



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 354 374**

51 Int. Cl.:

C07D 277/56 (2006.01) **C07D 231/14** (2006.01)
C07D 213/89 (2006.01) **C07D 207/46** (2006.01)
C07D 207/34 (2006.01) **C07C 211/61** (2006.01)
C07C 205/45 (2006.01) **C07C 205/37** (2006.01)
C07C 205/12 (2006.01) **C07C 205/06** (2006.01)
A01N 43/36 (2006.01) **A01N 43/40** (2006.01)
A01N 43/56 (2006.01) **A01N 43/78** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06806461 .7**

96 Fecha de presentación : **23.10.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1940813**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.07.2008**

54

Título: **Derivados de amidas heterocíclicas útiles como microbiocidas.**

30

Prioridad: **25.10.2005 EP 05023222**
02.03.2006 EP 06004191

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
14.03.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
14.03.2011

73

Titular/es: **SYNGENTA PARTICIPATIONS AG.**
Schwarzwaldallee 215
4058 Basel, CH

72

Inventor/es: **Tobler, Hans;**
Walter, Harald;
Ehrenfreund, Josef y
Corsi, Camilla

74

Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 354 374 T3

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

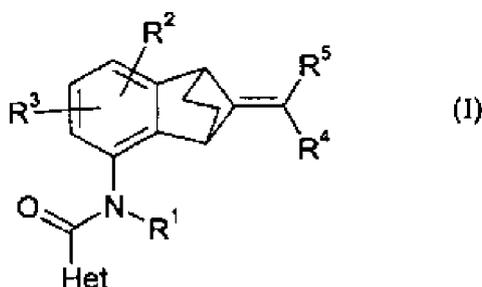
DESCRIPCIÓN

Derivados de amidas heterocíclicas útiles como microbiocidas.

La presente invención se refiere a nuevos derivados de aminas tricíclicas que tienen actividad microbiocida, en particular actividad fungicida. La invención se refiere también a la preparación de estos compuestos, a nuevos compuestos intermedios utilizados en su preparación, a composiciones agroquímicas que comprenden al menos uno de los nuevos compuestos como ingrediente activo, a la preparación de las composiciones agroquímicas y al uso de los ingredientes activos o composiciones en agricultura u horticultura para controlar o prevenir la infestación de las plantas por microorganismos fitopatógenos, especialmente hongos.

La preparación y el uso microbiocida de ciertos derivados de aminas tricíclicas se describen en WO 2004/035589. La presente invención se refiere a la provisión de derivados tricíclicos alternativos de aminas que tienen actividad microbiocida.

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I):



en donde Het es un anillo heterocíclico de 6 ó 5 miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos, seleccionado cada uno independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre, estando sustituido el anillo con los grupos R⁶, R⁷ y R⁸;

R¹ es hidrógeno, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄haloalquilo, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄haloalcoxi, CH₂C≡CR⁹, CH₂CR¹⁰=CHR¹¹, CH=C=CH₂ o COR¹²;

R² y R³ son cada uno, independientemente, hidrógeno, halo, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄haloalquilo o C₁₋₄haloalcoxi;

R⁴ y R⁵ son ambos fluoro, cloro, bromo, yodo o ciano;

R⁶, R⁷ y R⁸ son cada uno, independientemente, hidrógeno, halo, ciano, nitro, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄haloalquilo, C₁₋₄alcoxi(C₁₋₄)alquilo, C₁₋₄haloalcoxi(C₁₋₄)alquilo o C₁₋₄haloalcoxi, con la condición de que al menos uno de R⁶, R⁷ y R⁸ no es hidrógeno;

R⁹, R¹⁰ y R¹¹ son cada uno, independientemente, hidrógeno, halo, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄haloalquilo o C₁₋₄alcoxi(C₁₋₄)alquilo; y

R¹² es hidrógeno, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆haloalquilo, C₁₋₄alcoxi(C₁₋₄)alquilo, C₁₋₄alquiltio(C₁₋₄)alquilo, C₁₋₄alcoxi o ari-
lo.

Halo, sea como un sustituyente solo o en combinación con otro sustituyente (v.g. haloalquilo), es generalmente fluoro, cloro, bromo o yodo, y usualmente fluoro, cloro o bromo.

Cada resto alquilo (o resto alquilo de alcoxi, alquiltio, etc.) es una cadena lineal o ramificada y, dependiendo si la misma contiene 1 a 4 o 1 a 6 átomos de carbono, es, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *n*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, *iso*-propilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo, *terc*-butilo, *neo*-pentilo, *n*-heptilo o 1,3-dimetilbutilo, y usualmente metilo o etilo.

Los restos haloalquilo son restos alquilo que están sustituidos con uno o más átomos de halógeno iguales o diferentes y son, por ejemplo, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, monoclorometilo, diclorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2-fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 1-fluoroetilo, 2-cloroetilo, pentafluoroetilo, 1,1-difluoro-2,2,2-tricloroetilo, 2,2,3,3-tetrafluoroetilo y 2,2,2-tricloroetilo, y típicamente triclorometilo, difluorocloroetilo, difluorometilo, trifluorometilo y diclorofluorometilo.

Alcoxi es, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi, y usualmente metoxi o etoxi.

ES 2 354 374 T3

Haloalcoxi 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, y usualmente difluorometoxi, 2-cloroetoxi y trifluoroetoxi.

Alquiltio es, por ejemplo, metiltio, etiltio, propiltio, *iso*-propiltio, *n*-butiltio, *iso*-butiltio, *sec*-butiltio o *terc*-butiltio, y usualmente metiltio o etiltio.

Alcoxialquilo es, por ejemplo, metoximetilo, metoxietilo, etoximetilo, etoxietilo, *n*-propoximetilo, *n*-propoxietilo, *iso*-propoximetilo o *iso*-propoxietilo.

Arilo incluye fenilo, naftilo, antracilo, fluorenilo e indanilo, pero usualmente es fenilo.

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir como isómeros geométricos u ópticos diferentes o en formas tautómeras diferentes. Éstas pueden separarse y aislarse por técnicas bien conocidas (usualmente cromatográficas), y la totalidad de dichos isómeros y tautómeros y mezclas de los mismos en todas las proporciones así como en formas isotopas, tales como compuestos deuterados, forman parte de la presente invención.

En un aspecto de la presente invención, Het, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se define arriba y R¹ es hidrógeno, CH₂C≡CR⁹, CH=C=CH₂ o COR¹², en donde R⁹ y R¹² son como se define arriba. Usualmente R¹ es hidrógeno, CH₂C≡CH, CH=C=CH₂, CO(CH₃) o CO(OCH₃), típicamente hidrógeno, CH₂C≡CH o CH=C=CH₂, y preferiblemente hidrógeno.

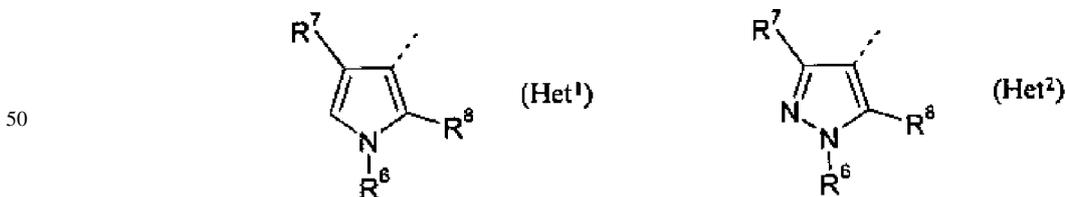
En otro aspecto de la invención, Het, R¹, R⁴ y R⁵ son como se define arriba y R² y R³ son cada uno, independientemente, hidrógeno, halo (especialmente fluoro, cloro o bromo), C₁₋₄alquilo (especialmente metilo) o C₁₋₄alcoxi (especialmente metoxi). Usualmente uno de R² y R³ es hidrógeno y el otro es fluoro, cloro, bromo o metilo (por ejemplo, 7-fluoro, 7-cloro, 6-bromo o 7-metilo) o R² y R³ son ambos hidrógeno, ambos fluoro, cloro, o bromo (por ejemplo, 6,8-dibromo) o ambos metoxi (por ejemplo, 6,8-dimetoxi o 7,8-dimetoxi). Típicamente R² y R³ son ambos hidrógeno.

Típicamente R⁴ y R⁵ son ambos bromo, cloro, bromo, yodo o ciano, y preferiblemente son ambos fluoro.

En otro aspecto adicional de la invención, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se define arriba y Het es pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, triazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, 2,3-dihidro-[1,4]oxatiinilo, oxazinilo, tiazinilo o triazinilo, estando sustituidos los anillos con al menos uno de los grupos R⁶, R⁷ y R⁸ como se definen arriba. Usualmente Het es pirrolilo (especialmente pirrol-3-ilo), pirazolilo, (especialmente pirazol-4-ilo), tiazolilo (especialmente tiazol-5-ilo), oxazolilo (especialmente oxazol-5-ilo), 1,2,3-triazolilo (especialmente 2-piridinilo (especialmente piridil-3-ilo) o 2,3-dihidro-[1,4]oxatiinilo (especialmente 2,3-dihidro-[1,4]oxatiin-5-ilo), típicamente pirrol-3-ilo, pirazol-4-ilo, tiazol-5-ilo o pirid-3-ilo, y preferiblemente pirazol-4-ilo.

Los sustituyentes de Het (R⁶, R⁷ y R⁸), que son independientes uno de otro, son usualmente hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, C₁₋₄alquilo, (especialmente metilo y etilo), C₁₋₄haloalquilo (especialmente trifluorometilo, difluorometilo, monofluorometilo y clorodifluorometilo) y C₁₋₄alcoxi(C₁₋₄)alquilo (especialmente metoximetilo).

Valores típicos de Het son el pirrol-3-ilo de la fórmula general (Het¹) y el pirazol-4-ilo de la fórmula general (Het²):



en donde R⁶ es C₁₋₄alquilo o C₁₋₄alcoxi(C₁₋₄)alquilo (especialmente metilo, etilo o metoximetilo), R⁷ es C₁₋₄alquilo o C₁₋₄haloalquilo (especialmente metilo, trifluorometilo, difluorometilo, monofluorometilo o clorodifluorometilo) y R⁸ es hidrógeno o halo (especialmente hidrógeno, fluoro o cloro); el tiazol-5-ilo y oxazol-5-ilo de la fórmula general (Het³):



ES 2 354 374 T3

en donde Q es oxígeno o azufre, R⁶ es C₁₋₄alquilo (especialmente metilo) y R⁷ es C₁₋₄alquilo o C₁₋₄haloalquilo (especialmente metilo o trifluorometilo); el 1,2,3-triazol-4-ilo de la fórmula general (Het⁴):



en donde R⁶ es C₁₋₄alquilo (especialmente metilo) y R⁷ es C₁₋₄haloalquilo (especialmente trifluorometilo, difluorometilo o monofluorometilo); el pirid-3-ilo de la fórmula general (Het⁵):



en donde R⁶ es halo o C₁₋₄haloalquilo (especialmente cloro, bromo o trifluorometilo); o el 2,3-dihidro[1,4]oxatiin-5-ilo de la fórmula general (Het⁶):



en donde R⁶ es C₁₋₄alquilo o C₁₋₄haloalquilo (especialmente metilo o trifluorometilo).

Compuestos de interés particular son aquéllos en los cuales Het tiene uno de los valores típicos descritos inmediatamente arriba y R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ tienen uno de las dos series de valores siguientes:

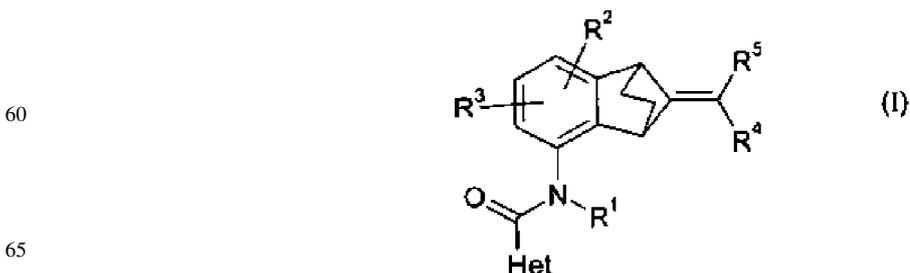
1) R¹ es hidrógeno, CH₂C≡CH o CH=C=CH₂; R² y R³ son ambos hidrógeno y R⁴ y R⁵ son ambos fluoro, ambos cloro, ambos bromo, ambos yodo o ambos ciano.

2) R¹ es hidrógeno; R² y R³ son ambos hidrógeno; R⁴ y R⁵ son fluoro, ambos cloro, ambos bromo, ambos yodo o ambos ciano, preferiblemente ambos fluoro.

En otro aspecto adicional de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula general (I) en donde Het es 2-C₁₋₄alquil-4-C₁₋₄haloalquiltiazol-5-ilo, 2-halopirid-3-ilo, 1-C₁₋₄alquil-4-C₁₋₄haloalquilpirrol-3-ilo, 1-C₁₋₄alquil-3-C₁₋₄haloalquilpirazol-4-ilo o 1-C₁₋₄alquil-3-C₁₋₄haloalquilpirazol-4-ilo; R¹, R² y R³ son todos hidrógeno; y R⁴ y R⁵ son ambos halo.

En otro aspecto adicional de la presente invención se proporciona un compuesto en la fórmula general (I) en donde Het es 2-metil-4-trifluorometiltiazol-5-ilo, 2-cloropirid-3-ilo, 1-metil-4-trifluorometilpirrol-3-ilo, 1-metil-3-trifluorometilpirazol-4-ilo o 1-metil-3-difluorometilpirazol-4-ilo; R¹, R² y R³ son todos hidrógeno; y R⁴ y R⁵ son ambos fluoro, ambos cloro o ambos bromo.

La invención se ilustra adicionalmente por los compuestos individuales de fórmula (I) enumerados más adelante en las Tablas 1 a 30. Datos de caracterización se dan en la Tabla 31.



ES 2 354 374 T3

Tablas 1 a 30

Las tablas 1 a 30 comprenden cada una 32 compuestos de la fórmula (I) en la cual R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 tienen los valores dados en la Tabla X más adelante y Het tiene el valor dado en las Tablas relevantes 1 a 30 que siguen. Así, la Tabla 1 corresponde a la Tabla X cuando X es 1 y Het tiene el valor dado en el encabezamiento de la Tabla 1, la Tabla 2 corresponde a la Tabla X cuando X es 2 y Het tiene el valor dado en el encabezamiento de la Tabla 2, y así sucesivamente para las tablas 3 a 30.

Compuesto No.	R^1	R^2, R^3	R^4, R^5
X.01	H	H, H	Cl, Cl
X.02	$CH_2-C\equiv CH$	H, H	Cl, Cl
X.03	$CH=C=CH_2$	H, H	Cl, Cl
X.04	$CO(CH_3)$	H, H	Cl, Cl
X.05	$CO(OCH_3)$	H, H	Cl, Cl
X.06	H	H, H	F, F
X.07	$CH_2-C\equiv CH$	H, H	F, F
X.08	$CH=C=CH_2$	H, H	F, F
X.09	$CO(CH_3)$	H, H	F, F
X.10	$CO(OCH_3)$	H, H	F, F
X.11	H	H, H	Br, Br
X.12	$CH_2-C\equiv CH$	H, H	Br, Br
X.13	$CH=C=CH_2$	H, H	Br, Br
X.14	$CO(CH_3)$	H, H	Br, Br
X.15	$CO(OCH_3)$	H, H	Br, Br
X.16	H	H, H	I, I
X.17	$CH_2-C\equiv CH$	H, H	I, I
X.18	$CH=C=CH_2$	H, H	I, I
X.19	$CO(CH_3)$	H, H	I, I
X.20	$CO(OCH_3)$	H, H	I, I
X.21	H	H, H	CN, CN
X.22	$CH_2-C\equiv CH$	H, H	CN, CN
X.23	$CH=C=CH_2$	H, H	CN, CN

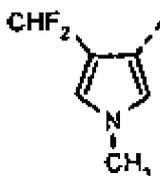
X.24	CO(CH ₃)	H, H	CN, CN
X.25	CO(OCH ₃)	H, H	CN, CN
X.26	H	7-Cl, H	F, F
X.27	H	7-CH ₃ , H	F, F
X.28	H	7-F, H	F, F
X.29	H	6-Br, H	F, F
X.30	H	6-OCH ₃ , 8-OCH ₃	F, F
X.31	H	7-OCH ₃ , 8-OCH ₃	F, F
X.32	H	6-Br, 8-Br	F, F

La Tabla 1 proporciona 32 compuestos de fórmula (I) en donde Het es



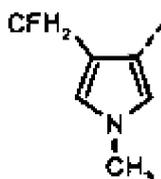
y R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se define en la Tabla X.

La Tabla 2 proporciona 32 compuestos de fórmula (I) en donde Het es



y R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se define en la Tabla X.

La Tabla 3 proporciona 32 compuestos de fórmula (I) en donde Het es

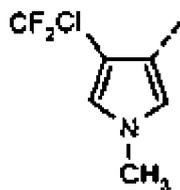


y R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se define en la Tabla X.

ES 2 354 374 T3

La Tabla 4 proporciona 32 compuestos de fórmula (I) en donde Het es

5

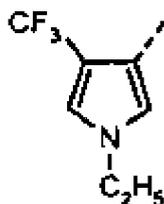


10

y R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se define en la Tabla X.

La Tabla 5 proporciona 32 compuestos de fórmula (I) en donde Het es

15



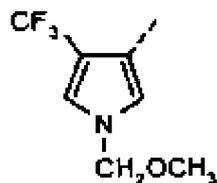
20

25

y R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se define en la Tabla X.

La Tabla 6 proporciona 32 compuestos de fórmula (I) en donde Het es

30



35

y R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se define en la Tabla X.

40

La Tabla 7 proporciona 32 compuestos de fórmula (I) en donde Het es

45

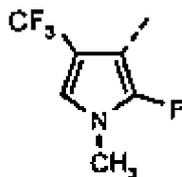


50

y R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se define en la Tabla X.

La Tabla 8 proporciona 32 compuestos de fórmula (I) en donde Het es

55



60

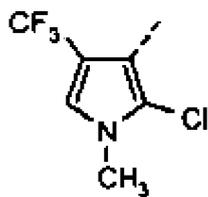
y R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se define en la Tabla X.

65

ES 2 354 374 T3

La Tabla 9 proporciona 32 compuestos de fórmula (I) en donde Het es

5

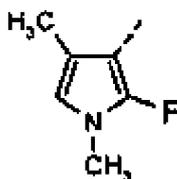


10

y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se define en la Tabla X.

La Tabla 10 proporciona 32 compuestos de fórmula (I) en donde Het es

15



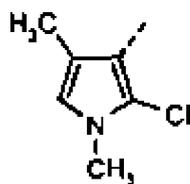
20

y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se define en la Tabla X.

25

La Tabla 11 proporciona 32 compuestos de fórmula (I) en donde Het es

30



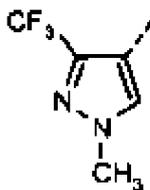
35

y R^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se define en la Tabla X.

40

La Tabla 12 proporciona 32 compuestos de fórmula (I) en donde Het es

45



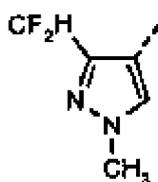
50

y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se define en la Tabla X.

55

La Tabla 13 proporciona 32 compuestos de fórmula (I) en donde Het es

60



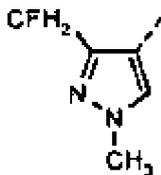
65

y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se define en la Tabla X.

ES 2 354 374 T3

La Tabla 14 proporciona 32 compuestos de fórmula (I) en donde Het es

5

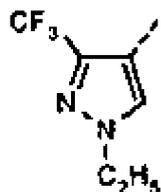


10

y R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se define en la Tabla X.

La Tabla 15 proporciona 32 compuestos de fórmula (I) en donde Het es

15



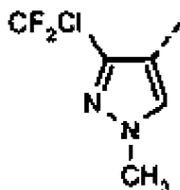
20

25

y R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se define en la Tabla X.

La Tabla 16 proporciona 32 compuestos de fórmula (I) en donde Het es

30



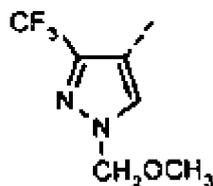
35

40

y R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se define en la Tabla X.

La Tabla 17 proporciona 32 compuestos de fórmula (I) en donde Het es

45



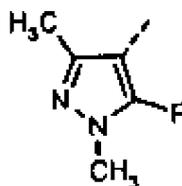
50

55

y R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se define en la Tabla X.

La Tabla 18 proporciona 32 compuestos de fórmula (I) en donde Het es

60



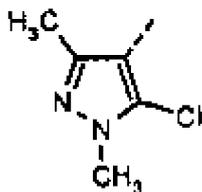
65

y R² y R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se define en la Tabla X.

ES 2 354 374 T3

La Tabla 19 proporciona 32 compuestos de fórmula (I) en donde Het es

5



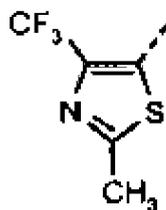
10

y R², R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se define en la Tabla X.

15

La Tabla 20 proporciona 32 compuestos de fórmula (I) en donde Het es

20



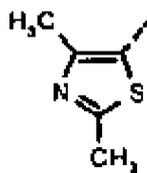
25

y R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se define en la Tabla X.

30

La Tabla 21 proporciona 32 compuestos de fórmula (I) en donde Het es

35



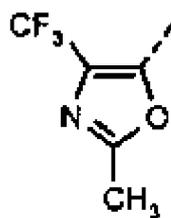
40

y R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se define en la Tabla X.

45

La Tabla 22 proporciona 32 compuestos de fórmula (I) en donde Het es

50



55

y R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se define en la Tabla X.

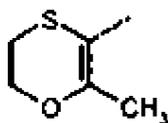
60

65

ES 2 354 374 T3

La Tabla 23 proporciona 32 compuestos de fórmula (I) en donde Het es

5



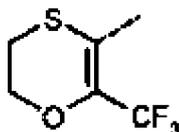
10

y R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se define en la Tabla X.

15

La Tabla 24 proporciona 32 compuestos de fórmula (I) en donde Het es

20



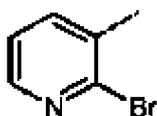
25

y R², R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se define en la Tabla X.

30

La Tabla 25 proporciona 32 compuestos de fórmula (I) en donde Het es

35

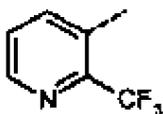


40

y R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se define en la Tabla X.

La Tabla 26 proporciona 32 compuestos de fórmula (I) en donde Het es

45



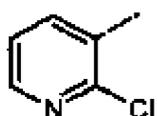
50

y R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se define en la Tabla X.

55

La Tabla 27 proporciona 32 compuestos de fórmula (I) en donde Het es

60



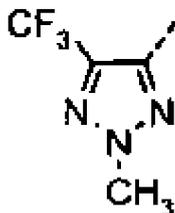
65

y R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se define en la Tabla X.

ES 2 354 374 T3

La Tabla 28 proporciona 32 compuestos de fórmula (I) en donde Het es

5



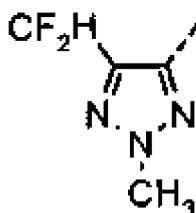
10

y R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se define en la Tabla X.

15

La Tabla 29 proporciona 32 compuestos de fórmula (I) en donde Het es

20



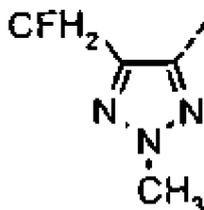
25

y R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se define en la Tabla X.

30

La Tabla 30 proporciona 32 compuestos de fórmula (I) en donde Het es

35



40

y R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se define en la Tabla X.

45

Tabla 31

50 La Tabla 31 muestra datos seleccionados de punto de fusión y datos seleccionados de NMR, todos ellos con CDCl₃ como disolvente, a no ser que se indique otra cosa, para los compuestos de las Tablas 1 a 30. No se ha intentado incluir todos los datos de caracterización en todos los casos.

55 En la Tabla 31 y lo largo de la descripción que sigue, las temperaturas se dan en grados Celsius; "NMR" significa espectro de resonancia magnética nuclear; "MS" significa espectro de masas; "%" es porcentaje en peso, a no ser que se indiquen las concentraciones correspondientes en otras unidades; y se utilizan las abreviaturas siguientes:

p.f. =	Punto de fusión	p.e. =	Punto de ebullición
s =	Singulete	br =	Ancho
d =	Doblete	dd =	Doblete de dobletes
t =	Triplete	q =	Cuartete
m =	Multiplete	ppm =	Partes por millón
THF =	Tetrahidrofurano		

ES 2 354 374 T3

TABLA 31

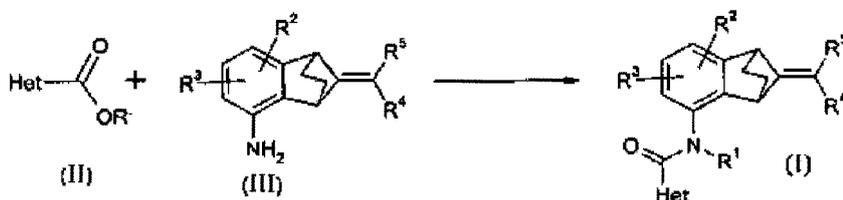
Compuesto No.	p.f. (°C)	Desplazamientos δ del protón $^1\text{H-NMR}$ (ppm) (CDCl_3)
1.01	183-188	7,78 (d,1H), 7,70 (brd, intercambiable con D_2O ,1H), 7,39 (brd s,1H), 7,16 (t,1H), 7,01 (d solapado por brd s, 2H), 4,00 (m,1H), 3,94 (m,1H), 3,72 (s,3H), 2,10 (m, 2H), 1,51 (m,1H), 1,38 (m,1H).
1.06	133-135	7,76 (d,1H), 7,70 (brd, intercambiable con D_2O ,1H), 7,39 (brd s,1H), 7,13 (t,1H), 7,01 (brd s,1H), 7,00 (d,1H), 3,98 (m, 1H), 3,93 (m,1H), 3,72 (s,3H), 2,04 (m,2H), 1,49 (m,1H), 1,36 (m,1H).
1.11	155-158	7,79 (d,1H), 7,70 (brd, intercambiable con D_2O ,1H), 7,39 (brd s,1H), 7,17 (t,1H), 7,02 (d,1H), 7,01 (brd s,1H), 3,98 (m,1H), 3,91 (m,1H), 3,72 (s,3H), 2,11 (m,2H), 1,50 (m,1H), 1,39 (m,1H).
12.01	179-181	8,06 (s,1H), 7,69 (d solapado por señal brd, intercambiable con D_2O , 2H), 7,18 (t,1H), 7,06 (d,1H), 4,00 (s,3H), 3,96 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,51 (m,1H), 1,39 (m,1H).
12.06	137-143	8,06 (s,1H), 7,68 (brd, intercambiable con D_2O ,1H), 7,67 (d,1H), 7,14 (d,1H), 4,00 (s,3H), 3,94 (m,2H), 2,06 (m,2H), 1,48 (m,1H), 1,36 (m,1H).
12.11	198-200	8,06 (s,1H), 7,71 (d,1H), 7,68 (brd, intercambiable con D_2O ,1H), 7,18 (t,1H), 7,05 (d,1H), 4,00 (s,3H), 3,95 (m,1H), 3,93 (m,1H), 2,12 (m,2H), 1,50 (m,1H), 1,38 (m,1H).
13.01	148-150	8,11 (brd, intercambiable con D_2O ,1H), 8,06 (s,1H), 7,82 (d,1H), 7,17 (t,1H), 7,03 (d,1H), 6,89 (t, $J_{HF} = 54$ Hz, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,95 (s,3H, solapado por m,1H), 2,10 (m,2H), 1,49 (m,1H), 1,38 (m,1H).

ES 2 354 374 T3

13.06	144-147	8,10 (brd, intercambiable con D ₂ O,1H), 8,06 (s,1H), 7,78 (d,1H), 7,14 (t,1H), 7,01 (d,1H), 6,89 (t, J _{H_F} = 54 Hz, 1H), 4,03 (m,1H), 3,96 (s,3H), 3,93 (m,1H), 2,04 (m,2H), 1,47 (m,1H), 1,36 (m,1H).
13.11	143-145	8,10 (brd, intercambiable con D ₂ O,1H), 8,06 (s,1H), 7,83 (d,1H), 7,18 (t,1H), 7,03 (d,1H), 6,88 (t, J _{H_F} = 54 Hz, 1H), 4,03 (m,1H), 3,96 (s,3H), 3,92 (m,1H), 2,11 (m,2H), 1,48 (m,1H), 1,37 (m,1H).
20.01	136-139	7,74 (brd, intercambiable con D ₂ O, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,19 (t, 1H), 7,10 (d, 1H), 3,97 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,12 (m, 2H), 1,52 (m, 1H), 1,39 (m, 1H).
20.06	125-127	7,74 (brd, intercambiable con D ₂ O,1H), 7,58 (d,1H), 7,16 (t,1H), 7,08 (d,1H), 3,95 (m,2H), 2,78 (s,3H), 2,06 (m,2H), 1,49 (m,1H), 1,37 (m,1H).
20.11	155-157	7,73 (brd, intercambiable con D ₂ O,1H), 7,61 (d,1H), 7,20 (t,1H), 7,10 (d,1H), 3,94 (m,2H), 2,78 (s,3H), 2,14 (m,2H), 1,51 (m,1H), 1,38 (m,1H).
27.01	175-177	8,54 (d,1H), 8,26 (d,1H), 8,16 (brd, intercambiable con D ₂ O,1H), 7,66 (d,1H), 7,44 (dd,1H), 7,21 (dd,1H), 7,10 (d,1H), 4,06 (m,1H), 3,98 (m,1H), 2,13 (m, 2H), 1,57 (m,1H), 1,42 (m,1H).
27.06	109-115	8,54 (d,1H), 8,28 (d,1H), 8,16 (brd, intercambiable con D ₂ O,1H), 7,64 (d,1H), 7,44 (dd,1H), 7,18 (t,1H), 7,08 (d,1H), 4,04 (m,1H), 3,97 (m,1H), 2,09 (m,2H), 1,55 (m,1H), 1,41 (m,1H).
27.11	185-187	8,55 (d,1H), 8,27 (d,1H), 8,15 (brd, intercambiable con D ₂ O,1H), 7,67 (d,1H), 7,44 (dd,1H), 7,22 (dd,1H), 7,10 (d,1H), 4,04 (m,1H), 3,95(m,1H), 2,16 (m,2H), 1,41 (m,1H), 1,26 (m,1H).

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar como se describe a continuación con referencia los esquemas de reacción 1 a 4:

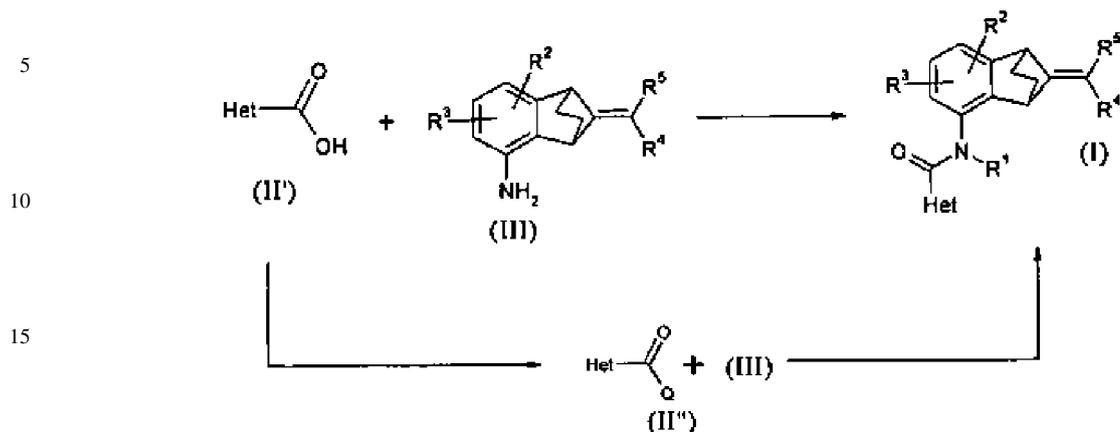
Esquema 1



Como se muestra en el Esquema 1, un compuesto de fórmula (I), donde R¹ es hidrógeno y Het, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se define arriba, puede sintetizarse por reacción de un compuesto de fórmula (II), donde Het es como se define arriba y R' es C₁₋₅ alquilo, con una anilina de fórmula (III), donde R², R³, R⁴ y R⁵ son como se define arriba, en presencia de NaN(TMS)₂ a -10°C hasta la temperatura ambiente, preferiblemente en THF seco, como se describe en *J. Wang et al., Synlett, 2001, 1485*.

ES 2 354 374 T3

Esquema 2

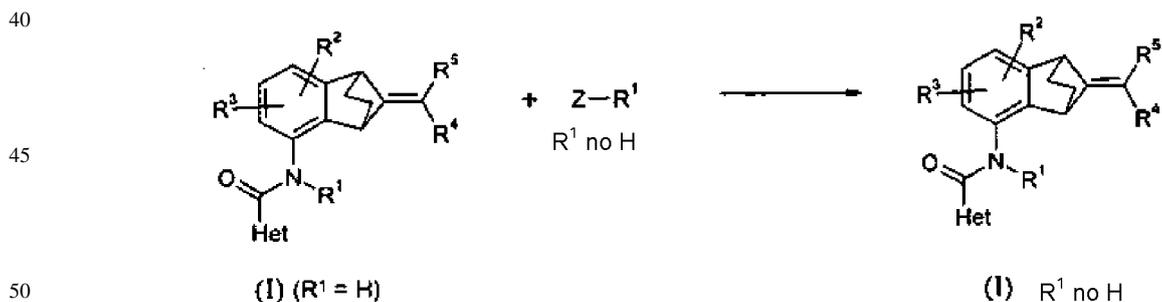


25

30

Alternativamente, como se muestra en el Esquema 2, un compuesto de fórmula (I), donde R^1 es hidrógeno y Het, R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se define arriba, se puede preparar por reacción de un compuesto de fórmula (II'), donde Het es como se define arriba, con una anilina de fórmula (III), donde R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se define arriba, en presencia de un agente de activación, tal como BOP-Cl (ácido bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosfínico), y 2 equivalentes de una base, tal como trietilamina, en un disolvente, tal como diclorometano (como se describe, por ejemplo, en J. Cabré *et al*, *Synthesis* **1984**, 413) o por reacción de un compuesto de fórmula (II''), donde Het es como se define arriba y Q es cloro, fluoro o bromo, con una anilina de fórmula (III), donde R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se define arriba, en presencia de un equivalente de una base, tal como trietilamina o carbonato o bicarbonato de sodio o potasio, en un disolvente, tal como diclorometano, acetato de etilo o *N,N*-dimetilformamida, preferiblemente a -10 hasta $+30^\circ\text{C}$. El compuesto de fórmula (II'') se obtiene a partir de un compuesto de fórmula (II') por tratamiento con un agente de halogenación tal como cloruro de tionilo, bromuro de tionilo, cloruro de oxalilo, fosgeno, SF_4/HF , DAST (trifluoruro de (dietilamino)azufre), o Deoxo-Fluor[®] (trifluoruro de [bis(2-metoxietil)amino]azufre) en un disolvente tal como tolueno, diclorometano o acetonitrilo.

Esquema 3



55

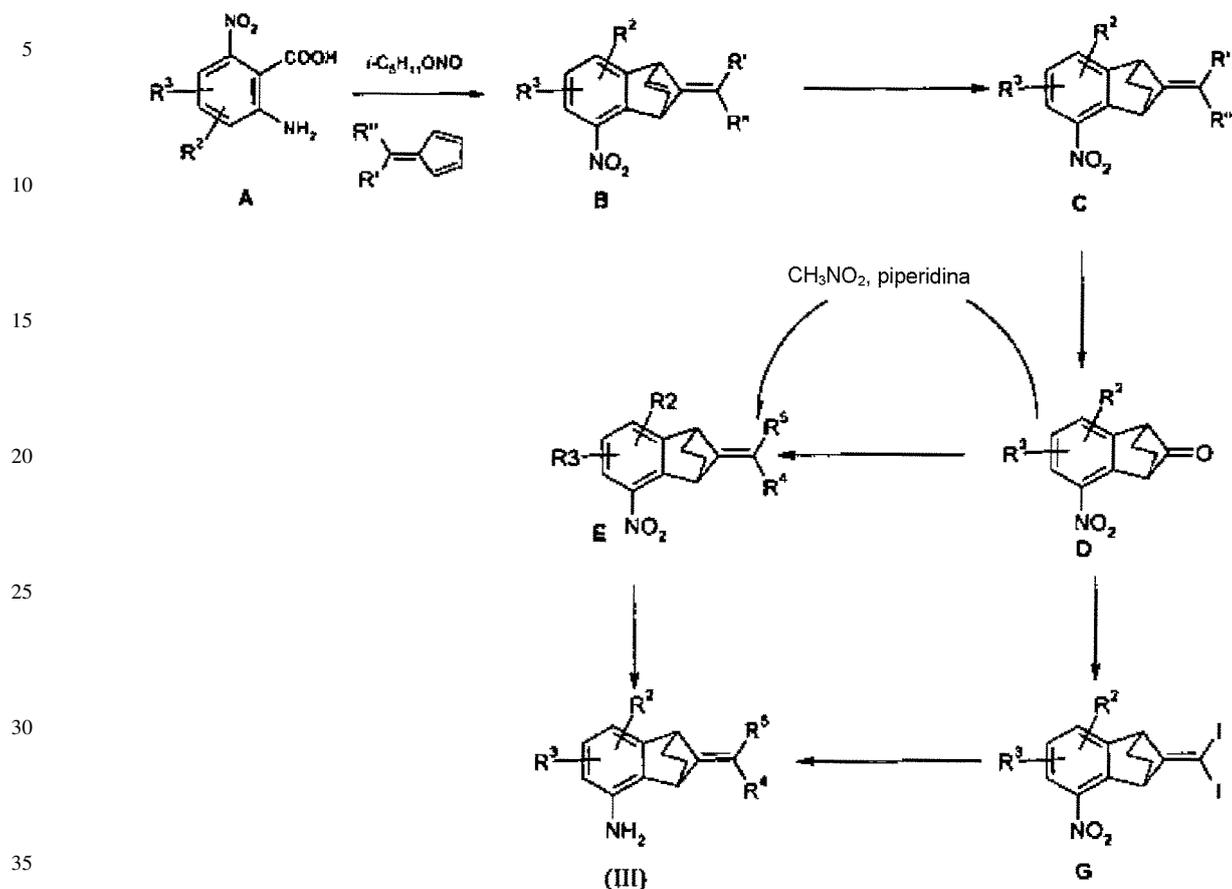
60

Un compuesto de fórmula (I), donde R^1 es distinto de hidrógeno y Het, R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se define arriba, se puede preparar por reacción de un compuesto de fórmula (I), donde R^1 es hidrógeno, y Het, R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se define arriba, con una especie $\text{Z}-\text{R}^1$, donde R^1 es como se define arriba pero no es hidrógeno, y Z es preferiblemente cloro, bromo o yodo o Z es tal que $\text{Z}-\text{R}^1$ es un anhídrido (es decir, donde R^1 es COR^{12} , Z es OCOR^{12}) en presencia de una base, por ejemplo hidruro de sodio, hidróxido de sodio o potasio, $\text{NaN}(\text{TMS})_2$, trietilamina, bicarbonato de sodio o carbonato de potasio, en un disolvente apropiado, tal como acetato de etilo, o en una mezcla bifásica, tal como una mezcla diclorometano/agua, a -10 hasta 30°C .

65

Los compuestos (II) y (II') son generalmente compuestos conocidos y se pueden preparar como se describe en la bibliografía química u obtenerse de fuentes comerciales. El compuesto (III) es un compuesto nuevo y se puede preparar como se describe con referencia al Esquema 4.

Esquema 4



Como se muestra en el Esquema 4, el compuesto de fórmula (III) se puede preparar por una reacción de *Bechamp* o por otros métodos establecidos, por ejemplo, por hidrogenación catalítica selectiva, de los nitrocompuestos (E), (F) y (G).

Los 9-dihalometilideno-5-nitro-benzonorbornenos (E), donde R^4 y R^5 son cloro, bromo o fluoro, se pueden obtener por la olefinización de *Wittig* de las cetonas (D) con dihalometilidenofosforanos $\text{R}^{\text{'''}}_3\text{P}=\text{C}(\text{R}^4)\text{R}^5$ generados *in situ*, donde $\text{R}^{\text{'''}}$ es trifenilo, tri- C_{1-4} alquilo o tridimetilamina y R^4 y R^5 son halo, de acuerdo con o por analogía con los procedimientos descritos por H-D. Martin *et al.*, *Chem. Ber.* 118, 2514 (1985), S.Hayashi *et al.*, *Chem. Lett.* 1979, 983, o M. Suda, *Tetrahedron Letters*, 22, 1421 (1981).

Los dihalometilidenos mixtos pueden obtenerse por los métodos descritos por P. Knochel, *Synthesis*, 1797 (2003).

Los 9-ciano-metilideno-5-nitro-benzonorbornenos (E), donde R^4 es hidrógeno y R^5 es ciano, se pueden preparar por la olefinización de *Wittig* de las cetonas (D) con ciano-metilideno-fosforanos o a partir de derivados de 9-ciano-metilideno por condensación básica con malodinitrilo, en ambos casos de acuerdo con métodos establecidos en la bibliografía. Pueden obtenerse mezclas *E/Z* de 9-nitro-metilideno-5-nitro-benzonorborneno (E), donde R^4 es hidrógeno y R^5 es nitro, por la condensación básica de una cetona (D) con nitrometano en presencia de piperidina en las condiciones descritas por Y. Jang *et al.*, *Tetrahedron* 59, 4979 (2003).

Los 9-diyodometilidenos (G), donde R^4 y R^5 son ambos yodo, se pueden obtener a partir de compuestos (D) por un método desarrollado por Duhamel utilizando LiHMDS (2 equivalentes), $\text{ICH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$ y yodo en tetrahidrofurano a -78°C durante 2 horas (*Synthesis*, 1071 (1993) y *J. Org. Chem.* 64, 8770 (1999)).

Los 9-oxo-5-nitro-benzonorbornenos (D) se pueden obtener utilizando condiciones estándar de ozonólisis (en diclorometano a -70°C) a partir de 9-alkilideno-benzonorbornenos (C) seguido por un trabajo de reducción que implica agentes reductores tales como trifenilfosfina (J.J. Pappas *et al.*, *J. Org. Chem.* 33, 787 (1968), sulfuro de dimetilo (J.J. Pappas *et al.*, *Tetrahedron Letters*, 7, 4273 (1966), fosfito de trimetilo (W.S. Knowles *et al.*, *J. Org. Chem.* 25, 1031 (1960), o zinc/ácido acético (R. Muneyuki y H. Tanida, *J. Org. Chem.* 31, 1988 (1966). Disolventes utilizados comúnmente son, por ejemplo diclorometano, cloroformo y metanol.

ES 2 354 374 T3

Los 5-nitro-benzonorbornenos (C), donde R' es hidrógeno o C₁₋₄alquilo y R'' es C₁₋₄alquilo o C₃₋₆ cicloalquilo o R' y R'' junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo cicloalquilo de 4-6 miembros y R² y R³ son como se define arriba, pueden prepararse por la hidrogenación selectiva de los compuestos (B) utilizando Pd/C (u otros catalizadores adecuados tales como níquel Raney) con la absorción de 1 equivalente de hidrógeno bajo enfriamiento con hielo por analogía con los procedimientos de R. Muneyuki y H. Tanida, *J. Org. Chem.* 31, 1988 (1966). Otras condiciones son hidrogenación bajo catálisis homogénea (v.g. catalizador de Wilkinson, clorotris(trifenilfosfina)rodio, o equivalentes, en tetrahidrofurano, tolueno, diclorometano, acetato de etilo, metanol, etc a temperatura ambiente.

Los 9-alquilideno-5-nitro-benzonorbornadienos (B), donde R' es hidrógeno o C₁₋₄alquilo y R'' es C₁₋₄alquilo o C₃₋₆ cicloalquilo o R' y R'' junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo cicloalquilo de 4-6 miembros y R² y R³ son como se define arriba, se pueden preparar por la adición de un bencino generado *in situ* [por ejemplo, partiendo de un ácido 6-nitroantranílico de fórmula (A), como ha sido descrito por L. Paquette *et al.*, *J. Amer. Chem. Soc.* 99, 3734 (1977) o de otros precursores adecuados (véase H. Pellissier *et al. Tetrahedron*, 59, 701 (2003), R. Muneyuki y H. Tanida, *J. Org. Chem.* 31, 1988 (1966)] a un 6-alquil- o 6,6-dialquilfulveno de acuerdo con o por analogía con uno de los procedimientos descritos por R. Muneyuki y H. Tanida, *J. Org. Chem.* 31, 1988 (1966), P. Knochel *et al, Angew. Chem.* 116, 4464 (2004), J.W. Coe *et al, Organic Letters* 6, 1589 (2004), L. Paquette *et al, J. Amer. Chem. Soc.* 99, 3734 (1977), R.N. Warrener *et al, Molecules*, 6, 353 (2001), R.N. Warrener *et al, Molecules*, 6, 194 (2001). Disolventes apróticos adecuados para este proceso incluyen dietil-éter, butil-metil-éter, acetato de etilo, diclorometano, acetona, tetrahidrofurano, tolueno, 2-butanona y dimetoxietano. Las temperaturas de reacción varían desde la temperatura ambiente a 100°C, preferiblemente 35-80°C.

Los 6-alquil- o 6,6-dialquilfulvenos se preparan como ha sido descrito por M. Neuenschwander *et al, Helv. Chim. Acta*, 54, 1037 (1971), *ibid* 48, 955 (1965), R.D. Little *et al, J. Org. Chem.* 49, 1849 (1984), I. Erden *et al, J. Org. Chem.* 60, 813 (1995) y S. Collins *et al, J. Org. Chem.* 55, 3395 (1990).

Los ácidos 6-nitroantranílicos de fórmula (A) son generalmente compuestos conocidos y pueden prepararse como se describe en la bibliografía química u obtenerse de fuentes comerciales.

Los compuestos intermedios de las fórmulas (E), y (III), son compuestos nuevos y forman aspectos adicionales de la presente invención.

Ilustrativos de los compuestos de fórmula (B) son los compuestos enumerados en la Tabla 32 siguiente. Los datos de caracterización para estos compuestos se proporcionan en la Tabla 33.

TABLA 32

Compuesto No.	R'	R''	R ²	R ³
32.01	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	H
32.02	CH ₃	CH ₃	H	H
32.03*	H	CH ₃	H	H
32.04*	H	C ₂ H ₅	H	H
32.05*	H	<i>iso</i> -C ₃ H ₇	H	H
32.06*	H	ciclopropilo	H	H
32.07*	H	ciclohexilo	H	H

ES 2 354 374 T3

32.08	$-C_3H_6-$		H	H
32.09	$-C_4H_8-$		H	H
32.10	$-C_5H_{10}-$		H	H
32.11	$n-C_3H_7$	$n-C_3H_7$	H	H
32.12*	H	$n-C_3H_7$	H	H
32.13*	CH ₃	C ₂ H ₅	H	H
32.14	CH ₃	CH ₃	7-Cl	H
32.15	CH ₃	CH ₃	7-CH ₃	H
32.16	CH ₃	CH ₃	7-F	H
32.17	CH ₃	CH ₃	6-Br	H
32.18	CH ₃	CH ₃	6-OCH ₃	8-OCH ₃
32.19	CH ₃	CH ₃	7-OCH ₃	8-OCH ₃
32.20	CH ₃	CH ₃	6-Br	8-Br

* Indica mezclas *E/Z*

TABLA 33

Compuesto No.	Datos Físicos	NMR, δ (ppm) (CDCl ₃)
32.01	p.f. 60-61 °C	¹ H: 7,70 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,06 (t, 1H), 6,99 (m, 2H), 5,31 (br s, 1H), 4,46 (br s, 1H), 1,96 (m, 4H), 0,89 (t, 6H).
32.02	p.f. 95-96 °C	¹ H: 7,70 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,07 (t, 1H), 6,99 (m, 2H), 5,34 (br s, 1H), 4,47 (br s, 1H), 1,57 (2s, 6H), ¹³ C: 159,83, 154,30, 147,33, 144,12, 142,89, 141,93, 125,23 (2 C's), 119,32, 105,68, 50,51, 50,44, 19,05, 18,90.
32.05	aceite viscoso	¹ H: 7,72 (2xd, 1H), 7,43 (2xd, 1H), 7,08 (2xt, 1H), 6,92 (m, 2H), 5,34 y 4,47 (cada uno br s), 5,02 y 4,18 (cada uno br s): las 4 señales representan 2H, 4,43 (2xd, 1H), 2,41 (m, 1H), 0,96 (m, 3H), 0,83 (m, 3H).
32.06	aceite viscoso	¹ H: 7,73 (2xd, 1 H), 7,49 y 7,40 (cada uno d, juntos 1H), 7,08 (2xt, 1H), 7,02 (m, 2H); 5,46, 5,06, 4,35 y 4,22 (cada uno br s, juntos 2H); 1,36 (m, 1 H), 0,66 (m, 2H), 0,26 y 0,21 (2xm, 2H).

ES 2 354 374 T3

32.09	p.f. 102-103 °C	¹ H: 7,71 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,06 (t, 1H), 6,99 (m, 2H), 5,17 (br s, 1H), 4,31 (br s, 1H), 2,19 (m, 4H), 1,59 (m, 4H).
-------	-----------------	---

Ilustrativos de los compuestos de fórmula (C) son los compuestos enumerados en la Tabla 34 siguiente. Datos de caracterización para estos compuestos se dan en la Tabla 35.

TABLA 34

Compuesto No.	R'	R''	R ²	R ³
34.01	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	H
34.02	CH ₃	CH ₃	H	H
34.03*	H	CH ₃	H	H
34.04*	H	C ₂ H ₅	H	H
34.05*	H	iso-C ₃ H ₇	H	H
34.06*	H	ciclopropilo	H	H
34.07*	H	Ciclohexilo	H	H
34.08	-C ₃ H ₆ -		H	H
34.09	-C ₄ H ₈ -		H	H
34.10	-C ₅ H ₁₀ -		H	H
34.11	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	H	H
34.12*	H	n-C ₃ H ₇	H	H
34.13*	CH ₃	C ₂ H ₅	H	H
34.14	CH ₃	CH ₃	7-Cl	H
34.15	CH ₃	CH ₃	7-CH ₃	H
34.16	CH ₃	CH ₃	7-F	H
34.17	CH ₃	CH ₃	6-Br	H
34.18	CH ₃	CH ₃	6-OCH ₃	8-OCH ₃
34.19	CH ₃	CH ₃	7-OCH ₃	8-OCH ₃
34.20	CH ₃	CH ₃	6-Br	8-Br

* Indica mezclas E/Z

ES 2 354 374 T3

TABLA 35

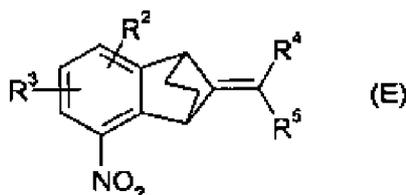
Compuesto No.	Datos Físicos	NMR, δ (ppm) (CDCl ₃)
34.01	p.f. 55-56 °C	¹ H: 7,83 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,18 (t, 1H), 4,66 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 2,01 (m, 2+4H), 1,31 (m, 2H), 0,93(t, 6H).
34.02	p.f. 88-89 °C	¹ H: 7,83 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,19 (t, 1H), 4,68 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 2,00 (m, 2H), 1,64 (s, 6H), 1,34 (m, 1H), 1,24 (m, 1H). ¹³ C: 150,99, 146,26, 143,16, 142,14, 126,03, 125,18, 120,39, 113,80, 43,68, 43,54, 26,65, 25,67, 19,96, 19,80.

Ilustrativos de los compuestos de fórmula (D) son los compuestos enumerados con datos de caracterización en la Tabla 36 siguiente.

TABLA 36

Comp. No.	R ²	R ³	Datos físicos	NMR, δ (ppm) (CDCl ₃)
36.01	H	H	p.f.112-114 °C	¹ H: 8,07 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,41 (t, 1H), 4,25 (d, 1H), 3,49 (d, 1H), 2,35 (m, 2H), 1,53 (m, 1H), 1,41 (m, 1H). ¹³ C: 203,79, 143,51, 143,03, 136,10, 127,17 (2x), 122,31, 46,98 (2x), 22,32, 21,35.
36.02	7-Cl	H		
36.03	7-CH ₃	H		
36.04	7-F	H		
36.05	6-Br	H		
36.06	6-OCH ₃	8-OCH ₃		
36.07	7-OCH ₃	8-OCH ₃		
36.08	6-Br	8-Br		

La invención incluye adicionalmente un compuesto de la fórmula (E):

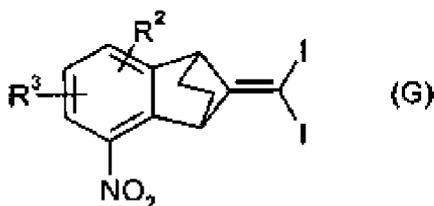


donde R² y R³ son cada uno, independientemente, hidrógeno, halo, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄haloalquilo o C₁₋₄haloalcoxi.

Típicamente, tanto R⁴ como R⁵ son ambos fluoro, cloro, bromo, yodo o ciano, y preferiblemente son ambos fluoro.

ES 2 354 374 T3

Otro subgrupo de los compuestos (E) son los compuestos (G):



15 donde R^1 y R^2 son cada uno, independientemente, hidrógeno, halo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalquilo o C_{1-4} haloalcoxi. Valores particulares de R^2 y R^3 son como se describe para los compuestos (E) anteriormente.

20 Ilustrativos de los compuestos de fórmula (E) y (G) son los compuestos enumerados en la Tabla 37 a continuación. Datos de caracterización para estos compuestos se dan en la Tabla 38.

TABLA 37

25

Compuesto No.	R^2	R^3	R^4	R^5
37.01	H	H	F	F
37.02	H	H	Cl	Cl
37.03	H	H	Br	Br
37.04	H	H	I	I
37.05	H	H	CN	CN
37.6	7-Cl	H	F	F
37.7	7-CH ₃	H	F	F
37.8	7-F	H	F	F
37.9	6-Br	H	F	F
37.10	6-OCH ₃	8-OCH ₃	F	F
37.11	7-OCH ₃	8-OCH ₃	F	F
37.12	6-Br	8-Br	F	F

30

35

40

45

50

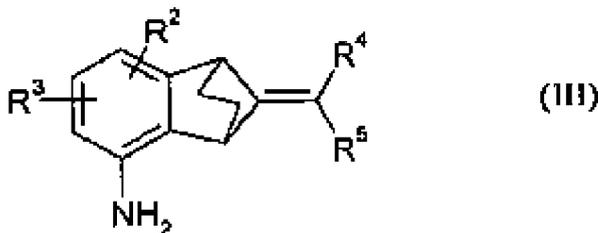
55 * Indica mezclas *E/Z*

ES 2 354 374 T3

TABLA 38

Compuesto No.	Datos Físicos	NMR, δ (ppm) (CDCl ₃)
37.01	p.f. 99-101 °C	¹ H: 7,9 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,26 (t, 1H), 4,82 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 2,17 (m, 2H), 1,46 (m, 1H), 1,38 (m, 1H). ¹³ C: 149,27, 145,75 (t, 276,7 Hz), 142,04, 141,27, 127,13, 125,46, 121,18, 103,73 (t, 103,73 (t, 25Hz), 42,26, 42,17, 27,22, 26,18.
37.02	p.f. 136-137 °C	¹ H: 7,94 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,30 (t, 1H), 4,82 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 2,22 (m, 2H), 1,48 (m, 1H), 1,37 (m, 1H), ¹³ C: 150,02, 147,95, 142,22, 140,15, 127,34, 125,91, 121,53, 105,42, 46,54 (2x), 26,33, 25,27.
37.03	p.f. 153-155 °C	¹ H: 7,94 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,31 (t, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 2,23 (m, 2H), 1,47 (m, 1H), 1,35 (m, 1H); ¹³ C: 156,88, 147,58, 142,32, 139,83, 127,36, 126,00, 121,61, 72,62, 48,80 (2x), 26,08, 25,00.

La invención se refiere adicionalmente a un compuesto de la fórmula (III):



donde R² y R³ son cada uno, independientemente, hidrógeno, halo, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄haloalquilo o C₁₋₄haloalcoxi.

Típicamente, tanto R⁴ como R⁵ son ambos fluoro, cloro, bromo, yodo o ciano, y preferiblemente son ambos fluoro.

Ilustrativos de los compuestos de fórmula (III) son los compuestos enumerados en la Tabla 39 siguiente. Datos de caracterización para estos compuestos se dan en la Tabla 40.

TABLA 39

Compuesto No.	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
39.01	H	H	F	F
39.02	H	H	Cl	Cl
39.03	H	H	Br	Br
39.04	H	H	I	I
39.05	H	H	CN	CN
39.62	7-Cl	H	F	F

ES 2 354 374 T3

39.7	7-CH ₃	H	F	F
39.8	7-F	H	F	F
39.9	6-Br	H	F	F
39.10	6-OCH ₃	8-OCH ₃	F	F
39.11	7-OCH ₃	8-OCH ₃	F	F
39.12	6-Br	8-Br	F	F

TABLA 38 (sic)

Compuesto No.	Datos Físicos	NMR, δ (ppm) (CDC13)
39.01	p.f. 99-101 °C	¹ H: 6,94 (t, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,72 (br, 2H, intercambiable con D ₂ O), 2,01 (m, 2H), 1,36 (m, 2H). ¹³ C: 147,16, 144,93 (t, $J_{C-F} = 277\text{Hz}$), 138,50, 130,00, 127,18, 113,94, 110,99, 104,49 (t, $J_{C(9)-F} = 25\text{Hz}$), 42,62, 38,43, 27,59, 26,78.
39.02	p.f. 136-137 °C	¹ H: 6,96 (t, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,52 (d, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,62 (br, 2H, intercambiable con D ₂ O), 2,06 (m, 2H), 1,37 (m, 2H). ¹³ C: 151,55, 145,97, 138,92, 128,83, 127,49, 114,10, 111,23, 102,71, 47,18, 43,01, 26,70, 25,88.
39.03	p.f. 153-155 °C	¹ H: 6,96 (t, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,52 (d, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,62 (br, 2H, intercambiable con D ₂ O), 2,08 (m, 2H), 1,35 (m, 2H). ¹³ C: 145,61, 139,00, 128,48, 127,50, 114,12, 111,30, 69,89, 49,50, 45,34, 26,42, 25,62.

Se ha encontrado ahora que los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención tienen, para propósitos prácticos, un espectro muy ventajoso de actividades para protección de plantas útiles contra enfermedades que están causadas por microorganismos fitopatógenos, tales como hongos, bacterias o virus.

La invención se refiere a un método de control o prevención de la infestación de plantas útiles por microorganismos fitopatógenos, en donde un compuesto de fórmula (I) se aplica como ingrediente activo a las plantas, a partes de las mismas o al locus de las mismas. Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención se distinguen por actividad excelente a tasas de aplicación bajas, por ser bien tolerados por las plantas y por ser ambientalmente seguros. Los mismos tienen propiedades curativas, preventivas y sistémicas muy útiles y se utilizan para proteger numerosas plantas útiles. Los compuestos de fórmula (I) pueden utilizarse para inhibir o destruir las enfermedades que se presentan en las plantas o partes de las plantas (frutos, flores, hojas, tallos, tubérculos, raíces) de diferentes cosechas de plantas útiles, protegiendo también al mismo tiempo aquellas partes de las plantas que crecen más tarde, v.g., contra los microorganismos fitopatógenos.

Es asimismo posible utilizar los compuestos de fórmula (I) como agentes de acondicionamiento para tratamiento del material de propagación de las plantas, en particular de las semillas (frutos, tubérculos, granos) y esquejes de plantas (v.g., arroz), para la protección contra infecciones fúngicas así como contra hongos fitopatógenos que existen en el suelo.

Adicionalmente, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención pueden utilizarse para controlar hongos en áreas asociadas, por ejemplo en la protección de materiales técnicos, con inclusión de la madera y productos técnicos relacionados con la madera, en el almacenamiento de alimentos o en la gestión sanitaria.

ES 2 354 374 T3

Los compuestos de fórmula (I) son, por ejemplo, eficaces contra los hongos fitopatógenos de las clases siguientes: hongos imperfectos (v.g. *Botrytis*, *Pyricularia*, *Helminthosporium*, *Fusarium*, *Septoria*, *Cercospora* y *Alternaria*) y Basidiomicetos (*Rhizoctonia*, *Hemileia*, *Puccinia*). Adicionalmente, aquéllos son también eficaces contra las clases Ascomicetos (v.g. *Venturia* y *Erysiphe*, *Phodospaera*, *Monilinia*, *Uncinula*) y las clases Oomicetos (v.g. (*Phytophthora*, *Pythium*, *Plasmopara*). Se ha observado una actividad satisfactoria contra la roya de la soja asiática (*Phakopsora pachyrhizi*). Se ha observado también actividad satisfactoria contra enfermedades de roya, tales como *Puccinia recondita* spp. Adicionalmente, los nuevos compuestos de fórmula (I) son eficaces contra bacterias y virus fitopatógenos (v.g. contra *Xanthomonas* spp, *Pseudomonas* spp, *Erwinia amylovora* así como contra el virus del mosaico del tabaco).

Dentro del alcance de la invención, plantas útiles a proteger comprenden típicamente las especies de plantas siguientes: cereales (trigo, cebada, centeno, avena, arroz, maíz, sorgo y especies afines); remolacha (remolacha azucarera y remolacha de pienso); pomos, drupas y frutos blandos (manzanas, peras, ciruelas, melocotones, almendras, cerezas, fresas, frambuesas y grosellas); plantas leguminosas (habichuelas, lentejas, habas de soja); plantas oleaginosas (colza, mostaza, amapola, olivas, girasoles, coco, plantas de aceite de ricino, granos de cacao, cacahuetes); plantas cucurbitáceas (calabacines, pepinos, melones); plantas de fibra (algodón, lino, cáñamo, yute); frutos cítricos (naranjas, limones, pomelos, mandarinas); hortalizas (espinaca, lechuga, espárrago, coles, zanahorias, cebollas, tomates, patatas, pimentón); lauráceas (aguacate, canelo, alcanfor) o plantas tales como tabaco, nueces, café, berenjenas, caña de azúcar, té, pimientos, vides, lúpulo, plátanos y plantas de caucho natural, así como ornamentales.

El término “plantas útiles” debe entenderse que incluye también plantas útiles que se han vuelto tolerantes a herbicidas como bromoxinil o clases de herbicidas (tales como, por ejemplo, inhibidores de HPPD, inhibidores ALS, por ejemplo primisulfurón, prosulfurón y trifloxisulfurón, inhibidores de EPSPS (5-enol-pirovil-shikimate-3-fosfatotransferasa), inhibidores de GS (glutamina-sintasa) o inhibidores de PPO (protoporfirinógeno-oxidasa) como resultado de métodos convencionales de reproducción o ingeniería genética. Un ejemplo de una cosecha que se ha vuelto tolerante a las imidazolinonas, v.g. imazamox, por métodos convencionales de reproducción (mutagénesis) es la colza de verano Clearfield® (canola). Ejemplos de cosechas que se han vuelto tolerantes a los herbicidas o clases de herbicidas por métodos de ingeniería genética incluyen variedades de maíz resistentes a glifosato y glufosinato disponibles en el comercio bajo los nombres comerciales RoundupReady®, Herculex I® y LibertyLink®.

Debe entenderse que el término “plantas útiles” incluye también plantas útiles que se han transformado de tal modo por el uso de técnicas de DNA recombinante que son capaces de sintetizar una o más toxinas de acción selectiva, tales como se conocen, por ejemplo, de bacterias productoras de toxinas, especialmente las del género *Bacillus*.

Debe entenderse que el término “plantas útiles” incluye también plantas útiles que han sido transformadas de tal modo por el uso de técnicas de DNA recombinante que las mismas son capaces de sintetizar sustancias antipatógenas que tienen una acción selectiva, tales como, por ejemplo, las denominadas “proteínas relacionadas con la patogénesis” (PRPs, véase v.g. EP-A-0 392 225). Ejemplos de tales sustancias antipatógenas y plantas transgénicas capaces de sintetizar dichas sustancias antipatógenas se conocen, por ejemplo, por EP-A-0 392 225, WO 95/33818, y EP-A-0 353 191. Los métodos de producción de tales plantas transgénicas son generalmente conocidos por las personas expertas en la técnica y se describen, por ejemplo, en las publicaciones arriba mencionadas.

El término “locus” de una planta útil tal como se utiliza en esta memoria debe entenderse que abarca el lugar en el que están desarrollándose las plantas útiles, donde se siembran los materiales de propagación vegetal de las plantas útiles o donde los materiales de propagación de las plantas útiles se dispondrán en el suelo. Un ejemplo de un locus de este tipo es un campo en el cual están desarrollándose plantas de cosecha.

El término “material de propagación de plantas” debe entenderse que denota partes generativas de la planta, tales como semillas, que pueden utilizarse para la multiplicación de las últimas, y material vegetativo, tal como esquejes o tubérculos, por ejemplo patatas. Pueden mencionarse por ejemplo semillas (en el sentido estricto), raíces, frutos, tubérculos, bulbos, rizomas y partes de plantas. Pueden mencionarse también plantas geminadas y plantas jóvenes que deben trasplantarse después de la germinación o después del brote del suelo. Estas plantas jóvenes pueden protegerse antes del trasplante por un tratamiento total o parcial por inmersión. Preferiblemente se sobreentiende que “material de propagación de planta” denota semillas.

Los compuestos de fórmula (I) pueden utilizarse en forma no modificada, o, preferiblemente, junto con vehículos y adyuvantes empleados convencionalmente en la técnica de formulación.

Por consiguiente, la invención se refiere también a composiciones para control y protección contra microorganismos fitopatógenos, que comprenden un compuesto de fórmula (I) y un vehículo inerte, y a un método de control o prevención de la infestación de las plantas útiles por microorganismos fitopatógenos, en donde una composición, que comprende un compuesto de fórmula (I) como ingrediente activo y un vehículo inerte, se aplica a las plantas, a partes de las mismas o al locus de las mismas.

A este fin, los compuestos de fórmula (I) y vehículos inertes se formulan convenientemente de manera conocida en concentrados emulsionables, pastas susceptibles de recubrimiento, soluciones pulverizables o diluibles directamente, emulsiones diluidas, polvos humectables, polvos solubles, polvos finos, granulados, así como encapsulaciones, v.g. en sustancias polímeras. En cuanto al tipo de las composiciones, los métodos de aplicación, tales como pulverización,

ES 2 354 374 T3

atomización, espolvoreo, dispersión, recubrimiento o vertido, se seleccionan de acuerdo con los objetivos propuestos y las circunstancias prevaletientes. Las composiciones pueden contener también otros adyuvantes tales como estabilizadores, antiespumantes, reguladores de la viscosidad, aglomerantes o agentes de adherencia así como fertilizantes, donantes de micronutrientes u otras formulaciones para obtener efectos especiales.

5

Los vehículos y adyuvantes adecuados pueden ser sólidos o líquidos y sus sustancias útiles en la tecnología de la formulación, v.g. sustancias minerales naturales o regeneradas, disolventes, dispersantes, agentes humectantes, agentes de adherencia, espesantes, aglomerantes o fertilizantes. Tales vehículos se describen por ejemplo en WO 97/33890.

10

Los compuestos de fórmula (I) o composiciones, que comprenden un compuesto de fórmula (I) como ingrediente activo y un vehículo inerte, pueden aplicarse al locus de la planta o a la planta a tratar, simultáneamente o en sucesión con otros compuestos. Estos otros compuestos pueden ser v.g. fertilizantes o donantes de micronutrientes u otras preparaciones que influyen en el crecimiento de las plantas. Los mismos pueden ser también herbicidas selectivos así como insecticidas, fungicidas, bactericidas, nematocidas, molusquicidas o mezclas de varias de estas preparaciones, si se desea junto con vehículos adicionales, agentes tensioactivos o adyuvantes promotores de aplicación empleados habitualmente en la técnica de la formulación.

15

Un método preferido de aplicación de un compuesto de fórmula (I), o una composición, que comprende un compuesto de fórmula (I) como ingrediente activo y un vehículo 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) pueden penetrar también en la planta a través de las raíces por la vía del suelo (acción sistémica) por inundación del locus de la planta con una formulación líquida, o por aplicación de los compuestos de forma sólida al suelo, v.g. en forma granulada (aplicación de suelo). En las cosechas de arroz silvestre, tales granulados pueden aplicarse al campo de arroz inundado. Los compuestos de fórmula (I) pueden aplicarse también a las semillas (recubrimiento) por impregnación de las semillas o tubérculos sea con una formulación líquida del fungicida o recubrimiento de los mismos con una formulación sólida.

25

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 manera conocida, típicamente por mezcla íntima y/o trituración del compuesto con extendedores, por ejemplo disolventes, vehículos sólidos y, opcionalmente, compuestos con actividad superficial (agentes tensioactivos).

30

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

35

Si bien se prefiere formular los productos comerciales en forma de concentrados, el usuario final utilizará normalmente formulaciones diluidas.

40

Tasas de aplicación ventajosas son normalmente desde 5 g a 2 kg de ingrediente activo (i.a.) por hectárea (ha), con preferencia desde 10 g a 1 kg de i.a./ha, muy preferiblemente desde 20 g a 600 g i.a./ha. Cuando se utilizan como agente de inundación de semillas, las tasas de aplicación convenientes son desde 10 mg a 1 g de sustancia activa por kg de semillas. La tasa de aplicación para la acción deseada puede determinarse por experimentos. La misma depende por ejemplo del tipo de acción, de la etapa de desarrollo de la planta útil, y de la aplicación (localización, elección del momento oportuno, método de aplicación) y puede, debido a estos parámetros, variar dentro de límites amplios.

45

Los compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéutica de los mismos, arriba descritos, pueden tener también un espectro de actividad para el tratamiento y/o la prevención de la infección microbiana en un animal.

50

El término "animal" puede ser cualquier animal, por ejemplo, insecto, mamífero, reptil, pez, anfibio, preferiblemente mamífero, muy preferiblemente humano. "Tratamiento" significa el uso en un animal que tiene una infección microbiana a fin de reducir o ralentizar o detener el aumento o la propagación de la infección, o reducir la infección o curar la infección. "Prevención" significa el uso de un animal que no tiene signo aparente alguno de infección microbiana a fin de prevenir cualquier infección futura, o reducir o ralentizar el aumento o la propagación de cualquier infección futura.

55

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 la prevención de una infección microbiana en un animal. Se proporciona también el uso de un compuesto de fórmula (I) como un agente farmacéutico. Se proporciona también el uso de un compuesto de fórmula (I) como un agente antimicrobiano en el tratamiento de un animal. De acuerdo con la presente invención, se proporciona también una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Esta composición puede utilizarse para el tratamiento y/o la prevención de una infección antimicrobiana (sic) en un animal. Esta composición farmacéutica puede encontrarse en forma adecuada para administración oral, tal como tabletas, pastillas, cápsulas duras, suspensiones acuosas, suspensiones aceitosas, emulsiones, polvos dispersables, gránulos dispersables, jarabes y elixires. Alternativamente, esta composición farmacéutica puede encontrarse en una forma adecuada para aplicación tópica, tal como una pulverización, una crema o loción. Alternativamente, esta composición farmacéutica puede encontrarse en la forma adecuada para administración parenteral, por ejem-

60

65

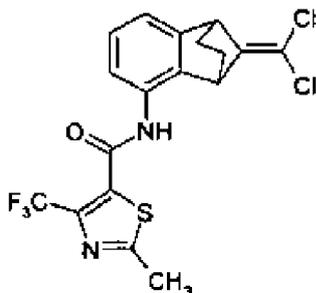
plo inyección. Alternativamente, esta composición farmacéutica puede encontrarse en una forma inhalable, tal como pulverización de aerosol.

Los compuestos de fórmula (I) pueden ser eficaces contra diversas especies microbianas capaces de causar una infección microbiana en un animal. Ejemplos de tales especies microbianas son los que causan Aspergillosis tales como *Aspergillus fumigatus*, *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 tales como *Coccidioides immitis*; los que causan Criptococosis tales como *Cryptococcus neoformans*; los que causan Histoplasmosis tales como *Histoplasma capsulatum* y los que causan Zigomicosis tales como *Absidia corymbifera*, *Rhizomucor pusillus* y *Rhizopus arrhizus*. Ejemplos adicionales 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 ejemplos no limitantes siguientes ilustran con mayor detalle la invención arriba descrita.

Ejemplo 1

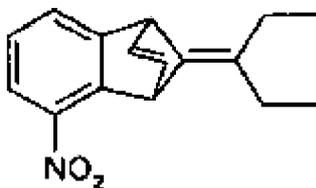
Este ejemplo ilustra la preparación de (9-diclorometilideno-benzonorborneno-5-il)amida del ácido 2-metil-4-trifluorometil-tiazol-5-carboxílico (Compuesto No. 20.01)



Se hicieron reaccionar 9-diclorometilideno-5-amino-benzonorborneno (175 mg, 0,73 mmoles), ácido 2-metil-4-trifluorometil-tiazol-5-carboxílico (162 mg, 0,77 mmoles, 1,5 eq.) y trietilamina (184 mg, 1,8 mmoles, 2,5 eq.) con cloruro del ácido bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosfínico (278 mg, 1,09 mmoles, 1,5 eq.) en diclorometano (10 ml) a 25°C durante 20 horas. La mezcla de reacción en acetato de etilo se lavó sucesivamente con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se evaporó y se purificó sobre gel de sílice (acetato de etilo-hexano (1:2) para dar 250 mg de metales incoloros (p.f. 136-139°C)).

Ejemplo 2 (Referencia)

Este ejemplo ilustra la preparación de 9-(3-pentilideno)-5-nitro-benzonorbornadieno (Compuesto No. 32.01):



A una solución bien agitada de nitrito de isopentilo (2,31 ml, 1,3 eq.) en dimetoxietano (50 ml) a 58°C se añadió gota a gota una mezcla de ácido 6-nitroantranílico (2,76 g, 1 eq.) y 6,6-dietilfulveno (6,45 g con 79% de pureza, 2,5 eq.) disueltos en 25 ml de dimetoxietano, en el transcurso de 8 minutos mientras la temperatura se elevaba a 67°C. Después de 30 minutos, se evaporó la mezcla oscura de reacción y se purificó sobre gel de sílice en hexano-acetato de etilo (20:1) para dar 3,02 g (78%) del producto deseado como un aceite que solidificó a la temperatura ambiente (pf. 60-61°C).

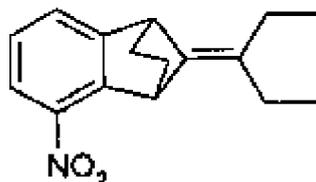
ES 2 354 374 T3

Ejemplo 3 (Referencia)

Este ejemplo ilustra la preparación de 9-(3-pentilideno)-5-nitro-benzonorborneno (Compuesto No. 34.01):

5

10



15

El compuesto 32.01 (7,97 g, preparado como se describe en el Ejemplo 2) en THF (70 ml) se hidrogenó a 20°C en presencia de Rh(PPh₃)₃Cl (catalizador de *Wilkinson*; 0,8 g). La reacción cesó después de la absorción de 1 equivalente de hidrógeno. La evaporación y filtración del producto bruto sobre gel de sílice en acetato de etilo/hexano (100:2) dio el producto deseado como un aceite (7,90 g) que solidificó al dejarlo en reposo a la temperatura ambiente (p.f. 69-56°C).

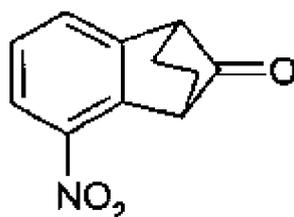
20

Ejemplo 4 (Referencia)

Este ejemplo ilustra la preparación de 9-oxo-5-nitro-benzonorborneno (Compuesto No. 36.01)

25

30



35

40

El compuesto 34.01 (7,0 g, 27,2 mmoles); preparado como se describe en el Ejemplo 3) disuelto en diclorometano (300 ml) y metanol (5 ml) se ozonizó (2,8 l O₂/min, 100 watt, correspondientes a 9,7 g O₃/h) a -70°C hasta que se observó un color azul persistente (después de aproximadamente 15 minutos). La mezcla de reacción se lavó con nitrógeno gaseoso. Se añadió trifenilfosfina (8,4 g, 32,03 mmoles, 1,18 eq.) y se dejó que la temperatura ascendiera a 20-25°C. Después de evaporación del disolvente, el residuo se purificó sobre gel de sílice en hexano-EtOAc 3:1 para dar 5,2 g de compuesto 36.01 (p.f. 112-114°C).

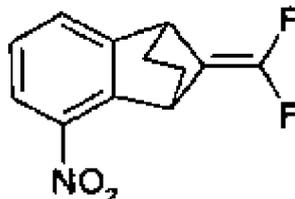
45

Ejemplo 5

Este ejemplo ilustra la preparación de 9-difluorometilideno-5-nitro-benzonorborneno (Compuesto No. 37.01)

50

55



60

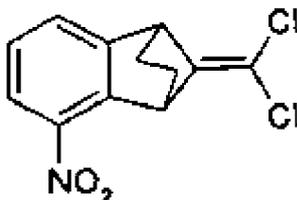
A una solución de dibromodifluorometano (6,30 g, 30 mmoles) a 0°C en THF (50 ml) se añadió tris-(dimetilamino)-fosfano (10,1 g de 97%, equivalentes a 11,2 ml, 60 mmoles) en THF (30 ml) en el transcurso de 20 minutos. A la suspensión resultante, se añadió gota a gota, después de agitar durante una hora a la temperatura ambiente, una solución de 9-oxo-5-nitro-benzonorborneno (Compuesto 36.01) (6,10 g, 30 mmoles; preparado como se describe en el Ejemplo 4) en THF (20 ml) dentro de 25 minutos seguido por agitación durante 21 horas. La suspensión se vertió en agua con hielo y se extrajo con acetato de etilo. La purificación en gel de sílice en acetato de etilo-hexano (1:4) proporcionó 4,675 g de compuesto 37.01 (p.f. 99-101°C).

65

ES 2 354 374 T3

Ejemplo 6

Este ejemplo ilustra la preparación de 2,9-diclorometilideno-5-nitro-benzonorborneno (Compuesto No. 37.02)



5

10

15

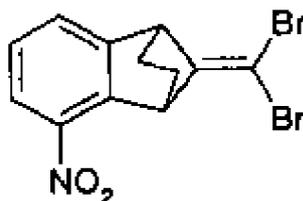
20

Se hizo reaccionar tetracloruro de carbono seco (5,9 g, 33 mmoles) con trifenilfosfina (14,46 g, 55,1 mmoles) en diclorometano (30 ml) a la temperatura ambiente durante una hora. Se añadió gota a gota 9-oxo-5-nitro-benzonorborneno (Compuesto 36.01) (5,60 g, 27,56 mmoles; preparado como se describe en el Ejemplo 4) en diclorometano (10 ml), se añadió gota a gota y se agitó durante 20 horas a la temperatura ambiente. Después de acabado acuoso (agua con hielo) y extracción con diclorometano, el producto bruto se purificó sobre gel de sílice en acetato de etilo-hexano (1:4) para obtener el compuesto 37.02 deseado (1,83 g; p.f. 136-137°C). Se recuperó algo del material de partida (4,06 g).

25

Ejemplo 7

Este ejemplo ilustra la preparación de 3,9-dibromometilideno-5-nitrobenzonorborneno (Compuesto No. 37.03)



30

35

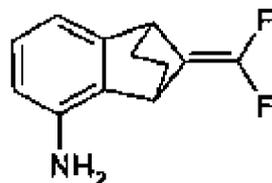
40

45

Se hizo reaccionar tetrabromuro de carbono (4,66 g de 98%, 13,8 mmoles) bajo agitación con trifenilfosfina (7,23 g, 27,6 mmoles) en diclorometano (50 ml) durante 50 minutos a la temperatura ambiente. Se añadió gota a gota 9-oxo-5-nitro-benzonorborneno (Compuesto 36.01) (2,8 g, 13,8 mmoles; preparado como se describe en el Ejemplo 4) en diclorometano (10 ml) y se agitó durante una noche a la temperatura ambiente. El acabado acuoso (agua con hielo) y la extracción con diclorometano seguida por cromatografía en columna (acetato de etilo-hexano (1:9) del producto bruto proporcionó el producto deseado compuesto 37.03 (2,1 g; p.f. 153-155°C).

Ejemplo 8

Este ejemplo ilustra la preparación de 9-difluorometilideno-5-amino-benzonorborneno (Compuesto No. 39.01)



55

60

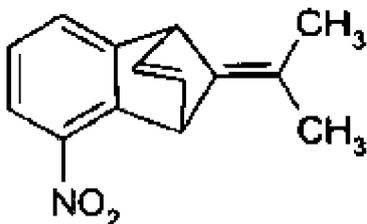
65

Se hace reaccionar 9-difluorometilideno-5-nitro-benzonorborneno (Compuesto 37.01) (3,0 g, 12,65 mmoles; preparado como se describe en el Ejemplo 5) en una mezcla de THF (25 ml) y ácido acético acuoso al 5% (8 ml) con polvo de hierro (un total de 6,29 g) a temperatura de reflujo, añadido en 3 porciones durante 4 horas, a lo largo de 22 horas. La mezcla de reacción, después de filtración sobre Hyflo® y acabado acuoso en éter, se purificó sobre gel de sílice en acetato de etilo-hexano (1:4) para dar el compuesto de anilina deseado 39.01 (2,06 g).

ES 2 354 374 T3

Ejemplo 9 (Referencia)

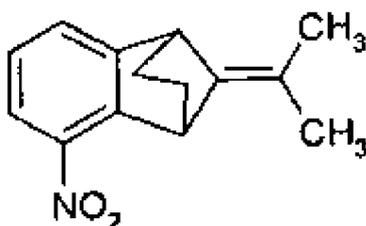
Este ejemplo ilustra la preparación de 9-isopropilideno-5-nitrobenzonorbornadieno (Compuesto No. 32.02)



Una mezcla de 110,4 g de ácido 6-nitroantranílico (0,6 moles) y 98,5 g de 6,6-dimetilfulveno (1,5 equivalentes) en 700 ml de dimetoxietano se añadió gota a gota a una solución de 96,3 g de nitrato de *tert*-butilo (1,4 equivalentes) en 2 litros de 1,2-dimetoxietano a 72°C en atmósfera de nitrógeno. Se inició la formación de gas y la temperatura se elevó a 79°C. La formación de gas cesó después de 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas y se enfrió luego a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó y se purificó sobre gel de sílice en hexano-acetato de etilo (95:5) para dar 76,7 g del producto deseado como cristales amarillos (p.f. 94-95°C). ¹H-NMR (CDCl₃), ppm: 7,70 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,06 (t, 1H), 6,99 (m, 2H), 5,34 (brd s, 1H), 4,47 (brd s, 1H), 1,57 (2 d, 6H). ¹³C-NMR (CDCl₃), ppm: 159,83, 154,30, 147,33, 144,12, 142,89, 141,93, 125,23 (2x), 119,32, 105,68, 50,51, 50,44, 19,05, 18,90.

Ejemplo 10 (Referencia)

Este ejemplo ilustra la preparación de 9-isopropilideno-5-nitro-benzonorborneno (Compuesto No. 34.02)



Se disolvieron 49,0 g de 9-isopropilideno-5-nitro-benzonorbornadieno (Compuesto No. 32.02) en 500 ml de tetrahidrofurano y se hidrogenaron a 20°C en presencia de 5 g de Rh(PPh₃)₃Cl (catalizador de *Wilkinson*). La reacción cesó después de la absorción de 1 equivalente de hidrógeno (al cabo de 2,5 horas). La evaporación y filtración del producto bruto sobre gel de sílice en acetato de etilo-hexano (1:6), seguida por trituración en hexano dio 48,3 g del producto deseado como un sólido (rendimiento: 98%; p.f. 88-89°C).

ES 2 354 374 T3

Ejemplos de Formulación Para Compuestos de Fórmula (I)

Ejemplos F-1.1 a F-1.3

5 *Concentrados emulsionables*

Componentes	F-1.1	F-1.2	F-1.3
Compuesto de las Tablas 1 a 30	25%	40%	50%
Dodecibencenosulfonato de calcio	5%	8%	6%
Polietilenglicoléter de aceite de ricino (36 moles de unidades óxido de etileno)	5%	-	-
Tributilfenolpolietilen-glicoléter (30 moles de unidades óxido de etileno)	-	12%	4%
Ciclohexanona	-	15%	20%
Mezcla de xilenos	65%	25%	20%

Pueden prepararse emulsiones de cualquier concentración deseada por dilución de tales concentrados con agua.

Ejemplo F-2

Concentrado emulsionable

Componentes	F-2
Compuesto de las Tablas 1 a 30	10%
Octilfenolpolietilen-glicoléter (4 a 5 unidades óxido de etileno)	3%
Dodecibencenosulfonato de calcio	3%
Poliglicoléter de aceite de ricino (36 moles de unidades óxido de etileno)	4%
Ciclohexanona	30%
Mezcla de xilenos	50%

Pueden prepararse emulsiones de cualquier concentración deseada por dilución de tales concentrados con agua.

Ejemplos F-3.1 a F-3.4

Soluciones

Componentes	F-3.1	F-3.2	F-3.3	F-3.4
Compuesto de las Tablas 1 a 30	80%	10%	5%	95%
Propilenglicol-monometiléter	20%	-	-	-
Polietilenglicol (peso molecular relativo: 400 unidades de masa atómica)	-	70%	-	-

ES 2 354 374 T3

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

5

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

10 Ejemplos F-4.1 a F-4.4

Granulados

15

Componentes	F-4.1	F-4.2	F-4.3	F-4.4
Compuesto de las Tablas 1 a 30	5%	10%	8%	21%
Caolín	94%	-	79%	54%
Ácido silícico altamente dispersado	1%	-	13%	7%
Attapulgita	-	90%	-	18%

20

25 El nuevo compuesto se disuelve en diclorometano, se pulveriza la solución sobre el vehículo y el disolvente se elimina luego por destilación a vacío.

Ejemplos F-5.1 y F-5.2

30 *Polvos finos*

35

Componentes	F-5.1	F-5.2
Compuesto de las Tablas 1 a 30	2%	5%
Ácido silícico altamente dispersado	1%	5%
Talco	97%	-
Caolín	-	90%

40

Se obtienen polvos finos listos para ser utilizados por mezcla íntima de todos los componentes.

45

Ejemplos F-6.1 a F-6.3

Polvos humectables

50

Componentes	F-6.1	F-6.2	F-6.3
Compuesto de las Tablas 1 a 30	25%	50%	75%
Lignin-sulfonato de sodio	5%	5%	-
Laurilsulfato de sodio	3%	-	5%
Diisobutilnaftaleno-sulfonato de sodio	-	6%	10%
Octilfenopolietilenglicol-éter (7 a 8 moles de unidades óxido de etileno)	-	2%	-
Ácido silícico altamente dispersado	5%	10%	10%
Caolín	62%	27%	-

65

Se mezclan todos los componentes y la mixtura se tritura concienzudamente en un molino adecuado para dar polvos humectables que pueden diluirse con agua hasta formar suspensiones de cualquier concentración deseada.

ES 2 354 374 T3

Ejemplo F7

Concentrado emulsionable para tratamiento de semillas

5	Compuesto de las Tablas 1 a 30	40%
	Propilenglicol	5%
	Copolímero butanol PO/EO	2%
10	Triestirenofenol con 10-20 moles de EO	2%
	1,2-bencisotiazolin-3-ona (en la forma de una solución al 20% en agua)	0,5%
	Sal de calcio de pigmento monoazoico	5%
15	Aceite de silicona (en la forma de una emulsión al 75% en agua)	0,2%
	Agua	45,3%

20 El ingrediente activo finamente dividido se mezcla íntimamente con los adyuvantes, dando un concentrado de suspensión a partir del cual pueden obtenerse suspensiones de cualquier dilución deseada por dilución con agua. Utilizando dichas diluciones, pueden tratarse plantas vivas así como material de propagación de plantas y plantas protegidas contra la infestación por microorganismos, por pulverización, vertido o inmersión.

25 *Ejemplos Biológicos: Acciones Fungicidas*

Ejemplo B-1

30 *Acción contra Puccinia recondita/trigo (Roya parda del trigo)*

Se tratan plantas de trigo de una semana de edad, cv. Arina con el compuesto de test formulado (0,02% de ingrediente activo) en una cámara de pulverización. Un día después de la aplicación, se inoculan las plantas de trigo por pulverización de una suspensión de esporas (1×10^5 uredosporas/ml) sobre las plantas de test. Después de un periodo de incubación de 2 días a 20°C y 95% de h.r., las plantas se mantienen en un invernadero durante 8 días a 20°C y 60% h.r. La incidencia de la enfermedad se evalúa 10 días después de la inoculación.

40 Los compuestos 1.01, 1.06, 1.11, 12.01, 12.06, 12.11, 13.01, 13.06, 13.11, 20.01, 20.06, 20.11, 27.01, 27.06 y 27.11 exhiben una actividad satisfactoria en este test (< 20% infestación).

Ejemplo B-2

45 *Acción contra Podosphaera leucotricha/manzana (Mildiu pulverulento en la manzana)*

Se tratan plantas de semillero de manzana de 5 semanas de edad, cv. McIntosh con el compuesto de test formulado (0,02% de ingrediente activo) en una cámara de pulverización. Un día después de la aplicación, se inoculan las plantas de manzana por agitación mediante sacudidas de las plantas infectadas con el mildiu pulverulento de la manzana por encima de las plantas de test. Después de un periodo de incubación de 12 días a 22°C y 60% de h.r. bajo un régimen de iluminación de 14/10 horas (luz/oscuridad) se evalúa la incidencia de la enfermedad.

50 Los compuestos 1.01, 1.06, 1.11, 12.01, 12.06, 12.11, 13.01, 13.06, 13.11, 20.01, 20.06, 20.11, 27.01, 27.06 y 27.11 exhiben todos ellos gran eficacia (< 20% infestación).

55 Ejemplo B-3

Acción contra Venturia inaequalis/manzana (roña de la manzana)

60 Se tratan plantas de semillero de manzana de 4 semanas, cv. McIntosh con el compuesto de test formulado (0,02% ingrediente activo) en una cámara de pulverización. Un día después de la aplicación, se inoculan las plantas de manzana por pulverización de una suspensión de esporas (4×10^5 conidios/ml) sobre las plantas de test. Después de un periodo de incubación de 4 días a 21°C y 95% h.r., se ponen las plantas durante 4 días a 21°C y 60% de h.r. en un invernadero. Después de 4 días más de periodo de incubación a 21°C y 95% h.r., se evalúa la incidencia de la enfermedad.

65 Los compuestos 1.01, 1.06, 1.11, 12.01, 12.06, 12.11, 13.01, 13.06, 13.11, 20.01, 20.06, 20.11, 27.01, 27.06 y 27.11 exhiben todos ellos gran eficacia (< 20% infestación).

ES 2 354 374 T3

Ejemplo B-4

Acción contra Erysiphe graminis/cebada (mildiu pulverulento de la cebada)

- 5 Se tratan plantas de cebada de una semana cv. Regina con el compuesto de test formulado (0,02% de ingrediente activo) en una cámara de pulverización. Un día después de la aplicación, se inoculan las plantas de cebada agitando mediante sacudidas plantas infectadas del mildiu pulverulento por encima de las plantas de test. Después de un periodo de incubación de 6 días a 20°C/18°C (día/noche) y 60% h.r. en un invernadero, se evalúa la incidencia de la enfermedad.
- 10 Los compuestos 1.01, 1.06, 1.11, 12.01, 12.06, 12.11, 13.01, 13.06, 13.11, 20.01, 20.06, 20.11, 27.01, 27.06 y 27.11 exhiben gran eficacia (< 20% infestación).

Ejemplo B-5

- 15 *Acción contra Botrytis cinerea/uva (Botrytis de las uvas)*

- 20 Se tratan plantas de semillero de uva de 5 semanas, cv. Gutedel con el compuesto de test formulado (0,02% ingrediente activo) en una cámara de pulverización. Dos días después de la aplicación, se inoculan las plantas de uva por pulverización de una suspensión de esporas (1×10^6 conidios/ml) sobre las plantas de test. Después de un periodo de incubación de 4 días a 21°C y 95% h.r. en un invernadero, se evalúa la incidencia de la enfermedad.
- 25 Los compuestos 1.01, 1.06, 1.11, 12.01, 12.06, 12.11, 13.01, 13.06, 13.11, 20.01, 20.06, 20.11, 27.01, 27.06 y 27.11 exhiben todos ellos actividad satisfactoria en este test (< 50% de incidencia de la enfermedad).

Ejemplo B-6

- 30 *Acción contra Botrytis cinerea/tomate (Botrytis de los tomates)*

- 35 Se tratan plantas de tomate de 4 semanas, cv. Roter Gnom con el compuesto de test formulado (0,02% de ingrediente activo) en una cámara de pulverización. Dos días después de la aplicación, se inoculan las plantas de tomate por pulverización de una suspensión de esporas (1×10^5 conidios/ml) sobre las plantas de test. Después de un periodo de incubación de 4 días a 20°C y 95% h.r. en una cámara de cultivo, se evalúa la incidencia de la enfermedad.
- 40 Los compuestos 1.01, 1.06, 1.11, 12.01, 12.06, 12.11, 13.01, 13.06, 13.11, 20.01, 20.06, 20.11, 27.01, 27.06 y 27.11 exhiben todos ellos eficacia satisfactoria (< 50% de incidencia de la enfermedad).

Ejemplo B-7

Acción contra Septoria nodorum/trigo (manchas de Septoria de las hojas del trigo)

- 45 Se tratan plantas de trigo de una semana, cv. Arina con el compuesto de test formulado (0,02% de ingrediente activo) en una cámara de pulverización. Un día después de la aplicación, se inoculan las plantas de trigo por pulverización de una suspensión de esporas (5×10^5 conidios/ml) sobre las plantas de test. Después de un periodo de incubación de un día a 20°C y 95% h.r., se mantienen las plantas durante 10 días a 20°C y 60% h.r. en un invernadero. Se evalúa la incidencia de la enfermedad 11 días después de la inoculación.
- 50 Los compuestos 1.01, 1.06, 1.11, 12.01, 12.06, 12.11, 13.01, 13.06, 13.11, 20.01, 20.06, 20.11, 27.01, 27.06 y 27.11 exhiben todos ellos actividad satisfactoria en este test (< 50% de incidencia de la enfermedad).

Ejemplo B-8

- 55 *Acción contra Helminthosporium teres/cebada (Moteado redondo de la cebada)*

- 60 Se tratan plantas de cebada de una semana, cv. Regina con el compuesto de test formulado (0,02% de ingrediente activo) en una cámara de pulverización. Dos días después de la aplicación, se inoculan las plantas de cebada por pulverización de una suspensión de esporas (3×10^4 conidios/ml) sobre las plantas de test. Después de un periodo de incubación de 4 días a 20°C y 95% h.r. en un invernadero, se evalúa la incidencia de la enfermedad.
- 65 Los compuestos 1.01, 1.06, 1.11, 12.01, 12.06, 12.11, 13.01, 13.06, 13.11, 20.01, 20.06, 20.11, 27.01, 27.06 y 27.11 exhiben todos ellos actividad satisfactoria en este test (< 20% de incidencia de la enfermedad).

ES 2 354 374 T3

Ejemplo B-9

Acción contra *Alternaria solani*/tomate (tizón temprano de los tomates)

- 5 Plantas de tomate de 4 semanas, cv. Roter Gnom se tratan con el compuesto de test formulado (0,02% de ingrediente activo) en una cámara de pulverización. Dos días después de la aplicación, se inoculan las plantas de tomate por pulverización de una suspensión de esporas (2×10^5 conidios/ml) sobre las plantas de test. Después de un periodo de incubación de 3 días a 20°C y 95% h.r. en una cámara de cultivo, se evalúa la incidencia de la enfermedad.
- 10 Los compuestos 1.01, 1.06, 1.11, 12.01, 12.06, 12.11, 13.01, 13.06, 13.11, 20.01, 20.06, 20.11, 27.01, 27.06 y 27.11 exhiben todos ellos actividad satisfactoria en este test (< 20% de incidencia de la enfermedad).

Ejemplo B-10

- 15 Acción contra *Uncinula necator*/uva (Mildiu pulverulento de las uvas)

Plantas jóvenes de uva de 5 semanas, cv. Gutedel se tratan con el compuesto de test formulado (0,02% de ingrediente activo) en una cámara de pulverización. Un día después de la aplicación, se inoculan las plantas de uva sacudiendo las plantas infectadas con mildiu pulverulento de las uvas por encima de las plantas de test. Después de un periodo de incubación de 7 días a 26°C y 60% de h.r. bajo un régimen de iluminación de 14/10 horas (luz/oscuridad), se evalúa la incidencia de la enfermedad.

- 20 Los compuestos 1.01, 1.06, 1.11, 12.01, 12.06, 12.11, 13.01, 13.06, 13.11, 20.01, 20.06, 20.11, 27.01, 27.06 y 27.11 exhiben todos ellos actividad satisfactoria en este test (< 20% de incidencia de la enfermedad).

Ejemplo B-11

- 30 Acción sistémica contra *Erysiphe graminis*/cebada (Mildiu pulverulento de la cebada) (test de bolsa)

El compuesto de test formulado (0,002% ingrediente activo) se aplica en una bolsa que se ha equipado previamente con un papel de filtro. Después de la aplicación, se siembran semillas de cebada (cv. Express) en el defecto superior del papel de filtro (sic). Las bolsas preparadas se incuban luego a 23°C/18°C (día/noche) y 80% de h.r. Una semana después de la siembra, se inoculan las plantas de cebada por agitación mediante sacudidas de plantas infectadas de mildiu pulverulento por encima de las plantas de test. Después de un periodo de incubación de 6 días, se evalúa la incidencia de la enfermedad. La eficacia de cada compuesto de test se utiliza como indicador de la actividad sistémica.

- 35 Los compuestos 1.01, 1.06, 1.11, 12.01, 12.06, 12.11, 13.01, 13.06, 13.11, 20.01, 20.06, 20.11, 27.01, 27.06 y 27.11 exhiben todos ellos actividad satisfactoria en este test. (< 50% de incidencia de la enfermedad).

Ejemplo B-12

- 45 Acción contra *Fusarium culmorum*/trigo (tizón de *Fusarium* de las cabezuelas del trigo) (test de bolsa)

Se mezcla una suspensión de conidios de *F. Culmorum* (7×10^5 conidios/ml) con el compuesto de test formulado (0,002% ingrediente activo). La mezcla se aplica a una bolsa que está equipada previamente con un papel de filtro. Después de la aplicación, se siembran semillas de trigo (cv. Orestis) en el defecto superior del papel de filtro (sic). Las bolsas preparadas se incuban luego durante 11 días a aprox. 10-18°C y 100% h.r. con un periodo de luz diurna de 14 horas. La evaluación se realiza por valoración del grado de aparición de la enfermedad en la forma de lesiones pardas en las raíces.

- 50 Los compuestos 1.01, 1.06, 1.11, 12.01, 12.06, 12.11, 13.01, 13.06, 13.11, 20.01, 20.06, 20.11, 27.01, 27.06 y 27.11 exhiben todos ellos actividad satisfactoria en este test (< 50% de incidencia de la enfermedad).

Ejemplo B-13

- 60 Acción contra *Gaeumannomyces graminis*/trigo (destrucción total del trigo) (test de bolsa)

Una cantidad definida de micelio de *G. graminis* se mezcla con agua. El compuesto de test formulado (0,002% ingrediente activo) se añade a la suspensión de micelio. La mezcla se aplica en una bolsa que se ha equipado previamente con un papel de filtro. Después de la aplicación, se siembran semillas de trigo (cv. Orestis) en el defecto superior del papel de filtro (sic). Las bolsas preparadas se incuban luego durante 14 días a 18°C/16°C (día/noche) y 80% de h.r. con un periodo de luz diurna de 14 horas. La evaluación se realiza por valoración del grado de pardeamiento de las raíces.

ES 2 354 374 T3

Los compuestos 1.01, 1.06, 1.11, 12.01, 12.06, 12.11, 13.01, 13.06, 13.11, 20.01, 20.06, 20.11, 27.01, 27.06 y 27.11 exhiben todos ellos actividad satisfactoria en este test (< 50% de incidencia de la enfermedad).

5 Ejemplo B-14

Acción contra Puccinia recondita/trigo (Roya parda del trigo) (test de bolsa)

Se aplica el compuesto de test formulado (0,002% ingrediente activo) en una bolsa que se ha equipado previamente con un papel de filtro. Después de la aplicación, se siembran semillas de trigo (cv. Arina) en el defecto superior del papel de filtro (sic). Las bolsas preparadas se incuban luego a 23°C/18°C (día/noche) y 80% h.r. Una semana después de la siembra, se inoculan las plantas de trigo por pulverización de una suspensión de esporas (1×10^5 uredosporas/ml) sobre las plantas de test. Después de un periodo de incubación de un día a 23°C y 95% de h.r., se guardan las plantas durante 9 días a 20°C/18°C (día/noche) y 80% h.r. La incidencia de la enfermedad se evalúa 10 días después de la inoculación. La eficacia de cada compuesto de test se utiliza como indicador para actividad sistémica.

Los compuestos 1.01, 1.06, 1.11, 12.01, 12.06, 12.11, 13.01, 13.06, 13.11, 20.01, 20.06, 20.11, 27.01, 27.06 y 27.11 exhiben todos ellos actividad satisfactoria en este test (< 50% de incidencia de la enfermedad).

20 Ejemplo B-15

Acción contra Rhizoctonia solani/arroz (tizón de la vaina del arroz) (test de bolsa)

Una cantidad definida de micelio de *R. solani* se mezcla con agua. El compuesto de test formulado (0,002% ingrediente activo) se añade a la suspensión de micelio. Se aplica la mezcla en una bolsa que está equipada previamente con un papel de filtro. Después de la aplicación, se siembran semillas de arroz (cv. Koshihikari) en el defecto superior del papel de filtro (sic). Las bolsas preparadas se incuban luego durante 10 días a 23°C/21°C (día/noche) y 100% h.r. con un periodo de luz diurna de 14 horas. La evaluación se realiza por valoración del grado de incidencia de la enfermedad en la forma de lesiones pardas en las raíces.

Los compuestos 1.01, 1.06, 1.11, 12.01, 12.06, 12.11, 13.01, 13.06, 13.11, 20.01, 20.06, 20.11, 27.01, 27.06 y 27.11 exhiben todos ellos actividad satisfactoria en este test (< 50% de incidencia de la enfermedad).

35 Ejemplo B-16

Acción contra Septoria nodorum/trigo (manchas de Septoria del trigo) (test de bolsa)

El compuesto de test formulado (0,002% de ingrediente activo) se aplica a una bolsa que se ha equipado previamente con un papel de filtro. Después de la aplicación, se siembran semillas de trigo (cv. Arina) en el defecto superior del papel de filtro (sic). Las bolsas preparadas se incuban luego a 23°C/18°C (día/noche) y 80% h.r. Una semana después de la siembra, se inoculan las plantas de trigo por pulverización de una suspensión de esporas (5×10^5 conidios/ml) sobre las plantas de test. Después de un periodo de incubación de 1 día a 23°C y 95% h.r., se mantienen las plantas durante 9 días a 20°C/18°C (día/noche) y 80% h.r. La incidencia de la enfermedad se evalúa 8 días después de la inoculación. La eficacia de cada compuesto de test se utiliza como indicador para la actividad sistémica.

Los compuestos 1.01, 1.06, 1.11, 12.01, 12.06, 12.11, 13.01, 13.06, 13.11, 20.01, 20.06, 20.11, 27.01, 27.06 y 27.11 exhiben todos ellos actividad satisfactoria en este test (< 50% de incidencia de la enfermedad).

50 Ejemplo B-17

Acción contra Septoria tritici/trigo (manchas de Septoria de las hojas de trigo)

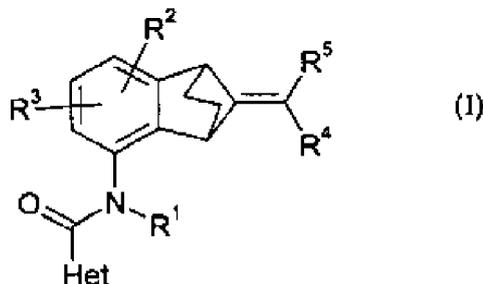
Se tratan plantas de trigo de 2 semanas, cv. Riband con el compuesto de test formulado (0,02% de ingrediente activo) en una cámara de pulverización. Un día después de la aplicación, se inoculan plantas de trigo por pulverización de una suspensión de esporas (10×10^5 conidios/ml) en las plantas de test. Después de un periodo de incubación de 1 día a 23°C y 95% h.r., se mantienen las plantas durante 16 días a 23°C y 60% h.r. en un invernadero. La incidencia de la enfermedad se evalúa 18 días después de la inoculación.

Los compuestos 1.01, 1.06, 1.11, 12.01, 12.06, 12.11, 13.01, 13.06, 13.11, 20.01, 20.06, 20.11, 27.01, 27.06 y 27.11 exhiben todos ellos actividad satisfactoria en este test (< 20% de incidencia de la enfermedad).

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



20 en donde Het es un anillo heterocíclico de 6 ó 5 miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos, seleccionado cada uno independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre, estando sustituido el anillo con los grupos R⁶, R⁷ y R⁸;

R¹ es hidrógeno, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄haloalquilo, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄haloalcoxi, CH₂C≡CR⁹, CH₂CR¹⁰=CHR¹¹, CH=C=CH₂ o COR¹²;

25 R² y R³ son cada uno, independientemente, hidrógeno, halo, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄haloalquilo o C₁₋₄haloalcoxi;

R⁴ y R⁵ son ambos fluoro, cloro, bromo, yodo o ciano;

30 R⁶, R⁷ y R⁸ son cada uno, independientemente, hidrógeno, halo, ciano, nitro, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄haloalquilo, C₁₋₄alcoxi(C₁₋₄)alquilo, C₁₋₄haloalcoxi(C₁₋₄)alquilo o C₁₋₄haloalcoxi, con la condición de que al menos uno de R⁶, R⁷ y R⁸ no es hidrógeno;

35 R⁹, R¹⁰ y R¹¹ son cada uno, independientemente, hidrógeno, halo, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄haloalquilo o C₁₋₄alcoxi(C₁₋₄)alquilo; y

R¹² es hidrógeno, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆haloalquilo, C₁₋₄alcoxi(C₁₋₄)alquilo, C₁₋₄alquiltio(C₁₋₄)alquilo, C₁₋₄alcoxi o ari-
lo.

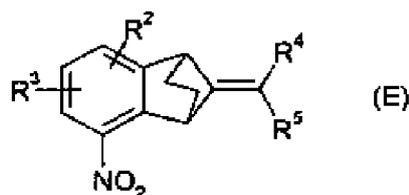
40 2. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, donde R⁴ y R⁵ son ambos fluoro.

45 3. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, donde Het es 2-C₁₋₄alquil-4-C₁₋₄haloalquiltiazol-5-ilo, 2-halopirid-3-ilo, 1-C₁₋₄alquil-4-C₁₋₄haloalquilpirrol-3-ilo, 1-C₁₋₄alquil-3-C₁₋₄haloalquilpirazol-4-ilo o 1-C₁₋₄alquil-3-C₁₋₄haloalquilpirazol-4-ilo; R¹, R² y R³ son todos hidrógeno; y R⁴ y R⁵ son ambos halo.

50 4. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 en donde Het es 2-metil-4-trifluorometiltiazol-5-ilo, 2-cloropirid-3-ilo, 1-metil-4-trifluorometilpirrol-3-ilo, 1-metil-3-trifluorometilpirazol-4-ilo o 1-metil-3-difluorometilpirazol-4-ilo; R¹, R² y R³ son todos hidrógeno; y R⁴ y R⁵ son ambos fluoro, ambos cloro o ambos bromo.

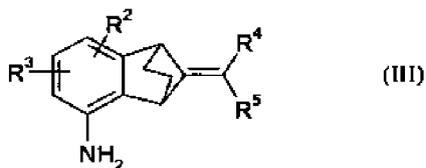
55 5. El compuesto (9-diclorometileno-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalen-5-il)-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico de acuerdo con la reivindicación 1.

60 6. Un compuesto de la fórmula (E):



en donde R² y R³ son cada uno, independientemente, hidrógeno, halo, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄haloalquilo o C₁₋₄haloalcoxi; y R⁴ y R⁵ son ambos fluoro, cloro, bromo, yodo o ciano.

7. Un compuesto de la fórmula (III):



10 en donde R^2 y R^3 son cada uno, independientemente, hidrógeno, halo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalquilo o C_{1-4} haloalcoxi; y R^4 y R^5 son ambos fluoro, cloro, bromo, yodo o ciano.

15 8. Una composición para control y protección contra microorganismos fitopatógenos, que comprende un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 y un vehículo inerte.

20 9. Un método de control o prevención de la infestación de plantas útiles por microorganismos fitopatógenos, en donde 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.

25

30

35

40

45

50

55

60

65