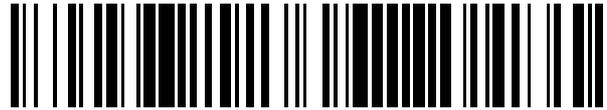


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 475 737**

51 Int. Cl.:

C07D 231/14 (2006.01)

C07D 333/28 (2006.01)

C07D 409/12 (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: **14.10.2010 E 10765439 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.04.2014 EP 2488501**

54 Título: **Nuevos microbiocidas**

30 Prioridad:

16.10.2009 EP 09173257

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

11.07.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**WALTER, HARALD y
STIERLI, DANIEL**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 475 737 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

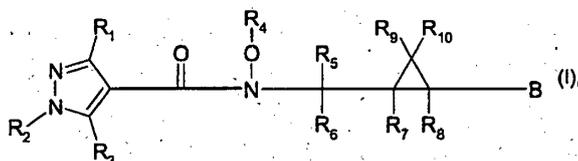
Nuevos microbiocidas

El presente invento se refiere a nuevas carboxamidas activas como microbiocidas, en particular activas como fungicidas. Se refiere, además, a unas composiciones que comprenden estos compuestos y a su uso en agricultura u horticultura para reprimir o prevenir la infestación de plantas por microorganismos fitopatógenos, preferiblemente hongos.

Ciertas carboxamidas activas como fungicidas se describen, por ejemplo, en el documento de solicitud de patente internacional WO 2007/134799.

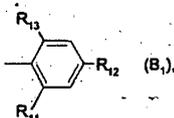
Se ha encontrado que unas nuevas carboxamidas con un modelo específico de sustituciones tienen una actividad microbiocida.

El presente invento se refiere, correspondientemente, a unas N-alcoxicarboxamidas de fórmula I



en la que

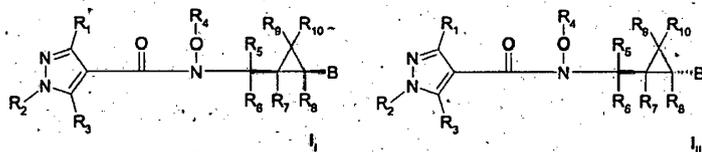
- 15 R₁ es alquilo de C₁-C₄ o haloalquilo de C₁-C₄;
 R₂ es alquilo de C₁-C₄;
 R₃ es hidrógeno o halógeno;
 R₄ es hidrógeno, alquilo de C₁-C₄ o haloalquilo de C₁-C₄;
 R₅ y R₆, independientemente uno de otro, son hidrógeno, alquilo de C₁-C₄ o haloalquilo de C₁-C₄;
 20 R₇, R₈, R₉ y R₁₀, independientemente unos de otros, son hidrógeno, halógeno, alquilo de C₁-C₄, alqueno de C₂-C₆, alquino de C₃-C₈ o alcoxi de C₁-C₄;
 B es B₁



en la que

- 25 R₁₁, R₁₂ y R₁₃, independientemente uno de otro, son hidrógeno, halógeno o alquilo de C₁-C₆, de manera preferible hidrógeno o halógeno, de manera sumamente preferible por lo menos uno de los R₁₁, R₁₂ y R₁₃ es halógeno; y sales agrónomicamente aceptables/estereoisómeros/diastereoisómeros/enantiómeros/tautómeros y N-óxidos de estos compuestos.

Los compuestos de fórmula se presentan en por lo menos dos diferentes formas isómeras: I_I (cis) y I_{II} (trans)



El invento cubre todas/os las/los sales agrónomicamente aceptables/estereoisómeros/diastereoisómeros/enantiómeros/tautómeros y N-óxidos de estos compuestos

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 ser mono- o di-saturados. Los grupos cicloalquilo que se presentan en las definiciones de los sustituyentes son, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. Un halógeno es generalmente flúor, cloro, bromo o yodo, preferiblemente flúor, bromo o cloro. Esto se aplica también, de una manera correspondiente, a un halógeno en combinación con otros significados, tales como halógeno-alquilo o halógeno-alcoxi. Los grupos haloalquilo tienen preferiblemente una longitud de cadena de desde 1 hasta 4 átomos de carbono. Un haloalquilo es, por ejemplo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo,

5 tricolorometilo, 2,2,2-trifluoro-etilo, 2-fluoro-etilo, 2-cloro-etilo, pentafluoroetilo, 1,1-difluoro-2,2,2-tricloro-etilo, 2,2,3,3-tetrafluoro-etilo y 2,2,2-tricloro-etilo; de manera preferible triclorometilo, difluoroclorometilo, difluorometilo, trifluorometilo y diclorofluorometilo. Un alcoxi es, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, i-propoxi, *n*-butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi; de manera preferible metoxi y etoxi. Un halógeno-alcoxi es, por ejemplo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoro-etoxi, 1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi, 2-fluoro-etoxi, 2-cloro-etoxi, 2,2-difluoro-etoxi y 2,2,2-tricloro-etoxi; de manera preferible difluorometoxi, 2-cloro-etoxi y trifluorometoxi.

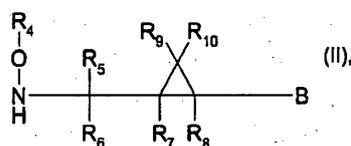
Se prefieren especialmente unos compuestos de fórmula I, en la que

- 10 R₁ es haloalquilo de C₁-C₄;
 R₂ es alquilo de C₁-C₄;
 R₃ es hidrógeno;
 R₄ es alquilo de C₁-C₄;
 R₅ es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄;
 R₆ es hidrógeno;
 R₇ es hidrógeno, alquilo de C₁-C₄ o halógeno;
 15 R₈ es hidrógeno, alquilo de C₁-C₄ o halógeno;
 R₉ es hidrógeno, alquilo de C₁-C₄ o halógeno;
 R₁₀ es hidrógeno, alquilo de C₁-C₄ o halógeno; y
 R₁₁, R₁₂ y R₁₃ son, independientemente unos de otros, hidrógeno o halógeno.
 En unos compuestos preferidos de este conjunto, R₅ es metilo.
 20 En unos compuestos preferidos de este conjunto, por lo menos uno de los R₁₁, R₁₂ y R₁₃ es halógeno.
 En unos compuestos más especialmente preferidos de fórmula I,
 R₁ es difluorometilo;
 R₂ es metilo;
 R₃ es hidrógeno;
 25 R₄ es metilo;
 R₅ es hidrógeno o metilo;
 R₆ es hidrógeno;
 R₇ es hidrógeno, metoxi o cloro;
 R₈, R₉ y R₁₀ son hidrógeno.
 30 En unos compuestos más preferidos de fórmula I, independientemente unos de otros,
 a) R₁ es difluorometilo, trifluorometilo o metilo;
 b) R₂ es metilo;
 c) R₃ es hidrógeno o fluoro;
 d) R₄ es hidrógeno, metilo o etilo; preferiblemente metilo;
 35 e) R₅ es hidrógeno, metilo o etilo; y
 f) R₆ es hidrógeno;

Unos compuestos de fórmula I especialmente preferidos son aquellos, en los que

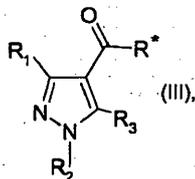
- 40 R₁ es difluorometilo o trifluorometilo;
 R₂ es hidrógeno;
 R₃ es metilo;
 R₄ es hidrógeno;
 R₅ es hidrógeno, metilo o etilo; y
 R₆, R₇, R₈, R₉ y R₁₀ son hidrógeno.
 45 En unos compuestos de fórmula I sobresalientes
 R₁ es haloalquilo de C₁-C₄;
 R₂ es alquilo de C₁-C₄;
 R₃ es hidrógeno;
 R₄ es alquilo de C₁-C₄;
 50 R₅ es alquilo de C₁-C₄;
 R₆, R₇, R₈, R₉ y R₁₀ son hidrógeno;
 B es un grupo fenilo o tienilo, cuyos grupos están sustituidos con R₁₁, R₁₂ y R₁₃; y
 R₁₁, R₁₂ y R₁₃ son, independientemente unos de otros, hidrógeno o halógeno.

55 Los compuestos de fórmula I se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II



en la que R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , y B son como se han definido para la formula I; con un compuesto de fórmula III

5

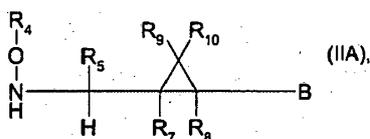


10 en la que R_1 , R_2 y R_3 son como se han definido para la formula I, y R^* es halógeno, hidroxilo o alcoxi de C_{1-6} , de manera preferible cloro.

15 Las reacciones para dar compuestos de fórmula I se llevan a cabo ventajosamente en el seno de unos disolventes orgánicos inertes apróticos. Dichos disolventes son unos hidrocarburos, tales como benceno, tolueno, xileno o ciclohexano, unos hidrocarburos clorados tales como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano o clorobenceno, unos éteres tales como éter dietílico, éter dimetílico de etilen glicol, éter dimetílico de di(etilen glicol), tetrahydrofurano o dioxano, unos nitrilos, tales como acetonitrilo o propionitrilo, o unas amidas tales como N,N-dimetil-formamida, dietil-formamida o N-metil-pirrolidinona. Las temperaturas de reacción están situadas ventajosamente entre $-20\text{ }^\circ\text{C}$ y $+120\text{ }^\circ\text{C}$. En general, las reacciones son ligeramente exotérmicas y, como regla, se pueden llevar a cabo a la temperatura ambiente. Con el fin de acortar el período de tiempo de reacción, o sino para iniciar la reacción, la mezcla puede ser calentada brevemente hasta el punto de ebullición de la mezcla de reacción. Los períodos de tiempo de reacción pueden también ser acortados por adición de unas pocas gotas de una base como catalizador de la reacción. Unas bases apropiadas son, en particular, unas aminas terciarias, tales como trimetilamina, trietilamina, quinuclidina, 1,4-diaza-biciclo[2.2.2]octano, 1,5-diaza-biciclo[4.3.0]non-5-eno o 1,5-diaza-biciclo[5.4.0]undec-7-eno. Sin embargo unas bases inorgánicas tales como unos hidruros, p.ej. hidruro de sodio o hidruro de calcio, unos hidróxidos, p.ej. hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, unos carbonatos tales como carbonato de sodio y carbonato de potasio, o unos hidrógeno carbonatos tales como hidrógeno carbonato de potasio e hidrógeno carbonato de sodio, se pueden usar también como bases. Las bases se pueden usar tal como están o sino con unas cantidades catalíticas de un catalizador de transferencia de fases, por ejemplo un éter corona, en particular 18-corona-6, o una sal de tetraalquil-amonio.

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

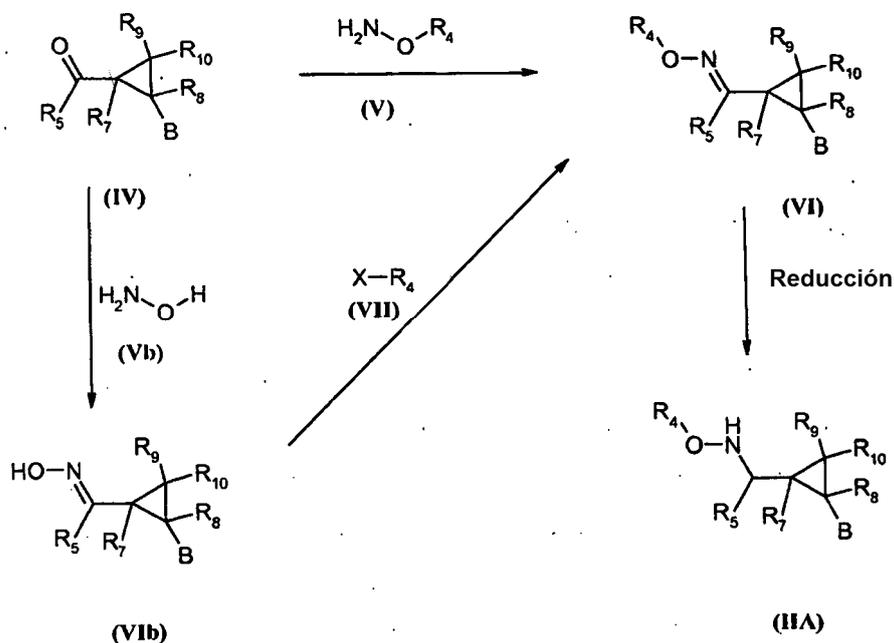
Unos compuestos intermedios de fórmula IIA



35

en la que R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , y B son como se han definido para la formula I, se pueden preparar tal como se describe en el esquema de reacción 1

Esquema 1:

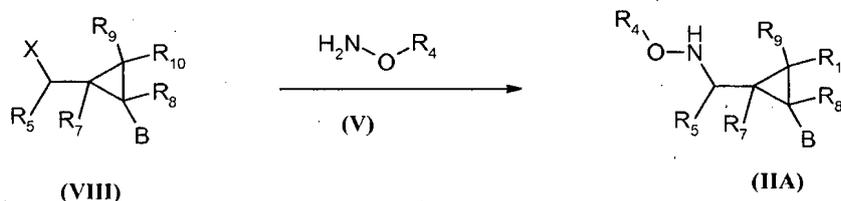


Unos derivados de éteres de oximas de fórmula VI, en la que R_4 , R_5 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} y B son como se han definido para la fórmula I, se pueden preparar por oximación de cetonas o aldehídos de fórmula IV con unos derivados de O-
alquil hidroxilamina de fórmula V o una sal de los mismos.

Unos apropiados disolventes para llevar a cabo la etapa de oximación son unos hidrocarburos, tales como benceno, tolueno, xileno o ciclohexano, unos hidrocarburos clorados tales como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano o clorobenceno, unos éteres tales como éter dietílico, éter dimetílico de etilen glicol, éter dimetílico de di(etilen glicol), tetrahidrofurano o dioxano, unos nitrilos, tales como acetonitrilo o propionitrilo, o unas amidas tales como N,N-dimetil-formamida, dietil-formamida o N-metil-pirrolidinona. Alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, i-propanol, n-butanol, sec.butanol agua o mezclas. Las temperaturas de reacción están situadas ventajosamente entre $-20\text{ }^\circ\text{C}$ y $+120\text{ }^\circ\text{C}$. En general, las reacciones son ligeramente exotérmicas y, como regla, se pueden llevar a cabo a la temperatura ambiente. Unas bases apropiadas son, en particular, unas aminas terciarias, tales como trimetilamina, trietilamina, quinuclidina, 1,4-diaza-biciclo[2.2.2]octano, 1,5-diaza-biciclo[4.3.0]non-5-eno o 1,5-diaza-biciclo[5.4.0]undec-7-eno. Sin embargo unas bases inorgánicas tales como unos hidróxidos, p.ej. hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, unos carbonatos tales como carbonato de sodio y carbonato de potasio, o unos hidrógeno carbonatos tales como hidrógeno carbonato de potasio e hidrógeno carbonato de sodio, se pueden usar también como bases.

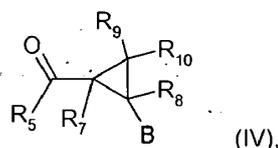
Alternativamente, unos derivados de éteres de oximas de fórmula VI se pueden preparar por alquilación en O de unos derivados de oximas de fórmula VIb con un compuesto de fórmula VII, en la que R_4 es un alquilo de C_1 - C_4 o un halógeno-alquilo de C_1 - C_4 y X representa un grupo lábil, tal como un halógeno, mesilato o tosilato, en la presencia de una base. La reacción de alquilación se lleva a cabo de una manera ventajosa en unos disolventes orgánicos inertes apróticos. Dichos disolventes son unos hidrocarburos, tales como benceno, tolueno, xileno o ciclohexano, unos éteres tales como éter dietílico, éter dimetílico de etilen glicol, éter dimetílico de di(etilen glicol), tetrahidrofurano o dioxano, o unas amidas tales como N,N-dimetil-formamida, dietil-formamida o N-metil-pirrolidinona. Las temperaturas de reacción están situadas entre $-20\text{ }^\circ\text{C}$ y $+120\text{ }^\circ\text{C}$. Unas bases apropiadas son unas bases inorgánicas tales como unos hidruros, p.ej. hidruro de sodio o hidruro de calcio, unos hidróxidos, p.ej. hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, unos carbonatos tales como carbonato de sodio y carbonato de potasio, o unos hidrógeno carbonatos tales como hidrógeno carbonato de potasio e hidrógeno carbonato de sodio, se pueden usar también como bases. Las bases se pueden usar tal como están o sino con unas cantidades catalíticas de un catalizador de transferencia de fases, por ejemplo un éter corona, en particular 18-corona-6, o una sal de tetraalquil-amonio. Las oximas de fórmula VIb se pueden obtener haciendo reaccionar un aldehído o una cetona IV con el hidrocloreuro de hidroxilamina desde la temperatura ambiente hasta la de reflujo, de manera preferible a la temperatura ambiente, en el seno de un apropiado disolvente tal como metanol o etanol en la presencia de un apropiado álcali tal como hidróxido de sodio, carbonato de potasio o piridina. Una descripción general de la síntesis de oximas con hidroxilaminas se describe en la referencia de March, *Advanced Organic Chemistry*, 4ª edición, páginas 906-907 y las referencias que allí aparecen.

Las O-alquil-hidroxilaminas de fórmula IIA se pueden preparar mediante la reducción de derivados con O-alcoxi de oximas de fórmula VI. Se apreciará por los expertos en la especialidad que esta reducción se puede llevar a cabo con un cierto número de diferentes agentes reductores.

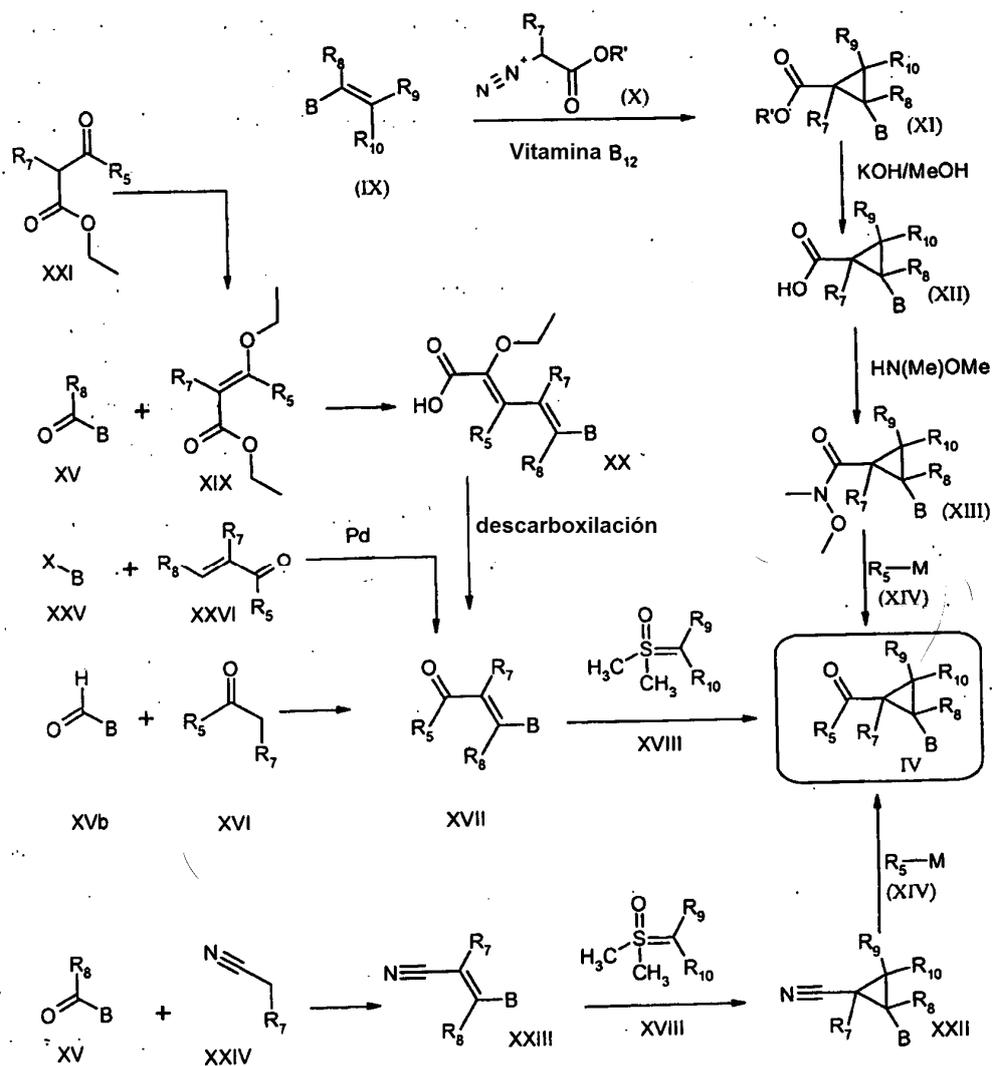


- 5 Las O-alquil-hidroxilaminas de fórmula IIA se pueden preparar también mediante la sustitución nucleofílica de derivados de fórmula VIII en la que R_5 , R_7 , R_8 , R_9 y R_{10} son como se han definido para la fórmula I y X representa un grupo lábil, tal como un halógeno, mesilato o tosilato, con un compuesto de fórmula V, en la que R_4 es un alquilo de C_1 - C_4 o halógeno-alquilo de C_1 - C_4 , en la presencia de una base. La reacción de sustitución se lleva a cabo de una manera ventajosa en el seno de unos disolventes orgánicos inertes apróticos. Las temperaturas de reacción están situadas entre 0°C y $+100^\circ\text{C}$. Unas apropiadas bases son, en particular, piridina, aminas terciarias tal como trimetilamina, trietilamina, la base de Huenig, quinuclidina, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno o 1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno. Sin embargo, unas bases inorgánicas tales como unos carbonatos tales como carbonato de sodio y carbonato de potasio, o unos hidrógeno carbonatos tales como hidrógeno carbonato de potasio y hidrógeno carbonato de sodio se pueden usar también como bases.
- 10
- 15 Las bases se pueden usar como tales o sino con unas cantidades catalíticas de un catalizador de transferencia de fases, por ejemplo un éter corona, en particular 18-corona-6, o una sal de tetraalquil-amonio.

Unos compuestos intermedios de la fórmula IV



- 20 en la que R_5 , R_7 , R_8 , R_9 y R_{10} son como se han definido para la fórmula I, se pueden preparar tal como se describe en el siguiente esquema de reacción.



La reacción de compuestos de fórmula IX, en la que R_8 , R_9 , R_{10} y B son como se han definido para la fórmula I, con unos derivados de diazoacetato de alquilo de fórmula X, en la que R_7 es como se ha definido para la fórmula II y R' es alquilo de C_1 - C_6 , y con vitamina B_{12} como catalizador (Y. Chen y X. P. Zhang, J. Org. Chem. 2004, 69, 2431-2435), proporciona una mezcla de diastereoisómeros de ciclopropilcarboxilatos de fórmula XI, en la que R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} y B son como se han definido para la fórmula II. Los diastereoisómeros se pueden separar ya sea por cromatografía o, después de una saponificación, por recristalización de los correspondientes ácidos carboxílicos de fórmula XII, en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y B son como se han definido para la fórmula II. Dichos ácidos carboxílicos se pueden convertir en la correspondiente amida de Weinreb de fórmula XIII, en la que R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} y B son como se han definido para la fórmula II, usando el hidrocloreuro de N,O-dimetil-hidroxilamina con un reactivo de acoplamiento, tal como EDC, en la presencia de una apropiada base tal como N-metil-morfolina en el seno de un apropiado disolvente tal como diclorometano. La amida de Weinreb de fórmula XIII se puede convertir en las correspondientes cetonas de fórmula VI usando unos reactivos de Grignard R_5MgX o unos reactivos de organolitio R_5Li adición de fórmula XIV, en la que R_5 se define como para la fórmula II, en el seno de un disolvente inerte tal como THF (tetrahidrofurano), a una apropiada temperatura.

La ciclopropanación se lleva a cabo a unas temperaturas situadas entre 0 y 100°C en el seno de un conveniente disolvente orgánico tal como metanol, etanol, terc.-butanol, trifluoroetanol, cloroformo, diclorometano o dioxano.

Otros catalizadores tales como acetato de cobre se pueden usar como una alternativa a la vitamina B_{12} para la reacción de ciclopropanación.

Los/las ciclopropil aldehídos o cetonas VI se pueden preparar también por técnicas convencionales. El/la aldehído o cetona insaturado/a XVII se hace reaccionar con un iluro de azufre de fórmula XVIII, que se ha preparado a partir de

una sal de dimetil-sulfoxonio en la presencia de una base, dando como resultado los ciclopropanos sustituidos VI. La química de los iluros de azufre fue desarrollada por Corey y Chaykovsky y se ha descrito en la referencia de Trost y Melvin, *Sulfur Ylids* [iluros de azufre], Acad. Press, NY 1975 y en la referencia de Block, *Reactions of Organosulfur Compounds* [reacciones de compuestos orgánicos de azufre], páginas 91-123 Acad. Press, NY 1978. Unas típicas condiciones de reacción para la formación de un iluro de azufre a partir de una sal de dimetil-sulfoxonio utilizan unas bases tales como hidróxidos, hidruros metálicos y alcóxidos en el seno de unos disolventes tales como dimetoxietano, dimetil-sulfóxido y agua, dependiendo de la base empleada. La reacción se realiza desde 0 a 20°C, de manera preferible desde 10 a 15°C y de manera preferible con unos hidróxidos de metales alcalinos en dimetil-sulfóxido. Típicamente, el metiluro de dimetil-sulfoxonio se prepara a partir del yoduro de trimetil-sulfoxonio en dimetil-sulfóxido en la presencia de hidróxido de sodio pulverulento a la temperatura ambiente. Los/las aldehídos o cetonas insaturados/as en α,β de fórmula XVII se pueden preparar por convencionales técnicas de condensación. Una extensa descripción de la síntesis de aldehídos o cetonas insaturados/as en α,β (calconas, enonas) se describe en la referencia de March, *Advanced Organic Chemistry*, 4ª edición, páginas 937-955 y las referencias que allí aparecen. Por ejemplo, la referencia de *Organic Reactions*, volumen 16 describe la condensación aldólica general de cetonas y aldehídos.

Unos aril o heteroaril aldehídos de fórmula XV en la que R_8 es hidrógeno y B se ha definido para la fórmula II se hacen reaccionar con las cetonas de fórmula XVI para proporcionar los compuestos intermedios de fórmula XVII. Típicamente, la cetona XVI se disuelve en un disolvente prótico, tal como metanol o etanol, al que se le añade gota a gota el aldehído B, seguido por la base. Las temperaturas de reacción están situadas entre 0°C y +35°C. Unas apropiadas bases son unas bases inorgánicas tales como hidróxidos, p.ej. hidróxido de bario, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio.

Cuando la enona XVII se deriva del compuesto XVI = acetona (R_5 es metilo y R_7 es hidrógeno) el disolvente puede ser acetona. De manera preferible, el aldehído se disuelve en una mezcla de acetona y agua (1:5) a la que se le añade la base mientras que se agita a la temperatura ambiente.

Cuando R_8 es diferente de hidrógeno y B se ha definido para la fórmula II, los compuestos de fórmula XVII se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en la patente de los EE.UU. número 3.950.427, columna 17 línea 20, para proporcionar después de una purificación el diastereoisómero E (B está en posición trans con respecto a R_8CO).

En una típica preparación, una cetona de fórmula XV se hace reaccionar con un trans 3-etoxi-crotonato de etilo de fórmula XIX en DMF en la presencia de t-butoxido de potasio para formar el compuesto intermedio de fórmula XX, para dar, después de una hidrólisis en condiciones ácidas y una descarboxilación, el compuesto XVII.

Los crotonatos de fórmula XIX se pueden preparar a partir de acetocetonas sustituidas de fórmula XXI por técnicas convencionales. En otra ruta, el compuesto XVII se puede preparar por la reacción de Heck de un halogenuro XXV con una acril cetona de fórmula XXVI.

Alternativamente, los/las ciclopropil aldehídos o cetonas de fórmula VI se pueden preparar a partir de unos ciclopropil nitrilos de fórmula XXII que se preparan a través de una ciclopropanación de los acrilonitrilos de fórmula XXIII. Los acrilonitrilos de fórmula XXIII se pueden preparar por convencionales métodos de síntesis como se han descrito en la referencia de March, *Advanced Organic Chemistry*, 4ª edición, páginas 937-955 y las referencias que allí aparecen. Por ejemplo, el derivado de nitrilo de fórmula XXIV se condensa con la/el cetona o aldehído de fórmula XVI en la presencia de una base para proporcionar el acrilonitrilo XXIII. Típicamente, un nitrilo de fórmula XXIV se disuelve en un disolvente tal como etanol y agua al que se le añade el/la aldehído o cetona de fórmula XV seguido/a por una base. La temperatura de reacción está situada típicamente en la temperatura ambiente. Unas apropiadas bases son unos hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de bario, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio.

El acrilonitrilo de fórmula XXIII es tratado como se ha descrito para el compuesto XVIII con un iluro de azufre de fórmula XVIII para proporcionar unos compuestos de fórmula XXII.

El ciclopropil nitrilo de fórmula XXII es transformado en la ciclopropil cetona VI por medio de una reacción por adición organometálica con el nitrilo seguida por una hidrólisis. Los reactivos de Grignard clásicos R_5MgX o reactivos de organolitio R_5Li se adicionan con la funcionalidad de nitrilo para proporcionar la cetona VI.

La reacción por adición con nitrilos se describe en la referencia de March, *Advanced Organic Chemistry*, 4ª edición páginas 935-936 y las referencias que allí aparecen.

Un ciclopropil nitrilo puede ser transformado en un ciclopropil aldehído de fórmula VI en la que R_5 es hidrógeno por medio de unos métodos de reducción clásicos tal como con un hidruro de diisobutil-aluminio (DIBALH). The

formación de aldehídos a partir de la reducción de nitrilos se describe en la referencia de March, Advanced Organic Chemistry, 4ª edición páginas 919-920 y las referencias que allí aparecen.

5 Los compuestos de las fórmulas IV, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XVIII, XIX, XX, XXI, XXII y XXIII son conocidos y están disponibles comercialmente o se pueden preparar de acuerdo con unos métodos que se describen en las referencias más arriba mencionadas o de acuerdo con unos métodos generalmente conocidos en la especialidad.

Los compuestos de la fórmula III son conocidos y parcialmente están disponibles comercialmente.. Ellos se pueden preparar de una manera análoga a como se describe, por ejemplo, en los documentos WO 00/09482, WO 02/38542, WO 2004/018438, EP-0-589-301, WO 93/11117 y en la referencia de Arch. Pharm. Res. 2000, 23(4), 315-323.

10 Los compuestos I y, si procediesen, sus tautómeros, se pueden obtener por lo tanto, si procediese, también en la forma de hidratos y/o pueden incluir otros disolventes, por ejemplo, los que se pueden haber usado para la cristalización de unos compuestos que están presentes en una forma sólida.

15 Se ha encontrado ahora que los compuestos de fórmula I de acuerdo con el invento tienen, para finalidades prácticas, un espectro muy ventajoso de actividades para proteger a las plantas útiles contra unas enfermedades que son causadas por microorganismos fitopatógenos, tales como hongos, bacterias o virus.

20 El invento se refiere por lo tanto a un método de reprimir o prevenir una infestación de plantas útiles con microorganismos fitopatógenos, en el que un compuesto de fórmula I es aplicado como un ingrediente activo a las plantas, a partes de las mismas o al locus donde están éstas. Los compuestos de fórmula I de acuerdo con el invento se distinguen por una excelente actividad en bajas tasas de aplicación, al ser bien tolerados por las plantas y al ser seguros para el medio ambiente. Ellos tienen unas propiedades, curativas, preventivas y sistémicas muy útiles y se usan para proteger a numerosas plantas útiles. Los compuestos de fórmula I se pueden usar para inhibir o destruir a las enfermedades que aparecen en plantas o partes de plantas (frutos, flores, hojas, tallos, tubérculos, raíces) de diferentes cosechas de plantas útiles, al mismo que protegen también a aquellas partes de las plantas que crecen posteriormente, p.ej. con respecto de microorganismos fitopatógenos.

25 También es posible usar unos compuestos de fórmula I como agentes de desinfección para el tratamiento de un material de propagación vegetal, en particular de semillas (frutos, tubérculos, granos) y de recortes de plantas, (p.ej. de arroz) para la protección contra infecciones fúngicas así como contra hongos fitopatógenos que aparecen en el suelo.

30 Además, los compuestos de fórmula I de acuerdo con el invento se pueden usar para la represión de hongos en zonas relacionadas, por ejemplo en la protección de materiales técnicos, incluyendo madera y productos técnicos relacionados con la madera, en el almacenamiento de alimentos y en la administración de la higiene.

35 Los compuestos de fórmula I son, por ejemplo, efectivos 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, ellos son también efectivos contra las clases de Ascomicetos (p.ej. Venturia y Erysiphe, Podosphaera, Monilinia, Uncinula) y oomicetos (p.ej. Phytophthora, Pythium, Plasmopara). Se ha observado una actividad sobresaliente contra el mildiu polvoriento (Erysiphe spp.). Además, los nuevos compuestos de fórmula I son efectivos contra bacterias y virus fitopatógenos/os (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 la roña de soja asiática (Phakopsora pachyrhizi).

40 Dentro del alcance del presente invento, las plantas útiles que se han de proteger comprenden típicamente las siguientes especies de plantas: cereales (trigo, cebada, centeno, avena, arroz, maíz, sorgo y especies relacionadas), remolachas (remolacha azucarera y remolacha forrajera); pomos, drupas y frutas blandas (manzanas, peras, ciruelas, melocotones, almendras, cerezas, fresas, frambuesas y zarzamoras); plantas leguminosas (judías, lentejas, guisantes, plantas de soja); plantas oleaginosas (colza, mostaza, adormideras, olivas, girasoles, coco, plantas de aceite de ricino, granos de cacao, cacahuetes), plantas cucurbitáceas (calabazas, pepinos, melones); plantas fibrosas (algodón, lino, cáñamo, yute); frutas cítricas (naranjas, limones, pomelos, mandarinas); legumbres (espinacas, lechugas, espárragos, coles, zanahorias, cebollas, tomates, patatas, pimientos); lauráceas (aguacate, canela, alcanfor) o plantas tales como las de tabaco, nueces, café, berenjenas, caña de azúcar, té, pimienta, viñas, lúpulos, bananas y plantas de caucho natural, así como plantas ornamentales.

50 Ha de entenderse que el término "plantas útiles" incluye también unas plantas útiles que han sido hechas tolerantes a unos herbicidas tales como bromoxinilo o a ciertas clases de herbicidas (tales como, por ejemplo, inhibidores de la HPPD, inhibidores de la ALS, por ejemplo primisulfurón, prosulfurón y trifloxisulfurón, inhibidores de la EPSPS (5-enol-piruvil-shikimato-3-fosfato-sintasa), inhibidores de la GS (glutamina sintetasa) o inhibidores de la PPO (protoporfirinógeno-oxidasa)) como un resultado de métodos convencionales de cría o ingeniería genética. Un

ejemplo de una cosecha de planta cultivada que ha sido hecha tolerante a las imidazolinonas, p.ej. imazamox, por métodos convencionales de crianza (mutagénesis) es la colza veraniega Clearfield® (canola). Ejemplos de cosechas de plantas cultivadas que han sido hechas tolerantes a unos herbicidas o a ciertas clases de herbicidas por métodos de ingeniería genética incluyen unas variedades de maíz que han sido hechas resistentes al glifosato y al glufosinato, disponibles comercialmente bajo los nombres comerciales RoundupReady®, Herculex I® y LibertyLink®.

Ha de entenderse que el término “plantas útiles” incluye también unas plantas útiles que han sido transformadas por el uso de técnicas de ADN recombinante de tal manera que ellas son capaces de sintetizar una o más toxinas que actúan selectivamente, tal como las que se conocen, por ejemplo, a partir de bacterias productoras de toxinas, especialmente las del género Bacillus.

Ejemplos de dichas plantas son: YieldGard® (una variedad de maíz que expresa una toxina CryIA(b)); YieldGard Rootworm® (una variedad de maíz que expresa una toxina CryIIIB(B1)); YieldGard Plus® (una variedad de maíz que expresa una toxina CryIA(b) y una toxina CryIIIB(B1)); Starlink® (una variedad de maíz que expresa una toxina Cry9(c)); Herculex I® (una variedad de maíz que expresa una toxina CryIF(a2) y la enzima fosfinotricina N-acetil-transferasa (PAT) para conseguir una tolerancia al herbicida glufosinato amonio); NuCOTN 33B® (una variedad de algodón que expresa una toxina CryIA(c)); Bollgard I® (una variedad de algodón que expresa una toxina CryIA(c)); Bollgard II® (una variedad de algodón que expresa una toxina CryIA(c) y una toxina CryIIA(b)); VIPCOT® (una variedad de algodón que expresa una toxina VIP); NewLeaf® (una variedad de patata que expresa una toxina CryIIIA); Nature-Gard® Agrisure® GT Advantage (rasgo de tolerancia a glifosato GA21), Agrisure® CB Advantage (rasgo del insecto taladrador del maíz Bt11 (CB)), Agrisure® RW (rasgo del gusano de raíces de maíz) y Protecta®.

Ha de entenderse que el término “plantas útiles” incluye también unas plantas útiles que han sido transformadas por el uso de técnicas de ADN recombinante, de tal manera que ellas son capaces de sintetizar sustancias anti-patógenos que tienen una acción selectiva, tales como por ejemplo, las denominadas “proteínas relacionadas con la patogénesis” (PRP’s, acrónimo de pathogenesis related proteins), véase p.ej. el documento de solicitud de patente europea EP-A-0 392 225). Ejemplos de dichas sustancias anti-patógenos y de las plantas transgénicas capaces de sintetizar dichas sustancias anti-patógenos se conocen, por ejemplo, a partir de los documentos EP-A-0 392 225, WO 95/33818, y EP-A-0 353 191. Los métodos de producir dichas plantas transgénicas son conocidos en términos generales para una persona experta en la especialidad y se describen, por ejemplo, en las publicaciones más arriba mencionadas.

El término “locus” de una planta útil, tal como se usa en el presente contexto, está destinado a abarcar el sitio en el que están creciendo las plantas útiles, en donde los materiales de propagación vegetal de las plantas útiles son sembrados o en donde los materiales de propagación vegetal de las plantas útiles serán colocados dentro del suelo. Un ejemplo de dicho locus es un campo, en el que están creciendo plantas cultivadas.

Se entiende que el término “material de propagación vegetal” designa a unas partes generativas de las plantas, tales como semillas, que se pueden usar para la multiplicación de aquellas, y a un material vegetativo, tales como recortes o tubérculos, por ejemplo patatas. Se pueden mencionar por ejemplo semillas (en su sentido estricto), raíces, frutas, tubérculos, bulbos, rizomas y partes de plantas. Se pueden mencionar también plantas germinadas y plantas jóvenes que han de ser trasplantadas después de la germinación o después del brote desde el suelo. Estas plantas jóvenes pueden ser protegidas antes del trasplante, mediante un tratamiento total o parcial por inmersión. Preferiblemente, se entiende que “un material de propagación vegetal” designa a las semillas.

Los compuestos de fórmula I se pueden usar en una forma no modificada o, de manera preferible, conjuntamente con los vehículos, soportes y coadyuvantes convencionalmente empleados en la tecnología de formulación.

Por lo tanto, este invento se refiere también a unas composiciones destinadas a la represión y a la protección contra microorganismos fitopatógenos, que comprenden un compuesto de fórmula I y un vehículo o soporte inerte, y a un método de reprimir o prevenir la infestación de plantas útiles por microorganismos fitopatógenos, en donde una composición, que comprende un compuesto de fórmula I como ingrediente activo y un vehículo o soporte inerte, es aplicada a las plantas, a partes de las mismas o al locus de las mismas.

Con esta finalidad, unos compuestos de fórmula I y unos vehículos o soportes inertes se formulan convenientemente de una manera conocida para dar concentrados emulsionables, pastas aplicables como revestimiento, soluciones atomizables o diluibles directamente, emulsiones diluidas, polvos humectables, polvos solubles, polvos para espolvorear, granulados y también encapsulaciones, p.ej. en sustancias poliméricas. Igual a como con el tipo de las composiciones, los métodos de aplicación, tales como los de proyección, atomización, espolvoreo, dispersamiento, revestimiento o vertimiento, se escogen dependiendo de los objetivos pretendidos y de las circunstancias prevalentes. Las composiciones pueden contener también otros coadyuvantes, tales como agentes estabilizadores, antiespumantes, reguladores de la viscosidad, aglutinantes o promotores de pegajosidad, así como fertilizantes, donantes de micronutrientes u otras formulaciones destinadas a la obtención de efectos especiales.

Unos vehículos, soportes y coadyuvantes apropiados pueden ser sólidos o líquidos y son unas sustancias útiles en la tecnología de formulación, p.ej. sustancias minerales naturales o regeneradas, disolventes, dispersantes, agentes humectantes, promotores de pegajosidad, espesantes, aglutinantes o fertilizantes, Tales vehículos y soportes se describen por ejemplo en el documento WO 97/33890.

5 Los compuestos de fórmula I o las composiciones, que comprenden un compuesto de fórmula I como ingrediente activo y un vehículo o soporte inerte, se pueden aplicar al locus de la planta o a la planta que se ha de tratar, de una manera simultánea o en sucesión con otros compuestos. Estos otros compuestos pueden ser p.ej. fertilizantes o donantes de micronutrientes u otras formulaciones o preparaciones que influyen sobre el crecimiento de las plantas. Ellos también pueden ser herbicidas selectivos así como insecticidas, fungicidas, bactericidas, nematocidas, molusquicidas o mezclas de varias de estas formulaciones, si se desea junto con unos vehículos o soportes
10 adicionales, agentes tensioactivos o coadyuvantes promotores de la aplicación adicionales, empleados corrientemente en la tecnología de formulación.

Un método preferido de aplicación de un compuesto de fórmula I, o de una composición, que comprende un compuesto de fórmula I como ingrediente activo y un vehículo o soporte inerte, es la aplicación por vía foliar. La frecuencia de aplicación y la tasa de aplicación dependerán del riesgo de infestación por el correspondiente patógeno. Sin embargo, los compuestos de fórmula I pueden también penetrar en la planta a través de las raíces pasando por el suelo (acción sistémica) empapando el locus de la planta con una formulación líquida, o por aplicación de los compuestos en forma sólida al suelo, p.ej. en una forma granular (aplicación al suelo). En plantas cultivadas de arroz acuático, dichos granulados pueden ser aplicados al campo de arroz inundado. Los compuestos
15 de fórmula I se pueden aplicar también a semillas (por revestimiento) por impregnación de las semillas o de los tubérculos con una formulación líquida del fungicida o aplicándolos como revestimiento con una formulación sólida.

Una formulación, es decir una composición que comprende el compuesto de fórmula I y, si se desea, un coadyuvante sólido o líquido, se prepara de una manera conocida, típicamente por mezclado y/o trituración íntimas del compuesto con agentes extendedores, por ejemplo disolventes, vehículos y soportes sólidos y, opcionalmente, compuestos activos superficialmente (agentes tensioactivos).
25

Las formulaciones agroquímicas contendrán usualmente de 0,1 a 99 % en peso, de manera preferible de 0,1 a 95 % en peso, del compuesto de fórmula I, de 99,9 a 1 % en peso, de manera preferible de 99,8 a 5 % en peso, de un coadyuvante sólido o líquido, y de 0 a 25 % en peso, de manera preferible de 0,1 a 25 % en peso, de un agente tensioactivo.

30 Mientras que se prefiere formular productos comerciales en forma de concentrados, el usuario final usará normalmente unas formulaciones diluidas.

Unas ventajosas tasas de aplicación varían normalmente de 5 g a 2 kg de un ingrediente activo (i.a.) por hectárea (ha), de manera preferible de 10 g a 1 kg de i.a./ha, de manera sumamente preferible de 20 g a 600 g de i.a./ha. Cuando se usa como agente de empapamiento de semillas, unas convenientes tasas de aplicación son las de desde
35 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. Ella depende, por ejemplo, del tipo de acción, del estado de desarrollo de la planta útil, y de la aplicación (situación, regulación cronológica, método de aplicación) y, debido a estos parámetros, puede variar dentro de amplios límites.

Los compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéutica de los mismos, que se han descrito más arriba pueden tener también un ventajoso espectro de actividades para el tratamiento y/o la prevención de infección por microbios en un animal. Un "animal" puede ser cualquier animal, por ejemplo, un insecto, mamífero, reptil, pez, anfibio, de manera preferible un mamífero, de manera sumamente preferible un ser humano. Un "tratamiento" significa el uso en un animal que tiene una infección por microbios con el fin de reducir o decelerar o detener el aumento o la diseminación de la infección, o de reducir la infección o de curar la infección. Una "prevención" significa el uso en un animal que
40 no tiene signos aparentes de infección por microbios con el fin de prevenir cualquier futura infección, o con el fin de reducir o decelerar el aumento de cualquier futura infección.

De acuerdo con el presente invento se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) en la producción de un medicamento destinado a su uso en el tratamiento y/o la prevención de una infección por microbios en un animal. Se proporciona también el uso de un compuesto de fórmula (I) como un agente farmacéutico. Se proporciona también el uso de un compuesto de fórmula (I) como un agente antimicrobiano en el tratamiento de un animal. De acuerdo con el presente invento se proporciona también una composición farmacéutica que comprende como un ingrediente activo un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un diluyente, soporte o vehículo farmacéuticamente aceptable. Esta composición se puede usar para el tratamiento y/o la prevención de una infección por microbios en un animal. Esta composición farmacéutica puede estar en una forma apropiada para la administración por vía oral, tal como la de una tableta, unos losanges o rombos, unas cápsulas duras, unas suspensiones acuosas, unas suspensiones oleosas, unas emulsiones, unos polvos dispersables, unos gránulos dispersables, unos jarabes y unos elixires. Alternativamente, esta composición farmacéutica puede estar en una
55

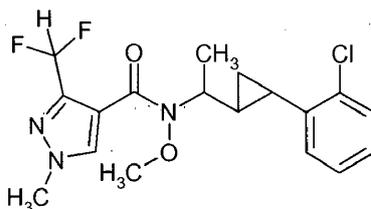
forma apropiada para la aplicación por vía tópica, tal como una formulación de pulverización, una crema o una loción. Alternativamente, esta composición farmacéutica puede estar en una forma apropiada para la administración por vía parenteral, por ejemplo la de una inyección. Alternativamente, esta composición farmacéutica puede estar en una forma inhalable, tal como la de una formulación de pulverización de aerosoles.

- 5 Los compuestos de fórmula (I) pueden ser efectivos contra diversas especies de microbios capaces de causar una infección por microbios en un animal. Ejemplos de dichas especies de microbios son las que causan una aspergilosis tales como *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans* y *A. niger*, las que causan una blastomicosis tales como *Blastomyces dermatitidis*; las que causan una candidiasis tales como *Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* y *C. lusitanae*; las que causan una coccidioidomicosis tales como *Coccidioides immitis*; las que causan una criptococosis tales como *Cryptococcus neoformans*; las que causan una histoplasmosis tales como *Histoplasma capsulatum* y las que causan una cigomicosis tales como *Absidia corymbifera*, *Rhizomucor pusillus* y *Rhizopus arrhizus*. Otros ejemplos son *Fusarium* Spp tal como *Fusarium oxysporum* y *Fusarium solani* y *Scedosporium* Spp tal como *Scedosporium apiospermum* y *Scedosporium prolificans*. Todavía otros ejemplos de ellas son *Microsporium* Spp, *Trichophyton* Spp, *Epidermophyton* Spp, *Mucor* Spp, *Sporothrix* Spp, *Phialophora* Spp, *Cladosporium* Spp, *Petriellidium* spp, *Paracoccidioides* Spp y *Histoplasma* Spp

Los siguientes Ejemplos no limitativos ilustran el invento más arriba descrito con mayor detalle, sin limitarlo.

Ejemplos de preparación:

- 20 **Ejemplo P1:** Preparación de la trans {1-[2-(2-cloro-fenil)-ciclopropil]-etil}-metoxi-amida de ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (compuesto 1.011 diastereoisómero A):

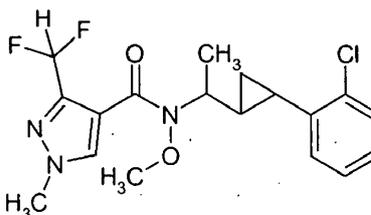


- 25 A una solución agitada de la trans N-{1-[2-(2-cloro-fenil)-ciclopropil]-etil}-O-metil-hidroxilamina diastereoisómero A (0,42 g; 1,9 mmol), que se prepara tal como se describe en el ejemplo P12, y de trietilamina (0,34 ml; 2,5 mmol) en diclorometano (7,0 ml) a la temperatura ambiente se le añadió gota a gota el cloruro de 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carbonilo (0,38 g; 1,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a la temperatura ambiente, luego se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml), con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó en vacío y el residuo se purificó por cromatografía con evaporación súbita sobre gel de sílice (gradiente de elución: mezclas de ciclohexano y acetato de etilo desde 99:1 hasta 1:99) para proporcionar 0,70 g (100 % de theory) de la trans {1-[2-(2-cloro-fenil)-ciclopropil]-etil}-metoxi-amida de ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico como un único diastereoisómero A en forma de un aceite viscoso transparente.

- 30 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 0,98-1,03 (m,1H); 1,12-1,17 (m,1H); 1,45-1,52 (m,1H); 1,51 (d,3H); 2,23-2,28 (m,1H); 3,77(s,3H); 3,99 (s,3H); 4,07-4,16 (m,1H); 6,93-6,95 (m,1H); 7,10-7,20 (m,2H); 7,10+7,24+7,38 (t,1H); 7,35-7,37(m,1H); 7,91 (s,1H).

- 35 EM [M+H]⁺: 384/386.

- Ejemplo P2:** Preparación de la trans {1-[2-(2-cloro-fenil)-ciclopropil]-etil}-metoxi-amida de ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (compuesto 1.011 diastereoisómero B):



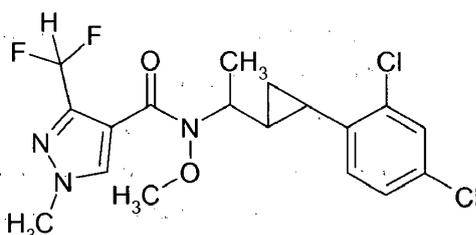
- 40 A una solución agitada de la trans N-{1-[2-(2-cloro-fenil)-ciclopropil]-etil}-O-metil-hidroxilamina (0,30 g; 1,3 mmol) que se prepara tal como se describe en el ejemplo P12 y de trietilamina (0,25 ml; 1,7 mmol) en diclorometano (5,0 ml) a la temperatura ambiente se le añadió gota a gota cloruro de 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carbonilo (0,28 g; 1,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a la temperatura ambiente, luego se vertió en agua (50 ml)

y se extrajo con diclorometano (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml), con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó en vacío y el residuo se purificó por cromatografía con evaporación súbita sobre gel de sílice (gradiente de elución: mezclas de ciclohexano y acetato de etilo 99:1 to 1:99) para proporcionar 0,46 g (92 % del rendimiento teórico) de la trans {1-[2-(2-cloro-fenil)-ciclopropil]-etil}-metoxi-amida de ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico como un único diastereoisómero A en forma de un aceite viscoso transparente.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,02-1,07 (m,1H);1,10-1,15 (m,1H);1,44 (d,3H); 1,48-1,55 (m,1H); 2,36-2,42 (m,1H); 3,65 (s,3H); 3,96 (s,3H); 4,09-4,17 (m,1H); 6,88-6,90 (m,1H); 7,06-7,17 (m,2H); 7,09+7,23+7,37 (t,1H); 7,27-7,31 (m,1H); 7,86 (s,1H).

EM [M+H]⁺: 384/386.

Ejemplo P3: Preparación de la {1-[2-(2,4-dicloro-fenil)-ciclopropil]-etil}-metoxi-amida de ácido trans-3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (compuesto 1.018 diastereoisómero A):

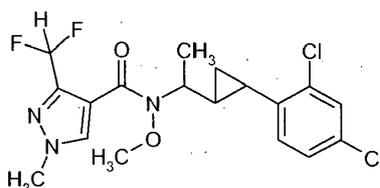


Una solución de cloruro de 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carbonilo (80 mg; 0,41 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se añadió gota a gota a una mezcla agitada de trans-N-{1-[2-(2,4-dicloro-fenil)-ciclopropil]-etil}-O-metil-hidroxilamina diastereoisómero A (88 mg; 0,34 mmol), que se prepara tal como se describe en el ejemplo P13 y DABCO (54 mg; 0,48 mmol) en acetonitrilo (1 ml) a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a la temperatura ambiente. El disolvente se eliminó en vacío y el residuo se purificó por cromatografía con evaporación súbita sobre gel de sílice (10 g) (eluyente: una mezcla de n-hexano y acetato de etilo 1:1). 0,12 g (84,0 % del rendimiento teórico) de la {1-[2-(2,4-dicloro-fenil)-ciclopropil]-etil}-metoxi-amida de ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico se obtuvo como un único diastereoisómero A en forma de un material sólido P.f. 133-135°C.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 0,82-1,02 (m,2H); 1,12-1,59 (m,1H); 1,49-1,53 (d,3H); 2,15-2,23 (m,1H); 3,78 (1s,3H); 4,00 (s,3H); 4,04-4,14 (m,1H); 6,85-6,89 (d,1H); 7,04-7,43 (t,1H,CHF₂); 7,13-7,18 (dd,1H); 7,37-7,39 (d,1H); 7,91 (s,1H).

EM [M+H]⁺: 418/420/422.

Ejemplo P4: Preparación de la {1-[2-(2,4-dicloro-fenil)-ciclopropil]-etil}-metoxi-amida de ácido trans-3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (compuesto 1.018 diastereoisómero B):

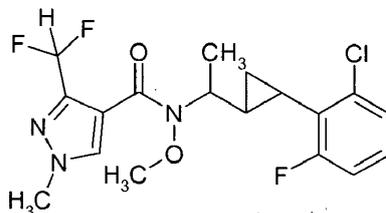


Una solución de cloruro de 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carbonilo (80 mg; 0,41 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se añadió gota a gota a una mezcla agitada de trans-N-{1-[2-(2,4-dicloro-fenil)-ciclopropil]-etil}-O-metil-hidroxilamina diastereoisómero B (88 mg; 0,34 mmol), que se prepara tal como se describe en el ejemplo P13 y DABCO (54 mg; 0,48 mmol) en acetonitrilo (1 ml) a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a la temperatura ambiente. El disolvente se eliminó en vacío y el residuo se purificó por cromatografía con evaporación súbita sobre gel de sílice (10 g) (eluyente: una mezcla de n-hexano y acetato de etilo 1:1).

Se obtuvieron 90 mg (63,0 % del rendimiento teórico) de 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico {1-[2-(2,4-dicloro-fenil)-ciclopropil]-etil}-metoxi-amida como un único diastereoisómero B en forma de un material sólido P.f. 142-144°C.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,02-1,14 (m,2H); 1,43-1,48 (d,3H); 1,43-1,58 (m,1H); 2,28-2,37 (m,1H); 3,65 (1s,3H); 3,96 (s,3H); 4,05-4,17 (m,1H); 6,79-6,83 (d,1H); 7,04-7,43 (t,1H,CHF₂); 7,12-7,16 (dd,1H); 7,31-7,33 (d,1H); 7,95(s,1H).

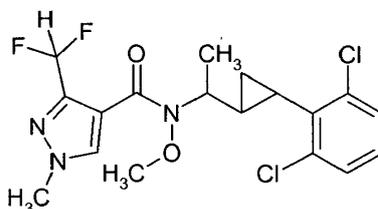
EM [M+H]⁺: 418/420/422.

Ejemplo P5: Preparación de la trans {1-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-ciclopropil]-etil}-metoxi-amida de ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (compuesto 1.027):

A una solución agitada de la trans N-{1-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-ciclopropil]-etil}-O-metil-hidroxilamina (0,80 g; 3,3 mmol) que se prepara como se describe en el ejemplo P14 y de trietilamina (0,60 ml; 4,3 mmol) en diclorometano (10 ml) a la temperatura ambiente se le añadió gota a gota cloruro de 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carbonilo (0,64 g; 3,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a la temperatura ambiente, luego se vertió en agua (60 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml), con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó en vacío y el residuo se purificó por cromatografía con evaporación súbita sobre gel de sílice (gradiente de elución: mezclas de ciclohexano y acetato de etilo desde 99:1 hasta 1:99) para proporcionar 1,30 g (100 % del rendimiento teórico) de la trans {1-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-ciclopropil]-etil}-metoxi-amida de ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico como un aceite viscoso transparente.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 0,99-1,32 (4m,2H); 1,44+1,54 (2d,3H); 1,75-2,14 (3m,2H); 3,71+3,78 (2s,3H); 3,98+3,99 (2s,3H); 4,04-4,23 (2m,1H); 6,83-6,94 (m,1H); 7,02-7,17 (m,2H); 7,10+7,24+7,38 (t,1H); 7,91+7,92 (2s,1H).

EM $[\text{M}+\text{H}]^+$: 402/404.

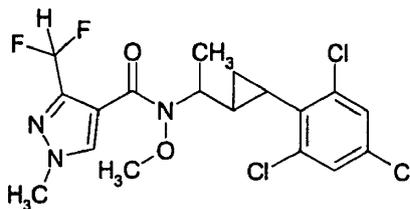
Ejemplo P6: Preparación de la trans {1-[2-(2,6-dicloro-fenil)-ciclopropil]-etil}-metoxi-amida de ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (compuesto 1.028):

Una solución de cloruro de 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carbonilo (243 mg; 1,25 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se añadió gota a gota a una mezcla agitada de trans-N-{1-[2-(2,6-dicloro-fenil)-ciclopropil]-etil}-O-metil-hidroxilamina (270 mg; 1,04 mmol), que se prepara tal como se describe en el ejemplo P15, y de DABCO (175 mg; 1,56 mmol) en acetonitrilo (1 ml) a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a la temperatura ambiente. El disolvente se eliminó en vacío y el residuo se purificó por cromatografía con evaporación súbita sobre gel de sílice (10 g) (eluyente: una mezcla de n-hexano y acetato de etilo 1:2).

0,33 g (76,0 % del rendimiento teórico) de la trans {1-[2-(2,6-dicloro-fenil)-ciclopropil]-etil}-metoxi-amida de ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico se obtuvieron como una mezcla de diastereoisómeros en forma de un aceite altamente viscoso.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 0,81-1,68 (m,6H); 1,78-2,02 (m,1H); 3,75+3,78 (2s,3H); 3,96+3,97 (2s,3H); 4,04-4,18 (m,1H); 7,03-7,18 (m,1H); 7,22-7,29 (m,2H); 7,89+7,93 (2s,1H).

EM $[\text{M}+\text{H}]^+$: 418/420/422.

Ejemplo P7: Preparación de la trans {1-[2-(2,4,6-tricloro-fenil)-ciclopropil]-etil}-metoxi-amida de ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (compuesto 1.034):

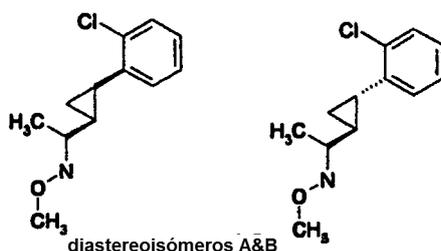
Una solución de cloruro de 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carbonilo (24 mg; 0,12 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se

añadió gota a gota a una mezcla agitada de N-{1-[2-(2,4,6-tricloro-fenil)-ciclopropil]-etil}-O-metil-hidroxilamina (24 mg; 0,08 mmol), que se prepara tal como se describe en el ejemplo P16, y de DABCO (14 mg; 0,12 mmol) en acetonitrilo (1 ml) a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a la temperatura ambiente. El disolvente se eliminó en vacío y el residuo se purificó por cromatografía con evaporación súbita sobre gel de sílice (4 g) (eluyente: una mezcla de n-hexano y acetato de etilo 1:2).

30 mg (83,0 % del rendimiento teórico) de la {1-[2-(2,4,6-tricloro-fenil)-ciclopropil]-etil}-metoxi-amida de ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico se obtuvieron como una mezcla de diastereoisómeros en forma de un aceite altamente viscoso.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 0,80-1,70 (m,6H); 1,72-1,95 (m,1H); 3,75+3,78 (2s,3H); 3,96+3,97 (2s,3H); 4,04-4,18+4,46-4,55 (m,1H); 7,03-7,42+7,06-7,48 (2t,1H, CHF_2); 7,24+7,26 (2s,2H); 7,89+7,93 (2s,1H).
EM $[\text{M}+\text{H}]^+$: 452/454/456.

Ejemplo P8: Preparación de la trans N-{1-[2-(2-cloro-fenil)-ciclopropil]-etil}-O-metil-hidroxilamina (diastereoisómeros A&B):



A una solución agitada de la trans O-metil-oxima de 1-[2-(2-cloro-fenil)-ciclopropil]-etanona (1,1 g; 5 mmol), que se prepara tal como se describe en el ejemplo P19, en ácido acético (10 ml) a la temperatura ambiente se le añadió en porciones cianoborohidruro de sodio (0,65 g; 10 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a la temperatura ambiente, luego se vertió en una solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio (50 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó en vacío y el residuo se purificó por cromatografía con evaporación súbita sobre gel de sílice (gradiente de elución: mezclas de ciclohexano y acetato de etilo desde 99:1 hasta 1:99) para proporcionar 0,33 g (30 % del rendimiento teórico) de la trans N-{1-[2-(2-cloro-fenil)-ciclopropil]-etil}-O-metil-hidroxilamina diastereoisómero A como un aceite viscoso transparente y 0,46 g (41 % del rendimiento teórico) de la trans N-{1-[2-(2-cloro-fenil)-ciclopropil]-etil}-O-metil-hidroxilamina diastereoisómero B como un aceite viscoso transparente.

Diastereoisómero A:

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 0,86-0,99 (2m,2H); 1,04-1,11 (m,1H); 1,22 (d,3H); 2,14-2,18 (m,1H); 2,52-2,59 (m,1H); 3,54 (s;3H); 5,7-6,2 (b,1H); 6,89-6,91 (dd,1H); 7,06-7,16 (m,2H); 7,32-7,34 (dd,1H).

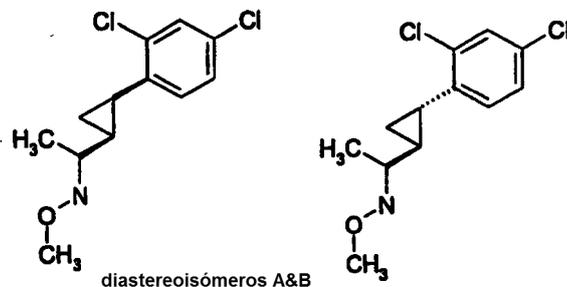
EM $[\text{M}+\text{H}]^+$: 226/228.

Diastereoisómero B:

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 0,96-1,05 (m,1H); 1,08-1,15 (m,1H); 1,27 (d,3H); 2,07-2,11 (m,1H); 2,52-2,58 (m,1H); 3,59 (s;3H); 4,5-5,5 (b,1H); 6,89-6,92 (dd,1H); 7,08-7,17 (m,2H); 7,33-7,35 (dd,1H).

EM $[\text{M}+\text{H}]^+$: 226/228.

Ejemplo P9: Preparación de la trans N-{1-[2-(2,4-diclorofenil)-ciclopropil]-etil}-O-metil-hidroxilamina (diastereoisómeros A&B):



Una solución de la O-metil-oxima de 1-[2-(2,4-dicloro-fenil)-ciclopropil]-etanona (188 mg, 0,73 mmol), que se prepara tal como se describe en el ejemplo P20, en etanol (2 ml) y ácido acético (1 ml) se trató a la temperatura ambiente con cianoborohidruro de sodio (136 mg, 2,19 mmol) se añadió en una porción. La solución resultante se agitó a 24°C durante 10 horas. El disolvente se evaporó bajo presión reducida (evaporación concomitante con tolueno dos veces) y el residuo se suspendió con NaOH 1 M (15 ml). La fase acuosa se extrajo con éter (3x10 ml), se lavó con

salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía con evaporación súbita sobre gel de sílice (15 g) (eluyente: una mezcla de c-hexano y acetato de etilo 3:1). Se obtuvieron 88 mg (45,0 % del rendimiento teórico) de la trans N-{1-[2-(2,4-diclorofenil)-ciclopropil]-etil}-O-metil-hidroxilamina diastereoisómero A en forma de un líquido transparente.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 0,86-1,13 (m,3H); 1,24-1,27 (d,3H); 1,98-2,07 (m,1H); 2,50-2,61 (m,1H); 3,58 (s,3H); 5,65(s_{br},1H); 6,82-6,86 (d,1H); 7,12-7,16 (dd,1H); 7,37-7,38 (dd,1H).

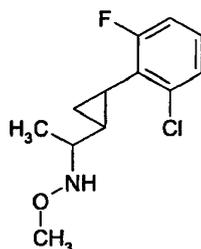
EM [M+H]⁺ : 260/262/264.

Se obtuvieron 88 mg (45,0 % del rendimiento teórico) de la trans-N-{1-[2-(2,4-diclorofenil)-ciclopropil]-etil}-O-metil-hidroxilamina diastereoisómero B en forma de un líquido transparente.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 0,85-0,94 (m,2H); 1,02-1,12 (m,1H); 1,21-1,23 (d,3H); 2,08-2,16 (m,1H); 2,50-2,59 (m,1H); 3,53 (s,3H); 5,82 (s_{br},1H); 6,82-6,86 (d,1H); 7,11-7,15 (dd,1H); 7,36-7,37 (dd,1H).

EM [M+H]⁺ : 260/262/264.

Ejemplo P104: Preparación de la trans N-{1-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-ciclopropil]-etil}-O-metil-hidroxilamina:

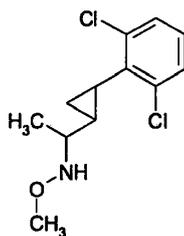


A una solución agitada de la O-metil-oxima de trans 1-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-ciclopropil]-etanona (1,1 g; 4,6 mmol) que se prepara tal como se describe en el ejemplo P21, en ácido acético (10 ml) a la temperatura ambiente se le añadió en porciones cianoborohidruro de sodio (0,60 g; 9,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a la temperatura ambiente, luego se vertió en una solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio (50 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó en vacío y el residuo se purificó por cromatografía con evaporación súbita sobre gel de sílice (gradiente de elución: mezclas de ciclohexano y acetato de etilo desde 99:1 hasta 1:99) para proporcionar 0,85 g (75 % del rendimiento teórico) de la trans N-{1-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-ciclopropil]-etil}-O-metil-hidroxilamina como una mezcla de diastereoisómeros en forma de un aceite viscoso transparente.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 0,88-1,18 (4m,2H); 1,21+1,31 (2d,3H); 1,35-1,44 (m, 1H); 1,71-1,87 (2m,1H); 2,47-2,61 (2m,1H); 3,57+3,59 (2s,3H); 5,5-6,0 (b,1H); 6,86-6,92 (t,1H); 7,03-7,10 (m,1H); 7,13-7,15(d,1H).

EM [M+H]⁺ : 244/246.

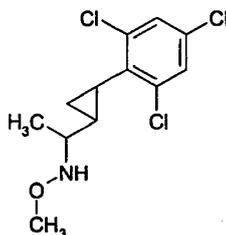
Ejemplo P11: Preparación de la trans-N-{1-[2-(2,6-diclorofenil)-ciclopropil]-etil}-O-metilhidroxilamina:



Una solución de la O-metil-oxima de 1-[2-(2,6-dicloro-fenil)-ciclopropil]-etanona (300 mg, 1,16 mmol), que se prepara tal como se describe en el ejemplo P22, en etanol (2 ml) y ácido acético (1 ml) se trató a la temperatura ambiente con cianoborohidruro de sodio (144 mg, 2,32 mmol) se añadió en una porción. La solución resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 10 horas. El disolvente se evaporó bajo presión reducida (evaporación concomitante con tolueno dos veces) y el residuo se suspendió con NaOH 1 M (15 ml). La fase acuosa se extrajo con éter (3x10 ml), se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía con evaporación súbita sobre gel de sílice (15 g) (eluyente: una mezcla de c-hexano y acetato de etilo 3:1). Se obtuvieron 260 mg (89,0 % del rendimiento teórico) de la trans N-{1-[2-(2,6-diclorofenil)-ciclopropil]-etil}-O-metil-hidroxilamina como una mezcla de diastereoisómeros en forma de un líquido transparente.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 0,82-1,53 (m,3H); 1,16-1,19+1,38-1,42 (2d,3H); 1,71-1,79 (m,1H); 2,52-2,63+2,80-2,90 (2m,1H); 3,58+3,59 (2s,3H); 5,78 (s_{br},1H); 7,03-7,11 (m,1H); 7,28-7,29 (m,2H).

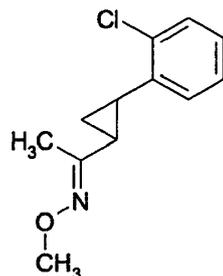
EM [M+H]⁺ 260/262/264.

Ejemplo P12: Preparación de la trans-N-{1-[2-(2,4,6-tricloro-fenil)-ciclopropil]-etil}-O-metil-hidroxilamina:

Una solución de la O-metil-oxima de 1-[2-(2,4,6-tricloro-fenil)-ciclopropil]-etanona (0,19 mmol), que se prepara tal como se describe en el ejemplo P23, en etanol (1 ml) y ácido acético (1 ml) se trató a la temperatura ambiente con cianoborohidruro de sodio (200 mg, 3,18 mmol) que se había añadido en una porción. La solución resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 20 horas. El disolvente se evaporó bajo presión reducida (evaporación concomitante con tolueno dos veces) y el residuo se suspendió con NaOH 1 M (5 ml). La fase acuosa se extrajo con éter (3x10 ml), se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía con evaporación súbita sobre gel de sílice (5 g) (eluyente: una mezcla de n-hexano y acetato de etilo 5:1). Se obtuvieron 25 mg (45,0 % del rendimiento teórico) de la trans N-{1-[2-(2,4,6-triclorofenil)-ciclopropil]-etil}-O-metil-hidroxilamina como una mezcla de diastereoisómeros en forma de un líquido transparente.

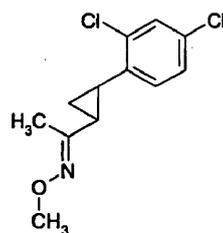
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 0,81-1,48 (m,3H); 1,17-1,20+1,39-1,42 (2d,3H); 1,65-1,75 (m,1H); 2,52-2,63+2,80-2,90 (2m,1H); 3,58+3,59 (2s,3H); 5,75 (s_{br},1H); 7,28-7,29(m,2H).

EM [M+H]⁺ 294/296/298.

Ejemplo P13: Preparación de la trans O-metil-oxima de 1-[2-(2-cloro-fenil)-ciclopropil]-etanona:

A una solución agitada de la trans 1-[2-(2-cloro-fenil)-ciclopropil]-etanona (1,0 g; 5,1 mmol) en metanol (10 ml) a la temperatura ambiente se le añadieron piridina (0,85 ml; 10 mmol) e hidrocloreuro de metoxiamina (0,86 g; 10 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a la temperatura ambiente, luego se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó en vacío para proporcionar 1,1 g (98 % del rendimiento teórico) de la trans O-metil-oxima 1-[2-(2-cloro-fenil)-ciclopropil]-etanona como un aceite.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 1,17-1,50 (4m,2H); 1,73+1,83 (2s,3H); 1,73-1,79 (m,1H); 2,42-2,61 (2m,1H); 3,85 (s;3H); 6,99-7,36 (m,4H).

Ejemplo P14: Preparación de la O-metil-oxima de 1-[2-(2,4-dicloro-fenil)-ciclopropil]-etanona:

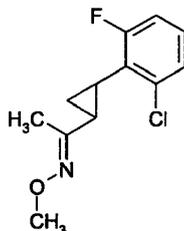
Una solución de trans 1-[2-(2,4-dicloro-fenil)-ciclopropil]-etanona (0,24 g, 1,05 mmol) que se prepara tal como se describe en el ejemplo P26, en THF (1,5 ml) y agua (3,0 ml) se trató con hidrocloreuro de O-metil hidroxilamina (0,15 g, 1,79 mmol) seguido por acetato de sodio (125 mg, 1,52 mmol). La solución resultante se agitó a la temperatura ambiente por la noche durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml), se lavó con salmuera (50 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía con evaporación súbita sobre gel de sílice (15 g) (eluyente: una mezcla de n-hexano y acetato de

etilo 20:1) para proporcionar 0,20 g (74 % del rendimiento teórico) de la O-metil-oxima de 1-[2-(2,4-dicloro-fenil)-ciclopropil]-etanona como una mezcla de E/Z en forma de un aceite.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 1,23-1,31 (m,1H); 1,33-1,42 (m,1H); 1,73 (2s,3H); 2,43-2,58 (m,2H); 3,85 (2s,3H); 6,98-7,02 (dd,1H); 7,16-7,19 (dd,1H); 7,34-7,35 (dd,1H).

5 EM $[\text{M}+\text{H}]^+$ 258/260/262.

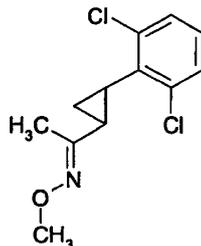
Ejemplo P15: Preparación de la trans O-metil-oxima de 1-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-ciclopropil]-etanona:



10 A una solución agitada de la trans 1-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-ciclopropil]-etanona (1,0 g; 4,7 mmol) en metanol (10 ml) a la temperatura ambiente se le añadieron piridina (0,60 ml; 7,0 mmol) e hidrocloreto de metoxiamina (0,60 g; 7,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a la temperatura ambiente, luego se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó en vacío para proporcionar 1,1 g (100 % del rendimiento teórico) de la trans

15 O-metil-oxima de 1-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-ciclopropil]-etanona como una mezcla de E/Z en forma de un aceite.
 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 1,32-1,59 (4m,2H); 1,72+1,85 (2s,3H); 1,95-2,75 (4m,2H); 3,85+3,86 (2s,3H); 6,89-6,94 (m,1H); 7,07-7,17 (2m,2H).

Ejemplo P16: Preparación de la O-metil-oxima de 1-[2-(2,6-dicloro-fenil)-ciclopropil]-etanona:

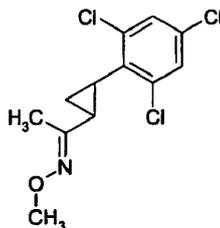


20 Una solución de la trans 1-[2-(2,6-dicloro-fenil)-ciclopropil]-etanona (0,35 g, 1,53 mmol) que se prepara tal como se describe en el ejemplo P27 en THF (5 ml) y agua (1,0 ml) se trató con el hidrocloreto de O-metil hidroxilamina (0,22 g, 2,60 mmol) seguido por acetato de sodio (182 mg, 2,22 mmol). La solución resultante se agitó a la temperatura ambiente por la noche durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml), se lavó con salmuera (50 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se purificó

25 por cromatografía con evaporación súbita sobre gel de sílice (20 g) (eluyente: una mezcla de n-hexano y acetato de etilo 20:1) para proporcionar 0,30 g (76 % del rendimiento teórico) de la O-metil-oxima de 1-[2-(2,6-dicloro-fenil)-ciclopropil]-etanona como una mezcla de E/Z en forma de un aceite.

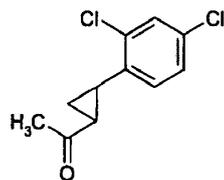
EM $[\text{M}+\text{H}]^+$ 258/260/262,

Ejemplo P17: Preparación de la O-metil-oxima de 1-[2-(2,4,6-tricloro-fenil)-ciclopropil]-etanona



30 Una solución de la trans 1-[2-(2,4,6-tricloro-fenil)-ciclopropil]-etanona (50 mg, 0,19 mmole) que se prepara tal como se describe en el ejemplo P28, en THF (5,0 ml) y agua (1,0 ml) se trató con el hidrocloreto de O-metil hidroxilamina (27 mg, 0,32 mmol) seguido por acetato de sodio (23 mg, 0,28 mmol). La solución resultante se agitó a la temperatura ambiente por la noche durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (5 ml), se lavó con salmuera (10 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la eliminación del disolvente en bruto se obtuvo la O-metil-oxima de 1-[2-(2,4,6-tricloro-fenil)-ciclopropil]-etanona como una mezcla de E/Z en forma de un

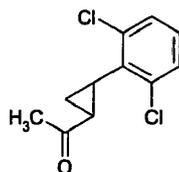
35 aceite que se usó sin más purificación para la siguiente etapa.

Ejemplo P18: Preparación de la trans 1-[2-(2,4-dicloro-fenil)-ciclopropil]-etanona:

Un matraz de fondo redondo equipado con un agitador magnético, una entrada para nitrógeno y un embudo adicional se cargó con yoduro de trimetilsulfoxonio (0,61 g, 2,78 mmol), con DMSO (10 ml) y con hidróxido de sodio pulverulento (97 mg, 2,44 mmol). La suspensión se agitó durante 1,0 hora a la temperatura ambiente para proporcionar una solución. La solución así preparada se añadió gota a gota a la temperatura ambiente a una solución de (E)-4-(2,4-dicloro-fenil)-but-3-en-2-ona (0,50 g, 2,32 mmol) que se prepara tal como se describe en el ejemplo P30 en DMSO (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 0,5 horas, se vertió sobre una mezcla de hielo y agua (100 ml) y se extrajo con éter (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó en vacío y el residuo se purificó por cromatografía con evaporación súbita sobre gel de sílice (25 g) (eluyente: una mezcla de n-hexano y acetato de etilo 10:1) para proporcionar 0,33 g (62 % del rendimiento teórico) de la trans 1-[2-(2,4-dicloro-fenil)-ciclopropil]-etanona en forma de un aceite.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 1,32-1,41 (m,1H); 1,63-1,74 (m,1H); 2,01-2,08 (m,1H); 2,33 (s,3H); 2,59-2,67 (m,1H); 6,94-6,98 (dd,1H); 7,14-7,18 (dd,1H); 7,37-7,38 (dd,1H).

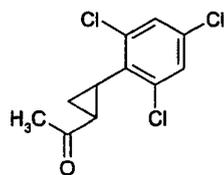
EM $[\text{M}+\text{H}]^+$ 229/231/233

Ejemplo P19: Preparación de la trans 1-[2-(2,6-dicloro-fenil)-ciclopropil]-etanona:

Un matraz de fondo redondo equipado con un agitador magnético, una entrada para nitrógeno y un embudo adicional se cargó con yoduro de trimetilsulfoxonio (1,1 g, 5,02 mmol), con DMSO (10 ml) y con hidróxido de sodio pulverulento (0,175 g, 4,39 mmol). La suspensión se agitó durante 1,5 horas a la temperatura ambiente para proporcionar una solución. La solución así preparada se añadió gota a gota a la temperatura ambiente a una solución de 4-(2,6-dicloro-fenil)-but-3-en-2-ona (0,90 g, 4,18 mmol), que se prepara tal como se describe en el ejemplo P31, en DMSO (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 0,5 horas, se vertió sobre hielo y se extrajo con éter (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó en vacío y el residuo se purificó por cromatografía con evaporación súbita sobre gel de sílice (25 g) (eluyente: una mezcla de n-hexano y acetato de etilo 20:1) para proporcionar 0,30 g (31 % del rendimiento teórico) de la trans 1-[2-(2,6-dicloro-fenil)-ciclopropil]-etanona en forma de un líquido de color amarillo pálido.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 1,40-1,48 (m,1H); 1,78-1,86 (m,1H); 2,21-2,30 (m,1H); 2,34-2,40 (m,1H); 2,41 (s,3H); 7,12-7,18 (m,1H); 7,28-7,33 (dd,2H).

EM $[\text{M}+\text{H}]^+$: 229/231/233

Ejemplo P20: Preparación de la trans 1-[2-(2,4,6-tricloro-fenil)-ciclopropil]-etanona:

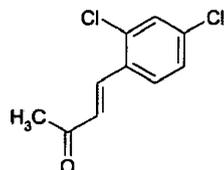
Un matraz de fondo redondo equipado con un agitador magnético, una entrada para nitrógeno y un embudo adicional se cargó con yoduro de trimetilsulfoxonio (106 mg, 0,40 mmol), con DMSO (2,5 ml) y con hidróxido de sodio pulverulento (0,18 mg, 0,44 mmol). La suspensión se agitó durante 1,0 hora a la temperatura ambiente para proporcionar una solución. La solución así preparada se añadió gota a gota a la temperatura ambiente a una solución de (E)-4-(2,4,6-tricloro-fenil)-but-3-en-2-ona (0,10 g, 0,40 mmol) que se prepara, tal como se describe en el ejemplo P32, en DMSO (2,5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 0,5 horas, se vertió sobre una mezcla de hielo y agua (10 ml) y se extrajo con éter (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó en vacío y el residuo se purificó por

cromatografía con evaporación súbita sobre gel de sílice (25 g) (eluyente: una mezcla de n-hexano y acetato de etilo 20:1) para proporcionar 60 mg (57 % del rendimiento teórico) de la trans 1-[2-(2,4,6-tricloro-fenil)-ciclopropil]-etanona en forma de un líquido de color amarillo pálido.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 1,38-1,50 (m,1H); 1,78-1,84 (m,1H); 2,18-2,27 (m,1H); 2,30-2,39 (m,1H); 2,40+2,41 (2s,3H); 7,32 (s,2H).

EM $[\text{M}+\text{H}]^+$: 263/265/267

Ejemplo P21: Preparación de la (E)-4-(2,4-dicloro-fenil)-but-3-en-2-ona:



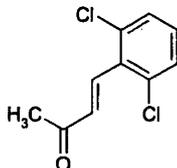
10 Un matraz de fondo redondo equipado con un agitador magnético y una entrada para nitrógeno se cargó con 2,4-dicloro benzaldehído (1,75 g, 10,0 mmol), acetona (44,1 ml, 0,60 mol) y agua (20 ml). The mixture se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota una solución de hidróxido de sodio (0,44 g, 11,0 mmol) en agua (20 ml) durante 1 hora a la solución agitada enérgicamente. La mezcla de reacción se agitó durante una 1,0 hora adicional. La mezcla de reacción se concentró en vacío, se vertió sobre HCl al 10 % (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml).

15 Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó en vacío y el residuo se purificó por cromatografía con evaporación súbita sobre gel de sílice (350 g) (eluyente: una mezcla de n-hexano y acetato de etilo 1:1) para proporcionar 1,9 g (88 % del rendimiento teórico) de la (E)-4-(2,4-dicloro-fenil)-but-3-en-2-ona en forma de un aceite de color amarillo pálido.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 2,42 (s,3H); 6,62-6,68 (d,1H); 7,28-7,31 (dd,1H); 7,43-7,44 (dd,2H); 7,55-7,58 (d,1H); 7,82-7,88 (d,1H).

20 EM $[\text{M}+\text{H}]^+$: 215/217/219

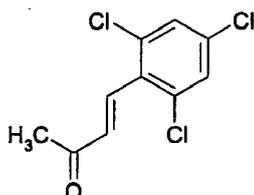
Ejemplo P22: Preparación de la (E)-4-(2,6-dicloro-fenil)-but-3-en-2-ona:



25 Un matraz de fondo redondo equipado con un agitador magnético y una entrada para nitrógeno se cargó con 2,6-dicloro-benzaldehído (5,0 g, 28,57 mmol), acetona (42 ml, 0,571 mol) y agua (20 ml). La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota una solución de hidróxido de sodio (1,14 g, 28,57 mmol) en agua (20 ml) durante 1 hora a la solución agitada enérgicamente. La mezcla de reacción se agitó durante unas 0,5 horas adicionales. La mezcla de reacción se concentró en vacío, se vertió sobre HCl al 10 % (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó en vacío y el residuo se purificó por cromatografía con evaporación súbita sobre gel de sílice (350 g) (eluyente: una mezcla de n-hexano y acetato de etilo 10:1) para proporcionar 6,0 g (97 % del rendimiento teórico) de la (E)-4-(2,6-dicloro-fenil)-but-3-en-2-ona en forma de un aceite de color amarillo pálido.

30 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 2,43 (s,3H); 6,78-6,84 (d,1H); 7,16-7,29 (m,1H); 7,37-7,41 (d,2H); 7,58-7,62 (d,1H).

Ejemplo P23: Preparación de la (E)-4-(2,4,6-tricloro-fenil)-but-3-en-2-ona:



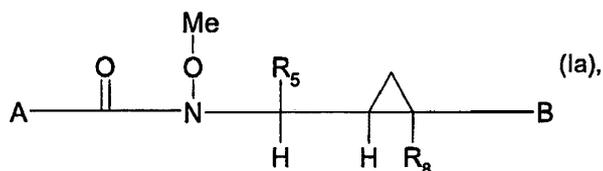
40 Un matraz de fondo redondo equipado con un agitador magnético y una entrada para nitrógeno se cargó con but-3-en-2-ona (1,14 g, 16,25 mmol), 1,3,5-tricloro-2-yodo-benceno (2,0 g, 6,5 mmol), Pd(OAc)₂ (125 mg, 0,65 mmol), hidrógeno carbonato de sodio (1,64 g, 19,5 mmol) y cloruro de tetrabutil-amonio (2,17 g, 7,8 mmol) en DMF (20 ml). La mezcla se agitó a 50°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre agua (100 ml) y se extrajo con

éter (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron en vacío. El residuo se purificó por cromatografía con evaporación súbita sobre gel de sílice (150 g) (eluyente: una mezcla de n-hexano y acetato de etilo 1:20) para proporcionar 1,02 g (63 % del rendimiento teórico) de la (E)-4-(2,4,6-tricloro-fenil)-but-3-en-2-ona en forma de un aceite.

5 EM [M+H]⁺ 249/251/253

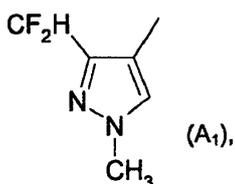
Tablas 1 hasta 3: Compuestos de fórmula la:

El invento se ilustra adicionalmente por los preferidos compuestos individuales de fórmula (la) enumerados más abajo en las Tablas 1 hasta 3, Unos datos caracterizantes se dan en la Tabla 5,

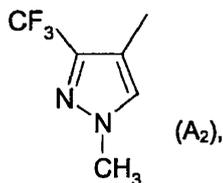


En los compuestos de fórmula la, A se selecciona entre el conjunto que se compone de

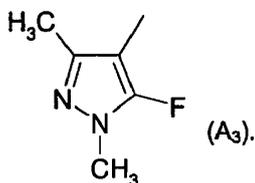
A₁,



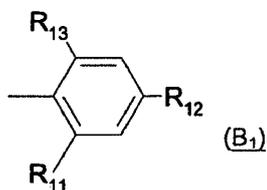
A₂,



y A₃



B es B₁,



Cada una de las Tablas 1 hasta 3, que siguen a la Tabla Y siguiente comprende 95 compuestos de fórmula (Ia) en la que R₅, R₈, B, R₁₁, R₁₂ y R₁₃ tienen los significados dados en la Tabla Y y A tiene el significado dado en la relevante Tabla 1 hasta 3. Así la Tabla 1 corresponde a la Tabla Y cuando Y es 1 y A tiene el significado dado en el encabezamiento de la Tabla 1, la Tabla 2 corresponde a la Tabla Y cuando Y es 2 y A tiene el significado dado en el encabezamiento de la Tabla 2, y así sucesivamente para la Tabla 3.

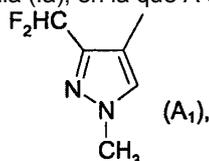
5

Tabla Y ("M" significa el grupo metilo):

Compuesto N°	R ₅	R ₈	B	R ₁₁	R ₁₂	R ₁₃
Y.001	Me	H	B ₁	H	H	H
Y.002	Me	H	B ₁	H	Cl	H
Y.003	Me	H	B ₁	H	Br	H
Y.004	Me	H	B ₁	H	I	H
Y.005	Me	H	B ₁	H	Me	H
Y.006	Me	H	B ₁	H	CF ₃	H
Y.007	Me	H	B ₁	H	C≡CH	H
Y.008	Me	H	B ₁	H	t-Bu	H
Y.009	Me	H	B ₁	H	4-Cl-fenilo	H
Y.010	Me	H	B ₁	H	4-Cl-fenoxi	H
Y.011	Me	H	B ₁	Cl	H	H
Y.012	Me	H	B ₁	Br	H	H
Y.013	Me	H	B ₁	I	H	H
Y.014	Me	H	B ₁	CH ₃	H	H
Y.015	Me	H	B ₁	C≡CH	H	H
Y.016	Me	H	B ₁	t-Bu	H	H
Y.017	Me	H	B ₁	F	Cl	H
Y.018	Me	H	B ₁	Cl	Cl	H
Y.019	Me	H	B ₁	Cl	Br	H
Y.020	Me	H	B ₁	Cl	I	H
Y.021	Me	H	B ₁	Cl	Me	H
Y.022	Me	H	B ₁	Cl	CF ₃	H
Y.023	Me	H	B ₁	Cl	C≡CH	H
Y.024	Me	H	B ₁	Cl	t-Bu	H
Y.025	Me	H	B ₁	Cl	4-Cl-fenilo	H
Y.026	Me	H	B ₁	Cl	4-Cl-fenoxi	H
Y.027	Me	H	B ₁	F	H	Cl
Y.028	Me	H	B ₁	Cl	H	Cl
Y.029	Me	H	B ₁	Cl	H	Br
Y.030	Me	H	B ₁	Cl	H	I
Y.031	Me	H	B ₁	Cl	H	Me
Y.032	Me	H	B ₁	Cl	H	CF ₃
Y.033	Me	H	B ₁	F	Cl	Cl
Y.034	Me	H	B ₁	Cl	Cl	Cl
Y.035	Me	H	B ₁	Cl	Br	Cl
Y.036	Me	H	B ₁	Cl	I	Cl

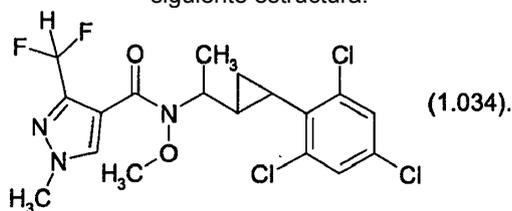
Compuesto N°	R ₅	R ₈	B	R ₁₁	R ₁₂	R ₁₃
Y.037	Me	H	B ₁	Cl	Me	Cl
Y.038	Me	H	B ₁	Cl	CF ₃	Cl
Y.039	Me	H	B ₁	Cl	C≡CH	Cl
Y.040	Me	H	B ₁	Cl	t-Bu	Cl
Y.041	Me	H	B ₁	Cl	4-Cl-fenilo	Cl
Y.042	Me	Me	B ₁	Cl	H	H
Y.043	Me	Me	B ₁	H	Cl	H
Y.044	Me	Me	B ₁	Cl	Cl	H
Y.045	Me	Me	B ₁	Cl	Cl	Cl
Y.046	H	H	B ₁	Cl	H	H
Y.047	H	H	B ₁	H	Cl	H
Y.048	H	H	B ₁	Cl	Cl	H
Y.049	H	H	B ₁	Cl	Cl	Cl
Y.050	Me	H	B ₁	F	Br	H
Y.051	Me	H	B ₁	F	4-Cl-fenoxi	H

La Tabla 1 proporciona 51 compuestos de fórmula (Ia), en la que A es A₁

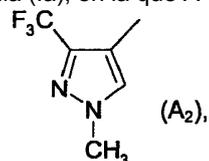


y R₅, R₈, B, R₁₁, R₁₂ y R₁₃ son como se han definido en la Tabla Y. Por ejemplo, el compuesto 1.034 tiene la siguiente estructura:

5

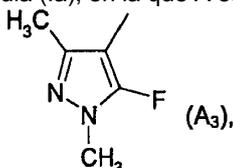


La Tabla 2 proporciona 51 compuestos de fórmula (Ia), en la que A es A₂



10 y R₅, R₈, B, R₁₁, R₁₂ y R₁₃ son como se han definido en la Tabla Y.

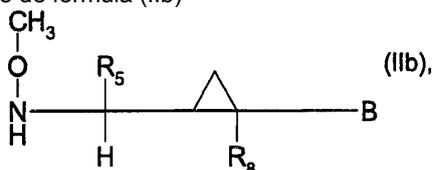
La Tabla 3 proporciona 51 compuestos de fórmula (Ia), en la que A es A₃



15 R₅, R₈, B, R₁₁, R₁₂ y R₁₃ son como se han definido en la Tabla Y.

La Tabla 4, que sigue a la Tabla Y anterior, comprende 51 compuestos de fórmula (IIb) en la que R₅, R₈, B, R₁₁, R₁₂ y R₁₃ tiene los significados dados en la Tabla Y.

La Tabla 4 proporciona 51 compuestos de fórmula (IIb)



R₅, R₈, B, R₁₁, R₁₂ y R₁₃ son como se han definido en la Tabla Y.

5

Tabla 5: Datos caracterizantes:

La Tabla 5 muestra datos seleccionados de puntos de fusión y datos seleccionados de RMN para los compuestos de las Tablas 1 hasta 3. El CDCl₃ se usa como el disolvente para las mediciones de RMN, a menos que se señale otra cosa distinta. Si está presente una mezcla de disolventes, ésta es indicada, por ejemplo, por: CDCl₃/ d₆-DMSO). No se hace ningún intento de enumerar todos los datos caracterizantes en todos los casos.

10

En la Tabla 5 y a lo largo de la descripción que sigue, las temperaturas están dadas en grados Celsius: "RMN" significa espectro de resonancia magnética nuclear; EM representa espectro de masas; "%" es tanto por ciento en peso, a menos que se indiquen unas correspondientes concentraciones en otras unidades; Las siguientes abreviaturas se usan a lo largo de esta memoria descriptiva:

15

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

20

25 Tabla 5:

Compuesto N°	Datos de ¹ H-RMN: ppm (multiplicidad/número de Hs)	diastereoisómero	EM [M+H] ⁺	p.f. (°C)
1.011	0,98-1,03 (m,1H); 1,12-1,17 (m,1H); 1,45-1,52 (m,1H); 1,51 (d,3H); 2,23-2,28 (m,1H); 3,77 (s,3H); 3,99 (s,3H); 4,07-4,16 (m,1H); 6,93-6,95 (m,1H); 7,10-7,20 (m,2H); 7,10+7,24+7,38(t,1H);7,35-7,37(m,1H); 7,91(s,1H).	A	384/386	aceite
1.011	1,02-1,07 (m,1H); 1,10-1,15 (m,1H);1,44 (d,3H); 1,48-1,55 (m,1H); 2,36-2,42 (m,1H); 3,65 (s,3H); 3,96 (s,3H); 4,09-4,17 (m,1H); 6,88-6,90 (m,1H); 7,06-7,17 (m,2H); 7,09+7,23+7,37 (t,1H); 7,27-7,31 (m,1H); 7,86 (s,1H).	B	384/386	aceite
1.018	0,82-1,02 (m,2H); 1,12-1,59 (m,1H); 1,49-1,53 (d,3H); 2,15-2,23 (m,1H); 3,78 (1s,3H); 4,00 (s;3H); 4,04-4,14 (m,1H); 6,85-6,89 (d,1H); 7,04-7,43 (t,1H,CHF ₂); 7,13-7,18 (dd,1H); 7,37-7,39 (d,1H); 7,91 (s,1H).	A	418/420/422	133-135
1.018	1,02-1,14 (m,2H); 1,43-1,48 (d,3H); 1,43-1,58 (m,1H); 2,28-2,37 (m,1H); 3,65 (1s,3H); 3,96 (s;3H); 4,05-4,17 (m,1H); 6,79-6,83 (d,1H); 7,04-7,43 (t,1H,CHF ₂); 7,12-7,16 (dd,1H); 7,31-7,33 (d,1H); 7,95 (s,1H).	B	418/420/422	142-144
1.027	0,99-1,32 (4m,2H); 1,44+1,54 (2d,3H); 1,75-2,14 (3m,2H); 3,71+3,78 (2s;3H); 3,98+3,99 (2s,3H); 4,04-4,23 (2m,1H); 6,83-6,94 (m,1H); 7,02-7,17 (m,2H); 7,10+7,24+7,38 (t,1H); 7,91+7,92 (2s,1H).	mezcla	402/404	aceite
1.028	0,81-1,68 (m,6H); 1,78-2,02 (m,1H); 3,75+3,78 (2s,3H); 3,96+3,97 (2s;3H); 4,04-4,18 (m,1H); 7,03-7,18 (m,1H); 7,22-7,29 (m,2H); 7,89+7,93 (2s,1H).	mezcla	418/420/422	aceite
1.034	0,80-1,70 (m,6H); 1,72-1,95 (m,1H); 3,75+3,78 (2s,3H); 3,96+3,97 (2s;3H); 4,04-4,18+4,46-4,55 (m,1H); 7,03-7,42+7,06-7,48 (2t,1H,CHF ₂); 7,24+7,26 (2s,2H); 7,89+7,93 (2s,1H).	mezcla	452/454/456	aceite

Compuesto N°	Datos de ¹ H-RMN: ppm (multiplicidad/número de Hs)	diastereoisómero	EM [M+H] ⁺	p.f. (°C)
1.050	0,96-1,19 (2 m,2 H), 1,40-1,48 (2d, J = 7,0 Hz,3 H), 1,48-1,57 (m,1H), 1,95-2,21 (2 m,1H), 3,61-3,77 (2s,3H), 3,95-4,00 (2 s,3 H), 4,00-4,11 (m,1H), 6,74-6,86 (m,1H), 7,06-7,39 (m,3H), 7,84-7,92 (2s,1H)	mezcla de dos	446/448	aceite
1.051	0,96-1,26 (2m,2 H), 1,42-1,51 (2d, J = 6,8 Hz,3 H), 1,51-1,65 (m,1H), 2,05-2,30 (2m,1H), 3,63-3,82 (2s,3H), 3,95-4,02 (2s,3H), 4,03-4,13 (m,1H), 6,91-7,05 (m,1H), 7,08-7,28 (m,3 H), 7,35-7,51 (m,4 H), 7,84-7,94 (2s,1H)	mezcla de dos	478/480	aceite

Ejemplos de formulación para compuestos de fórmula I:

Ejemplos F-1.1 hasta F-1.2: Concentrados emulsionables

Componentes	F-1.1	F-1.2
compuesto de las Tablas 1-3	25 %	50 %
dodecibencenosulfonato de calcio	5 %	6 %
aceite de ricino polietilen glicol éter (36 moles de unidades de etilenoxi)	5 %	-
tributilfenol polietilen glicol éter (30 moles de unidades de etilenoxi)	-	4 %
ciclohexanona	-	20 %
mezcla de xilenos	65 %	20 %

- 5 Unas emulsiones con cualquier concentración que se desee se pueden preparar por dilución de dichos concentrados con agua.

Ejemplo F-2: Concentrado emulsionable

Componentes	F-2
compuesto de las Tablas 1-3	10 %
octilfenol polietilen glicol éter (de 4 a 5 moles de unidades de etilenoxi)	3 %
dodecibencenosulfonato de calcio	3 %
aceite de ricino poliglicol éter (36 moles de unidades de etilenoxi)	4 %
Ciclohexanona	30 %
mezcla de xilenos	50 %

- 10 Unas emulsiones con cualquier concentración que se desee se pueden preparar por dilución de dichos concentrados con agua.

Ejemplos F-3.1 hasta F-34: Soluciones

Componentes	F-3.1	F-3.2	F-3.3	F-3.4
compuesto de las Tablas 1-3	80 %	10 %	5 %	95 %
propilenglicol monometil éter	20 %	-	-	-
polietilen glicol (masa molecular relativa: 400 unidades de masa atómica)	-	70 %	-	-
N-metilpirrolid-2-ona	-	20 %	-	-
aceite de coco epoxidado	-	-	1 %	5 %
bencina (intervalo de temperaturas de ebullición: 160-190°)	-	-	-	94 %

Las soluciones son apropiadas para su uso en la forma de microgotas.

Ejemplos F-4.1 hasta F-4.4: Granulados

Componentes	F-4.1	F-4.2	F-4.3	F-4.4
compuesto de las Tablas 1-3	5 %	10 %	8 %	21 %
Caolín	94 %	-	79 %	54 %
ácido silícico altamente disperso	1 %	-	13 %	7 %
Attapulgita	-	90 %	-	18 %

El nuevo compuesto se disuelve en diclorometano, la solución se atomiza sobre el soporte y el disolvente se elimina luego por destilación en vacío.

5 Ejemplos F-5.1 y F-5.2: Polvos para espolvorear

Componentes	F-5.1	F-5.2
compuesto de las Tablas 1-3	2 %	5 %
ácido silícico altamente disperso	1 %	5 %
talco	97 %	-
caolín	-	90 %

Unos polvos para espolvorear prestos para su uso se obtienen mezclando íntimamente todos los componentes.

Ejemplos F-6.1 hasta F-6.3: Polvos humectables

Componentes	F-6.1	F-6.2	F-6.3
compuesto de las Tablas 1-3	25 %	50 %	75 %
lignina sulfonato de sodio	5 %	5 %	-
lauril sulfato de sodio	3 %	-	5 %
diisobutilnaftaleno sulfonato de sodio	-	6 %	10 %
octilfenol polietilen glicol éter (7 hasta 8 moles de unidades de etilenoxi)	-	2 %	-
ácido silícico altamente disperso	5 %	10 %	10 %
caolín	62 %	27 %	-

- 10 Todos los componentes se mezclan y la mezcla se tritura a fondo en un apropiado molino para dar unos polvos humectables que se pueden diluir con agua para dar unas suspensiones con cualquier concentración que se desee.

Ejemplo F7: Concentrado capaz de fluir para el tratamiento de semillas

compuesto de las Tablas 1-3	40 %
propilen glicol	5 %
copolímero de butanol OP/OE (óxido de propileno/óxido de etileno)	2 %
triestireno-fenol con 10-20 moles de OE	2 %
1,2-benzoisotiazolin-3-ona (en la forma de una solución al 20 % en agua)	0,5 %
pigmento monoazoico sal de calcio	5 %
aceite de silicona (en la forma de una emulsión al 75 % en agua)	0,2 %
Agua	45,3 %

- 15 El ingrediente activo finamente triturado se mezcla íntimamente con los adyuvantes, dando un concentrado para suspensión a partir del que se pueden obtener unas suspensiones con cualquier dilución deseada por dilución con agua. Usando tales diluciones, las plantas vivas así como el material de propagación vegetal se pueden tratar y proteger contra una infestación por microorganismos, por atomización, vertimiento o inmersión.

EJEMPLOS BIOLÓGICOS: ACCIÓN FUNGICIDA:Ejemplo B-1: Acción contra Botrytis cinerea - ensayo de crecimiento de los hongos

Unos conidios del hongo procedente de un almacenamiento criogénico se mezclaron directamente dentro de un caldo nutriente (PDB acrónimo de potato dextrose broth = caldo de dextrosa de patata). Después de haber colocado una solución (en DMSO) de los compuestos de ensayo (con 0,002 % del ingrediente activo) dentro de una placa de microtitulación (en el formato de 96 pocillos) se añadió el caldo nutriente que contenía las esporas de los hongos. Las placas de ensayo se incubaron a 24°C y la inhibición del crecimiento se midió fotométricamente después de 3-4 días. La actividad de un compuesto se expresó como la inhibición del crecimiento de los hongos (0 = ninguna inhibición del crecimiento, unas calificaciones de 80 % a 99 % significan una inhibición desde buena hasta muy buena, 100 % = una inhibición completa).

Los compuestos 1.011A, 1.011B, 1.018A, 1.018B, 1.027, 1.028, 1.034, 1.050 y 1.051 muestran una muy buena actividad en este ensayo (una inhibición de ≥ 80 %).

Ejemplo B-2: Acción contra Mycosphaerella arachidis (mancha temprana de hojas de cacahuate; Cercospora arachidicola [anamórfica]) - ensayo de crecimiento de los hongos

Unos conidios del hongo procedente de un almacenamiento criogénico se mezclaron directamente dentro de un caldo nutriente (PDB caldo de dextrosa de patata). Después de haber colocado una solución (en DMSO) de los compuestos de ensayo (con 0,002 % del ingrediente activo) dentro de una placa de microtitulación (en el formato de 96 pocillos) se añadió el caldo nutriente que contenía las esporas de los hongos. Las placas de ensayo se incubaron a 24°C y la inhibición del crecimiento se midió fotométricamente después de 6-7 días. La actividad de un compuesto se expresó como la inhibición del crecimiento de los hongos (0 = ninguna inhibición del crecimiento, unas calificaciones de 80 % a 99 % significan una inhibición desde buena hasta muy buena, 100 % = una inhibición completa).

Los compuestos 1.011A, 1.011 B, 1.018A, 1.018B, 1.027, 1.028, 1.034, 1.050 y 1.051 muestran una muy buena actividad en este ensayo (una inhibición de ≥ 80 %).

Ejemplo B-3: Acción contra Septoria tritici - ensayo de crecimiento de los hongos

Unos conidios del hongo procedente de un almacenamiento criogénico se mezclaron directamente dentro de un caldo nutriente (PDB caldo de dextrosa de patata). Después de haber colocado una solución (en DMSO) de los compuestos de ensayo (con 0,002 % del ingrediente activo) dentro de una placa de microtitulación (en el formato de 96 pocillos) se añadió el caldo nutriente que contenía las esporas de los hongos. Las placas de ensayo se incubaron a 24°C y la inhibición del crecimiento se midió fotométricamente después de 72 horas. La actividad de un compuesto se expresó como la inhibición del crecimiento de los hongos (0 = ninguna inhibición del crecimiento, unas calificaciones de 80 % a 99 % significan una inhibición desde buena hasta muy buena, 100 % = una inhibición completa).

Los compuestos 1.011A, 1.011 B, 1.018A, 1.018B, 1.027, 1.028, 1.034, 1.050 y 1.051 muestran una muy buena actividad en este ensayo (una inhibición de ≥ 80 %).

Ejemplo B-4: Acción contra Monographella nivalis (anamórfica: Fusarium nivale, Microdochium nivale; moho de la nieve) - ensayo de crecimiento de los hongos

Unos conidios del hongo procedente de un almacenamiento criogénico se mezclaron directamente dentro de un caldo nutriente (PDB caldo de dextrosa de patata). Después de haber colocado una solución en DMSO (con 0,002 % del ingrediente activo) dentro de una placa de microtitulación (en el formato de 96 pocillos) se añadió el caldo nutriente que contenía las esporas de los hongos. Las placas de ensayo se incubaron a 24°C y la inhibición del crecimiento se midió fotométricamente después de 72 horas (0 = ninguna inhibición del crecimiento, unas calificaciones de 80 % a 99 % significan una inhibición desde buena hasta muy buena, 100 % = una inhibición completa).

Los compuestos 1.011A, 1.011B, 1.018A, 1.018B, 1.027, 1.028, 1.034, 1.050 y 1.051 muestran una muy buena actividad en este ensayo (una inhibición de ≥ 80 %).

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

Unos segmentos de hojas de trigo se colocaron sobre un agar en placas de múltiples pocillos (en el formato de 24 pocillos) y se atomizaron con unas soluciones de ensayo (con 0,02 % del ingrediente activo). Después de haberlos secado, los discos de hojas se inocularon con una suspensión de esporas del hongo. Después de una apropiada incubación se averiguó la actividad de un compuesto a los 7 días después de una incubación como una actividad fungicida preventiva.

Los compuestos 1.011A, 1.011B, 1.018A, 1.018B, 1.027, 1.028, 1.034, 1.050 y 1.051 muestran una muy buena actividad en este ensayo (una inhibición de ≥ 80 %).

Ejemplo B-6: Acción protectora contra Puccinia recondita (roya parda) sobre trigo

Unos segmentos de hojas de trigo se colocaron sobre un agar en placas de múltiples pocillos (en el formato de 24 pocillos) y se atomizaron con unas soluciones de ensayo (con 0,02 % del ingrediente activo). Después de haberlos secado, los discos de hojas se inocularon con una suspensión de esporas del hongo. Después de una apropiada incubación se averiguó la actividad de un compuesto a los 8 días después de una incubación como una actividad fungicida preventiva.

Los compuestos 1.011A, 1.011B, 1.018A, 1.018B, 1.027, 1.028, 1.034, 1.050 y 1.051 muestran una muy buena actividad en este ensayo (una inhibición de $\geq 80\%$).

Ejemplo B-7: Acción curativa contra Puccinia recondita (roya parda) sobre trigo

5 Unos segmentos de hojas de trigo se colocaron sobre un agar en placas de múltiples pocillos (en el formato de 24 pocillos) y se inocularon con una suspensión de esporas del hongo. Un día después de la inoculación los segmentos de hojas se atomizaron con unas soluciones de ensayo (con 0,02 % del ingrediente activo). Después de una apropiada incubación se averiguó la actividad de un compuesto a los 8 días después de la inoculación como una actividad fungicida curativa.

10 Los compuestos 1.018B, 1.027, 1.028, 1.034, 1.094 y 1.095 muestran una muy buena actividad en este ensayo (una inhibición de $\geq 80\%$).

Ejemplo B-8: Acción contra Pyrenophora teres (añublo reticular) sobre cebada

15 Unos segmentos de hojas de cebada se colocaron sobre un agar en placas de múltiples pocillos (en el formato de 24 pocillos) y se atomizaron con unas soluciones de ensayo (con 0,02 % del ingrediente activo). Después de haberlos secado, los discos de hojas se inocularon con una suspensión de esporas del hongo. Después de una apropiada incubación se averiguó la actividad de un compuesto a los 4 días después de una incubación como una actividad fungicida preventiva.

Los compuestos 1.011A, 1.011B, 1.018A, 1.018B, 1.027, 1.028, 1.034, 1.050 y 1.051 muestran una muy buena actividad en este ensayo (una inhibición de $\geq 80\%$)

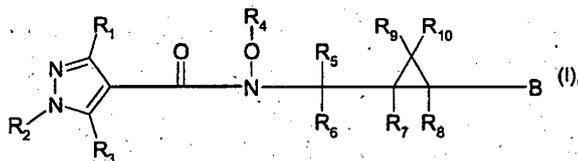
Ejemplo B-9: Acción contra Rhizoctonia solani - ensayo de crecimiento de los hongos

20 Unos fragmentos de micelios de un cultivo del hongo crecido de nuevas se mezclaron directamente dentro de un caldo nutriente (PDB caldo de dextrosa de patata). Después de haber colocado una solución (en DMSO) de los compuestos de ensayo (con 0,002 % del ingrediente activo) dentro de una placa de microtitulación (en el formato de 96 pocillos) se añadió el caldo nutriente que contenía las esporas de los hongos. Las placas de ensayo se incubaron a 24°C y la inhibición del crecimiento se midió fotométricamente después de 3-4 días. La actividad de un compuesto se expresó como la inhibición del crecimiento de los hongos (0 = ninguna inhibición del crecimiento, unas calificaciones de 80 % a 99 % significan una inhibición desde buena hasta muy buena, 100 % = una inhibición completa).

30 Los compuestos 1.028, 1.034, 1.050 y 1.051 muestran una muy buena actividad en este ensayo (una inhibición de $\geq 80\%$).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



5 en la que

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

R₂ es alquilo de C₁-C₄;

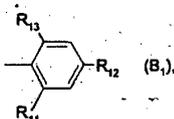
R₃ es hidrógeno o halógeno;

R₄ es hidrógeno, alquilo de C₁-C₄ o haloalquilo de C₁-C₄;

10 R₅ y R₆, independientemente uno de otro, son hidrógeno, alquilo de C₁-C₄ o haloalquilo de C₁-C₄;

R₇, R₈, R₉ y R₁₀, independientemente unos de otros, son hidrógeno, halógeno, alquilo de C₁-C₄, alqueno de C₂-C₆, alquino de C₃-C₆ o alcoxi de C₁-C₄;

B es B₁



15 en la que

R₁₁, R₁₂ y R₁₃, independientemente uno de otro, son hidrógeno, halógeno o alquilo de C₁-C₆;

y sales agrónomicamente aceptables/estereoisómeros/diastereoisómeros/enantiómeros/tautómeros y N-óxidos de estos compuestos.

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

R₁ es haloalquilo de C₁-C₄;

R₂ es alquilo de C₁-C₄;

R₃ es hidrógeno;

R₄ es alquilo de C₁-C₄;

25 R₅ es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄;

R₆ es hidrógeno;

R₇ es hidrógeno, alquilo de C₁-C₄ o halógeno;

R₈ es hidrógeno, alquilo de C₁-C₄ o halógeno;

R₉ es hidrógeno, alquilo de C₁-C₄ o halógeno;

30 R₁₀ es hidrógeno, alquilo de C₁-C₄ o halógeno; y

R₁₁, R₁₂ y R₁₃ son, independientemente unos de otros, hidrógeno o halógeno.

3. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 2, en la que R₅ es metilo.

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

R₁ es difluorometilo;

R₂ es metilo;

R₃ es hidrógeno;

R₄ es metilo;

40 R₅ es hidrógeno o metilo;

R₆ es hidrógeno;

R₇ es hidrógeno, metoxi o cloro;

R₈, R₉ y R₁₀ son hidrógeno.

45 5. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en la que

R₁ es difluorometilo o trifluorometilo;

R₂ es hidrógeno;

R₃ es metilo;

R₄ es hidrógeno;

50 R₅ es hidrógeno, metilo o etilo; y

R₆, R₇, R₈, R₉ y R₁₀ son hidrógeno.

6. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en la que.
R₁ es haloalquilo de C₁-C₄;
R₂ es alquilo de C₁-C₄;
R₃ es hidrógeno;
- 5 R₄ es alquilo de C₁-C₄;
R₅ es alquilo de C₁-C₄;
R₆, R₇, R₈, R₉ y R₁₀ son hidrógeno;
R₁₁, R₁₂ y R₁₃ son, independientemente unos de otros, hidrógeno o halógeno.
- 10 7. Un método de reprimir o prevenir la infestación de plantas útiles por microorganismos fitopatógenos, en la que un compuesto de fórmula de acuerdo con la reivindicación 1 o una composición, que comprende este compuesto como ingrediente activo, es aplicado a las plantas, a partes de las mismas o al locus de las mismas.
- 15 8. Una composición para reprimir y proteger contra microorganismos fitopatógenos, que comprende un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1.