



MD 3864 B2 2009.03.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **3864** ⁽¹³⁾ **B2**
(51) Int. Cl.: *C07D 401/12* (2006.01)
A01N 43/56 (2006.01)
A01P 7/04 (2006.01)

(12) **BREVET DE INVENȚIE**

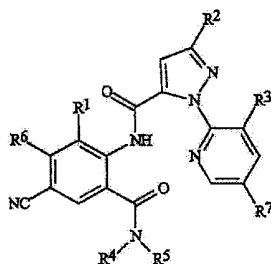
Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată în termen de 6 luni de la data publicării	
(21) Nr. depozit: a 2005 0219 (22) Data depozit: 2004.01.21 (31) Nr.: 60/443.256 (32) Data: 2003.01.28 (33) Țara: US (41) Data publicării cererii: 2005.11.30, BOPI nr. 11/2005	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2009.03.31, BOPI nr.3/2009 (85) 2005.08.01 (86) PCT/US2004/003568, 2004.01.12 (87) WO 2004/067528 A1, 2004.08.12
(71) Solicitant: E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY, US (72) Inventatori: HUGHES Kenneth Andrew, US; LAHM George Philip, US; SELBY Thomas Paul, US; STEVENSON Thomas Martin, US (73) Titular: E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY, US (74) Reprezentant: SOKOLOVA Sofia	

(54) **Compuși ai cianoantranilamidei, compoziții pe baza ei și procedeu de
combatare a dăunătorilor nevertebrați**

(57) **Rezumat:**

Invenția se referă la compuși ai cianoantranilamidei, compoziții pe baza ei și procedeu de combatere a dăunătorilor nevertebrați și poate fi utilizată în agricultură și în alte domenii.

Invenția se referă la un compus cu formula (I), sau la derivații săi sub formă de N-oxizi sau sărurile sale



in care:

R¹ reprezintă Me, Cl, Br sau F;

R² reprezintă F, Cl, Br sau C₁-C₄ haloalcoxi;
R³ reprezintă F, Cl sau Br;
R⁴ reprezintă H, C₁-C₄ alchil, C₃-C₄ alchenil, C₃-C₄ alchinil, C₃-C₅ cicloalchil, sau C₄-C₆ cicloalchilalchil, fiecare substituit opțional cu un substituent selectat din grupul constituit din halogen, CN, SMe, S(O)Me, S(O)₂Me și OMe;
R⁵ reprezintă H sau Me;
R⁶ reprezintă H, F sau Cl și
R⁷ reprezintă H, F sau Cl.

Invenția se referă de asemenea la compoziții pe baza cianoantranilamidei și la un procedeu de combatere a dăunătorilor nevertebrați, care conțin o cantitate biologic efectivă a unuia din compușii sus-menționați și cel puțin un component adițional selectat din grupul constituit dintr-o substanță tensioactivă, un diluant solid și unul lichid.

Revendicări: 7

MD 3864 F1 2009.03.31

MD 3864 F1 2009.03.31

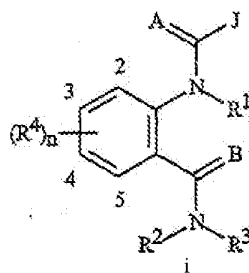
3

Descriere:

Invenția se referă la compuși ai cianoantranilamidei, compoziții pe baza ei și procedeu de combatere a dăunătorilor nevertebrați și poate fi utilizată în agricultură și în alte domenii.

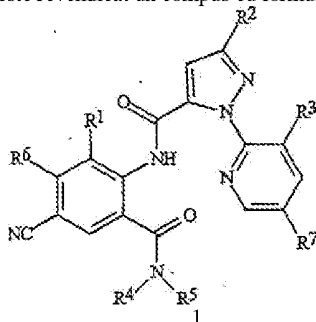
Combaterea pestelor nevertebrate este extrem de importantă pentru obținerea unei productivități înalte a culturilor. Paguba pricinuită de către pestele nevertebrate culturilor agricole depozitate și celor de pe câmp poate cauza o reducere considerabilă a productivității lor și acestea pot avea drept rezultat prețuri majorate pentru consumator. Combaterea pestelor nevertebrate este importantă de asemenea în silvicultură, pentru culturile de seră, plantele decorative, culturile pentru răsadit, produsele fibroase și alimentare depozitate, vitele cornute, în gospodărie, precum și pentru sănătatea publică și a animalelor. Multe produse sunt disponibile comercial pentru aceste scopuri, dar persistă necesitatea de noi compuși, mai efectivi, mai puțin costisitori, mai puțin toxici, ecologic puri sau care au diferite moduri de acțiune.

Sunt cunoscuți derivați ai acidului *N*-acilantranilic cu formula i în calitate de antropodicide



în care, *inter alia*, A și B reprezintă independent O sau S; J reprezintă un ciclu fenilic substituit opțional, un nucleu heteroaromatic din 5 sau 6 atomi, un sistem ciclic naftil sau un sistem aromatic al nucleului heterobibiclic fuzionat din 8, 9 sau 10 atomi; R¹ și R³ reprezintă independent H sau alchil C₁-C₆ substituit opțional; R² reprezintă H sau alchil C₁-C₆, fiecare R⁴ reprezintă independent H, alchil C₁-C₆, haloalchil C₁-C₆, halogen sau CN, iar n ia valorile de la 1 la 4 [1].

Esența invenției constă în aceea că este revendicat un compus cu formula 1, N-oxid sau o sare a acestuia,



în care:

- R¹ reprezintă Me, Cl, Br sau F;
 - R² reprezintă F, Cl, Br sau C₁-C₄ haloalcoxi;
 - R³ reprezintă F, Cl sau Br;
 - R⁴ reprezintă H, C₁-C₄ alchil, C₃-C₄ alchenil; C₃-C₄ alchinil, C₃-C₅ cicloalchil sau C₄-C₆ cicloalchilalchil, fiecare substituit opțional cu un substituent selectat din grupul constituit din halogen, CN, SMe, S(O)Me, S(O)₂Me și OMe;
 - R⁵ reprezintă H sau Me;
 - R⁶ reprezintă H, F sau Cl și
 - R⁷ reprezintă H, F sau Cl.
- Compus, în care:
- R¹ reprezintă Me sau Cl;
 - R² reprezintă Cl, Br, OCF₂H, OCF₃ sau OCH₂CF₃ și
 - R⁴ reprezintă H, Me, Et, *i*-Pr, *t*-Bu, CH₂CN, CH(Me)CH₂SMe sau C(Me)₂CH₂SMe.
- Compus, în care:
- R² reprezintă Cl, Br sau OCH₂CF₃;
 - R⁴ reprezintă H, Me, Et sau *i*-Pr și
 - R⁵ reprezintă H.
- Compus cu formula 1, selectat din grupul constituit din:

3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil)-N-[4-ciano-2-metil-6-[(metilamino)carbonil]fenil]-1H-pirazol-5-carboxamidă,
 3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil)-N-[4-ciano-2-metil-6-(aminocarbonil)fenil]-1H-pirazol-5-carboxamidă,
 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-N-[4-ciano-2-metil-6-[(metilamino)carbonil]fenil]-1H-pirazol-5-carboxamidă,
 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-N-[4-ciano-2-metil-6-(aminocarbonil)fenil]-1H-pirazol-5-carboxamidă,
 3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil)-N-[2-cloro-4-ciano-6-[(metilamino)carbonil]fenil]-1H-pirazol-5-carboxamidă,
 3-bromo-N-[2-cloro-4-ciano-6-[(1-metiletil)amino]carbonil]fenil]-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazol-5-
 carboxamidă,
 3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil)-N-[4-ciano-2-metil-6-[(1-metiletil)amino]carbonil]fenil]-1H-pirazol-5-
 carboxamidă,
 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-N-[4-ciano-2-metil-6-[(1-metiletil)amino]carbonil]fenil]-1H-pirazol-5-
 carboxamidă,
 1-(3-cloro-2-piridinil)-N-[4-ciano-2-[(dimetilamino)carbonil]-6-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-pirazol-
 5-carboxamidă,
 1-(3-cloro-2-piridinil)-N-[4-ciano-2-[(1,1-dimetiletil)amino]carbonil]-6-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-
 1H-pirazol-5-carboxamidă,
 3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil)-N-[4-ciano-2-[(ciclopropilamino)carbonil]-6-metilfenil]-1H-pirazol-5-
 carboxamidă, și
 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-N-[4-ciano-2-[(ciclopropilmetil)amino]carbonil]-6-metilfenil]-1H-pirazol-5-
 carboxamidă.

Compoziție pentru combaterea dăunătorilor nevertebrați care conține o cantitate biologic efectivă de compus și cel puțin un component adițional selectat din grupul constituit dintr-o substanță tensioactivă, un diluant solid și un diluant lichid.

Compoziție, sub formă de compoziție lichidă pentru umectarea solului.

Procedeu de combatere a dăunătorilor nevertebrați, care include contactul dăunătorilor cu o cantitate biologic efectivă de compoziție definită în revendicarea 5, care umectează solul.

În enumerările de mai sus, termenul „alchil”, utilizat fie singur, fie în cuvinte compuse, cum ar fi „alchilio” sau „haloalchil”, include alchil ramificat sau în catenă dreaptă, cum ar fi metil, etil, *n*-propil, *i*-propil, sau izomeri butilici diferiți. Termenul „halogen” fie singur, fie în cuvinte compuse, cum ar fi „haloalcoxi”, include fluor, clor, brom sau iod. Suplimentar, când este utilizat în cuvinte compuse, cum ar fi „haloalchil” sau „haloalcoxi”, alchilul sau alcoxi-ul menționat poate fi substituit complet sau parțial cu atomi ai halogenului care pot fi aceiași sau diferiți. Exemplele de „haloalchil” includ F_3C , $ClCH_2$, CF_3CH_2 și CF_3CCl_2 . Exemplele de „haloalcoxi” includ CF_3O , HCF_2O , CCl_3CH_2O , $HCF_2CH_2CH_2O$ și CF_3CH_2O .

Un specialist în domeniu va recunoaște că nu toate heterociclurile cu conținut de azot pot forma *N*-oxizi, deoarece azotul necesită un cuplu singuratic disponibil pentru oxidarea oxidului; un specialist în domeniu va recunoaște acele heterocicluri cu conținut de azot care pot forma *N*-oxizi. Un specialist în domeniu va recunoaște, de asemenea, că aminele terțiare pot forma *N*-oxizi. Metodele sintetice pentru prepararea *N*-oxizilor heterociclicilor și aminelor terțiare sunt foarte bine cunoscute unui specialist în domeniu, inclusiv oxidarea heterociclicilor și aminelor terțiare cu peroxi acizi, cum ar fi acidul *m*-cloroperbenzoic și peracetic (AMCPB), peroxidul de hidrogen, alchil hidroperoxidii, cum ar fi *t*-butil hidroperoxidul, perboratul de sodiu și dioxirane, cum ar fi dimetildioxiranul. Aceste metode pentru prepararea *N*-oxizilor au fost descrise pe larg și revizuite în literatură, vezi, de exemplu: T. L. Gilchrist în *Comprehensive Organic Synthesis*, vol. 7, pp. 748-750, S. V. Ley, Ed. Pergamon Press; M. Tisler și B. Stanovnik în *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, vol. 3, pp. 18-20, A. J. Boulton și A. McKillop, Ed. Pergamon Press; M. R. Grimmett și B. R. T. Keene în *Advances in Heterocyclic Chemistry*, vol. 43, pp. 149-161, A. R. Katritzky, Ed. Academic Press; M. Tisler și B. Stanovnik în *Advances in Heterocyclic Chemistry*, vol. 9, pp. 285-291, A. R. Katritzky și A. J. Boulton, Ed. Academic Press; și G. W. H. Cheeseman și E. S. G. Werstiuk în *Advances in Heterocyclic Chemistry*, vol. 22, pp. 390-392, A. R. Katritzky și A. J. Boulton, Ed. Academic Press.

Compușii conform prezentei invenții pot exista ca unul sau mai mulți stereoisomeri. Diverși stereoisomeri includ enantiomeri, diastereomeri, atropizo-meri și izomeri geometrice. Un specialist în domeniu va recunoaște că un stereoisomer poate fi mai activ și/sau poate manifesta efecte benefice când este îmbogățit față de alt (alți) stereoisomer(i) sau când este separat de la alt (alți) stereoisomer(i). Suplimentar, o persoană în domeniu știe cum să separe, să îmbogățească și/sau să prepare selectiv stereoisomerii menționați. Corespunzător, prezenta invenție conține compuși selectați din formula 1, *N*-oxizi și săruri ale acestora. Compușii invenției pot fi prezenți ca un amestec de stereoisomeri, stereoisomeri individuali, sau ca o formă optic activă.

Sărurile compușilor conform invenției includ săruri de aditie cu acizi organici sau anorganici, cum ar fi acizii hidrobromic, hidroclic, nitric, fosforic, sulfuric, acetic, butiric, fumaric, lactic, maleic, malonic, oxalic, propionic, salicilic, tartric, 4-toluensulfonic sau valeric. În compozițiile și metodele prezentei invenții, sărurile compușilor invenției sunt favorabile de preferință pentru utilizările agronomice și neagronomice descrise aici.

Importanți sunt compușii cu formula 1, în care:

R^4 reprezintă H sau alchil C_1 - C_4 substituit opțional cu un substituent selectat din grupul constituit din CN, SMe și OMe;

R^5 reprezintă H sau Me;

R⁶ reprezintă H și

R⁷ reprezintă H.

Compușii preferabili din cauza costului, ușurinței sintezei și/sau eficienței biologice sunt:

Preferabili 1. Compușii cu formula 1, în care

R¹ reprezintă Me sau Cl;

R² reprezintă Cl, Br, CF₃, OCF₂H, OCF₃ sau OCH₂CF₃ și

R⁴ reprezintă H, Me, Et, *i*-Pr, *t*-Bu, CH₂CN, CH(Me)CH₂SMe sau C(Me)₂SMe.

Preferabili 2. Compușii cu formula 1, în care

R² reprezintă Cl, Br, CF₃, sau OCH₂CF₃;

R⁴ reprezintă H, Me, Et sau *i*-Pr și

R⁵ reprezintă H.

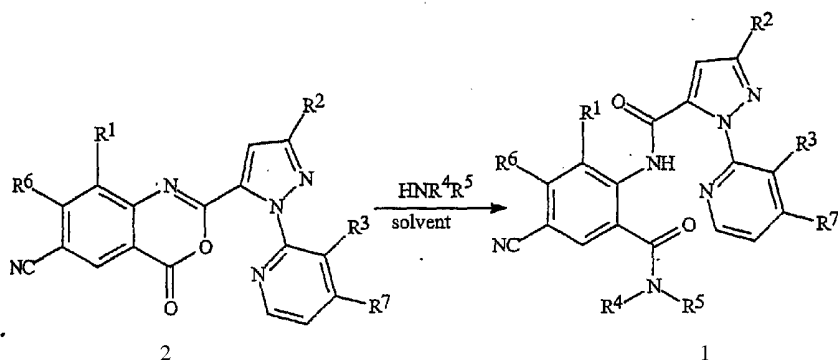
Importanți sunt compușii din Preferabili 1 și Preferabili 2, în care R⁶ reprezintă H; și R⁷ reprezintă H.

Compozițiile preferabile ale prezentei invenții sunt acelea care conțin compușii preferabili menționați mai sus. Metodele de utilizare preferabile sunt acelea care includ compușii preferabili menționați mai sus.

Compușii cu formula 1 pot fi preparați prin una sau mai multe din următoarele metode și variații, așa cum sunt descrise în schemele 1-20. Definițiile R¹, R², R³, R⁴ și R⁵ în compușii cu formulele 1-24 de mai jos sunt așa cum sunt date în esența invenției, dacă aceasta nu prevede altfel.

Compușii cu formula 1 pot fi preparați prin reacția benzoxazinonelor cu formula 2 cu o amină cu formula HNR⁴R⁵, așa cum este indicat în schema 1. Această reacție poate decurge fără solvenți sau într-o varietate de solvenți convenabili care includ tetrahidrofuran, dietileter, dioxan, toluen, diclormetan sau cloroform cu temperaturi optime oscilând între temperatura camerei și temperatura de reflux a solventului. Reacția generală a benzoxazinonelor cu aminele pentru producerea antranilamidelor este bine documentată în literatura chimică. Pentru o revizuire a chimiei benzoxazinonelor vezi Jakobsen et. al., *Biorganic and Medicinal Chemistry* 2000, 8, 2095-2103 și referințele citate acolo. Vezi de asemenea G. M. Coppola, J. *Heterocyclic Chemistry* 1999, 36, 563-588.

Schema 1

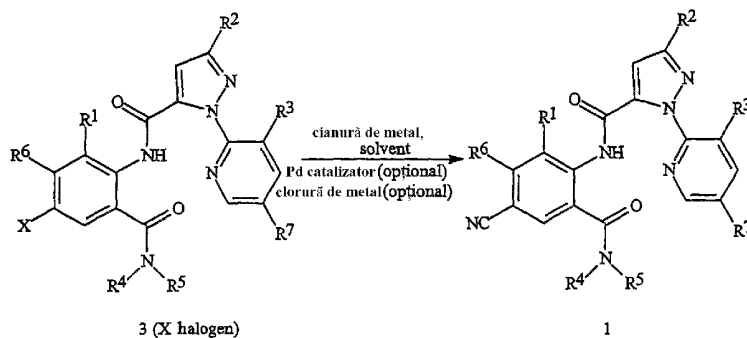


Compușii cu formula 1 pot fi preparați de asemenea din diamidele haloan-tranilice cu formula 3 (în care X reprezintă halogen, de preferință, iod sau formula 3 cu o cianură de metal (de exemplu cianură de cupru, cianură de zinc sau cianură de potasiu), opțional cu sau fără un catalizator de paladiu [de exemplu tetrakis(trifenilfosfină)paladiu(0) sau disclorobis(trifenilfosfină)paladiu(II)] și opțional cu sau fără o halidă de metal (iodură de cupru, iodură de zinc sau iodură de potasiu) într-un solvent convenabil, cum ar fi acetonitrilul, *N,N*-dimetilformamida sau *N*-metilpirolidinona, opțional la temperaturile care oscilează de la temperatura camerei la temperatura de reflux a solventului, oferă compuși cu formula 1. Solventul convenabil poate fi de asemenea tetrahidrofuranul sau dioxanul când catalizatorul de paladiu este utilizat în reacția de cuplare.

Schema 2

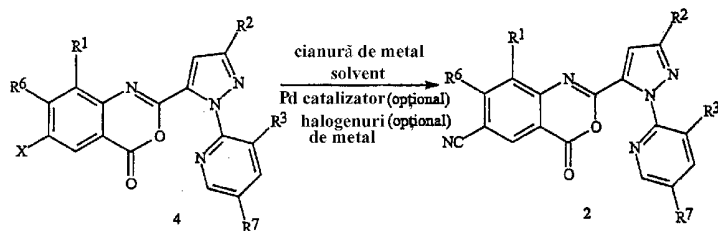
MD 3864 F1 2009.03.31

6



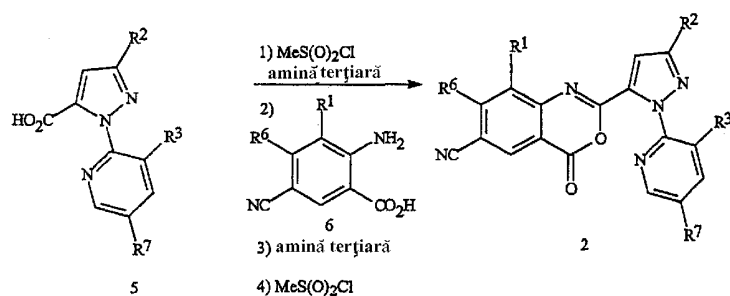
Cianobenzoxazinonele cu formula 2 pot fi preparate prin metoda indicată în schema 3. Reacția unei halobenzoxazinone cu formula 4 (în care X reprezintă halogen, de preferință iod sau brom) cu o cianură de metal utilizând o metodă de cuplare similară, așa cum este descris mai sus pentru schema 2 (opțional cu sau fără un catalizator de paladiu și opțional cu sau fără prezența unei halogenuri de metal), oferă un compus cu formula 2.

Schema 3



Cianobenzoxazinonele cu formula 2 de asemenea pot fi preparate prin metoda descrisă detaliat în schema 4 prin cuplarea unui acid pirazolcarboxilic cu formula 5 cu un acid cianoantranilic cu formula 6. Această reacție include adăugarea suc-cesivă a clorurii metansulfonice în prezența unei amine terțiare, cum ar fi trietilamina sau piridina la un acid pirazolcarboxilic cu formula 5, urmată de adăugarea acidului cianoantranilic cu formula 6, urmată de adăugarea secundară a aminei terțiare și clorurii metansulfonice.

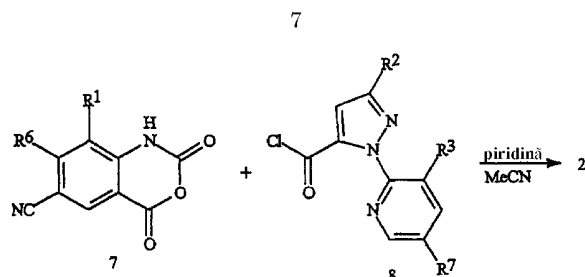
Schema 4



Schema 5 descrie o altă metodă pentru prepararea benzoxazinonelor cu formula 2 care include cuplarea unei anhidride isatoice cu formula 7 cu o clorură a acidului pirazolic cu formula 8. Solvenții, cum ar fi piridina sau piridina/acetonitrilul, corespund pentru această reacție. Clorurile acide cu formula 8 sunt disponibile din acizii convenabili cu formula 5 prin metodele cunoscute, cum ar fi clorurarea cu clorură de tionil sau clorură de oxalil.

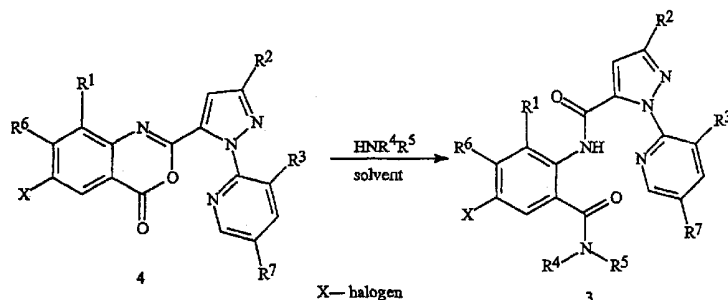
Schema 5

MD 3864 F1 2009.03.31



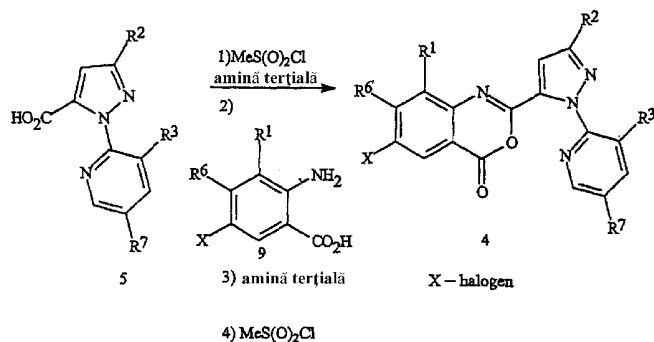
După cum este arătat în schema 6, diamidele haloantranilice cu formula 3 pot fi preparate prin reacția benzoxazinonelor cu formula 4, în care X reprezintă halogen, cu o amină cu formula HNR^4R^5 utilizând o metodă similară, așa cum este descris mai sus pentru schema 1. Condițiile pentru această reacție sunt similare celor specificate în schema 1.

Schema 6



După cum este arătat în schema 7, halobenzoxazinonele cu formula 4 (în care X reprezintă halogen) pot fi preparate prin cuplarea directă a unui acid piridilpirazol carboxilic cu formula 5 cu un acid haloantranilic cu formula 9 (în care X reprezintă halogen) printr-o metodă similară, așa cum este descris mai sus pentru schema 4. Această reacție include adăugarea succesivă a clorurii metansulfonice în prezența unei amine terțiare, cum ar fi trietilamina sau piridina, la un acid pirazolcarboxilic cu formula 5, urmată de adăugarea unui acid haloantranilic cu formula 9, urmată de adăugarea secundară a aminei terțiare și clorurii metansulfonice. Această metodă oferă în general randamente bune ale benzoxazinonei.

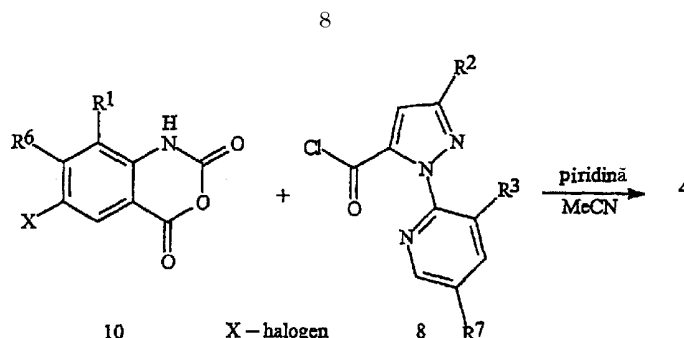
Schema 7



După cum este arătat în schema 8, o halobenzoxazinonă cu formula 4 poate fi preparată de asemenea prin cuplarea unei anhidride isatoice cu formula 10 (în care X reprezintă halogen) cu o clorură a acidului pirazolic cu formula 8 printr-o metodă similară, așa cum a fost descris mai sus pentru schema 5.

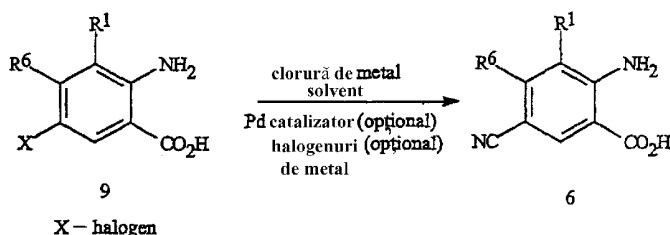
Schema 8

MD 3864 F1 2009.03.31



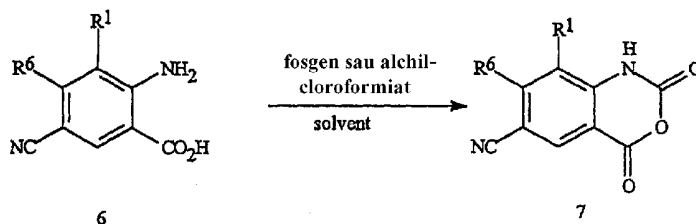
Acizii cianoantranilici cu formula 6 pot fi preparați din acizii haloantranilici cu formula 9, așa cum este indicat în schema 9. Reacția unui acid haloantranilic cu formula 9 (în care X reprezintă halogen) cu o cianură de metal utilizând aceeași procedură de cuplare descrisă mai sus pentru schema 2 (opțional cu sau fără prezența unei halogenuri de metal) oferă un compus cu formula 6.

Schema 9



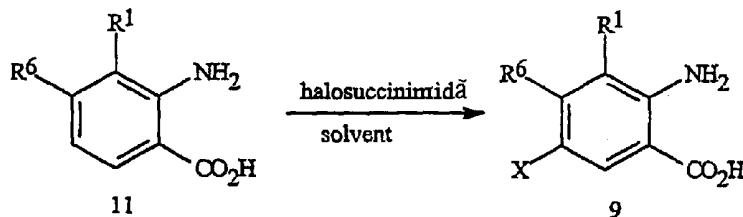
După cum este ilustrat în schema 10, anhidridele cianoisatoice cu formula 7 pot fi preparate din acizii cianoantranilici cu formula 6 prin reacția cu fosgen (sau un fosgen echivalent, cum ar fi trifosgenul) sau un alchilcloroformiat (de ex. metilcloro-formiat) într-un solvent corespunzător, cum ar fi toluenul sau tetrahidrofuranul.

Schema 10



După cum este arătat în schema 11, acizii haloantranilici cu formula 9 pot fi preparați prin halogenarea directă a unui acid antranilic nesubstituit cu formula 11 cu *N*-clorosuccinimidă (NCS), *N*-bromosuccinimidă (NBS) sau *N*-iodosuccinimidă (NIS), respectiv, în solvenți, cum ar fi *N,N*-dimetilformamida (DMF), pentru a produce acidul halogenat corespunzător cu formula 9.

Schema 11

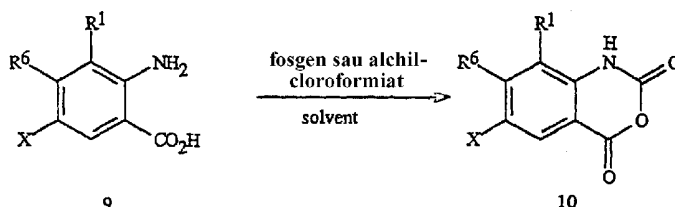


După cum este ilustrat în schema 12, anhidridele haloisatoice cu formula 10 pot fi preparate din acizii haloantranilici cu formula 9 prin reacția cu fosgen (sau un fosgen echivalent, cum ar fi trifosgenul) sau un alchilcloroformiat, de ex. metil-cloroformiat, într-un solvent convenabil, cum ar fi toluenul sau tetrahidrofuranul.

Schema 12

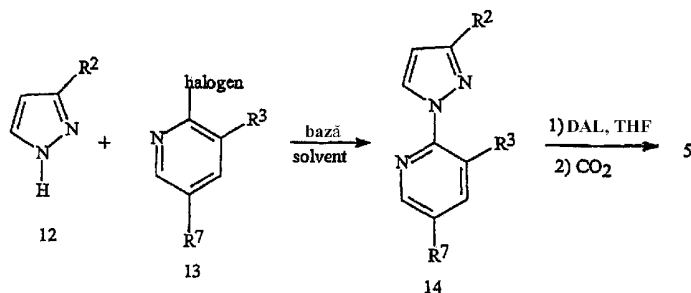
MD 3864 F1 2009.03.31

9



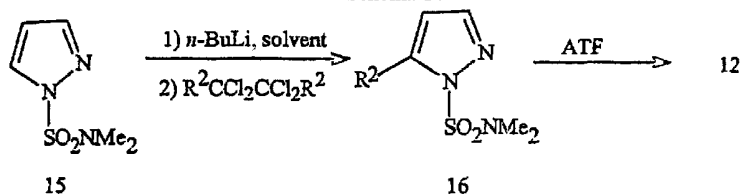
Acizii piridilpirazol carboxilici cu formula 5 pot fi preparați prin metoda descrisă în schema 13. Reacția pirazolului 12 cu 2-halopiridina cu formula 13 în prezența unei baze corespunzătoare, cum ar fi carbonatul de potasiu, într-un solvent, cum ar fi *N,N*-dimetilformamida sau acetonitrilul, oferă randamente bune ale 1-piridilpirazolului 14 cu specificitate bună pentru regiochimia dezirabilă. Metalizarea 14 cu diizopropilamidă de litiu (DAL) urmată de stingerea sării de litiu cu dioxid de carbon oferă acidul pirazolcarboxilic cu formula 5.

Schema 13



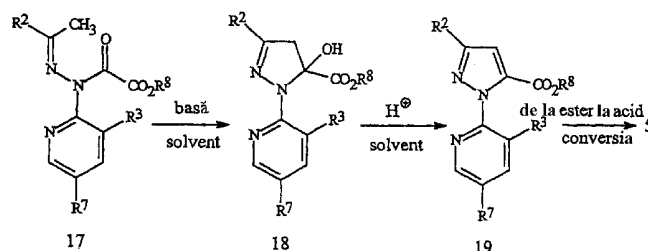
Pirazolii 12, în care R^2 reprezintă CF_3 , Cl sau Br sunt compuși cunoscuți. Pirazolul 12, în care R^2 reprezintă CF_3 , poate fi preparat prin procedurile descrise în literatură (*J. Fluorine Chem.* 1999, 53(1), 61-70). Pirazolii 12, în care R^2 reprezintă Cl sau Br, de asemenea pot fi preparați prin procedurile descrise în literatură (H. Reimlinger și A. Van Overstraeten, *Chem. Ber.* 1966, 99(10), 3350-7). O metodă alternativă utilă pentru prepararea pirazolilor 12, în care R^2 reprezintă Cl sau Br, este descrisă în schema 14. Metalizarea sulfamoil pirazolului 15 cu *n*-butillitiu urmată de halogenarea directă a anionului fie cu hexaocloretan (pentru R^2 fiind Cl), fie cu 1,2-dibromotetraocloretan (pentru R^2 fiind Br) oferă derivați halogenați 16 (în care R^2 reprezintă Cl sau Br). Înlăturarea grupului sulfamoilic cu acid trifluoracetic (ATF) la temperatura camerei se produce fără solvenți și într-un randament bun pentru a obține pirazolii 12, în care R^2 reprezintă, respectiv, Cl sau Br.

Schema 14



Ca o alternativă la metoda ilustrată în schema 13, acizii pirazolcarboxilici cu formula 5, în care R^2 reprezintă CF_3 , de asemenea pot fi preparați prin metoda descrisă în schema 15. Reacția unui compus cu formula 17 (în care R^8 reprezintă alchil $\text{C}_1\text{-C}_4$) cu o bază corespunzătoare într-un solvent organic corespunzător oferă produsul ciclizat cu formula 18 după neutralizarea cu un acid, cum ar fi acidul acetic.

Schema 15

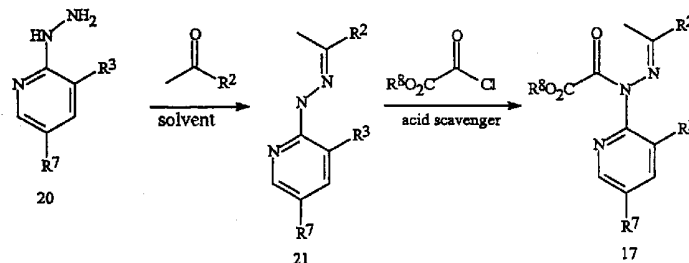


Baza corespunzătoare poate fi, de exemplu, dar nu limitată la, hidrura de sodiu, t-butoxidul de potasiu, dimsil sodiu ($\text{CH}_3\text{S}(\text{O})\text{CH}_2\text{-Na}^+$), hidroxizii sau carbonații de metal alcalin (cum ar fi litiu, sodiu sau potasiu), hidroxizii sau fluorurile de tetraalchilamoniu (cum ar fi metil, etil sau butil), sau 2-*terf*-butylimino-2-dietilamino-1,3-dimetil-perhidro-1,3,2-diazafosfonina. Solventul organic convenabil poate fi, de exemplu, dar nu limitat la, acetină, acetonitril, tetrahidrofuran, diclormetan, dimetilsulfoxid, sau *N,N*-dimetilformamidă. Reacția de ciclizare este realizată, de obicei, într-o limită de temperatură de la aproximativ 0 la 120°C. Efectele solventului, bazei, temperaturii și timpului de adăugare sunt toate interdependente, iar alegerea condițiilor reacției este importantă pentru minimizarea formării produselor secundare. O bază preferabilă este fluorura de tetra-butilamoniu.

Deshidratarea compusului cu formula 18 pentru obținerea compusului cu formula 19, urmată de hidroliza grupării esterice carboxilic la acidul carboxilic în acid carboxilic, oferă compusul cu formula 5. Deshidratarea este realizată prin tratarea cu o cantitate catalitică a unui acid convenabil. Acest acid catalitic poate fi, de exemplu, dar nu limitat la, acidul sulfuric. Reacția se conduce, de obicei, utilizând un solvent organic. După cum o persoană de specialitate în domeniu va înțelege, reacțiile de deshidratare pot fi conduse într-o varietate largă de solvenți, de exemplu acidul acetic, într-o limită de temperatură în general între aproximativ 0 și 200°C, mai preferabil între aproximativ 0 și 100°C. Esterii carboxilici cu formula 19 pot fi convertiți în acizi carboxilici cu formula 5 prin numeroase metode care includ descompunerea nucleofilică în condiții anhidre sau metode hidrolitice care includ utilizarea bazelor sau acizilor eterici (vezi T. W. Greene și P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, ed. a 2-a, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991, 224-269 pentru o revizuire a metodelor). Pentru schema 15 sunt preferabile metodele hidrolitice catalizate cu bază. Bazele convenabile includ hidroxizi de metal alcalin (cum ar fi litiu, sodiu sau potasiu). De exemplu, esterul poate fi dizolvat într-un amestec de apă și un alcool, cum ar fi etanolul. La tratarea cu hidroxid de sodiu sau hidroxid de potasiu, esterul este saponificat pentru a obține sarea de sodiu sau potasiu a acidului carboxilic. Acidificarea cu un acid puternic, cum ar fi acidul hidroclic sau acidul sulfuric, generează acidul carboxilic cu formula 5.

Compușii cu formula 17, în care R^2 reprezintă CF_3 , pot fi preparați prin metoda descrisă în schema 16. Tratarea unui compus al hidrazinei cu formula 20 cu o cetonă cu formula CH_3COR^2 într-un solvent, cum ar fi apa, metanolul sau acidul acetic, produce hidrazona cu formula 21.

Schema 16



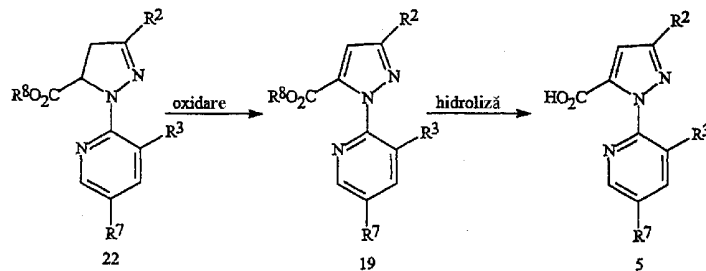
în care R^2 reprezintă CF_3 și R^8 reprezintă alchil $\text{C}_1\text{-C}_4$.

Un specialist în domeniu va recunoaște că această reacție poate necesita cataliza printr-un acid opțional și poate necesita de asemenea temperaturi elevate în funcție de structura de substituție moleculară a hidrazoniei cu formula 21. Reacția hidrazoniei cu formula 21 cu un alchilclorooxalat într-un solvent organic convenabil, cum ar fi, de exemplu, dar nu limitat la, diclormetan sau tetrahidrofuran în prezența unui neutralizator de acizi, cum ar fi trietilamina, generează compusul cu formula 17. Reacția se conduce, de obicei, la o temperatură între aproximativ 0 și 100°C. Compușii hidrazinei cu formula 20 pot fi preparați prin metodele standard, cum ar fi prin reacția halopiridinei corespunzătoare cu formula 13 cu hidrazina.

Ca o alternativă la metoda ilustrată în schema 13, acizii pirazolcarboxilici cu formula 5, în care R^2 reprezintă Cl sau Br, pot fi preparați de asemenea prin metoda descrisă în schema 17. Oxidarea compusului cu formula 22,

opțional în prezența acidului, oferă compusul cu formula 19, în care R^2 reprezintă Cl sau Br. Hidroliza funcției esterului carboxilic în acidul carboxilic generează compusul cu formula 5.

Schema 17

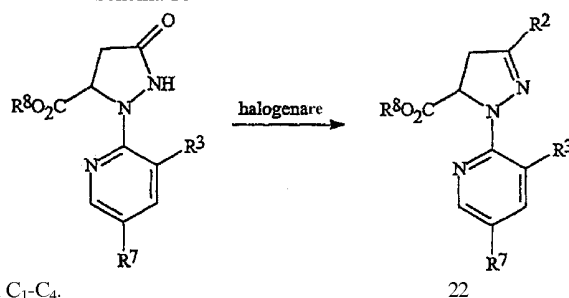


5 in care R^8 reprezintă alchil C_1-C_4 .

Agentul de oxidare pentru convertirea unui compus cu formula 22 într-un compus cu formula 19 poate fi peroxidul de hidrogen, peroxizii organici, persulfatul de potasiu, persulfatul de sodiu, persulfatul de amoniu, monopersulfatul de potasiu (de exemplu Oxoni®) sau permanganatul de potasiu. Pentru a obține conversia completă, cel puțin un echivalent al agentului de oxidare contra unui compus cu formula 22 trebuie să fie utilizat, de preferință, între unul sau doi echivalenți. Această oxidare este efectuată tipic în prezența unui solvent. Solventul poate fi un eter, cum ar fi tetrahidrofuranul, *p*-dioxanul și alții asemenea, un ester organic, cum ar fi etilacetatul, dimetilcarbonatul și alții asemenea, sau un solvent organic aprotic polar, cum ar fi *N,N*-dimetilformamida, acetonitrilul și alții asemenea. Acizii convenabili pentru utilizare în faza de oxidare includ acizi anorganici, cum ar fi acidul sulfuric, acidul fosforic și alții asemenea, și acizi organici, cum ar fi acidul acetic, acidul benzoic și alții asemenea. De la unul la cinci echivalenți de acizi pot fi utilizați. Oxidantul preferabil este persulfatul de potasiu, iar oxidarea acidului sulfuric este efectuată de preferință în prezența acidului sulfuric. Reacția poate fi condusă prin amestecarea compusului cu formula 22 în solventul și, dacă este folosit, acidul dorit. Oxidantul poate fi apoi adăugat la un procent convenabil. Temperatura reacției variază tipic, cât de jos posibil, de la aproximativ 0° până la punctul de fierbere a solventului pentru a obține o durată a reacției rezonabilă pentru terminarea reacției. Metodele corespunzătoare pentru convertirea esterului cu formula 19 în acidul carboxilic cu formula 5 sunt descrise deja pentru schema 15.

Compușii cu formula 22, în care R^2 reprezintă halogen și R^8 reprezintă alchil C_2-C_4 , pot fi preparați din compușii corespunzători cu formula 23, așa cum este arătat în schema 18.

Schema 18



25 in care R^8 reprezintă alchil C_1-C_4 .

Tratarea unui compus cu formula 23 cu un reactiv de halogenare, de obicei în prezența unui solvent, oferă halocompusul corespunzător cu formula 22. Reactivii de halogenare care pot fi utilizați includ oxihalogenuri fosforice, trihalogenuri fosforice, pentahalogenuri fosforice, clorură de tionil, dihalotrihalchilfosforane, dihalodifenilfosforane, clorură de oxalil și fosgen. Preferabile sunt oxihalogenurile fosforice. Pentru a obține conversia completă, cel puțin 0,33 echivalenți ai oxihalogenurii fosforice contra compusului cu formula 23 trebuie să fie utilizați de preferință între aproximativ 0,33 și 1,2 echivalenți. Pentru a obține conversia completă, cel puțin 0,20 echivalenți ai pentahalogenurii fosforice contra compusului cu formula 23 trebuie să fie utilizați, de preferință, între aproximativ 0,20 și 1,0 echivalenți. Solvenții tipici pentru această halogenare includ alcane halogenate, cum ar fi diclorometanul, cloroformul, clorbutanul și altele asemenea, solvenți aromatici, cum ar fi benzenul, xilenul, clorbenzenul și alții asemenea, eteri, cum ar fi tetrahidrofuranul, *p*-dioxanul, eterul dietilic și alții asemenea, și solvenți aprotici polari, cum ar fi acetonitrilul, *N,N*-dimetilformamida și alții asemenea. Opțional, poate fi adăugată o bază organică, cum ar fi trietilamina, piridina, *N,N*-dimetilalanina sau altele asemenea. Adăugarea unui catalizator, cum ar fi *N,N*-dimetilformamida, de asemenea este o opțiune. Preferabil este procedeul în care solventul este acetonitril și lipsește o bază. Tipic, nicio bază și niciun catalizator nu este necesar când se utilizează solventul acetonitril. Procedeul preferabil se realizează prin amestecarea compusului cu formula 23 în acetonitril. Reactivul

de halogenare se adaugă apoi într-un timp convenabil, iar amestecul se menține apoi la temperatura dorită până la terminarea reacției. Temperatura reacției variază tipic între 20°C și punctul de fierbere a acetonitrilului, iar durata reacției este tipic mai mică de 2 ore. Masa reacției se neutralizează apoi cu o bază anorganică, cum ar fi bicarbonatul de sodiu, hidroxilul de sodiu și altele asemenea, sau o bază organică, cum ar fi acetatul de sodiu.

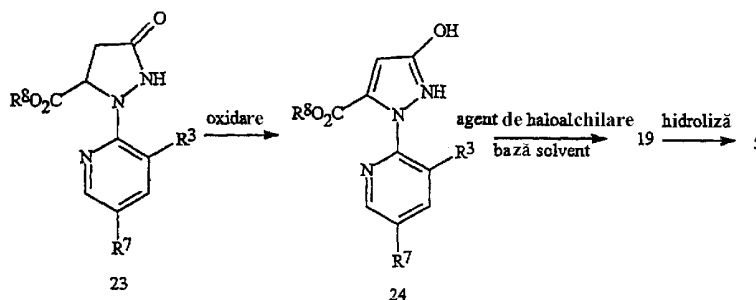
Produsul dorit cu formula 22 poate fi izolat prin metodele cunoscute persoanelor de specialitate în domeniu, inclusiv prin cristalizare, extragere și distilare.

Alternativ, compușii cu formula 22, în care R² reprezintă Br sau Cl, pot fi preparați prin tratarea compușilor corespunzători cu formula 22, în care R² reprezintă un halogen diferit (de exemplu, Cl pentru obținerea formulei 22, în care R² reprezintă Br) sau un grup de sulfonați, cum ar fi *p*-toluensulfonatul, benzen-sulfonatul și metansulfonatul, respectiv, cu bromură de hidrogen sau clorură de hidrogen. Prin această metodă halogenul R² sau substituentul sulfonatului în compusul cu formula 22 este înlocuit cu Br sau Cl de la bromura de hidrogen sau clorura de hidrogen, respectiv. Reacția se conduce într-un solvent convenabil, cum ar fi dibrommetanul, diclorometanul, acidul acetic, etilacetatul sau acetonitrilul. Reacția poate de curge la sau aproape de presiunea atmosferică sau mai sus de presiunea atmosferică într-un recipient de presiune. Reactivul de halogenare poate fi adăugat sub forma unui gaz la amestecul reactant care conține solventul și compusul cu formula 2. Când R² în compusul inițial cu formula 22 reprezintă un halogen, cum ar fi Cl, reacția se conduce, de preferință, în așa mod încât pulve-rizatorul sau alt mijloc potrivit să înlăture halogenura de hidrogen generată din reacție. Alternativ, reactivul de halogenare poate fi dizolvat mai întâi într-un solvent inert în care el este foarte solubil (cum ar fi acidul acetic) până la intrarea în contact cu compusul cu formula 23 fie fără solvenți, fie în soluție. Reacția poate decurge între aproximativ 0 și 100°C, cel mai convenabil aproape de temperatura mediului ambiant (de exemplu, aproximativ de la 10 la 40°C), și mai preferabil între aproximativ 20 și 30°C. Adăugarea unui catalizator acid Lewis (cum ar fi tribromura de aluminiu pentru prepararea formulei 22, în care R² reprezintă Br) poate facilita reacția. Produsul cu formula 22 se izolează prin metodele obișnuite cunoscute persoanelor de specialitate în domeniu, inclusiv prin extragere, distilare și cristalizare.

Compușii inițiali cu formula 22, în care R² reprezintă un grup de sulfonați, pot fi preparați din compușii corespunzători cu formula 23 prin metodele standard, cum ar fi tratarea cu o clorură de sulfonil (de exemplu, clorura de *p*-toluensulfonil) și o bază, cum ar fi o amină terțiară (de ex., trietilamina) într-un solvent corespunzător, cum ar fi diclorometanul.

Ca o alternativă la metoda ilustrată în schema 13, acizii pirazolcarboxilici cu formula 5, în care R² reprezintă haloalcoxi, pot fi preparați de asemenea prin metoda descrisă în schema 19. Un compus cu formula 23 este oxidat într-un compus cu formula 24. Condițiile reacției pentru această oxidare sunt cele descrise pentru conversia compusului cu formula 22 în compusul cu formula 19 în schema 17.

Schema 19



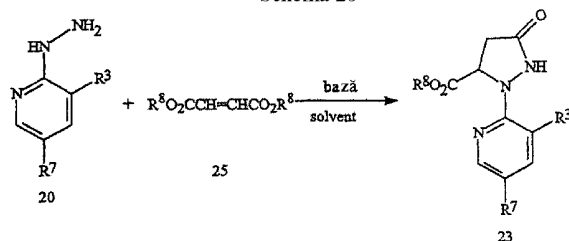
in care R² reprezintă haloalcoxi și R⁸ reprezintă alchil C₁-C₄.

Intermediarul cu formula 24 este apoi alchilat pentru a forma un compus cu formula 19 (în care R² reprezintă haloalcoxi) prin reacție cu un agent de halo-alchilare corespunzător, cum ar fi un sulfonat sau o halogenură de haloalchil.

Reacția se conduce în prezența a cel puțin unui echivalent al unei baze. Bazele convenabile includ bazele anorganice, cum ar fi hidrurile, hidroxizii și carbonații de metal alcalin (cum ar fi litiu, sodiu sau potasiu) sau bazele organice, cum ar fi trietilamina, diizopropiletilamina și 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ena. Reacția se conduce în general într-un solvent care poate conține alcooli, cum ar fi metanolul și etanolul, alcați halogenați, cum ar fi diclorometanul, solvenți aromatici, cum ar fi benzenul, toluenul și clorbenzenul, eteri, cum ar fi tetrahidrofuranul, și solvenți aprotici polari, cum ar fi acetonitrilul, *N,N*-dimetilformamida și alții asemenea. Alcoolii și solvenții aprotici polari sunt preferabili pentru utilizarea cu bazele anorganice. Carbonatul de potasiu în calitate de bază și *N,N*-dimetilformamida sau acetonitrilul în calitate de solvent se preferă mai mult. Reacția este condusă în general între 0 și 150°C, cel mai tipic între temperatura mediului ambiant și 100°C. Esterul cu formula 24 poate fi convertit apoi în acid carboxilic cu formula 5 prin metodele descrise deja pentru conversia unui compus cu formula 19 într-un compus cu formula 5 în schema 15.

Compușii cu formula 23 pot fi preparați din compușii cu formula 20, așa cum este descris în schema 20. În această metodă, un compus al hidrazinei cu formula 20 poate intra în reacție cu un compus cu formula 25 (un ester fumaric sau ester maleic sau un amestec al acestora poate fi utilizat) în prezența unei baze sau a unui solvent.

Schema 20



in care R⁸ reprezintă alchil C₁-C₄.

Baza utilizată în schema 20 reprezintă o sare de metal alcoxid, cum ar fi metoxidul de sodiu, metoxidul de potasiu, etoxidul de sodiu, etoxidul de potasiu, *tert*-butoxidul de potasiu, *tert*-butoxidul de litiu și alții asemenea. Pot fi utilizați solvenții organici aprotici polari și cei protici polari, cum ar fi alcoolii, acetonitrilul, tetrahidrofurul, *N,N*-dimetilformamida, dimetilsulfoxidul și alții asemenea. Solvenții preferabili sunt alcoolii, cum ar fi metanolul și etanolul. Se preferă, în special, ca alcoolul să fie similar celui care formează esterul maleic sau fumaric și baza alcoxidului. Reacția se conduce tipic prin amestecarea compusului cu formula 20 și a bazei în solvent. Amestecul poate fi încălzit sau răcit la o temperatură dorită și compusul cu formula 25 poate fi adăugat după o perioadă de timp. Tipic, temperaturile reacției variază între 0°C și punctul de fierbere a solventului utilizat. Reacția poate fi condusă la o presiune mai mare decât presiunea atmosferică pentru mărirea punctului de fierbere a solventului. Temperaturile între aproximativ 30 și 90°C sunt în general preferabile. Reacția poate fi apoi acidificată prin adăugarea unui acid organic, cum ar fi acidul acetic și alții asemenea, sau unui acid anorganic, cum ar fi acidul hidrocloric, acidul sulfuric și alții asemenea. Produsul dorit cu formula 23 poate fi izolat prin metodele cunoscute persoanelor de specialitate în domeniu, cum ar fi cristalizarea, extragerea sau distilarea.

S-a recunoscut că anumiți reactivi și condițiile reacției descrise mai sus pentru prepararea compușilor cu formula 1 pot să nu fie compatibile cu anumite grupări funcționale prezente în intermediari. În aceste cazuri, incorporarea secvențelor de protecție/deprotecție sau a interconversiilor grupului funcțional în sinteză va ajuta la obținerea produselor dorite. Utilizarea și alegerea grupurilor de protecție vor fi evidente pentru o persoană de specialitate în domeniu în sinteza chimică (vezi, de exemplu, T. W. Greene și P. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, ed. a 2-a; Wiley, New York, 1991). O persoană de specialitate în domeniu va recunoaște că, în unele cazuri, după introducerea unui reactiv dat, așa cum este descris în fiecare schemă individuală, poate fi necesară efectuarea stadiilor sintetice reglate suplimentare, nedescrise detaliat, pentru a completa sinteza compușilor cu formula 1. O persoană de specialitate în domeniu va recunoaște, de asemenea, că poate fi necesară combinarea stadiilor ilustrate în schemele de mai sus într-o altă ordine decât cea sugerată de secvența particulară prezentată pentru prepararea compușilor cu formula 1.

Se consideră că o persoană de specialitate în domeniu, folosind descrierea, fără o elaborare suplimentară poate utiliza prezenta invenție în întregime. Exemplele ce urmează trebuie, prin urmare, să fie considerate ca ilustrative și nici într-un caz să nu limiteze descrierea. Stadiile în exemplele ce urmează ilustrează câte o procedură pentru fiecare stadiu într-o transformare sintetică generală, iar materialul de reper pentru fiecare stadiu nu neapărat trebuie să fie preparat printr-un procedeu de preparare particular, a cărui procedură este descrisă în alte exemple sau stadii. Raporturile sunt de masă, cu excepția amestecurilor solventului cromatografic sau în cazul în care este indicat altfel. Părțile și raporturile pentru amestecurile solventului cromatografic sunt volumetrice, dacă invenția nu prevede altfel. Spectrele ¹H RMN sunt raportate în ppm față de tetrametilsilan; s înseamnă singlet, d - dublet, t - triplet, q - cvartet, m - multiplet, dd - dubletul dubleților, dt - dubletul tripleților, iar br s - singlet larg.

EXEMPLUL 1

Prepararea a 1-(3-cloro-2-piridinil)-*N*-[4-ciano-2-metil-6-(aminocarbonil)fenil]-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxamidei

Stadiul A: Prepararea acidului 2-amino-3-metil-5-iodobenzoic

La o soluție de acid 2-amino-3-metilbenzoic (Aldrich, 5 g, 33 mmol) în *N,N*-dimetilformamidă (30 mL) s-a adăugat *N*-iodosuccinimidă (7,8 g, 34,7 mmol), iar amestecul reactant a fost incubat peste noapte într-o baie gresată la 75°C.

După răcire, amestecul reactant a fost turnat încet în apă cu gheață (100 mL) pentru precipitare. Substanța solidă obținută de culoare cenușiu-deschisă a fost filtrată și spălată de patru ori cu apă și apoi amplasată peste noapte într-un cuptor cu vid la 70°C pentru uscare. Intermediarul dorit a fost izolat ca o substanță solidă cenușiu-deschisă (8,8 g).

¹H RMN (DMSO-*d*₆): δ 7,86 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 2,08 (s, 3H).

Stadiul B: Prepararea a 3-cloro-2-[3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]piridinei

La un amestec de 2,3-dicloropiridină (99,0 g, 0,67 mol) și 3-(trifluorometil)-pirazol (83 g, 0,61 mol) în *N,N*-dimetilformamidă uscată (300 mL) s-a adăugat carbonat de potasiu (166,0 g, 1,2 mol) și reacția a fost încălzită apoi la temperatura de 110...125°C timp de 48 ore. Reacția a fost răcită la temperatura de 100°C și filtrată printr-un mijloc de filtrare diatomică Celite® pentru a înlătura substanțele solide. *N,N*-dimetilformamida și surplusul de dicloropiridină au fost înlăturate prin distilare la presiune redusă. Distilarea produsului sub presiune redusă (p.t. 139...141°C, 7 mm) a oferit 113,4 g de intermediar dorit ca un ulei galben-deschis.

¹H RMN (CDCl₃): δ 8,45 (d,1H), 8,15 (s,1H), 7,93 (d, 1H), 7,36 (t,1H), 6,78 (s,1H).

Stadiul C: Prepararea acidului 1-(3-cloro-2-piridinil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilic

La o soluție de 3-cloro-2-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]piridină (care este produsul pirazolului din stadiul B) (105,0 g, 425 mmol) în tetrahidrofuran uscat (700 mL) la -75°C s-a adăugat printr-o canulă o soluție de diizopropilamidă de litiu la 30°C (425 mmol) în tetrahidrofuran uscat (300 mL). Soluția de culoarea roșu-intunecat s-a agitat timp de 15 min, după care dioxidul de carbon a fost barbotat la temperatura de -63°C până când soluția a devenit de un galben pal și exo-termicitatea a încetat. Reacția a fost agitată suplimentar timp de 20 min și apoi stinsă cu apă (20 mL). Solventul a fost eliminat sub presiune redusă, iar amestecul reacției a fost separat în eter și 0,5 N soluție apoasă de hidroxid de sodiu. Extractele apoase au fost spălate cu eter (3x), filtrate printr-un filtru diatomic Celite® pentru a înlătura solidele reziduale, iar apoi acidulate până la valoarea pH de aproximativ 4, în care s-a format un ulei oranș. Amestecul apos a fost agitat viguros și s-a adăugat acid suplimentar pentru a reduce pH-ul la 2,5...3. Uleiul oranș s-a coagulat într-un solid granular care a fost filtrat, spălat succesiv cu apă și acid *N*-hidrocloric și uscat în vid la temperatura de 50°C pentru a obține 130 g de produs titlu ca o substanță solidă nu chiar albă. Produsul din altă reacție obținut printr-o procedură similară s-a topit la 175...176°C.

¹H RMN (DMSO - d₆): δ 7,61 (s,1H), 7,76 (dd,1H), 8,31 (d, 1H), 8,60 (d,1H).

Stadiul D: Prepararea a 2-[1-(3-cloro-2-piridinil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]-6-iodo-8-metil-4H-3,1-benzoxazin-4-onei

La o soluție de clorură de metansulfonil (291 mL, 37,74 mmol) în acetonitril (50 mL) s-a adăugat prin picurare un amestec de acid 1-(3-cloro-2-piridinil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilic (care este produsul acidului carboxilic din stadiul C) (10,0 g, 34,31 mmol) și trietilamină (4,78 mL, 34,31 mmol) în acetonitril (50 mL) la -5°C. Temperatura reacției a fost menținută apoi la 0°C pe parcursul adăugării succesive a reactivilor. După agitare timp de 20 min, s-a adăugat acid 2-amino-3-metil-5-iodobenzoic (care este produsul din stadiul A) (9,51 g, 34,31 mmol) și agitarea a continuat încă 10 min. O soluție de trietilamină (9,56 g, 68,62 mmol) în acetonitril (15 mL) s-a adăugat apoi prin picurare, iar amestecul reactant s-a agitat timp de 30 min, după care a urmat adăugarea clorurii de metansulfonil (2,91 mL, 37,74 mmol). Amestecul reactant a fost încălzit la temperatura camerei și agitat timp de 2 ore. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă, iar substanța solidă reziduală a fost purificată prin cromatografie pe silicagel pentru a obține 8,53 g de compus cu titlul sus-menționat ca o substanță solidă galbenă.

¹H RMN (CDCl₃): δ 8,59 (dd,1H), 8,35 (d,1H), 7,97 (dd,1H), 7,86 (d,1H), 7,49 (m,2H), 1,79 (s,3H).

Stadiul E: Prepararea a 2-[1-(3-cloro-2-piridinil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]-6-ciano-8-metil-4H-3,1-benzoxazin-4-onei

La o soluție de 2-[1-(3-cloro-2-piridinil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]-6-iodo-8-metil-4H-3,1-benzoxazin-4-onă (adică, produsul cianobenzoxazinonei din stadiul D) (500 mg, 0,94 mmol) în tetrahidrofuran (10 mL) s-a adăugat iodură de cupru(I) (180 mg, 0,094 mmol), tetrakis(trifenilfosfină)paladiu (0) (5,4 mg, 0,047 mmol) și cianură de cupru(I) (420 mg, 4,7 mmol) secvențial la temperatura camerei. După încălzirea în reflux peste noapte a amestecului reactant suplimentar s-a adăugat cianură de cupru(I) (107 mg, 0,56 mmol) și tetrakis(trifenilfosfină)paladiu (0) (325 mg, 0,28 mmol) și refluxul a continuat încă 1 oră. Amestecul reactant și-a schimbat culoarea, în punctul căruia cromatografia stratului subțire pe silicagel a confirmat terminarea reacției. Amestecul reactant a fost apoi diluat cu etilacetat (20 mL) și filtrat prin Celite®, după care a urmat spălarea de 3 ori cu soluție apoasă de bicarbonat de sodiu de 10% și o dată cu soluție de sare. Extractul organic a fost uscat (MgSO₄) și concentrat sub presiune redusă pentru a obține o substanță solidă brută galbenă.

¹H RMN (CDCl₃): δ 8,59 (dd,1H), 8,33 (d,1H), 8,03 (dd,1H), 7,95 (d,1H), 7,56 (m,2H), 1,88 (s,3H).

Stadiul F: Prepararea a 1-(3-cloro-2-piridinil)-*N*-[4-ciano-2-metil-6-(aminocarbonil)fenil]-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamidei

La o soluție de 2-[1-(3-cloro-2-piridinil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]-6-ciano-8-metil-4H-3,1-benzoxazin-4-onă (adică, produsul cianobenzoxazinonei din stadiul E) (200 mg, 0,46 mmol) în tetrahidrofuran (5 mL) s-a adăugat prin picurare hidroxid de amoniu (0,5 mL, 12,8 mmol) la temperatura camerei. Amestecul reactant s-a agitat timp de 5 min, în punctul căruia cromatografia stratului subțire pe silicagel a confirmat terminarea reacției. Solventul tetrahidrofuranului s-a evaporat sub presiune redusă, iar substanța solidă reziduală a fost purificată prin cromatografie pe silicagel pentru a obține 620 mg de compus cu titlul menționat, un compus conform prezentei invenții, ca o substanță solidă care se topește la 200...202°C.

¹H RMN (CDCl₃): δ 10,65 (s,1H), 8,43 (dd,1H), 7,9 (dd,1H), 7,67 (s,1H), 7,63 (s,1H), 7,45 (m,1H), 7,25 (s,1H), 6,21 (bs,1H), 5,75 (bs,1H), 2,26 (s,3H).

EXEMPLUL 2

Prepararea a 1-(3-cloro-2-piridinil)-*N*-[4-ciano-2-metil-6-[(metilamino)carbonil]fenil]-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamidei

MD 3864 F1 2009.03.31

15

Stadiul A: Prepararea a 1-(3-cloro-2-piridinil)-*N*-[4-iodo-2-metil-6-
[(metilamino)carbonil]fenil]-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxamidei

La o soluție de 2-[1-(3-cloro-2-piridinil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il]-6-iodo-8-metil-4*H*-3,1-benzoxazin-4-onă (adică, produsul benzoxazinonei din exemplul 1, stadiul D) (500 mg, 0,94 mmol) în tetrahidrofuran (15 mL) s-a adăugat prin picurare metilamină (2,0 soluție M în THF, 1,4 mL, 2,8 mmol) și amestecul reactant a fost agitat timp de 3 ore, în punctul căruia cromatografia stratului subțire pe silicagel a confirmat terminarea reacției. Solventul tetrahidrofuranului s-a evaporat sub presiune redusă, iar substanța solidă reziduală a fost purificată prin cromatografie pe silicagel pentru a obține 400 mg de compus cu titlul sus-menționat ca o substanță solidă galbenă.

¹H RMN (CDCl₃): δ 10,25 (s,1H), 8,45 (dd,1H), 7,85 (dd,1H), 7,55 (s,1H), 7,50 (s,1H), 7,46 (s,1H), 7,40 (s,1H), 6,15 (d,1H), 2,93 (d,3H), 2,12 (s,3H).

Stadiul B: Prepararea a 1-(3-cloro-2-piridinil)-*N*-[4-ciano-2-metil-6-[(metilamino)carbonil]fenil]-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxamidei

La o soluție de 1-(3-cloro-2-piridinil)-*N*-[4-iodo-2-metil-6-[(metilamino)carbonil]fenil]-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxamidă (adică, produsul diamidei din stadiul A) (410 mg, 0,72 mmol) în tetrahidrofuran (8 mL) s-a adăugat iodură de cupru(I) (24 mg, 0,126 mmol), tetrakis(trifenilfosfină)paladiu (0) (70 mg, 0,060 mmol) și cianură de cupru(I) (640 mg, 7,2 mmol) secvențial la temperatura camerei. Amestecul reactant a fost încălzit în reflux timp de 4,5 ore. Cromatografia în strat subțire pe silicagel a confirmat sfârșitul reacției. Amestecul reactant a fost diluat cu etilacetat (20 mL) și filtrat prin Celite®, după care a urmat spălarea de 3 ori cu soluție apoasă de bicarbonat de sodiu de 10% și o dată cu soluție de sare. Extractul organic a fost uscat (MgSO₄) și concentrat sub presiune redusă, iar substanța solidă reziduală a fost purificată prin cromatografie pe silicagel pentru a obține 114 mg de compus cu titlul sus-menționat, un compus conform prezentei invenții, ca o substanță solidă albă care se topește la 214...216°C.

¹H RMN (CDCl₃): δ 10,70 (s,1H), 8,46 (dd,1H), 7,87 (dd,1H), 7,57 (s,2H), 7,45 (m,1H), 7,31 (s,1H), 6,35 (d,1H), 2,98 (d,3H), 2,24 (s,3H).

EXEMPLUL 3

Prepararea a 3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil)-*N*-[4-ciano-2-metil-6[(metilamino)carbonil]fenil]-1*H*-pirazol-5-carboxamidei

Stadiul A: Prepararea a 3-cloro-*N,N*-dimetil-1*H*-pirazol-1-sulfonamidei

La o soluție de *N,N*-dimetilsulfamoidpirazol (188,0 g, 1,07 mol) în tetrahidrofuran uscat (1500 mL) la -78°C s-a adăugat prin picurare o soluție de 2,5 *M* *n*-butil-litiu (472 mL, 1,18 mol) în hexan cu menținerea temperaturii mai jos de -65°C. La terminarea adăugării amestecul reactant a fost menținut la -78°C pentru încă 45 min, după care o soluție de hexacloretan (279 g, 1,18 mol) în tetrahidrofuran (120 mL) s-a adăugat prin picurare. Amestecul reactant a fost menținut timp de 1 oră la -78°C, încălzit la -20°C și după aceasta stins cu apă (1 L). Amestecul reactant a fost extras cu clorură de metilen (4 x 500 mL); extractele organice au fost uscate pe sulfat de magneziu și concentrate. Produsul brut a fost apoi purificat prin cromatografie pe silicagel utilizând clorura de metilen în calitate de eluant pentru a obține 160 g de compus cu titlul sus-menționat ca un ulei galben.

¹H RMN (CDCl₃): δ 7,61 (s,1H), 6,33 (s,1H), 3,07 (d,6H).

Stadiul B: Prepararea a 3-cloropirazolului

La acidul trifluoroacetic (290 mL) s-a adăugat prin picurare 3-cloro-*N,N*-dimetil-1*H*-pirazol-1-sulfonamidă (adică, produsul cloropirazolului de la stadiul A) (160 g), amestecul reactant s-a agitat la temperatura camerei timp de 1,5 ore, după aceasta a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost adăugat în hexan, substanțele solide insolubile au fost filtrate, iar hexanul a fost concentrat pentru a obține produsul brut ca un ulei. Produsul brut a fost ulterior purificat prin cromatografie pe silicagel utilizând eterul/hexanul (40:60) în calitate de eluent pentru a obține 64,44 g de produs cu titlul sus-menționat ca un ulei galben.

¹H RMN (CDCl₃): δ 6,39 (s,1H), 7,66 (s,1H), 9,6 (br s,1H).

Stadiul C: Prepararea a 3-cloro-2-(3-cloro-1*H*-pirazol-1-il)piridinei

La un amestec de 2,3-dicloropiridină (92,60 g, 0,629 mol) și 3-cloropirazol (adică, produsul de la stadiul B) (64,44 g, 0,629 mol) în *N,N*-dimetilformamidă (400 mL) s-a adăugat carbonat de potasiu (147,78 g, 1,06 mol), apoi amestecul reactant a fost încălzit la 100°C timp de 36 ore, răcit la temperatura camerei și turnat încet în apă cu gheață. Substanțele solide precipitate au fost filtrate și spălate cu apă. Checul filtrant solid a fost introdus în etilacetat, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat. Substanța solidă brută a fost cromatografiată pe silicagel utilizând 20% de etilacetat /hexan în calitate de eluent pentru a obține 39,75 g de produs cu titlul sus-menționat ca o substanță solidă albă.

¹H RMN (CDCl₃): δ 6,43 (s,1H), 7,26 (m,1H), 7,90 (d,1H), 8,09 (s,1H), 8,41 (d,1H).

Stadiul D: Prepararea acidului 3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil)-1*H*-pirazol-5-carboxilic

La o soluție de 3-cloro-2-(3-cloro-1*H*-pirazol-1-il)piridină (adică, produsul pirazolului de la stadiul C) (39,75 g, 186 mol) în tetrahidrofuran uscat (400 mL) la -78°C s-a adăugat prin picurare o soluție de 2,0 M diizopropilamidă de litiu (93 mL, 186 mmol) în tetrahidrofuran. Bioxidul de carbon a fost barbotat prin soluție de ambră timp de 14 min, după care soluția a devenit cafeniu-gălbui. Reacția a fost făcută bazică cu 1*N* soluție apoasă de hidroxid de sodiu și extrasă cu eter (2x500 L). Extractele apoase au fost acidificate cu 6*N* acid hidrocloric, după care a urmat extragerea cu etilacetat (3x500 mL). Extractele etilacetatului au fost uscate pe sulfat de magneziu și concentrate

MD 3864 F1 2009.03.31

16

pentru a obține 42,96 g de produs cu titlul sus-menționat ca o substanță solidă nu chiar albă. Produsul din altă reacție obținut prin aceeași procedură s-a topit la 198...199°C.

¹H RMN (DMSO-*d*₆): δ 6,99 (s,1H), 7,45 (m,1H), 7,93 (d,1H), 8,51 (d,1H).

Stadiul E: Prepararea a 2-[3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazol-5-il]-6-iodo-8-metil-4H-3,1-benzoxazin-4-onei

La o soluție de clorură de metansulfonil (0,63 mL, 8,13 mmol) în acetonitril (10 mL) s-a adăugat prin picurare un amestec de acid 3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazol-5-carboxilic (adică, produsul acidului carboxilic din stadiul D) (2,0 g, 7,75 mmol) și trietilamină (1,08 mL, 7,75 mmol) în acetonitril (5 mL) la 0°C. Amestecul reactant a fost agitat timp de 15 min la 0°C. După aceasta s-a adăugat acid 2-amino-3-metil-5-iodobenzoic (adică, produsul din exemplul 1, stadiul A) (2,14 g, 7,75 mmol) și agitare a continuat încă 5 min. O soluție de trietilamină (2,17 mL, 15,15 mmol) în acetonitril (5 mL) a fost adăugată ulterior prin picurare cu menținerea temperaturii mai jos de 5°C. Amestecul reactant a fost agitat timp de 40 min la 0°C, după care s-a adăugat clorură de metansulfonil (0,63 mL, 8,13 mmol), a fost încălzit la temperatura camerei și agitat peste noapte. Ulterior a fost diluat cu apă (50 mL) și extras cu etilacetat (3x50 mL). Extractele de etilacetat combinate au fost spălate succesiv cu soluție apoasă de bicarbonat de sodiu de 10% (1x20 mL) și soluție de sare (1x20 mL), uscate (MgSO₄) și concentrate pentru a obține 3,18 g de produs cu titlul sus-menționat ca o substanță solidă brută galbenă.

¹H RMN (CDCl₃): δ 8,55 (dd,1H), 8,33 (s,1H), 7,95 (dd,1H), 7,82 (d,1H), 7,45 (m,1H), 7,16 (s,1H), 1,77 (s,3H).

Stadiul F: Prepararea a 2-[3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazol-5-il]-6-ciano-8-metil-4H-3,1-benzoxazin-4-onei

La o soluție de 2-[3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazol-5-il]-6-iodo-8-metil-4H-3,1-benzoxazin-4-onă (adică, produsul benzoxazinonei de la stadiul E) (600 mg, 1,2 mmol) în tetrahidrofuran (15 mL) s-a adăugat iodură de cupru(I) (137 mg, 0,72 mmol), tetrakis(trifenilfosfină)paladiu(0) (416 mg, 0,36 mmol) și cianură de cupru(I) (860 mg, 9,6 mmol) secvențial la temperatura camerei. Amestecul reactant a fost apoi încălzit în reflux peste noapte. Reacția a devenit neagră la culoare, în punctul căreia cromatografia stratului subțire pe silicagel a confirmat terminarea reacției. Reacția a fost diluată cu etilacetat (20 mL) și filtrată prin Celite®, după care a urmat spălarea de 3 ori cu soluție apoasă de 10% de bicarbonat de sodiu și o dată cu soluție de sare. Extractul organic a fost uscat (MgSO₄) și concentrat sub presiune redusă pentru a obține 397 mg de compus cu titlul sus-menționat ca o substanță solidă brută galbenă.

¹H RMN (CDCl₃): δ 8,50 (q,1H), 8,22 (d,1H), 7,90 (dd,1H), 7,67 (d,1H), 7,45 (m,1H), 7,15 (s,1H), 1,79 (s,3H).

Stadiul G: Prepararea a 3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil)-N-[4-ciano-2-metil-6-(metilamino)carbonil]fenil]-1H-pirazol-5-carboxamidei

La o soluție de 2-[3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazol-5-il]-6-ciano-8-metil-4H-3,1-benzoxazin-4-onă (de exemplu, produsul cianobenzoxazinonei de la stadiul F) (100 mg, 0,25 mmol) în tetrahidrofuran (5 mL) s-a adăugat prin picurare soluție de metilamină (2,0 soluție M în THF, 0,5 mL, 1,0 mmol) și amestecul reactant a fost agitat timp de 5 minute, la acest punct cromatografia stratului subțire pe silicagel a confirmat terminarea reacției. Solventul tetrahidrofuranului s-a evaporat sub presiune redusă, iar substanța solidă reziduală a fost purificată prin cromatografie pe silicagel pentru a obține compusul cu titlul sus-menționat, un compus al prezentei invenții, ca o substanță solidă albă (52 mg), care s-a descompus într-un aparat pentru topire la temperatura de peste 140°C.

¹H RMN (CDCl₃): δ 10,55 (s,1H), 8,45 (dd,1H), 7,85 (dd,1H), 7,55 (d,2H), 7,40 (m,1H), 6,97 (d,1H), 6,30 (d,1H), 2,98 (d,3H), 2,24 (d,3H).

EXEMPLUL 4

Prepararea a 3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil)-N-[4-ciano-2-metil-6-(aminocarbonil)fenil]-1H-pirazol-5-carboxamidei

La o soluție de 2-[3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazol-5-il]-6-ciano-8-metil-4H-3,1-benzoxazin-4-onă (adică, produsul cianobenzoxazinonei de la exemplul 3, stadiul F) (100 mg, 0,25 mmol) în tetrahidrofuran (5 mL) s-a adăugat prin picurare hidroxid de amoniu (0,5 mL, 12,8 mmol) la temperatura camerei. Amestecul reactant a fost agitat timp de 5 min, la care punct cromatografia stratului subțire pe silicagel a confirmat terminarea reacției. Solventul tetrahidrofuranului s-a evaporat sub presiune redusă, iar substanța solidă reziduală a fost purificată prin cromatografie pe silicagel pentru a obține 55 mg de compus cu titlul sus-menționat, un compus conform prezentei invenții, ca o substanță solidă albă care se descompune într-un aparat pentru topire la temperatura de peste 255°C.

¹H RMN (CDCl₃): δ 10,50 (s,1H), 8,45 (dd,1H), 7,85 (dd,1H), 7,66 (d,1H), 7,61 (s,1H), 7,41 (m,1H), 6,95 (s,1H), 6,25 (bs,1H), 5,75 (bs,1H), 2,52 (s,3H).

EXEMPLUL 5

Prepararea a 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-N-[4-ciano-2-metil-6[(metilamino)carbonil]fenil]-1H-pirazol-5-carboxamidei

Stadiul A: Prepararea a 3-bromo-N,N-dimetil-1H-pirazol-1-sulfonamidei

La o soluție de N,N-dimetilsulfamoilpirazol (44,0 g, 0,251 mol) în tetrahidrofuran uscat (500 mL) la -78°C s-a adăugat prin picurare o soluție de n-butilitriu (2,5 M în hexan, 105,5 mL, 0,264 mol) cu menținerea temperaturii mai jos de -60°C, ca urmare s-a format o substanță solidă groasă. După terminarea adăugării amestecul reactant a fost menținut încă 15 min, după care o soluție de 1,2-dibromo-tetracloretan (90 g, 0,276 mol) în tetrahidrofuran (150 mL) a fost adăugată prin

MD 3864 F1 2009.03.31

17

picurare cu menținerea temperaturii mai jos de -70°C. Amestecul reactant s-a transformat într-un oranj pur; agitarea a fost continuată suplimentar timp de 15 min. Baia la -78°C a fost înlăturată și reacția a fost stinsă cu apă (600 mL). Amestecul reactant a fost extras cu clorură de metilen (4x), iar extractele organice au fost uscate pe sulfat de magneziu și concentrate. Produsul brut a fost ulterior purificat prin cromatografie pe silicagel utilizând clorura de metilen-hexan (50:50) în calitate de eluent pentru a obține 57,04 g de produs cu titlul sus-menționat ca un ulei pur incolor.

¹H RMN (CDCl₃): δ 3,07 (d,6H), 6,44 (m,1H), 7,62 (m,1H).

Stadiul B: Prepararea a 3-brompirazolului

La acidul trifluoroacetic (70 mL) s-a adăugat încet 3-bromo-*N,N*-dimetil-1*H*-pirazol-1-sulfonamidă (adică, produsul brompirazolului de la stadiul A) (57,04 g). Amestecul reactant a fost agitat la temperatura camerei timp de 30 minute și apoi concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost introdus în hexan, substanțele solide insolubile au fost filtrate, iar hexanul a fost evaporat pentru a obține produsul brut ca un ulei. Produsul brut a fost ulterior purificat prin cromatografie pe silicagel utilizând etilacetatul/diclorometanul (10:90) în calitate de eluent pentru a obține un ulei. Uleiul a fost introdus în diclorometan, neutralizat cu soluție apoasă de bicarbonat de sodiu, extras cu clorură de metilen (3x), uscat pe sulfat de magneziu și concentrat pentru a obține 25,9 g de produs cu titlul sus-menționat ca o substanță solidă albă, p.t. 61...64°C.

¹H RMN (CDCl₃): δ 6,37 (d,1H), 7,59 (d,1H), 12,4 (br s,1H).

Stadiul C: Prepararea a 2-(3-bromo-1*H*-pirazol-1-il)-3-clorpiridinei

La un amestec de 2,3-diclorpiridină (27,4 g, 185 mmol) și 3-brompirazol (adică, produsul de la stadiul B) (25,4 g, 176 mmol) în *N,N*-dimetilformamidă uscată (88 mL) s-a adăugat carbonat de potasiu (48,6 g, 352 mmol) și amestecul reactant a fost încălzit la 125°C timp de 18 ore. Amestecul reactant a fost răcit la temperatura camerei și turnat în apă cu gheață (800 mL). S-a format un precipitat. Substanțele solide precipitate au fost agitate timp de 1,5 ore, filtrate și spălate cu apă (2x100 mL). Checul filtrant solid a fost introdus în clorură de metilen și spălat succesiv cu apă, 1*N* acid hidrocloric, soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu și soluție de sare. Extractele organice au fost apoi uscate pe sulfat de magneziu și concentrate pentru a obține 39,9 g de substanță solidă roz. Substanța solidă brută a fost trecută în hexan și agitată viguros timp de 1 oră. Substanțele solide au fost filtrate, spălate cu hexan și uscate pentru a obține produsul cu titlul sus-menționat ca un praf nu chiar alb (30,4 g) determinat să fie >94% pur prin NMR. Acest material a fost utilizat fără purificare ulterioară în stadiul D.

¹H RMN (CDCl₃): δ 6,52 (s,1H), 7,30 (dd,1H), 7,92 (d,1H), 8,05 (s,1H), 8,43 (d,1H).

Stadiul D: Prepararea acidului 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-1*H*-pirazol-5-carboxilic

La o soluție de 2-(3-bromo-1*H*-pirazol-1-il)-3-clorpiridină (adică, produsul pirazolului de la stadiul C) (30,4 g, 118 mmol) în tetrahidrofuran uscat (250 mL) la -76°C s-a adăugat prin picurare o soluție de diizopropilamidă de litiu (118 mmol) în tetrahidrofuran într-un astfel de raport încât să se mențină temperatura mai jos de -71°C. Amestecul reactant s-a agitat timp de 15 min la -76°C și dioxidul de carbon a fost apoi barbotat timp de 10 min, cauzând încălzirea la -57°C. Amestecul reactant a fost încălzit la -20°C și stins cu apă, a fost concentrat și introdus în apă (1 L) și eter (500 mL), după aceasta s-a adăugat soluție apoasă de hidroxid de sodiu (1*N*, 20 mL). Extractele apoase au fost spălate cu eter și acidificate în acid hidrocloric. Substanțele solide precipitate au fost filtrate, spălate cu apă și uscate pentru a obține 27,7 g de produs cu titlul sus-menționat ca o substanță solidă cafeniu-gălbui. Produsul din altă reacție cu utilizarea procedurii similare s-a topit la 200...201°C.

¹H RMN (DMSO-*d*₆): δ 7,25 (s,1H), 7,68 (dd,1H), 8,24 (d,1H), 8,56 (d,1H).

Stadiul E: Prepararea a 2-[3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-1*H*-pirazol-5-il]-6-iodo-8-metil-4*H*-3,1-benzoxazin-4-onei

La o soluție de clorură de metansulfonil (0,54 mL, 6,94 mmol) în acetonitril (15 mL) s-a adăugat prin picurare un amestec de acid 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-1*H*-pirazol-5-carboxilic (adică, produsul acidului carboxilic de la stadiul D) (2,0 g, 6,6 mmol) și trietilamină (0,92 mL, 6,6 mmol) în acetonitril (5 mL) la 0°C. Amestecul reactant a fost agitat timp de 15 min la 0°C. După aceasta s-a adăugat acid 2-amino-3-metil-5-iodobenzoic (adică, produsul de la exemplul 1, stadiul A) (1,8 g, 6,6 mmol) și agitarea a continuat încă 5 min. Apoi s-a adăugat prin picurare o soluție de trietilamină (1,85 mL, 13,2 mmol) în acetonitril (5 mL) cu menținerea temperaturii mai jos de 5°C. Amestecul reactant a fost agitat timp de 40 min la 0°C, după care s-a adăugat clorură de metansulfonil (0,45 mL, 6,94 mmol). Amestecul reactant a fost apoi încălzit la temperatura camerei și agitat peste noapte, a fost diluat ulterior cu apă (50 mL) și extras cu etilacetat (3x50 mL). Extractele de etilacetat combinate au fost spălate succesiv cu soluție apoasă de 10% de bicarbonat de sodiu (1x20 mL) și soluție de sare (1x20 mL), uscate (MgSO₄) și concentrate pentru a obține 2,24 g de produs cu titlul sus-menționat ca o substanță solidă brută galbenă.

¹H RMN (CDCl₃): δ 8,55 (dd,1H), 8,33 (d,1H), 7,95 (dd,1H), 7,85 (s,1H), 7,45 (m,1H), 7,25 (s,1H), 1,77 (s,3H).

Stadiul F: Prepararea a 2-[3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-1*H*-pirazol-5-il]-6-ciano-8-metil-4*H*-3,1-benzoxazin-4-onei

La o soluție de 2-[3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-1*H*-pirazol-5-il]-6-iodo-8-metil-4*H*-3,1-benzoxazin-4-onă (adică, produsul benzoxazinei de la stadiul E) (600 mg, 1,1 mmol) în tetrahidrofuran (15 mL) s-a adăugat iodură de cupru(I) (126 mg, 0,66 mmol), tetrakis(trifenilfosfină)paladiu(0) (382 mg, 0,33 mmol) și cianură de cupru(I) (800 mg, 8,8 mmol) secvențial la temperatura camerei. Amestecul reactant a fost apoi încălzit în reflux peste noapte.

MD 3864 F1 2009.03.31

18

Reacția a devenit neagră la culoare, în punctul dat cromatografia stratului subțire pe silicagel a confirmat terminarea reacției. Amestecul reactant a fost diluat cu etilacetat (20 mL) și filtrat prin Celite®, după care a urmat spălarea de 3 ori cu soluție de 10% de bicarbonat de sodiu și o dată cu soluție de sare. Extractul organic a fost uscat (MeSO₄) și concentrat sub presiune redusă pentru a obține 440 mg de compus cu titlul sus-menționat ca o substanță solidă brută galbenă.

¹H RMN (CDCl₃): δ 8,55 (m,1H), 8,31 (d,1H), 7,96 (dd,1H), 7,73 (s,1H), 7,51 (m,1H), 7,31 (s,1H), 1,86 (s,3H).

Stadiul G: Prepararea a 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-*N,N*-ciano-2-metil-6[(metilamino)carbonil]fenil-1*H*-pirazol-5-carboxamidei

La o soluție de 2-[3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-1*H*-pirazol-5-il]-6-ciano-8-metil-4*H*-3,1-benzoxazin-4-onă (adică, produsul de la stadiul F) (100 mg, 0,22 mmol) în tetrahidrofuran (5 mL) s-a adăugat prin picurare metilamină (2,0 M soluție în THF, 0,5 mL, 1,0 mmol) și amestecul reactant a fost agitat timp de 5 min, în acest punct cromatografia stratului subțire pe silicagel a confirmat terminarea reacției. Solventul tetrahidrofuranului s-a evaporat sub presiune redusă, iar substanța solidă reziduală a fost purificată prin cromatografie pe silicagel pentru a obține compusul cu titlul sus-menționat, un compus conform prezentei invenții, ca o substanță solidă albă (41 mg), care s-a descompus într-un aparat pentru topire la peste 180°C.

¹H RMN (CDCl₃): δ 10,55 (s,1H), 8,45 (dd,1H), 7,85 (dd,1H), 7,57 (s,2H), 7,37 (m,1H), 7,05 (s,1H), 6,30 (d,1H), 2,98 (d,3H), 2,24 (s,3H).

EXEMPLUL 6

Prepararea a 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-*N*-[4-ciano-2-metil-6-(aminocarbonil)fenil]-1*H*-pirazol-5-carboxamidei

La o soluție de 2-[3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-1*H*-pirazol-5-il]-6-ciano-8-metil-4*H*-3,1-benzoxazin-4-onă (adică, produsul cianobenzoxazinonei de la exemplul 5, stadiul F) (100 mg, 0,22 mmol) în tetrahidrofuran (5 mL) s-a adăugat prin picurare hidroxid de amoniu (0,5 mL, 12,8 mmol) la temperatura camerei. Amestecul reactant a fost apoi agitat timp de 5 min, în acest punct cromatografia stratului subțire pe silicagel a confirmat terminarea reacției. Solventul tetrahidrofuranului s-a evaporat sub presiune redusă, iar substanța solidă reziduală a fost purificată prin cromatografie pe silicagel pentru a obține compusul cu titlul sus-menționat, un compus conform prezentei invenții, ca o substanță solidă albă (36 mg), cu un punct de topire peste 255°C.

¹H RMN (CDCl₃): δ 10,52 (s,1H), 8,45 (dd,1H), 7,85 (dd,1H), 7,65 (s,1H), 7,60 (s,1H), 7,40 (m,1H), 7,05 (s,1H), 6,20 (bs,1H), 5,75 (bs,1H), 2,25 (s,3H).

EXEMPLUL 7

Prepararea a 3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil)-*N*-[2-cloro-4-ciano-6[(metilamino)carbonil]fenil]-1*H*-pirazol-5-carboxamidei

Stadiul A. Prepararea acidului 2-amino-3-cloro-5-iodobenzoic

La o soluție de acid 2-amino-3-cloro-5-iodobenzoic (Aldrich, 5 g, 29,1 mmol) în *N,N*-dimetilformamidă (30 mL) s-a adăugat *N*-iodosuccinimidă (5,8 g, 26 mmol) și amestecul reactant a fost încălzit peste noapte la 60°C. Încălzirea a fost înălțurată și amestecul reactant a fost apoi turnat încet în apă cu gheață (100 mL) pentru a se precipita o substanță solidă cafeniu-deschisă. Aceasta a fost filtrată și spălată de 4 ori cu apă și amplasată apoi într-un cuptor cu vid la 70°C pentru uscare peste noapte. Intermediarul dorit a fost izolat ca o substanță solidă cafeniu-deschisă (7,2 g).

¹H RMN (DMSO-*d*₆): δ 7,96 (d,1H), 7,76 (t,1H).

Stadiul B: Prepararea a 8-cloro-2-[3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil)-1*H*-pirazol-5-il]-6-iodo-4*H*-3,1-benzoxazin-4-onei

La o soluție de clorură de metansulfonil (0,31 mL, 4,07 mmol) în acetonitril (10 mL) s-a adăugat prin picurare un amestec de acid 3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil)-1*H*-pirazol-5-carboxilic (adică, produsul acidului carboxilic din exemplul 3, stadiul D) (1,0 g, 3,87 mmol) și trietilamină (0,54 mL, 3,87 mmol) în acetonitril (5 mL) la 0°C. Amestecul reactant a fost apoi agitat timp de 15 min la 0°C. După aceasta s-a adăugat acid 2-amino-3-cloro-5-iodobenzoic (adică, produsul de la stadiul A) (1,15 g, 3,87 mmol) și agitarea a continuat încă 5 min. O soluție de trietilamină (1,08 mL, 7,74 mmol) în acetonitril (5 mL) s-a adăugat ulterior prin picurare, cu menținerea temperaturii mai jos de 5°C. Amestecul reactant a fost agitat timp de 40 minute la 0°C, după aceasta s-a adăugat clorură de metansulfonil (0,31 mL, 4,07 mmol). A fost apoi încălzit la temperatura camerei și agitat peste noapte, diluat ulterior cu apă (50 mL) și extras cu etilacetat (3x50 mL). Extractele de etilacetat combinate au fost spălate succesiv cu soluție apoasă de 10% de bicarbonat de sodiu (1x20 mL) și soluție de sare (11x20 mL), uscate (MgSO₄) și concentrate sub presiune redusă. Substanța solidă reziduală a fost purificată prin cromatografie pe silicagel pentru a obține 575 g de compus cu titlul sus-menționat ca o substanță solidă galbenă brută.

¹H RMN (CDCl₃): δ 8,55 (q,1H), 8,39 (d,1H), 8,04 (d,1H), 7,94 (dd,1H), 7,45 (m,1H), 7,19 (s,1H).

Stadiul C: Prepararea a 8-cloro-2-[3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil)-1*H*-pirazol-5-il]-6-ciano-4*H*-3,1-benzoxazin-4-onei

La o soluție de 8-cloro-2-[3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil)-1*H*-pirazol-5-il]-6-iodo-4*H*-3,1-benzoxazin-4-onă (adică, produsul benzoxazinei de la stadiul B) (575 mg, 1,1 mmol) în tetrahidrofuran (15 mL) s-a adăugat iodură de cupru(I) (840 mg, 0,4 mmol), tetrakis(trifenilfosfină)paladiu(0) (255 mg, 0,22 mmol) și cianură de cupru(I) (550

MD 3864 F1 2009.03.31

19

mg, 5,5 mmol) secvențial la temperatura camerei. Amestecul reactant a fost apoi încălzit în reflux peste noapte. Reacția a devenit neagră la culoare, în acest punct cromatografia stratului subțire pe silicagel a confirmat terminarea reacției. Reacția a fost diluată cu etilacetat (20 mL) și filtrată prin Celite®, după care a urmat spălarea de 3 ori cu soluție apoasă de bicarbonat de sodiu de 10% și o dată cu soluție de sare. Extractul organic a fost uscat (MgSO₄) și concentrat sub presiune redusă pentru a obține 375 mg de compus cu titlul sus-menționat ca o substanță solidă galbenă brută.

¹H RMN (CDCl₃): δ 8,55 (q,1H), 8,36 (d,1H), 7,95 (m,2H), 7,5 (m,1H).

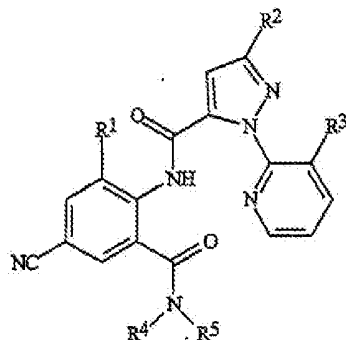
Stadiul D: Prepararea a 3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil)-N-[2-cloro-4-ciano-6[(metilamino)carbonil]fenil]-1H-pirazol-5-carboxamidei

La o soluție de 8-cloro-2-[3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazol-5-il]-6-ciano-4H-3,1-benzoxazin-4-onă (adică, produsul cianobenzoxazinonei de la stadiul C) (187 mg, 0,446 mmol) în tetrahidrofuran (5 mL) s-a adăugat prin picurare metilamină (2,0 soluție M în THF, 0,5 mL, 1,0 mmol) și amestecul reactant a fost agitat timp de 5 min, în acest punct cromatografia stratului subțire pe silicagel a confirmat terminarea reacției. Solventul tetrahidrofuranului s-a evaporat sub presiune redusă, iar substanța solidă reziduală a fost purificată prin cromatografie pe silicagel pentru a conține 49 mg de compus cu titlul sus-menționat, un compus al prezentei invenții, ca o substanță solidă albă care s-a topit la 197...200°C.

¹H RMN (CDCl₃): δ 10,05 (bs,1H), 8,45 (q,1H), 7,85 (dd,1H), 7,70 (d,1H), 7,59 (d,1H), 7,38 (m,1H), 7,02 (s,1H), 6,35 (d,1H), 2,94 (d,3H).

Prin procedurile descrise aici împreună cu metodele cunoscute în domeniu, pot fi preparați compuși inserați în tabelul 1. Următoarele prescurtări sunt folosite în tabelele care urmează: *t* înseamnă terțiar, *s* - secundar, *n* - normal, *i* - izo, Me - metil, Et - etil, Pr - propil, *i*-Pr - izopropil, Bu - butil și CN - ciano.

Tabelul 1



MD 3864 F1 2009.03.31

20

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
Me	Cl	F	H	H	Cl	Cl	F	H	H
Me	Cl	F	Me	H	Cl	Cl	F	Me	H
Me	Cl	F	Et	H	Cl	Cl	F	Et	H
Me	Cl	F	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Cl	F	<i>i</i> -Pr	H
Me	Cl	F	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Cl	F	<i>t</i> -Bu	H
Me	Cl	F	CH ₂ CN	H	Cl	Cl	F	CH ₂ CN	H
Me	Cl	F	CH(Me)CH ₂ SMe	H	Cl	Cl	F	CH(Me)CH ₂ SMe	H
Me	Cl	F	C(Me) ₂ CH ₂ SMe	H	Cl	Cl	F	C(Me) ₂ CH ₂ SMe	H
Me	Cl	F	Me	Me	Cl	Cl	F	Me	Me
Me	Cl	Cl	H	H	Cl	Cl	Cl	H	H
Me	Cl	Cl	Me	H	Cl	Cl	Cl	Me	H
Me	Cl	Cl	Et	H	Cl	Cl	Cl	Et	H
Me	Cl	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Cl	Cl	<i>i</i> -Pr	H
Me	Cl	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Cl	Cl	<i>t</i> -Bu	H
Me	Cl	Cl	CH ₂ CN	H	Cl	Cl	Cl	CH ₂ CN	H
Me	Cl	Cl	CH(Me)CH ₂ SMe	H	Cl	Cl	Cl	CH(Me)CH ₂ SMe	H
Me	Cl	Cl	C(Me) ₂ CH ₂ SMe	H	Cl	Cl	Cl	C(Me) ₂ CH ₂ SMe	H
Me	Cl	Cl	Me	Me	Cl	Cl	Cl	Me	Me
Me	Cl	Br	H	H	Cl	Cl	Br	H	H
Me	Cl	Br	Me	H	Cl	Cl	Br	Me	H
Me	Cl	Br	Et	H	Cl	Cl	Br	Et	H
Me	Cl	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Cl	Br	<i>i</i> -Pr	H
Me	Cl	Br	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Cl	Br	<i>t</i> -Bu	H
Me	Cl	Br	CH ₂ CN	H	Cl	Cl	Br	CH ₂ CN	H
Me	Cl	Br	CH(Me)CH ₂ SMe	H	Cl	Cl	Br	CH(Me)CH ₂ SMe	H
Me	Cl	Br	C(Me) ₂ CH ₂ SMe	H	Cl	Cl	Br	C(Me) ₂ CH ₂ SMe	H
Me	Cl	Br	Me	Me	Cl	Cl	Br	Me	Me
Me	Br	F	H	H	Cl	Br	F	H	H
Me	Br	F	Me	H	Cl	Br	F	Me	H
Me	Br	F	Et	H	Cl	Br	F	Et	H
Me	Br	F	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Br	F	<i>i</i> -Pr	H
Me	Br	F	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Br	F	<i>t</i> -Bu	H
Me	Br	F	CH ₂ CN	H	Cl	Br	F	CH ₂ CN	H
Me	Br	F	CH(Me)CH ₂ SMe	H	Cl	Br	F	CH(Me)CH ₂ SMe	H

MD 3864 F1 2009.03.31

21

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
Me	Br	F	C(Me) ₂ CH ₂ SMe	H	Cl	Br	F	C(Me) ₂ CH ₂ SMe	H
Me	Br	F	Me	Me	Cl	Br	F	Me	Me
Me	Br	Cl	H	H	Cl	Br	Cl	H	H
Me	Br	Cl	Me	H	Cl	Br	Cl	Me	H
Me	Br	Cl	Et	H	Cl	Br	Cl	Et	H
Me	Br	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Br	Cl	<i>i</i> -Pr	H
Me	Br	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Br	Cl	<i>t</i> -Bu	H
Me	Br	Cl	CH ₂ CN	H	Cl	Br	Cl	CH ₂ CN	H
Me	Br	Cl	CH(Me)CH ₂ SMe	H	Cl	Br	Cl	CH(Me)CH ₂ SMe	H
Me	Br	Cl	C(Me) ₂ CH ₂ SMe	H	Cl	Br	Cl	C(Me) ₂ CH ₂ SMe	H
Me	Br	Cl	Me	Me	Cl	Br	Cl	Me	Me
Me	Br	Br	H	H	Cl	Br	Br	H	H
Me	Br	Br	Me	H	Cl	Br	Br	Me	H
Me	Br	Br	Et	H	Cl	Br	Br	Et	H
Me	Br	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Br	Br	<i>i</i> -Pr	H
Me	Br	Br	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Br	Br	<i>t</i> -Bu	H
Me	Br	Br	CH ₂ CN	H	Cl	Br	Br	CH ₂ CN	H
Me	Br	Br	CH(Me)CH ₂ SMe	H	Cl	Br	Br	CH(Me)CH ₂ SMe	H
Me	Br	Br	C(Me) ₂ CH ₂ SMe	H	Cl	Br	Br	C(Me) ₂ CH ₂ SMe	H
Me	Br	Br	Me	Me	Cl	Br	Br	Me	Me
Me	CF ₃	F	H	H	Cl	CF ₃	F	H	H
Me	CF ₃	F	Me	H	Cl	CF ₃	F	Me	H
Me	CF ₃	F	Et	H	Cl	CF ₃	F	Et	H
Me	CF ₃	F	<i>i</i> -Pr	H	Cl	CF ₃	F	<i>i</i> -Pr	H
Me	CF ₃	F	<i>t</i> -Bu	H	Cl	CF ₃	F	<i>t</i> -Bu	H
Me	CF ₃	F	CH ₂ CN	H	Cl	CF ₃	F	CH ₂ CN	H
Me	CF ₃	F	CH(Me)CH ₂ SMe	H	Cl	CF ₃	F	CH(Me)CH ₂ SMe	H
Me	CF ₃	F	C(Me) ₂ CH ₂ SMe	H	Cl	CF ₃	F	C(Me) ₂ CH ₂ SMe	H
Me	CF ₃	F	Me	Me	Cl	CF ₃	F	Me	Me
Me	CF ₃	Cl	H	H	Cl	CF ₃	Cl	H	H
Me	CF ₃	Cl	Me	H	Cl	CF ₃	Cl	Me	H
Me	CF ₃	Cl	Et	H	Cl	CF ₃	Cl	Et	H
Me	CF ₃	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl	CF ₃	Cl	<i>i</i> -Pr	H
Me	CF ₃	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Cl	CF ₃	Cl	<i>t</i> -Bu	H
Me	CF ₃	Cl	CH ₂ CN	H	Cl	CF ₃	Cl	CH ₂ CN	H
Me	CF ₃	Cl	CH(Me)CH ₂ SMe	H	Cl	CF ₃	Cl	CH(Me)CH ₂ SMe	H
Me	CF ₃	Cl	C(Me) ₂ CH ₂ SMe	H	Cl	CF ₃	Cl	C(Me) ₂ CH ₂ SMe	H
Me	CF ₃	Cl	Me	Me	Cl	CF ₃	Cl	Me	Me
Me	CF ₃	Br	H	H	Cl	CF ₃	Br	H	H
Me	CF ₃	Br	Me	H	Cl	CF ₃	Br	Me	H
Me	CF ₃	Br	Et	H	Cl	CF ₃	Br	Et	H
Me	CF ₃	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl	CF ₃	Br	<i>i</i> -Pr	H
Me	CF ₃	Br	<i>t</i> -Bu	H	Cl	CF ₃	Br	<i>t</i> -Bu	H
Me	CF ₃	Br	CH ₂ CN	H	Cl	CF ₃	Br	CH ₂ CN	H
Me	CF ₃	Br	CH(Me)CH ₂ SMe	H	Cl	CF ₃	Br	CH(Me)CH ₂ SMe	H
Me	CF ₃	Br	C(Me) ₂ CH ₂ SMe	H	Cl	CF ₃	Br	C(Me) ₂ CH ₂ SMe	H
Me	CF ₃	Br	Me	Me	Cl	CF ₃	Br	Me	Me
Me	OCF ₂ H	F	H	H	Cl	OCF ₂ H	F	H	H

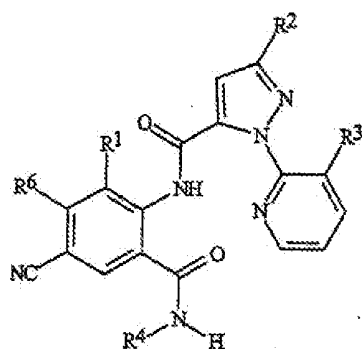
MD 3864 F1 2009.03.31

22

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
Me	OCF ₂ H	F	Me	H	Cl	OCF ₂ H	F	Me	H
Me	OCF ₂ H	F	Et	H	Cl	OCF ₂ H	F	Et	H
Me	OCF ₂ H	F	<i>i</i> -Pr	H	Cl	OCF ₂ H	F	<i>i</i> -Pr	H
Me	OCF ₂ H	F	<i>t</i> -Bu	H	Cl	OCF ₂ H	F	<i>t</i> -Bu	H
Me	OCF ₂ H	F	CH ₂ CN	H	Cl	OCF ₂ H	F	CH ₂ CN	H
Me	OCF ₂ H	F	CH(Me)CH ₂ SMe	H	Cl	OCF ₂ H	F	CH(Me)CH ₂ SMe	H
Me	OCF ₂ H	F	C(Me) ₂ CH ₂ SMe	H	Cl	OCF ₂ H	F	C(Me) ₂ CH ₂ SMe	H
Me	OCF ₂ H	F	Me	Me	Cl	OCF ₂ H	F	Me	Me
Me	OCF ₂ H	Cl	H	H	Cl	OCF ₂ H	Cl	H	H
Me	OCF ₂ H	Cl	Me	H	Cl	OCF ₂ H	Cl	Me	H
Me	OCF ₂ H	Cl	Et	H	Cl	OCF ₂ H	Cl	Et	H
Me	OCF ₂ H	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl	OCF ₂ H	Cl	<i>i</i> -Pr	H
Me	OCF ₂ H	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Cl	OCF ₂ H	Cl	<i>t</i> -Bu	H
Me	OCF ₂ H	Cl	CH ₂ CN	H	Cl	OCF ₂ H	Cl	CH ₂ CN	H
Me	OCF ₂ H	Cl	CH(Me)CH ₂ SMe	H	Cl	OCF ₂ H	Cl	CH(Me)CH ₂ SMe	H
Me	OCF ₂ H	Cl	C(Me) ₂ CH ₂ SMe	H	Cl	OCF ₂ H	Cl	C(Me) ₂ CH ₂ SMe	H
Me	OCF ₂ H	Cl	Me	Me	Cl	OCF ₂ H	Cl	Me	Me
Me	OCF ₂ H	Br	H	H	Cl	OCF ₂ H	Br	H	H
Me	OCF ₂ H	Br	Me	H	Cl	OCF ₂ H	Br	Me	H
Me	OCF ₂ H	Br	Et	H	Cl	OCF ₂ H	Br	Et	H
Me	OCF ₂ H	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl	OCF ₂ H	Br	<i>i</i> -Pr	H
Me	OCF ₂ H	Br	<i>t</i> -Bu	H	Cl	OCF ₂ H	Br	<i>t</i> -Bu	H
Me	OCF ₂ H	Br	CH ₂ CN	H	Cl	OCF ₂ H	Br	CH ₂ CN	H
Me	OCF ₂ H	Br	CH(Me)CH ₂ SMe	H	Cl	OCF ₂ H	Br	CH(Me)CH ₂ SMe	H
Me	OCF ₂ H	Br	C(Me) ₂ CH ₂ SMe	H	Cl	OCF ₂ H	Br	C(Me) ₂ CH ₂ SMe	H
Me	OCF ₂ H	Br	Me	Me	Cl	OCF ₂ H	Br	Me	Me
Me	OCH ₂ CF ₃	F	H	H	Cl	OCH ₂ CF ₃	F	H	H
Me	OCH ₂ CF ₃	F	Me	H	Cl	OCH ₂ CF ₃	F	Me	H
Me	OCH ₂ CF ₃	F	Et	H	Cl	OCH ₂ CF ₃	F	Et	H
Me	OCH ₂ CF ₃	F	<i>i</i> -Pr	H	Cl	OCH ₂ CF ₃	F	<i>i</i> -Pr	H
Me	OCH ₂ CF ₃	F	<i>t</i> -Bu	H	Cl	OCH ₂ CF ₃	F	<i>t</i> -Bu	H
Me	OCH ₂ CF ₃	F	CH ₂ CN	H	Cl	OCH ₂ CF ₃	F	CH ₂ CN	H
Me	OCH ₂ CF ₃	F	CH(Me)CH ₂ SMe	H	Cl	OCH ₂ CF ₃	F	CH(Me)CH ₂ SMe	H
Me	OCH ₂ CF ₃	F	C(Me) ₂ CH ₂ SMe	H	Cl	OCH ₂ CF ₃	F	C(Me) ₂ CH ₂ SMe	H
Me	OCH ₂ CF ₃	F	Me	Me	Cl	OCH ₂ CF ₃	F	Me	Me
Me	OCH ₂ CF ₃	Cl	H	H	Cl	OCH ₂ CF ₃	Cl	H	H
Me	OCH ₂ CF ₃	Cl	Me	H	Cl	OCH ₂ CF ₃	Cl	Me	H
Me	OCH ₂ CF ₃	Cl	Et	H	Cl	OCH ₂ CF ₃	Cl	Et	H
Me	OCH ₂ CF ₃	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl	OCH ₂ CF ₃	Cl	<i>i</i> -Pr	H
Me	OCH ₂ CF ₃	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Cl	OCH ₂ CF ₃	Cl	<i>t</i> -Bu	H
Me	OCH ₂ CF ₃	Cl	CH ₂ CN	H	Cl	OCH ₂ CF ₃	Cl	CH ₂ CN	H
Me	OCH ₂ CF ₃	Cl	CH(Me)CH ₂ SMe	H	Cl	OCH ₂ CF ₃	Cl	CH(Me)CH ₂ SMe	H
Me	OCH ₂ CF ₃	Cl	C(Me) ₂ CH ₂ SMe	H	Cl	OCH ₂ CF ₃	Cl	C(Me) ₂ CH ₂ SMe	H
Me	OCH ₂ CF ₃	Cl	Me	Me	Cl	OCH ₂ CF ₃	Cl	Me	Me
Me	OCH ₂ CF ₃	Br	H	H	Cl	OCH ₂ CF ₃	Br	H	H
Me	OCH ₂ CF ₃	Br	Me	H	Cl	OCH ₂ CF ₃	Br	Me	H

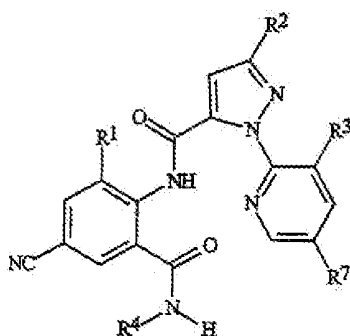
R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5
Me	OCH ₂ CF ₃	Br	Et	H	Cl	OCH ₂ CF ₃	Br	Et	H
Me	OCH ₂ CF ₃	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl	OCH ₂ CF ₃	Br	<i>i</i> -Pr	H
Me	OCH ₂ CF ₃	Br	<i>t</i> -Bu	H	Cl	OCH ₂ CF ₃	Br	<i>t</i> -Bu	H
Me	OCH ₂ CF ₃	Br	CH ₂ CN	H	Cl	OCH ₂ CF ₃	Br	CH ₂ CN	H
Me	OCH ₂ CF ₃	Br	CH(Me)CH ₂ SMe	H	Cl	OCH ₂ CF ₃	Br	CH(Me)CH ₂ SMe	H
Me	OCH ₂ CF ₃	Br	C(Me) ₂ CH ₂ SMe	H	Cl	OCH ₂ CF ₃	Br	C(Me) ₂ CH ₂ SMe	H
Me	OCH ₂ CF ₃	Br	Me	Me	Cl	OCH ₂ CF ₃	Br	Me	Me
Me	OCF ₃	F	H	H	Cl	OCF ₃	F	H	H
Me	OCF ₃	F	Me	H	Cl	OCF ₃	F	Me	H
Me	OCF ₃	F	Et	H	Cl	OCF ₃	F	Et	H
Me	OCF ₃	F	<i>i</i> -Pr	H	Cl	OCF ₃	F	<i>i</i> -Pr	H
Me	OCF ₃	F	<i>t</i> -Bu	H	Cl	OCF ₃	F	<i>t</i> -Bu	H
Me	OCF ₃	F	CH ₂ CN	H	Cl	OCF ₃	F	CH ₂ CN	H
Me	OCF ₃	F	CH(Me)CH ₂ SMe	H	Cl	OCF ₃	F	CH(Me)CH ₂ SMe	H
Me	OCF ₃	F	C(Me) ₂ CH ₂ SMe	H	Cl	OCF ₃	F	C(Me) ₂ CH ₂ SMe	H
Me	OCF ₃	F	Me	Me	Cl	OCF ₃	F	Me	Me
Me	OCF ₃	Cl	H	H	Cl	OCF ₃	Cl	H	H
Me	OCF ₃	Cl	Me	H	Cl	OCF ₃	Cl	Me	H
Me	OCF ₃	Cl	Et	H	Cl	OCF ₃	Cl	Et	H
Me	OCF ₃	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl	OCF ₃	Cl	<i>i</i> -Pr	H
Me	OCF ₃	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Cl	OCF ₃	Cl	<i>t</i> -Bu	H
Me	OCF ₃	Cl	CH ₂ CN	H	Cl	OCF ₃	Cl	CH ₂ CN	H
Me	OCF ₃	Cl	CH(Me)CH ₂ SMe	H	Cl	OCF ₃	Cl	CH(Me)CH ₂ SMe	H
Me	OCF ₃	Cl	C(Me) ₂ CH ₂ SMe	H	Cl	OCF ₃	Cl	C(Me) ₂ CH ₂ SMe	H
Me	OCF ₃	Cl	Me	Me	Cl	OCF ₃	Cl	Me	Me
Me	OCF ₃	Br	H	H	Cl	OCF ₃	Br	H	H
Me	OCF ₃	Br	Me	H	Cl	OCF ₃	Br	Me	H
Me	OCF ₃	Br	Et	H	Cl	OCF ₃	Br	Et	H
Me	OCF ₃	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl	OCF ₃	Br	<i>i</i> -Pr	H
Me	OCF ₃	Br	<i>t</i> -Bu	H	Cl	OCF ₃	Br	<i>t</i> -Bu	H
Me	OCF ₃	Br	CH ₂ CN	H	Cl	OCF ₃	Br	CH ₂ CN	H
Me	OCF ₃	Br	CH(Me)CH ₂ SMe	H	Cl	OCF ₃	Br	CH(Me)CH ₂ SMe	H
Me	OCF ₃	Br	C(Me) ₂ CH ₂ SMe	H	Cl	OCF ₃	Br	C(Me) ₂ CH ₂ SMe	H
Me	OCF ₃	Br	Me	Me	Cl	OCF ₃	Br	Me	Me

Tabelul 2



<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁴</u>	<u>R⁶</u>	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁴</u>	<u>R⁶</u>
Me	CF ₃	Cl	Me	F	Me	CF ₃	Cl	Me	Cl
Cl	CF ₃	Cl	Me	F	Cl	CF ₃	Cl	Me	Cl
Br	CF ₃	Cl	Me	F	Br	CF ₃	Cl	Me	Cl
Me	Cl	Cl	Me	F	Me	Cl	Cl	Me	Cl
Cl	Cl	Cl	Me	F	Cl	Cl	Cl	Me	Cl
Br	Cl	Cl	Me	F	Br	Cl	Cl	Me	Cl
Me	Br	Cl	Me	F	Me	Br	Cl	Me	Cl
Cl	Br	Cl	Me	F	Cl	Br	Cl	Me	Cl
Br	Br	Cl	Me	F	Br	Br	Cl	Me	Cl
Me	CF ₃	Cl	<i>i</i> -Pr	F	Me	CF ₃	Cl	<i>i</i> -Pr	Cl
Cl	CF ₃	Cl	<i>i</i> -Pr	F	Cl	CF ₃	Cl	<i>i</i> -Pr	Cl
Br	CF ₃	Cl	<i>i</i> -Pr	F	Br	CF ₃	Cl	<i>i</i> -Pr	Cl
Me	Cl	Cl	<i>i</i> -Pr	F	Me	Cl	Cl	<i>i</i> -Pr	Cl
Cl	Cl	Cl	<i>i</i> -Pr	F	Cl	Cl	Cl	<i>i</i> -Pr	Cl
Br	Cl	Cl	<i>i</i> -Pr	F	Br	Cl	Cl	<i>i</i> -Pr	Cl
Me	Br	Cl	<i>i</i> -Pr	F	Me	Br	Cl	<i>i</i> -Pr	Cl
Cl	Br	Cl	<i>i</i> -Pr	F	Cl	Br	Cl	<i>i</i> -Pr	Cl
Br	Br	Cl	<i>i</i> -Pr	F	Br	Br	Cl	<i>i</i> -Pr	Cl

Tabelul 3



R^1 Me	R^2 CF ₃	R^3 F	R^4 Me	R^7 F	R^1 Me	R^2 CF ₃	R^3 Cl	R^4 Me	R^7 Cl
Cl	CF ₃	F	Me	F	Cl	CF ₃	Cl	Me	Cl
Br	CF ₃	F	Me	F	Br	CF ₃	Cl	Me	Cl
R^1 Me	R^2 Cl	R^3 F	R^4 Me	R^7 F	R^1 Me	R^2 Cl	R^3 Cl	R^4 Me	R^7 Cl
Cl	Cl	F	Me	F	Cl	Cl	Cl	Me	Cl
Br	Cl	F	Me	F	Br	Cl	Cl	Me	Cl
Me	Br	F	Me	F	Me	Br	Cl	Me	Cl
Cl	Br	F	Me	F	Cl	Br	Cl	Me	Cl
Br	Br	F	Me	F	Br	Br	Cl	Me	Cl
Me	CF ₃	F	i-Pr	F	Me	CF ₃	Cl	i-Pr	Cl
Cl	CF ₃	F	i-Pr	F	Cl	CF ₃	Cl	i-Pr	Cl
Br	CF ₃	F	i-Pr	F	Br	CF ₃	Cl	i-Pr	Cl
Me	Cl	F	i-Pr	F	Me	Cl	Cl	i-Pr	Cl
Cl	Cl	F	i-Pr	F	Cl	Cl	Cl	i-Pr	Cl
Br	Cl	F	i-Pr	F	Br	Cl	Cl	i-Pr	Cl
Me	Br	F	i-Pr	F	Me	Br	Cl	i-Pr	Cl
Cl	Br	F	i-Pr	F	Cl	Br	Cl	i-Pr	Cl
Br	Br	F	i-Pr	F	Br	Br	Cl	i-Pr	Cl

Formularea/Utilitatea

- Compușii prezentei invenții vor fi utilizați în general ca o formulare sau compoziție cu un purtător convenabil pentru utilizarea agronomică sau neagro-nomică conținând cel puțin unul din diluanții lichizi, un diluant solid sau o substanță tensioactivă. Ingredientele formulării sau compoziției sunt selectate să corespundă proprietăților fizice ale ingredientului activ, modului de aplicare și factorilor mediului ambiant, cum ar fi tipul solului, umiditatea și temperatura. Formulările utile includ lichidele, cum ar fi soluțiile (inclusiv concentratele emulsionabile), suspensiile, emulsiile (inclusiv microemulsiile și/sau suspoemulsiile) și altele asemenea care, opțional, pot fi îngroșate în geluri. Formulările utile mai includ substanțele solide, cum ar fi pulberile, prafurile, granulele, tabletele, pilulele, peliculele și altele asemenea care pot fi dispersabile în apă („umectabile”) sau solubile în apă. Ingredientul activ poate fi (micro) capsulat și ulterior format într-o suspensie sau formulare solidă; alternativ formularea totală a ingredientului activ poate fi capsulată (sau „învelită”). Capsularea poate controla sau amâna separarea ingredientului activ. Formulările pulverizabile pot fi dizolvate în medii convenabile și utilizate la volume de pulverizare de la aproximativ unul la câteva sute de litri pe hectar. Compozițiile cu rezistență înaltă sunt utilizate în primul rând în calitate de intermediari pentru prepararea ulterioară.

Formulările vor conține tipice cantități efective de ingredient activ, diluant și substanță tensioactivă luate în cantitățile indicate, care împreună constituie până la 100% de masă.

	Procent de masă		
	Ingredient activ	Diluant	Substanță tensioactivă
Prafuri, tablete și granule solubile în apă și dispersabile în apă	5...90	0...94	1...15
Suspensii, emulsii (inclusiv concentrate emulsionabile)	5...50	40...95	0...15
Pulberi	1...25	70...99	0...5
Granule și pilule	0,01...99	5...99,99	0...15
Compoziții înalt rezistente	90...99	0...10	0...2

- Diluanții solizi tipici sunt descriși în Watkins ș.a. *Handbook of Insecticide Dust Diluents and Carriers*, Ed. a 2-a, Dorland Books, Caldwell, New Jersey. Diluanții lichizi tipici sunt descriși în Marsden, *Solvents Guide*, Ed. a 2-a, Interscience, New York, 1950. *McCutcheon's Detergents and Emulsifiers Annual*, Allured Publ. Corp., Ridgewood, New Jersey, precum și Sisely and Wood, *Encyclopedia of Surface Active Agents*, Chemical Publ. Co., Inc., New York, 1964, inserează substanțele tensioactive și utilizările recomandate. Toate formulările pot conține cantități minore de adaosuri pentru a reduce spuma, sinterizarea, coroziunea, creșterea microbiologică etc., sau îngroșători pentru a mări viscozitatea.

Substanțele tensioactive includ, de exemplu, alcooluri polietoxilate, alchilfenoli polietoxilați, esteri ai acizilor grași sorbitani polietoxilați, dialchilsulfosuccinați, alchilsulfati, alchilbenzensulfonați, organosiliconi, N,N-dialchiltaurati, ligninsulfonați, condensate ale naftalinsulfonatfomaldehidei, policarboxilați și copolimeri de bloc

MD 3864 F1 2009.03.31

26

ai polioxietilenei/polioxipropilenei. Diluanții solizi includ, de exemplu, argilele, cum ar fi bentonita, montmorilonitul, atapulgita și caolinul, amidonul, zahărul, silica, talcul, pământul diatomic, ureea, carbonatul de calciu, carbonatul și bicarbonatul de sodiu, și sulfatul de sodiu. Diluanții lichizi includ, de exemplu, apa, NM,N-dimetilformamida, dimetilsulfoxidul, N-alchilpirolidona, etilenglicolul, polipropilenglicolul, parafinele, alchilbenzenele, alchilnaftalinele, uleiurile de măs-line, castor, din semințe de in, tung, susan, porumb, arahide, semințe de bumbac, boabe de soia, semințe de rașpel și nuci de cocos, esterii acizilor grași, cetonele, cum ar fi 4-hidroxi-4-metil-2-pentanona, și alcoolii, cum ar fi metanolul, ciclo-hexanolul, decanolul și alcoolul tetrahidrofurfuril.

Soluțiile, care includ concentratele emulsionabile, pot fi preparate prin amestecarea simplă a ingredientelor. Pulberile și prafurile pot fi preparate prin cupajare și, de obicei, măcinate cum ar fi într-o moară cu ciocane sau o moară fluidizată. Suspensiile se prepară, de obicei, prin măcinare umedă; vezi, de exemplu, US 3 060 084. Granulele și pilulele pot fi preparate prin pulverizarea materialului activ pe purtători granulari preformați sau prin tehnici de aglomerare (vezi Browning „Agglomeration”, *Chemical Engineering*, 4 decembrie, 1967, pp. 147-148, *Perry's Chemical Engineer's Handbook*, ed. a 4-a, McGraw-Hill, New York, 1963, paginile 8-57 și publicația PCT WO 91/13546). Pilulele pot fi preparate așa cum este descris în US 4 172 714. Granulele solubile în apă și dispersabile în apă pot fi preparate așa cum este descris în US 4 144 050, US 3 920 442 și DE 3 246 493. Tabletele pot fi preparate așa cum este descris în US 5 280 587, US 5 232 701 și US 5 208 030. Peliculele pot fi preparate așa cum este descris în GB 2 095 558 și US 3 299 566.

Pentru informații suplimentare cu privire la domeniul de formulare, vezi T.S. Woods, „The Formulator's Toolbox-Product Forms for Modern Agriculture” in *Pesticide Chemistry and Bioscience, The Food-Environment Challenge*, ed-le T. Brooks și T.R. Roberts, Proceedings of the 9th International Congress on Pesticide Chemistry, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1999, pp. 120-133. Vezi, de asemenea, US 3 235 361, col. 6, rândul 43 din Col. 7, rândul 62 și exemplele 8, 12, 15, 39, 41, 52, 53, 58, 132, 138-140, 162-164, 166,167, și 169-182; US 2 891 855, col. 3, rândul 66 și col. 5, rândul 17 și exemplele 1-4; Klingman, *Weed Control as a Science*, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1961, pp. 81-96; și Hance et. al., *Weed Control Handbook*, ed. a 8-a, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1989.

În exemplele care urmează toate procente sunt de masă și toate soluțiile sunt preparate prin moduri tradiționale. Numerele compuşilor se referă la compuşii din Tabelul de indexuri A.

Exemplul A

Praf umectabil	
Compusul 1	65,0%
eter dodecilfenol polietilenglicol	2,0%
ligninsulfonat de sodiu	4,0%
silicoaluminat de sodiu	6,0%
montmorillonit (calcinat)	23,0%

Exemplul B

Granulă	
Compusul 1	100%
granule de atapulgita (material slab volatil, 0,71/0,30 mm; U.S.S. Nr. 25-50 site)	90,0%

Exemplul C

Pilulă extrudată	
Compusul 1	25,0%
sulfat de sodiu brut	10,0%
ligninsulfat de sodiu	5,0%
alchilnaftalinsulfonat de sodiu	1,0%
bentonită de magneziu/calciu	59,0%

Exemplul D

Concentrat emulsionabil	
Compusul 1	20,0%
amestec de sulfonați solubili în ulei și eteri de polioxietilen	10,0%
izoforonă	70,0%

Exemplul E

Granulă	
Compusul 1	0,5%
celuloză	2,55
lactoză	4,0%
făină de porumb	93,0%.

Compușii prezentei invenții se caracterizează prin caracterele reziduale ale metabolismului favorabil și/sau solului și manifestă activitate de combatere a unui spectru de peste nevertebrate agronomice și neagronomice. Compușii prezentei invenții se caracterizează de asemenea prin sistemicitate favorabilă foliară și/sau aplicată prin sol în plante, exercitând translocarea pentru a proteja frunzișul și alte părți ale plantelor care nu au contactat direct cu compozițiile insecticide care conțin prezenții compuși. (În contextul acestei descrieri „combaterea pestelor nevertebrate” înseamnă inhibiția dezvoltării pestelor nevertebrate (inclusiv morta-litatea) care cauzează reducerea alimentării sau altă daună sau pagubă cauzată de către peste; expresiile înrudite sunt definite similar.) Așa cum este descris, termenul „peste nevertebrat” include artropodele, gastropodele și nematodele de importanță economică ca și peștele. Termenul „artropod” include insectele, căpușele, păianjenii, scorpionii, chilopodele, miriapodele, cainele-babei (mâța popii) și scolopendrele. Termenul „gastropod” include melcii, limacii și alte stilomatofoare. Termenul „nematod” include toți helminții, cum ar fi: limbricii și nematodele fitofage, trematodele, acantocefalii și viermii paraziți în formă de panglică (Cestodele). Persoanele de specialitate în domeniu vor recunoaște că nu toți compușii sunt la fel de efectivi împotriva pestelor. Compușii prezentei invenții manifestă activitate împotriva pestelor agronomice și neagronomice importante economic. Termenul „agronomic” se referă la producția culturilor de câmp, cum ar fi pentru alimentare și fibre și include creșterea culturilor cereale (de ex., grâul, ovăzul, orzul, secara, orezul, porumbul), culturilor de soia, culturilor vegetale (de ex., salata verde, varza, roșiile, fasolele), cartofilor, batașilor, poamei, bumbacului și fructelor (de ex., poamele semincere, fructele cu sămburi și fructele citrice). Termenul „neagronomic” se referă la alte plante fructifere (de ex., plantele de pădure, seră, pepinieră sau ornamentale care nu sunt crescute în câmp), gazoane (comerciale, pentru golf, rezidențiale, recreative, etc.), produse lemnoase, să-nătatea oamenilor și animalelor, structura comercială și domestică, gospodărie, și la peștele sau aplicațiile produselor depozitate. Din cauza spectrului de combatere a pestelor nevertebrate și a importanței economice, protecției (împotriva pagubei sau stricăciunii cauzate de către peștele nevertebrate) culturilor agricole de bum-bac, porumb, soia, orez, culturilor legumicole, cartofului, batatului, poamei și fructelor prin combaterea pestelor nevertebrate sunt preferabile exemplele de realizare a invenției. Peștele agronomice sau neagronomice includ larvele din ordinul Lepi-dopterelor, cum ar fi buhele, fluturii-bufnițe, fluturii-cotari, și din familia fluturilor nocturni Noctuidae (de ex., *Spodoptera fugipetra* J.E. Smith), buha-mică (*Spodoptera exigua* Hubner), fluturele ipsilon (*Agrotis ipsilon* Hufnagel), buha-verzei (*Trichoplusia ni* Hubner), omida-tutunului (*Heliothis virescens* Fabricius); tociarii, moliile-minere, omizile care lasă păienjenis, viermii-verzei și vătămătorii care scheletizează frunzele din familia Piralidelor (de ex., fluturele-porumbului (*Ostrinia nubilalis* Hubner), fluturele lui Walker (*Amyelois transitella*), (*Crambus caliginosellus* Clemens), (*Herpetogramma licarsisalis* Walker)); tortricidele, țigărarii, viermii semințelor și viermii fructelor din familia Tortricidelor (de ex., viermele-merelor (*Cydia pomonella* Linnaeus), pirla-viei (*Endopiza viteana* Clemens), omida-orientală-a-piersicului (*Grapholita molesta* Busck)) și multe alte lepidoptere economice importante (de ex., molia-verzei (*Plutella xylostella* Lin-naeus), viermele-roz-al-bumbacului (*Pectinophora gossypiella* Saunders), omida-păroasă-a-stejarului (*Lumantria dispar* Linnaeus)); nimfele și insectele adulte din ordinul Blatodelor, inclusiv gândacii din familiile Blatelidelor și Blatidelor (de ex., gandacul-negru-de-bucătărie (*Blatta orientalis* Linnaeus), gandacul-asiatic (*Blatella asahinai* Mizukubo), gandacul-roșu-de-bucătărie (*Blatella germanica* Linnaeus), gandacul (*Supella longipalpa* Fabricius), gandacul-american (*Periplaneta americana* Linnaeus), gandacul-cafeniu (*Periplaneta brunnea* Burmeister), gandacul-de-Madeira (*Leucophaea maderae* Fabricius)); larvele și insectele adulte care se hrănesc cu frunze din ordinul Coleopterelor, inclusiv gărgărițele din familiile Antribidelor, Bruchidelor și Curculionidelor (de ex., gărgărița-bumbacului (*Anthonomus grandis* Boheman), gărgărița-orezului-de-apă (*Lissorhoptrus oryzophilus* Kuschel), gărgărița-graului (*Sitophilus granarius* Linnaeus), gărgărița-orezului (*Sitophilus oryzae* Linnaeus); puricii-de-pământ, gândacii-de-frunză, gândacii-de-Colorado, puricii-cartofilor și moliile-miner din familia Crisomelidelor (de ex., gandacul-de-Colorado) (*Leptinotarsa decemlineata* Say), viermele vestic al rădăcinilor de porumb (*Diabrotica virgifera* LeConte); cărabașii și alți gândaci din familia Scarabaeidae (de ex., cărabașul-japonez (*Popillia japonica* Newman) și cărabașul-european (*Rhizotrogus majalis* Razo-umowsky)); gandacii-de-piele din familia Dermestidelor; viermii sârmă din familia Elateridelor; gândacii-de-scoarță din familia Scolitidelor și gândacii-morari din familia Tenebrionidelor. Pe lângă aceasta, peștele agronomice și neagronomice includ: insectele adulte și larvele din ordinul Dermapterelor, inclusiv urechelnițele din familia Forficulidelor (de ex., urechelnița-comună (*Forficula auricularia* Linnaeus), urechelnița-neagră (*Chelisoches morio* Fabricius)); insectele adulte și nimfele din ordinele Hemipterelor și Homopterelor, cum ar fi: ploșnițele-de-plantă din familia Miridelor, cicadele din familia Cicadelor, cicorițele (de ex., *Empoasca* spp.) din familia Cicadelidelor, cicorițele din familiile Fulgoroidelor și Delfacidelor, cicoadle-mordele din familia Membracidelor, psilidele din familia Psilidelor, aleirodidele din familia Aleirodidelor, afidele din familia Afidelor, filoxerele din familia Filoxeridelor, păduchii-țestași din familia Pseudococcidelor, păduchii-țestași din familiile Coccidelor, Diaspididelor și Margarodidelor, ploșnițele din familia Fingidelor, ploșnițele-cerealelor din familia Pentatomidelor, ploșnițele-graului din America de Nord (de ex., *Blissus* spp.) și alte ploșnițe ale semănăturilor din familia Ligaeididelor, ploșnițele din familia Cercopidelor, ploșnițele-romboidale din familia Coreidelor, și ploșnițele-roșii și ploșnițele-roșii-ale-bumbacului din familia Pirocoridelor. De asemenea sunt incluse ca peste agronomice și neagronomice insectele adulte și larvele din ordinul Acarienilor (acarienii), cum ar fi: păianjenii-comuni din familia Tetrancidelor (de ex., păianjenul-roșu-al-pomilor (*Panonychus ulmi* Koch)), păianjenul-cu-două-pete (*Tetranychus urticae* Koch), căpușa McDaniel (*Tetranychus mcdanieli*

- McGregor), cleștarii plăți din familia Tenuipalpidelor (de ex., cleștarul-citricelor (*Brevipalpus lewisi* McGregor), cleștarii-viței și cleștarii-mugurilor din familia Eriofiidelor și alți acarieni care se hrănesc cu frunze și acarieni importanți pentru sănătatea oamenilor și animalelor, adică cleștarii din familia Epidermopridelor, anghilulele din familia Demodicidelor, căpușele-grăului din familia Glycifagidelor, căpușele din ordinul Ixodidelor (de ex., căpușa-ixodă-a-cerbului (*Ixode scapularis* Say)), căpușa-ixodă-a-paraliziei australiene (*Ixodes holocyclus* Neumann), căpușa-ixodă-a-cainelui (*Dermacentor variabilis* Say), căpușa-ixodă (*Amblyomma americanum* Linnaeus), și căpușele-de-râie din familiile Psoroptidelor, Piemotidelor și Sarcoptidelor; insectele adulte și imature din ordinul Ortopteleror, inclusiv călușii, lăcustele și greierii (de ex., călușii-călători (de ex., *Melanoplus sanguinipes* Fabricius, *M. differentialis* Thomas), lăcustele-americane (de ex., *Schistocerca americana* Drury), lăcusta-de-pustiu (*Schistocerca gregaria* Forskal), lăcusta-călătoare (*Locusta migratoria* Linnaeus), lăcusta-de-arbuști (*Zonocerus spp.*), greierul-de-casă (*Acheta domestica* Linnaeus), coropișnițele (*Gryllotalpa spp.*)); insectele adulte și imature din ordinul Dipteleror, inclusiv moliile-miner, bățanii, muștele-drosofile (Tefritidele), muștele-suedeze (de ex., *Oscinella frit* Linnaeus), larvele-apode-de-sol, muștele-de-casă (de ex., *Musca domestica* Linnaeus), muștele-mici-de-casă (de ex., *Fannia canicularis* Linnaeus, *F. femoralis* Stein), muștele obișnuite (de ex., *Stomoxys calcitrans* Linnaeus), muștele-de-toamnă, muștele-albastre (de ex., *Chrysomya spp.*, *Phormia spp.*) și alte peste zburătoare, strechea-cailor (de ex., *Tabanus spp.*), larvele-de-streche-gastrică (de ex., *Gastrophilus spp.*, *Oestrus spp.*), strechea-vitelor (de ex., *Hypoderma spp.*), tăunii-renilor (de ex., *Chrysops spp.*), căpușele-oilor (de ex., *Melophagus ovinus* Linnaeus) și alte Brachicere, țânțarii (de ex., *Aedes spp.*, *Anopheles spp.*, *Culex spp.*), musculițele (de ex., *Prosimulium spp.*, *Simulium spp.*), batanii-mușcători, țânțarii, sciaridele și alte Nematocere; insectele adulte și imature din ordinul Tisanopterelor, inclusiv tripsii-tutunului (*Thrips tabaci* Lindeman), tripsii-graului (*Frankliniella spp.*) și alți tripsi care se hrănesc cu frunze; insectele dăunătoare din ordinul Himenopterelor, inclusiv furnicile (de ex., furnica-sfredelitoare-roșie-de-Pensilvania (*Camponotus ferrugineus* Fabricius), furnica-sfredelitoare-de-Pensilvania (*Camponotus pennsylvanicus* De Geer), furnica-de-casă (*Monomorium pharaonis* Linnaeus), furnica-vasmania (*Wasmannia auropunctata* Roger), furnica-solenopsis (*Solenopsis geminata* Fabricius), furnica-roșie-a-lui-Richter (*Solenopsis invicta* Buren), furnica-argentiniană (*Iridomyrmex humilis* Mayr), furnica (*Paratrechina longicornis* Latreille), furnica-de-luncă (*Tetramorium caespitum* Linnaeus), furnica americană (*Lasius alienus* Forster), furnica (*Tapinoma sessile* Say)), albinele (inclusiv albinele-coside), viespile, gărgăunii și viespile-ferăstrău (*Neodiprion spp.*, *Cephus spp.*); insectele dăunătoare din ordinul Izopterelor, inclusiv termitel (*Reticulitermes flavipes* Kollar, *Reticulitermes hesperus* Banks), (*Coptotermes formosanus* Shiraki), (*Incisitermes immigrans* Snyder) și alte izoptere de importanță economică; insectele dăunătoare din ordinul Tizanurelor, cum ar fi (*Lepisma saccharina* Linnaeus) și (*Thermobia domestica* Packard); insectele dăunătoare din ordinul Malofagelor, inclusiv păduchele-de-cap (*Pediculus humanus capitis* De Geer), păduchele-de-corp (*Pediculus humanus humanus* Linnaeus), malofagienul (*Menacanthus stramineus* Nitzsch), păduchele-de-caine (*Trichodectes canis* De Geer), păduchele (*Goniocotes gallinae* De Geer), căpușa-oii (*Bovicola ovis* Schrank), păduchele (*Haematopinus eurysternus* Nitzsch), păduchele-vitelor-cornute-cu-nasul-lung (*Linognathus vituli* Linnaeus) și alți păduchi paraziți sugători de sânge și rumegători care atacă oamenii și animalele; insectele dăunătoare din ordinul Sifonopterelor, inclusiv puricele-de-sobolan (*Xenopsylla cheopis* Rothschild), puricele-de-pisică (*Ctenocephalides felis* Bouche), puricele-de-caine (*Ctenocephalides canis* Curtis), puricele-de-găină (*Ceratophyllus gallinae* Schrank), păduchele-ventuză (*Echidnophaga gallinacea* Westwood), puricele (*Pulex irritans* Linnaeus) și alți păduchi care afectează mamiferele și păsările. Pestele nevertebrate cuprinse suplimentar includ: păianjenii din ordinul Araneae, cum ar fi păianjenul (*Loxosceles reclusa* Gertsch & Mulaik) și păianjenul-țesător-negru (*Latrodectus mactans* Fabricius), și centipedele din ordinul Scutigermorfelor, cum ar fi muscarul-comun (*Scutigera coleoptrata* Linnaeus). Compușii prezentei invenții posedă acțiune și asupra membrilor din clasele Nematodelor, Cestodelor, Trematodelor și Acanthocefalilor, inclusiv membrilor de importanță economică din ordinele Strongilidelor, Ascarididelor, Oxiuridelor, Rab-ditidelor, Spiruridelor și Enoplidelor, cum ar fi, dar nu limitate la, peștele agricole de importanță economică (adică nematodele-galicole din genul *Meloidogyne*, nematodele vătămătoare din genul *Pratylenchus*, nematodele din genul *Trichodorus*, etc.) și peștele care afectează sănătatea oamenilor și animalelor (adică toate trematodele, viermii-panglică și viermii-cilindrici, cum ar fi *Strongylus vulgaris* la cai, *Toxocara canis* la caini, *Haemonchus contortus* la oi, *Dirofilaria immitis* Leidy la caini, *Anoplocephala perfoliata* la cai; *Fadciola hepatica* Linnaeus la animalele rumegătoare, etc.).
- Compușii invenției posedă o activitate înaltă particulară împotriva pestelor din ordinul Lipidopterelor (de ex., *Alabama argillacea* Hubner (buha-bumbacului-americană), *Archips argyrospila* Walker (fluturele-omidă-apomilor), *A. rosana* Linnaeus (omida europeană), și alte specii *Archips*, *Chilo suppressalis* Walker (paratoarea), *Cnaphalocrosis medinalis* Guenee (buha-orezului), *Crambus caliginosellus* Clemens (fluturele-molie), *Crambus teterrellus* Zincken (fluture), *Cydia pomonella* Linnaeus (viermele-merelor), *Earias insulana* Boisduval (omida-cus-pini), *Earias vitella* Fabricius (viermele-cu-pete), *Helicoverpa armigera* Hubner (viermele-american), *Helicoverpa zea* Boddie (buha-bumbacului), *Heliothis virescens* Fabricius (molia-tutunului), *Herpetogramma licarsisalis* Walker (fluture), *Lobesia botrana* Denis & Schiffmuller (pirala-viei), *Pectinophora gossypiella* Saunders (viermele-roz-al-bumbacului), *Phyllocnistis citrella* Strainton (molia-miner-a-citricelor), *Pieris brassicae* Linnaeus (albița-verzei), *Pieris rapae* Linnaeus (albița-rapiței), *Plutella xylostella* Linnaeus (molia-verzei), *Spodoptera exigua* Hubner (buha-mică), *Spodoptera litura* Fabricius (fluturele-porumbac, omida-ciorchinelor), *Spodoptera*

frugiperda J.E. Smith (buha-ierbii), *Trihoplusia ni* Hübner (buha ni) și *Tuta absolut* Meyrick (minerul-roșiilor)). Compușii invenției posedă de asemenea o activitate comercial importantă asupra membrilor din ordinul Homopterelor, inclusiv: *Acyrtisiphon pisum* Harris (afida-mazării), *Aphis craccivora* Koch (păduchele-negru-al-sfeclei), *Aphis fabae* Scopoli (păduchele-negru-al-sfeclei), *Aphis gossypii* Glover (păduchele-bum-bacului, 5 păduchele-castraveților), *Aphis pomi* De Geer (păduchele-verde-al-măru-lui), *Aphis spiraeicola* Patch (păduchele-tavolgian), *Aulacorthum solani* Kaltenbach (păduchele-volburii), *Chaetosiphon fragaefolii* Cockerell (păduchele-fragului), *Diuraphis noxia* Kurdjumov/Mordvilko (păduchele-graului-de-Rusia), *Dysaphis plantaginea* Paaserini (păduchele-verde-al-trandafirului), *Eriosoma lanigerum* Hausmann (păduchele-lanos), *Hyalopterus pruni* Geoffroy (păduchele-făinos-al-prunului), *Lipaphis erysimi* Kaltenbach (păduche), *Metopolophium dirhodum* Walker 10 (păduchele-cerealelor), *Macrosipum euphorbiae* Thomas (păduchele-de-frunză-al-cartofului), *Myzus persicae* Sulzer (păduchele-de-frunză-al-cartofului-și-piersicului, păduchele-verde-al-piersicului), *Nasonovia ribisnigri* Mosley (păduchele-frunzelor-de-salată), *Pemphigus* spp. (păduchii-de-rădăcină și păduchii-tuberculilor), *Rhopalosiphum maidis* Fitch (păduchele-de-frunză-al-porumbului), *Rhopalosiphum padi* Linnaeus (păduche), *Schizaphis graminum* Rondani (păduchele-cerealelor), *Sitobion avenae* Fabricius (păduchele-graului), *Therioaphis maculata* Buckton (păduchele-cu-pete-al-lucernei), *Toxoptera aurantii* Bayer de Fonscolombe (puricele-negru-al-portocalului-amar), și *Toxoptera citricida* Kir-kaldy (păduchele-citrusului); *Adelges* spp. (adelgide); *Phylloxera devastatrix* Per-gande (filoxeră), *Bemisia tabaci* Gennadius (aleroidida-tutunului, aleroidida-bata-tului), *Bemisia argentifolii* Bellows & Perring (albița-magnoliei), *Dialeurodes citri* Ashmead (albița-citrusului) și *Trialeurodes vaporariorum* Westwood (albița-de-seră); *Empoasca fabae* Harris (cicorița-cartofului), *Laodelphax striatellus* 20 Fallen (cicorița-mică-cafenie), *Macrolestes quadrilineatus* Forbes (cicorița-ochiului-boului), *Nephotettix cincticeps* Uhler (cicorița-verde), *Nephotettix nigropictus* Stal (cicorița-orezului), *Nilaparvata lugens* Stal, *Peregrinus maidis* Ashmead, *Sogatella furcifera* Horvath, *Sogatodes orizicola* Muir, *Typhlocyba pomaria* McAtee (cicorița-mărului), *Erythroneoura* spp. (cicorița-viei); *Magicedada septendecim* Linnaeus (cicoarea-de-17-ani); *Icerya purchasi* Maskell (păduchele-țestos-in-formă-de-jgheab-de-Australia), *Quadraspidiotus perniciosus* Comstock (păduchele-de-San-Jose); *Planococcus citri* Risso (păduchele-făinos-al-viței-de-vie); *Pseudococcus* spp. (alt complex de păduchi-țestoși); *Cacopsylla pyricola* Foerster (puricele-melifer-al-părului), *Trioza diospyri* Ashmead (puricele-melifer-al-hurmei). Acești compuși de asemenea posedă acțiune asupra membrilor din ordinul Hemipterelor, inclusiv: *Acrosternum hilare* Say (ploșnița-scutar), *Anasa tristis* De Geer (ploșnița-romboidală), *Blissus leucopterus* Say (ploșnița-de-pă-mant), *Corythuca gossypii* Fabricius (ploșnița-roșiilor), *Dysdercus suturellus* Her-rich-Schaffer (ploșnița-roșietică-a-bumbacului), *Euchistus servus* Say (ploșnița-scutar-brună), *Euchistus variolarius* Palisot de Beauvois (ploșnița-scutar-cu-o-pată), *Graptosthetus* spp. (complex al ploșnițelor-de-semințe), *Leptoglossus corulcus* Say (ploșnița-semințelor-de-pin), *Lygus lineolaris* Palisot de Beauvois (ploșnița-de-luncă), *Nezara viridula* Linnaeus, *Oebalus pugnax* Fabricius (ploșnița-orezului), *Oncopeltus fasciatus* Dallas (ploșnița de Dallas), *Pseudatomoscelis seriatus* Reuter (ploșnița-tăun). Alte ordine de insecte nimicite prin intermediul compușilor invenției 35 includ ordinul Tisanopterelor (de ex., *Frankliniella occi-dentalis* Pergande (tripsul-florilor), *Scirtothrips citri* Moulton (tripsul-citrusului), *Sericothrips variabilis* Beach (tripsul-păstăilor-de-soia), și *Thrips tabaci* Lindeman (tripsul-cepei)); și ordinul Coleopterelor (de ex., *Leptinotarsa decemlineata* Say (gandacul-de-Colorado), *Epilachna varivestis* Mulsant (gărgărița-mexicană-a-bo-bului) și viermii-sârmă din genul *Agriotes*, *Athous* sau *Limoni*).

Compușii prezentei invenții pot fi amestecați de asemenea cu unul sau mai mulți alți compuși sau agenți biologic activi, inclusiv insecticidele, nematocidele, bactericidele, acaricidele, regulatori de creștere, cum ar fi stimulatorii de înră-dăcinare, chemosterilizatorii, semiochimicalele repelenții, atractanții, feromonii, stimulatorii de alimentare entomopatogeni, viruși sau fungii pentru a forma un pesticid multicomponent care dă un spectru larg egal de utilitate agronomică și neagronomică. Astfel, prezenta invenție se referă de asemenea la o compoziție care conține o cantitate biologic efectivă a unui compus cu formula 1 și o cantitate efectivă a cel puțin unui compus sau agent 45 biologic activ adițional și suplimentar poate conține cel puțin o substanță tensioactivă, un diluant solid sau un diluant lichid. Exemple ale acestor compuși sau agenți biologic activi cu care compușii prezenței invenții pot fi formulați sunt: insecticidele, cum ar fi abamectinul, azadiractinul, azinfos-metilul, bifentrilul, bifenazatul, bistrifluronul, buprofezinul, carbofuranul, clorfenapirul, clorfluzuronul, clorpirifosul, clorpirifos-metilul, cro-mafenoziada, clotianidina, ciflutrina, beta-ciflutrina, cihalotrina, lambda-cihalotrina, cipermetrina, ciromazina, deltametrina, diafentiuronul, diazinona, diflubenzuronul, dimetoatul, dinotefuranul, diofenolanul, emamectina, endosulfanul, esfenvaleratul, etiprolul, fenotiacabul, fenoxicarbul, fenpropatrina, fenvaleratul, fipronilul, flonicamida, flucitrinatul, tau-fluvalinatul, flufenierima (UR-50701), flufenoxuronul, ga-ma-calotrina, halofenozida, hexaflumuronul, imidaclopridul, indoxacabul, izofenfosul, lufenuronul, malationul, metaldehida, metamidofosul, metidationul, meto-milul, metoprenul, metoxiclorul, metoxifenozida, metoflutrina, monocrotofosul, 55 metoxifenozida, novaluronul, noviflumuronul (XDE-007), oxamilul, parationul, paration-metilul, permetrina, foratul, fozalonul, fosmetul, fosfamidolul, pirimi-carbul, profenofosul, proflutrina, protrifenbutulul, pimetozina, piridalilul, piripro-xifenul, rotenona, S1812 (Valent) spinozadul, spiromezifenul (BSN 2060), sulp-rofosul, tebufenozida, teflubenzuronul, teflutrina, terbufosul, tetraclorvinfosul, tia-clorpridul, tiametoxamul, tiodicarbul, tiosultap-sodiul, tolfenpiradul, tralometrina, tricloforonul și trifluronul; fungicidele, cum ar fi acibenzolarul, S-metilul, azoxistrobinul, benalazi-M, bentia-valicarbul, benomilul, blastidicin-S, amestecul Bordeaux (sulfatul de cupru tribazici), boscalidul, bromuconazolul, butiobatul, carpropamidul, captafolul, captanul, carbendazimul, 60

cloronebul, clorotalonilul, clo-trimazolul, oxicleorura de cupru, sărurile de cupru, cimoxanilul, ciazofamida, cifulenamida, ciproconazolul, ciprodinilul, diclocimetul, diclomezina, dicloranul, de-fenoconazolul, dimetomorful, dimoxistrobinul, diniconazolul, diniconazolul-M, dodina, edifenfosul, epoxiconazolul, etaboxamul, famoxadona, fenoxamilul, fenpi-clonilul, fenpropidina, fenpropimorful, fentinacetatul, fentinhidroxidul, fluazi-namul, fludioxonilul, flumorfur, fluoxastrobinul, fluchinonazolul, flurilazolul, flu-tolamilul, fluchinonazolul, fluzilazolul, flutolanilul, flutriafolul, folpetul, fozetil-aluminiul, furalaxilul, furametapirul, guazatina, hexaconazolul, himexazolul, ima-zalilul, imibenconazolul, iminocadina, ipconazolul, iprobenfosul, iprodiona, ipro-valicarbul, izoconazolul, izoprotiolanul, kasugamicina, kresoxim-metilul, manco-zebul, manebul, mafenoxamul, mepanpirimul, mepronilul, metalaxilul, metco-nazolul, metominostrobina/fenominostrobina, metrafenona, miconazolul, miclo-butanilul, neo-azozina (metanarzonatul feric), nuarimolul, orizastrobina, oxadi-xilul, oxpoconazolul, penconazolul, pencicuronul, picobenzamida, picoxistrobina, probenazolul, proclorazul, propamocarbul, propiconazolul, prochinazida, proti-conazolul, piraclostrobina, pirimetanilul, pirifenoxul, pirochilonul, chinoxifenul, siltiofamul, simeconazolul, sipconazolul, spiroxamina, sulful, tebuconazolul, tetra-conazolul, tiadinilul, tiabendazolul, tiulfuzamida, tiofanat-metilul, tiramul, toli-lfluanaida, triadimefonul, triadimenolul, triarimolul, triclozazolul, trifloxistrobina, triflumizolul, triforinul, triticonazolul, uniconazolul, validamicina, vinclozolinul, și zoxamida; nematocidele, cum ar fi aldicarbul, oxamilul și fenamifosul; bacte-ricidele, cum ar fi streptomycină; acaridele, cum ar fi amitrază, chinometionatul, clorobenzilatul, cihexatinul, dicofolul, dienoclorul, etoxazolul, fenazachina, oxidul de fenbutatin, fenproppatrina, fenpiroximatul, hexitiazoxul, propargita, piridabenul și tebufenpiradul; și agenții biologici, cum ar fi *Bacillus thuringiensis*, inclusiv *ssp. aizawai* și *kurstaki*, delta endotoxina *Bacillus thuringiensis*, baculovirusul, și bacteriile entomopatogenice, virusul și fungii. Compușii prezentei invenții și compozițiile acestora pot fi aplicați la plantele transformate genetic pentru a exprima proteinele toxice pentru peștele nevertebrate (cum ar fi toxina *Bacillus thuringiensis*). Efectul compușilor prezentei invenții pentru combaterea pestelor nevertebrate aplicați exogenice poate fi sinergic cu proteinele toxice exprimate.

O referință generală la acești protecțanți agricoli este *The Pesticide Manual*, ediția a 12-a, C.D.S. Tomlin, Ed. British Crop Protection Council, Farnham, Surrey, U.K., 2000.

Insecticidele și acaricidele preferabile pentru amestecarea cu compușii prezentei invenții includ piretroidurile, cum ar fi acetamiprida, cihalotrina, ciflutrina, beta-ciflutrina, esfenvaleratul, fenvaleratul și talometrina; carbamații, cum ar fi fenotricarbul, metomilul, oxamilul și tiodicarbul; neonicotinoidele, cum ar fi cloti-anidina, imidaclopridul și tiacloprida; blocatorii canalului de sodiu neuronal, cum ar fi indoxacarb; lactonele macrociclice insecticide, cum ar fi spinozadul, abamectina, avermectina și emamectina; antagoniștii acidului γ -aminobutiric (GABA), cum ar fi endosulfanul, etiprolul și fipronilul; ureele insecticide, cum ar fi flu-fenoxironul și triflumuronul; imitatorii hormonului juvenil, cum ar fi diofenolanul și piriproxifenul, pimetozina și amitrază. Agenții biologici preferabili pentru amestecarea cu compușii prezentei invenții includ *Bacillus thuringiensis* și delta endotoxina *Bacillus thuringiensis*, precum și insecticidele virale apărute în mod natural și modificate genetic, inclusiv membrii familiei Baculoviridelor, precum și fungii entomofagi.

Amestecurile cele mai preferabile includ un amestec al unui compus conform prezentei invenții cu cihalotrină, un amestec al unui compus conform prezentei invenții cu beta-ciflutrină; un amestec al unui compus al prezentei invenții cu esfenvalerat; un amestec al unui compus al prezentei invenții cu metomil; un amestec al unui compus al prezentei invenții cu imidaclopridă; un amestec al unui compus al prezentei invenții cu tiaclopridă; un amestec al unui compus al prezentei invenții cu indoxacarb; un amestec al unui compus al prezentei invenții cu abamectină; un amestec al unui compus al prezentei invenții cu endosulfan; un amestec al unui compus al prezentei invenții cu etiprol; un amestec al unui compus al prezentei invenții cu fipronil; un amestec al unui compus al prezentei invenții cu flufenoxuron; un amestec al unui compus al prezentei invenții cu piriproxifen; un amestec al unui compus al prezentei invenții cu primetrozină; un amestec al unui compus al prezentei invenții cu amitrază; un amestec al unui compus al prezentei invenții cu *Bacillus thuringiensis* *uizawai* sau *Bacillus thuringiensis* *hurstaki*, și un amestec al unui compus al prezentei invenții cu *Bacillus thuringiensis* delta endotoxină.

În unele cazuri, combinațiile cu alți agenți sau compuși pentru combaterea pestelor nevertebrate având un spectru similar de combatere, dar un mod diferit de acțiune, vor fi avantajoase în particular pentru intensificarea rezistenței. Astfel, compozițiile prezentei invenții pot conține suplimentar o cantitate biologic efectivă a cel puțin unui agent sau compus suplimentar pentru combaterea pestelor nevertebrate, având un spectru similar de combatere, dar un mod diferit de acțiune. Contactul unei plante modificate genetic pentru a exprima un compus pentru protecția plantelor (de ex., proteină) sau a locului plantei cu o cantitate biologic efectivă a unui compus al invenției de asemenea poate asigura un spectru larg de protecție a plantelor și poate fi avantajos pentru intensificarea rezistenței.

Pestele nevertebrate se combat în aplicările agronomice și neagronomice prin aplicarea unui sau mai multor compuși ai prezentei invenții, într-o cantitate eficientă, în mediul pestelor, inclusiv în locul de infectare agricolă și/sau neagricol, la terenul care urmează a fi protejat, sau direct pe peștele care urmează a fi combătut. Astfel, prezenta invenție include suplimentar o metodă de combatere a nevertebratelor în aplicările agronomice și/sau neagronomice, care include contactul nevertebratelor sau a mediului lor cu o cantitate biologic efectivă a unui sau mai multor compuși ai invenției; sau cu o compoziție care conține cel puțin un astfel de compus sau o compoziție care conține cel puțin un compus de acest fel și o cantitate eficientă a cel puțin unui agent sau compus biologic activ

MD 3864 F1 2009.03.31

31

adițional. Exemplele de compoziții convenabile care conțin un compus al invenției și o cantitate eficientă a cel puțin unui agent sau compus biologic activ adițional includ compozițiile granulare în care compusul biologic activ adițional este prezent în aceeași granulă ca și compusul conform invenției sau în granule separate de la acelea ale compusului prezentei invenții.

5 O metodă de contact preferabilă este stropirea. Alternativ, o compoziție granulară care conține un compus al invenției poate fi aplicată pe frunzele plantei sau pe sol. Compușii prezentei invenții sunt utilizați efectiv prin absorbția plantelor, prin contactul plantei cu o compoziție care conține un compus al prezentei invenții aplicată prin impregnarea solului cu o soluție lichidă, o soluție granulară în sol, prin tratarea pepinierii sau printr-o baie de transplanturi. Compușii sunt efectivi de asemenea prin aplicarea topică a unei compoziții care conține un compus al prezentei invenții în locul infestării. Alte metode de contact includ introducerea unui compus sau a unei compoziții conform invenției prin soluții de stropire cu acțiune directă sau ulterioară, soluții de stropire aeriană, geluri, îngrășarea semințelor, microcapsulare, absorbții sistematice, momeli, fixarea etichetelor, pilule (cocoșii de mâncare), pulverizatoare de aerosol, fumiganți, aerosoli, prafuri și multe altele. Compușii prezentei invenții pot fi de asemenea impregnați în materialele pentru confecționarea dispozitivelor pentru combaterea nevertebratelor (de ex., plasele pentru insecte).

10 Un compus al prezentei invenții poate fi încorporat într-o compoziție de momeală care este consumată de către o pestă nevertebrată sau utilizată în dispozitivele cum ar fi capcanele, stațiile de momeală și altele asemenea. Această compoziție de momeală poate fi sub formă de granule care conțin (a) un ingredient activ, și anume un compus cu formula 1, un N-oxid, sau sarea acestuia, (b) una sau mai multe substanțe nutritive, (c) opțional un atractant, și (d) opțional unul sau mai mulți umezitori. Trebuie de menționat că granulele sau compozițiile de momeală care conțin aproximativ 0,001...5% de ingredient activ, aproximativ 40...99% de substanță nutritivă și/sau atractant, și opțional aproximativ 0,05...10% de umezitori sunt efective în combaterea pestelor nevertebrate de sol în raporturi de aplicare foarte joase, în particular în doze de ingredient activ care sunt letale mai degrabă prin injectare decât prin contact direct. Trebuie de menționat că unele substanțe nutritive vor funcționa atât în calitate de sursă de alimentare, cât și în calitate de atractant. Substanțele nutritive includ carbohidrații, proteinele și lipidele. Exemple de substanțe nutritive sunt făina vegetală, zahărul, amidonul, grăsimea animală, uleiul vegetal, extractele de drojdie și laptele uscat. Exemple de atractanți sunt agenții mirositori și aromatizatori, cum ar fi extractele de plante sau fructe, parfumul, sau alt component vegetal sau animal, feromonii sau alți agenți cunoscuți care atrag o pestă nevertebrată. Exemple de umezitori, care sunt agenți de reținere a umidității, sunt glicolii și alți poliooli, glicerina și sorbitolul. Importantă este o compoziție de momeală (și o metodă de utilizare a acestei compoziții de momeală) utilizată pentru combaterea pestelor nevertebrate care includ individual sau în combinații furnicile, termitile și gândacii de bucătărie. Un dispozitiv pentru combaterea pestelor nevertebrate poate conține prezenta compoziție de momeală și un locaș prevăzut pentru amplasarea compoziției de momeală, locașul având cel puțin un orificiu executat astfel încât să permită peștei nevertebrate să intre prin el și să capete acces la compoziția de momeală dintr-un loc din afara locașului, și în care locașul este prevăzut suplimentar să fie amplasat în sau lângă locul de activitate posibilă sau cunoscută a pestelor nevertebrate.

35 Compușii prezentei invenții pot fi aplicați în stare pură, dar cel mai frecvent este aplicabilă o soluție care include unul sau mai mulți compuși cu purtători, diluanți și substanțe tensioactive convenabile și posibil în combinație cu un produs alimentar în funcție de utilizarea contemplată. O metodă de aplicare preferabilă include pulverizarea unei dispersii apoase sau a unei soluții de ulei rafinat a compușilor. Combinațiile cu uleiuri pulverizabile, concentrațiile de uleiuri pulverizabile, agenții adezivi, adjuvanții, alți solvenți, și sinergisții, cum ar fi butoxidul de piperonil, adeseori sporesc eficacitatea compușilor. Pentru utilizările neagronomice aceste soluții de pulverizare pot fi aplicate din containerele pulverizatoare, cum ar fi o cutie de tinichea, o butelie sau alt container fie prin intermediul unei pompe, fie prin degajarea lor dintr-un container ermetizat, de ex. o cutie de tinichea cu soluție de aerosol ermetizată. Astfel, aceste compoziții de pulverizare pot avea diverse forme, de exemplu, soluții, aerosoli, spumă, fumuri sau ceață. Aceste compoziții de pulverizare pot include suplimentar substanțe explozive, spumanți, etc. după caz. Importantă este o compoziție de pulverizare care conține un compus sau o compoziție a prezentei invenții și o substanță explozivă. Substanțele explozive reprezentante includ, dar nu sunt limitate la, metan, etan, propan, izopropan, butan, izobutan, butenă, pentan, izopentan, neopentan, pentenă, hidrofluorocarboni, clorofluorocarboni, eter metilic și amestecurile acestora. Importantă este o compoziție pentru pulverizare (și o metodă cu utilizarea acestei compoziții pentru pulverizare dintr-un container pulverizator) utilizată pentru combaterea pestelor nevertebrate care includ, individual sau în combinații, țânțarii, musculițele, păduchii negri, musculițele de toamnă, tăunii-renilor, tăunii-cailor, viespile, gărgăunii, căpușele, păianjenii, furnicile etc.

50 Norma de aplicare necesară pentru combaterea efectivă (de ex., cantitatea biologic efectivă) va depinde de factorii pentru combaterea speciilor nevertebrate, cum ar fi ciclul de viață al pestelor, stadiul de viață, mărimea lor, locul, timpul anului, animalul-gazdă sau planta-gazdă, comportamentul privind pofta de mâncare, comportamentul de împerechere, umiditatea mediului, temperatura etc. În circumstanțe normale, normele de introducere de aproximativ 0,01...2 kg de ingredient activ la hectar sunt suficiente pentru combaterea pestelor în eco-sistemele agronomice, dar cel puțin 0,0001 kg/hectar poate fi suficient sau cel mult 8 kg/hectar pot fi necesare. Pentru aplicațiile neagronomice, normele de utilizare efectivă vor varia de la aproximativ 1,0 la 50 mg/m², dar cel puțin

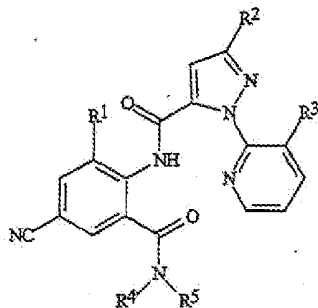
MD 3864 F1 2009.03.31

32

0,1 mg/m² poate fi suficient sau cel mult 150 mg/m² pot fi necesare. O persoană de specialitate în domeniu poate determina ușor cantitatea biologic efectivă necesară pentru nivelul dorit de combatere a pestelor nevertebrate.

Testele care urmează demonstrează eficacitatea de combatere a compușilor prezentei invenții la peste specifice. "Eficacitatea de combatere" reprezintă inhi-biția dezvoltării pestelor nevertebrate (inclusiv mortalitatea) care cauzează ali-mentarea considerabil redusă. Totuși, combaterea pestelor oferită de către compuși nu este limitată la aceste specii. Vezi tabelul de indici A, B și C pentru descrierile compușilor. În tabelele de indici care urmează mai jos sunt utilizate următoarele prescurtări: *i* reprezintă izo, *t* - terțiar, Me - metil, Et - etil, Pr - propil, *i*-Pr - izopropil, *c*-Pr - ciclopropil, Bu - butil și CN - ciano. Prescurtarea "Ex." reprezintă "Exemplu" și este urmată de un număr care indică exemplul în care este preparat compusul.

TABEL DE INDICE A



Compus	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	P. t. (°C)
1(Ex. 1)	Me	CF ₃	Cl	H	H	200...202
2(Ex. 2)	Me	CF ₃	Cl	Me	H	214...216
3(Ex. 3)	Me	Cl	Cl	Me	H	*
4(Ex. 4)	Me	Cl	Cl	H	H	>255
5(Ex. 5)	Me	Br	Cl	Me	H	*
6(Ex. 6)	Me	Br	Cl	H	H	>255
7(Ex. 7)	Cl	Cl	Cl	Me	H	197...200
8	Me	CF ₃	Cl	<i>i</i> -Pr	H	>250
9	Cl	Cl	Cl	<i>i</i> -Pr	H	213...215
10	Cl	Br	Cl	<i>i</i> -Pr	H	222...225
11	Cl	Br	Cl	<i>i</i> -Pr	Me	224...226
12	Cl	Br	Cl	Me	H	198...201
13	Cl	Cl	Cl	<i>i</i> -Pr	Me	238...241
14	Cl	Br	Cl	H	H	>255
15	Cl	F	Cl	<i>i</i> -Pr	H	162...166
16	Cl	F	Cl	Me	H	205...208
17	Cl	Br	F	<i>i</i> -Pr	H	230...232
18	Cl	Br	F	Me	H	*
19	Cl	Br	F	H	H	>255
20	Me	CF ₃	Cl	Me	Me	227...230

MD 3864 F1 2009.03.31

33

Compus	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	P.t.(°C)
21	Cl	CF ₃	Cl	<i>i</i> -Pr	H	247...249
22	Cl	CF ₃	Cl	Me	H	215...217
23	Cl	CF ₃	Cl	H	H	>255
24	Me	Cl	Cl	<i>i</i> -Pr	H	*
25	Me	Br	Cl	<i>i</i> -Pr	H	*
26	Me	Cl	Cl	CH ₂ CN	H	213...215
27	Me	Br	Cl	CH ₂ CN	H	225...227
28	Me	OCH ₂ CF ₃	Cl	Me	Me	132...135
29	Me	OCH ₂ CF ₃	Cl	Me	H	162...165
30	Me	CF ₃	Cl	<i>t</i> -Bu	H	>250
31	Me	CF ₃	Cl	CH ₂ CN	H	250...251
32	Me	CF ₃	Cl	Et	H	150...151
33	Me	Cl	Cl	Et	H	*
34	Me	Cl	Cl	<i>t</i> -Bu	H	>255
35	Me	Br	Cl	Et	H	*
36	Me	Br	Cl	<i>t</i> -Bu	H	>255
37	Me	CF ₃	Cl	CH(CH ₃)CH ₂ SMe	H	208...209
39	Me	Br	Cl	Me	Me	262...264
40	Me	OCH ₂ CF ₃	Cl	<i>i</i> -Pr	H	164...167
41	Me	OCH ₂ CF ₃	Cl	<i>t</i> -Bu	H	*
42	Me	OCH ₂ CF ₃	Cl	Me	Me	212...214
43	Me	OCH ₂ CF ₃	Cl	Et	H	168...171
44	Me	OCH ₂ CF ₃	Cl	CH ₂ CN	H	207...211
45	Me	Cl	Cl	Me	Me	261...263
46	Me	CF ₃	F	Me	H	211...212
47	Me	CF ₃	F	H	H	138...139
48	Me	CF ₃	F	Et	H	219...220
49	Me	Br	F	Me	H	152...153
50	Me	Br	F	H	H	162...164
51	Me	Br	F	Et	H	201...202
52	Me	CF ₃	F	<i>i</i> -Pr	H	229...230
53	Me	Br	F	<i>i</i> -Pr	H	159...160
54	Me	CF ₃	F	CH(CH ₃)CH ₂ SMe	H	209...210
55	F	Br	Cl	Me	H	209...210
63	Me	Br	Cl	CH(CH ₃)CH ₂ SMe	H	180...181
64	Me	Cl	Cl	CH(CH ₃)CH ₂ SMe	H	193...194
65	Me	Br	Cl	C(CH ₃) ₂ CH ₂ SMe	H	161...162

MD 3864 F1 2009.03.31

34

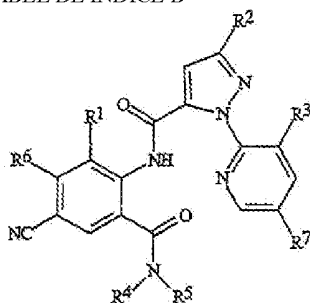
Compus	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	t.p. (°C)
66	Me	CF ₃	Cl	C(CH ₃) ₂ CH ₂ SMe	H	250...250
67	Me	Cl	Cl	C(CH ₃) ₂ CH ₂ SMe	H	234...235
68	Me	CF ₃	Cl	<i>n</i> -Pr	H	159...160
69	Me	CF ₃	Cl	(CH ₂) ₂ OMe	H	206...207
70	Me	Cl	Cl	<i>n</i> -Pr	H	156...157
71	Me	Cl	Cl	(CH ₂) ₂ OMe	H	118...119
72	Me	Br	Cl	(CH ₂) ₂ OMe	H	216...217
73	Me	Br	Cl	<i>n</i> -Pr	H	159...160
74	Me	CF ₃	Cl	Me	H	235...236
75	Me	CF ₃	Cl	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	257...258
76	Me	Br	Cl	CH ₂ (<i>n</i> -Pr)	H	223...224
77	Me	Br	Cl	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	245...246
78	Me	Br	Cl	CH(CH ₃)CH ₂ S(O)Me	H	157...158
79	Me	Br	Cl	CH(CH ₃)CH ₂ S(O) ₂ Me	H	169...170
80	Me	Cl	Cl	CH(CH ₃)(CH ₂) ₂ SMe	H	190...191
81	Me	Br	Cl	CH(CH ₃)(CH ₂) ₂ SMe	H	188...190
82	Me	CF ₃	Cl	CH(CH ₃)(CH ₂) ₂ SMe	H	134...135
83	Me	Cl	Cl	CH(CH ₃)(CH ₂) ₂ S(O) ₂ Me	H	186...187
84	Me	Br	Cl	CH(CH ₃)(CH ₂) ₂ S(O) ₂ Me	H	182...183
85	Br	Br	Cl	Me	H	214...215
86	Br	Br	Cl	<i>i</i> -Pr	H	166...167
87	Br	Br	Cl	CH ₂ CN	H	226...227
88	Me	Cl	F	Me	H	149...150
89	Me	Cl	F	H	H	146...147
90	Me	Cl	Br	H	H	189...190
91	Me	Cl	Br	Me	H	149...150
92	Me	Cl	Br	<i>i</i> -Pr	H	119...120
93	Me	Cl	Br	Me	Me	247...248
94	Me	Br	Br	H	H	255...256
95	Me	Br	Br	Me	H	183...184
96	Me	Br	Br	<i>i</i> -Pr	H	235...236
97	Me	Br	Br	Me	Me	242...243

- Vezi tabelul de indice C pentru datele ¹H RMN

MD 3864 F1 2009.03.31

35

TABEL DE INDICE B



Compus	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	P.L. (°C)
98	Me	Br	Cl	Me	H	H	Cl	145...146
99	Me	Br	Cl	Et	H	H	Cl	148...149
100	Me	Br	Cl	<i>i</i> -Pr	H	H	Cl	174...175
101	Me	Cl	Cl	Et	H	H	Cl	167...168
102	Me	Cl	Cl	<i>i</i> -Pr	H	H	Cl	189...190
103	Me	Cl	Cl	Me	H	H	Cl	185...186
104	Me	Br	Cl	Me	H	F	H	152...153
105	Me	Br	Cl	<i>i</i> -Pr	H	F	H	134...136
106	Me	Cl	F	H	H	H	F	212...213
107	Me	Cl	F	Me	H	H	F	214...215
108	Me	Br	F	H	H	H	F	204...205
109	Me	Br	F	Me	H	H	F	222...223
110	Me	Br	F	Et	H	H	F	200...201
111	Me	Br	F	<i>i</i> -Pr	H	H	F	203...204
112	Me	Cl	F	Et	H	H	F	195...196

TABEL DE INDICE C

Nr. compusului Datele ¹H RMN (în soluție CDCl₃, dacă nu este indicat altfel)

5

3	(CDCl ₃) 10,55 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,55 (s, 2H), 7,40 (dd, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,30 (b q, 1H), 2,98 (d, 3H), 2,24 (s, 3H)
5	(CDCl ₃) 10,55 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,37 (dd, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,30 (b q, 1H), 2,98 (d, 3H), 2,24 (s, 3H)
18	(CDCl ₃) 10,10 (br s, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,58 (b q, 1H), 2,96 (s, 3H)
24	(CDCl ₃) 10,12 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,40 (dd, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,00 (b d, 1H), 4,22 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,26 (d, 6H)
25	(CDCl ₃) 10,60 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,56 (s, 2H), 7,39 (dd, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,04 (b d, 1H), 4,20 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,26 (s, 6H)

Nr. compusului Datele ¹H RMN (în soluție CDCl₃, dacă nu este indicat altfel)

33	(CDCl ₃) 10,60 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,58 (s, 2H), 7,39 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,20 (b t, 1H) 3,46 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,25 (t, 3H)
35	(CDCl ₃) 10,60 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,57 (s, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,25 (b t, 1H) 3,46 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,25 (t, 3H)
41	(CDCl ₃) 10,40 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,37 (dd, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,97 (s, 1H) 4,68 (q, 2H), 1,42 (s, 9H)

EXEMPLE BIOLOGICE ALE INVENȚIEI

TESTUL A

5 Pentru evaluarea combaterii moliei de varză (*Plutella xylostella*) modelul de testare a fost constituit dintr-un container deschis cu o plantă de ridiche de 12...14 zile în interior. Aceasta a fost infestată preliminar cu 10...15 larve nou-născute pe un fragment de insectă prin utilizarea unei sonde pentru prelevarea probelor în interiorul fragmentului de insectă fixat, în care se dezvoltă larvele și transferul probei cu larve în dispozitivul de testare.

10 Compușii pentru testare au fost alcătuiți cu utilizarea unei soluții care conține 10% de acetonă, 90% de apă și 300 ppm de substanță tensioactivă neionică X-77® Spreader Lo-Foam Formula care conține alchilarilpolioxietilenă, acizi grași liberi, glicoli și izopropanol (Loveland Industries Inc., Greeley, Colorado, USA). Compușii obținuți au fost introduși în 1 mL de lichid printr-o capsulă de pulverizare SUI2 cu un corp de 1/8 JJ executat la comandă (Spraying Systems Co., Wheaton, Illinois, USA) poziționat cu 127 cm (0,5 inci) mai sus de partea superioară a fiecărui model de testare. Toți compușii experimentali în aceste teste au fost pulverizați la 50 ppm și replicați de 3

15 ori. După pulverizarea compusului de testare obținut, fiecare dispozitiv de testare a fost lăsat pentru uscare timp de 1 oră și după aceasta un câpăcel negru protector a fost amplasat pe partea superioară. Modelele de testare au fost ținute 6 zile într-o cameră de creștere la 25°C și umiditatea relativă de 70%. Prejudiciul cauzat plantei prin alimentare a fost vizual evaluat pe baza frunzelor consumate.

20 Din compușii testați următorii au asigurat niveluri de protecție a plantelor de la foarte bune la excelente (un prejudiciu prin alimentare de 20% sau mai puțin): 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 88, 89, 90, 91, 92, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 106, 108, 109, 110, 111 și 112.

TESTUL B

25 Pentru evaluarea combaterii fluturului-molie (*Spodoptera frugiperda*) modelul de testare a fost constituit dintr-un container mic deschis cu o plantă de porumb de 4...5 zile în interiorul lui. Aceasta a fost infestată preliminar (utilizând o mostră de miez) cu 10...15 larve la vârsta de 1 zi pe o bucată de rație pentru insecte.

30 Compușii pentru testare au fost alcătuiți și pulverizați la 50 ppm așa cum este descris pentru Testul A. Aplicațiile au fost replicate de 3 ori. După pulverizare, modelele de testare au fost menținute într-o cameră de creștere și apoi evaluate vizual așa cum este descris pentru Testul A.

35 Din compușii testați, următorii au asigurat niveluri excelente de protecție a plantelor (un prejudiciu prin alimentare de 20% sau mai puțin) : 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 20, 21, 22, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 70, 73, 74, 76, 78, 88, 91, 92, 94, 95, 96, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 106, 109, 110, 111 și 112.

TESTUL C

40 Pentru evaluarea combaterii păduchelului-verde-al-piersicului (*Myzys persioae*) prin mijloace sistemice și/sau de contact, modelul de testare a fost constituit dintr-un container mic deschis cu o plantă de ridiche de 12...15 zile în interior. Aceasta a fost infestată prin amplasarea pe o frunză a plantei de testare a 30...40 afide pe o bucată de frunză tăiată de la o plantă de cultură (metoda de tăiere a frunzei). Larvele s-au deplasat pe planta de testare imediat după tăierea bucății de frunză. După infestarea preliminară solul din modelul de testare a fost acoperit cu un strat de nisip.

45 Compușii de testare au fost alcătuiți utilizând o soluție care conține 10% de acetonă, 90% de apă și 300 ppm de substanță tensioactivă neionică X-77® Spreader Lo-Foam Formula care conține alchilarilpolioxietilenă, acizi grași liberi, glicoli și izopropanol (Loveland Industries, Inc.). Compușii alcătuiți au fost introduși în 1 mL de lichid printr-o capsulă de pulverizare SUI2 cu un corp de 1/8 JJ executat la comandă (Spraying Systems Co.) poziționată cu 127 cm (0,5 inci) deasupra părții superioare a fiecărui dispozitiv de testare. După pulverizarea compusului de testare alcătuit, fiecare model de testare a fost lăsat pentru uscare timp de 6 zile într-o cameră de creștere la temperatura de 19...21°C și umiditatea relativă de 50...70%. Fiecare model de testare a fost apoi evaluat vizual cu privire la mortalitatea insectelor.

50 Din compușii de testare, următorii au avut drept rezultat o mortalitate de cel puțin 80%: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 40, 41, 43, 44, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 55, 56, 63, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 73, 74, 76, 78, 88, 89, 90, 91, 92, 94, 95, 96, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 106, 108, 109, 110, 111 și 112.

MD 3864 F1 2009.03.31

37

TESTUL D

Pentru evaluarea combaterii cicoriței cartofului (*Empoasca fabae* Horris) prin mijloace sistemic și/sau de contact, modelul de testare a fost constituit dintr-un container mic deschis cu o plantă de fasole Longio (frunze inițiale răsărite) în interior. Deasupra solului a fost adăugat nisip alb și una din frunzele inițiale a fost tăiată până la introducere. Compușii de testare au fost alcătuiți și pulverizați la 250 ppm și replicați de 3 ori, așa cum este descris pentru Testul C. După pulverizare, modelele de testare au fost lăsate pentru uscare timp de 1 oră, înainte ca ele să fie infestate cu 5 cicorițe (insecte adulte de la 18 la 21 zile). Un căpăcel protector negru a fost amplasat deasupra cilindrului. Modelele de testare au fost menținute timp de 6 zile într-o cameră de creștere la temperatura de 19...21°C și umiditatea relativă de 50...70%. Fiecare model de testare a fost apoi evaluat vizual cu privire la mortalitatea insectelor.

Din compușii de testare, următorii au avut drept rezultat o mortalitate de cel puțin 80%: 1, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 32, 33, 34, 35, 37, 38, 40, 41, 43, 44, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 63, 66, 67, 68, 70, 73, 76, 88, 89, 90, 94, 95, 98, 99, 101, 103, 106, 108, 109, 110, 111 și 112.

TESTUL E

Pentru controlul de evaluare păduchelui-bumbacului-și-castraveților (*Aphis gossypii*) prin mijloace sistemic și/sau de contact, modelul de testare a fost constituit dintr-un container mic deschis cu o plantă de bumbac de 6...7 zile în interior. Aceasta a fost infestată preliminar cu 30...40 insecte pe o bucată de frunză conform metodei de tăiere a frunzei descrise pentru Testul C, iar solul din modelul de testare a fost acoperit cu un strat de nisip.

Compușii de testare formulați și pulverizați la 250 ppm, așa cum este descris pentru Testul D. Aplicațiile au fost replicate de 3 ori. După pulverizare, modelele de testare au fost menținute într-o cameră de creștere și apoi evaluate vizual, așa cum este descris pentru Testul D.

Din compușii testați, următorii au avut drept rezultat o mortalitate de cel puțin 80%: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 55, 56, 63, 69, 71, 72, 74, 76, 78, 79, 81, 84, 88, 89, 90, 91, 92, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 106, 108, 109, 110, 111 și 112.

TESTUL F

Pentru controlul de evaluare (*Peregrinus maidis*) prin mijloace sistemic și/sau de contact, modelul de testare a fost constituit dintr-un container mic deschis cu o plantă de porumb (spic) de 3...4 zile în interior. Nisip alb a fost adăugat pe suprafața solului până la aplicare. Compușii de testare au fost alcătuiți și pulverizați la 250 ppm și replicați de 3 ori, așa cum este descris pentru Testul C. După pulverizare, modelele de testare au fost lăsate pentru uscare în decurs de 1 oră până la infestarea preliminară a lor cu 10...20 de insecte (nimfe la vârsta de 18...20 zile) presărându-le pe nisip cu ajutorul unui dispozitiv pentru presărarea sării. Un căpăcel protector negru a fost amplasat deasupra cilindrului. Modelele de testare au fost menținute timp de 6 zile într-o cameră de creștere la temperatura de 19...21°C și umiditatea relativă de 50...70%. Fiecare model de testare a fost apoi evaluat vizual pentru mortalitatea insectelor. Din compușii testați, următorii au avut drept rezultat o mortalitate de cel puțin 80%: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 18, 20, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 32, 33, 35, 37, 38, 39, 40, 41, 43, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 53, 56, 88, 89, 90, 91, 94, 95, 108 și 109.

TESTUL G

Pentru controlul de evaluare *Bermisia tabacia*, modelul de testare a fost constituit dintr-o plantă de bumbac de 14...21 zile crescută pe mediile Redi-earth® (Scotts Co.) cu cel puțin două frunze adevărate infestate cu nimfe ale stadiului de vârstă 2 și 3 pe partea dorsală a frunzelor.

Compușii de testare au fost alcătuiți în nu mai mult de 2 mL de acetonă și apoi diluați cu apă până la 25...30 mL. Compușii alcătuiți au fost introduși utilizând o capsulă cu jet de pulverizare plat (Spraying Systems 122440) la 10 psi (69 kPa). Plantele au fost stropite până la scurgerea de pe suprafață cu un pulverizator rotativ. Toți compușii experimentali în această sită au fost pulverizați la 250 ppm și replicați de 3 ori. După pulverizarea compusului de testare, modelele de testare au fost menținute timp de 6 zile într-o cameră de creștere la temperatura de 28°C ziua și 24°C noaptea și umiditatea relativă de 50...60%. Apoi frunzele au fost înlăturate și nimfele vii și moarte au fost numărate pentru a calcula procentul de mortalitate.

Din compușii testați, următorii au avut drept rezultat o mortalitate de cel puțin 80%: 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 24, 25, 26, 27, 28, 30, 32, 33, 34, 35, 38, 41, 46, 48, 49, 51, 52, 53, 66, 67, 70, 73, 88, 92 și 98.

TESTUL H

Pentru evaluarea deplasării compușilor în plante și a combaterii păduchelui-verde-al-piersicului (*Myzus persicae*) și cicoriței-cartofului (*Empoasca fabae*) după deplasarea foliară a compusului prin plantă, modelul de testare a fost constituit dintr-un container mic deschis cu o plantă de ridiche de 12...15 zile (pentru testarea păduchelui-verde-al-piersicului) sau o plantă de fasole Longio de 5...6 zile (pentru testarea cicoriței-cartofului).

Compușii de testare au fost alcătuiți utilizând o soluție care conține 10% de acetonă, 90% de apă și 600 ppm de substanță tensioactivă X-77® Spreader Lo-Foam Formula care conține alchilarilpolioxietilenă, acizi grași liberi, glicoli și izopropanol (Loveland Industries, Inc.). Compușii alcătuiți au fost aplicați în 20 μ L printr-o pipetă la 2 frunze active fotosintetice mai largi. Toți compușii experimentali din această sită au fost aplicați la 1000 ppm, iar testele au fost replicate de 3 ori. După introducerea compușilor de testare alcătuiți, soiul din acest model de testare a

MD 3864 F1 2009.03.31

38

fost acoperit cu un strat de nisip și fiecare model de testare a fost lăsat pentru uscare timp de 1 oră, după aceasta un căpăcel protector negru a fost amplasat deasupra. Modelele de testare au fost menținute într-o cameră de creștere la temperatura de aproximativ 20°C și umiditatea relativă de 50...70%.

5 Peste 2 zile, frunzele tratate au fost acoperite pe toate părțile cu o sită fină din masă plastică, dar cu pedunculul frunzei intact și atașat la plantă pentru a permite deplasarea vasculară normală și fotosinteza. Plantele au fost apoi infestate cu 20...30 afide (ridiche) sau 20 cicorițe (fasole) și menținute într-o cameră de creștere pentru 8 zile. Fiecare dispozitiv de testare a fost apoi evaluat vizual pentru estimarea mortalității insectelor, care au contactat și s-au hrănit cu țesuturile plantei netratate.

10 Rezultatele mortalității păduchelui-verde-al-piersicului (% M PVP) și ale mortalității cicoriței-cartofului (% M CC) sunt inserate în tabelul A.

TABELUL A
Procentajul mortalității insectelor

Compus	% M CC	% M PVP
1	58	87
3	96	81
4	93	78
5	96	94
6	77	100
26	73	67
27	13	57

TESTUL I

15 Pentru evaluarea deplasării compușilor în plante și a combaterii păduchelui-verde-al-piersicului (*Myzus persicae*) și cicoriței-cartofului (*Empoasca fabae*) după deplasarea prin xilen a compusului de la introducerea în sol până la frunze prin rădăcini, modelul de testare a fost constituit dintr-un container mic deschis cu o plantă de ridiche de 12...15 zile (pentru testarea păduchelui-verde-al-piersicului) sau o plantă de fasole Longio de 5...6 zile (pentru testarea cicoriței-cartofului).

20 Compușii de testare au fost alcătuiți utilizând o soluție care conține 10% de acetonă, 90% de apă și 600 ppm de substanță tensioactivă neionică X-77® Spreader LO-Foam Formula care conține alchilarilpolioxietilenă, acizi grași liberi, glicoli și izopropanol (Loveland Industries, Inc.). Compușii alcătuiți au fost aplicați în 20 μL de soluție printr-o pipetă în sol la baza plantei. Toți compușii experimentali din această sită au fost aplicați la 1000 ppm, iar testele au fost replicate de 3 ori. După introducerea compușilor de testare alcătuiți, fiecare model de testare a fost lăsat pentru uscare timp de 1 oră. Soiul fiecărui model a fost acoperit cu un strat de nisip și după aceasta un căpăcel protector negru a fost amplasat deasupra. Modelele de testare au fost menținute într-o cameră de creștere la temperatura de aproximativ 20°C și umiditatea relativă de 50...70%.

25 Peste 2 zile, plantele au fost infestate cu 20...30 afide (ridiche) sau 20 cicorițe (fasole) și menținute într-o cameră de creștere pentru 5 zile. Fiecare model de testare a fost apoi evaluat vizual pentru mortalitatea insectelor, care au contactat și s-au hrănit cu țesuturile plantei netratate.

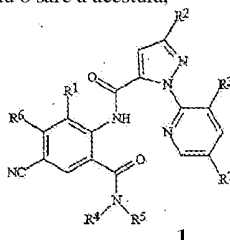
30 Rezultatele privind mortalitatea păduchelui-verde-al-piersicului (% M PVP) și mortalitatea cicoriței-cartofului (% M CC) sunt inserate în tabelul B.

TABELUL B
Procentajul mortalității insectelor

Compus	% M CC	% M PVP
1	100	64
3	56	64
5	95	40
6	100	59

(57) Revendicări:

1. Compus cu formula I, N-oxid sau o sare a acestuia,



1

40

in care:

MD 3864 F1 2009.03.31

39

R¹ reprezintă Me, Cl, Br sau F;

R² reprezintă F, Cl, Br sau C₁-C₄ haloalcoxi;

R³ reprezintă F, Cl sau Br;

R⁴ reprezintă H, C₁-C₄ alchil, C₃-C₄ alchenil; C₃-C₄ alchinil, C₃-C₅ cicloalchil sau C₄-C₆ cicloalchilalchil, fiecare substituit opțional cu un substituent selectat din grupul constituit din halogen, CN, SMe, S(O)Me, S(O)₂Me și OMe;

R⁵ reprezintă H sau Me;

R⁶ reprezintă H, F sau Cl și

R⁷ reprezintă H, F sau Cl.

2. Compus, conform revendicării 1, în care:

R¹ reprezintă Me sau Cl;

R² reprezintă Cl, Br, OCF₂H, OCF₃ sau OCH₂CF₃ și

R⁴ reprezintă H, Me, Et, *i*-Pr, *t*-Bu, CH₂CN, CH(Me)CH₂SMe sau C(Me)₂CH₂SMe.

3. Compus, conform revendicării 2, în care:

R² reprezintă Cl, Br sau OCH₂CF₃;

R⁴ reprezintă H, Me, Et sau *i*-Pr și

R⁵ reprezintă H.

4. Compoziție pentru combaterea dăunătorilor nevertebrați care conține o cantitate biologic efectivă de compus definit în revendicarea 1 și cel puțin un component adițional selectat din grupul constituit dintr-o substanță tensioactivă, un diluant solid și un diluant lichid.

5. Compoziție, conform revendicării 4, sub formă de compoziție lichidă pentru umectarea solului.

6. Procedeu de combatere a dăunătorilor nevertebrați, care include contactul dăunătorilor cu o cantitate biologic efectivă de compoziție definită în revendicarea 5, care umectează solul.

7. Compus cu formula 1, selectat din grupul constituit din:

3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil)-N-[4-ciano-2-metil-6-[(metilamino)carbonil]fenil]-1H-pirazol-5-carboxamidă,

3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil)-N-[4-ciano-2-metil-6-(aminocarbonil)fenil]-1H-pirazol-5-carboxamidă,

3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-N-[4-ciano-2-metil-6-[(metilamino)carbonil]fenil]-1H-pirazol-5-carboxamidă,

3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-N-[4-ciano-2-metil-6-(aminocarbonil)fenil]-1H-pirazol-5-carboxamidă,

3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil)-N-[2-cloro-4-ciano-6-[(metilamino)carbonil]fenil]-1H-pirazol-5-carboxamidă,

3-bromo-N-[2-cloro-4-ciano-6-[(1-metiletil)amino]carbonil]fenil]-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazol-5-carboxamidă,

3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil)-N-[4-ciano-2-metil-6-[(1-metiletil)amino]carbonil]fenil]-1H-pirazol-5-carboxamidă,

3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-N-[4-ciano-2-metil-6-[(1-metiletil)amino]carbonil]fenil]-1H-pirazol-5-carboxamidă,

1-(3-cloro-2-piridinil)-N-[4-ciano-2-[(dimetilamino)carbonil]-6-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-pirazol-5-carboxamidă,

1-(3-cloro-2-piridinil)-N-[4-ciano-2-[(1,1-dimetiletil)amino]carbonil]-6-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-pirazol-5-carboxamidă,

3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil)-N-[4-ciano-2-[(ciclopropilamino)carbonil]-6-metilfenil]-1H-pirazol-5-carboxamidă, și

3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-N-[4-ciano-2-[(ciclopropilmetil)amino]carbonil]-6-metilfenil]-1H-pirazol-5-carboxamidă.

(56) Referințe bibliografice:

1. WO 01/70671 A2 2001.09.27

Șef Secție:

GROSU Petru

Examinator:

EGOROVA Tamara

Redactor:

CANȚER Svetlana

RAPORT DE DOCUMENTARE

(21) Nr. depozit: a 2005 0219	(85) Data fazei naționale PCT: 2005.08.01	
(22) Data depozit: 2004.01.21	(86) Cerere internațională PCT: PCT/US2004/003568 2004.01.12	
Prioritatea invocată : (31) nr.: 60/443,256 (32) data : 2003.01.28 (33) țara : US (51) : Int. Cl.: C07D 401/12 (2006.01) A01N 43/56 (2006.01) A01P 7/04 (2006.01) Alți indici de clasificare: (54) Titlul : Compuși ai cianoantranilamidei, compoziții pe baza ei și procedeu de combatere a dăunătorilor nevertebrați (71) Solicitantul : E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY, US Termeni caracteristici : a) limba română: Compuși ai cianoantranilamidei, compoziții pe baza ei și procedeu de combatere a dăunătorilor nevertebrați b) limba engleză: cyano anthranilamide insecticides		
I. Minimul de documente consultate (sistema clasificării și indici de clasificare Int. Cl.)		
Int. Cl. Int. Cl.: C07D 401/12 (2006.01) A01N 43/56 (2006.01) A01P 7/04 (2006.01)		
II. Literatura tehnico-științifică consultată adăugător la minim de documentație (autori, titluri, editura, țara și data publicării)		
III. Baze de date electronice consultate (denumirea BD și termen de documentare)		
1 Bazele de date internaționale (Internet) ■ BD FIPS (RU) ■ Oficiul European de Brevete (ep. espacenet.com) ■ SUA (www.uspto.gov) ■ Romania (www.osim. ro) 2. CD-rom (Rusia, SUA) MD 1994-2005 EA 1995-2005 SU 1970-1991		
IV. Documente considerate ca relevante		
Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate si indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
X	WO 01/70671(2001.09.27)	1-14
P,X	WO 03/015518(2003.02.27)	1-14
P,X	WO 03/015519(2003.02.27)	1-14
P,X	WO 03/024222(2003.02.27)	1-14

☐ Documentele următoare sunt indicate în rubrica IV	☐ Informația referitoare la brevete paralele se anexează
* categoriile speciale ale documentelor consultate:	P - document publicat înainte de data depozit, dar după data priorității invocate
A - document care definește stadiul anterior general	T - document publicat după data depozitului sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidență principiul sau teoria pe care se bazează invenția
E - document anterior dar publicat la data depozit național reglementar sau după aceasta data	X - document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă când documentul este luat de unul singur
L - document care poate pune în discuție data priorității invocate sau poate contribui la determinarea datei publicării altor divulgări sau pentru un motiv expres (se va indica motivul)	Y - document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe alte documente de aceeași natură, aceasta combinație fiind evidentă pentru o persoană de specialitate
O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expunere sau orice altă divulgare	& - document care face parte din aceeași familie de documente
Data finalizării documentării	2009.01.20
Examinatorul	EGOROVA Tamara