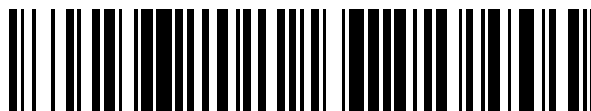


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 532 715**

51 Int. Cl.:

**C07D 333/80** (2006.01)

**C07D 409/12** (2006.01)

**A01N 43/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.02.2012 E 12703835 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.01.2015 EP 2678328**

54 Título: **Nuevos microbicidas de carboxamida**

30 Prioridad:

**21.02.2011 EP 11155155**

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

**31.03.2015**

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 2 532 715 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).

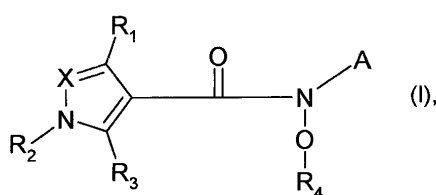
## DESCRIPCIÓN

Nuevos microbicidas de carboxamida

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

Carboxamidas N-sustituidas-N-bicíclicas activas como fungicidas se describen, por ejemplo, en los documentos WO 2009/016218 y WO 2010/130767. Se ha encontrado que las nuevas carboxamidas con un patrón de sustitución específico tienen actividad microbicida.

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



en donde

R<sub>1</sub> es alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquiloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alcoxiC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

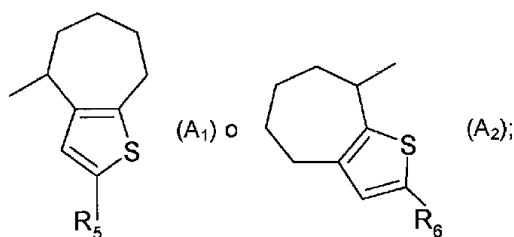
R<sub>2</sub> es alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

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

R<sub>4</sub> es hidrógeno, alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o halógeno-alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

X es metino o nitrógeno;

A es



20 R<sub>5</sub> es hidrógeno, halógeno, -≡-alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -≡-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> o -≡-arilo;

R<sub>6</sub> es hidrógeno, halógeno, -≡-alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -≡-cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> o -≡-arilo; y sales/estereoisómeros/enantiómeros/diastereoisómeros/enantiómeros/tautómeros agronómicamente aceptables y N-óxidos de estos compuestos.

25 Los grupos alquilo que aparecen en las definiciones de los sustituyentes pueden ser de cadena lineal o ramificada 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, alquenilo y alquínilo se derivan de los radicales alquilo mencionados. Halógeno es generalmente flúor, cloro, bromo o yodo, preferiblemente flúor, bromo o cloro. Esto también se aplica, de manera correspondiente, a halógeno en combinación con otros significados tales como halógeno-alquilo o halógeno-alcoxi.

5 Los grupos haloalquilo tienen preferiblemente una longitud de cadena de 1 a 4 átomos de carbono. Haloalquilo es, por ejemplo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, pentafluoroetilo, 1,1-difluoro-2,2,2-tricloroetilo, 2,2,3,3-tetrafluoroetilo y 2,2,2-tricloroetilo; preferiblemente, triclorometilo, difluoroclorometilo, difluorometilo, trifluorometilo y diclorofluorometilo. Alcoxi es, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, i-propoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y terc-butoxi; preferiblemente metoxi y etoxi. Halógeno-alcoxi es, por ejemplo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 1,1,2,2-tetrafluoroetoxi, 2-fluoroetoxi, 2-cloroetoxi, 2,2-difluoroetoxi y 2,2,2-tricloroetoxi; preferiblemente difluorometoxi, 2-cloroetoxi y trifluorometoxi. Cicloalquilo es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

10 Arilo en la definición de los sustituyentes  $R_5$  y  $R_6$  es preferiblemente fenilo, bencilo o naftilo, o fenilo, bencilo o naftilo mono-, di- o tri-sustituido con halógeno, ciano, nitro, halógeno, alquilo $C_{1-6}$ , alqueno $C_{2-6}$ , alquino $C_{2-6}$ , cicloalquilo $C_{3-6}$ , haloalquilo $C_{1-6}$ , haloalqueno $C_{2-6}$ , haloalquino $C_{2-6}$ , halocicloalquilo $C_{3-6}$ , alcoxi $C_{1-4}$ , haloalcoxi $C_{1-4}$ , alquil $C_{1-4}$ io, haloalquil $C_{1-4}$ io, alquil $C_{1-4}$ sulfinilo, alquil $C_{1-4}$ sulfonilo, alquil $C_{1-4}$ amino, dialquil $C_{2-4}$ amino, cicloalquil $C_{3-6}$ amino, alquil $C_{1-4}$ -cicloalquil $C_{3-6}$ amino, alquil $C_{2-4}$ carbonilo, alcoxi $C_{2-6}$ carbonilo, alquil $C_{2-6}$ aminocarbonilo, dialquil $C_{3-6}$ aminocarbonilo, alcoxi $C_{2-6}$ carboniloxi, alquil $C_{2-6}$ aminocarboniloxi, dialquil $C_{3-6}$ aminocarboniloxi o trialquil $C_{3-6}$ sililo.

En compuestos preferidos de fórmula I, independientemente uno de otro,

- a)  $R_1$  es difluorometilo, trifluorometilo o metilo;
- b)  $R_2$  es metilo;
- c)  $R_3$  es hidrógeno;
- 20 d)  $R_4$  es hidrógeno, metilo o etilo;
- e)  $R_5$  es hidrógeno o halógeno; y
- f)  $R_6$  es hidrógeno o halógeno.

En un grupo preferido de compuestos de fórmula I,

- $R_1$  es difluorometilo o trifluorometilo;
- 25  $R_2$  es metilo;
- $R_3$  es hidrógeno; y
- $R_4$  es metilo.

Se prefieren compuestos adicionales de fórmula I, en donde

- $R_1$  es haloalquilo $C_{1-4}$ ;
- 30  $R_2$  es alquilo $C_{1-4}$ ;
- $R_3$  es hidrógeno;
- $R_4$  es alquilo $C_{1-4}$ ;
- $R_5$  es hidrógeno, halógeno,  $\equiv$ -alquilo $C_{1-6}$  o  $\equiv$ -cicloalquilo $C_{3-7}$ ;
- X es metino o nitrógeno; y
- 35 A es  $A_1$ .

En un grupo especialmente preferido de compuestos de fórmula I,

- $R_1$  es haloalquilo $C_{1-4}$ ;

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

R<sub>3</sub> es hidrógeno;

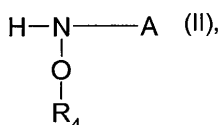
R<sub>4</sub> es alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sub>6</sub> es hidrógeno, halógeno, -≡-alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o -≡-cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>;

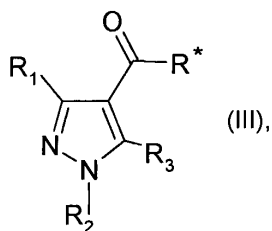
5 X es metino o nitrógeno; y

A es A<sub>2</sub>.

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

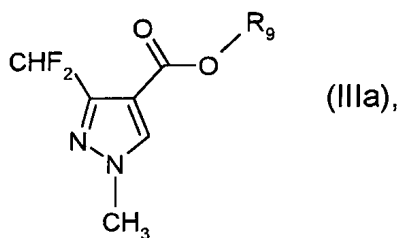


en donde A y R<sub>4</sub> son como se define en la fórmula I; con un compuesto de fórmula III

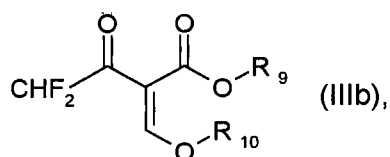


10

en que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son como se definen en la fórmula I, y R\* es halógeno, hidroxilo o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferiblemente cloro. Compuestos de fórmula III son conocidos y se describen, por ejemplo, en los documentos US 5.093.347 y WO 2008/148570 o se pueden preparar por métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, el compuesto de fórmula IIIa



15 en donde R<sub>9</sub> es alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IIIb



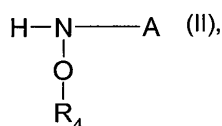
en donde R<sub>9</sub> es como se define para la fórmula IIIa y R<sub>10</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, con metilhidrazina en presencia de agua, una base de hidróxido y un disolvente orgánico seleccionado de un hidrocarburo aromático y un hidrocarburo aromático sustituido con halógeno.

20 Las reacciones para la preparación de compuestos de fórmula I se llevan a cabo ventajosamente en disolventes orgánicos inertes apróticos. Este tipo de disolventes son hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno o

5 ciclohexano, hidrocarburos clorados tales como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano o clorobenceno, éteres tales como éter dietílico, etilenglicoldimetil-éter, dietilenglicoldimetil-éter, tetrahidrofurano o dioxano, nitrilos tales como acetonitrilo o propionitrilo, amidas tales como N,N-dimetilformamida, dietilformamida o N-metilpirrolidinona. Las temperaturas de reacción oscilan ventajosamente entre -20°C y + 120°C. En general, las reacciones son ligeramente exotérmicas y, como regla, pueden llevarse a cabo a temperatura ambiente. Para acortar el tiempo de reacción, o bien para iniciar la reacción, la mezcla puede calentarse brevemente hasta el punto de ebullición de la mezcla de reacción. Los tiempos de reacción también se pueden acortar añadiendo unas pocas gotas de base como catalizador de la reacción. Bases adecuadas son, en particular, aminas terciarias tales como trimetilamina, trietilamina, quinuclidina, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno o 1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno. Sin embargo bases, inorgánicas tales como hidruros, p. ej., hidruro de sodio o hidruro de calcio, hidróxidos, p. ej., hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, carbonatos tales como carbonato de sodio y carbonato de potasio, o hidrógeno-carbonatos tales como hidrógeno-carbonato de potasio e hidrógeno-carbonato de sodio también pueden ser utilizados como bases. Las bases pueden utilizarse como tales o bien con cantidades catalíticas de un catalizador de transferencia de fase, por ejemplo un éter corona, en particular 18-corona-6, o una sal de tetraalquilamonio.

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

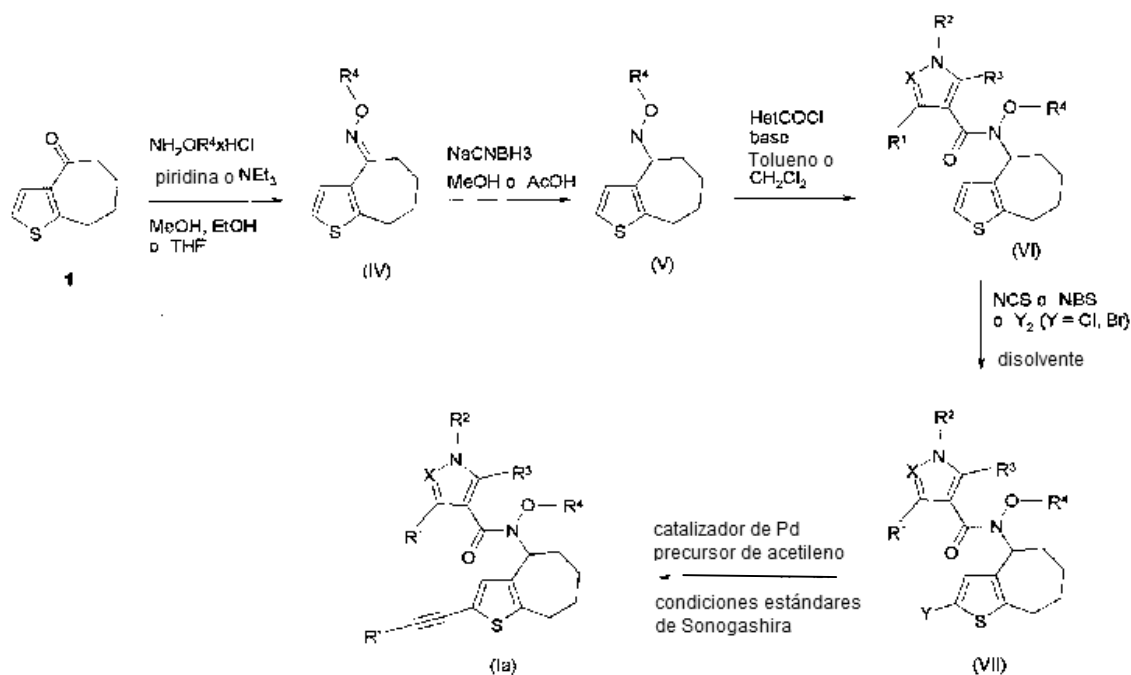
Los compuestos intermedios de fórmula II



20 en donde A es como se define bajo la fórmula I, preferiblemente en donde R<sub>4</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; son nuevos y se desarrollaron específicamente para la preparación de los compuestos de la fórmula I. Por consiguiente, estos compuestos intermedios de la fórmula II también forman una parte de la materia objeto de la presente invención.

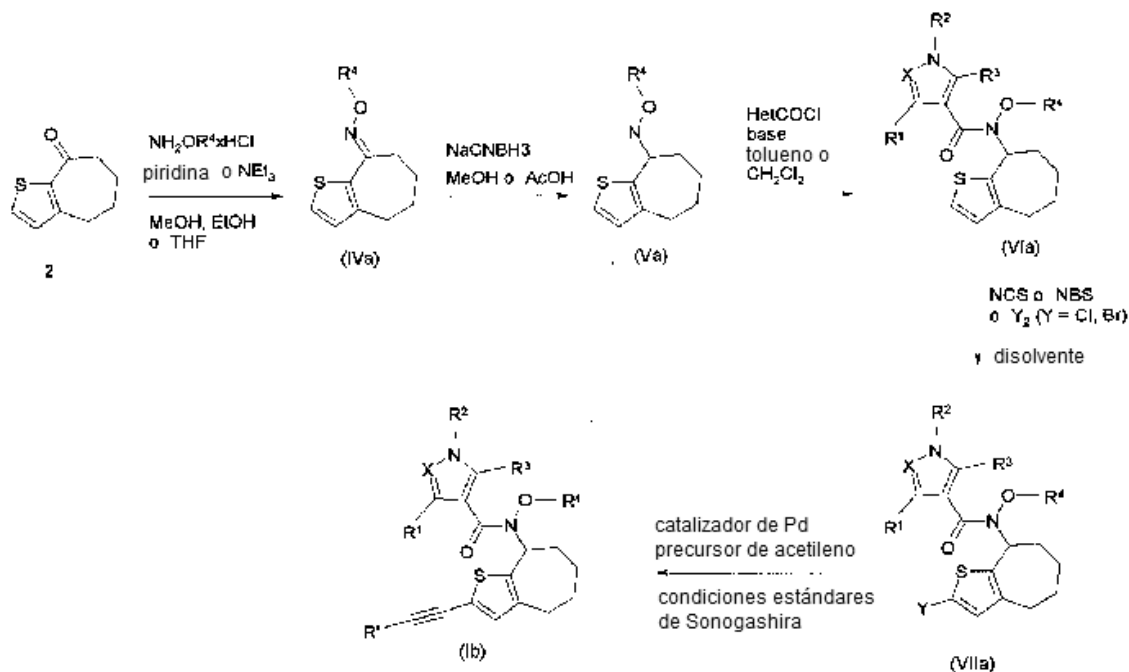
25 Las definiciones de sustituyentes preferidos para los compuestos de fórmula I también son válidos para el compuesto de fórmula II.

Esquema 1: Síntesis de compuestos de fórmula I (A = A<sub>1</sub>):



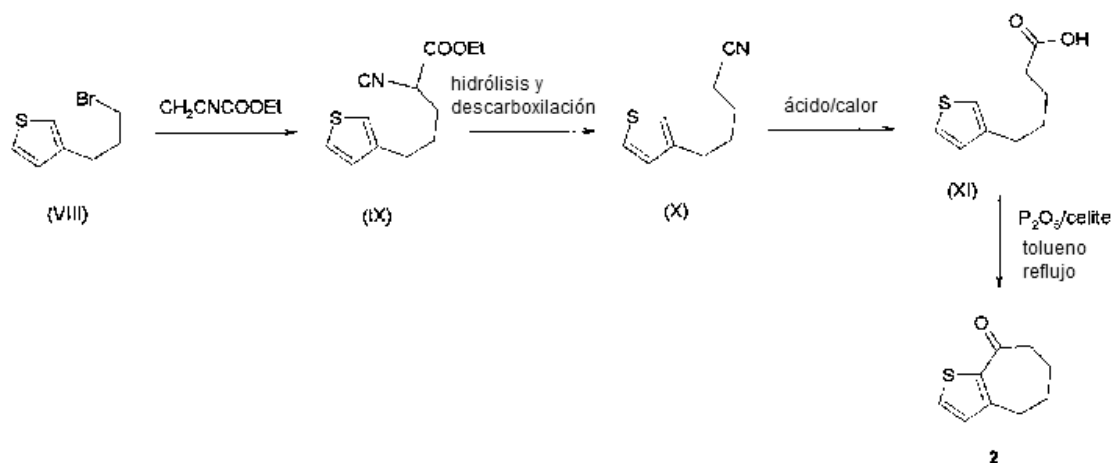
La cetona **1** se conoce de la bibliografía y se puede preparar como se describe en la misma (p. ej., *Molecules*, **2009**, *14*, 3494-3508).

Esquema 2: Síntesis de compuestos de fórmula I (A = A<sub>2</sub>):



- 5 La preparación de la cetona **2** se describe en la bibliografía (*Bulletin de la Société Chimique France* 1970, *1*, 322-31 y *Comptes Rendus des Seances de l'Academie des Sciences, Serie C: Sciences Chimique* 1968, *267* (2), 156-58). Una secuencia de síntesis para la cetona **2** utilizando el material de partida conocido 3-(3-bromopropil)tiofeno (*Helv. Chim. Acta* 1995, *78* (7), 1887-93) se describe en el esquema 3.

Esquema 3: Síntesis de la cetona 2:



10

Los compuestos I y, cuando proceda, los tautómeros de los mismos, si es apropiado, también se pueden obtener en forma de hidratos y/o pueden incluir otros disolventes, por ejemplo aquellos que pueden haber sido utilizados para la cristalización de compuestos que están presentes en forma sólida farmacéutica. Ahora se ha encontrado que los compuestos de fórmula I de acuerdo con la invención tienen, para fines prácticos, un espectro de actividades muy

ventajoso para la protección de plantas útiles contra enfermedades que son provocadas por microorganismos fitopatógenos tales como hongos, bacterias o virus.

5 La invención, por lo tanto, también se refiere a un método de controlar o prevenir la infestación de plantas útiles por microorganismos fitopatógenos, en el que un compuesto de fórmula I se aplica como ingrediente activo a las plantas, a partes de las mismas o al emplazamiento de las mismas. Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la invención se distinguen por una actividad excelente a bajas proporciones de aplicación, siendo bien tolerados por las plantas y siendo seguros para el medio ambiente. Tienen propiedades curativas, preventivas y sistémicas muy útiles y se utilizan para la protección de numerosas plantas útiles. Los compuestos de fórmula I pueden utilizarse para inhibir o destruir las enfermedades que se presentan en plantas o partes de plantas (frutos, flores, hojas, tallos, 10 tubérculos, raíces) de diferentes cultivos de plantas útiles, mientras que al mismo tiempo protegen también a los partes de las plantas que crecen más tarde, p. ej., a partir de microorganismos fitopatógenos.

También es posible utilizar compuestos de fórmula I como agentes de revestimiento para el tratamiento de material de propagación vegetal, en particular de semillas (frutos, tubérculos, granos) y esquejes de plantas (p. ej. arroz), para la protección contra infecciones fúngicas, así como contra hongos fitopatógenos presentes en el suelo.

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

Los compuestos de fórmula I son, por ejemplo, eficaces contra los hongos fitopatógenos de las siguientes clases: hongos imperfectos (p. ej., Botrytis, Pyricularia, Helminthosporium, Fusarium, Septoria, Cercospora y Alternaria) y 20 Basidiomycetes (p. ej., Rhizoctonia, Hemileia, Puccinia). Además, también son eficaces contra las clases de Ascomycetes (p. ej., Venturia y Erysiphe, Podosphaera, Monilinia, Uncinula) y de las clases Oomicetos (p. ej., Phytophthora, Pythium, Plasmopara). Se ha observado una actividad sobresaliente contra el mildiú pulverulento (Erysiphe spp.). Además, los nuevos compuestos de fórmula I son eficaces contra bacterias fitopatógenas y virus (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 roya asiática de la soja (Phakopsora pachyrhizi).

Dentro del alcance de la invención, plantas útiles que deben protegerse comprenden típicamente las siguientes especies de plantas: cereales (trigo, cebada, centeno, avena, arroz, maíz, sorgo y especies relacionadas); remolacha (remolacha azucarera y remolacha forrajera); pomos, drupas y frutas blandas (manzanas, peras, ciruelas, 30 melocotones, almendras, cerezas, fresas, frambuesas y moras); plantas leguminosas (habas, lentejas, guisantes, soja); plantas oleaginosas (colza, mostaza, amapola, aceitunas, girasol, coco, plantas de aceite de ricino, habas de cacao, cacahuetes); plantas cucurbitáceas (calabazas, pepinos, melones); plantas fibrosas (algodón, lino, cáñamo, yute); cítricos (naranjas, limones, pomelos, mandarinas); verduras (espinaca, lechuga, espárragos, coles, zanahorias, cebollas, tomates, patatas, pimentón); lauráceas (aguacate, canela, alcanfor) o plantas tales como 35 tabaco, nueces, café, berenjenas, caña de azúcar, té, pimienta, vides, lúpulo, plátanos y plantas de caucho natural, así como plantas ornamentales.

La expresión "plantas útiles" ha de entenderse como que incluye también plantas útiles que se han vuelto tolerantes a herbicidas tales como bromoxinilo o clases de herbicidas (tales como, por ejemplo, inhibidores de HPPD, 40 inhibidores de ALS, por ejemplo primisulfurona, prosulfurona y trifloxisulfurona, EPSPS inhibidores de (5-enol-pirovilshikimato-3-fosfato-sintasa), inhibidores de GS (glutamina sintetasa) o inhibidores de PPO (protoporfirinógeno-oxidasa) como resultado de métodos convencionales de cultivo o ingeniería genética. Un ejemplo de un cultivo que se ha vuelto tolerante a imidazolinonas, p. ej., imazamox, mediante métodos convencionales de reproducción (mutagénesis) es la colza de verano Clearfield® (canola). Ejemplos de cultivos que se han vuelto tolerantes a herbicidas o clases de herbicidas por métodos de ingeniería genética incluyen variedades de maíz resistentes a 45 glifosato y glufosinato disponibles comercialmente bajo los nombres comerciales RoundupReady®, Herculex I® y LibertyLink®.

La expresión "plantas útiles" ha de entenderse como que incluye también plantas útiles que han sido transformadas mediante el uso de técnicas de ADN recombinante que son capaces de sintetizar una o más toxinas que actúan selectivamente tal como se conocen, por ejemplo, de bacterias productoras de toxina, especialmente las del género Bacillus.

50 Ejemplos de tales plantas son: YieldGard® (variedad de maíz que expresa una toxina CryIA(b)); YieldGard Rootworm® (variedad de maíz que expresa una toxina CryIIIB(b1)); YieldGard Plus® (variedad de maíz que expresa una toxina CryIA(b) y una CryII IB(b1)); Starlink® (variedad de maíz que expresa una toxina Cry9(c)); Herculex I® (variedad de maíz que expresa una toxina CryIF(a2) y la enzima fosfinotricina N-acetiltransferasa (PAT) para lograr tolerancia al herbicida glufosinato de amonio); NuCOTN 33B® (variedad de algodón que expresa una toxina

5 CryIA(c)); Bollgard I® (variedad de algodón que expresa una toxina CryIA(c)); Bollgard II® (variedad de algodón que expresa una toxina CryIA(c) y un toxina CryIIA(b)); VIPCOT® (variedad de algodón que expresa una toxina VIP); NewLeaf® (variedad de patata que expresa una toxina CryIIIA); NatureGard® Agrisure® GT Advantage (rasgo tolerante al glifosato GA21), Agrisure® CB Advantage (rasgo del barrenador del maíz (CB) Bt11), Agrisure® RW (rasgo del gusano de la raíz del maíz) y Protecta®.

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

15 El término "locus" de una planta útil, tal como se utiliza en esta memoria, pretende abarcar el lugar en el que están creciendo las plantas útiles, en donde se siembran los materiales de propagación vegetal de las plantas útiles o en donde se colocarán los materiales de propagación vegetal de las plantas útiles en el suelo. Un ejemplo para un locus de este tipo es un campo en el que están creciendo plantas de cultivo.

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

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

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

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

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

45 Los compuestos de fórmula I o composiciones que comprenden un compuesto de fórmula I como ingrediente fumigante y un soporte inerte, se pueden aplicar al locus de la planta o planta a tratar, simultáneamente o en sucesión con compuestos adicionales. Estos compuestos adicionales pueden ser, p. ej., fertilizantes o donantes de micronutrientes u otras preparaciones que influyen en el crecimiento de las plantas. También pueden ser herbicidas selectivos así como insecticidas, fungicidas, bactericidas, nematocidas, molusquicidas o mezclas de varias de estas preparaciones, si se desea junto con soportes, tensioactivos o adyuvantes que fomentan la aplicación adicionales, habitualmente empleados en la técnica de la formulación.

50 Un método preferido de aplicación de un compuesto de fórmula I, o una composición, que comprende un compuesto de fórmula I como ingrediente fumigante y un soporte inerte, es la aplicación foliar. La frecuencia de aplicación y la



tasa de aplicación dependerán del riesgo de infestación por el patógeno correspondiente. Sin embargo, los compuestos de fórmula I también pueden penetrar en la planta a través de las raíces por el suelo (acción sistémica) empapando el locus de la planta con una formulación líquida, o aplicando los compuestos en forma sólida al suelo, p. ej., en forma granular (aplicación al suelo). En los cultivos de arroz anegado este tipo de granulados puede aplicarse al campo de arroz anegado. Los compuestos de fórmula I también pueden aplicarse a semillas (revestimiento) por impregnación de las semillas o tubérculos con una formulación líquida del fungicida o revistiéndolos con una formulación sólida.

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

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

Aunque se prefiere formular los productos comerciales como concentrados, el usuario final utilizará normalmente formulaciones diluidas.

Tasas de aplicación ventajosas son normalmente de 5 g a 2 kg de ingrediente activo (i.a.) por hectárea (ha), preferiblemente de 10 g a 1 kg de i.a./ha, lo más preferiblemente de 20 g a 600 g de i.a./ha. Cuando se utiliza como agente que humedece la semilla, las tasas de aplicación convenientes son de 10 mg a 1 g de sustancia activa por kg de semillas. La tasa de aplicación para la acción deseada puede determinarse mediante experimentos. Depende, por ejemplo, del tipo de acción, de la fase de desarrollo de la planta útil y de la aplicación (lugar, tiempo, método de aplicación) y puede, a causa de estos parámetros, variar dentro de amplios límites.

Los compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéutica de los mismos, arriba descritos también pueden tener un espectro de actividad ventajosa para el tratamiento y/o prevención de la infección microbiana en un animal. "Animal" puede ser cualquier animal, por ejemplo, insecto, mamífero, reptil, pez, anfibio, preferiblemente mamífero, lo más preferiblemente ser humano. "Tratamiento" se refiere al uso de un animal que tiene una infección microbiana con el fin de reducir o ralentizar o detener el aumento o la propagación de la infección, o para reducir la infección o para curar la infección. "Prevención" significa el uso en animal que no tiene signos aparentes de infección microbiana para prevenir cualquier infección futura, o para reducir o retardar el aumento o la propagación de cualquier infección futura. De acuerdo con la presente invención se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento y/o prevención de la 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 fumigante o soporte farmacéuticamente aceptable. Esta composición se puede utilizar para el tratamiento y/o prevención de la infección antimicrobiana en un animal. Esta composición farmacéutica puede estar en una forma adecuada para administración oral tal como comprimidos, pastillas, cápsulas duras, suspensiones acuosas, suspensiones oleosas, emulsiones, polvos dispersables, gránulos dispersables, jarabes y elixires. Alternativamente, esta composición farmacéutica puede estar en una forma adecuada para la aplicación tópica tal como un spray, una crema o loción. Alternativamente, esta composición farmacéutica puede estar en una forma adecuada para la administración parenteral, por ejemplo inyección. Alternativamente, esta composición farmacéutica puede estar en forma inhalable, tales como un spray de aerosol.

Los compuestos de fórmula (I) pueden ser eficaces frente a diversas especies microbianas capaces de causar una infección microbiana en un animal. Ejemplos de tales especies microbianas son los que causan aspergilosis tales como *Aspergillus fumigates*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans* y *A. niger*, los que causan blastomicosis tales como *Blastomyces dermatitidis*; los que causan candidiasis tales como *Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* y *C. lusitanae*; los que causan coccidioidomicosis tal como *Coccidioides immitis*; los que causan criptococosis tal como *Cryptococcus neoformans*; los que causan histoplasmosis tal como *Histoplasma capsulatum* y los que causan cigomicosis 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 adicionales 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 limitantes ilustran la invención arriba descrita con mayor detalle sin limitarla.

#### Ejemplos de preparación:

Ejemplo 1: Preparación de metoxi-(5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-8-il)amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (Compuesto N° 2.35):

5 Etapa 1: En un matraz de sulfonación una mezcla que consiste en 1,67 g (10,05 mmol) de 4,5,6,7-tetrahidro-ciclohepta[b]tiofeno-8-ona, 1,05 g (12,56 mmol) de hidrocloreuro de O-metilhidroxilamina, 0,99 g (12,56 mmol) de piridina y 37 ml de metanol se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. La disolución resultante se diluyó con 500 ml de acetato de etilo y la fase orgánica se lavó 3 veces con agua. Después de secar la fase orgánica sobre sulfato de sodio y de separar por destilación el disolvente en un vacío de chorro de agua, se obtuvo el producto bruto de reacción. El material bruto se purificó mediante cromatografía de resolución instantánea sobre gel de sílice (eluyente acetato de etilo/heptanos 1: 6), y se obtuvieron 1,96 g de (4,5,6,7-tetrahidrociclohepta[b]tiofen-8-ona)-O-metiloxima (aceite amarillento).

15 Etapa 2: En un matraz de sulfonación 1,92 g (9,84 mmol) de la O-metiloxima obtenida de la etapa 1 se disolvieron en 30 ml de ácido acético. Se añaden 1,24 g (19,68 mmol) de NaCNBH<sub>3</sub> en porciones a lo largo de un período de aprox.1,5 horas. Después de agitar durante 18 horas, se añadieron 309 mg de NaCNBH<sub>3</sub> y se continuó agitando durante 42 horas. La disolución resultante se diluyó con 50 ml de agua y el pH se ajustó a 8 mediante la adición de 120 ml de una disolución acuosa de NaOH 4N. La fase en agua se extrajo 3 veces con AcOEt. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se separó por destilación en un vacío de chorro de agua. El aceite bruto se purificó mediante cromatografía de resolución instantánea sobre gel de sílice (eluyente: TBME/heptanos 1:6). Se obtuvieron 1,28 g de O-metil-N-(5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-8-il)hidroxilamina en forma de un líquido incoloro.

20 Etapa 3: En un matraz de sulfonación 0,62 g (3,15 mmol) de la O-metilhidroxilamina obtenida en la etapa 2 se disolvieron en 30 ml de cloruro de metileno y se añadieron lentamente, en aprox. 10 minutos, 0,48 g (4,7 mmol) de trietilamina y una mezcla de 0,74 g (3,78 mmol) de cloruro de ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4 carboxílico y 10 ml. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. El disolvente se destiló parcialmente y el residuo se purificó directamente mediante cromatografía de resolución instantánea sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/heptanos 1:1). Se obtuvieron 0,93 g de compuesto 2.35 en forma de un polvo blanco (p.f.: 130-132°C).

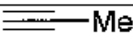
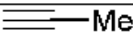
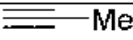
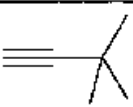
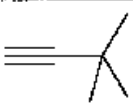
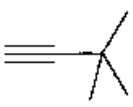
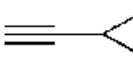
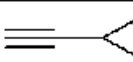
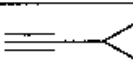
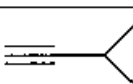
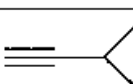
Ejemplo 2: Preparación de (2-bromo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-8-il)metoxiamida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (Compuesto N° 2.41):

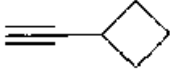
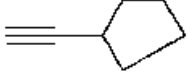
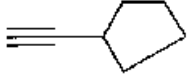
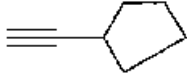
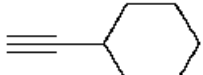


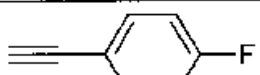
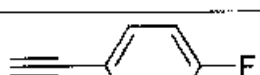

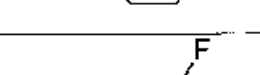
30 En un matraz de sulfonación 213 mg (0,6 mmol) de compuesto 2.35, 214 mg (1,2 mmol) de N- bromosuccinimida (NBS) y 5 ml de piridina absoluta se agitaron durante 8 horas a 75°C (temperatura del baño). La mezcla resultante se diluyó con 50 ml de AcOEt y luego se lavó 3 veces con 10 ml de agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se separó en un vacío de chorro de agua. El material bruto resultante se purificó mediante cromatografía de resolución instantánea sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/heptanos 1:1). Se obtuvieron 237 mg del compuesto 2.41 en forma de un polvo ligeramente parduzco (p.f.: 124-126°C).

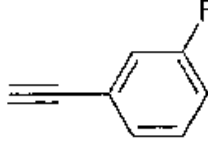
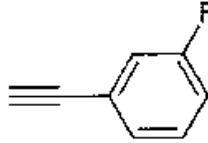
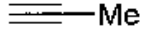
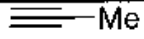
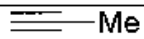
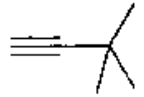
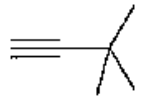
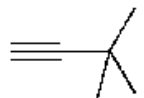
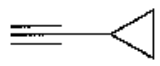
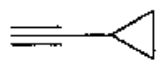
Ejemplo 3: [2-(3,3-dimetilbut-1- inil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-8-il]metoxiamida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (compuesto 2.47):

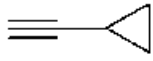
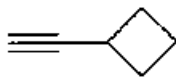
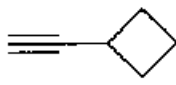
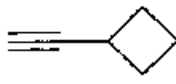
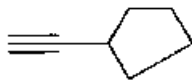
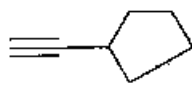
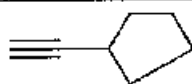

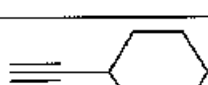

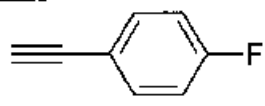
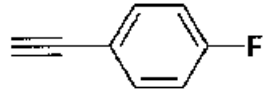
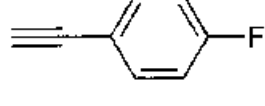
40 En un matraz de sulfonación una mezcla de 218 mg (0,5 mmol) de compuesto 2.41, 124 mg (1,5 mmol) de 3,3-dimetil-1-butino, 8,7 mg de Cu(I)I (0,046 mmol), 32 mg (0,046 mmol) de dicloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio y 30 ml de trietilamina se agitó durante 16 horas a 70°C. A continuación, la trietilamina se separó por destilación y el residuo se purificó mediante cromatografía de resolución instantánea sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/heptanos 1:2). Se obtuvieron 160 mg de compuesto 2.47 en forma de un polvo ligeramente parduzco (p.f.: 114-116°C).

Tabla 1: Compuestos de fórmula I, en donde A es A<sub>1</sub>: ("Me" significa el grupo metilo)

Comp. N°	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	X
1.1	CF <sub>3</sub>	Me	H	Me	H	-	CH
1.2	CF <sub>2</sub> H	Me	H	Me	H	-	CH
1.3	Me	Me	F	Me	H	-	CH
1.4	CF <sub>3</sub>	Me	H	Me	Cl	-	CH
1.5	CF <sub>2</sub> H	Me	H	Me	Cl	-	CH
1.6	Me	Me	F	Me	Cl	-	CH
1.7	CF <sub>3</sub>	Me	H	Me	Br	-	CH
1.8	CF <sub>2</sub> H	Me	H	Me	Br	-	CH
1.9	Me	Me	F	Me	Br	-	CH
1.10	CF <sub>3</sub>	Me	H	Me		-	CH
1.11	CF <sub>2</sub> H	Me	H	Me		-	CH
1.12	Me	Me	F	Me		-	CH
1.13	CF <sub>3</sub>	Me	H	Me		-	CH
1.14	CF <sub>2</sub> H	Me	H	Me		-	CH
1.15	Me	Me	F	Me		-	CH
1.16	CF <sub>3</sub>	Me	H	Me		-	CH
1.17	CF <sub>2</sub> H	Me	H	Me		-	CH
1.18	Me	Me	F	Me		-	CH
1.19	CF <sub>3</sub>	Me	H	Me		-	CH
1.20	CF <sub>2</sub> H	Me	H	Me		-	CH

Comp. N°	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	X
1.21	Me	Me	F	Me		-	CH
1.22	CF <sub>3</sub>	Me	H	Me		-	CH
1.23	CF <sub>2</sub> H	Me	H	Me		-	CH
1.24	Me	Me	F	Me		-	CH
1.25	CF <sub>3</sub>	Me	H	Me		-	CH
1.26	CF <sub>2</sub> H	Me	H	Me		-	CH
1.27	Me	Me	F	Me		-	CH
1.28	CF <sub>3</sub>	Me	H	Me		-	CH
1.29	CF <sub>2</sub> H	Me	H	Me		-	CH
1.30	Me	Me	F	Me		-	CH
1.31	CF <sub>3</sub>	Me	H	Me		-	CH

Comp. N°	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	X
1.32	CF <sub>2</sub> H	Me	H	Me		-	CH
1.33	Me	Me	F	Me		-	CH
1.34	CF <sub>3</sub>	Me	H	Me	H	-	N
1.35	CF <sub>2</sub> H	Me	H	Me	H	-	N
1.36	Me	Me	F	Me	H	-	N
1.37	CF <sub>3</sub>	Me	H	Me	Cl	-	N
1.38	CF <sub>2</sub> H	Me	H	Me	Cl	-	N
1.39	Me	Me	F	Me	Cl	-	N
1.40	CF <sub>3</sub>	Me	H	Me	Br	-	N
1.41	CF <sub>2</sub> H	Me	H	Me	Br	-	N
1.42	Me	Me	F	Me	Br	-	N
1.43	CF <sub>3</sub>	Me	H	Me		-	N
1.44	CF <sub>2</sub> H	Me	H	Me		-	N
1.45	Me	Me	F	Me		-	N
1.46	CF <sub>3</sub>	Me	H	Me		-	N
1.47	CF <sub>2</sub> H	Me	H	Me		-	N
1.48	Me	Me	F	Me		-	N
1.49	CF <sub>3</sub>	Me	H	Me		-	N
1.50	CF <sub>2</sub> H	Me	H	Me		-	N

Comp. N°	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	X
1.51	Me	Me	F	Me		-	N
1.52	CF <sub>3</sub>	Me	H	Me		-	N
1.53	CF <sub>2</sub> H	Me	H	Me		-	N
1.54	Me	Me	F	Me		-	N
1.55	CF <sub>3</sub>	Me	H	Me		-	N
1.56	CF <sub>2</sub> H	Me	H	Me		-	N
1.57	Me	Me	F	Me		-	N
1.58	CF <sub>3</sub>	Me	H	Me		-	N
1.59	CF <sub>2</sub> H	Me	H	Me		-	N
1.60	Me	Me	F	Me		-	N
1.61	CF <sub>3</sub>	Me	H	Me		-	N
1.62	CF <sub>2</sub> H	Me	H	Me		-	N
1.63	Me	Me	F	Me		-	N

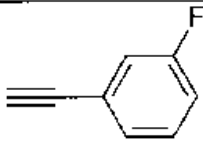
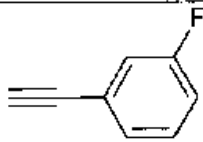
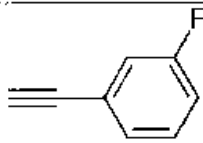
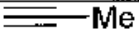
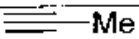
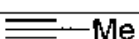
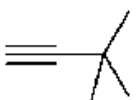
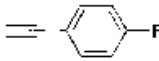
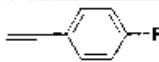
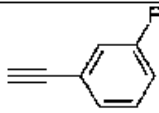
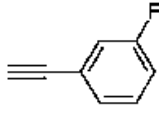
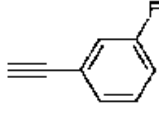
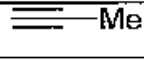
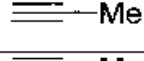
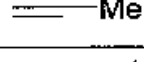
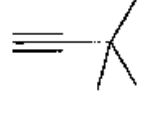
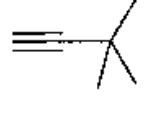
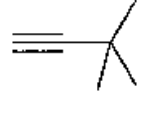
Comp. N°	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	X
1.64	CF <sub>3</sub>	Me	H	Me		-	N
1.65	CF <sub>2</sub> H	Me	H	Me		-	N
1.66	Me	Me	F	Me		-	N

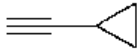
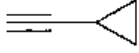
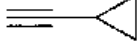
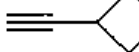
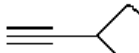
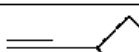
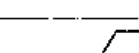

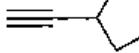
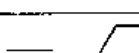

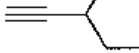
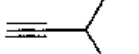
Tabla 2: Compuestos de fórmula I, en donde A es A<sub>2</sub>:

Comp. N°	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	X
2.1	CF <sub>3</sub>	Me	H	Me	-	H	CH
2.2	CF <sub>2</sub> H	Me	H	Me	-	H	CH
2.3	Me	Me	F	Me	-	H	CH
2.4	CF <sub>3</sub>	Me	H	Me	-	Cl	CH
2.5	CF <sub>2</sub> H	Me	H	Me	-	Cl	CH
2.6	Me	Me	F	Me	-	Cl	CH
2.7	CF <sub>3</sub>	Me	H	Me	-	Br	CH
2.8	CF <sub>2</sub> H	Me	H	Me	-	Br	CH
2.9	Me	Me	F	Me	-	Br	CH
2.10	CF <sub>3</sub>	Me	H	Me	-	 -Me	CH
2.11	CF <sub>2</sub> H	Me	H	Me	-	 -Me	CH
2.12	Me	Me	F	Me	-	 -Me	CH
2.13	CF <sub>3</sub>	Me	H	Me	-		CH

Comp. N°	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	X
2.14	CF <sub>2</sub> H	Me	H	Me	-		CH
2.15	Me	Me	F	Me	-		CH
2.16	CF <sub>3</sub>	Me	H	Me	-		CH
2.17	CF <sub>2</sub> H	Me	H	Me	-		CH
2.18	Me	Me	F	Me	-		CH
2.19	CF <sub>3</sub>	Me	H	Me	-		CH
2.20	CF <sub>2</sub> H	Me	H	Me	-		CH
2.21	Me	Me	F	Me	-		CH
2.22	CF <sub>3</sub>	Me	H	Me	-		CH
2.23	CF <sub>2</sub> H	Me	H	Me	-		CH
2.24	Me	Me	F	Me	-		CH
2.25	CF <sub>3</sub>	Me	H	Me	-		CH
2.26	CF <sub>2</sub> H	Me	H	Me	-		CH
2.27	Me	Me	F	Me	-		CH
2.28	CF <sub>3</sub>	Me	H	Me	-		CH



Comp. N°	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	X
2.29	CF <sub>2</sub> H	Me	H	Me	-		CH
2.30	Me	Me	F	Me	-		CH
2.31	CF <sub>3</sub>	Me	H	Me	-		CH
2.32	CF <sub>2</sub> H	Me	H	Me	-		CH
2.33	Me	Me	F	Me	-		CH
2.34	CF <sub>3</sub>	Me	H	Me	-	H	N
2.35	CF <sub>2</sub> H	Me	H	Me	-	H	N
2.36	Me	Me	F	Me	-	H	N
2.37	CF <sub>3</sub>	Me	H	Me	-	Cl	N
2.38	CF <sub>2</sub> H	Me	H	Me	-	Cl	N
2.39	Me	Me	F	Me	-	Cl	N
2.40	CF <sub>3</sub>	Me	H	Me	-	Br	N
2.41	CF <sub>2</sub> H	Me	H	Me	-	Br	N
2.42	Me	Me	F	Me	-	Br	N
2.43	CF <sub>3</sub>	Me	H	Me	-		N
2.44	CF <sub>2</sub> H	Me	H	Me	-		N
2.45	Me	Me	F	Me	-		N
2.46	CF <sub>3</sub>	Me	H	Me	-		N
2.47	CF <sub>2</sub> H	Me	H	Me	-		N
2.48	Me	Me	F	Me	-		N

Comp. N°	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	X
2.49	CF <sub>3</sub>	Me	H	Me	-		N
2.50	CF <sub>2</sub> H	Me	H	Me	-		N
2.51	Me	Me	F	Me	-		N
2.52	CF <sub>3</sub>	Me	H	Me	-		N
2.53	CF <sub>2</sub> H	Me	H	Me	-		N
2.54	Me	Me	F	Me	-		N
2.55	CF <sub>3</sub>	Me	H	Me	-		N
2.56	CF <sub>2</sub> H	Me	H	Me	-		N
2.57	Me	Me	F	Me	-		N
2.58	CF <sub>3</sub>	Me	H	Me	-		N
2.59	CF <sub>2</sub> H	Me	H	Me	-		N
2.60	Me	Me	F	Me	-		N
2.61	CF <sub>3</sub>	Me	H	Me	-		N

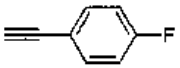
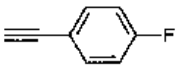
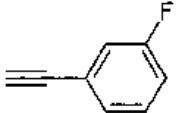
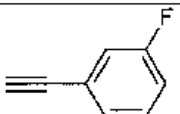
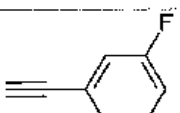
Comp. N°	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	X
2.62	CF <sub>2</sub> H	Me	H	Me	-		N
2.63	Me	Me	F	Me	-		N
2.64	CF <sub>3</sub>	Me	H	Me	-		N
2.65	CF <sub>2</sub> H	Me	H	Me	-		N
2.66	Me	Me	F	Me	-		N

Tabla 3: Datos caracterizantes:

La Tabla 3 muestra datos de punto de fusión seleccionados y de RMN seleccionados para los compuestos de las Tablas 1 a 2. CDCl<sub>3</sub> se utiliza como disolvente para las mediciones de RMN, a menos que se indique lo contrario. Si está presente una mezcla de disolventes, esto se indica como, por ejemplo: CDCl<sub>3</sub>/d<sub>6</sub>-DMSO). No se intenta hacer una lista de todos los datos caracterizantes en todos los casos.

En la Tabla 3 y a lo largo de la descripción que sigue, las temperaturas se dan en grados Celsius; "RMN" significa espectro de resonancia magnética nuclear; MS significa espectro de masas; "%" Es el porcentaje en peso, a menos que las concentraciones correspondientes se indiquen en otras unidades. Las siguientes abreviaturas se utilizan a lo largo de esta descripción:

p.f. = punto de fusión

S = singlete

d = doblete

t = triplete

m = multiplete

p.e. = punto de ebullición,

br = ancho

dd = doblete de dobletes

q = cuartete

ppm = partes por millón

#### Método para la GC-MS

##### **CI/EI volátil**

Los espectros de masas se obtuvieron con GC-MS que se llevó a cabo en un Thermo, MS: DSQ y GC: TRACE GC ULTRA con una columna de Zebtron Phenomenex: Fase ZB-5 ms 15 m, diám.: 0,25 mm, 0,25 µm, flujo de H<sub>2</sub> 1,7 mL/min, temp. del inyector: 250°C, temp. del detector: 220°C, método: mantener pulsado 2 min a 40°C, 25°C/min hasta 320°C, mantener 1 min 12 s a 320°C, tiempo total 15 min. Todos los demás reactivos y disolventes, a menos que se indique lo contrario, se adquirieron de proveedores comerciales y se utilizaron sin purificación adicional.

#### Método para LC-MS

**Método C**

MS	Espectrómetro de masas ZQ de Waters (espectrómetro de masas simple cuadrupolo), método de ionización: electroproyección, polaridad: ionización positiva, capilar (kV) 3,00, cono (V) 30,00, extractor (V) 3,00, temperatura de la fuente (°C) 100, temperatura de desolvación (°C) 200, flujo de gas en el cono (L/h) 200, flujo de gas de desolvación (L/h) 250, intervalo de masa: 150 a 800 Da																						
LC	<p>HPLC Serie 1100 de Agilent: bomba cuaternaria, compartimiento de columna calentado y detector de disposición de diodos:</p> <p>Columna: Waters Atlantis dc18; longitud: 20 mm; diámetro interno: 3 mm; tamaño de partícula: 3 µm, temperatura (°C) 40, intervalo de longitud de onda DAD (nm): 200 a 500, gradiente de disolvente: A = 0,1% de ácido fórmico en agua y B: 0,1% de ácido fórmico en acetonitrilo.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Tiempo (min)</th> <th>A%</th> <th>B%</th> <th>Caudal (ml/min)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0,0</td> <td>90</td> <td>10</td> <td>1,7</td> </tr> <tr> <td>5,5</td> <td>0,0</td> <td>100</td> <td>1,7</td> </tr> <tr> <td>5,8</td> <td>0,0</td> <td>100</td> <td>1,7</td> </tr> <tr> <td>5,9</td> <td>90</td> <td>10</td> <td>1,7</td> </tr> </tbody> </table>			Tiempo (min)	A%	B%	Caudal (ml/min)	0,0	90	10	1,7	5,5	0,0	100	1,7	5,8	0,0	100	1,7	5,9	90	10	1,7
Tiempo (min)	A%	B%	Caudal (ml/min)																				
0,0	90	10	1,7																				
5,5	0,0	100	1,7																				
5,8	0,0	100	1,7																				
5,9	90	10	1,7																				

Tabla 3:

Comp. N°	datos de 1H-RMN: ppm (multiplicidad/número de Hs)	MS [M+H] <sup>+</sup> ZMD	p. f. (°C)	datos de LCMS
1.1			128-130	
1.2			147-149	
1.4			93-98	
1.5			136-140	
1.34			123-125	

Comp. N°	datos de 1H-RMN: ppm (multiplicidad/número de Hs)	MS [M+H] <sup>+</sup> ZMD	p. f. (°C)	datos de LCMS
1.35			146-139	
1.37			111-113	
1.40			126-128	
1.41			118-120	
1.46			97-99	
1.47			121-125	
1.49			resina	
1.50			117-119	
1.55			resina	
1.56			111-114	
2.34			138-140	
2.35			130-132	
2.37			115-117	
2.38			113-115	
2.40			114-117	
2.41			124-126	
2.46			136-138	
2.47			114-116	
2.50			resina	
2.55			137-139	
2.56			112-115	

Ejemplos de formulación para compuestos de fórmula I:

Ejemplos F-1.1 a F-1.2: Concentrados emulsionables

5

Componentes	F-1.1	F-1.2
compuesto de Tablas 1-2	25%	50%
dodecibencenosulfonato de calcio	5%	6%
polietilenglicol-éter de aceite de ricino (36 moles de unidades etilenoxi)	5%	--
tributilfenolpolietilenglicol-éter (30 moles de unidades etilenoxi)	--	4%
ciclohexanona	--	20%
mezcla de xilenos	65%	20%

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

Ejemplo F-2: Concentrado emulsionable

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

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

Ejemplos F-3.1 a F-3.4: Disoluciones

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

Las disoluciones son adecuadas para uso en forma de microgotas.

Ejemplos F-4.1 a F-4.4: Granulados

Componentes	F-4.1	F-4.2	F-4.3	F-4.4
compuesto de Tablas 1-2	5%	10%	8%	21%
caolín	94%	--	79%	54%
ácido silícico muy disperso	1%	--	13%	7%
atapulgita	--	90%	--	18%

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

Ejemplos F-5.1 y F-5.2: Polvos espolvoreables

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

Se obtienen polvos espolvoreables listos para el uso mezclando íntimamente todos los componentes.

Ejemplos F-6.1 a F-6.3: Polvos humectables

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

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

Ejemplo F7: Concentrado fluible para el tratamiento de semillas

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

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

EJEMPLOS BIOLÓGICOS: ACCIÓN FUNGICIDA:

Ejemplo B-1: Acción contra *Plasmopara viticola* / uva / discos de hojas preventivo (tizón tardío): Discos de hoja de vid se colocaron en agar de agua en placas de múltiples pocillos (formato de 24 pocillos) y se pulverizaron con disoluciones de ensayo (200 ppm de ingrediente activo). Después de secar, los discos de hojas se inocularon con una suspensión de esporas del hongo. Después de la incubación apropiada se evaluó la actividad de un compuesto 7 dpi (días después de la inoculación) como actividad fungicida preventiva. La actividad de un compuesto se expresó como inhibición del crecimiento fúngico (0 = sin inhibición del crecimiento, calificaciones de 80% a 99% significan inhibición de buena a muy buena, 100% = la inhibición completa). Los compuestos N<sup>o</sup>s 1.2 y 1.5 mostraron una buena actividad en este ensayo (inhibición ≥ 50%).

Ejemplo B-2: *Blumeria graminis f. sp. tritici* (*Erysiphe graminis f sp tritici*) / trigo / discos de hojas preventivo (mildiú pulverulento en trigo):

Segmentos de hoja de trigo se colocaron en agar en una placa de múltiples pocillos (formato de 24 pocillos) y se pulverizaron con disoluciones de ensayo (200 ppm de ingrediente activo). Después de secar, los discos de hojas se inocularon con una suspensión de esporas del hongo. Después de una incubación apropiada se evaluó la actividad

de un compuesto 4 dpi (días después de la inoculación) como actividad fungicida preventiva. La actividad de un compuesto se expresó como inhibición del crecimiento fúngico (0 = sin inhibición del crecimiento, calificaciones de 80% a 99% significan inhibición buena a muy buena, 100% = inhibición completa). Los compuestos N°s 1.1, 1.2, 1.5 y 1.35 mostraron una muy buena actividad en este ensayo (inhibición  $\geq$  70%).

5 Ejemplo B-3: *Puccinia recondita* / trigo / discos de hojas preventivo (roya parda):

10 Segmentos de hoja de trigo se colocaron en agar en placas de múltiples pocillos (formato de 24 pocillos) y se pulverizaron con disoluciones de ensayo (200 ppm de ingrediente activo). Después de secar, los discos de hojas se inocularon con una suspensión de esporas del hongo. Después de una incubación apropiada se evaluó la actividad de un compuesto 8 dpi (días después de la inoculación) como actividad fungicida preventiva. La actividad de un compuesto se expresó como inhibición del crecimiento fúngico (0 = sin inhibición del crecimiento, calificaciones de 80% a 99% significan inhibición buena a muy buena, 100% = inhibición completa). Los compuestos N°s 1.1, 1.2, 1.4, 1.5, 1.35, 1.37, 1.40, 1.41, 2.34, 2.37, 2.38, 2.40, 2.41 y 2.47 mostraron una muy buena actividad en este ensayo (inhibición  $\geq$  80%).

15 Ejemplo B-4: *Puccinia recondita* / trigo / discos de hojas preventivo (roya parda):

20 Segmentos de hoja de trigo se colocaron en agar en placas de múltiples pocillos (formato de 24 pocillos). Los discos de hojas se inocularon después con una suspensión de esporas del hongo. Un día después de la inoculación, se aplicó la disolución de ensayo (200 ppm de ingrediente activo). Después de una incubación apropiada se evaluó la actividad de un compuesto 8 dpi (días después de la inoculación) como actividad fungicida curativa. La actividad de un compuesto se expresó como inhibición del crecimiento fúngico (0 = sin inhibición del crecimiento, calificaciones de 80% a 99% significan inhibición buena a muy buena, 100% = inhibición completa). Los compuestos N°s 1.1, 1.2, 1.4, 1.5, 1.35, 1.37, 1.40, 1.41, 2.34, 2.37, 2.38, 2.40, 2.41 y 2.47 mostraron una muy buena actividad en este ensayo (inhibición  $\geq$  80%).

25 Ejemplo B-5: *Pyrenophora teres* / cebada / discos de hojas preventivo (helminthosporiosis):

30 Segmentos de hoja de cebada se colocaron en agar en una placa de múltiples pocillos (formato de 24 pocillos) y se pulverizaron con disoluciones de ensayo (200 ppm de ingrediente activo). Después de secar, los discos de hojas se inocularon con una suspensión de esporas del hongo. Después de una incubación apropiada se evaluó la actividad de un compuesto 4 dpi (días después de la inoculación) como actividad fungicida preventiva. La actividad de un compuesto se expresó como inhibición del crecimiento fúngico (0 = sin inhibición del crecimiento, calificaciones de 80% a 99% significan inhibición buena a muy buena, 100% = inhibición completa). Los compuestos N°s 1.1, 1.2, 1.5, 1.35, 1.37, 1.40, 1.41, 2.34, 2.37, 2.38, 2.40 y 2.41 mostraron una muy buena actividad en este ensayo (inhibición  $\geq$  80%).

35 Ejemplo B-6: *Botryotinia fuckeliana* (*Botrytis cinerea*) cultivo líquido (moho gris):

40 Conidias del hongo de almacenamiento criogénico se mezclaron directamente en un caldo nutritivo. Después de colocar una disolución (DMSO) de los compuestos de ensayo (200 ppm de ingrediente activo) en una placa de microtitulación (formato de 96 pocillos) se añadió el caldo nutritivo que contiene las esporas fúngicas. Las placas de ensayo se incubaron a 24°C y la inhibición del crecimiento se determinó fotométricamente después de 3-4 días. La actividad de un compuesto se expresó como inhibición del crecimiento fúngico (0 = sin inhibición del crecimiento, calificaciones de 80% a 99% significan inhibición buena a muy buena, 100% = inhibición completa). Los compuestos N°s 1.1, 1.2, 1.4, 1.5, 1.35, 1.37, 1.40, 1.41, 2.34, 2.37, 2.38, 2.40 y 2.41 mostraron una muy buena actividad en este ensayo (inhibición  $\geq$  80%).

45 Ejemplo B-7: *Mycosphaerella arachidis* (*Cercospora arachidicola*) / cultivo líquido (mancha foliar temprana):

50 Conidias del hongo de almacenamiento criogénico se mezclaron directamente en un caldo nutritivo (PDB caldo de dextrosa de patata). Después de colocar una disolución (DMSO) de los compuestos de ensayo (200 ppm de ingrediente activo) en una placa de microtitulación (formato de 96 pocillos) se añadió el caldo nutritivo que contiene las esporas fúngicas. Las placas de ensayo se incubaron a 24°C y la inhibición del crecimiento se determinó fotométricamente después de 6-7 días. La actividad de un compuesto se expresó como inhibición del crecimiento fúngico (0 = sin inhibición del crecimiento, calificaciones de 80% a 99% significan inhibición buena a muy buena, 100% = inhibición completa). Los compuestos N°s 1.1, 1.2, 1.4, 1.5, 1.35, 1.37, 1.40, 1.41, 2.34, 2.37, 2.38, 2.40, 2.41 y 2.47 mostraron una muy buena actividad en este ensayo (inhibición  $\geq$  80%).

55 Ejemplo B-8: *Mycosphaerella graminicola* (*Septoria tritici*) / cultivo líquido (mancha Septoria):



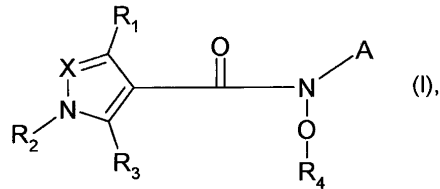
- 5 Conidias del hongo de almacenamiento criogénico se mezclaron directamente en un caldo nutritivo (PDB caldo de dextrosa de patata). Después de colocar una disolución (DMSO) de los compuestos de ensayo (200 ppm de ingrediente activo) en una placa de microtitulación (formato de 96 pocillos) se añadió el caldo nutritivo que contiene las esporas fúngicas. Las placas de ensayo se incubaron a 24°C y la inhibición del crecimiento se determinó fotométricamente después de 4 días. La actividad de un compuesto se expresó como inhibición del crecimiento fúngico (0 = sin inhibición del crecimiento, calificaciones de 80% a 99% significan inhibición buena a muy buena, 100% = inhibición completa). Los compuestos N°s 1.1, 1.2, 1.4, 1.5, 1.35, 1.37, 1.40, 1.41, 2.34, 2.37, 2.38, 2.40, 2.41 y 2.47 mostraron una muy buena actividad en este ensayo (inhibición  $\geq$  80%).

Ejemplo B-9: *Thanatephorus cucumeris* (*Rhizoctonia solani*) / cultivo líquido (podrición del pie, almácigos)

- 10 Fragmentos de micelios de un cultivo líquido recientemente desarrollado del hongo se mezclaron directamente en un caldo nutritivo (PDB caldo de dextrosa de patata). Después de colocar una disolución (DMSO) de los compuestos de ensayo en una placa de microtitulación (formato de 96 pocillos) se añadió el caldo nutritivo que contiene el material fúngico. Las placas de ensayo se incuban a 24°C y la inhibición del crecimiento se determina fotométricamente 3-4 días después de la aplicación. La actividad de un compuesto se expresó como inhibición del crecimiento fúngico (0 = sin inhibición del crecimiento, calificaciones de 80% a 99% significan inhibición buena a muy buena, 100% = inhibición completa). Los compuestos N°s 1.1, 1.2, 1.4, 1.5, 1.35, 1.37, 1.40, 1.41, 2.34, 2.37, 2.38, 2.40 y 2.41 mostraron una muy buena actividad en este ensayo (inhibición  $\geq$  80%).
- 15

REIVINDICACIONES

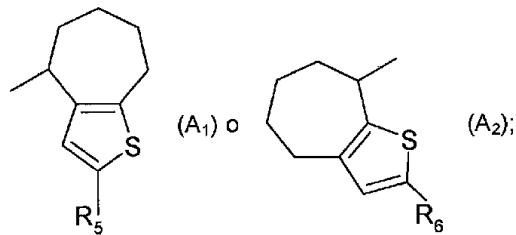
1. Un compuesto de fórmula I



en donde

- 5 R<sub>1</sub> es alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquiloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alcoxiC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
 R<sub>2</sub> es alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
 R<sub>3</sub> es hidrógeno o halógeno;  
 R<sub>4</sub> es hidrógeno, alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o halógeno-alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
 X es metino o nitrógeno;

10 A es



R<sub>5</sub> es hidrógeno, halógeno, -≡alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -≡cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> o -≡arilo;

15 R<sub>6</sub> es hidrógeno, halógeno, -≡alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -≡cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> o -≡arilo; y sales/estereoisómeros/enantiómeros/diastereoisómeros/enantiómeros/tautómeros agronómicamente aceptables y N-óxidos de estos compuestos.

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

- R<sub>1</sub> es difluorometilo o trifluorometilo;  
 R<sub>2</sub> es metilo;  
 R<sub>3</sub> es hidrógeno; y

20 R<sub>4</sub> es metilo.

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

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

R<sub>3</sub> es hidrógeno;

R<sub>4</sub> es alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sub>5</sub> es hidrógeno, halógeno, -≡-alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o -≡-cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>;

X es metino o nitrógeno; y

5 A es A<sub>1</sub>.

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

R<sub>1</sub> es haloalquiloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

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

R<sub>3</sub> es hidrógeno;

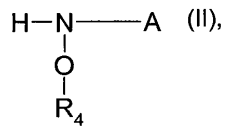
10 R<sub>4</sub> es alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sub>6</sub> es hidrógeno, halógeno, -≡-alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o -≡-cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>;

X es metino o nitrógeno; y

A es A<sub>2</sub>.

5. Un compuesto de fórmula II



15

en donde A y R<sub>4</sub> son como se definen bajo la fórmula I en la reivindicación 1.

20 6. Un método de controlar o prevenir la 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 emplazamiento de las mismas.

7. Una composición para controlar y proteger frente a microorganismos fitopatógenos, que comprende un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 o un agente auxiliar.