

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 470 148**

51 Int. Cl.:

C07D 231/14 (2006.01)

C07D 231/16 (2006.01)

C07C 239/20 (2006.01)

A01N 43/56 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.05.2011 E 11721022 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.04.2014 EP 2576515**

54 Título: **Derivados de pirazolocarboxamida y su uso como microbiocidas**

30 Prioridad:

28.05.2010 EP 10164293

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

23.06.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**STIERLI, DANIEL y
WALTER, HARALD**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 470 148 T3

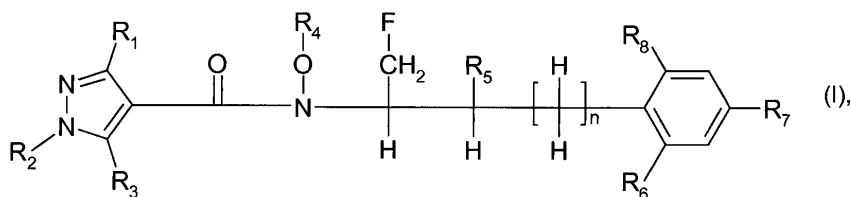
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Derivados de pirazolocarboxamida y su uso como microbiocidas

- 5 La presente invención se refiere a nuevas carboxamidas con actividad microbiocida, en particular actividad fungicida. Se refiere, además, a compuestos intermedios utilizados 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 plantas por parte de microorganismos fitopatógenos, preferiblemente hongos.
- 10 Carboxamidas con actividad fungicida se describen, por ejemplo, en los documentos EP 1787981A1 y EP 1792901A1. Se ha encontrado que nuevas carboxamidas con un modelo de sustitución específico tienen actividad microbiocida.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a N-alcoxicarboxamidas de fórmula I



- 15 en donde
- R₁ es alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄;
- R₂ es alquilo C₁-C₄;
- R₃ es hidrógeno o halógeno;
- 20 R₄ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o halógeno-alquilo C₁-C₄;
- R₅ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ o halógeno-alquilo C₁-C₄;
- R₆ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₆ o alquino C₃-C₆;
- R₇ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₃-C₆, cicloalquil C₃-C₆-alquino C₃-C₆, halofenoxi, halofenilo, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, haloalqueno C₂-C₆ o haloalqueno C₂-C₆;
- 25 R₈ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₆ o alquino C₃-C₆; con la condición de que al menos uno de R₆, R₇ y R₈ sea diferente de hidrógeno;
- n es 0 ó 1; y sales/estereoisómeros/diastereoisómeros/enantiómeros/tautómeros y N-óxidos agronómicamente aceptables de esos compuestos.
- 30 Los grupos alquilo que aparecen 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 se derivan de los radicales alquilo mencionados. Los grupos alqueno y alquino pueden estar mono- o di-insaturados. Los grupos cicloalquilo que aparecen en las definiciones de los sustituyentes son, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. Generalmente, halógeno es flúor, cloro, bromo o yodo, preferiblemente flúor, bromo o cloro. Esto se aplica también de manera correspondiente a halógeno en combinación con otros significados tales como halógeno-alquilo o halógeno-alcoxi. Grupos haloalquilo tienen preferiblemente una longitud de cadena de 1 a 4 átomos de carbono. Halógeno-alquilo 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, *iso*butoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi; preferiblemente, metoxi y etoxi. Halógeno-alcoxi 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.
- 45 En compuestos preferidos de fórmula I, independientemente uno de otro,
- a) R₁ es difluorometilo, trifluorometilo o metilo;
- b) R₂ es metilo;
- c) R₃ es hidrógeno o flúor;
- 50 d) R₄ es hidrógeno, metilo o etilo;
- e) R₄ es metilo;
- f) R₅ es hidrógeno o metilo;
- g) n es 0;
- h) R₆, R₇ y R₈ son, independientemente uno de otro, hidrógeno o cloro; con la condición de que al menos uno de
- 55 R₆, R₇ y R₈ sea diferente de hidrógeno;

j) R₇ es cloro, bromo o alquilo C₁-C₄.

Compuestos especialmente preferidos de fórmula I son aquellos, en donde

R₁ es difluorometilo o trifluorometilo;

R₂ es metilo;

R₃ es hidrógeno;

R₄ es metilo;

R₆, R₇ y R₈ son, independientemente uno de otro, hidrógeno o halógeno, preferiblemente hidrógeno o cloro; con la condición de que al menos uno de R₆, R₇ y R₈ sea diferente de hidrógeno.

Se prefieren, además, compuestos de fórmula I, en donde R₅ es hidrógeno.

En un grupo especialmente preferido de compuestos de fórmula I,

R₁ es difluorometilo, trifluorometilo o metilo;

R₂ es metilo;

R₃ es hidrógeno o flúor;

R₄ es metilo;

R₅ es hidrógeno o metilo; preferiblemente hidrógeno;

n es 0;

R₆, R₇ y R₈ son, independientemente uno de otro, hidrógeno o cloro; con la condición de que al menos uno de R₆, R₇ y R₈ sea diferente de hidrógeno.

En otro grupo especialmente preferido de compuestos de fórmula I,

R₁ es haloalquilo C₁-C₄, especialmente difluorometilo;

R₂ es alquilo C₁-C₄, especialmente metilo;

R₃ es hidrógeno;

R₄ es alquilo C₁-C₄, especialmente metilo;

R₅ es hidrógeno;

n es 0 ó 1;

R₆ es hidrógeno o halógeno, especialmente hidrógeno o cloro;

R₇ es halógeno, especialmente cloro; y R₈ es hidrógeno o halógeno, especialmente hidrógeno o cloro; con la condición de que al menos uno de R₆, R₇ y R₈ sea diferente de hidrógeno. En este grupo de compuestos especialmente preferidos, n es 0.

Se prefieren, además, compuestos de fórmula I, en donde R₆ y R₇ son cloro.

Se prefieren, además, compuestos de fórmula I, en donde R₆, R₇ y R₈ son cloro.

Compuestos especialmente preferidos de fórmula I se seleccionan del grupo que consiste en

[2-(2,4-cloro-fenil)-1-fluorometil-etil]-metoxi-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico;

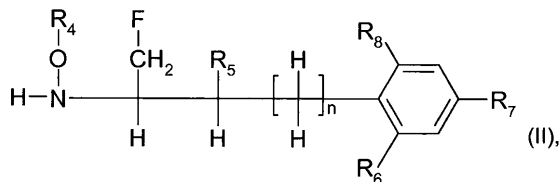
[1-fluorometil-2-(2,4,6-triclorofenil)-etil]-metoxi-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico;

[1-fluorometil-2-(2,4,6-triclorofenil)-etil]-metoxi-amida del ácido 1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;

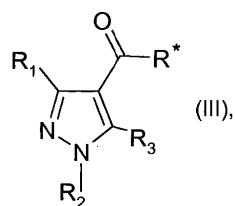
[1-fluorometil-2-(2,4,6-triclorofenil)-etil]-metoxi-amida del ácido 5-fluoro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico; y

[3-(4-cloro-fenil)-1-fluorometil-propil]-metoxi-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico.

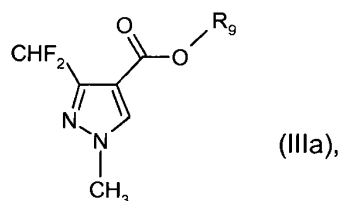
Compuestos de fórmula I se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II



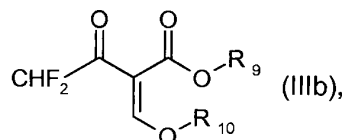
en donde R₄, R₅, n, R₆, R₇ y R₈ son como se definen bajo la fórmula I; con un compuesto de fórmula III



en que R_1 , R_2 y R_3 son como se definen bajo la fórmula I, y R^* es halógeno, hidroxilo o alcoxi C_1 - C_6 , preferiblemente cloro. Se conocen compuestos de fórmula III y se describen, por ejemplo, en los documentos US 5.093.347 y WO 2008/148570, o se pueden preparar por métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, el compuesto de fórmula IIIa



en donde R_9 es alquilo C_1 - C_6 , se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IIIb

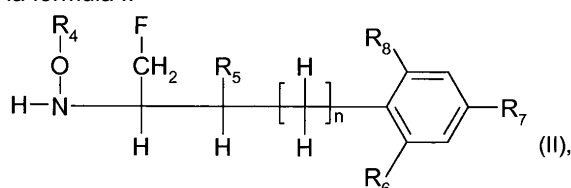


en donde R_9 es como se define para la fórmula IIIa y R_{10} es alquilo C_1 - C_6 , con metilhidrazina en presencia de agua, una base hidróxido y un disolvente orgánico seleccionado de un hidrocarburo aromático y un hidrocarburo aromático halógeno-sustituído.

Las reacciones para dar compuestos de fórmula I se llevan a cabo ventajosamente en disolventes orgánicos inertes apróticos. Disolventes de este tipo 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 o N-metilpirrolidona. Las temperaturas de reacción se encuentran ventajosamente entre -20°C y $+120^\circ\text{C}$. En general, las reacciones son ligeramente exotérmicas y, como norma, se pueden llevar a cabo a la temperatura ambiente. Para acortar el tiempo de reacción, o incluso para iniciar la reacción, la mezcla se puede calentar brevemente hasta el punto de ebullición de la mezcla de reacción. Los tiempos de reacción también se pueden acortar añadiendo unas pocas gotas de base en calidad de catalizador de la reacción. 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, como bases también se pueden utilizar bases inorgánicas tales como hidruros, p. ej. hidruro de sodio o hidruro de calcio, hidróxidos, p. ej. hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, carbonatos tales como carbonato de sodio y carbonato de potasio, o hidrógeno-carbonatos tales como hidrógeno-carbonato de potasio e hidrógeno-carbonato de sodio. Las bases se pueden utilizar como tales o incluso 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 utilizar 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).

Los compuestos intermedios de la fórmula II

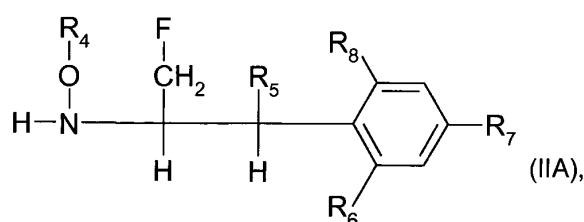


en donde R_4 , R_5 , n , R_6 , R_7 y R_8 son como se definen bajo la fórmula I, preferiblemente en donde R_4 es alquilo C_1 -

C₄; son nuevos y se desarrollaron específicamente para la preparación de los compuestos de fórmula I. Por consiguiente, estos compuestos intermedios de la fórmula II también forman una parte de la materia objeto de la presente invención.

- 5 Las definiciones de los sustituyentes preferidas para los compuestos de fórmula I son también válidas para el compuesto de fórmula II. Así, por ejemplo, compuestos preferidos de fórmula II son aquellos en donde, independientemente uno de otro,
- a) R₄ es hidrógeno, metilo o etilo;
- b) R₄ es metilo;
- 10 c) R₅ es hidrógeno o metilo;
- d) n es 0;
- e) R₆, R₇ y R₈ son hidrógeno o cloro, con la condición de que al menos uno de R₆, R₇ y R₈ sea diferente de hidrógeno;
- f) R₇ es cloro, bromo o alquilo C₁-C₄.

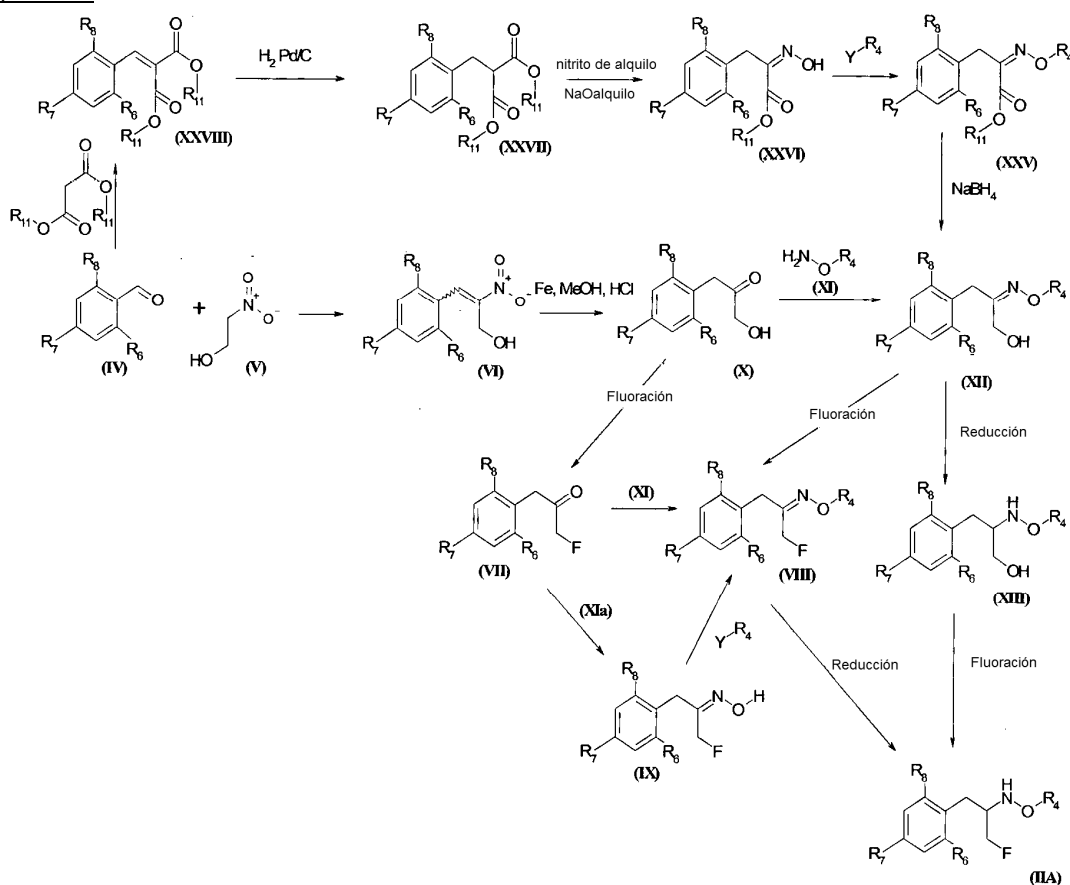
15 Compuestos intermedios de fórmula IIA



en donde R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ son como se definen bajo la fórmula I, se pueden preparar según se describe en el esquema de reacción 1.

20

Esquema 1:



25 3-aryl-2-nitroprop-en-1-ol de fórmula VI, en que R₆, R₇ y R₈ son como se definen bajo la fórmula IIA, se pueden preparar mediante una reacción de Henry (reacción de nitroaldol) de 2-nitroetanol de fórmula V con un compuesto

de carbonilo de fórmula (IV), en que R_6 , R_7 y R_8 son como se definen bajo la fórmula IIA, en presencia de ácido acético y acetato de amonio, a temperaturas entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo (J. Org. Chem. 2008, Vol. 73, Nº 10, 3745-3753).

- 5 3-aryl-2-nitroprop-en-1-ol de fórmula VI, en que R_6 , R_7 y R_8 son como se definen bajo la fórmula IIA, se pueden reducir con hierro y ácido clorhídrico para dar oximas que se hidrolizarán adicionalmente para formar hidroxifenilpropanonas de fórmula X, en que R_6 , R_7 y R_8 son como se definen bajo la fórmula IIA, según se describe, por ejemplo, en M. Kulka y H. Hibbert *J. Am. Chem. Soc.* 65, 1180 (1943) y en Prasun K. Pradhan et al. *Synthetic Commun.*, 35, 913-922, 2005. La reacción se lleva a cabo a temperaturas entre 40-100°C en un disolvente orgánico conveniente tal como metanol, etanol, terc.-butanol, trifluoroetanol o dioxano.

Derivados de O-alcoxi-oxima de fórmulas XII y VIII se pueden preparar mediante oximación de fenilpropanonas de fórmula X y VII con derivados de O-alkil-hidroxilamina de fórmula XI o una sal de los mismos.

- 15 Disolventes adecuados para llevar a cabo 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 oscilan ventajosamente entre -20°C y +120°C.
- 20 En general, las reacciones se pueden llevar a cabo a la temperatura ambiente. Bases adecuadas son, en particular, piridina, 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, como bases también se pueden utilizar bases inorgánicas tales como hidruros, p. ej. hidruro de sodio o hidruro de calcio, hidróxidos, p. ej. hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, carbonatos tales como carbonato de sodio y carbonato de potasio, o hidrógeno-carbonatos tales como hidrógeno-carbonato de potasio e hidrógeno-carbonato de sodio.

- Derivados de O-alcoxi-oxima de fórmula XII también se pueden preparar mediante reducción con borohidruro de sodio del derivado de éster de fórmula XXV en metanol. Derivados de éster de fórmula XXV se pueden preparar mediante alquilación de derivados de oxima de fórmula XXVI con un compuesto R_4 -Y, en que R_4 es como se define bajo la fórmula IIA e Y representa un grupo lábil tal como halógeno, mesilato o tosilato, en presencia de una base. Derivados de oxima de la fórmula XXVI se pueden obtener mediante nitrosación de derivados di-éster de fórmula XXVII con un nitrito de alquilo en presencia de alcoholato de sodio tal como se describe, por ejemplo, en Organic Process Research & Development 2007, 11, 1069-1075 o Bioorganic & Medicinal Chemistry 13 (2005) 2783-2789. La condensación de Knoevenagel de un compuesto carbonilo de fórmula (IV) con malonato de dialquilo, en que R_{11} es alquilo C_1 - C_6 , dio los compuestos de fórmula XXVIII. La hidrogenación del doble enlace del compuesto XXVIII dio los derivados di-éster de fórmula XXVII.

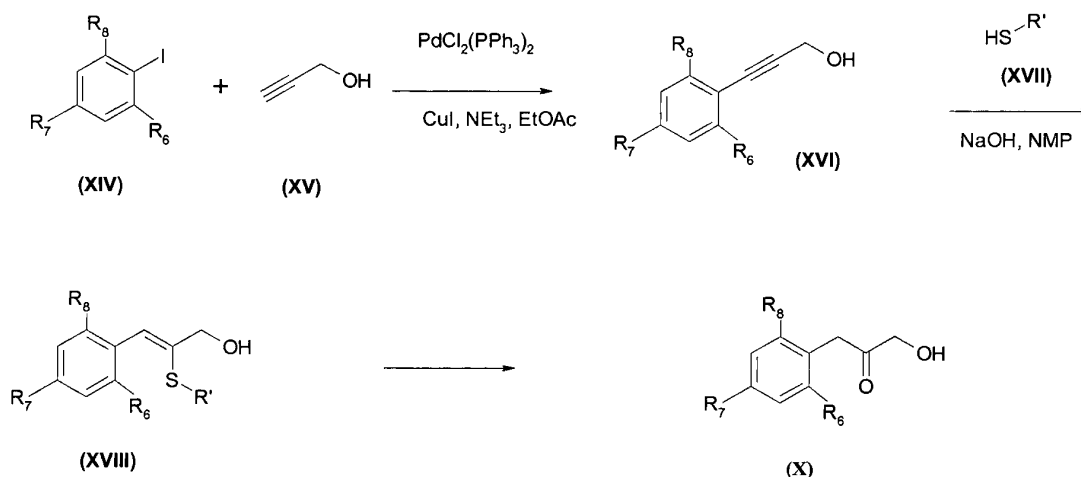
- 40 Alternativamente, derivados de oxima-éter de fórmula VIII también se pueden preparar mediante alquilación de derivados de oxima-éter de fórmula IX con un compuesto R_4 -Y, en que R_4 es como se define bajo la fórmula IIA e Y representa un grupo lábil tal como halógeno, mesilato o tosilato, en presencia de una base.

- Compuestos de alcohol de fórmula X, XII y XIII se pueden convertir en los correspondientes compuestos flúor de fórmula VII, VIII y IIA, mediante fluoración nucleofílica con trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST) y trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (Deoxofluor) tal como se describe, por ejemplo, en *Synthesis* 2002 Vol. 17, págs. 2561-2578. Fluoraciones de este tipo se realizaron lo más frecuentemente en disolventes anhidros tales como CH_2Cl_2 , $CHCl_3$, CCl_3F , hexano, isooctano y tolueno entre aproximadamente -50°C y aproximadamente 100°C.

- 50 O-alkilhidroxilaminas de fórmula XIII y IIA se pueden preparar mediante la reducción de derivados de O-alcoxi-oxima de fórmula XII y VIII. Por parte de los expertos en la técnica se apreciará que esta reducción se puede llevar a cabo con un cierto número de diferentes agentes reductores.

Hidroxifenilpropanonas de fórmula X, en que R_6 , R_7 y R_8 son como se definen bajo la fórmula IIA, se pueden preparar, alternativamente, tal como se describe en el esquema de reacción 2.

- 55 Esquema 2:



La reacción de Sonogashira de yoduro de arilo XIV con alcohol propargílico XV se puede realizar en un disolvente utilizando un catalizador, por ejemplo un catalizador de un metal de transición, un haluro de metal y una base. Catalizadores de metales de transición adecuados incluyen Cu, Ni, Co, Fe y sus complejos donantes, por ejemplo complejos de fosfina y diversas sales, hidróxidos, óxidos y derivados organometálicos de los mismos tales como los haluros, carboxilatos, triflatos, tetrafluoroboratos, hexafluorofosfatos, hexafluoroantimonatos o sulfatos y derivados de fosfina de los mismos, así como combinaciones de los anteriores. En algunas realizaciones, el catalizador es un catalizador de un metal de transición, por ejemplo un catalizador con contenido en paladio tal como Pd/C (con o sin PPh_3), $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, PdCl_2 , $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ y Pd_2dba_3 . En algunas realizaciones, el haluro de metal es un haluro de cobre, por ejemplo CuI . Bases adecuadas para la reacción de Sonogashira incluyen una amplia diversidad de bases orgánicas e inorgánicas que incluyen, pero no se limitan a trialkilaminas tales como trietilamina, bases aromáticas tales como imidazol, N-metilimidazol, piridina, 2,6-lutidina, 2,4,6-colidina y di-terc.-butilpiridinas, 4-(dimetilamino)piridina (DMAP), DBU, DBN, DABCO, N-alkilmorfolinas, piperidinas, guanidinas y anilinas sustituidas, quinolina y quinolinas sustituidas, pirrolidinas y piperidinas sustituidas y no sustituidas, hidruros, hidróxidos, alcóxidos, t-butóxidos, óxidos, carbonatos de metales, y similares. En algunas realizaciones, la base es una trialkilamina, por ejemplo trietilamina. La reacción de Sonogashira se puede realizar en un amplio intervalo de temperaturas, por ejemplo de aproximadamente -20°C hasta aproximadamente 250°C . Se puede emplear una amplia diversidad de disolventes para la reacción, tal como resultará evidente para los expertos en la técnica. Por ejemplo, disolventes adecuados incluyen agua; alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, butanoles y alcoxietanoles, ésteres tales como acetato de etilo, IPAC y BuOAc; hidrocarburos tales como tolueno o xilenos; hidrocarburos clorados tales como diclorometano, dicloroetano, cloroformo y clorobenceno; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo y benzonitrilo; cetonas tales como acetona, MEK, MIBK y ciclohexanona; éteres tales como dietil-éter; MTBE, THF, DME y DEM; otros disolventes apróticos polares tales como formamida, DMF, DMA, NMP, DMPU, DMSO y sulfolano o mezclas de los mismos.

Un compuesto de fórmula XVI se hace reaccionar con un tiol de fórmula XVII, en que R' representa un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{16}$, en un disolvente en presencia de una base para proporcionar un tiopropenol de fórmula XVIII. Bases adecuadas para la reacción del compuesto XVI con un tiol incluyen una amplia diversidad de bases orgánicas e inorgánicas, que incluyen, pero no se limitan a trialkilaminas tal como trietilamina, bases aromáticas tales como imidazol, N-metilimidazol, piridina, 2,6-lutidina, 2,4,6-colidina y di-terc.-butilpiridinas, DMAP, DBU, DBN, DABCO, N-alkilmorfolinas, piperidinas, guanidinas y anilinas sustituidas, quinolina y quinolinas sustituidas, pirrolidinas y piperidinas sustituidas y no sustituidas, hidruros, hidróxidos, alcóxidos, t-butóxidos, óxidos, carbonatos de metales, y similares. En algunas realizaciones, la base es un hidróxido de metal, por ejemplo hidróxido de sodio.

Disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a agua; alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, butanoles y alcoxietanoles; ésteres tales como EtOAc, IPAc y BuOAc; hidrocarburos tales como tolueno o xilenos; hidrocarburos clorados tales como diclorometano, dicloroetano, cloroformo, clorobenceno y ortodichlorobenceno; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo, benzonitrilo y tolunitrilo; cetonas tales como acetona, MEK, MIBK y ciclohexanona; éteres tales como dietil-éter, MTBE, THF, DME y DEM; otros disolventes apróticos polares tales como formamida, DMF, DMA, NMP, DMPU, DMSO y sulfolano o mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, el disolvente es un disolvente orgánico con contenido en nitrógeno tal como N-metil-pirrolidinona.

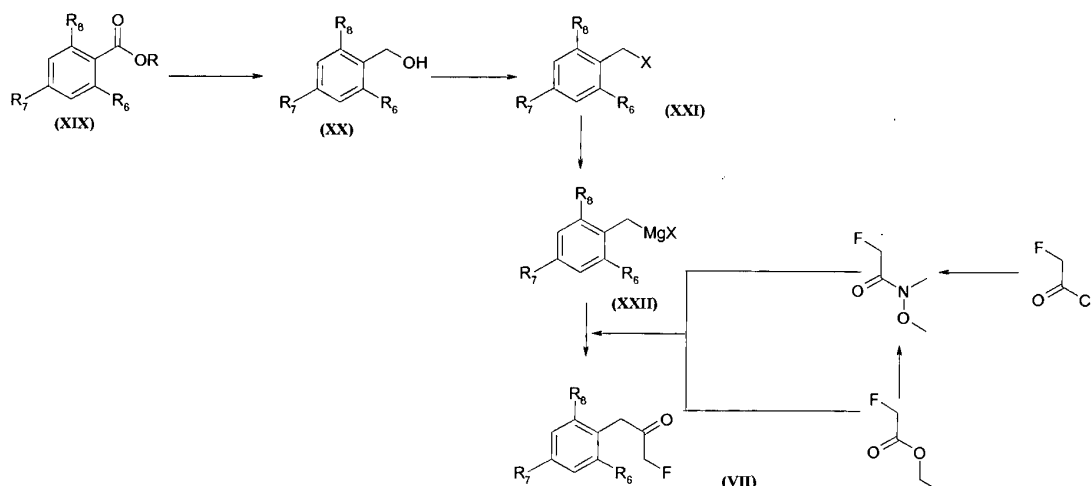
La reacción del compuesto de fórmula XVI con un tiol de fórmula XVII se puede realizar en un amplio intervalo de temperaturas, por ejemplo de aproximadamente -20°C hasta aproximadamente 250°C. La misma reacción se puede realizar bajo condiciones de microondas.

- 5 Hidroxifenilpropanonas de fórmula X, en que R₆, R₇ y R₈ son como se definen bajo la fórmula IIA, se pueden preparar mediante hidrólisis de tiopropenoles de fórmula XVIII.

La hidrólisis del compuesto de fórmula XVIII se puede realizar en un medio de carácter ácido. Ácidos adecuados incluyen, pero no se limitan a ácidos próticos tales como HCl, HBr, HI, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácidos carboxílicos tales como ácido acético y ácido trifluoroacético. Disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a agua; alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, butanoles y alcoxietanoles; ésteres tales como EtOAc, IPAc y BuOAc; disolventes apróticos polares tales como formamida, DMF, DMA, NMP, DMPU, DMSO y sulfolano o mezclas de los mismos. La hidrólisis del compuesto de fórmula XVIII se puede realizar en un amplio intervalo de temperaturas, por ejemplo de aproximadamente 0°C hasta aproximadamente 200°C. La reacción se puede realizar bajo condiciones de microondas.

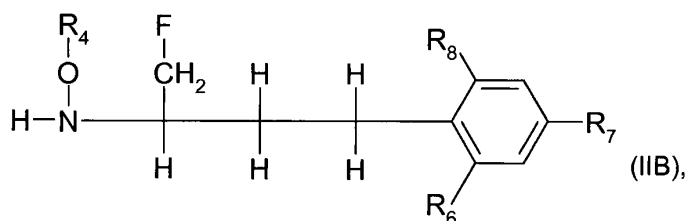
Fluorofenilpropanonas de fórmula VII, en que R₆, R₇ y R₈ son como se definen bajo la fórmula IIA, se pueden preparar alternativamente según se describe en el esquema de reacción 3.

20 Esquema 3:



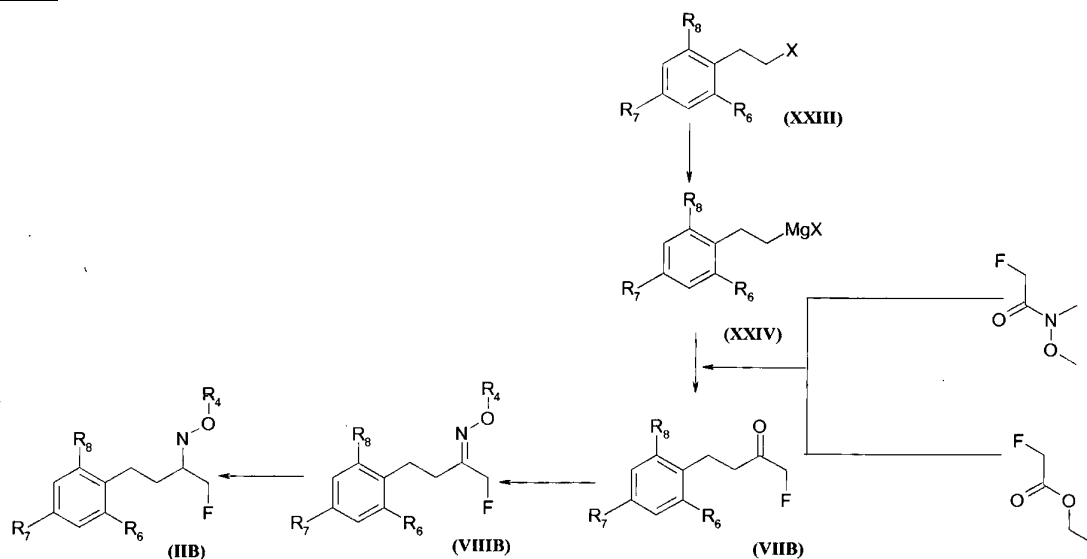
Derivados de haluro de bencilo de fórmula XXI, en que R₆, R₇ y R₈ son como se definen bajo la fórmula IIA y X representa un halógeno tal como cloro, bromo o yodo se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos en la técnica mediante reducción de derivados de ácido de fórmula XIX en un derivado de alcohol de la fórmula XX, seguido la transformación en un derivado bencilico activado de fórmula XXI que se puede transformar adicionalmente en un reactivo de Grignard XXII. La adición de éster fluoroacético o de la N-metil-N-metoxifluoroacetamida apropiada, preparada por métodos convencionales a partir del ácido, éster o anhídrido fluoroacético correspondiente y N,O-dimetilhidroxilamina dieron la b-fluorocetona VII.

30 Compuestos intermedios de la fórmula IIB



en donde R₄, R₆, R₇ y R₈ son como se definen bajo la fórmula I, se pueden preparar según se define en el esquema de reacción 4.

Esquema 4:



5 Derivados del reactivo de Grignard de fórmula XXIV, en que R₆, R₇ y R₈ son como se definen bajo la fórmula IIA y X representa un halógeno tal como cloro, bromo o yodo, se pueden preparar a partir de derivados de 2-haloetilbenceno de fórmula XXIII y magnesio de acuerdo con métodos conocidos en la técnica.

10 La adición gota a gota de éster monofluoroacetato de etilo o la N-metil-N-metoxifluoroacetamida apropiada, preparada por métodos convencionales a partir del correspondiente ácido, éster o anhídrido fluoroacético y N,O-dimetilhidroxilamina para dar una disolución de los derivados de reactivo de Grignard de fórmula XXIV según se describe en *Journal of Fluorine Chemistry*, 35 (1987) 477-488 proporciona el derivado de b-fluorocetona VIIIB. La oximación adicional dio el correspondiente derivado de oxima VIII B, seguido de la reducción para dar las O-alkilhidroxilaminas de fórmula IIB.

15 Los compuestos I y, en caso apropiado, los tautómeros del mismo también se pueden obtener, si es apropiado, en forma de hidratos y/o pueden incluir otros disolventes, por ejemplo aquellos que pueden haber sido utilizados para la cristalización de compuestos que están presentes en forma sólida.

20 Se ha encontrado ahora que los compuestos de fórmula I de acuerdo con la invención tienen, para fines prácticos, un espectro muy ventajoso de actividades para proteger plantas útiles frente a enfermedades que son provocadas por microorganismos fitopatógenos tales como hongos, bacterias o virus.

25 La invención se refiere a un método para controlar o prevenir la infestación de plantas útiles por parte de microorganismos fitopatógenos, en el que un compuesto de fórmula I se aplica en calidad de ingrediente activo a las plantas, a partes de las mismas o al lugar de las mismas. Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la invención se distinguen por una excelente actividad a bajas tasas de aplicación, al ser bien toleradas por parte de las plantas y al ser seguras para el medio ambiente. Tienen propiedades curativas, preventivas y sistémicas muy útiles y se utilizan para proteger a numerosas plantas útiles. Los compuestos de fórmula I se pueden utilizar para inhibir o destruir las enfermedades que se producen en plantas o partes de plantas (frutos, flores, hojas, tallos, tubérculos, raíces) de diferentes cultivos de plantas útiles, mientras que al mismo tiempo protegen también aquellas partes de las plantas que crecen más tarde, p. ej. frente a microorganismos fitopatógenos.

35 También es posible utilizar compuestos de fórmula I como agentes de abono para el tratamiento del material de propagación de la planta, en particular de semillas (frutos, tubérculos, granos) y esquejes de la planta (p. ej. arroz), para la protección frente a infecciones por hongos, así como frente a hongos fitopatógenos que aparecen en el suelo.

40 Además de ello, los compuestos de fórmula I, de acuerdo con la invención se pueden utilizar para controlar hongos en zonas relacionadas, por ejemplo en la protección de materiales técnicos, incluida madera y productos técnicos relacionados con la madera, en el almacenamiento de alimentos o en la gestión higiénica.

Los compuestos de fórmula I, son por ejemplo, eficaces contra los hongos fitopatógenos de las siguientes clases:

hongos imperfectos (p. ej. Botrytis, Pyricularia, Helminthosporium, Fusarium, Septoria, Cercospora y Alternaria) y basidiomicetos (p. ej. Rhizoctonia, Hemileia, Puccinia). Adicionalmente, también son eficaces contra las clases de ascomicetos (p. ej. Venturia y Erysiphe, Podosphaera, Monilinia, Uncinula) y las clases de oomicetos (p. ej. Phytophthora, Pythium, Plasmopara). Además de ello, los nuevos compuestos de fórmula I son eficaces contra bacterias y virus fitopatógenos (p. ej. contra Xanthomonas spp, Pseudomonas spp, Erwinia amylovora, así como contra el virus del mosaico del tabaco). Se ha observado una buena actividad contra Septoria tritici.

Dentro del alcance de la invención, plantas útiles a ser protegidas comprenden típicamente las siguientes especies de plantas: cereales (trigo, cebada, centeno, avena, arroz, maíz, sorgo y especies relacionadas); remolacha (remolacha azucarera y remolacha forrajera); frutos con hueso, drupas y blandos (manzanas, peras, ciruelas, melocotones, almendras, cerezas, fresas, frambuesas y arándanos); plantas leguminosas (judías, lentejas, guisantes, soja); plantas oleosas (colza, mostaza, amapola, olivas, girasoles, coco, plantas de aceite de ricino, habas de cacao, cacahuetes); plantas de pepino (calabazas, pepinos, melones); plantas fibrosas (algodón, lino, cáñamo, yute); frutos cítricos (naranjas, limones, pomelo, mandarinas); verduras (espinaca, lechuga, espárrago, coles, zanahorias, cebollas, tomates, patatas, pimientos); lauráceas (aguacate, canela, 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.

La expresión “plantas útiles” ha de entenderse que incluye también plantas útiles que han sido hechas tolerantes a herbicidas tales como bromoxinilo o clases de herbicidas (tales como, por ejemplo, inhibidores de HPPD, inhibidores de ALS, por ejemplo primisulfurona, prosulfurona y trifloxisulfurona, inhibidores de EPSPS (5-enol-pirovil-shikimato-3-fosfato-sintasa), inhibidores de GS (glutamina sintetasa) o inhibidores de PPO (protoporfirinogeno-oxidasa)) como resultado de métodos de cultivo convencionales o métodos de ingeniería genética. Un ejemplo de un cultivo que ha sido hecho tolerante a imidazolinonas, p. ej. imazamox, por métodos de cultivo convencionales (mutagénesis) es la colza de verano (Canola) Clearfield®. Ejemplos de cultivos que han sido hechos tolerantes a herbicidas o clases de herbicidas por métodos de ingeniería genética incluyen variedades de maíz resistentes a glifosato y glufosinato, comercialmente disponibles bajo los nombres comerciales RoundupReady®, Herculex I® y LibertyLink®.

La expresión “plantas útiles” ha de entenderse que incluye también plantas útiles que han sido transformadas de este modo mediante el uso de técnicas de ADN recombinante que son capaces de sintetizar una o más toxinas de acción selectiva tal como se conoce, por ejemplo, de bacterias productoras de toxinas, especialmente las del género Bacillus.

Ejemplos de plantas de este tipo 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 toxina 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) para conseguir tolerancia al herbicida glufosinato amónico); 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 toxina CryIIA(b)); VIPCOT® (variedad de algodón que expresa una toxina VIP); NewLeaf® (variedad de patata que expresa una toxina CryIIIA); NatureGard® Agrisure® GT Advantage (rasgo tolerante a glifosato GA21), Agrisure® CB Advantage (rasgo del barrenador del maíz (CB – siglas inglesas) Bt11), Agrisure® RW (rasgo del gusano de la raíz del maíz) y Protecta®.

La expresión “plantas útiles” ha de entenderse que incluye también plantas útiles que han sido transformadas de esta manera mediante el uso de técnicas de ADN recombinante que son capaces de sintetizar sustancias antipatógenas que tienen una unión selectiva tal como, por ejemplo, las denominadas “proteínas relacionadas con patogénesis” (PRPs, véase, p. ej., el documento EP-A-0 392 225). Ejemplos de sustancias antipatógenas de este tipo y plantas transgénicas capaces de sintetizar estas sustancias antipatógenas se conocen, por ejemplo, de los documentos EP-A-0 392 225, WO 95/33818 y EP-A-0 353 191. Los métodos de producir plantas transgénicas de este tipo son generalmente conocidos por la persona experta en la técnica y se describen, por ejemplo, en las publicaciones arriba mencionadas.

El término “lugar” de una planta útil, tal como se utiliza en esta memoria, pretende abarcar el lugar en el que crecen las plantas útiles, en el que se siembran los materiales de propagación vegetal de las plantas útiles o el lugar en el que los materiales de propagación vegetal de las plantas útiles se colocarán en el suelo. Un ejemplo de un lugar de este tipo es un campo en el que crecen plantas de cultivo.

La expresión “material de propagación vegetal” ha de entenderse que designa partes generativas de la planta tales

como semillas, que pueden utilizarse para la multiplicación de esta última, y material vegetativo tales como esquejes o tubérculos, por ejemplo patatas. Se pueden mencionar, por ejemplo, semillas (en el sentido estricto), raíces, frutos, tubérculos, bulbos, rizomas y partes de plantas. También se pueden mencionar plantas germinadas y plantas jóvenes que han de ser trasplantadas después de la germinación o después del brote del terreno. Estas plantas jóvenes se pueden proteger antes del trasplante mediante un tratamiento total o parcial por inmersión. Preferiblemente, "material de propagación vegetal" se entiende que designa semillas.

Los compuestos de fórmula I se pueden utilizar en forma no modificada o, preferiblemente, junto con soportes y adyuvantes convencionalmente empleados en la técnica de la formulación.

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

Para este fin, compuestos de fórmula I y soportes inertes se formulan convencionalmente de una manera conocida para formar concentrados emulsionables, pastas revestibles, disoluciones directamente pulverizables o diluibles, emulsiones diluidas, polvos humectables, polvos solubles, polvos espolvoreables, granulados y también encapsulaciones, p. ej. en sustancias poliméricas. Al igual que con el tipo de las composiciones, los métodos de aplicación tales como pulverización, atomización, espolvoreo, dispersión, revestimiento o rociado, se eligen de acuerdo con los objetivos pretendidos y las circunstancias que prevalezcan. Las composiciones también pueden contener adyuvantes adicionales tales como estabilizantes, antiespumantes, reguladores de la viscosidad, aglutinantes o agentes de pegajosidad, así como fertilizantes, donantes de micronutrientes u otras formulaciones para obtener efectos especiales.

Soportes y adyuvantes adecuados pueden ser sólidos o líquidos y son sustancias útiles en la tecnología de la formulación, p. ej. sustancias minerales naturales o regeneradas, disolventes, dispersantes, agentes humectantes, agentes de pegajosidad, espesantes, aglutinantes o fertilizantes. Soportes de este tipo se describen, por ejemplo, en el documento WO 97/33890.

Los compuestos de fórmula I o composiciones que comprenden un compuesto de fórmula I en calidad de ingrediente activo y un soporte inerte se pueden aplicar al lugar de la planta o a la planta a tratar, de manera simultánea o en sucesión con compuestos adicionales. Estos compuestos adicionales pueden ser, p. ej., fertilizantes o donantes de micronutrientes u otros preparados que influyen en el crecimiento de las plantas. También pueden ser herbicidas selectivos, así como insecticidas, fungicidas, bactericidas, nematocidas, molusquicidas o mezclas de varios de estos preparados, si se desea junto con soportes, tensioactivos o adyuvantes fomentadores de la aplicación adicionales, eventualmente empleados en la técnica de la formulación.

Un método preferido de aplicar un compuesto de fórmula I o una composición que comprende un compuesto de fórmula I como ingrediente activo y un soporte inerte es la aplicación foliar. La frecuencia de aplicación y la tasa de aplicación dependerán del riesgo de infestación por parte del correspondiente patógeno. Sin embargo, los compuestos de fórmula I también pueden penetrar en la planta a través de las raíces en el suelo (acción sistémica) empapando el lugar de la planta con una formulación líquida, o aplicando los compuestos en forma sólida al suelo, p. ej. en forma granular (aplicación al suelo). En cultivos de arroz salvaje, granulados de este tipo se pueden aplicar al arroz inundado. Los compuestos de fórmula I también se pueden aplicar a semillas (revestimiento) impregnando las semillas o tubérculos con una formulación líquida del fungicida o revistiéndolos con una formulación sólida.

Una formulación, es decir, una composición que comprende el compuesto de fórmula I y, si se desea, un adyuvante sólido o líquido, se prepara de una manera conocida, típicamente mezclando de forma íntima y/o moliendo el compuesto con extendedores, por ejemplo disolventes, soportes sólidos y, opcionalmente, compuestos tensioactivos (surfactantes).

Las formulaciones agroquímicas contendrán habitualmente de 0,1 a 99% en peso, preferiblemente de 0,1 a 95% en peso del compuestos de fórmula I, 99,9 a 1% en peso, preferiblemente 99,8 a 5% en peso de un adyuvantes sólido o líquido, y de 0 a 25% en peso, preferiblemente de 0,1 a 25% en peso de un surfactante.

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

Tasas ventajosas de aplicación son normalmente de 5 g a 2 kg del ingrediente activo (i.a.) por 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 utiliza como agente para el empapamiento de las semillas, tasas convenientes de aplicación son de 10 mg a 1 g de sustancia activa por kg de semillas. La tasa de aplicación para la acción deseada se puede determinar mediante experimentos. Depende, por ejemplo, del tipo de acción, de la fase de desarrollo de la planta útil y de la aplicación (localización, tiempo, método de aplicación) y puede variar, debido a estos parámetros, dentro de amplios límites.

Dichos métodos pueden proporcionar una represión inesperadamente mejorada de las enfermedades en comparación con el uso de los compuestos de fórmula I en ausencia de glifosato. Dichos métodos pueden ser eficaces para potenciar el control de la enfermedad por parte de compuestos de fórmula I. Mientras que la mezcla de glifosato y al menos un compuesto de fórmula I puede aumentar el espectro de enfermedades controlado, al menos en parte, por el compuesto de fórmula I, un incremento en la actividad del compuesto de fórmula I sobre la especie de enfermedad que ya se sabe que es controlada en cierta medida por el compuesto de fórmula I, también puede ser el efecto observado.

Dichos métodos son particularmente eficaces contra los organismos fitopatógenos del reino de los hongos, filo *Basidiomycot*, clase *Uredinomycetes*, subclase *Urediniomycetidae* y del orden *Uredinales* (al que habitualmente se alude como royas). Especies de royas tienen un impacto particularmente amplio sobre la agricultura, incluidas las de la familia *Phakopsoraceae*, particularmente las del género *Phakopsora*, por ejemplo *Phakopsora pachyrhizi*, a la que también se alude como roya de la soja asiática, y las de la familia *Pucciniaceae*, particularmente las del género *Puccinia* tal como *Puccinia graminis*, también conocida como roya del tallo o roya negra, que es una enfermedad problemática en cultivos de cereales, y *Puccinia recondita*, también conocida como roya parda.

Una realización de dicho método es un método para proteger cultivos de plantas útiles frente al ataque por parte de un organismo fitopatógeno y/o para el tratamiento de cultivos de plantas útiles infestadas por un organismo fitopatógeno, comprendiendo dicho método aplicar simultáneamente glifosato, incluidas sales o ésteres del mismo, y al menos un compuesto de fórmula I que tiene actividad contra el organismo fitopatógeno a al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en la planta, una parte de la planta o el lugar de la planta.

Los compuestos de la fórmula (I), o una sal farmacéutica de los mismos, arriba descritos, también pueden tener un espectro ventajoso de actividades para el tratamiento y/o la prevención de una 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 tiene una infección microbiana con el fin de reducir o ralentizar o detener el aumento o la propagación de la infección, o para reducir la infección o para curar la infección. "Prevención" significa el uso en un animal que no tiene signos aparentes de infección microbiana con el fin de evitar cualquier infección futura, o para reducir o ralentizar el aumento o la propagación de cualquier infección futura. De acuerdo con 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 prevención de una 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. De acuerdo con la presente invención, se proporciona también una composición farmacéutica que comprende, en calidad de un ingrediente activo, un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un diluyente o soporte farmacéuticamente aceptable. Esta composición se puede utilizar para el tratamiento y/o la prevención de una infección antimicrobiana en un animal. Esta composición farmacéutica puede estar en una forma adecuada para la administración por vía oral tal como un comprimido, pastillas, cápsulas duras, suspensiones acuosas, suspensiones oleosas, emulsiones, polvos dispersables, gránulos dispersables, jarabes y elixires. Alternativamente, esta composición farmacéutica puede estar en una forma adecuada para la aplicación por vía tópica tal como un spray, una crema o loción. Alternativamente, esta composición farmacéutica puede estar en una forma adecuada para la administración por vía parenteral, por ejemplo inyección. Alternativamente, esta composición farmacéutica puede estar en una forma inhalable tal como un spray de aerosol.

Los compuestos de fórmula (I) pueden ser eficaces contra diversas especies microbianas capaces de provocar una infección microbiana en un animal. Ejemplos de especies microbianas de este tipo son las que provocan aspergilosis tales como *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans* y *A. niger*; las que provocan blastomicosis tal como *Blastomyces dermatitidis*; las que provocan candidiasis tales como *Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* y *C. lusitanae*; las que provocan coccidioidomicosis tal como *Coccidioides immitis*; las que provocan criptococosis tal como *Cryptococcus neoformans*; las que provocan histoplasmosis tal como *Histoplasma capsulatum* y las que provocan zigomicosis tales como *Absidia corymbifera*, *Rhizomucor pusillus* y *Rhizopus arrhizus*. Ejemplos adicionales son *Fusarium* Spp tal como *Fusarium oxysporum* y *Fusarium solani* y *Scedosporium* Spp tal como *Scedosporium apiospermum* y *Scedosporium prolificans*. Todavía

ejemplos adicionales son *Microsporum* Spp, *Trichophyton* Spp, *Epidermophyton* Spp, *Mucor* Spp, *Sporothrix* Spp, *Phialophora* Spp, *Cladosporium* Spp, *Petriellidium* spp, *Paracoccidioides* Spp e *Histoplasma* Spp.

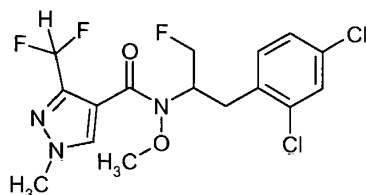
Los siguientes Ejemplos ilustran la invención arriba descrita con mayor detalle.

5

Ejemplos de preparación:

Ejemplo P1: Preparación de [2-(2,4-cloro-fenil)-1-fluorometil-etil]-metoxi-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (compuesto 1.003):

10



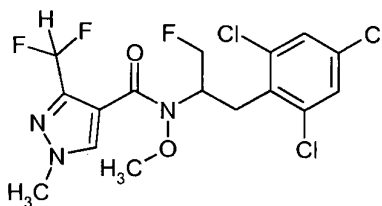
A una disolución agitada de N-[2-(2,4-diclorofenil)-1-fluorometil-etil]-O-metilhidroxilamina (0,21 g; 0,82 mmol), preparada según se describe en el ejemplo P7c y trietilamina (0,13 ml; 0,90 mmol) en diclorometano (1,9 ml) bajo nitrógeno a 15°C se añadió gota a gota cloruro de 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carbonilo (0,16 g; 0,82 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 24°C durante 16 h bajo nitrógeno. La mezcla se vertió en agua y se extrajo tres veces con diclorometano. Los componentes orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de sodio y el disolvente se separó en vacío. El producto bruto se sometió a cromatografía de resolución instantánea (eluyente: c-hexano/acetato de etilo 90:10 a 10:90) para proporcionar 0,22 g (64 % del teórico) de [2-(2,4-dicloro-fenil)-1-fluorometil-etil]-metoxi-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico en forma de un aceite amarillo.

¹H RMN (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 3,02 – 3,31 (m, 2 H), 3,59 (s, 3 H), 3,96 (s, 3 H), 4,50 – 4,90 (m, 2 H), 4,75 – 4,87 (m, 1 H), 7,13 (t, J=55,0 Hz, 1 H), 7,14 (dd, J=8,4, 2,2 Hz, 1 H), 7,21 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 7,37 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,73 (s br., 1 H)
MS [M+H]⁺ 410/412.

25

Ejemplo P2: Preparación de [1-fluorometil-2-(2,4,6-triclorofenil)-etil]-metoxi-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (compuesto 1.004):

30

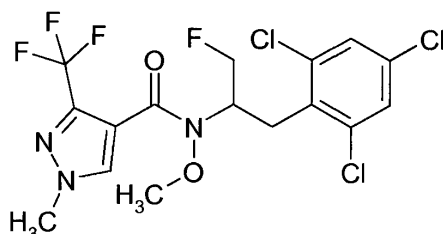


A una disolución agitada de N-[1-fluorometil-2-(2,4,6-triclorofenil)-etil]-O-metil-hidroxilamina (8,4 g; 29 mmol), preparada según se describe en el ejemplo P6f1 y trietilamina (5,0 ml; 35 mmol) en diclorometano (70 ml) bajo nitrógeno a 0°C se añadió gota a gota cloruro de 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carbonilo (6,0 g; 29 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 24°C durante 16 h bajo nitrógeno. La mezcla se lavó con hidróxido de sodio 1 M (40 ml) y ácido clorhídrico 1M (40 ml). Los componentes orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio. El disolvente se separó en vacío para proporcionar 13,6 g de un aceite pegajoso que se sometió a cromatografía de resolución instantánea (eluyente: c-hexano/acetato de etilo 90:10 a 70:30) para proporcionar 10,7 g (82 % del teórico) de [1-fluorometil-2-(2,4,6-triclorofenil)-etil]-metoxi-amida del 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico en forma de un sólido blanco (punto de fusión: 117 - 118°C).

¹H RMN (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 3,20 – 3,53 (m, 4 H), 3,68 (s, 3 H), 3,99 (s, 3 H), 4,43 – 5,00 (m, 4 H), 4,77 – 4,89 (m, 1 H), 7,17 (t, J=53,0 Hz, 1 H), 7,32 (s, 2 H), 7,85 (s, 1 H)
MS [M+H]⁺ 444/446/448.

45

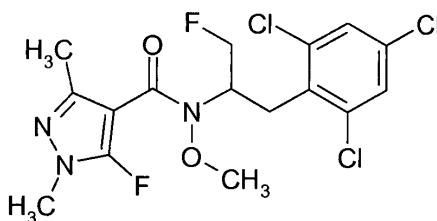
Ejemplo P3: Preparación de [1-fluorometil-2-(2,4,6-triclorofenil)-etil]-metoxi-amida del ácido 1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico (compuesto 3.004):



5 A una disolución agitada de N-[1-fluorometil-2-(2,4,6-triclorofenil)-etil]-O-metilhidroxilamina (0,20 g; 0,70 mmol), preparada según se describe en el ejemplo P6f2 y trietilamina (0,12 ml; 0,84 mmol) en diclorometano (1,6 ml) bajo nitrógeno a 4°C se añadió gota a gota cloruro de 1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbonilo (0,15 g; 0,70 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 24°C durante 3 h bajo nitrógeno. A la mezcla se añadió de nuevo trietilamina (0,19 ml; 1,4 mmol), seguido de cloruro de 1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbonilo (74 mg; 0,35 mmol). La mezcla se agitó a 24°C durante 18 h. La mezcla se lavó con hidróxido de sodio 1M (20 ml), ácido clorhídrico 1 M (20 ml) y salmuera (20 ml). Los componentes orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio. El disolvente se separó en vacío. El producto bruto se sometió a cromatografía de resolución instantánea (eluyente: c-hexano/acetato de etilo 90:10 a 50:50) para proporcionar 0,17 g (51 % del teórico) de [1-fluorometil-2-(2,4,6-triclorofenil)-etil]-metoxi-amida del ácido 1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico en forma de un sólido amarillo (punto de fusión: 131 - 133°C).

15 ¹H RMN (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 3,22 – 3,51 (m, 2 H), 3,63 (s br., 3 H), 3,98 (s, 3 H), 4,39 – 4,98 (m, 2 H), 4,72 – 4,85 (m, 1 H), 7,33 (s, 2 H), 7,75 (s br., 1 H)
MS [M+H]⁺ 462/464/466.

20 **Ejemplo P4:** Preparación de [1-fluorometil-2-(2,4,6-triclorofenil)-etil]-metoxi-amida del ácido 5-fluoro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico (compuesto 5.004):

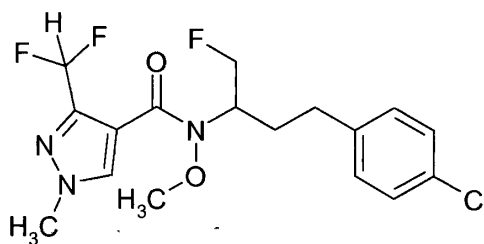


25 A una disolución agitada de N-[1-fluorometil-2-(2,4,6-tricloro-fenil)-etil]-O-metilhidroxilamina (0,20 g; 0,70 mmol), preparada según se describe en el ejemplo P6f2 en clorobenceno (3,8 ml) se añadió 2,6-lutidina (85 µl; 0,74 mmol) y fluoruro de 5-fluoro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carbonilo (0,11 g; 0,70 mmol). La disolución amarilla se agitó a reflujo (130°C) durante 22 horas. La disolución parda oscura se disolvió en diclorometano (20 ml), se lavó con disolución de hidróxido de sodio 1 M (20 ml), disolución de ácido clorhídrico 1 M (20 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida. El producto bruto se sometió a cromatografía de resolución instantánea (eluyente: c-hexano/acetato de etilo 9:1 a 7:3) para proporcionar 20 mg (7 % del teórico) de [1-fluorometil-2-(2,4,6-triclorofenil)-etil]-metoxi-amida del ácido 5-fluoro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico en forma de un aceite pardo.

35 ¹H RMN (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 2,25 (s, 3 H), 3,13 – 3,46 (m, 2 H), 3,67 (s, 3 H), 3,69 (s, 3 H), 4,38 – 4,97 (m, 3 H), 7,32 (s, 2 H)

MS [M+H]⁺ 426/428/430.

40 **Ejemplo P5:** Preparación de [3-(4-cloro-fenil)-1-fluorometil-propil]-metoxi-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (compuesto 2.002):



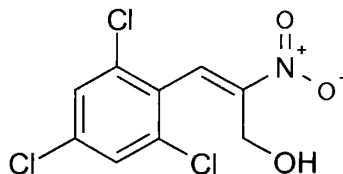
A una disolución agitada de N-[3-(4-clorofenil)-1-fluorometil-propil]-O-metil-hidroxilamina (60 mg; 0,26 mmol), preparada según se describe en el ejemplo P8c y trietilamina (0,05 ml; 0,31 mmol) en diclorometano (1 ml) bajo nitrógeno se añadió gota a gota cloruro de 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carbonilo (51 mg; 0,26 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 24°C durante 16 horas bajo nitrógeno. La mezcla se lavó con hidróxido de sodio 1 M (20 ml), ácido clorhídrico 1 M (20 ml) y salmuera (20 ml). Los componentes orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron bajo presión reducida. El producto bruto se sometió a cromatografía de resolución instantánea (eluyente: c-hexano/acetato de etilo 90:10 a 70:30) para proporcionar 67 mg (66 % del teórico) de [3-(4-cloro-fenil)-1-fluorometil-propil]-metoxi-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico en forma de un aceite transparente.

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,78 – 1,94 (m, 1 H), 2,11 – 2,28 (m, 1 H), 2,55 – 2,78 (m, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 3,99 (s, 3 H), 4,38 – 4,80 (m, 3 H), 7,10 (d, J=8,1 Hz, 2 H), 7,23 (t, J=52,0 Hz, 1 H), 7,23 (d, J=8,4 Hz, 2 H), 7,84 (s br., 1 H).

MS [M+H]⁺ 390/392.

Ejemplo P6: Preparación de N-[1-fluorometil-2-(2,4,6-triclorofenil)-etil]-O-metil-hidroxilamina:

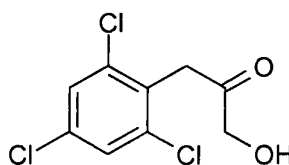
a) Preparación de 2-nitro-3-(2,4,6-tricloro-fenil)-prop-2-en-1-ol:



En un matraz de sulfonación, equipado con un agitador mecánico, un condensador, un embudo de goteo y un termómetro, bajo argón, se suspendió 2,4,6-triclorobenzaldehído (74,8 g; 357 mmol) en ácido acético glacial (500 ml). 2-nitroetanol (182 ml; 2,46 mol) se añadió gota a gota a 24°C, seguido de acetato de amonio (66,1 g; 875 mmol). La mezcla se agitó durante 2,5 horas a 90°C. La suspensión naranja se convirtió lentamente en una disolución parda oscura durante la reacción. La mayor parte del ácido acético se separó bajo presión reducida y el residuo se vertió en 1,6 l de hielo-agua para dar una emulsión roja-parda, la cual se extrajo con acetato de etilo (3 x 600 ml). Los componentes orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron bajo presión reducida para dar el producto bruto en forma de un aceite pardo oscuro (307 g), el cual se sometió a cromatografía de resolución instantánea (eluyente: c-hexano/acetato de etilo 9:1). Se obtuvieron 62 g (62 % del teórico) de 2-nitro-3-(2,4,6-tricloro-fenil)-prop-2-en-1-ol en forma de un aceite rojo-pardo.

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,43 (t, J=7,3 Hz, 1 H), 4,42 (d, J=7,3 Hz, 2 H), 7,45 (s, 2 H), 7,84 (s, 1 H).

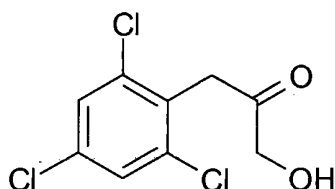
b) Preparación de 1-hidroxi-3-(2,4,6-tricloro-fenil)-propan-2-ona:



En un matraz de sulfonación, equipado con un agitador mecánico, un condensador, un embudo de goteo y un termómetro, bajo flujo de argón, se disolvió 2-nitro-3-(2,4,6-tricloro-fenil)-prop-2-en-1-ol (62 g; 220 mmol) a 23°C en metanol (600 ml) para dar una disolución roja oscura. Se añadió gota a gota agua (250 ml) (apareció una suspensión fina) seguido de ácido clorhídrico, al 32% (125 ml; 1500 mmol) (durante 10 min) (la temperatura ascendió a 33°C) y finalmente polvo de hierro (28 g; 506 mmol) en porciones (la temperatura ascendió a 35°C). La mezcla de reacción se agitó a 73°C (reflujo) durante 4 h. Se separó metanol bajo presión reducida, y la disolución resultante se filtró a través de celite. Las aguas madres se vertieron en agua (400 ml) y salmuera (400 ml) que se extrajo cuatro veces con acetato de etilo (300 ml). Se obtuvieron componentes orgánicos rojos y componentes acuosos verdes. Los componentes orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (500 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron bajo presión reducida para dar el producto bruto en forma de un aceite rojo (66 g), el cual se sometió a cromatografía de resolución instantánea (eluyente: c-hexano/acetato de etilo 4:1). Se obtuvieron 35 g (63 % del teórico) de 1-hidroxi-3-(2,4,6-tricloro-fenil)-propan-2-ona en forma de un sólido gris (punto de fusión: 75 - 80°C).

^1H RMN (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 3,02 (s br., 1 H), 4,07 (s, 2 H), 4,39 (s, 2 H), 7,38 (s, 2 H)
MS [M-H]⁻ 251/253/255.

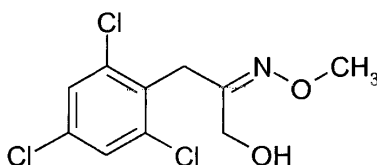
b2) Preparación de 1-hidroxi-3-(2,4,6-tricloro-fenil)-propan-2-ona:



A una emulsión de dodecilsulfanil-3-(2,4,6-tricloro-fenil)-prop-2-en-1-ol (0,82 g; 1,9 mmol), preparada según se describe en el ejemplo P6i en metanol (3 ml) se añadió gota a gota ácido sulfúrico al 30% (1,5 ml; 5,6 mmol). La temperatura ascendió de 23°C hasta 28°C. La mezcla se calentó a 60°C durante 5 h. Se añadió dioxano (2 ml) y la reacción se agitó a 60°C durante 18 h. La mezcla bifásica se transfirió a un vial de microondas sellado y se calentó a 80°C durante 10 min y a 100°C durante 10 min. La mezcla obtenida se vertió en agua y se extrajo una vez con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó tres veces con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El aceite bruto obtenido se sometió a cromatografía de resolución instantánea (eluyente: c-hexano/acetato de etilo 4:1). Se obtuvieron 80 mg (18 % del teórico) de 1-hidroxi-3-(2,4,6-triclorofenil)-propan-2-ona en forma de un sólido amarillo claro.

^1H RMN (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 3,02 (s br., 1 H), 4,07 (s, 2 H), 4,39 (s, 2 H), 7,38 (s, 2 H)
MS [M-H]⁻ 251/253/255.

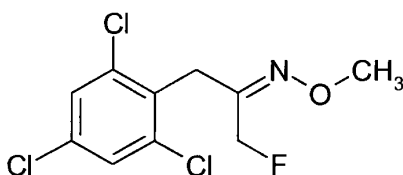
c) Preparación de 1-hidroxi-3-(2,4,6-tricloro-fenil)-propan-2-ona O-metil-oxima:



A una disolución agitada de 1-hidroxi-3-(2,4,6-tricloro-fenil)-propan-2-ona (30 g; 118 mmol) en metanol (240 ml) se añadió piridina (15 ml; 189 mmol), seguido de una adición en porciones de hidrocloreto de metoxiamina (15 g; 178 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 24°C durante 18 h bajo nitrógeno. Metanol se separó bajo presión reducida, el residuo se vertió en agua (300 ml) y se añadió ácido clorhídrico 1 N (100 ml). La disolución se extrajo con diclorometano (3 x 150 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua (300 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. El disolvente se separó en vacío para proporcionar 33 g (99 % del teórico) de 1-hidroxi-3-(2,4,6-tricloro-fenil)-propan-2-ona O-metil-oxima (isómeros E/Z 1:1) en forma de un aceite pardo.

^1H RMN (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 2,42 (s br., 2 H), 3,75 (s, 3 H), 3,90 (s, 2 H), 3,92 (s, 2 H), 3,95 (s, 3 H), 4,02 (s, 2 H), 4,37 (s, 2 H), 7,33 (s, 2 H), 7,35 (s, 2 H)
MS [M+H]⁺ 282/284/286.

d) Preparación de 1-fluoro-3-(2,4,6-tricloro-fenil)-propan-2-ona O-metil-oxima:



A una suspensión parda agitada de 1-hidroxi-3-(2,4,6-tricloro-fenil)-propan-2-ona O-metil-oxima (33 g; 117 mmol) en diclorometano (235 ml) a -20°C bajo nitrógeno se añadió gota a gota una disolución de trifluoruro de dietilaminoazufre (16 ml; 123 mmol) en diclorometano (62 ml). Durante la adición la temperatura se elevó hasta -10°C . La mezcla se convirtió en una disolución parda-naranja, la cual se dejó calentar a 20°C y se agitó durante 2 horas. La disolución orgánica se lavó con disolución saturada de hidrógeno-carbonato (200 ml), ácido clorhídrico 1 N (200 ml), salmuera (200 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se separó en vacío para proporcionar 37 g (110 % del teórico) de 1-fluoro-3-(2,4,6-tricloro-fenil)-propan-2-ona O-metil-oxima bruta (isómeros E/Z) en forma de un aceite pardo.

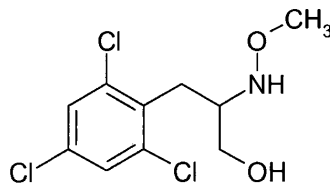
Isómero 1:

^1H RMN (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 3,92 (s, 3 H), 4,07 (d, $J=2,9$ Hz, 2 H), 4,66 (d, $J=47,3$ Hz, 2 H), 7,35 (s, 2 H)

Isómero 2:

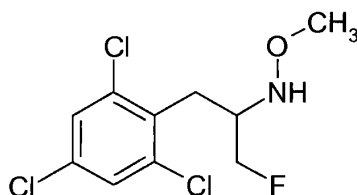
^1H RMN (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 3,70 (s, 3 H), 3,97 (s, 2 H), 5,28 (d, $J=47,3$ Hz, 2 H), 7,33 (s, 2 H)
MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 284/286/288.

e) Caracterización de 2-metoxiamino-3-(2,4,6-triclorofenil)-propan-1-ol:



^1H RMN (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 2,22 (s br., 1 H), 2,94 – 3,20 (m, 2 H), 3,36 (qd, $J=6,7, 4,2$ Hz, 1 H), 3,55 (s, 3 H), 3,63 – 3,71 (m, 2 H), 5,80 (s br., 1 H), 7,33 (s, 2 H)
MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 284/286/288.

f1) Preparación de N-[1-fluorometil-2-(2,4,6-triclorofenil)-etil]-O-metil-hidroxilamina (compuesto 7.004):

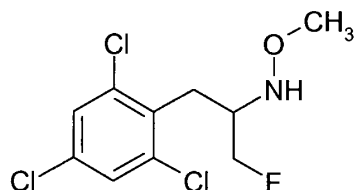


A una disolución agitada de 1-fluoro-3-(2,4,6-tricloro-fenil)-propan-2-ona, O-metil-oxima (33 g; 117 mmol) en ácido acético (240 ml) a 24°C se añadió cianoborohidruro de sodio (22 g; 361 mmol) en porciones (se observó un desprendimiento de gas y un aumento de la temperatura hasta 35°C). La disolución se agitó a 24°C durante 18 h. La mayor parte del ácido acético se separó en vacío. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con disolución acuosa de carácter básico (hielo-agua + disolución de NaOH al 32% pH = 14). La capa acuosa se extrajo tres veces con diclorometano. Los componentes orgánicos se reunieron, se lavaron una vez con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron. El producto bruto se sometió a cromatografía en columna (c-hexano/acetato de etilo 95:5) para proporcionar 19 g de una mezcla de N-[1-fluorometil-2-(2,4,6-triclorofenil)-etil]-O-metil-hidroxilamina y 1-fluoro-3-(2,4,6-tricloro-fenil)-propan-2-ona O-metil-oxima. El aceite obtenido (19 g) se disolvió en ácido acético (135 ml) a 24°C y se añadió en porciones cianoborohidruro de sodio (6,3 g; 100 mmol). La disolución se agitó a 24°C durante 18 h. La mayor parte del ácido acético se separó en vacío. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con disolución acuosa de carácter básico (hielo-agua + disolución de NaOH al 32% pH = 14). La capa acuosa se extrajo tres veces con diclorometano. Los componentes orgánicos se reunieron, se lavaron una vez con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron. El producto bruto se sometió a cromatografía en columna (c-hexano/acetato de etilo 95:5) para proporcionar 8,6 g (25 % del teórico) de N-[1-fluorometil-2-(2,4,6-triclorofenil)-etil]-O-metil-hidroxilamina en forma de un aceite amarillo.

^1H RMN (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 3,02 – 3,22 (m, 2 H), 3,44 – 3,52 (m, 1 H), 3,53 (s, 3 H), 4,48 (ddd, $J=47,0, 5,1, 2,2$ Hz, 2 H), 5,76 (s br., 1 H), 7,34 (s, 2 H)
MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 286/288/290.

5

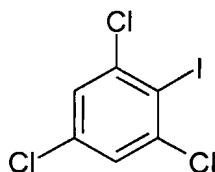
f2) Preparación de N-[1-fluorometil-2-(2,4,6-triclorofenil)-etil]-O-metil-hidroxilamina:



10 A una suspensión espesa agitada de 2-metoxiamino-3-(2,4,6-tricloro-fenil)-propan-1-ol (1,0 g; 3,5 mmol) en diclorometano (7,0 ml) a -16°C bajo nitrógeno se añadió gota a gota una disolución de trifluoruro de dietilaminoazufre (0,46 ml; 3,5 mmol) en diclorometano (2,0 ml). Durante la adición, la temperatura ascendió hasta -12°C . La mezcla se convirtió en una disolución parda-naranja, la cual se dejó calentar a 20°C y se agitó durante 2 h. La disolución orgánica se lavó con disolución saturada de hidrógeno-carbonato (desprendimiento de gas), ácido clorhídrico 1 N, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se separó en vacío. El material bruto se sometió a cromatografía de resolución instantánea (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 95:5) para proporcionar 0,43 g (43 % del teórico) de N-[1-fluorometil-2-(2,4,6-triclorofenil)-etil]-O-metil-hidroxilamina en forma de un aceite amarillo.

20 ^1H RMN (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 3,02 – 3,22 (m, 2 H), 3,44 – 3,52 (m, 1 H), 3,53 (s, 3 H), 4,48 (ddd, $J=47,0, 5,1, 2,2$ Hz, 2 H), 5,76 (s br., 1 H), 7,34 (s, 2 H)
MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 286/288/290.

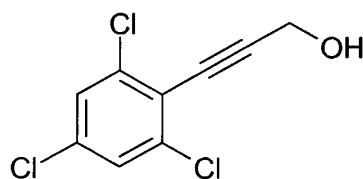
g) Preparación de 1,3,5-tricloro-2-yodo-benceno:



25 A una disolución de ácido paratoluen-sulfónico monohidrato (14,5 g; 76,4 mmol) en acetonitrilo (100 ml) se añadió la 2,4,6-tricloroanilina (5,0 g; 25,5 mmol). La suspensión blanca resultante se enfrió hasta $10-15^\circ\text{C}$, y a esto se añadió, gradualmente, una disolución de nitrito de sodio (3,5 g; 51,0 mmol) y yoduro de potasio (10,6 g; 63,6 mmol) en agua (15 ml), la suspensión se volvió parda oscura, espesa y se observó un desprendimiento de gas. La mezcla espesa se agitó durante 10 min a 10°C y luego se dejó que la temperatura aumentara hasta 20°C . La disolución obtenida se agitó durante 1 h. La disolución se vertió en agua, se añadió disolución de hidrógeno-carbonato de sodio 1 M (pH ajustado a 9-10) y se añadió una disolución 2 M de tiosulfato de sodio. La mezcla se extrajo tres veces con diclorometano. Los componentes orgánicos se reunieron, secaron sobre sulfato de sodio y el disolvente se separó en vacío para proporcionar una resina que se sometió a cromatografía de resolución instantánea (eluyente: c-hexano). Se obtuvieron 6,3 g (80% del teórico) de 1,3,5-tricloro-2-yodo-benceno en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 7,37 (s, 2 H)

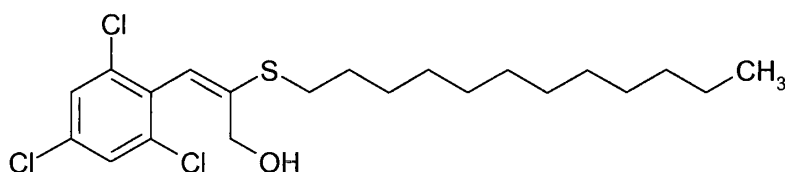
40 h) Preparación de 3-(2,4,6-tricloro-fenil)-prop-2-in-1-ol:



A un vial de microondas se añadieron alcohol propargílico (0,19 ml; 3,3 mmol), 1,3,5-tricloro-2-yodo-benceno (0,50 g; 1,6 mmol), N,N-dimetilformamida (6 ml), trietilamina (4 ml), cloruro de bis(trifenilfosfina) paladium(II) (0,11 g; 0,16 mmol) y yoduro de cobre (31 mg; 0,16 mmol). La mezcla se desgasificó bajo argón. La disolución naranja se calentó en el microondas a 120°C durante 25 min. La mezcla obtenida se vertió en salmuera y se extrajo tres veces con diclorometano. Los componentes orgánicos se reunieron, secaron sobre sulfato de sodio y evaporaron bajo presión reducida para proporcionar el producto bruto que se sometió a cromatografía de resolución instantánea (eluyente: c-hexano/acetato de etilo 8:2). Se obtuvieron 290 mg (75% del teórico) de 3-(2,4,6-tricloro-fenil)-prop-2-in-1-ol en forma de un sólido amarillo.

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,77 (t, J=6,2 Hz, 1 H), 4,60 (d, J=6,2 Hz, 2 H), 7,35 (s, 2 H)

i) Preparación de dodecilsulfanil-3-(2,4,6-tricloro-fenil)-prop-2-en-1-ol:

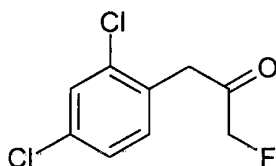


A una disolución de 3-(2,4,6-tricloro-fenil)-prop-2-in-1-ol (1,0 g; 4,2 mmol) en N-metil-2-pirrolidona (10 ml) y acetato de etilo (2 ml) a 2°C se añadió hidróxido de sodio (molido a la forma de un polvo) (0,19 g; 4,7 mmol). A 5°C se añadió gota a gota dodecanotiol (1,4 ml; 6,0 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a 22°C y se agitó durante 30 min. La mezcla se vertió en agua y se añadió acetato de etilo. La capa orgánica se lavó tres veces con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El aceite bruto obtenido se sometió a cromatografía de resolución instantánea (eluyente: c-hexano/acetato de etilo 99:1 a 80:20) para proporcionar 0,60 g (32% del teórico) de dodecilsulfanil-3-(2,4,6-tricloro-fenil)-prop-2-en-1-ol en forma de un aceite amarillo.

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,88 (t, J=6,6 Hz, 3 H), 1,15 – 1,32 (m, 18 H), 1,41 – 1,53 (m, 2 H), 1,92 (t, J=6,2 Hz, 1 H), 2,58 – 2,68 (m, 2 H), 4,41 (d, J=5,1 Hz, 2 H), 6,61 (s, 1 H), 7,35 (s, 2 H)

Ejemplo P7: Preparación de N-[2-(2,4-diclorofenil)-1-fluorometil-etil]-O-metil-hidroxilamina:

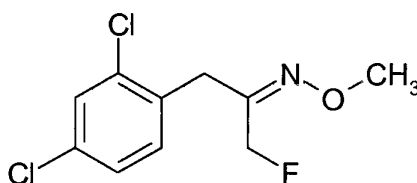
a) Preparación de 1-(2,4-dicloro-fenil)-3-fluoro-propan-2-ona:



A una disolución agitada de fluoroacetato de etilo (0,33 ml; 3,3 mmol) en dietil-éter seco (3,3 ml) bajo argón a -76°C se añadió gota a gota una disolución 0,25 M de cloruro de 2,4-diclorobencilmagnesio en dietil-éter (20 ml; 5 mmol). La suspensión se agitó a -60°C durante 5 h. La mezcla se vertió en disolución sat. de cloruro de amonio y se extrajo tres veces con dietil-éter. Los componentes orgánicos se reunieron, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron para formar una resina que se sometió a cromatografía de resolución instantánea (eluyente: c-hexano/acetato de etilo 99:1 a 70:30) para proporcionar 0,36 g (49% del teórico) de 1-(2,4-dicloro-fenil)-3-fluoro-propan-2-ona en forma de un sólido amarillo pálido (punto de fusión: 48 - 52°C).

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 3,99 (d, J=2,6 Hz, 2 H), 4,93 (d, J=47,3 Hz, 2 H), 7,16 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 7,25 (dd, J=8,1, 2,2 Hz, 1 H), 7,43 (d, J=2,2 Hz, 1 H)
MS [M-H]⁻ 219/221.

b) Preparación de 1-(2,4-dicloro-fenil)-3-fluoro-propan-2-ona O-metil-oxima:



45

5 A una disolución agitada de 1-(2,4-dicloro-fenil)-3-fluoro-propan-2-ona (0,34 g; 1,5 mmol) en metanol (3 ml) se añadió piridina (0,4 ml; 4,9 mmol), seguido de la adición en porciones de hidrocloreto de metoxiamina (0,41 g; 4,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 23°C. La mezcla se lavó con agua (5 ml), y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 5 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se separó en vacío para proporcionar 0,40 g (100 % del teórico) de 1-(2,4-dicloro-fenil)-3-fluoro-propan-2-ona O-metil-oxima bruta (isómeros E/Z) en forma de un aceite amarillo.

Isómero 1:

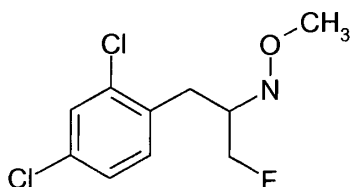
10 ^1H RMN (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 3,86 (s, 2 H), 3,94 (s, 3 H), 4,78 (d, $J=45,8$ Hz, 2 H), 7,13 – 7,22 (m, 2 H), 7,39 (s, 1 H)

Isómero 2:

^1H RMN (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 3,75 (d, $J=2,6$ Hz, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 5,20 (d, $J=47,3$ Hz, 2 H), 7,13 – 7,22 (m, 2 H), 7,40 (s, 1 H)

15 MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 250/252.

c) Preparación de N-[2-(2,4-diclorofenil)-1-fluorometil-etil]-O-metil-hidroxilamina (compuesto 7.003):



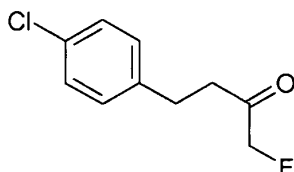
20 A una disolución agitada de 1-(2,4-dicloro-fenil)-3-fluoro-propan-2-ona O-metil-oxima (0,36 g; 1,4 mmol) en ácido acético (2,8 ml) se añadió en porciones cianoborohidruro de sodio al 95% (0,18 g; 2,8 mmol). La mezcla se agitó durante 18 horas a 23°C. La mayor parte del ácido acético se separó bajo presión reducida. El residuo se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Los componentes orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de sodio y el disolvente se separó en vacío. El producto bruto se sometió a cromatografía de resolución instantánea (eluyente: *c*-hexano/acetato de etilo 95:5) para proporcionar 0,27 g (75 % del teórico) de N-[2-(2,4-diclorofenil)-1-fluorometil-etil]-O-metil-hidroxilamina en forma de un aceite amarillo.

30 ^1H RMN (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 2,80 – 3,00 (m, 2 H), 3,30 – 3,45 (m, 1 H), 3,54 (s, 3 H), 4,30 – 4,60 (m, 2 H), 5,70 (s, 1 H), 7,18 – 7,25 (m, 2 H), 7,40 (s, 1 H)

MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 252/254.

Ejemplo P8: Preparación de N-[2-(2,4-diclorofenil)-1-fluorometil-etil]-O-metilhidroxilamina:

35 a) Preparación de 4-(4-cloro-fenil)-1-fluoro-butan-2-ona:



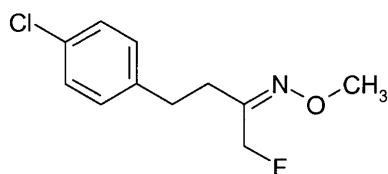
40 A una disolución agitada de fluoroacetato de etilo (0,59 ml; 6,0 mmol) en tetrahidrofurano (6 ml) bajo nitrógeno a -76°C se añadió gota a gota una disolución 0,5 M de bromuro de 4-clorofenilmagnesio en tetrahidrofurano (10 ml; 5,0 mmol). La suspensión obtenida se agitó a -50°C durante 5 h. La mezcla se vertió en disolución sat. de cloruro de amonio (20 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Los componentes orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron. El producto bruto obtenido se sometió a cromatografía de resolución instantánea (eluyente: *c*-hexano/acetato de etilo 95:5) para proporcionar 0,13 g (18 % del teórico) de 4-(4-cloro-fenil)-1-fluoro-butan-2-ona en forma de un aceite amarillo.

45 ^1H RMN (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 2,83 – 2,97 (m, 4 H), 4,77 (d, $J=47,7$ Hz, 2 H), 7,13 (d, $J=8,4$ Hz, 2 H), 7,26 (d, $J=8,4$ Hz, 2 H)

MS $[\text{M}-\text{H}]^-$ 199/201.

b) Preparación de 4-(4-cloro-fenil)-1-fluoro-butan-2-ona O-metil-oxima:

50



A una suspensión agitada de 4-(4-cloro-fenil)-1-fluoro-butan-2-ona (0,13 g; 0,62 mmol) en metanol (1,3 ml) se añadió piridina (80 μ l; 0,99 mmol), seguido de una adición en porciones de hidrocloreuro de metoxiamina (78 mg; 0,93 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 23°C. La mezcla se vertió en ácido clorhídrico 1 N (5 ml), se extrajo con diclorometano (3 x 3 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se separó en vacío para proporcionar 0,13 g (94 % del teórico) de 4-(4-cloro-fenil)-1-fluoro-butan-2-ona O-metil-oxima (mezcla de isómeros E/Z) en forma de un aceite amarillo.

10 Isómero 1:

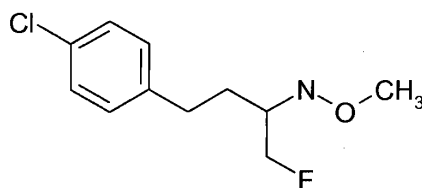
^1H RMN (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 2,63 – 2,73 (m, 2 H), 2,76 – 2,90 (m, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 4,75 (d, $J=47,0$ Hz, 2 H), 7,11 – 7,18 (m, 2 H), 7,23 – 7,28 (m, 2 H)

15 Isómero 2:

^1H RMN (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 2,56 – 2,64 (m, 2 H), 2,78 – 2,89 (m, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 5,22 (d, $J=48,0$ Hz, 2 H), 7,11 – 7,18 (m, 2 H), 7,23 – 7,28 (m, 2 H)

20 MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 230/232.

c) Preparación de N-[3-(4-clorofenil)-1-fluorometil-propil]-O-metil-hidroxilamina (compuesto 8.002):

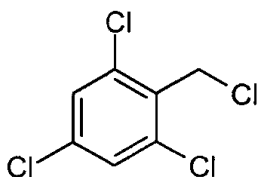


A una disolución agitada de 4-(4-cloro-fenil)-1-fluoro-butan-2-ona O-metil-oxima (mezcla de isómeros E/Z) (0,13 g; 0,58 mmol) en ácido acético (1,2 ml) se añadió en porciones cianoborohidruro de sodio al 95% (75 mg; 1,2 mmol). La mezcla se agitó durante 18 horas a 23°C. La mayor parte del ácido acético se separó bajo presión reducida. El residuo se vertió en disolución de hidróxido de sodio 1 M (5 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 2 ml). Los componentes orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de sodio y el disolvente se separó en vacío. El producto bruto se sometió a cromatografía de resolución instantánea (eluyente: c-hexano/acetato de etilo 95:5) para proporcionar 60 mg (45 % del teórico) de N-[3-(4-clorofenil)-1-fluorometil-propil]-O-metil-hidroxilamina en forma de un aceite amarillo.

^1H RMN (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 1,63 – 1,86 (m, 2 H), 2,64 – 2,81 (m, 2 H), 2,98 – 3,11 (m, 1 H), 3,55 (s, 3 H), 4,33 – 4,58 (m, 2 H), 5,69 (s br., 1 H), 7,13 (d, $J=8,1$ Hz, 2 H), 7,26 (d, $J=8,1$ Hz, 2 H)

MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 232/234.

40 **Ejemplo P9:** Preparación de 1,3,5-tricloro-2-clorometil-benceno:



A una disolución agitada de alcohol 2,4,6-triclorobencílico (10,0 g; 47,3 mmol) en cloroformo (100 ml), mantenida bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió lentamente cloruro de tionilo (6,07 ml; 85,1 mmol) a 0°C a lo largo de un periodo de 15 minutos, seguido de una cantidad catalítica de DMF. La mezcla se dejó agitar a la temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió bruscamente con 50 ml de agua; la capa acuosa se

extrajo con DCM (3 x 100 ml). La capa orgánica reunida se lavó con disolución de bicarbonato de sodio al 5% (2 x 50 ml), seguido de salmuera (50 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida. Se obtuvieron 10,9 g (100% del teórico) de 1,3,5-tricloro-2-clorometilbenceno en forma de un sólido blanco.

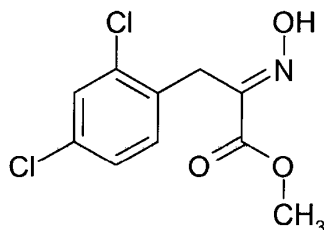
5

^1H RMN (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 7,37 (s, 2 H); 4,82 (s, 2 H)
MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 231/233.

Ejemplo P10: Preparación de 1-(2,4-dicloro-fenil)-3-hidroxi-propan-2-ona O-metil-oxima:

10

a) Preparación de éster metílico del ácido 3-(2,4-dicloro-fenil)-2-(hidroxiimino)-propiónico:



A una disolución agitada de éster dietílico del ácido 2-(2,4-dicloro-bencil)-malónico (6,4 g; 20 mmol) en metanol (30 ml) bajo argón a 23°C, se añadió gota a gota una disolución de metóxido de sodio 5,4 M en metanol (4,3 ml; 23 mmol), dando como resultado una pequeña reacción exotérmica (25°C). Después de la adición, la mezcla de reacción se enfrió hasta 10°C. Nitrito de isoamilo (3,2 ml; 22 mmol) se añadió gota a gota a la mezcla enfriada (la temperatura se mantuvo por debajo de 15°C). La mezcla se agitó durante 2 horas a 10°C y durante 1 h a 23°C. Ácido clorhídrico 2 N (10 ml) se añadió a la mezcla que se agitó a 23°C durante 30 min. La mezcla de reacción se vertió luego en salmuera (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los componentes orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron bajo presión reducida para dar el sólido bruto que se recrystalizó a 5°C en ciclohexano para proporcionar 2,5 g (48 % del teórico) de éster metílico del ácido 3-(2,4-diclorofenil)-2-(hidroxiimino)-propiónico en forma de un polvo blanco (punto de fusión: 97-100°C).

15

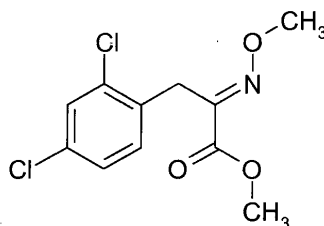
20

^1H RMN (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 3,84 (s, 3 H), 4,06 (s, 2 H), 7,08 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H), 7,16 (dd, $J=8,4, 1,8$ Hz, 1 H), 7,39 (d, $J=2,2$ Hz, 1 H), 9,21 (s br., 1 H)

25

MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 262/264.

b) Preparación de éster metílico del ácido 3-(2,4-dicloro-fenil)-2-(metoxiimino)-propiónico:



30

A una suspensión agitada de éster metílico del ácido 3-(2,4-dicloro-fenil)-2-(hidroxiimino)-propiónico (2,0 g; 7,6 mmol) y carbonato de potasio (3,2 g; 23 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (15 ml) bajo argón a 20°C, se añadió gota a gota yoduro de metilo (4,3 ml; 23 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas a 20°C. Se añadió agua (300 ml) a la mezcla que se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). Los componentes orgánicos reunidos se concentraron, el residuo se disolvió en 20 ml de diclorometano, se lavó dos veces con agua (150 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar 2,0 g (95 % del teórico) de éster metílico del ácido 3-(2,4-dicloro-fenil)-2-(metoxiimino)-propiónico (mezcla de isómeros *E/Z*) en forma de un aceite amarillo claro.

35

40 Isómero 1 (70 %):

^1H RMN (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 3,85 (s, 3 H), 3,99 (s, 2 H), 4,07 (s, 3 H), 7,01 (d, $J=8,4$ Hz, 1 H), 7,13 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 7,37 (d, $J=2,2$ Hz, 1 H)

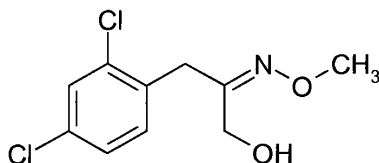
45 Isómero 2 (30 %):

^1H RMN (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 3,81 (s, 3 H), 4,11 (s, 2 H), 4,22 (s, 3 H), 7,10 (d, $J=8,4$ Hz, 1 H), 7,15 (d, $J=2,2$ Hz, 1 H), 7,36 (d, $J=2,2$ Hz, 1 H)

MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 276/278.

5

c) Preparación de 1-(2,4-dicloro-fenil)-3-hidroxi-propan-2-ona O-metil-oxima:



10

A una disolución agitada de éster metílico del ácido 3-(2,4-dicloro-fenil)-2-(metoxiimino)-propiónico (isómeros E/Z) (0,25 g; 0,90 mmol) en dietil-éter (4,0 ml) bajo argón a 0°C, se añadió en porciones borohidruro de sodio (0,14 g; 3,6 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas a 0°C y se dejó calentar a 20°C durante 16 h. La mezcla se vertió cuidadosamente en ácido clorhídrico 2 N (6 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Los componentes orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron bajo presión reducida. El aceite bruto se sometió a cromatografía de resolución instantánea (eluyente: *c*-hexano/acetato de etilo 7:3) para proporcionar 65 mg (30% del teórico) de 1-(2,4-dicloro-fenil)-3-hidroxi-propan-2-ona O-metil-oxima (mezcla de isómeros E/Z) en forma de un aceite transparente pegajoso.

15

Isómero 1 (50 %):

^1H RMN (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 2,56 (s br., 1 H), 3,77 (s, 2 H), 3,92 (s, 3 H), 4,09 (s, 2 H), 7,17 (s, 1 H), 7,18 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 7,38 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H)

20

Isómero 2 (50 %):

^1H RMN (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 2,40 (s br., 1 H), 3,70 (s, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 4,29 (s br., 2 H), 7,21 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 7,39 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H)

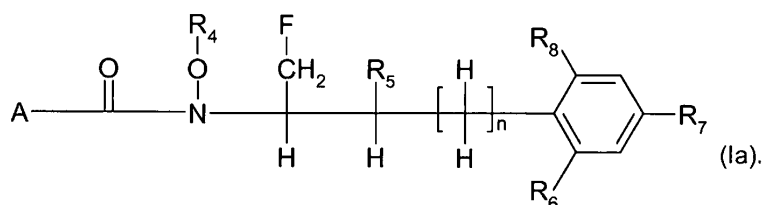
25

MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 248/250.

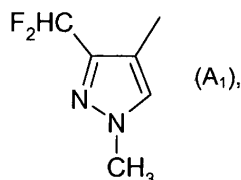
Tablas 1 a 6: Compuestos de fórmula Ia:

30

La invención se ilustró adicionalmente por los compuestos individuales preferidos de fórmula (Ia) listados más adelante en las Tablas 1 a 6. En la Tabla 9 se dan datos caracterizantes.

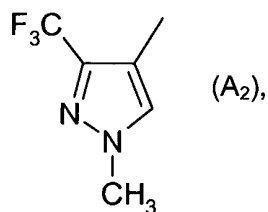
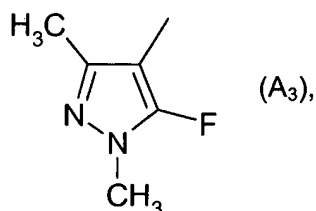


En los compuestos de fórmula Ia, A se selecciona de los grupos que consisten en A₁,



35

A₂

y A₃

y n es 0 ó 1.

5 Cada una de las Tablas 1 a 6 que siguen a continuación de la Tabla Y que figura más adelante comprende 30 compuestos de la fórmula (Ia), en que R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ tienen los valores dados en la Tabla Y y A tiene el valor dado en las Tablas 1 a 6 relevantes y n tiene el valor dado en las Tablas 1 a 6 relevantes. Así, la Tabla 1 corresponde a la Tabla Y cuando Y es 1 y A tiene el valor dado bajo el encabezamiento de la Tabla 1, la Tabla 2

10 corresponde a la Tabla Y cuando Y es 2 y A tiene el valor indicado bajo el encabezamiento de la Tabla 2, y así para las Tablas 3 a 6.

En las Tablas 1 a 6 que figuran a continuación, "Me" significa metilo, "Et" significa etilo y "t-Bu" significa butilo terciario.

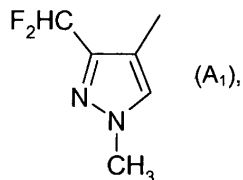
15

Tabla Y:

Comp. N°	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈
Y.001	Me	H	Cl	H	H
Y.002	Me	H	H	Cl	H
Y.003	Me	H	Cl	Cl	H
Y.004	Me	H	Cl	Cl	Cl
Y.005	Me	H	Cl	Br	Cl
Y.006	Me	H	Cl	I	Cl
Y.007	Me	H	Cl	Me	Cl
Y.008	Me	H	Cl	CF ₃	Cl
Y.009	Me	H	Cl	C≡CH	Cl
Y.010	Me	H	Cl	t-Bu	Cl
Y.011	Me	H	H	4-Cl-fenilo	H
Y.012	Me	H	Cl	4-Cl-fenilo	H
Y.013	Me	H	Cl	4-Cl-fenilo	Cl
Y.014	Me	H	H	4-Cl-fenoxi	H
Y.015	Me	H	Cl	4-Cl-fenoxi	H
Y.016	Me	H	Cl	4-Cl-fenoxi	Cl
Y.017	Me	H	Me	Cl	H
Y.018	Me	H	Me	Cl	Cl
Y.019	Me	H	Me	Me	Cl
Y.020	Me	H	Me	Me	Me
Y.021	Me	H	Me	t-Bu	Me
Y.022	Me	H	Br	Br	H
Y.023	Me	H	Br	Br	Br
Y.024	H	H	Cl	Cl	Cl
Y.025	H	Me	Cl	Cl	Cl
Y.026	H	H	Cl	Br	Cl
Y.027	H	Me	Cl	Br	Cl
Y.028	Et	H	Cl	Cl	Cl

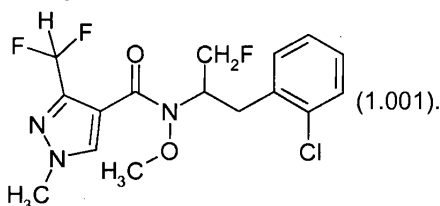
Y.029	Me	Me	Cl	Cl	H
Y.030	Me	Me	Cl	Cl	Cl

La Tabla 1 proporciona 30 compuestos de fórmula (Ia), en donde A es A₁

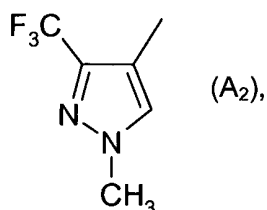


n es 0, y R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ son como se definen en la Tabla Y.

5 Por ejemplo, el compuesto 1.001 tiene la siguiente estructura:



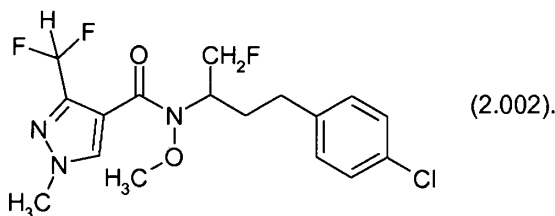
La Tabla 2 proporciona 30 compuestos de fórmula (Ia), en donde A es A₁



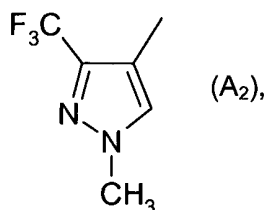
n es 1 y R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ son como se definen en la Tabla Y.

10

Por ejemplo, el compuesto 2.002 tiene la siguiente estructura:

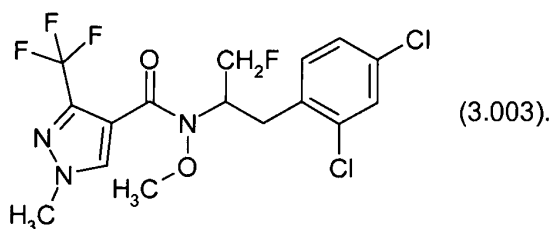


La Tabla 3 proporciona 30 compuestos de fórmula (Ia), en donde A es A₂

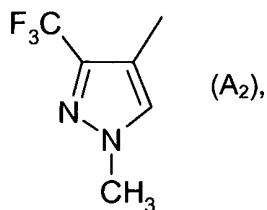


15 n es 0 y R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ son como se definen en la Tabla Y.

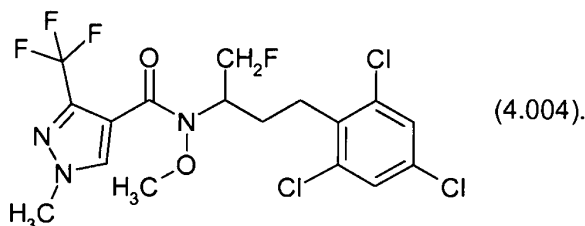
Por ejemplo, el compuesto 3.003 tiene la siguiente estructura:



La Tabla 4 proporciona 30 compuestos de fórmula (Ia), en donde A es A₂

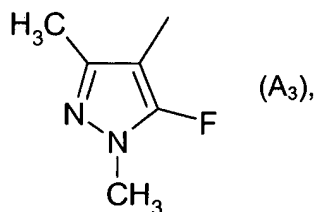


n es 1 y R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ son como se definen en la Tabla Y. Por ejemplo, el compuesto 4.004 tiene la siguiente estructura:

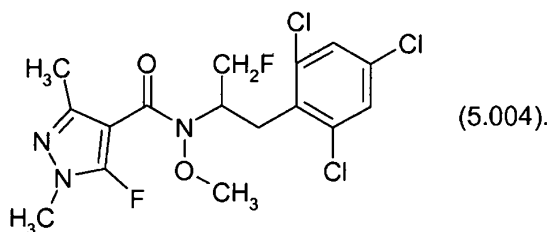


5

La Tabla 5 proporciona 30 compuestos de fórmula (Ia), en donde A es A₃

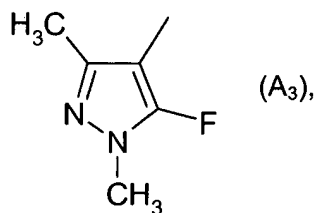


n es 0 y R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ son como se definen en la Tabla Y. Por ejemplo, el compuesto 5.004 tiene la siguiente estructura:

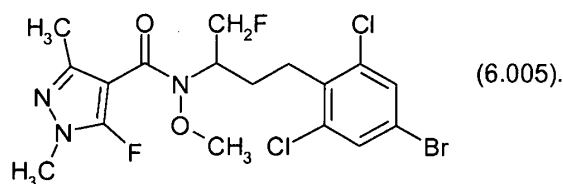


10

La Tabla 6 proporciona 30 compuestos de fórmula (Ia), en donde A es A₃



15 n es 1 y R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ son como se definen en la Tabla Y. Por ejemplo, el compuesto 6.005 tiene la siguiente estructura:

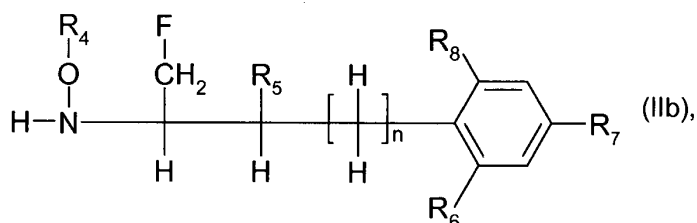


Tablas 7 y 8:

20 Cada una de las Tablas 7 a 8 que siguen a la Tabla Y anterior comprende 30 compuestos de la fórmula (IIb), en

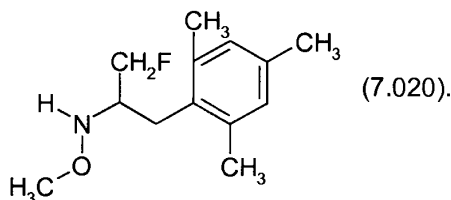
que R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ tienen los valores dados en la Tabla Y, y n tiene el valor dado en las Tablas 7 a 8 relevantes. Así, la Tabla 7 corresponde a la Tabla Y cuando Y es 7, la Tabla 8 corresponde la Tabla Y cuando Y es 8.

5 La Tabla 7 proporciona 30 compuestos de fórmula (IIb)



en donde n es 0 y R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ son como se definen en la Tabla Y.

10 Por ejemplo, el compuesto 7.020 tiene la siguiente estructura:



La Tabla 8 proporciona 30 compuestos de fórmula (IIb)

en donde n es 1 y R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ son como se definen en la Tabla Y.

15 Por ejemplo, el compuesto 8.002 tiene la siguiente estructura:

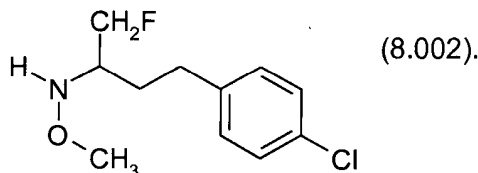


Tabla 9: Datos caracterizantes:

20 La Tabla 9 muestra los datos del punto de fusión seleccionados y los datos de RMN seleccionados para los compuestos de las Tablas 1 a 6. CDCl₃ se utiliza como disolvente para las mediciones por RMN, a menos que se establezca de otro modo. Si está presente una mezcla de disolventes, esto se indica, por ejemplo, como CDCl₃/d₆-DMSO). No se pretende listar todos los datos caracterizantes en todos los casos.

25 En la Tabla 9 y a lo largo de la descripción que sigue, las temperaturas se dan en grados Celsius; "RMN" significa espectro de resonancia magnética nuclear; MS representa espectro de masas; "%" es porcentaje en peso, a menos que se indiquen correspondientes concentraciones en otras unidades. A lo largo de esta descripción se utilizan las siguientes abreviaturas:

- | | | | | | | |
|----|-------|---|-----------------|------|---|---------------------|
| 30 | p. f. | = | punto de fusión | p.e. | = | punto de ebullición |
| | S | = | singlete | br | = | ancho |
| | d | = | doblete | dd | = | doblete de dobletes |
| | t | = | triplete | q | = | cuartete |
| 35 | m | = | multiplete | ppm | = | partes por millón |

Tabla 9:

Comp. N°	Datos de ¹ H-RMN: ppm (multiplicidad/número de Hs)	MS [M+H] ⁺	P.f. (°C)	Datos de LCMS
1.003	3,02 – 3,31 (m, 2 H), 3,59 (s, 3 H), 3,96 (s, 3 H), 4,50 – 4,90 (m, 2 H), 4,75-4,87 (m, 1 H), 7,13 (t, J=55,0 Hz,	410/412	aceite	

ES 2 470 148 T3

	1 H), 7,14 (dd, J=8,4, 2,2 Hz, 1 H), 7,21 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 7,37 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,73 (s br., 1 H).			
1.004	3,20 – 3,53 (m, 4 H), 3,68 (s, 3 H), 3,99 (s, 3 H), 4,43 – 5,00 (m, 4 H), 4,77 – 4,89 (m, 1 H), 7,17 (t, J=53,0 Hz, 1 H), 7,32 (s, 2 H), 7,85 (s, 1 H).	444/446/448	117-118	
2.002	1,78 – 1,94 (m, 1 H), 2,11 – 2,28 (m, 1 H), 2,55 – 2,78 (m, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 3,99 (s, 3 H), 4,38 – 4,80 (m, 3 H), 7,10 (d, J=8,1 Hz, 2 H), 7,23 (t, J=52,0 Hz, 1 H), 7,23 (d, J=8,4 Hz, 2 H), 7,84 (s br., 1 H).	390/392	aceite	
3.004	3,22 – 3,51 (m, 2 H), 3,63 (s br., 3 H), 3,98 (s, 3 H), 4,39 – 4,98 (m, 2 H), 4,72 – 4,85 (m, 1 H), 7,33 (s, 2 H), 7,75 (s br., 1 H).	462/464/466	131-133	
5.004	2,25 (s, 3 H), 3,13 – 3,46 (m, 2 H), 3,67 (s, 3 H), 3,69 (s, 3 H), 4,38 – 4,97 (m, 3 H), 7,32 (s, 2 H).	426/428/430	aceite	
7.003	2,80 – 3,00 (m, 2 H), 3,30 – 3,45 (m, 1 H), 3,54 (s, 3 H), 4,30 – 4,60 (m, 2 H), 5,70 (s, 1 H), 7,18 – 7,25 (m, 2 H), 7,40 (s, 1 H).	252/254	aceite	
7.004	3,02 – 3,22 (m, 2 H), 3,44 – 3,52 (m, 1 H), 3,53 (s, 3 H), 4,48 (ddd, J=47,0, 5,1, 2,2 Hz, 2 H), 5,76 (s br., 1 H), 7,34 (s, 2 H).	286/288/290	aceite	
8.002	1,63 – 1,86 (m, 2 H), 2,64 – 2,81 (m, 2 H), 2,98 – 3,11 (m, 1 H), 3,55 (s, 3 H), 4,33 – 4,58 (m, 2 H), 5,69 (s br., 1 H), 7,13 (d, J=8,1 Hz, 2 H), 7,26 (d, J=8,1 Hz, 2 H)	232/234	Aceite	

Ejemplos de formulación para compuestos de fórmula I:

5 Ejemplos F-1.1 a F-1.2: Concentrados emulsionables

Componentes		F-1.1	F-1.2
	compuesto de las Tablas 1-6	25%	50%
	dodecibencenosulfonato de calcio	5%	6%
10	polietilenglicol-éter de aceite de ricino (36 mol de unidades de etilenoxi)	5%	-
	tributilfenolpolietilenglicol-éter (30 mol de unidades de etilenoxi)	-	4%
	ciclohexanona	-	20%
15	mezcla de xileno	65%	20%

Emulsiones de cualquier concentración deseada se pueden preparar diluyendo estos concentrados con agua.

20 Ejemplo F-2: Concentrado emulsionable

Componentes		F-2
	compuesto de las Tablas 1-6	10%
	octilfenolpolietilenglicol-éter (4 a 5 mol de unidades de etilenoxi)	3%
	dodecibencenosulfonato de calcio	3%
25	poliglicol-éter de aceite de ricino (36 mol de unidades de etilenoxi)	4%
	ciclohexanona	30%
	mezcla de xileno	50%

Emulsiones de cualquier concentración deseada se pueden preparar diluyendo estos concentrados con agua.

30

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%
35	propilenglicol-monometil-éter	20%	-	-	-
	polietilenglicol (masa molecular relativa: 400 unidades de masa atómica)	-	70%	-	-

N-metilpirrolid-2-ona	-	20%	-	-
aceite de coco epoxidado	-	-	1%	5%
bencina (intervalo de ebullición: 160-190°)	-	-	94%	-

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

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%
ácido silícico muy dispersado	1%	-	13%	7%
atapulgita	-	90%	-	18%

15 El nuevo compuesto se disuelve en diclorometano, la disolución se pulveriza sobre el soporte y el disolvente se separa mediante destilación en vacío.

Ejemplos F-5.1 a F-5.2: Polvos espolvoreables

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

Polvos espolvoreables listos para el uso se obtienen mezclando íntimamente todos los componentes.

Ejemplos F-6.1 a F-6.3: Polvos humectables

Componentes	F-6.1	F-6.2	F-6.3
compuesto de las Tablas 1-6	25%	50%	75%
lignin-sulfonato de sodio	5%	5%	-
lauril-sulfato de sodio	3%	-	5%
diisobutilnaftalen-sulfonato de sodio	-	6%	10%
octilfenolpolietilenglicol-éter (7 a 8 moles de unidades etilenoxi)	-	-	2%
ácido silícico muy disperso	5%	10%	10%
caolín	62%	27%	-

Todos los componentes se mezclan, y la mezcla se muele a fondo en un molino adecuado para dar polvos humectables que se pueden diluir con agua para dar suspensiones de cualquier concentración deseada.

Ejemplo F-7: Concentrado fluible para el tratamiento de semillas

compuesto de las Tablas 1-6	40%
propilenglicol	5%
copolímero de butanol OP/OE	2%
tritirenofenol con 10-20 moles de OE	2%
1,2-benzisotiazolin-3-ona (en forma de una disolución al 20% en agua)	0,5%
pigmento monoazo sal de calcio	5%
aceite de silicona (en forma de una emulsión al 75% en agua)	0,2%
agua	45,3%

55 El ingrediente activo finamente molido se mezcla íntimamente con los adyuvantes, dando un concentrado de suspensión del que se pueden obtener suspensiones de cualquier dilución deseada mediante la dilución con agua. Utilizando estas diluciones, plantas vivas así como material de propagación vegetal pueden ser tratados y protegidos frente a la infestación por parte de microorganismos, mediante pulverización, vertido o inmersión.

60 EJEMPLOS BIOLÓGICOS: ACCIÓN FUNGICIDA:

Ejemplo B-1: Acción contra Botrytis cinerea – ensayo del crecimiento fúngico

5 Conidios del hongo a partir del almacenamiento criogénico se mezclaron directamente en caldo nutriente (caldo de patata dextrosa PDB). Después de disponer una disolución (DMSO) de los compuestos de ensayo (ingrediente activo al 0,002%) en una placa de microtitulación (formato de 96 pocillos), se añadió el caldo nutriente que contenía las esporas fúngicas. Las placas de ensayo se incubaron a 24°C y la inhibición del crecimiento se midió fotométricamente al cabo de 3-4 días. La actividad de un compuesto se expresó como inhibición del crecimiento fúngico (0 = sin inhibición del crecimiento, calificaciones de 80% a 99% significan de buena a muy buena inhibición, 100% = inhibición completa). Los compuestos 1.003 y 1.004 muestran una actividad muy buena en este ensayo ($\geq 80\%$ de inhibición).

Ejemplo B-2: Acción contra Mycosphaerella arachidis (mancha de la hoja temprana de la nuez molida; Cercospora arachidicola [anamorfa] – ensayo del crecimiento fúngico

15 Conidios del hongo a partir del almacenamiento criogénico se mezclaron directamente en caldo nutriente (caldo de patata dextrosa PDB). Después de disponer una disolución (DMSO) de los compuestos de ensayo (ingrediente activo al 0,002%) en una placa de microtitulación (formato de 96 pocillos), se añadió el caldo nutriente que contenía las esporas fúngicas. Las placas de ensayo se incubaron a 24°C y la inhibición del crecimiento se midió fotométricamente al cabo de 6-7 días. La actividad de un compuesto se expresó como inhibición del crecimiento fúngico (0 = sin inhibición del crecimiento, calificaciones de 80% a 99% significan de buena a muy buena inhibición, 100% = inhibición completa).
20 Los compuestos 1.003 y 1.004 muestran una actividad muy buena en este ensayo ($\geq 80\%$ de inhibición).

Ejemplo B-3: Acción contra Septoria tritici – ensayo del crecimiento fúngico

30 Conidios del hongo a partir del almacenamiento criogénico se mezclaron directamente en caldo nutriente (caldo de patata dextrosa PDB). Después de disponer una disolución (DMSO) de los compuestos de ensayo (ingrediente activo al 0,002%) en una placa de microtitulación (formato de 96 pocillos), se añadió el caldo nutriente que contenía las esporas fúngicas. Las placas de ensayo se incubaron a 24°C y la inhibición del crecimiento se midió fotométricamente al cabo de 72 h. La actividad de un compuesto se expresó como inhibición del crecimiento fúngico (0 = sin inhibición del crecimiento, calificaciones de 80% a 99% significan de buena a muy buena inhibición, 100% = inhibición completa).
35 Los compuestos 1.003 y 1.004 muestran una actividad muy buena en este ensayo ($\geq 80\%$ de inhibición).

Ejemplo B-4: Acción contra Monographella nivalis (anamorfa: Fusarium nivale, Microdochium nivale; moho de la nieve) – ensayo del crecimiento fúngico

40 Conidios del hongo a partir del almacenamiento criogénico se mezclaron directamente en caldo nutriente (caldo de patata dextrosa PDB). Después de disponer una disolución DMSO de los compuestos de ensayo (ingrediente activo al 0,002%) en una placa de microtitulación (formato de 96 pocillos), se añadió el caldo nutriente que contenía las esporas fúngicas. Las placas de ensayo se incubaron a 24°C y la inhibición del crecimiento se midió fotométricamente al cabo de 72 h (0 = sin inhibición del crecimiento, calificaciones de 80% a 99% significan de buena a muy buena inhibición, 100% = inhibición completa).
45 Los compuestos 1.003 y 1.004 muestran una actividad muy buena en este ensayo ($\geq 80\%$ de inhibición).

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

50 Segmentos de hoja de trigo se dispusieron en agar en placas de múltiples pocillos (formato de 24 pocillos) y se pulverizaron con disoluciones de ensayo (ingrediente activo al 0,02%). Después del secado, los discos de hoja se inocularon con una suspensión de esporas del hongo. Después de incubación apropiada, se verificó la actividad de un compuesto 7 días después de la inoculación como actividad fungicida preventiva.
Los compuestos 1.003 y 1.004 muestran una muy buena actividad en este ensayo ($\geq 80\%$ de inhibición).

Ejemplo B-6: Acción protectora frente a Puccinia recondita (roya parda) en trigo

55 Segmentos de hoja de trigo se dispusieron en agar en placas de múltiples pocillos (formato de 24 pocillos) y se pulverizaron con disoluciones de ensayo (ingrediente activo al 0,02%). Después del secado, los discos de hoja se inocularon con una suspensión de esporas del hongo. Después de incubación apropiada, se verificó la actividad de un compuesto 8 días después de la inoculación como actividad fungicida preventiva.
60 Los compuestos 1.003 y 1.004 muestran una muy buena actividad en este ensayo ($\geq 80\%$ de inhibición).

Ejemplo B-7: Acción curativa frente a Puccinia recóndita (roya parda) en trigo

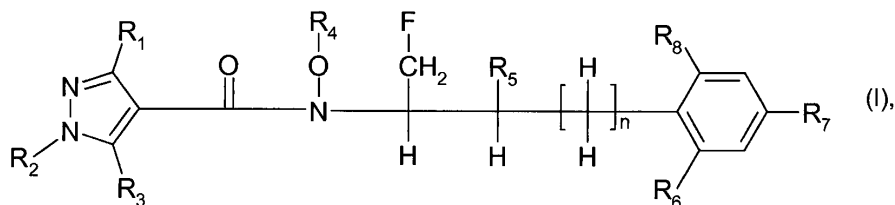
5 Segmentos de hoja de trigo se dispusieron en agar en placas de múltiples pocillos (formato de 24 pocillos) y se inocularon con una suspensión de esporas del hongo. Un día después de la inoculación los segmentos de hoja se pulverizaron con disoluciones de ensayo (ingrediente activo al 0,02%). Después de incubación apropiada, se verificó la actividad de un compuesto 8 días después de la inoculación como actividad fungicida curativa. Los compuestos 1.003 y 1.004 muestran una muy buena actividad en este ensayo ($\geq 80\%$ de inhibición).

10 Ejemplo B-8: Acción frente a Pyrenophora teres (mancha en red) en cebada

15 Segmentos de hoja de cebada se dispusieron en agar en placas de múltiples pocillos (formato de 24 pocillos) y se pulverizaron con disoluciones de ensayo (ingrediente activo al 0,02%). Después del secado, los discos de hojas se inocularon con una suspensión de esporas del hongo. Después de incubación apropiada, se verificó la actividad de un compuesto 4 días después de la inoculación como actividad fungicida preventiva. Los compuestos 1.003 y 1.004 muestran una muy buena actividad en este ensayo ($\geq 80\%$ de inhibición).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



5 en donde

R₁ es alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄;

R₂ es alquilo C₁-C₄;

R₃ es hidrógeno o halógeno;

R₄ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o halógeno-alquilo C₁-C₄;

10 R₅ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ o halógeno-alquilo C₁-C₄;

R₆ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₆ o alquino C₃-C₆;

R₇ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₃-C₆, cicloalquil C₃-C₆-alquino C₃-C₆, halofenoxi, halofenil-alquino C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, haloalqueno C₂-C₆ o haloalqueno C₂-C₆;

15 R₈ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₆ o alquino C₃-C₆; con la condición de que al menos uno de R₆, R₇ y R₈ sea diferente de hidrógeno;

n es 0 ó 1; y sales/estereoisómeros/diastereoisómeros/enantiómeros/tautómeros y N-óxidos agronómicamente aceptables de esos compuestos.

20 2. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R₁ es difluorometilo, trifluorometilo o metilo;

R₂ es metilo;

R₃ es hidrógeno o flúor;

R₄ es metilo;

25 R₅ es hidrógeno o metilo;

n es 0; y

R₆, R₇ y R₈ son, independientemente uno de otro, hidrógeno o cloro.

30 3. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 2, en donde

R₅ es hidrógeno.

4. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R₁ es difluorometilo o trifluorometilo;

R₂ es metilo;

35 R₃ es hidrógeno;

R₄ es metilo;

R₆, R₇ y R₈ son, independientemente uno de otro, hidrógeno o halógeno.

40 5. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 4, en donde R₆, R₇ y R₈ son, independientemente uno de otro, hidrógeno o cloro, con la condición de que al menos uno de R₆, R₇ y R₈ sea diferente de hidrógeno.

6. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R₅ es hidrógeno.

45 7. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R₁ es haloalquilo C₁-C₄;

R₂ es alquilo C₁-C₄;

R₃ es hidrógeno;

R₄ es alquilo C₁-C₄;

50 R₅ es hidrógeno;

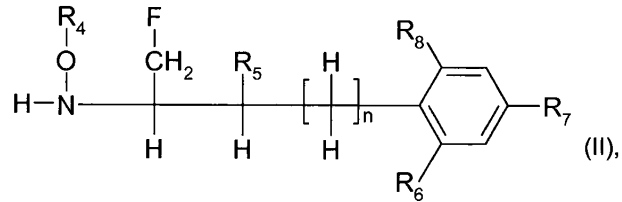
n es 0 ó 1;

R₆ es hidrógeno o halógeno;

R₇ es halógeno; y R₈ es hidrógeno o halógeno.

8. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 7, en donde n es 0.

9. Un compuesto de fórmula II



5 en donde R₄, R₅, n, R₆, R₇ y R₈ son como se definen bajo la fórmula I en la reivindicación 1.

10. Un método para controlar o prevenir la infestación de plantas útiles por parte de microorganismos fitopatógenos, en el que un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 o una composición que comprende a este compuesto en calidad de ingrediente activo se aplica a las plantas, a partes de las mismas o al lugar de las mismas.

11. Una composición para controlar y proteger frente a microorganismos fitopatógenos, que comprende un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y un soporte inerte.