

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 525 487**

51 Int. Cl.:

C07D 333/20 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.06.2010 E 10724785 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.10.2014 EP 2451799**

54 Título: **Nuevos microbiocidas**

30 Prioridad:

07.07.2009 EP 09164788

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

23.12.2014

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 2 525 487 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).

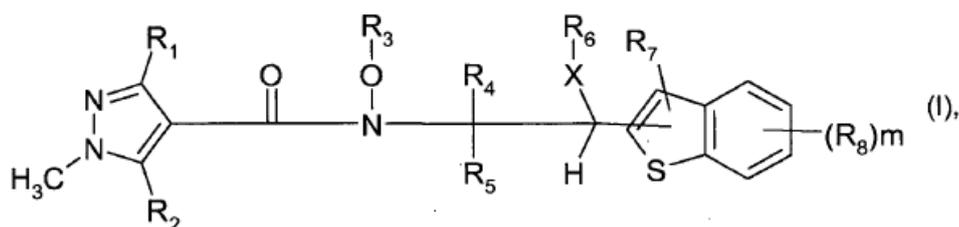
DESCRIPCIÓN

Nuevos microbiocidas

5 El presente invento se refiere a nuevas benzotienil etil amidas activas como microbiocidas, en particular activas como fungicidas. Se refiere, además, a unos compuestos intermedios usados en la preparación de estos compuestos, 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.

Las benzotienil etil amidas y su uso como fungicidas se describen, por ejemplo, en el documento de solicitud de patente internacional WO2009/003672. Se ha encontrado que unas nuevas tienil etil amidas con un modelo específico de sustituciones tienen una actividad microbiocida.

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



en la que

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

R₂ es hidrógeno, fluoro o cloro;

15 **R₃** es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄;

R₄ y **R₅**, independientemente uno de otro, son hidrógeno o alquilo de C₁-C₄;

X es oxígeno, azufre o está ausente;

R₆ es alquilo de C₁-C₄ o haloalquilo de C₁-C₄ si **X** es oxígeno o azufre, o es hidrógeno si **X** está ausente;

20 **R₇** y **R₈**, independientemente unos de otros, son hidrógeno o halógeno; con la condición de que por lo menos uno de los **R₇** y **R₈** ha de ser diferente de hidrógeno;

m es 1, 2, 3 o 4;

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

25 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 y alquino se derivan de los radicales alquilo mencionados. 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 otro significado, tales como halógeno y alquilo. 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, triclorometilo, 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.

35 En un grupo preferido de compuestos de fórmula I,

R₁ es difluorometilo, trifluorometilo o metilo; **R₂** es hidrógeno o fluoro; **R₃** es hidrógeno, metilo o etilo; **R₄** es hidrógeno o metilo; **R₅** es hidrógeno o metilo; **R₆** es metilo; **X** es oxígeno; **R₇** y **R₈**, cada uno de ellos independientemente de los otros, son hidrógeno, cloro o bromo; con la condición de que por lo menos uno de los **R₇** y **R₈** ha de ser diferente de hidrógeno.

40 En un grupo preferido de compuestos de fórmula I,
R₁ es difluorometilo, trifluorometilo o metilo; **R₂** es hidrógeno o fluoro; **R₃** es hidrógeno, metilo o etilo; **R₄** es hidrógeno o metilo; **R₅** es hidrógeno o metilo; **R₆** es metilo; **X** es oxígeno; **m** es 1 o 2; **R₇** y **R₈**, cada uno de ellos independientemente de los otros, son hidrógeno, cloro o bromo; con la condición de que por lo menos uno de los **R₇** y **R₈** ha de ser diferente de hidrógeno.

45 En dichos 2 grupos preferidos anteriores, otros compuestos de fórmula I son de particular relevancia, en donde **X** está ausente y **R₆** es hidrógeno.

En dichos 2 grupos preferidos anteriores, otros compuestos de fórmula I son de particular relevancia, en donde **X** es oxígeno y **R₆** es metilo.

5 En dichos 2 grupos preferidos, **m** es preferiblemente 1.

En compuestos preferidos de fórmula I, cada uno de ellos independientemente de los otros,

- 10 a) **R₁** es difluorometilo, trifluorometilo o metilo;
 b) **R₂** es hidrógeno o fluoro;
 d) **R₃** es hidrógeno, metilo o etilo;
 e) **R₄** es hidrógeno o metilo;
 f) **R₅** es hidrógeno o metilo;
 g) **R₆** es metilo;
 h) **X** es oxígeno;
 15 i) **X** esta ausente y **R₆** es hidrógeno;
 j) **R₇** y **R₈**, cada uno de ellos independientemente de los otros, son hidrógeno, cloro o bromo; con la condición de que por lo menos uno de los **R₇** y **R₈** ha de ser diferente de hidrógeno.

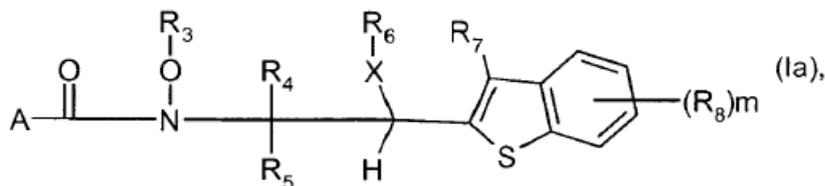
Unos compuestos de fórmula I especialmente preferidos son aquellos en los que

- 20 **R₁** es difluorometilo o trifluorometilo;
R₂ es hidrógeno;
R₃ es metilo;
R₄ es hidrógeno;
R₅ es metilo;
 25 **X** está ausente y **R₆** es hidrógeno; o
X es oxígeno y **R₆** es metilo;
R₇ y **R₈** cada uno de ellos independientemente de los otros, son hidrógeno o cloro; con la condición de que por lo menos uno de los **R₇** y **R₈** ha de ser diferente de hidrógeno.

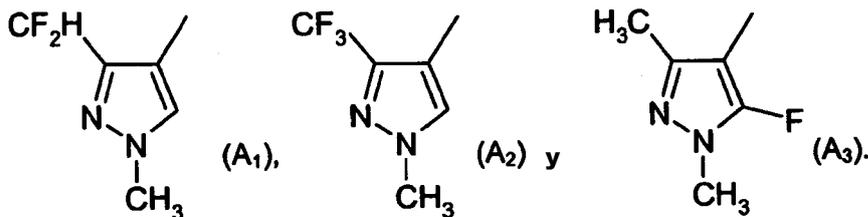
Unos compuestos de fórmula I especialmente preferidos son aquellos en los que

- 30 **R₁** es difluorometilo o trifluorometilo;
R₂ es hidrógeno;
R₃ es metilo;
R₄ es hidrógeno;
R₅ es metilo;
 35 **X** está ausente y **R₆** es hidrógeno; o
X es oxígeno y **R₆** es metilo;
m es 1;
R₇ y **R₈**, cada uno de ellos independientemente de los otros, son hidrógeno o cloro; con la condición de que por lo menos uno de los **R₇** y **R₈** ha de ser diferente de hidrógeno.

40 Otro conjunto preferido de compuestos de fórmula I está representado por los compuestos de fórmula Ia:

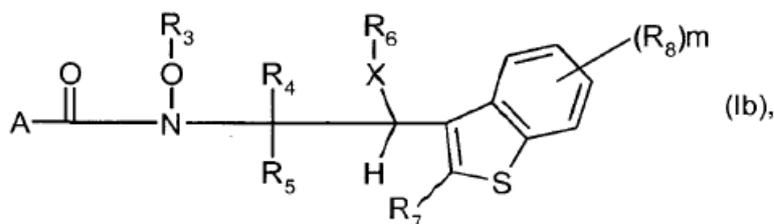


en la que **A** se selecciona entre los conjuntos que consisten en **A₁**,

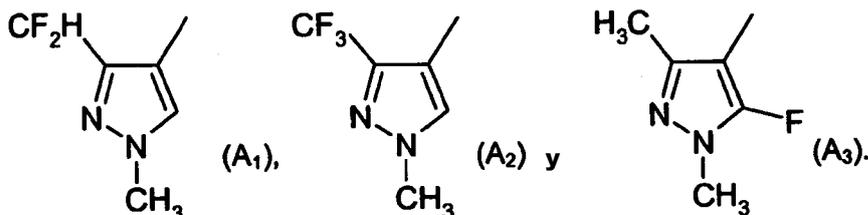


y **R₃**, **R₄**, **R₆**, **R₇**, **R₈**, **m** y **X** son como se han definido para la fórmula I anterior y **R₅** es hidrógeno.

45 Otro conjunto preferido de compuestos de fórmula I está representado por los compuestos de fórmula Ib:



en la que **A** se selecciona entre los conjuntos que consisten en A_1 ,



5 y R_3 , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 , m y X son como se han definido para la fórmula I anterior y R_5 es hidrógeno.

En los compuestos preferidos de las fórmulas Ia y Ib, cada uno de ellos independientemente de los otros,

- 10 a) R_3 es hidrógeno, metilo o etilo;
 b) R_4 es hidrógeno o metilo;
 c) R_6 es metilo;
 d) X es oxígeno;
 e) X está ausente y R_6 es hidrógeno;
 f) R_7 y R_8 cada uno de ellos independientemente de los otros, son hidrógeno, cloro o bromo; con la condición de que por lo menos uno de los R_7 y R_8 ha de ser diferente de hidrógeno;
 g) m es 1.

15 En compuestos preferidos de fórmula Ia,
 R_3 es hidrógeno, metilo o etilo; R_4 es hidrógeno o metilo; R_6 es metilo; X es oxígeno o X está ausente y R_6 es hidrógeno; R_7 y R_8 , cada uno de ellos independientemente de los otros, son hidrógeno, cloro o bromo; con la condición de que por lo menos uno de los R_7 y R_8 ha de ser diferente de hidrógeno; y m es 1.

20 En dichos compuestos preferidos, R_8 está preferiblemente unido a la posición 5 o 6 del anillo.
 En dichos compuestos preferidos, R_7 y R_8 son ambos preferiblemente cloro.

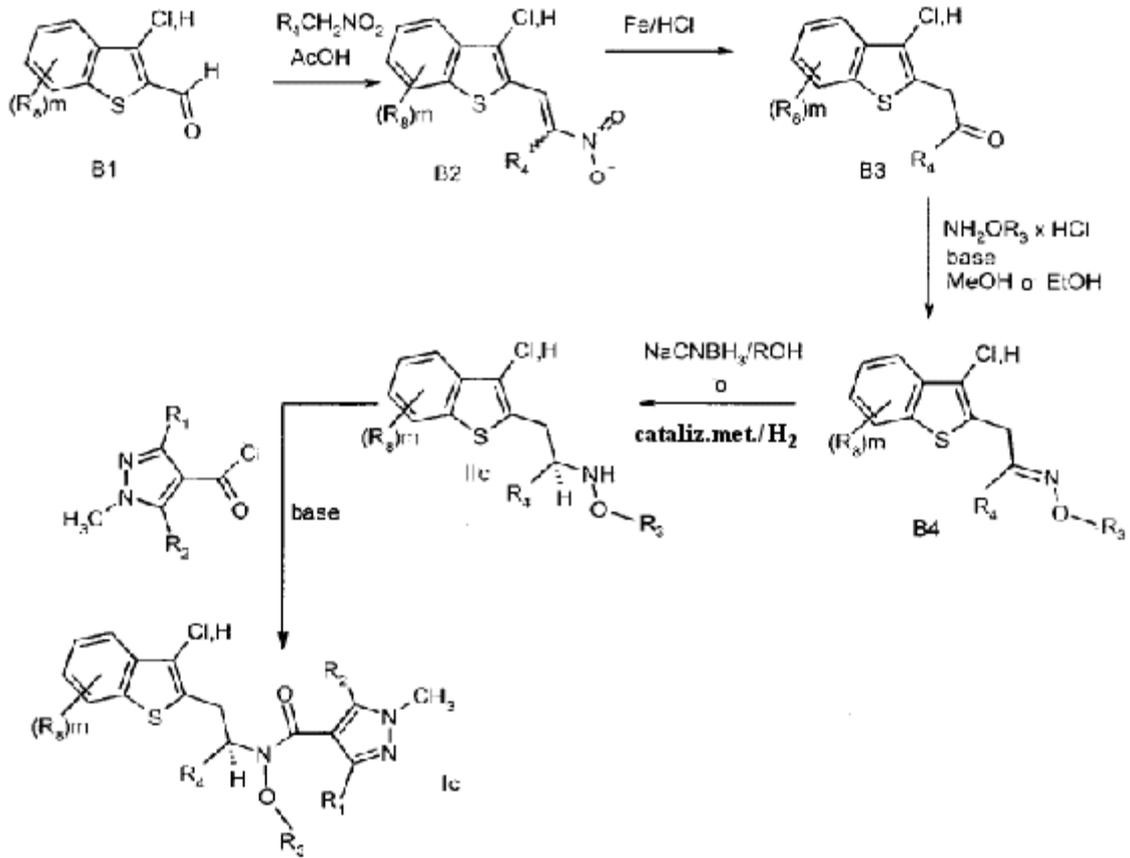
25 En compuestos preferidos de fórmula Ib,
 R_3 es hidrógeno, metilo o etilo; R_4 es hidrógeno o metilo; R_6 es metilo; X es oxígeno o X está ausente y R_6 es hidrógeno; R_7 y R_8 , cada uno de ellos independientemente de los otros, son hidrógeno, cloro o bromo; con la condición de que por lo menos uno de los R_7 y R_8 ha de ser diferente de hidrógeno; y m es 1.
 En dichos compuestos preferidos, R_8 está preferiblemente unido a la posición 5 o 6 del anillo.
 En dichos compuestos preferidos, R_7 y R_8 son ambos preferiblemente cloro.

30 Unos compuestos especialmente preferidos de fórmula Ia y Ib son aquellos en los que
 R_3 es metilo;
 R_4 es hidrógeno;
 X está ausente y R_6 es hidrógeno; o
 X es oxígeno y R_6 es metilo;
 35 R_7 y R_8 , cada uno de ellos independientemente de los otros, son hidrógeno o cloro; con la condición de que por lo menos uno de los R_7 y R_8 ha de ser diferente de hidrógeno; y
 m es 1.
 En dichos compuestos especialmente preferidos, R_8 está preferiblemente unido a la posición 5 o 6 del anillo.

40 Otros compuestos preferidos de fórmula Ia son aquellos en los que
 R_3 es metilo;
 R_4 es hidrógeno;
 X es oxígeno y R_6 es metilo;
 R_7 y R_8 , cada uno de ellos independientemente de los otros, son hidrógeno o cloro; con la condición de que por lo
 45 menos uno de los R_7 y R_8 ha de ser diferente de hidrógeno; y
 m es 1.
 En dichos compuestos preferidos, R_8 está preferiblemente unido a la posición 5 o 6 del anillo.
 En dichos compuestos preferidos, R_7 y R_8 son ambos preferiblemente cloro.

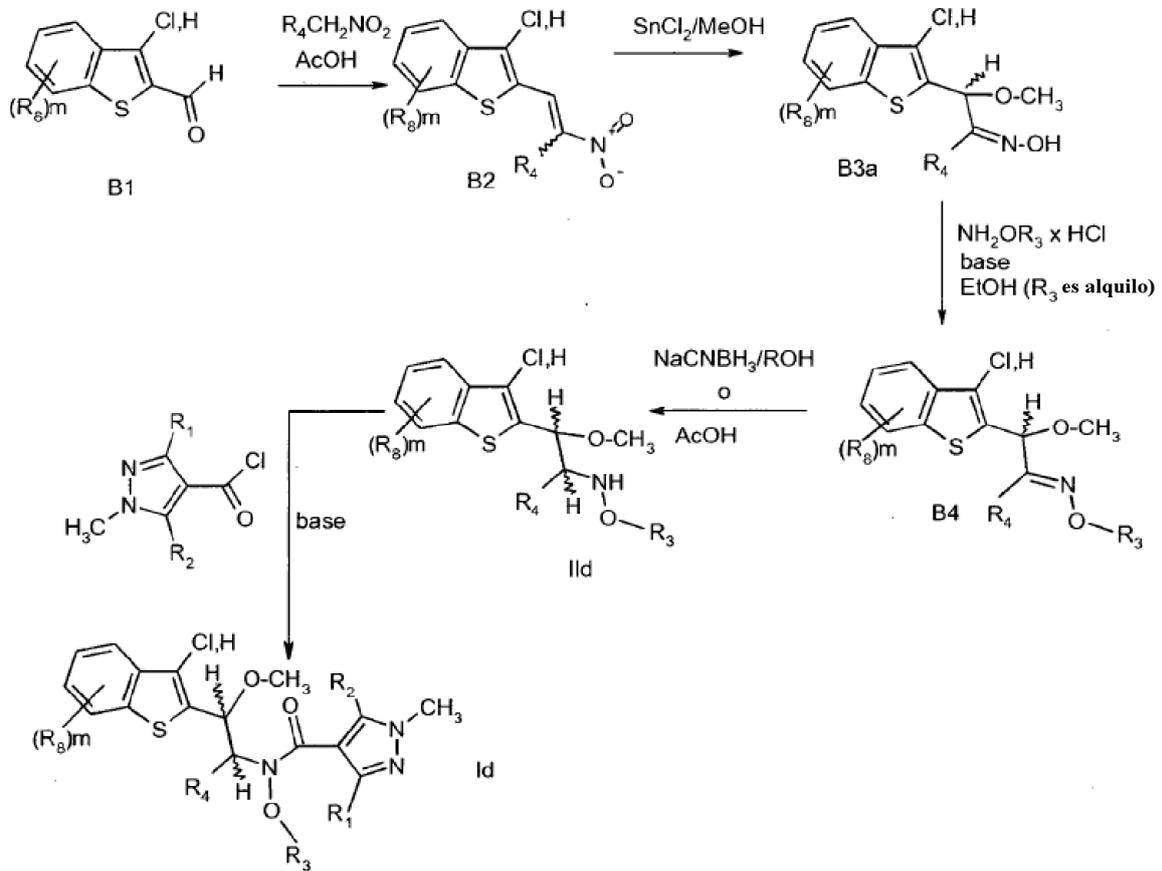
- Otros compuestos preferidos de fórmula Ia son aquellos en los que
R₃ es metilo;
R₄ es hidrógeno;
5 **X** es oxígeno y **R₆** es metilo;
R₇ y **R₈**, cada uno de ellos independientemente de los otros, son hidrógeno o bromo; con la condición de que por lo menos uno de los **R₇** y **R₈** ha de ser diferente de hidrógeno; y
m es 1.
En dichos compuestos preferidos, **R₈** está preferiblemente unido a la posición 5 o 6 del anillo.
- 10 Otros compuestos preferidos de fórmula Ib son aquellos en los que
R₃ es metilo;
R₄ es hidrógeno;
X es oxígeno y **R₆** es metilo;
15 **R₇** y **R₈**, cada uno de ellos independientemente de los otros, son hidrógeno o cloro; con la condición de que por lo menos uno de los **R₇** y **R₈** ha de ser diferente de hidrógeno; y
m es 1.
En dichos compuestos preferidos, **R₈** está preferiblemente unido a la posición 5 o 6 del anillo.
En dichos compuestos preferidos, **R₇** y **R₈** son ambos preferiblemente cloro.
- 20 Otros compuestos preferidos de fórmula Ib son aquellos en los que
R₃ es metilo;
R₄ es hidrógeno;
X es oxígeno y **R₆** es metilo;
25 **R₇** y **R₈**, cada uno de ellos independientemente de los otros, son hidrógeno o bromo; con la condición de que por lo menos uno de los **R₇** y **R₈** ha de ser diferente de hidrógeno; y
m es 1.
En dichos compuestos preferidos, **R₈** está unido a la posición 5 o 6 del anillo.
- 30 Unos compuestos especialmente preferidos de fórmula Ia son aquellos en los que
R₃ es metilo;
R₄ es hidrógeno;
X está ausente y **R₆** es hidrógeno;
R₇ y **R₈**, cada uno de ellos independientemente de los otros, son hidrógeno o cloro; con la condición de que por lo
35 menos uno de los **R₇** y **R₈** ha de ser diferente de hidrógeno; y
m es 1.
En dichos compuestos preferidos, **R₈** está unido a la posición 5 o 6 del anillo.
- 40 Unos compuestos especialmente preferidos de fórmula Ib son aquellos en los que
R₃ es metilo;
R₄ es hidrógeno;
X está ausente y **R₆** es hidrógeno; o
R₇ y **R₈**, cada uno de ellos independientemente de los otros, son hidrógeno o cloro; con la condición de que por lo
45 menos uno de los **R₇** y **R₈** ha de ser diferente de hidrógeno; y
m es 1.
En dichos compuestos preferidos, **R₈** está unido a la posición 5 o 6 del anillo.
- Los compuestos de fórmula Ia se pueden preparar de acuerdo con las siguientes rutas de síntesis generales:
- 50 Esquema 1: En el esquema 1, 2a y 2b, **X** está ausente, **R₆** es hidrógeno y **R₇** es hidrógeno o cloro.

Esquema 1:



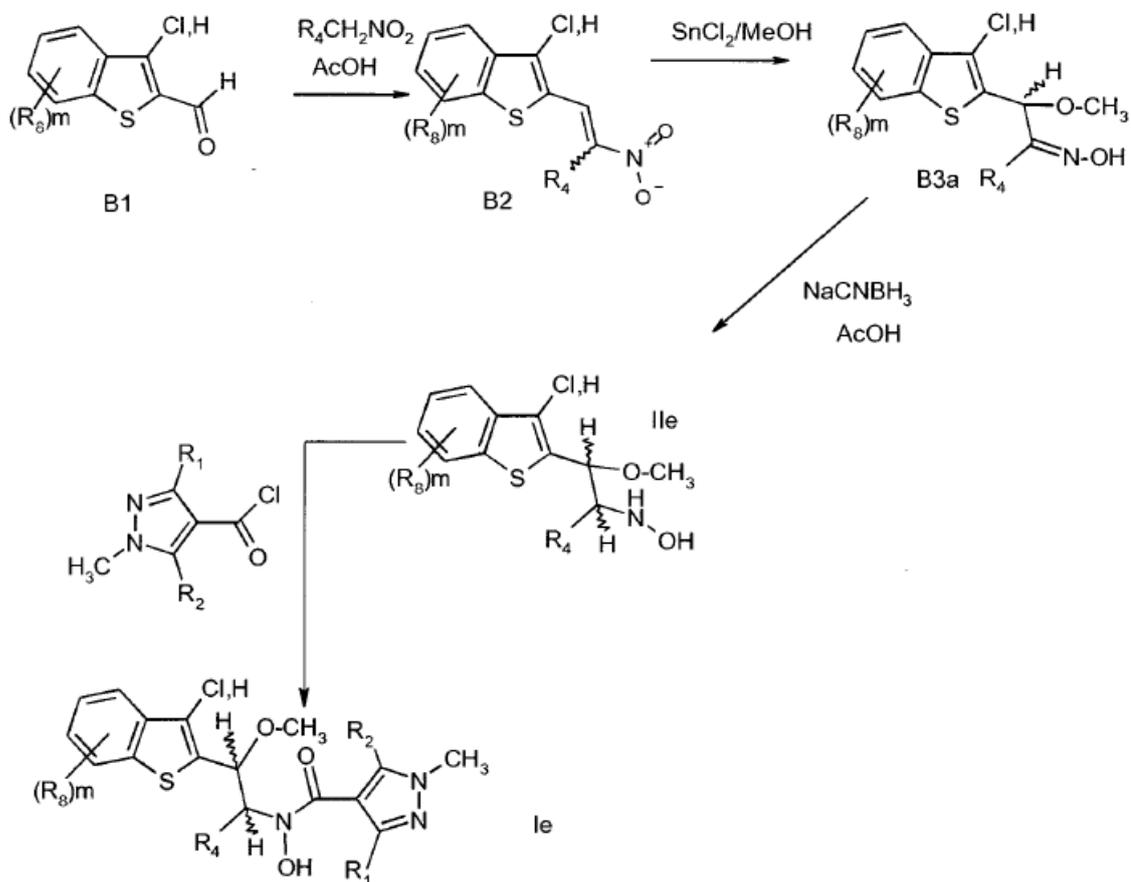
- 5 Los intermedios aldehídicos conocidos B1 se transforman en las nitroolefinas B2 en condiciones estándar de reacción conocidas por los expertos en la técnica. Las nitroolefinas B2 se tratan con Fe y HCl y proporcionan las cetonas B3 con buenos rendimientos. La reacción adicional con hidroxilamina o hidroxilaminas alquiladas y la reducción con cianoborohidruro en presencia de AcOH u opcionalmente en mezclas de AcOH/alcohol proporcionaron las alcoxilalquilaminas respectivas del hidroxilo. La transformación en las amidas finales se puede realizar en condiciones de reacción conocidas en la técnica utilizando derivados de ácido heterocíclicos activados (p. ej., cloruros de ácido).
- 10

Esquema 2a:



- 5 Los benzthienaldehydos B1 se transforman en las nitroolefinas B2 en condiciones de Henry estándar utilizando nitroetano como reactivo. La reacción de las nitroolefinas B2 en condiciones suaves ($SnCl_2$ /metanol, de $0^\circ C$ a temperatura ambiente) proporciona las oximas B3a con el grupo metoxi en el conector. La transformación de la oxima B3a en las oximas B4 se puede conseguir de la mejor manera haciendo reaccionar las oximas con clorhidratos de hidroxilamina o-alquilados en presencia de una base tal como piridina o trietilamina. La reducción de la o-alquilamida se ha descrito anteriormente.
- 10

Esquema 2b:

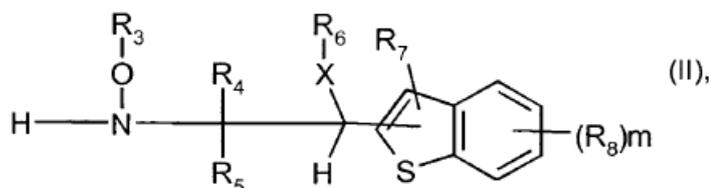


5 El esquema 2b ilustra una síntesis simple de las N-hidroxiámidas IIe. Los intermedios B3a (síntesis como la descrita en el esquema 2a) se redujeron con cianoborohidruro utilizando ácido acético como disolvente. La síntesis de los compuestos de fórmula Ie se puede realizar preferiblemente haciendo reaccionar la N-hidroxiámida con el cloruro de ácido heterocíclico sin la presencia de una base. Las reacciones ilustradas en los esquemas 1, 2a y 2b también se pueden utilizar para la preparación de los compuestos de fórmula Ib.

10 Las reacciones para dar compuestos de fórmula I se llevan a cabo ventajosamente en el seno de 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), 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. 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.

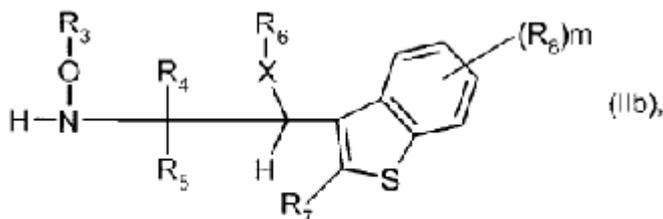
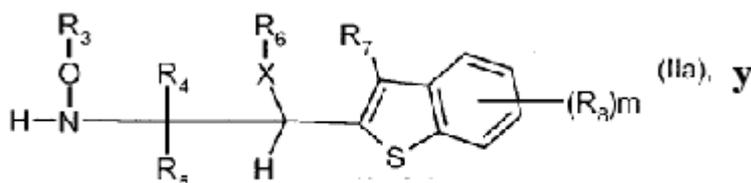
15 Los períodos de tiempo de reacción pueden también ser acortados por adición de unas pocas gotas de una base como catalizador de la reacción. Unas bases apropiadas son, en particular, aminas terciarias, tales como trimetilamina, trietilamina, quinuclidina, 1,4-diaza-biciclo[2.2.2]octano, 1,5-diaza-biciclo[4.3.0]non-5-eno 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.

Los compuestos intermedios de fórmula II



5 en la que R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , m y X son como se han definido para la fórmula I anterior, se desarrollan especialmente para la preparación de los compuestos de fórmula I y por lo tanto constituirán un objeto adicional del presente invento.

Unos compuestos intermedios preferidos de fórmula II están representados por los compuestos de fórmulas IIa y IIb.



10

en las que R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , m y X son como se han definido para la fórmula I anterior. Las definiciones de sustituyentes preferidos para los compuestos de fórmula I son también válidas para los compuestos de las fórmulas II, IIa y IIb.

15 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 forma sólida. 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 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 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
25 proteger a numerosas plantas útiles. Los compuestos de fórmula I se pueden usar para inhibir las enfermedades que aparecen en plantas o partes de plantas (frutos, flores, capullos, 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.

30 También es posible usar compuestos de fórmula I como agentes de desinfectación 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.

35 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 la madera y productos técnicos relacionados con la madera, en el almacenamiento de alimentos y en la administración de la higiene.

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 de 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*).

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.

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 semillas.

- 5 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.

10 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.

15 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.

20

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.

- 25 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 adicionales, agentes tensioactivos o coadyuvantes promotores de la aplicación adicionales, empleados corrientemente en la tecnología de formulación.
- 30

35 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 de fórmula I se pueden aplicar también a semillas (por revestimiento) ya sea por impregnación de las semillas o de los tubérculos con una formulación líquida del fungicida o aplicándolos como revestimiento con una formulación sólida.

40

45 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 mezcladura y/o trituración íntimas del compuesto con agentes extendedores, por ejemplo disolventes, vehículos y soportes sólidos y, opcionalmente compuestos activos superficialmente (agentes tensioactivos).

50 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.

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 entre 5 g y 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.

5 Cuando se usa como agente de empapamiento de semillas, unas convenientes tasas de aplicación son las de desde 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.

10 Sorprendentemente, se ha encontrado que los compuestos de fórmula I se pueden usar también en métodos para proteger cosechas de plantas útiles contra el ataque de organismos fitopatógenos así como para el tratamiento de cosechas de plantas útiles infestadas por organismos fitopatógenos, que comprenden administrar una combinación de glifosato y por lo menos un compuesto de fórmula I a la planta o el locus de la misma, en donde la planta es resistente o sensible al glifosato.

15 Dichos métodos pueden proporcionar un control inesperadamente mejorado de las enfermedades en comparación con el uso de los compuestos de fórmula I en ausencia de glifosato. Dichos métodos pueden ser eficaces para mejorar el control de la enfermedad por parte de los compuestos de fórmula I. Aunque la mezcla de glifosato y por lo menos un compuesto de fórmula I puede incrementar el espectro de enfermedades controladas, por lo menos en parte, por parte del compuesto de fórmula I, también se puede observar el efecto de un incremento en la actividad del compuesto de fórmula I sobre las especies de enfermedades que ya se sabe que se pueden controlar en cierto grado con los compuestos de fórmula I.

20 Dichos métodos son particularmente efectivos contra los organismos fitopatógenos del reino *Fungi*, del filo *Basidiomycot*, de la clase *Uredinomyces*, de la subclase *Urediniomycetidae* y del orden *Uredinales* (corrientemente citadas como roñas). Especies de roñas que tienen un impacto particularmente grande sobre la agricultura incluyen las de la familia *Phakopsoraceae*, particularmente las del género *Phakopsora*, por ejemplo *Phakopsora pachyrhizi*, que se denomina también como roña de soja asiática y las de la familia *Pucciniaceae*, particularmente las del género *Puccinia* tales como *Puccinia graminis*, también conocida como roña de tallos o roña negra, que es una enfermedad problemática en plantas cultivadas de cereales y *Puccinia recondita*, conocida también como roya de la hoja o roña parda.

30 Una forma de realización de dicho método es un método de proteger a cosechas de plantas útiles contra el ataque por un organismo fitopatógeno y/o por el tratamiento de plantas cultivadas de plantas útiles infestadas por un organismo fitopatógeno, comprendiendo dicho método aplicar simultáneamente glifosato, incluyendo sales o ésteres del mismo y por lo menos un compuesto de fórmula I, que tiene una actividad contra el organismo fitopatógeno para por lo menos un miembro seleccionado entre el conjunto que se compone de la planta, una parte de la planta y el locus de la planta.

35 Los compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéutica de los mismos, descritos anteriormente también pueden presentar un espectro ventajoso de actividad para el tratamiento y/o la prevención de una infección microbiana en un animal. Un "animal" puede ser cualquier animal, por ejemplo, un insecto, mamífero, reptil, pez, anfibio, preferiblemente un mamífero, de la forma más preferible un ser humano. El "tratamiento" se refiere al uso en un animal que padece una infección microbiana con el fin de reducir o ralentizar o detener el incremento o la propagación de la infección, o para reducir la infección o para curar la infección. La "prevención" se refiere al uso en un animal que no presenta signos aparentes de infección microbiana con el fin de prevenir cualquier infección futura, o para reducir o ralentizar el incremento o la propagación de cualquier infección futura. De acuerdo con la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una infección microbiana en un animal. También se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) como un agente farmacéutico. También se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) como un agente antimicrobiano en el tratamiento de un animal. De acuerdo con la presente invención, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. La composición también se puede utilizar para el tratamiento y/o la prevención de una infección antimicrobiana en un animal. Esta composición farmacéutica puede adoptar una forma adecuada para la administración oral tal como un comprimido, grageas, cápsulas duras, suspensiones acuosas, suspensiones oleosas, emulsiones, polvos dispersables, gránulos dispersables, jarabes y elixires. Como alternativa, esta composición farmacéutica puede adoptar una forma adecuada para la aplicación tópica tal como un aerosol, una crema o una loción. Como alternativa, esta composición farmacéutica puede adoptar una forma adecuada para la administración parenteral, por ejemplo, una inyección. Como alternativa, esta composición farmacéutica puede adoptar una forma inhalable tal como un pulverizador de aerosol.

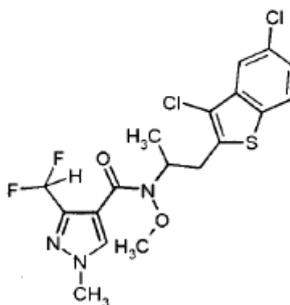
60 Los compuestos de fórmula (I) pueden ser eficaces contra varias especies microbianas capaces de provocar una infección microbiana en un animal. Algunos ejemplos de tales especies microbianas son aquellas que provocan Aspergilosis tales como *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans* y *A. niger*; aquellas que provocan Blastomicosis tales como *Blastomyces dermatitidis*; aquellas que provocan Candidiasis tales como *Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* y *C. lusitaniae*; aquellas que provocan

- 5 Coccidioidomicosis tales como *Coccidioides immitis*; aquellas que provocan Criptococcosis tales como *Cryptococcus neoformans*; aquellas que provocan Histoplasmosis tales como *Histoplasma capsulatum* y aquellas que provocan Zygomycosis tales como *Absidia corymbifera*, *Rhizomucor pusillus* y *Rhizopus arrhizus*. Otros ejemplos son *Fusarium* Spp tales como *Fusarium oxysporum* y *Fusarium solani* y *Scedosporium* Spp tales como *Scedosporium apiospermum* y *Scedosporium prolificans*. Otros ejemplos más son *Microsporium* Spp, *Trichophyton* Spp, *Epidermophyton* Spp, *Mucor* Spp, *Sporothrix* Spp, *Phialophora* Spp, *Cladosporium* Spp, *Petriellidium* spp, *Paracoccidioides* Spp e *Histoplasma* Spp.

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

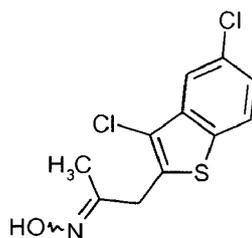
Ejemplos de preparación:

- 10 **Ejemplo P1:** Preparación de [2-(3,5-diclorobenzo[b]tiofen-2-il)-1-metiletil]metoxiamida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (compuesto n° 1.001)



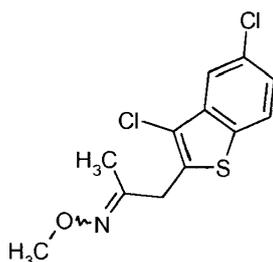
- 15 En un matraz de sulfonación, 0,2 g (0.69 mmol) de N-[2-(3,5-diclorobenzo[b]tiofen-2-il)-1-metil-1-etil]-O-metilhidroxilamina y 0,12 ml (0.83 mmol) de trietilamina se disolvieron en 7 ml de cloruro de metileno. Luego, se añadió lentamente una mezcla de 0,13 mg (0.69 mmol) de cloruro del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico y 2 ml de cloruro de metileno a temperatura ambiente con agitación. Después de agitar la mezcla durante 16 h a temperatura ambiente, el disolvente se separó por destilación y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: heptano/acetato de etilo 3:2). Rendimiento: 0,3 g (cuantitativo) de un polvo blanco; p.f. 129-131 °C.

- 20 a) Preparación de la oxima de la 1-(3,5-diclorobenzo[b]tiofen-2-il)propan-2-ona



- 25 En un matraz de sulfonación, se disolvieron 7 g (24,3 mmol) de 3,5-dicloro-2-((E)-nitropropenil)benzo[b]tiofeno (síntesis descrita en WO 09/003672) en 105 ml de metanol. Luego, se añadieron 11 g (48,6 mmol) de dicloruro de estaño dihidratado y la mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Para el tratamiento, la mezcla se diluyó con 1 L de agua y el pH se ajustó hasta 8 añadiendo una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. El precipitado resultante se disolvió en acetato de etilo y la fase orgánica se lavó dos veces con salmuera. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y el disolvente se separó por destilación en un vacío de chorro de agua. El producto crudo (6,4 g de aceite) se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: heptano/acetato de etilo 6:1). Rendimiento: 1,25 g (18% del teórico) de un polvo blanco; p.f. 133-138 °C.

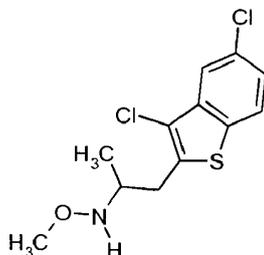
- 30 b) Preparación de la oxima O-metilica de la 1-(3,5-diclorobenzo[b]tiofen-2-il)propan-2-ona



5 En un matraz de sulfonación, se disolvieron 0,6 g (2,2 mmol) de la oxima, preparada como se ha descrito anteriormente, en 12 ml de metanol. Luego, se añadieron 0,45 g (5,47 mmol) de clorhidrato de O-metilhidroxilamina y 0,44 ml (5,47 mmol) de piridina a la solución y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Después de que finalizara la reacción, se añadieron 120 ml de agua. Tras extraer con acetato de etilo, tratar la fase de acetato de etilo con salmuera, secar la fase orgánica con sulfato de sodio y eliminar el disolvente por destilación en un vacío de chorro de agua, se obtuvo el material crudo. Este se pudo purificar mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: heptano/acetato de etilo 6:1). Rendimiento: 0,6 g (cuantitativo) de un polvo blanco; p.f. 65-68 °C.

10

c) Preparación de N-[2-(3,5-diclorobenzo[b]tiofen-2-il)-1-metiletil]-O-metilhidroxilamina (compuesto 3.001)

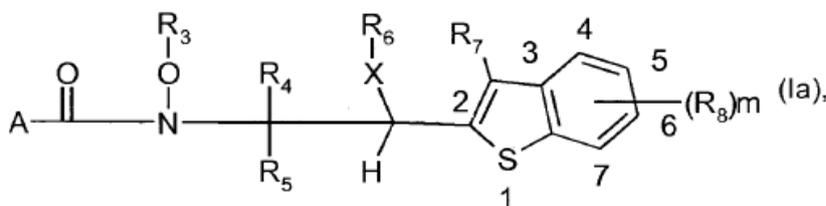


15 En un matraz de sulfonación, se disolvió 1 g (3,47 mmol) de la O-metiloxima descrita anteriormente en 10 ml de ácido acético. Después de añadir 0,44 g (6,94 mmol) de cianoborohidruro de sodio, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de que finalizara la reacción, la solución se diluyó cuidadosamente con 100 ml de agua y el pH se ajustó hasta 10 añadiendo una solución de hidróxido de sodio 4 N. La fase acuosa se extrajo tres veces con cloruro de metileno y la fase orgánica combinada se lavó dos veces con salmuera. Tras secar con sulfato de sodio y evaporar el disolvente en un vacío de chorro de agua, se obtuvo el material crudo (1 g de un aceite amarillo). Este se pudo purificar utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: heptano/acetato de etilo 6:1). Rendimiento: 0,7g (70%) de un aceite amarillo (para consultar los datos de RMN, remítase a la tabla 9).

20

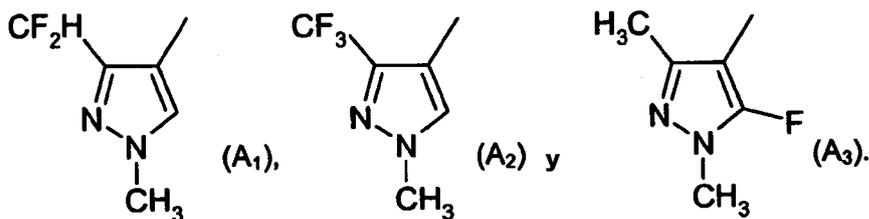
Tablas 1 hasta 3: Compuestos de fórmula Ia:

25 El invento fue ilustrado adicionalmente por los compuestos individuales preferidos de la fórmula (Ia), enumerados seguidamente en las Tablas 1 hasta. Los datos caracterizantes se dan en la Tabla.



30

En los compuestos de fórmula Ia, **A** se selecciona entre los conjuntos que consisten en A₁,



5 Cada una de las Tablas 1 hasta 3, que siguen la Tabla Y dada más abajo, comprende 35 compuestos de la fórmula (Ia) en la que R_4 , R_5 , R_7 , X , R_7 , R_8 y m tienen los significados dados en la Tabla Y y A tiene el significado dado en las relevantes Tablas 1 hasta 3. Por lo tanto, la Tabla 1 corresponde a la Tabla Y cuando Y es 1 y A tiene el significado dado bajo el encabezamiento de la Tabla 1. La Tabla 2 corresponde a la Tabla Y cuando Y es 2 y A tiene el significado dado bajo el encabezamiento de la Tabla 2, y así sucesivamente para la Tabla 3.

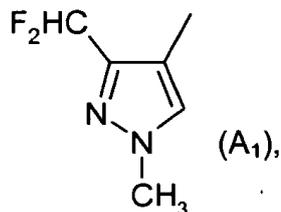
En las Tablas 1 hasta 3 siguientes "Me" significa metilo, "Et" significa etilo, y R_5 es hidrógeno.

Tabla Y: designaciones químicas de los sustituyentes de los compuestos de fórmulas Ia y Ib:

Cpd No.	R_3	R_4	R_5	X	R_7	R_8
Y.001	Me	Me	H	ausente	Cl	5-Cl
Y.002	Me	Me	H	ausente	Cl	6-Cl
Y.003	Me	Me	H	ausente	H	5-Cl
Y.004	Me	Me	H	ausente	H	6-Cl
Y.005	Me	Me	H	ausente	Cl	H
Y.006	Me	Me	H	ausente	Cl	5-Br
Y.007	Me	Me	H	ausente	Cl	6-Br
Y.008	Me	H	H	ausente	Cl	5-Cl
Y.009	Me	H	H	ausente	Cl	6-Cl
Y.010	H	Me	H	ausente	Cl	5-Cl
Y.011	H	Me	H	ausente	Cl	6-Cl
Y.012	i-Pr	Me	H	ausente	Cl	5-Cl
Y.013	i-Pr	Me	H	ausente	Cl	6-Cl
Y.014	Me	Me	O		Cl	5-Cl

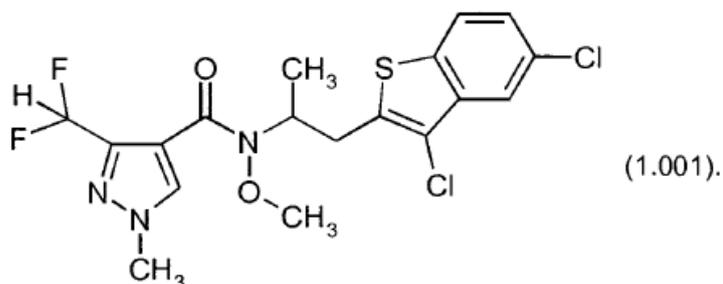
Cpd No.	R ₃	R ₄	R ₆	X	R ₇	R ₈
Y.015	Me	Me	Me	O	Cl	6-Cl
Y.016	Me	Me	Me	O	Cl	5-Br
Y.017	Me	Me	Me	O	Cl	6-Br
Y.018	Me	Me	Me	O	Cl	H
Y.019	Me	Me	Me	O	H	5-Cl
Y.020	Me	Me	Me	O	H	6-Cl
Y.021	Me	Me	Me	O	H	5-Br
Y.022	Me	H	Me	O	Cl	5-Cl
Y.023	Me	H	Me	O	Cl	6-Cl
Y.024	H	Me	Me	O	Cl	5-Cl
Y.025	H	Me	Me	O	Cl	6-Cl
Y.026	i-Pr	Me	Me	O	Cl	5-Cl
Y.027	i-Pr	Me	Me	O	Cl	6-Cl
Y.028	Me	Me	Me	ausente	Cl	5-Cl
Y.029	Me	Me	Me	ausente	Cl	6-Cl
Y.030	Me	Me	Me	O	Cl	5-Cl
Y.031	Me	Me	Me	O	Cl	6-Cl
Y.032	Me	H	Me	O	Cl	5-Cl
Y.033	H	Me	H	ausente	Cl	5-Br
Y.034	H	Me	H	ausente	Cl	6-Br

La Tabla 1 proporciona 34 compuestos de fórmula (Ia) en la que **A** es A₁



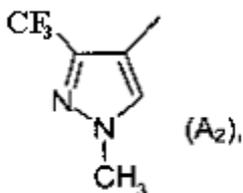
y **R₃**, **R₄**, **R₆**, **X**, **R₇** y **R₈** son tal como se definen en la tabla Y.
 Por ejemplo, el compuesto 1.001 tiene la siguiente estructura:

5



La Tabla 2 proporciona 34 compuestos de fórmula (Ia) en la que **A** es A₂

10

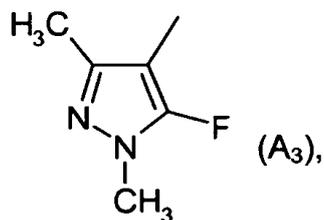


R₃, **R₄**, **R₆**, **X**, **R₇** y **R₈** son tal como se definen en la tabla Y.

y

15

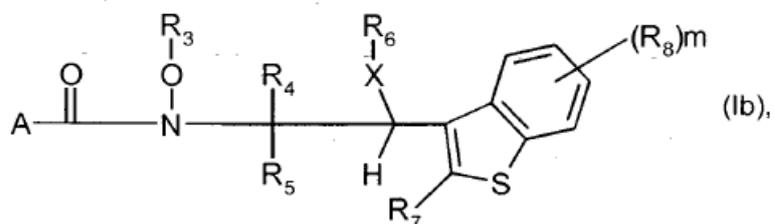
La Tabla 3 proporciona 34 compuestos de fórmula (Ia), en la que **A** es A₃



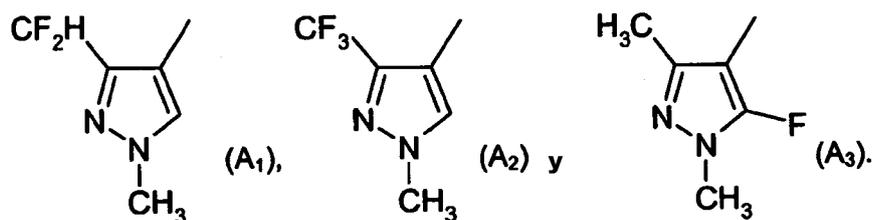
20 y **R₃**, **R₄**, **R₆**, **X**, **R₇** y **R₈** son tal como se definen en la tabla Y.

Tablas 4 hasta 6: Compuestos de fórmula Ib:

El invento fue ilustrado adicionalmente por los compuestos individuales preferidos de fórmula (Ia) enumerados seguidamente en las Tablas 4 hasta 6. Los datos caracterizantes se dan en la Tabla 9.



En los compuestos de fórmula Ib, **A** se selecciona entre los conjuntos que consisten en A₁,

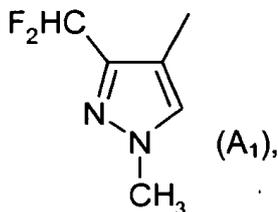


5

Cada una de las Tablas 4 hasta 6, que siguen la Tabla Y anterior, comprende 34 compuestos de la fórmula (Ib) en la que **R₄**, **R₅**, **R₇**, **X**, **R₇** y **R₈** tienen los significados dados en la Tabla Y y **A** tiene el significado dado en las relevantes Tablas 4 hasta 6. Así, la Tabla 4 corresponde a la Tabla Y cuando Y es 4 y **A** tiene el significado dado bajo el encabezamiento de la Tabla 4. La Tabla 5 corresponde a la Tabla Y cuando Y es 5 y **A** tiene el significado dado bajo el encabezamiento de la Tabla 5, y así sucesivamente para la Tabla 6.

10

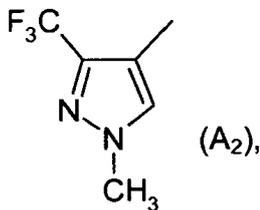
La Tabla 4 proporciona 34 compuestos de fórmula (Ib) en la que **A** es A₁



15 y **R₃**, **R₄**, **R₆**, **X**, **R₇** y **R₈** son tal como se definen en la tabla Y.

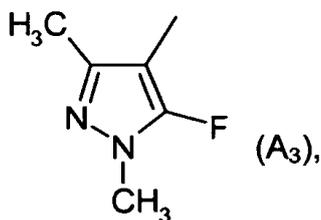
La Tabla 5 proporciona 34 compuestos de fórmula (Ib) en la que **A** es A₂

20



y **R₃**, **R₄**, **R₆**, **X**, **R₇** y **R₈** son tal como se definen en la tabla Y.

25 La Tabla 6 proporciona 34 compuestos de fórmula (Ib) en la que **A** es A₃



y **R₃**, **R₄**, **R₆**, **X**, **R₇**, **R₈** y **R₉** son tal como se definen en la tabla Y.

Tablas 7-8: Denominaciones químicas de los sustituyentes de los compuestos de fórmulas IIa y IIb (compuestos intermedios del tipo de aminas):

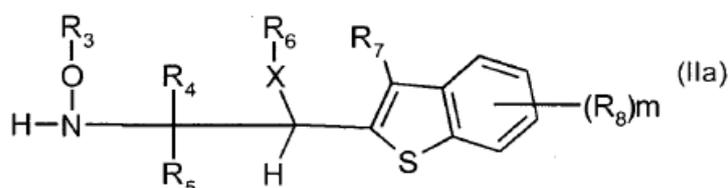
5

Cpd No.	R ₃	R ₄	R ₆	X	R ₇	R ₈
Z.001	Me	Me	H	ausente	Cl	5-Cl

Cpd No.	R ₃	R ₄	R ₆	X	R ₇	R ₈
Z.001	Me	Me	H	ausente	Cl	5-Cl
Z.002	Me	Me	H	ausente	Cl	5-Cl
Z.003	Me	Me	H	ausente	Cl	5-Br
Z.004	Me	Me	H	ausente	Cl	6-Br
Z.005	Me	Me	H	ausente	Cl	H
Z.006	Me	Me	H	ausente	H	5-Cl
Z.007	Me	Me	H	ausente	H	6-Cl
Z.008	Me	H	H	ausente	Cl	5-Cl
Z.009	Me	H	H	ausente	Cl	6-Cl
Z.010	H	Me	H	ausente	Cl	5-Cl
Z.011	H	Me	H	ausente	Cl	6-Cl
Z.012	i-Pr	Me	H	ausente	Cl	5-Cl
Z.013	i-Pr	Me	H	ausente	Cl	6-Cl
Z.014	Me	Me	Me	O	Cl	5-Cl
Z.015	Me	Me	Me	O	Cl	6-Cl
Z.016	Me	Me	Me	O	Cl	5-Br
Z.017	Me	Me	Me	O	Cl	6-Br
Z.018	Me	Me	Me	O	Cl	H
Z.019	Me	Me	Me	O	H	5-Cl
Z.020	Me	Me	Me	O	H	6-Cl
Z.021	Me	Me	Me	O	H	5-Br
Z.022	Me	Me	Me	O	H	6-Br
Z.023	Me	H	Me	O	Cl	5-Cl
Z.024	Me	H	Me	O	Cl	6-Cl

Cpd No.	R ₃	R ₄	R ₆	X	R ₇	R ₈
Z.025	H	Me	Me	O	Cl	5-Cl
Z.026	H	Me	Me	O	Cl	6-Cl
Z.027	i-Pr	Me	Me	O	Cl	5-Cl
Z.028	i-Pr	Me	Me	O	Cl	6-Cl

La Tabla 7 (para Z = 7) describe 28 compuestos (compuestos intermedios del tipo de aminas) de fórmula (IIa) – los datos físicos se dan en la Tabla 9:



5 La Tabla 8 (para Z = 8) describe 28 compuestos (compuestos intermedios del tipo de aminas) de fórmula (IIb) – los datos físicos se dan en la Tabla 9:

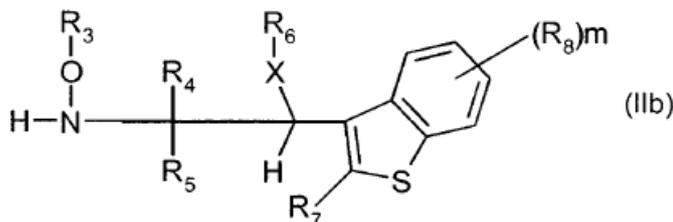


Tabla 9: Datos caracterizantes:

10 La Tabla 9 muestra datos seleccionados de puntos de fusión y datos seleccionados de RMN para ciertos compuestos de las Tablas 1 hasta 8. 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.

15 En la Tabla 9 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:

20

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

Tabla 9:

Cpd No.	Datos de 1H-RMN (ppm/multiplicidad/número de Hs)	EM [M+H] ⁺	p.f. (°C)	Datos de CLEM
1.001			129-131	

Cpd No.	Datos de 1H-RMN (ppm/multiplicidad/número de Hs)	EM ^{[M+H]⁺}	p.f.(°C)	Datos de CLEM
1.002			148-149	
1.006			164-166	
1.010			196-197	
1.014			176-177	
1.015			123-126	
1.016			163-164	
1.024			190-192	
1.033			204-206	
2.001	1.43/d/3H, 3.24/m/1H, 3.39/m/1H, 3.63/s/3H, 3.89/m/3H, 4.71/m/1H, 7.35/dd/1H, 7.68/d/1H, 7.75/dd/1H	466/468		EMEI positiva
2.002		466/468		EMEI positiva
2.014			128-130	
2.015			136-138	
2.024			170-173	
3.001	1.47/d/3H, 2.01/s/3H, 3.19/m/1H, 3.36/m/1H, 3.65/s/3H, 3.70/s/3H, 4.65/m/1H, 7.32/dd/1H, 7.65/d/1H, 7.71/d/1H	430/432		EMEI positiva
3.002		430/432		EMEI positiva

Ejemplos de formulación para compuestos de fórmula I:

Ejemplos F-1.1 hasta F-1.2: Concentrados emulsionables

5

Componentes	F-1.1	F-1.2
Compuesto de las Tablas 1-6	25 %	50 %
Dodecibencenosulfonato de calcio	5 %	6 %
Polietilen glicol éter de aceite de ricino (36 moles de unidades etilenoxi)	5 %	-
Polietilen glicol éter de tributil fenol (30 moles de unidades etilenoxi)	-	4 %
Ciclohexanona	-	20 %
Mezcla de xilenos	65 %	20 %

Unas emulsiones de cualquier concentración deseada se pueden preparar diluyendo dichos concentrados con agua.

Ejemplo F-2: Concentrado emulsionable

Componentes	F-2
Compuesto de las Tablas 1-6	10 %
Polietilen glicol éter de octil fenol (de 4 a 5 moles de unidades etilenoxi)	3 %
Dodecibencenosulfonato de calcio	3 %

Polietilen glicol éter de aceite de ricino (36 moles de unidades etilenoxi)	4 %
Ciclohexanona	30 %
Mezcla de xilenos	50 %

Unas emulsiones de cualquier concentración deseada se pueden preparar diluyendo dichos concentrados con agua.

Ejemplos F-3.1 hasta F-3.4: Soluciones

Componentes	F-3.1	F-3.2	F-3.3	F-3.4
Compuestos de las Tablas 1-6	80 %	10 %	5 %	95 %
Propilen glicol monometil éter	20 %	-	-	-
Polietilen glicol (masa molecular relativa: 400 unidades de masa atómica)	-	70 %	-	-
N-metil-pirrolid-2-ona	-	20 %	-	-
Aceite de coco epoxidado	-	-	1 %	5 %
Bencina (intervalo de ebullición: 160-190 °C)	-	-	94 %	-

- 5 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 1-6	5 %	10 %	8 %	21 %
Caolín	94 %	-	79 %	54 %
Ácido silícico altamente disperso	1 %	-	13 %	7 %
Atapulgita	-	90 %	-	18 %

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

- 10 **Ejemplos F-5.1 y F-5.2: Polvos para espolvorear**

Componentes	F-5.1	F-5.2
Compuesto de las Tablas 1-6	2 %	5 %
Ácido silícico altamente disperso	1 %	5 %
Talco	97 %	-
Caolín	-	90 %

Unos polvos para espolvorear prestos para el 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 1-6	25 %	50 %	75 %
Lignina sulfonato de sodio	5 %	5 %	-
Lauril sulfato de sodio	3 %	-	5 %
Diisobutil-naftaleno sulfonato de sodio	-	6 %	10 %
Polietilen glicol éter de octil fenol (de 7 a 8 moles de unidades de etilenoxi)	-	2 %	-
Ácido silícico altamente disperso	5 %	10 %	10 %
Caolín	62 %	27 %	-

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

Ejemplo F-7: Concentrado capaz de fluir para el tratamiento de semillas

Compuesto de las Tablas 1-6	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-benzisotiazolín-3-ona (en la forma de una solución al 20 % en agua)	0,5 %
Sal de calcio de un pigmento monoazoico	5 %
Aceite de silicona (en la forma de una emulsión al 75 % en agua)	0,2 %
Agua	45,3 %

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

Ejemplos biológicos

10 **Ejemplo B-1: Acción contra *Fusarium culmorum* (fusariosis de la hoja / espiguillas):**

Unas espiguillas de trigo se colocan sobre un agar en placas de múltiples pocillos (en el formato de 24 pocillos) y se rocían con unas soluciones de ensayo (que contienen 60 ppm del ingrediente activo). Después de secar, las espiguillas se inoculan con una suspensión de esporas del hongo. Después de una apropiada incubación, la actividad de un compuesto se evalúa 6 ddi (días después de la inoculación) como una actividad fungicida preventiva. Los compuestos 1.001, 1.002, 1.006, 1.015 y 2.002 muestran una actividad muy buena en este ensayo (inhibición \geq 80 %).

Ejemplo B-2: Acción contra *Fusarium graminearum*, sin. *Gibberella zeae*. (fusariosis de la hoja / espiguillas):

- 20 Unas espiguillas de trigo se colocan sobre un agar en placas de múltiples pocillos (en el formato de 24 pocillos) y se rocían con unas soluciones de ensayo (que contienen 60 ppm del ingrediente activo). Después de secar, las espiguillas se inoculan con una suspensión de esporas del hongo. Después de una apropiada incubación, la actividad de un compuesto se evalúa 6 ddi (días después de la inoculación) como una actividad fungicida preventiva. Los compuestos 1.001, 1.002, 1.006, 1.015 y 2.015 muestran una actividad muy buena en este ensayo (inhibición \geq 80 %).

Ejemplo B-3: Acción contra *Pyrenophora teres* (mancha reticular):

- 30 Unos segmentos de hojas de cebada se colocan sobre un agar en placas de múltiples pocillos (en el formato de 24 pocillos) y se rocían con unas soluciones de ensayo (que contienen 60 ppm del ingrediente activo). Después de haber secado, los discos de hojas se inoculan con una suspensión de esporas del hongo. Después de una apropiada incubación, la actividad de un compuesto se evalúa 4 ddi (días después de la inoculación) como una actividad fungicida preventiva. Los compuestos 1.001, 1.006, 1.002, 1.010, 1.015, 1.016, 1.033, 2.002, 2.015 y 3.002 muestran una actividad muy buena en este ensayo (inhibición \geq 80 %).

35 **Ejemplo B-4: Acción contra *Erysiphe graminis* f.sp. hordei (mildiu polvoriento de la cebada):**

- Unos segmentos de hojas de cebada se colocan sobre un agar en placas de múltiples pocillos (en el formato de 24 pocillos). Los discos de hojas se inoculan con esporas del hongo. Después de 24 h, el disco de hoja se pulveriza con unas soluciones de ensayo (que contienen 60 ppm del ingrediente activo). Después de una apropiada incubación, la actividad de un compuesto se evalúa 7 ddi (días después de la inoculación) como una actividad fungicida curativa. Los compuestos 1.002, 1.006, 1.015, 1.016, 2.002, 2.015 y 3.002 muestran una actividad muy buena en este ensayo (inhibición \geq 80 %).

Ejemplo B-5: Acción contra *Puccinia recondita* / trigo / preventiva en disco de hoja (roya de la hoja):

- 45 Unos segmentos de hojas de trigo se colocan sobre un agar en placas de múltiples pocillos (en el formato de 24 pocillos) y se rocían con unas soluciones de ensayo (que contienen 60 ppm del ingrediente activo). Después de secar, los discos de hojas se inoculan con una suspensión de esporas del hongo. Después de una apropiada incubación, la actividad de un compuesto se evalúa 8 ddi (días después de la inoculación) como una actividad fungicida preventiva. Los compuestos 1.002, 1.006, 1.015, 1.016, 2.002 y 3.002 muestran una actividad muy buena en este ensayo (inhibición \geq 80 %).

Ejemplo B-6: Acción contra *Puccinia recondita* / trigo / curativo en disco de hoja (roya de la hoja):

5 Unos segmentos de hojas de trigo se colocan sobre un agar en placas de múltiples pocillos (en el formato de 24 pocillos). Los discos de hojas se inoculan a continuación con una suspensión de esporas del hongo. Un día después de la inoculación, se aplica una solución de ensayo (que contiene 200 ppm del ingrediente activo). Después de una apropiada incubación, la actividad de un compuesto se evalúa 8 ddi (días después de la inoculación) como una actividad fungicida curativa. El compuesto 1.006 muestra una actividad muy buena en este ensayo (inhibición \geq 80 %).

Ejemplo B-7: Acción contra *Phaeosphaeria nodorum* (*Septoria nodorum*) / trigo / preventiva en disco de hoja (mancha de la gluma):

10 Unos segmentos de hojas de trigo se colocan sobre un agar en placas de múltiples pocillos (en el formato de 24 pocillos) y se rocían con unas soluciones de ensayo (que contienen 60 ppm del ingrediente activo). Después de secar, los discos de hojas se inoculan con una suspensión de esporas del hongo. Después de una apropiada incubación, la actividad de un compuesto se evalúa 4 ddi (días después de la inoculación) como una actividad fungicida preventiva. Los compuestos 1.002, 1.006, 1.015, 2.002 y 3.002 muestran una actividad muy buena en este ensayo (inhibición \geq 80 %).

15 Ejemplo B-8: Acción contra *Botryotinia fuckeliana* (*Botrytis cinerea*) / cultivo líquido (moho gris):

20 Unos conidios del hongo procedentes de un almacenamiento criogénico se mezclan directamente para dar un caldo nutriente. Después de colocar una solución de los compuestos de ensayo (en DMSO) (que contenía 200 ppm del ingrediente activo) dentro de una placa de microtitulación (en el formato de 96 pocillos) se añade el caldo nutriente que contiene esporas del hongo. Las placas de ensayo se incuban a 24 °C y la inhibición del crecimiento se determina fotométricamente después de 3-4 días. Los compuestos 1.002, 1.006, 1.015, 1.016, 1.033, 2.002, 2.015 y 3.002 muestran una actividad muy buena en este ensayo (inhibición \geq 80 %).

25 Ejemplo B-9: Acción contra *Mycosphaerella arachidis* (*Cercospora arachidicola*) / cultivo líquido (mancha de hoja temprana):

30 Unos conidios del hongo procedentes de un almacenamiento criogénico se mezclan directamente para dar un caldo nutriente (caldo de dextrosa de patata PDB). Después de colocar una solución (en DMSO) de los compuestos de ensayo (que contiene 200 ppm del ingrediente activo) dentro de una placa de microtitulación (en el formato de 96 pocillos) se añade el caldo nutriente que contiene esporas del hongo. Las placas de ensayo se incuban a 24 °C y la inhibición del crecimiento se mide fotométricamente después de 6-7 días. Los compuestos 1.002, 1.006, 1.010, 1.015, 1.016, 1.033, 2.002, 2.015 y 3.002 muestran una actividad muy buena en este ensayo (inhibición \geq 80 %).

35 Ejemplo B-10: Acción contra *Mycosphaerella graminicola* (*Septoria tritici*) / cultivo líquido (mancha de Septoria):

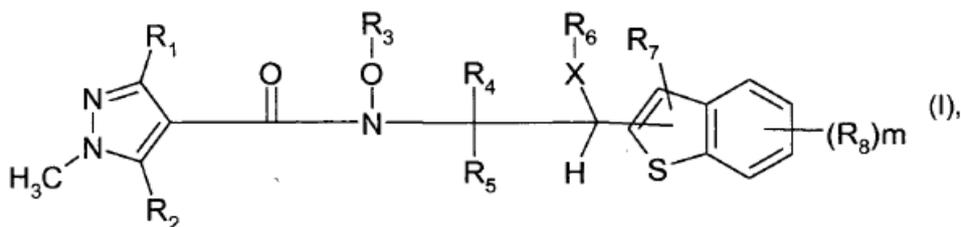
40 Unos conidios del hongo procedentes de un almacenamiento criogénico se mezclan directamente para dar un caldo nutriente (PDB, caldo de dextrosa de papa). Después de colocar una solución de los compuestos de ensayo (en DMSO) (que contiene 200 ppm del ingrediente activo) dentro de una placa de microtitulación (en el formato de 96 pocillos) se añade el caldo nutriente que contiene las esporas del hongo. Las placas de ensayo se incuban a 24 °C y la inhibición del crecimiento se determina fotométricamente después de 4 días. Los compuestos 1.002, 1.006, 1.010, 1.015, 1.016, 1.033, 2.002, 2.015 y 3.002 muestran una actividad muy buena en este ensayo (inhibición \geq 80 %).

45 Ejemplo B-11: Acción contra *Monographella nivalis* (*Microdochium nivale*) / cultivo líquido (cereales de la podredumbre del pie):

Unos conidios del hongo procedentes de un almacenamiento criogénico se mezclan directamente para dar un caldo nutriente (PDB, caldo de dextrosa de papa). Después de colocar una solución de los compuestos de ensayo (en DMSO) (que contiene 200 ppm del ingrediente activo) dentro de una placa de microtitulación (en el formato de 96 pocillos) se añade el caldo nutriente que contiene las esporas del hongo. Las placas de ensayo se incuban a 24 °C y la inhibición del crecimiento se determina fotométricamente después de 4-6 días. Los compuestos 1.002, 1.006, 1.010, 1.015, 1.016, 2.002 y 2.015 muestran una actividad muy buena en este ensayo (inhibición \geq 80 %).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



en la que

- 5 **R₁** es alquilo de C₁-C₄ o haloalquilo de C₁-C₄;
R₂ es hidrógeno, fluoro o cloro;
R₃ es hidrógeno o alquilo de C₁-C₄;
R₄ y **R₅**, independientemente uno de otro, son hidrógeno o alquilo de C₁-C₄;
X es oxígeno, azufre o está ausente;
10 **R₆** es alquilo de C₁-C₄ o haloalquilo de C₁-C₄ si **X** es oxígeno o azufre, o es hidrógeno si **X** está ausente;
R₇ y **R₈**, independientemente unos de otros, son hidrógeno, halógeno o -R₉; con la condición de que por lo menos uno de los **R₇** y **R₈** ha de ser diferente de hidrógeno;
m es 1, 2, 3 o 4;
R₉ es hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆ o alcoialquilo de C₁-C₄;
15 y sales agroquímicamente aceptables/isómeros/estereoisómeros/diastereoisómeros/enantiómeros/tautómeros y N-óxidos de estos compuestos.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que **R₁** es difluorometilo, trifluorometilo o metilo;

R₂ es hidrógeno o fluoro;

R₃ es hidrógeno, metilo o etilo;

20 **R₄** es hidrógeno o metilo;

R₅ es hidrógeno o metilo;

R₆ es metilo; y

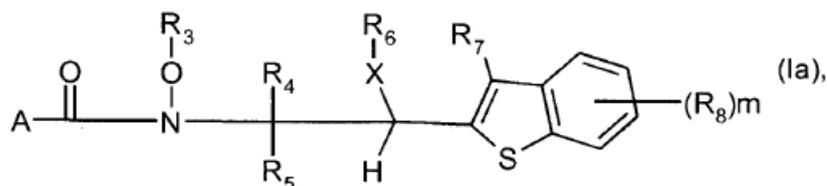
X es oxígeno;

o **X** está ausente y **R₆** es hidrógeno;

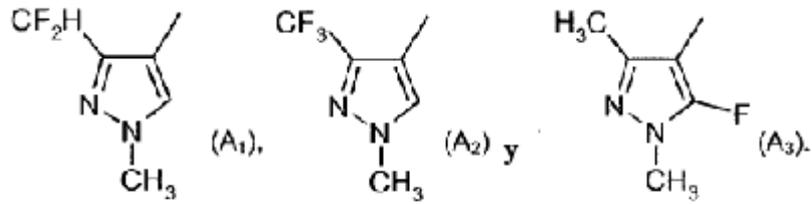
25 **R₇** y **R₈**, independientemente unos de otros, son hidrógeno, cloro o bromo; con la condición de que por lo menos uno de los **R₇** y **R₈** ha de ser diferente de hidrógeno.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que **X** está ausente y **R₆** es hidrógeno.

4. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 representado por los compuestos de fórmula Ia:

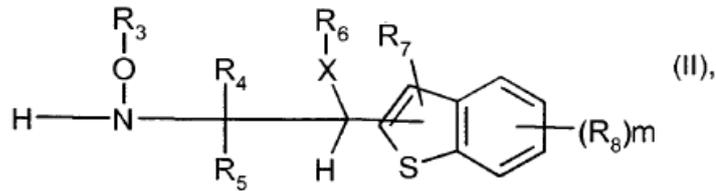


30 en la que **A** se selecciona entre los grupos que consisten en **A₁**,



y **R₃**, **R₄**, **R₆**, **R₇**, **R₈**, **m** y **X** son como se han definido para la fórmula I en la reivindicación 1 y **R₅** es hidrógeno.

5. Un compuesto de fórmula II



5 en la que **R₃**, **R₄**, **R₅**, **R₆**, **R₇**, **R₈**, **R₉** y **X** son como se han definido para la fórmula I en la reivindicación 1.

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

10 7. Una composición para reprimir y proteger contra microorganismos fitopatógenos, que comprende un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y un vehículo o soporte inerte.