,904 g, 8,94 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura normal durante 4 horas. Se concentró la mezcla de reacción a vacío, se diluyó la masa residual con agua (50 ml) y se extrajo la capa ac., con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se lavó la capa orgánica con agua (2 x 30 ml) seguido por disolución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó para obtener 2,17 g (97% de teórico) de O-metil-oxima de 1-(4-yodo-fenil)-etanona.

A una disolución agitada de O-metil-oxima de 1-(4-yodo-fenil)-etanona (2,17 g, 7,83 mmoles) en ácido acético glacial (22 ml), se añadió cianoborohidruro de sodio (1,54 g, 24,39 mmoles) en pequeñas porciones a 15°C y se agitó durante 12 horas a temperatura normal. Se retiró ácido acético por destilación. Se alcalinizó la masa de reacción resultante con disolución de NaOH ac., al 10% a 10-15°C. Se extrajo la capa acuosa con EtOAc (3 x 30 ml). Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera (2 x 30 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. Se concentró la capa orgánica a vacío para proporcionar líquido amarillo pálido, que se purificó por cromatografía para proporcionar 2,1 g (96% de teórico) de N-[1-(4-Yodo-fenil)-etil]-O-metil-hidroxilamina.

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 1,23-1,24 (d, 3H); 3,37 (s, 3H); 3,99-4,04 (m, 1H); 5,51 (s, 1H); 7,02-7,06 (d, 2H); 7,57-7,60 (d, 2H).

Ejemplo P13: Preparación de N-(3-yodo-bencil)-O-metil-hidroxilamina:



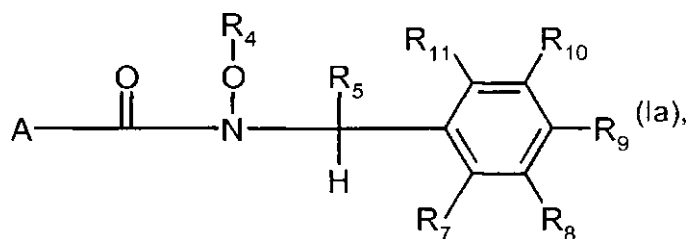
A una disolución agitada de 3-yodobenzaldehído (1 g, 4,3 mmoles) en metanol (25 ml), hidrocloreto de O-metilhidroxilamina (0,54 g, 6,5 mmoles) se añadió seguido por trietilamina (0,9 ml, 6,5 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura normal durante 4 horas. Se concentró la mezcla de reacción a vacío; se diluyó la masa residual con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se lavó la capa de acetato de etilo con agua (2 x 30 ml) seguido por disolución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó para obtener O-metil-oxima de 3-yodo-benzaldehído (bruta), que se disolvió en ácido acético glacial (10 ml), seguido por adición de cianoborohidruro de sodio (0,54 g, 8,6 mmoles) en pequeñas porciones a 15°C. Se agitó la mezcla durante 12 h a temperatura ambiente. Se retiró ácido acético en exceso por destilación. Se alcalinizó la masa de reacción resultante con disolución de NaOH ac., al 10% a 10-15°C. Se extrajo la capa acuosa con EtOAc (3 x 30 ml). Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera (2 x 30 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. Se concentró la capa orgánica a vacío para proporcionar masa bruta, que se purificó por cromatografía para proporcionar 1 g (89% de teórico) de N-(3-yodo-bencil)-O-metil-hidroxilamina.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 3,22-3,34 (d, 3H); 3,85-3,87 (d, 3H); 6,94-6,97 (t, 1H); 7,09-7,13 (t, 1H); 7,34-7,36 (d, 1H); 7,59-7,61 (d, 1H); 7,72 (s, 1H).

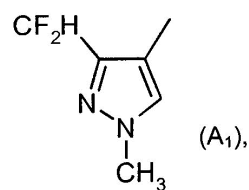
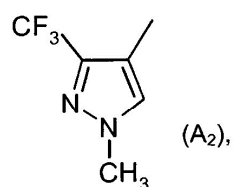
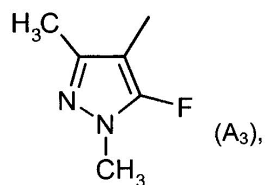
MS  $[\text{M}+\text{H}]^+$  264,1/265,14.

Tablas 1 a 3: Compuestos de fórmula la:

La invención se ilustró además por los compuestos individuales preferidos de fórmula (la) enumerados a continuación en las Tablas 1 a 3. Los datos característicos se proporcionan en la Tabla 5.



En los compuestos de fórmula la, A se selecciona de los grupos que consisten en  $\text{A}_1$ :

A<sub>2</sub>,y A<sub>3</sub>,

y n es 0 ó 1.

5 Cada una de las Tablas 1 a 3, que sigue a la Tabla Y a continuación, comprende 100 compuestos de fórmula (Ia) en que R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> presentan los valores proporcionados en la Tabla Y y A presenta el valor proporcionado en la pertinente Tabla 1 a 3. Así la Tabla 1 corresponde a la Tabla Y cuando Y es 1 y A presenta el valor proporcionado en el encabezado de la Tabla 1, la Tabla 2 corresponde a la Tabla Y cuando Y es 2 y A presenta el valor proporcionado en el encabezado de la Tabla 2 y así para las Tablas 3.

Tabla Y:

| Comp. N° | R <sub>4</sub> | R <sub>5</sub> | R <sub>7</sub> | R <sub>8</sub> | R <sub>9</sub>              | R <sub>10</sub> | R <sub>11</sub> |
|----------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------------------|-----------------|-----------------|
| Y.001    | Me             | Me             | H              | H              | Cl                          | H               | H               |
| Y.002    | Me             | Me             | H              | H              | Br                          | H               | H               |
| Y.003    | Me             | Me             | H              | H              | I                           | H               | H               |
| Y.004    | Me             | Me             | H              | H              | CH <sub>3</sub>             | H               | H               |
| Y.005    | Me             | Me             | H              | H              | CF <sub>3</sub>             | H               | H               |
| Y.006    | Me             | Me             | H              | H              | C≡CH                        | H               | H               |
| Y.007    | Me             | Me             | H              | H              | t-Bu                        | H               | H               |
| Y.008    | Me             | Me             | H              | H              | 4-Cl-fenilo                 | H               | H               |
| Y.009    | Me             | Me             | H              | H              | 3,4-Cl <sub>2</sub> -fenilo | H               | H               |
| Y.010    | Me             | Me             | H              | H              | 4-Cl-fenoxi                 | H               | H               |

(continuación)

| Comp. Nº | R <sub>4</sub> | R <sub>5</sub> | R <sub>7</sub> | R <sub>8</sub>              | R <sub>9</sub>              | R <sub>10</sub> | R <sub>11</sub> |
|----------|----------------|----------------|----------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------|-----------------|
| Y.011    | Me             | Me             | H              | H                           | 3,4-Cl <sub>2</sub> -fenoxi | H               | H               |
| Y.012    | Me             | Me             | H              | Cl                          | H                           | H               | H               |
| Y.013    | Me             | Me             | H              | Br                          | H                           | H               | H               |
| Y.014    | Me             | Me             | H              | I                           | H                           | H               | H               |
| Y.015    | Me             | Me             | H              | CH <sub>3</sub>             | H                           | H               | H               |
| Y.016    | Me             | Me             | H              | CF <sub>3</sub>             | H                           | H               | H               |
| Y.017    | Me             | Me             | H              | C≡CH                        | H                           | H               | H               |
| Y.018    | Me             | Me             | H              | t-Bu                        | H                           | H               | H               |
| Y.019    | Me             | Me             | H              | 4-Cl-fenilo                 | H                           | H               | H               |
| Y.020    | Me             | Me             | H              | 3,4-Cl <sub>2</sub> -fenilo | H                           | H               | H               |
| Y.021    | Me             | Me             | H              | 4-Cl-fenoxi                 | H                           | H               | H               |
| Y.022    | Me             | Me             | H              | 3,4-Cl <sub>2</sub> -fenoxi | H                           | H               | H               |
| Y.023    | Me             | Me             | Cl             | H                           | Cl                          | H               | H               |
| Y.024    | Me             | Me             | Cl             | H                           | Br                          | H               | H               |
| Y.025    | Me             | Me             | Cl             | H                           | I                           | H               | H               |
| Y.026    | Me             | Me             | Cl             | H                           | CH <sub>3</sub>             | H               | H               |
| Y.027    | Me             | Me             | Cl             | H                           | CF <sub>3</sub>             | H               | H               |
| Y.028    | Me             | Me             | Cl             | H                           | C≡CH                        | H               | H               |
| Y.029    | Me             | Me             | Cl             | H                           | t-Bu                        | H               | H               |
| Y.030    | Me             | Me             | Cl             | H                           | 4-Cl-fenilo                 | H               | H               |
| Y.031    | Me             | Me             | Cl             | H                           | 3,4-Cl <sub>2</sub> -fenilo | H               | H               |
| Y.032    | Me             | Me             | Cl             | H                           | 4-Cl-fenoxi                 | H               | H               |
| Y.033    | Me             | Me             | Cl             | H                           | 3,4-Cl <sub>2</sub> -fenoxi | H               | H               |
| Y.034    | Me             | Me             | Cl             | Cl                          | H                           | H               | H               |
| Y.035    | Me             | Me             | Cl             | Br                          | H                           | H               | H               |

(continuación)

| Comp. Nº | R <sub>4</sub> | R <sub>5</sub> | R <sub>7</sub> | R <sub>8</sub>              | R <sub>9</sub>              | R <sub>10</sub> | R <sub>11</sub> |
|----------|----------------|----------------|----------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------|-----------------|
| Y.036    | Me             | Me             | Cl             | I                           | H                           | H               | H               |
| Y.037    | Me             | Me             | Cl             | CH <sub>3</sub>             | H                           | H               | H               |
| Y.038    | Me             | Me             | Cl             | CF <sub>3</sub>             | H                           | H               | H               |
| Y.039    | Me             | Me             | Cl             | C≡CH                        | H                           | H               | H               |
| Y.040    | Me             | Me             | Cl             | t-Bu                        | H                           | H               | H               |
| Y.041    | Me             | Me             | Cl             | 4-Cl-fenilo                 | H                           | H               | H               |
| Y.042    | Me             | Me             | Cl             | 3,4-Cl <sub>2</sub> -fenilo | H                           | H               | H               |
| Y.043    | Me             | Me             | Cl             | 4-Cl-fenoxi                 | H                           | H               | H               |
| Y.044    | Me             | Me             | Cl             | 3,4-Cl <sub>2</sub> -fenoxi | H                           | H               | H               |
| Y.045    | Me             | Me             | Cl             | H                           | Cl                          | H               | Cl              |
| Y.046    | Me             | Me             | Cl             | H                           | Br                          | H               | Cl              |
| Y.047    | Me             | Me             | Cl             | H                           | I                           | H               | Cl              |
| Y.048    | Me             | Me             | Cl             | H                           | CF <sub>3</sub>             | H               | Cl              |
| Y.049    | Me             | Me             | Cl             | H                           | C≡CH                        | H               | Cl              |
| Y.050    | Me             | Me             | Cl             | H                           | t-Bu                        | H               | Cl              |
| Y.051    | Me             | Me             | Cl             | H                           | 4-Cl-fenilo                 | H               | Cl              |
| Y.052    | Me             | Me             | Cl             | H                           | 3,4-Cl <sub>2</sub> -fenilo | H               | Cl              |
| Y.053    | Me             | Me             | Cl             | H                           | 4-Cl-fenoxi                 | H               | Cl              |
| Y.054    | Me             | Me             | Cl             | H                           | 3,4-Cl <sub>2</sub> -fenoxi | H               | Cl              |
| Y.055    | Me             | Me             | Cl             | Cl                          | H                           | H               | Cl              |
| Y.056    | Me             | Me             | Cl             | Br                          | H                           | H               | Cl              |
| Y.057    | Me             | Me             | Cl             | I                           | H                           | H               | Cl              |
| Y.058    | Me             | Me             | Cl             | CF <sub>3</sub>             | H                           | H               | Cl              |
| Y.059    | Me             | Me             | Cl             | C≡CH                        | H                           | H               | Cl              |
| Y.060    | Me             | Me             | Cl             | t-Bu                        | H                           | H               | Cl              |

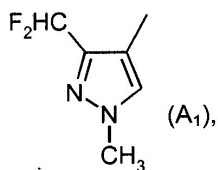
(continuación)

| Comp. Nº | R <sub>4</sub> | R <sub>5</sub> | R <sub>7</sub> | R <sub>8</sub>              | R <sub>9</sub> | R <sub>10</sub> | R <sub>11</sub> |
|----------|----------------|----------------|----------------|-----------------------------|----------------|-----------------|-----------------|
| Y.061    | Me             | Me             | Cl             | 4-Cl-fenilo                 | H              | H               | Cl              |
| Y.062    | Me             | Me             | Cl             | 3,4-Cl <sub>2</sub> -fenilo | H              | H               | Cl              |
| Y.063    | Me             | Me             | Cl             | 4-Cl-fenoxi                 | H              | H               | Cl              |
| Y.064    | Me             | Me             | Cl             | 3,4-Cl <sub>2</sub> -fenoxi | H              | H               | Cl              |
| Y.065    | Me             | Et             | H              | H                           | Cl             | H               | H               |
| Y.066    | Me             | Et             | H              | H                           | I              | H               | H               |
| Y.067    | Me             | Et             | H              | H                           | t-Bu           | H               | H               |
| Y.068    | Me             | Et             | H              | H                           | 4-Cl-fenilo    | H               | H               |
| Y.069    | Me             | Et             | H              | H                           | 4-Cl-fenoxi    | H               | H               |
| Y.070    | Me             | Et             | Cl             | H                           | Cl             | H               | H               |
| Y.071    | Me             | Et             | Cl             | H                           | Cl             | H               | Cl              |
| Y.072    | Me             | Et             | Cl             | H                           | I              | H               | H               |
| Y.073    | Me             | Et             | Cl             | H                           | I              | H               | Cl              |
| Y.074    | Me             | Et             | Cl             | H                           | 4-Cl-fenilo    | H               | H               |
| Y.075    | Me             | Et             | Cl             | H                           | 4-Cl-fenilo    | H               | Cl              |
| Y.076    | Me             | Et             | Cl             | H                           | 4-Cl-fenoxi    | H               | H               |
| Y.077    | Me             | Et             | Cl             | H                           | 4-Cl-fenoxi    | H               | Cl              |
| Y.078    | Me             | Et             | H              | Cl                          | H              | H               | H               |
| Y.079    | Me             | Et             | H              | I                           | H              | H               | H               |
| Y.080    | Me             | Et             | H              | t-Bu                        | H              | H               | H               |
| Y.081    | Me             | Et             | H              | 4-Cl-fenilo                 | H              | H               | H               |
| Y.082    | Me             | Et             | H              | 4-Cl-fenoxi                 | H              | H               | H               |
| Y.083    | Me             | Et             | Cl             | Cl                          | H              | H               | H               |
| Y.084    | Me             | Et             | Cl             | Cl                          | H              | H               | Cl              |
| Y.085    | Me             | Et             | Cl             | I                           | H              | H               | H               |

(continuación)

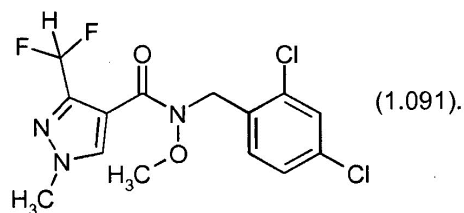
| Comp. N° | R <sub>4</sub> | R <sub>5</sub>    | R <sub>7</sub> | R <sub>8</sub>              | R <sub>9</sub>              | R <sub>10</sub> | R <sub>11</sub> |
|----------|----------------|-------------------|----------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------|-----------------|
| Y.086    | Me             | Et                | Cl             | I                           | H                           | H               | Cl              |
| Y.087    | Me             | Et                | Cl             | 4-Cl-fenilo                 | H                           | H               | H               |
| Y.088    | Me             | Et                | Cl             | 4-Cl-fenilo                 | H                           | H               | Cl              |
| Y.089    | Me             | Et                | Cl             | 4-Cl-fenoxi                 | H                           | H               | H               |
| Y.090    | Me             | Et                | Cl             | 4-Cl-fenoxi                 | H                           | H               | Cl              |
| Y.091    | Me             | H                 | Cl             | H                           | Cl                          | H               | H               |
| Y.092    | Me             | H                 | Cl             | H                           | Cl                          | H               | Cl              |
| Y.093    | Me             | H                 | H              | H                           | I                           | H               | H               |
| Y.094    | Me             | H                 | H              | H                           | 4-Cl-fenilo                 | H               | H               |
| Y.095    | Me             | H                 | H              | H                           | 3,4-Cl <sub>2</sub> -fenilo | H               | H               |
| Y.096    | Me             | H                 | H              | H                           | 4-Cl-fenoxi                 | H               | H               |
| Y.097    | Me             | H                 | H              | I                           | H                           | H               | H               |
| Y.098    | Me             | H                 | H              | 4-Cl-fenilo                 | H                           | H               | H               |
| Y.099    | Me             | H                 | H              | 3,4-Cl <sub>2</sub> -fenilo | H                           | H               | H               |
| Y.100    | Me             | H                 | H              | 4-Cl-fenoxi                 | H                           | H               | H               |
| Y.101    | Me             | Me                | OMe            | H                           | H                           | H               | H               |
| Y.102    | Me             | Me                | OH             | Me                          | H                           | Me              | H               |
| Y.103    | Me             | H                 | -C=C-C=C-      |                             | H                           | H               | H               |
| Y.104    | Me             | Me                | -C=C-C=C-      |                             | H                           | H               | H               |
| Y.105    | Me             | H                 | H              | -C=C-C=C-                   |                             | H               | H               |
| Y.106    | Me             | Me                | H              | -C=C-C=C-                   |                             | H               | H               |
| Y.107    | Me             | CH <sub>2</sub> F | H              | H                           | Cl                          | H               | H               |
| Y.108    | Me             | CH <sub>2</sub> F | Cl             | H                           | Cl                          | H               | H               |
| Y.109    | Me             | CH <sub>2</sub> F | Cl             | H                           | Cl                          | H               | Cl              |

La Tabla 1 proporciona 109 compuestos de fórmula (Ia), en la que A es A<sub>1</sub>:

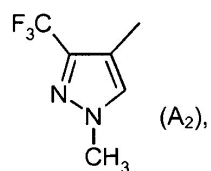


y R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> son como se define en la Tabla Y.

Por ejemplo, el compuesto 1.091 presenta la siguiente estructura:

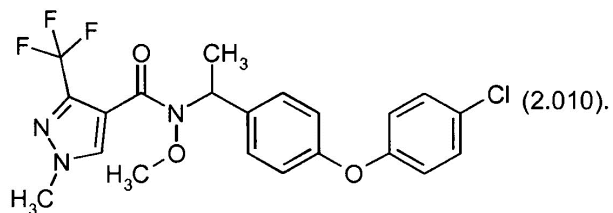


5 La Tabla 2 proporciona 109 compuestos de fórmula (Ia), en la que A es A<sub>2</sub>

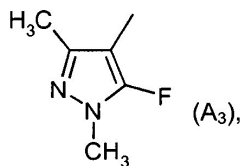


y R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> son como se define en la Tabla Y.

Por ejemplo, el compuesto 2.010 presenta la siguiente estructura:

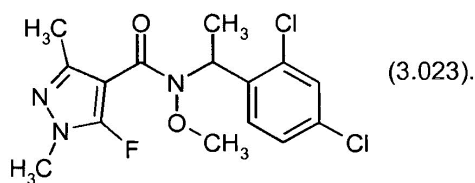


10 La Tabla 3 proporciona 109 compuestos de fórmula (Ia), en la que A es A<sub>3</sub>



y R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> son como se define en la Tabla Y.

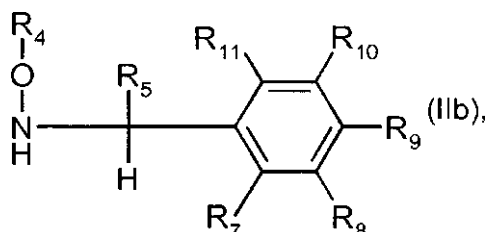
Por ejemplo, el compuesto 3.023 presenta la siguiente estructura:



La Tabla 4, que sigue a la Tabla Y anterior, comprende 109 compuestos de fórmula (IIb) en que R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> presentan los valores proporcionados en la Tabla Y.

La Tabla 4 proporciona 109 compuestos de fórmula (IIb)

5



en la que R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> son como se define en la Tabla Y.

Tabla 5 : Datos característicos:

10 La Tabla 5 muestra los datos de punto de fusión seleccionado y de RMN seleccionados para los compuestos de la Tabla 1 a 3. Se usa CDCl<sub>3</sub> como el disolvente para mediciones de RMN, a menos que se indique de otro modo. Si está presente una mezcla de disolventes, esto se indica como, por ejemplo: CDCl<sub>3</sub>/d<sub>6</sub>-DMSO). No se intenta enumerar todos los datos característicos en todos los casos.

15 En la Tabla 5 y por toda la descripción que sigue, se proporcionan temperaturas en grados Celsius; "RMN" significa espectro de resonancia magnética nuclear; MS representa espectro de masa; "%" es porcentaje en peso, a menos que las correspondientes concentraciones se indiquen en otras unidades. Las siguientes abreviaturas se usan por toda esta descripción:

|         |                 |         |                      |
|---------|-----------------|---------|----------------------|
| p. f. = | punto de fusión | p. e. = | punto de ebullición. |
| S =     | singlete        | a =     | amplio               |
| d =     | doblete         | dd =    | doblete de dobletes  |
| t =     | triplete        | c =     | cuartete             |
| m =     | multiplete      | ppm =   | partes por millón    |

Se analizaron los compuestos por LC-MS descrito a continuación:

Método para LC-MS

Método C

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| MS | Espectrometría de Masas ZQ de Waters (espectrometría de masas con cuadrupolo único), método de ionización: electropulverización, polaridad: ionización positiva, capilar (kV) 3,00, cono (V) 30,00, extractor (V) 3,00, temperatura de la fuente (°C) 100, temperatura de desolvatación (°C) 200, flujo de gas del cono (l/h) 200, flujo de gas de desolvatación (l/h) 250, intervalo de masa: 150 a 800 Da.     |
| LC | 1100° Series HPLC de Agilent: bomba cuaternaria, compartimento de columna calentada y detector de haz de diodos.<br><br>Columna: Waters Atlantis dc18; longitud: 20 mm; diámetro interno: 3 mm;<br><br>tamaño de partícula: 3 µm, temperatura (°C) 40, intervalo de longitud de onda DAD (nm): 200 a 500, gradiente de disolvente: A = 0,1% de ácido fórmico en agua y B: 0,1% de ácido fórmico en acetonitrilo. |

(continuación)

| Tiempo (min) | A%  | B%  | Flujo (ml/min) |
|--------------|-----|-----|----------------|
| 0,0          | 90  | 10  | 1,7            |
| 5,5          | 0,0 | 100 | 1,7            |
| 5,8          | 0,0 | 100 | 1,7            |
| 5,9          | 90  | 10  | 1,7            |

Tabla 5:

| Nº Comp. | Datos de RMN de 1H: ppm (multiplicidad/número de Hs)                                                                                                                                                           | MS [M+H] <sup>+</sup> | p. f. (°C) | Datos de LC-MS T (min) [M+H] <sup>+</sup> |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------|-------------------------------------------|
| 1.003    | 1,64-1,66 (d, 3H); 3,43 (s, 3H); 3,95 (s, 3H); 5,73-5,79 (m, 1H); 7,102-7,37 (t, 1H CHF <sub>2</sub> ); 7,19-7,21 (d, 2H); 7,65-7,68 (dd, 2H); 7,83 (s, 1H).                                                   | 436,06/437,24         | 72-74      |                                           |
| 1.007    |                                                                                                                                                                                                                |                       |            | 3,51 (366,18)                             |
| 1.010    | 1,66-1,68 (d, 3H); 3,44 (s, 3H); 3,96 (s, 3H); 5,78-5,84 (m, 1H); 6,91-6,99 (m, 4H); 7,11-7,41 (t, 1H CHF <sub>2</sub> ); 7,24-7,26 (dd, 2H); 7,42-7,44 (d, 2H); 7,85 (s, 1H).                                 | 436,07/438,27         | resina     |                                           |
| 1.014    | 1,64-1,66 (d, 3H); 3,45 (s, 3H); 3,96 (s, 3H); 5,73-5,78 (m, 1H); 7,05-7,43 (t, 1H CHF <sub>2</sub> ); 7,23 (s, 1H); 7,41-7,43 (d, 1H); 7,61-7,63 (s, 1H); 7,79 (s, 1H); 7,29 (s, 1H)                          | 436,09/437,27         | 136-138    |                                           |
| 1.016    |                                                                                                                                                                                                                |                       |            | 3,10 (378,06)                             |
| 1.019    | 1,68-1,70 (d, 3H); 3,57 (s, 3H); 3,92 (s, 3H); 5,69-5,75 (m, 1H); 7,13-7,40 (t, 1H CHF <sub>2</sub> ); 7,44-7,47 (d, 2H); 7,51-7,53 (d, 2H); 7,57-7,59 (d, 1H); 7,65-7,67 (d, 2H); 7,68 (s, 1H); 8,33 (s, 1H)  | 419,87/420,51/422,23  | resina     |                                           |
| 1.020    | 1,75-1,76 (d, 3H); 3,64 (s, 3H); 3,98 (s, 3H); 5,76-5,81 (m, 1H); 7,19-7,47 (t, 1H CHF <sub>2</sub> ); 7,51-7,53 (d, 2H); 7,68-7,77 (m, 4H); 7,97 (s, 1H); 8,4 (s, 1H)                                         | 453,93/455,76/457,7   | 162-164    |                                           |
| 1.021    | 1,60-1,62 (d, 3H); 3,55 (s, 3H); 3,92 (s, 3H); 5,60-5,66 (m, 1H); 6,92-6,95 (dd, 1H); 6,98-7,01 (dd, 2H); 7,05 (s, 1H); 7,11-7,36 (t, 1H CHF <sub>2</sub> ); 7,18-7,2 (d, 1H); 7,38-7,40 (m, 3H); 8,29 (s, 1H) | 436,16/438,34         | resina     |                                           |
| 1.023    | 1,65-1,69 (d, 3H); 3,41 (s, 3H); 3,97 (s, 3H); 6,00-6,05 (c, 1H); 7,10-7,40 (t, 1H CHF <sub>2</sub> ); 7,24-7,29 (dd, 1H); 7,41-7,42 (d, 1H); 7,51-7,55 (d, 1H); 7,84 (s, 1H)                                  | 378/380/382           | 135-141    |                                           |

(continuación)

| Nº Comp. | Datos de RMN de <sup>1</sup> H: ppm (multiplicidad/número de Hs)                                                                                                                      | MS [M+H] <sup>+</sup> | p. f. (°C) | Datos de LC-MS T (min) [M+H] <sup>+</sup> |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------|-------------------------------------------|
| 1.091    | 3,68 (s, 3H); 3,98 (s, 3H); 5,04 (s, 2H); 7,15-7,43 (m, 4H); 7,93 (s, 1H)                                                                                                             | 364/366/368           | resina     |                                           |
| 1.092    | 3,58 (s, 3H); 3,94 (s, 3H); 5,27 (s, 2H); 7,11-7,42 (t, 1 H); 7,37 (s, 2H); 7,86 (s,1H)                                                                                               | 398/400/402           | 145-149    |                                           |
| 1.096    |                                                                                                                                                                                       |                       |            | 3,50 (422,02)                             |
| 1.097    | 3,7 (s, 3H); 3,93 (s, 3H); 4,88 (s, 2H); 7,13-7,45 (t, 1 H CHF <sub>2</sub> ); 7,15-7,18 (m, 2H); 7,64-7,68 (dd, 2H); 8,36 (s,1H)                                                     | 422,03/423,21         | 114-116    |                                           |
| 1.098    | 3,72 (s, 3H); 3,93 (s, 3H); 4,98 (s, 2H); 7,196-7,42 (t,1H CHF <sub>2</sub> ); 7,31 (s, 1H); 7,44-7,46 (d, 1H); 7,51-7,53 (dd, 2H); 7,57-7,6 (m, 2H); 7,64-7,66 (dd, 2H); 8,35 (s,1H) | 420,17                | 78-80      |                                           |
| 1.100    |                                                                                                                                                                                       |                       |            | 3,45 (421,95)                             |
| 1.101    |                                                                                                                                                                                       |                       |            | 2,47 (340,13)                             |
| 1.103    |                                                                                                                                                                                       |                       |            | 2,76 (346,12)                             |
| 1.104    |                                                                                                                                                                                       |                       |            | 3,16(360,13)                              |
| 1.105    |                                                                                                                                                                                       |                       |            | 2,79 (346,12)                             |
| 1.106    |                                                                                                                                                                                       |                       |            | 3,13(360,13)                              |
| 1.107    | 3,60 (s, 3 H), 3,97 (s, 3 H), 4,71 - 5,22 (m, 2 H), 5,76 - 5,87 (m, 1 H), 7,21 (t, J=54,3 Hz, 1 H), 7,36 (d, J=4,0 Hz, 4 H), 7,90 (s, 1 H)                                            | 362/364               | 116-118    |                                           |

Ejemplos de formulación para los compuestos de fórmula I:

Ejemplo F-1.1 a F-1.2: Productos de concentración emulsionables

| Componentes                                                                | F-1.1 | F-1.2 |
|----------------------------------------------------------------------------|-------|-------|
| compuesto de las Tablas 1-6                                                | 25%   | 50%   |
| dodecibencenosulfonato de calcio                                           | 5%    | 6%    |
| aceite de ricino polietilenglicol éter<br>(36 moles de unidades etilenoxi) | 5%    | -     |
| tributilfenol polietilenglicol éter<br>(30 moles de unidades etilenoxi)    | -     | 4%    |
| ciclohexanona                                                              | -     | 20%   |
| mezcla de xileno                                                           | 65%   | 20%   |

Las emulsiones de cualquier concentración deseada se pueden preparar diluyendo dichos productos de concentración con agua.

Ejemplo F-2: Producto de concentración emulsionable

| Componentes                                                             | F-2 |
|-------------------------------------------------------------------------|-----|
| compuesto de las Tablas 1-6                                             | 10% |
| octilfenol polietilenglicol éter<br>(4 a 5 moles de unidades etilenoxi) | 3%  |
| dodecibencenosulfonato de calcio                                        | 3%  |
| aceite de ricino poliglicol éter<br>(36 moles de unidades etilenoxi)    | 4%  |
| ciclohexanona                                                           | 30% |
| mezcla de xileno                                                        | 50% |

- 5 Las emulsiones de cualquier concentración deseada se pueden preparar diluyendo dichos productos de concentración con agua.

Ejemplos F-3.1 a F-3.4: Disoluciones

| Componentes                                                              | F -3.1 | F -3.2 | F -3.3 | F -3.4 |
|--------------------------------------------------------------------------|--------|--------|--------|--------|
| compuesto de las Tablas 1-6                                              | 80%    | 10%    | 5%     | 95%    |
| propilenglicol monometil éter                                            | 20%    | -      | -      | -      |
| polietilenglicol (masa molecular relativa: 400 unidades de masa atómica) | -      | 70%    | -      | -      |
| N-metilpirrolid-2-ona                                                    | -      | 20%    | -      | -      |
| aceite de nuez de coco epoxidado                                         | -      | -      | 1%     | 5%     |
| bencina (intervalo de ebullición: 160-190°)                              | -      | -      | 94%    | -      |

Las disoluciones son adecuadas para uso en la forma de microgotas.

- 10 Ejemplos F-4.1 a F-4.4: Granulados

| Componentes                 | F-4.1 | F-4.2 | F-4.3 | F-4.4 |
|-----------------------------|-------|-------|-------|-------|
| compuesto de las Tablas 1-6 | 5%    | 10%   | 8%    | 21%   |
| caolín                      | 94%   | -     | 79%   | 54%   |

(continuación)

| Componentes                         | F-4.1 | F-4.2 | F-4.3 | F-4.4 |
|-------------------------------------|-------|-------|-------|-------|
| ácido silícico altamente dispersado | 1%    | -     | 13%   | 7%    |
| atapulgita                          | -     | 90%   | -     | 18%   |

El nuevo compuesto se disuelve en diclorometano, la disolución se pulveriza sobre el portador y el disolvente se elimina después por destilación a vacío.

Ejemplos F-5.1 y F-5.2: Polvos

| Componentes                         | F-5.1 | F-5.2 |
|-------------------------------------|-------|-------|
| compuesto de las Tablas 1-6         | 2%    | 5%    |
| ácido silícico altamente dispersado | 1%    | 5%    |
| talco                               | 97%   | -     |
| caolín                              | -     | 90%   |

5

Se obtienen polvos listos para uso por mezcla íntima de todos los componentes.

Ejemplos F-6.1 a F-6.3: Polvos humectantes

| Componentes                                                                | F-6.1 | F-6.2 | F-6.3 |
|----------------------------------------------------------------------------|-------|-------|-------|
| compuesto de las Tablas 1-6                                                | 25%   | 50%   | 75%   |
| ligninasulfonato de sodio                                                  | 5%    | 5%    | -     |
| laurilsulfato de sodio                                                     | 3%    | -     | 5%    |
| diisobutilnaftalenosulfonato de sodio                                      | -     | 6%    | 10%   |
| octilfenol polietilenglicol éter<br>(7 a 8 moles de unidades de etilenoxi) | -     | 2%    | -     |
| ácido silícico altamente dispersado                                        | 5%    | 10%   | 10%   |
| caolín                                                                     | 62%   | 27%   | -     |

10 Todos los componentes se mezclan y la mezcla se muele cuidadosamente en un molino adecuado para proporcionar polvos humectantes que se pueden diluir con agua a suspensiones de cualquier concentración deseada.

Ejemplo F7: Producto de concentración que puede fluir para tratamiento de semillas

|                             |      |
|-----------------------------|------|
| compuesto de las Tablas 1-6 | 40 % |
| propilenglicol              | 5 %  |

|                                                                          |        |
|--------------------------------------------------------------------------|--------|
| copolímero butanol PO/EO                                                 | 2 %    |
| Triestirenofenol con 10-20 moles EO                                      | 2%     |
| 1,2-benzisotiazolin-3-ona (en la forma de una disolución al 20% en agua) | 0,5%   |
| sal cálcica de pigmento monoazoico                                       | 5 %    |
| Aceite de silicona (en la forma de una emulsión al 75% en agua)          | 0,2 %  |
| Agua                                                                     | 45,3 % |

El ingrediente activo finamente molido se mezcla íntimamente con los adyuvantes, proporcionando un producto de concentración en suspensión a partir del cual las suspensiones de cualquier dilución deseada se pueden obtener por dilución con agua. Usando dichas diluciones, las plantas vivas así como el material de propagación de la planta se pueden tratar y proteger contra infestación por microorganismos, por pulverización, vertido o inmersión.

#### **Ejemplos biológicos:** acción fungicida:

Ejemplo B-1: Acción contra *Botrytis cinerea* - ensayo de crecimiento fúngico.

Se mezclaron conidias directamente del hongo de almacenaje criogénico en caldo de nutrientes (caldo de patata - dextrosa PDB). Después de poner una disolución (DMSO) de los compuestos de ensayo (0,002% de ingrediente activo) en una placa de microtítulo (formato de 96 pozos) se añadió el caldo de los nutrientes que contenía las esporas fúngicas. Se incubaron las placas de ensayo a 24°C y se midió la inhibición del crecimiento de manera fotométrica después de 3-4 días. La actividad de un compuesto se expresó como inhibición de crecimiento fúngico (0 = no inhibición de crecimiento, índices de 80% a 99% significan inhibición buena a muy buena, 100 % = inhibición completa). Los compuestos 1.007; 1.010; 1.014; 1.019; 1.020; 1.021; 1.023; 1.097; 1.098; 1.104; 1.106 y 1.107 muestran una actividad muy buena en este ensayo ( $\geq 80\%$  de inhibición).

Ejemplo B-2: Acción contra *Mycosphaerella arachidis* (punto en hoja temprana de cacahuete: *Cercospora arachidicola* [anamorfo] - ensayo de crecimiento fúngico.

Se mezclaron conidias del hongo de almacenaje criogénico directamente en caldo de nutrientes (caldo de patata - dextrosa PDB). Después de poner una disolución (DMSO) de los compuestos de ensayo (0,002% de ingrediente activo) en una placa de microtítulo (formato de 96 pozos) se añadió el caldo de nutrientes que contenía las esporas fúngicas. Se incubaron las placas de ensayo a 24°C y se midió la inhibición del crecimiento de manera fotométrica después de 6-7 días. La actividad de un compuesto se expresó como inhibición de crecimiento fúngico (0 = no inhibición de crecimiento, índices de 80% a 99% significan inhibición buena a muy buena, 100 % = inhibición completa). Los compuestos 1.003; 1.007; 1.010; 1.014; 1.016; 1.019; 1.020; 1.021; 1.023; 1.091; 1.092; 1.097; 1.098; 1.101; 1.103; 1.104; 1.105; 1.106 y 1.107 muestran una actividad muy buena en este ensayo ( $\geq 80\%$  de inhibición).

Ejemplo B-3: Acción contra *Septoria tritici* - ensayo de crecimiento fúngico.

Se mezclaron conidias del hongo de almacenaje criogénico directamente en caldo de nutrientes (caldo de patata - dextrosa PDB). Después de poner una disolución (DMSO) de los compuestos de ensayo (0,002% de ingrediente activo) en una placa de microtítulo (formato de 96 pozos) se añadió el caldo de nutrientes que contenía las esporas fúngicas. Se incubaron las placas de ensayo a 24°C y se determinó la inhibición de crecimiento de manera fotométrica después de 72 h. La actividad de un compuesto se expresó como inhibición de crecimiento fúngico (0 = no inhibición de crecimiento, índices de 80% a 99% significan inhibición buena a muy buena, 100 % = inhibición completa). Los compuestos 1.003; 1.010; 1.014; 1.019; 1.020; 1.021; 1.023; 1.091; 1.092; 1.097 y 1.098 muestran una actividad muy buena en este ensayo ( $\geq 80\%$  de inhibición). Los compuestos 1.003; 1.007; 1.010; 1.014; 1.016; 1.019; 1.020; 1.021; 1.023; 1.091; 1.092; 1.097; 1.098; 1.101; 1.103; 1.104; 1.105; 1.106 y 1.107 muestran una actividad muy buena en este ensayo ( $\geq 80\%$  de inhibición).

Ejemplo B-4: Acción contra *Monographella nivalis* (anamorfo: *Fusarium nivale*, *Microdochium nivale*: Moho de la nieve) - ensayo de crecimiento fúngico.

Se mezclaron conidias del hongo de almacenaje criogénico directamente en caldo de nutrientes (caldo de patata - dextrosa PDB). Después de poner una disolución de DMSO de los compuestos de ensayo (0,002% de ingrediente activo) en una placa de microtítulo (formato de 96 pozos) se añadió el caldo de nutrientes que contenía las esporas

fúngicas. Se incubaron las placas de ensayo a 24°C y se midió la inhibición del crecimiento de manera fotométrica después de 72 h (0 = no inhibición de crecimiento, índices de 80% a 99% significan inhibición buena a muy buena, 100 % = inhibición completa). Los compuestos 1.007 y 1.023 muestran buena actividad en este ensayo ( $\geq 50\%$  de inhibición).

5 Ejemplo B-5: Acción contra *Erysiphe graminis* f.sp. tritici (oídio del trigo).

Se pusieron segmentos de hojas de trigo en agar en placas multipozos (formato de 24 pozos) y se pulverizaron con disoluciones de ensayo (0,02% de ingrediente activo). Después de secado, se inocularon los discos de hoja con una suspensión de esporas del hongo. Después de incubación apropiada se evaluó la actividad de un compuesto 7 días después de inoculación como actividad fungicida preventiva. Los compuestos 1.003; 1.007; 1.010; 1.014; 1.016; 10 1.019; 1.021; 1.023; 1.098; 1.101 y 1.107 muestran una actividad muy buena en este ensayo ( $\geq 80\%$  de inhibición).

Ejemplo B-6: Acción protectora contra *Puccinia recondita* (roya parda) en trigo.

Se pusieron segmentos de hojas de trigo en agar en placas multipozos (formato de 24 pozos) y se pulverizaron con disoluciones de ensayo (0,02% de ingrediente activo). Después de secar, se inocularon los discos de hoja con una suspensión de esporas del hongo. Después de incubación apropiada se evaluó la actividad de un compuesto 8 días después de inoculación como actividad fungicida preventiva. Los compuestos 1.003; 1.007; 1.010; 1.014; 1.019; 15 1.020; 1.021; 1.091; 1.098; 1.103; 1.105; 1.106 y 1.107 muestran una actividad muy buena en este ensayo ( $\geq 80\%$  de inhibición).

Ejemplo B-7: Acción curativa contra *Puccinia recondita* (roya parda) en trigo.

Se pusieron segmentos de hojas de trigo en agar en placas multipozos (formato de 24 pozos) y se inocularon con una suspensión de esporas del hongo. Un día después de inoculación se pulverizaron los segmentos de hoja con disoluciones de ensayo (0,02% de ingrediente activo). Después de incubación apropiada se evaluó la actividad de un compuesto 8 días después de inoculación como actividad fungicida curativa. El compuesto 1.014; 1.016 y 1.106 muestra una actividad muy buena en este ensayo ( $\geq 80\%$  de inhibición). Los compuestos 1.091 y 1.107 muestran buena actividad en este ensayo ( $\geq 50\%$  de inhibición).

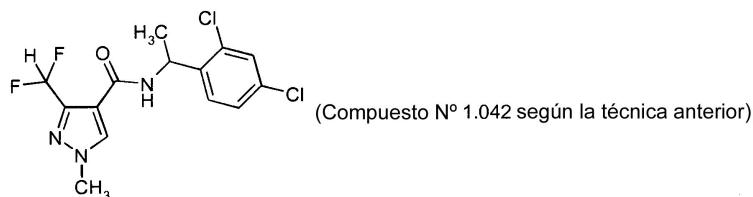
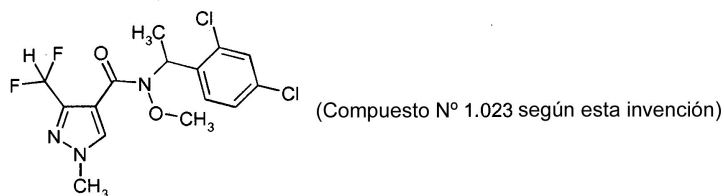
25 Ejemplo B-8: Acción contra *Pyrenophora teres* (helminthosporiosis) en cebada.

Se pusieron segmentos de hoja de cebada en agar en placas multipozos (formato de 24 pozos) y se pulverizaron con disoluciones de ensayo (0,02% de ingrediente activo). Después de secar, se inocularon los discos de hoja con una suspensión de esporas del hongo. Después de incubación apropiada se evaluó la actividad de un compuesto 4 días después de inoculación como actividad fungicida preventiva. Los compuestos 1.003; 1.010; 1.014; 1.019; 1.020; 30 1.021; 1.023; 1.091 y 1.098 muestran muy buena actividad en este ensayo ( $\geq 80\%$  de inhibición).

Los compuestos 1.003; 1.007; 1.010; 1.014; 1.016; 1.019; 1.020; 1.021; 1.023; 1.091; 1.098; 1.104; 1.105; 1.106 y 1.107 muestran una actividad muy buena en este ensayo ( $> 80\%$  de inhibición).

Ejemplos biológicos comparativos con los compuestos de la técnica anterior más próximos estructuralmente:

35 En los siguientes ensayos biológicos, se compara la actividad fungicida del compuesto N° 1.023 de esta invención con la actividad fungicida del compuesto N° 1.042 descrita en la página 21 de la patente internacional WO 2009/024342.



Excepto para el patrón de sustitución del átomo de nitrógeno de la amida, ambas estructuras son idénticas.

Ejemplo B-9: *Blumeria graminis f. sp. tritici* (*Erysiphe graminis f. sp. tritici*) / trigo / disco de hoja preventivo: (Oídio en trigo). Se pusieron segmentos de hojas de trigo en agar en una placa multipozos (formato de 24 pozos) y se pulverizaron con disoluciones de ensayo. Después de secar, se inocularon los discos de hoja con una suspensión de esporas del hongo. Después de incubación apropiada se evaluó la actividad de un compuesto 4 dpi (días después de inoculación) como actividad fungicida preventiva.

5

| Compuesto                   | 200 ppm | 60 ppm | 20 ppm |
|-----------------------------|---------|--------|--------|
| Nº 1.023 (esta invención)   | 100     | 100    | 90     |
| Nº 1.042 (técnica anterior) | 100     | 50     | 0      |

Ejemplo B-10: *Puccinia recondita* / trigo / disco de hoja preventiva (Roya parda):

Se pusieron segmentos de hojas de trigo en agar en placas multipozos (formato de 24 pozos) y se pulverizaron con disoluciones de ensayo. Después de secar, se inocularon los discos de hoja con una suspensión de esporas del hongo. Después de incubación apropiada se evaluó la actividad de un compuesto 8 dpi (días después de inoculación) como actividad fungicida preventiva.

10

| Compuesto                   | 200 ppm | 60 ppm | 20 ppm |
|-----------------------------|---------|--------|--------|
| Nº 1.023 (esta invención)   | 70      | 50     | 0      |
| Nº 1.042 (técnica anterior) | 50      | 0      | 0      |

Ejemplo B-11: *Phaeosphaeria nodorum* (*Septoria nodorum*) / trigo / disco de hoja preventiva (Mancha de la gluma):

Se pusieron segmentos de hojas de trigo en agar en una placa multipozos (formato de 24 pozos) y se pulverizaron con disoluciones de ensayo. Después de secar, se inocularon los discos de hoja con una suspensión de esporas del hongo. Después de incubación apropiada se evaluó la actividad de un compuesto 4 dpi (días después de inoculación) como actividad fungicida preventiva.

15

| Compuesto                   | 200 ppm | 60 ppm | 20 ppm |
|-----------------------------|---------|--------|--------|
| Nº 1.023 (esta invención)   | 90      | 90     | 70     |
| Nº 1.042 (técnica anterior) | 70      | 0      | 0      |

Ejemplo B-12: *Pyrenophora teres* / cebada / disco de hoja preventivo (Helmintosporiosis):

Se pusieron segmentos de hoja de cebada en agar en una placa multipozos (formato de 24 pozos) y se pulverizaron con disoluciones de ensayo. Después de secar, se inocularon los discos de hoja con una suspensión de esporas del hongo. Después de incubación apropiada se evaluó la actividad de un compuesto 4 dpi (días después de inoculación) como actividad fungicida preventiva.

20

| Compuesto                   | 200 ppm | 60 ppm | 20 ppm |
|-----------------------------|---------|--------|--------|
| Nº 1.023 (esta invención)   | 100     | 100    | 100    |
| Nº 1.042 (técnica anterior) | 100     | 90     | 50     |

Ejemplo B-13: *Alternaria solani* / tomate / disco de hoja (tizón temprano):

Se pusieron discos de hoja de tomate en agua agar en placas multipozos (formato de 24 pozos) y se pulverizaron con disoluciones de ensayo. Después de secar, se inocularon los discos de hoja con una suspensión de esporas del hongo. Después de incubación apropiada se evaluó la actividad de un compuesto 4 dpi (días después de inoculación) como actividad fungicida preventiva.

25

| Compuesto                   | 200 ppm | 60 ppm | 20 ppm |
|-----------------------------|---------|--------|--------|
| Nº 1.023 (esta invención)   | 100     | 100    | 90     |
| Nº 1.042 (técnica anterior) | 70      | 20     | 0      |

Ejemplo B-14: *Botryotinia fuckeliana* (*Botrytis cinerea*) / cultivo líquido (Pudrición gris):

Se mezclaron conidias del hongo de almacenaje criogénico directamente en caldo de nutrientes. Después de poner una disolución (DMSO) de los compuestos de ensayo en una placa de microtítulo (formato de 96 pozos) se añadió el caldo de nutrientes que contenía las esporas fúngicas. Se incubaron las placas de ensayo a 24°C y se determinó la inhibición de crecimiento de manera fotométrica después de 3-4 días.

| Compuesto                   | 200 ppm | 60 ppm | 20 ppm |
|-----------------------------|---------|--------|--------|
| Nº 1.023 (esta invención)   | 100     | 100    | 20     |
| Nº 1.042 (técnica anterior) | 50      | 20     | 0      |

Ejemplo B-15: *Mycosphaerella arachidis* (*Cercospora arachidicola*) / cultivo líquido (mancha foliar temprana):

Se mezclaron conidias del hongo de almacenaje criogénico directamente en caldo de nutrientes (caldo de patata - dextrosa PDB). Después de poner una disolución (DMSO) de los compuestos de ensayo en una placa de microtítulo (formato de 96 pozos) se añadió el caldo de nutrientes que contenía las esporas fúngicas. Se incubaron las placas de ensayo a 24°C y se midió la inhibición de crecimiento de manera fotométrica después de 6-7 días.

| Compuesto                   | 60 ppm | 20 ppm | 6 ppm |
|-----------------------------|--------|--------|-------|
| Nº 1.023 (esta invención)   | 100    | 100    | 100   |
| Nº 1.042 (técnica anterior) | 100    | 100    | 0     |

Ejemplo B-16: *Mycosphaerella graminicola* (*Septoria tritici*) / cultivo líquido (Mancha de Septoria):

Se mezclaron conidias del hongo de almacenaje criogénico directamente en caldo de nutrientes (caldo de patata - dextrosa PDB). Después de poner una disolución (DMSO) de los compuestos de ensayo en una placa de microtítulo (formato de 96 pozos) se añadió el caldo de nutrientes que contenía las esporas fúngicas. Se incubaron las placas de ensayo a 24°C y se midió la inhibición de crecimiento de manera fotométrica después de 4 días.

| Compuesto                   | 60 ppm | 20 ppm | 6 ppm |
|-----------------------------|--------|--------|-------|
| Nº 1.023 (esta invención)   | 100    | 100    | 100   |
| Nº 1.042 (técnica anterior) | 100    | 100    | 20    |

Ejemplo B-17: *Gaeumannomyces graminis* / cultivo líquido (Tomar todo de los cereales):

Se mezclaron fragmentos miceliales del hongo de almacenaje criogénico directamente en caldo de nutrientes (caldo de patata - dextrosa PDB). Después de poner una disolución (DMSO) de los compuestos de ensayo en una placa de microtítulo (formato de 96 pozos) se añadió el caldo de nutrientes que contenía las esporas fúngicas. Se incubaron las placas de ensayo a 24°C y se determinó la inhibición de crecimiento de manera fotométrica después de 2-3 días.

| Compuesto                   | 60 ppm | 20 ppm | 6 ppm |
|-----------------------------|--------|--------|-------|
| Nº 1.023 (esta invención)   | 50     | 0      | 0     |
| Nº 1.042 (técnica anterior) | 0      | 0      | 0     |

Ejemplo B-18 : *Monographella nivalis* (Microdochium nivale) / cultivo líquido (podredumbre del pie de los cereales):

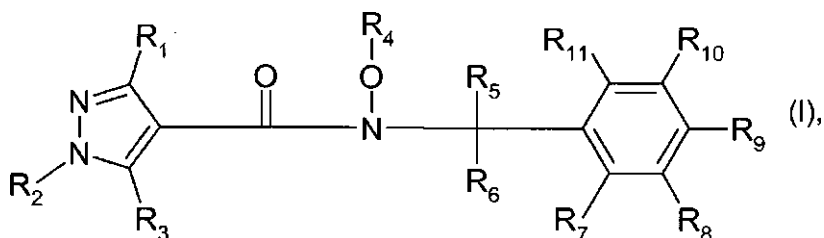
- 5 Se mezclaron conidias del hongo de almacenaje criogénico directamente en caldo de nutrientes (caldo de patata - dextrosa PDB). Después de poner una disolución (DMSO) de los compuestos de ensayo en una placa de microtítulo (formato de 96 pozos) se añadió el caldo de nutrientes que contenía las esporas fúngicas. Se incubaron las placas de ensayo a 24°C y se midió la inhibición de crecimiento de manera fotométrica después de 4-6 días.

| Compuesto                   | 60 ppm | 20 ppm | 6 ppm |
|-----------------------------|--------|--------|-------|
| Nº 1.023 (esta invención)   | 50     | 0      | 0     |
| Nº 1.042 (técnica anterior) | 50     | 0      | 0     |

- 10 De los resultados anteriores en los Ejemplos B-9 a B-18 se puede deducir que la actividad fungicida del compuesto Nº 1.023 según la invención es en general claramente superior a la actividad del compuesto de la técnica anterior Nº 1.042 a índices de aplicación bajos para las enfermedades de las plantas enumeradas en las condiciones de ensayo descritas. Esta realización superior es importante debido a que permite un control de la enfermedad más eficaz de las enfermedades de las plantas ensayadas a índices de aplicación significativamente inferiores. A la luz de las
- 15 similitudes estructurales de los compuestos ensayados, esta sorprendente mejora de las propiedades fungidas es completamente inesperada y no se puede deducir de lo que se conoce de la técnica anterior.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



en la que:

R<sub>1</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sub>2</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sub>3</sub> es hidrógeno o halógeno;

R<sub>4</sub> es metilo;

R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sub>8</sub> y R<sub>10</sub> son independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo que puede ser mono- o di-sustituido por halógeno o fenoxi que puede estar mono- o di-sustituido por halógeno

o R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> juntos o R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> juntos forman junto con los átomos de carbono a que están unidos, un anillo aromático de seis miembros y

R<sub>7</sub>, R<sub>9</sub> y R<sub>11</sub> son independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halofenoxi, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y sales/estereoisómeros/diastereoisómeros/enantiómeros/tautómeros y N-óxidos agrónomicamente aceptables de esos compuestos.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en la que:

R<sub>1</sub> es difluorometilo;

R<sub>2</sub> es metilo;

R<sub>3</sub> es hidrógeno;

R<sub>4</sub> es metilo;

R<sub>5</sub> es hidrógeno o metilo;

R<sub>6</sub> es hidrógeno;

R<sub>7</sub> es hidrógeno, metoxi o cloro;

R<sub>8</sub> es hidrógeno; yodo, fenilo está mono- o di-sustituido por cloro o fenoxi que está mono- o di-sustituido por cloro

o R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> juntos o R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> juntos forman junto con los átomos de carbono a que están unidos, un anillo aromático de seis miembros;

R<sub>9</sub> es hidrógeno, yodo, cloro o fenoxi que está sustituido por cloro;

R<sub>10</sub> es hidrógeno y

R<sub>11</sub> es hidrógeno.

3. Un compuesto según la reivindicación 1, en la que:

R<sub>1</sub> es difluorometilo o trifluorometilo;

R<sub>2</sub> es metilo;

R<sub>3</sub> es hidrógeno;

R<sub>4</sub> es metilo;

R<sub>5</sub> es hidrógeno, metilo o etilo;

5 R<sub>6</sub> es hidrógeno;

R<sub>8</sub> es hidrógeno; yodo, fenilo que puede estar mono- o di-sustituido por cloro, fenoxi que puede estar mono- o di-sustituido por cloro, fenilo que puede estar mono- o di-sustituido por cloro,

R<sub>10</sub> es hidrógeno;

R<sub>7</sub>, R<sub>9</sub> y R<sub>11</sub> son independientemente entre sí, hidrógeno o halógeno.

10 4. Un método para controlar o prevenir la infestación de plantas útiles por microorganismos fitopatógenos, en el que un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 o una composición, que comprende este compuesto como ingrediente activo, se aplica a las plantas, a partes de las mismas o el sitio de las mismas.

5. Una composición para controlar y proteger contra microorganismos fitopatógenos, que comprende un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 y al menos un portador inerte.

15