



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-054089-00000-0000

Fecha: 2011-05-03 15:51:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 270

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-054089-00000-0000

Fecha: 2011-05-03 15:51:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 271

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION
PCT- FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No. _____

22. TITULO **NUEVOS COMPUESTOS HALOGENO SUSTITUIDOS**

CLASIFICACION
INTERNACIONAL

SOLICITANTE **BAYER CROPSCIENCE AG**

DOMICILIO **MONHEIN, ALEMANIA**

APODERADO **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**

Bogotá, D.C.,



No. 11-054089-00000-0000

Fecha: 2011-05-03 15:51:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Evt: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 271

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE

Act. 411 PRESENTACION Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Evt: 378 FASENACIONALI
Folios: 271

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐



No. 11-054089- -00000-0000

Fecha: 2011-05-03 15:51:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 271

Fecha: 2011-05-03 15:51:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 270

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

1	☒ Patente de Invención			SOLICITUD DE:			☐ Patente de Modelo de Utilidad		
☒ Capítulo I				☐ Capítulo II					
2	SOLICITANTE (71)			Nombre: BAYER CROPSCIENCE AG			IDENTIFICACIÓN		
				Dirección: Alfred-Nobel -Str. 50, 40789 MONHEIM, ALEMANIA			C.C. ☐ NIT ☐		
				Nacionalidad o domicilio: MONHEIM, ALEMANIA			C.E. ☐ Otro ☐		
				Lugar de Constitución: MONHEIM, ALEMANIA			Cual: _____		
				Teléfono: _____ Fax: _____			Número: _____		
				E-mail: _____					
3	REPRESENTANTE O APODERADO			Nombre: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS			IDENTIFICACIÓN		
				Dirección: Avda. Carrera 24 No. 37 - 31 Of. 202 BOGOTA D.C., COLOMBIA			C.C. ☒ NIT ☐		
				Teléfono: 2444096 Fax: 2442496			C.E. ☐ Otro ☐		
				E-mail: _____			Cuál Número: 19.270.955 T.P. 43.308 C.S.J. BOGOTA		
4	INVENTOR (ES) (72)			Nombre: _____					
				Dirección: VER HOJA ANEXA					
				Nacionalidad o Domicilio: _____					
5	PCT '(86) Solicitud Internacional No. PCT/EP2009/007668 Fecha: 27 - 10 -09 Publicacion Internacional No. WO 2010/051926 A2 Fecha: 14 - 05 - 10								
6	Título (54) NUEVOS COMPUESTOS HALOGENO SUSTITUIDOS								
7	Clasificación Internacional (51) _____								
8	Prioridad			(33) Pais de Origen		(32) Fecha		(31) Número de Solicitud	
SI ☒ NO ☐			EP		05/11/2008		08168405.2		
9	Comprobante de pago No.				Fecha:				

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

INVENTORES

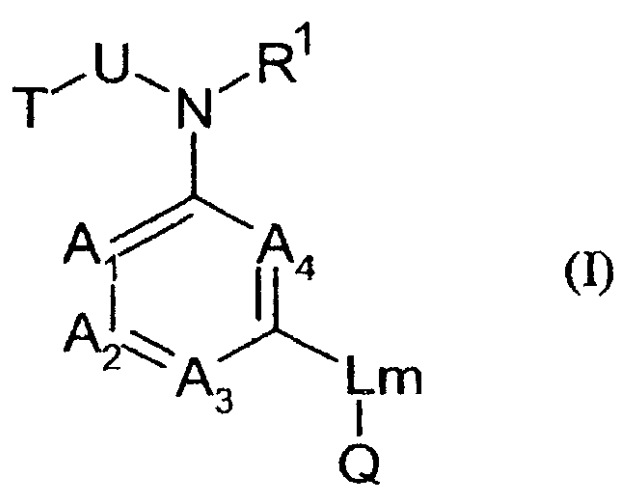
- 1) **MAUE, Michael**
Goethestrasse 21,
40764 Langenfeld, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana
- 2) **ADELT, Isabelle**
Bettina-Von-Arnim Str.3,
42781 Haan, ALEMANIA
Nacionalidad: Francesa
- 3) **GIENCKE, Wolfgang**
Am Steinberg 45,
65719 Hofheim, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana
- 4) **HEIL, Markus**
Am Weissen Stein 43^a,
42799 Leichlingen, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana
- 5) **JESCHKE, Peter**
Kalmüntener Str. 44a,
51467 Bergisch Gladbach, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana
- 6) **KRÜGER, Bernd-Wieland**
Am Vored 52,
51467 Berrgisch Gladbach, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana
- 7) **MÜHLTHAU, Friedrich August**
Wiesbadener Weg 8,
65812 Bad Soden am Taunus, ALEMANIA
Nacionalidad: Austriaca
- 8) **SUDAU, ALEXANDER**
Brucher Weg 5A,
42799 Leichlingen, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana
- 9) **RAMING, Klaus**
Lortzingstr. 35,
51375 Leverkusen, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana
- 10) **EBBINGHAUS- KINTSCHER, Ulrich**
Wittbräucherstr. 122,
44287 Dortmund, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana

- 11) **ADAMCZEWSKI, Martin**
Andersenstr. 22,
51067 Köln, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana
- 12) **VOERSTE, Arnd**
Mozartstrasse 3-5,
50674 Köln, ALEMANIA,
Nacionalidad: Alemana
- 13) **GÖRGENS, Ulrich**
Fester Str. 37,
40882 Ratingen, ALEMANIA,
Nacionalidad: Alemana
- 14) **KAPFERER, Tobias**
Schlosstrasse 5,
40477 Düsseldorf, ALEMANIA,
Nacionalidad: Alemana
- 15) **DREWES, Mark Wilhelm**
Goethestr. 38,
40764 Langenfeld, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana
- 16) **BECKER, Angela**
Stratenweg 45,
40629 Düsseldorf, ALEMANIA,
Nacionalidad: Alemana
- 17) **FRANKEN, Eva-Maria**
Tannenweg 14,
51381 Leverkusen, ALEMANIA,
Nacionalidad: Alemana

ANEXOS

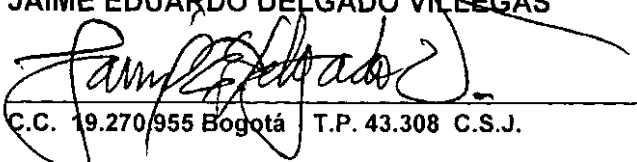
- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPER).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☒ Arte final 12X12 cm.
- ☐ De ser el caso, información de otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas total o parcialmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional, Nuevas Reivindicaciones
- ☐ Otros: Informe de Búsqueda de Antecedentes Internacional junto con la traducción
- ☒ Publicación Internacional No. WO 2010/051926 A2

FIGURA CARACTERISTICA



Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS

FIRMA: 

C.C. 19.270.955 Bogotá T.P. 43.308 C.S.J.



No. 11-054089- -00000-0000

Fecha: 2011-05-03 15:51:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Evt: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 271

Tra. 11 PATENTEIYII Evt: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 270

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 11 - 28,444

FECHA : MARZO 29 DE 2011

Unicamente para tramites de
 Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.
 Marca: Reg. PC1/EP2009/007668
 Expediente:

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
MARIO DELGADO ECHEVERRY	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	139012812	29/03/2011	17,015,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	571,000.00
	TOTAL :	\$ 571,000.00

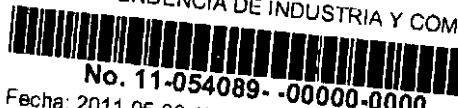
SON: QUINIENTOS SETENTA Y UNO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-054089-00000-0000

Fecha: 2011-05-03 15:51:01
Trb. 11 PATENTEYII
Act. 411 PRESENTACION
Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 271

NIT: 90017608

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 1.1 - 124
FECHA : ENERO 3 DE 2011

Documento para tramites de
MARIO DEL SADO ECHENERRY
METRO: PC1/EL2009/1007668

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	NO. PAGO	FECHA PAGO	VAL. PAGO
MARIO DEL SADO ECHENERRY	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	099614333	03/01/2010	17,512,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTADO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD :	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	31,000.00
		TOTAL :	31,000.00

SUN: OCHENTA Y UNO MIL PESOS

RESPONSABLE:

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PASO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0012305

Bogotá D.C., Febrero 10 de 2011 - 16:19:10

RECIBIDO DE : MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS LTDA

NI 800.020.909

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	388604451	10/02/2011	16.360.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	VR. UNIDITARIO	VR. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMITE	27.000.00	27.000.00
				\$27.000.00

SON: **VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. Pc1/Ep2009/001668

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-054089- -00000-0000

Fecha: 2011-05-03 15:51:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 271

Fecha: 2011-05-03 15:51:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 271

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Febrero 10 de 2011 - 16:19:13

122330
Marcas - Patentes
Modelos - Diseños
Nombres Comerciales - Enseñas
Propiedad Intelectual
Registros en el Exterior
Registros Sanitarios INVIMA - ICA
Acciones Judiciales - Administrativas
Derecho Comercial - Industrial
Asesoría - Contratos - Otros
Corresponsalia a Nivel Mundial



Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.

Bogotá D.C. - Colombia
Avda. 22 Park Way No. 37 - 31 Of. 202
Tels. (571) 2444096 - 3690624
Fax (571) 2442496 A.A. No. 6207
E-mail: mde@mdelaw.com

Miembros ACPI - ASIPI - AIPPI

Abogados Consultores - Marcas y Patentes

The Undersigned José Antonio Hernández Rodríguez, citizen, adult and living in Spain, in my position of legal Representative of the company Bayer CropScience AG with headquarters in Alfred-Nobel-Strasse 50 (building 6100), 40789 Monheim, Germany, which was initially incorporated at Monheim, Germany, grant ample and sufficient power of attorney to: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS and/or CLEMENCIA DELGADO VILLEGAS, attorneys, adults, residing in Bogotá (Colombia), so that on our behalf and representation, carry out in Colombia and in any other Countries all types of errands and special procedures for the registration and renewal of all kinds of Product and Service trademarks, deposits of name and commercial logotype, industrial models and drawings, invention patents, utility models, Integrated circuits, name of domain, Copyrights, plant varieties, agricultural, veterinary and sanitary registries, capacity certificates, renewal, modification, transfer, assignment and expansions and to be responsible as general attorneys, for the supervision of all matters related to industrial and Intellectual property, being empowered to present and withdraw objections, to present appeals, to request testimonies, to receive documents, to pay legal fees, to approve exploitations, to agree on transactions on trademark agreements with third parties of legal entities, to abandon action, to substitute and to carry out all the necessary actions before any administrative authority of the aforementioned purposes in the event that such procedures shall be transferred unto a judicial field, the legal representatives are authorized to act as plaintiff or defendant before the competent authorities, having an ample power to settle, to submit to arbitration, to waive, to present appeals and all other necessary special faculties.

For that purpose, I kindly request to grant ample powers to our attorneys, who shall be able to exercise the functions independently or collectively.

The present power of attorney revokes and cancels any other previous powers of attorney given by the Company in the territory of the Colombian Republic.

Sincerely,

3371530Y Madrid
ID Card No. issued in

Please, submit to a public deed by public notary

Notarial Certificate:

The undersigned Notary Public certifies that the preceding signature reading José Antonio Hernández Rodríguez is authentic: that signer is (Authorised signatory) of Bayer CropScience AG and that he is empowered to grant this power, and that said Company exists and is duly organized in accordance with the laws of Monheim, Germany.

All the foregoing facts are known to the Notary due to his having examined the respective documents to which he, the Notary, attests.

Granted and signed, at _____ on _____ 200_____

Notary Public. _____

This Power of Attorney should be authenticated with the filed Notarial certificate and legalized by Apostille or by the Colombian Consulate.

Atentamente se dirige a Usted José Antonio Hernández Rodríguez, ciudadano español, mayor y vecino de Madrid, para manifestarle que en mi condición de Representante legal de la firma Bayer CropScience AG domiciliada en Alfred-Nobel-Strasse 50 (building 6100), 40789 Monheim, Alemania, y constituida inicialmente en Monheim, Alemania, confiero poder general, amplio y suficiente a los Dres. JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS, y/o CLEMENCIA DELGADO VILLEGAS, Abogados, mayores y vecinos de Bogotá, D.C. (Colombia), para que en nuestro nombre y representación adelanten en Colombia y en otros países toda clase de diligencias y procedimientos especiales para el Registro y Renovación en su Despacho, de toda clase de Marcas de Producto y Servicio, Depósitos de Nombre y Enseña Comercial, Diseños Industriales y Patentes de Invención, Patentes modelo de Utilidad, Esquemas de Circuitos integrados, Nombres de dominio, Derechos de Autor, Variedades vegetales, registros agrícolas, veterinarios y sanitarios, certificados de capacidad, renovación, modificación, traspaso y ampliación de los mismos y atiendan como Apoderados generales todo asunto referente a la Propiedad Industrial e intelectual, quedando facultados para presentar y retirar Oposiciones, interponer recursos, solicitar testimonios, recibir documentos, cancelar costos legales, probar explotaciones, aceptar transacciones, llegar a acuerdos marcarios con terceras personas o entidades jurídicas, desistir, sustituir y hacer cuanto fuere necesario ante cualquier autoridad administrativa para los fines arriba indicados; y en caso de que el procedimiento debiera pasar a conocimiento judicial, quedan facultados para actuar como demandantes o demandados ante los Jueces que sean competentes, con poder amplio, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, interponer recursos y con todas las demás facultades especiales que fueren necesarias.

Con éste objeto, ruego le confieran personería suficiente a nuestros Apoderados quienes podrán obrar en forma conjunta o independiente e incluso sustituir el presente poder.

Atentamente,

3371530Y Madrid
DNI _____ Rcpdido en _____

Certificación Notarial:

El infrascrito Notario Público certifica que la firma que antecede y dice José Antonio Hernández Rodríguez es auténtica: que el firmante es (Firmante autorizado) de Bayer CropScience AG, que tiene facultad para otorgar este poder y que dicha compañía existe y está debidamente organizada de conformidad con las Leyes de Monheim, Alemania.

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Dado y firmado en _____ el _____ de _____ de 200_____

Notario Público. _____

Autenticarlo ante Notario con el lleno de la Certificación Notarial y refrendarlo por Apostilla o Consulado.



...//GITIMACIÓN: Yo, SANTIAGO RUBIO LINIERS, Notario del Ilustre colegio de Madrid con residencia en esta Capital:-----

Conozco y considero legítima la firma que antecede de don JOSÉ ANTONIO HERNÁNDEZ RODRÍGUEZ Y que he levantado acta del presente documento con el número 901 ,de mi protocolo, a los efectos del artículo 207 del reglamento Notarial. En Madrid a siete de abril de dos mil ocho. DOY FE.=.

Santiago Rubio Liniers



Apostille (o legalización única)
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)
(Real Decreto 2433/1978, de 2 de octubre)

1. País: *España*
El presente documento público
2. Ha sido firmado por **D. Santiago Rubio Liniers**
3. Actuando en calidad de **NOTARIO**
4. Se halla sellado / timbrado con *el de su Notaría*

CERTIFICADO

5. En Madrid 6. El **10 . Abril . 2008**
7. Por el Decano del Colegio Notarial de Madrid.
8. Con el número **25048**
9. Sello / timbre: *[Firma]*

Dña M^a Nieves González de Echavarría Díaz
Firma delegada del Decano



From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

BAYER CROPSCIENCE AG
Business Planning and Administration
Law and Patents
Patents and Licensing
Alfred-Nobel-Str. 50, Building 6100
40789 Monheim
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 13 November 2009 (13.11.2009)	
Applicant's or agent's file reference BCS083068-WO	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP2009/007668	International filing date (day/month/year) 27 October 2009 (27.10.2009)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 05 November 2008 (05.11.2008)
Applicant BAYER CROPSCIENCE AKTIENGESELLSCHAFT et al	

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
3. (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
05 November 2008 (05.11.2008)	08168405.2	EP	09 November 2009 (09.11.2009)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Agnes Wittmann-Regis e-mail PT06.PCT@WIPO.INT Telephone No. +41 22 338 74 06
Facsimile No. +41 22 338 82 70	

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

BAYER CROPSCIENCE AG
Business Planning and Administration
Law and Patents
Patents and Licensing
Alfred-Nobel-Str. 50, Building 6100
40789 Monheim
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 13 April 2011 (13.04.2011)	
Applicant's or agent's file reference BCS083068-WO	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP2009/007668	International filing date (day/month/year) 27 October 2009 (27.10.2009)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

BAYER CROPSCIENCE AKTIENGESELLSCHAFT
Alfred-Nobel Str. 50
40789 Monheim
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

BAYER CROPSCIENCE AG
Alfred-Nobel Str. 50
40789 Monheim
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned
	☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Happe Isabel

e-mail pt06.pct@wipo.int

Telephone No. +41 22 338 74 06

Facsimile No. +41 22 338 89 70

Form PCT/IB/306 (January 2009)

1/TKMHQ7JN0

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

BAYER CROPSCIENCE AG
Business Planning and Administration
Law and Patents
Patents and Licensing
Alfred-Nobel-Str. 50, Building 6100
40789 Monheim
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 23 March 2011 (23.03.2011)	
Applicant's or agent's file reference BCS083068-WO	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP2009/007668	International filing date (day/month/year) 27 October 2009 (27.10.2009)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

FRANKEN, Eva-Maria
Sternstrasse 21
42799 Leichlingen
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

FRANKEN, Eva-Maria
Tannenweg 14
51381 Leverkusen
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☐ the International Preliminary Examining Authority
☐ the International Searching Authority ☒ the designated Offices concerned
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search ☐ the elected Offices concerned
☐ other:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Happe Isabel

Facsimile No. +41 22 338 89 70

e-mail pt06.pct@wipo.int

Telephone No. +41 22 338 74 06

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

BAYER CROPSCIENCE AG
Business Planning and Administration
Law and Patents
Patents and Licensing
Alfred-Nobel-Str. 50, Building 6100
40789 Monheim
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 23 March 2011 (23.03.2011)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference BCS083068-WO	
International application No. PCT/EP2009/007668	International filing date (day/month/year) 27 October 2009 (27.10.2009)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address MÜHLTHAU, Friedrich August Nordstrasse 47 50733 Köln Germany	State of Nationality AT	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address MÜHLTHAU, Friedrich August Wiesbadener Weg 8 65812 Bad Soden am Taunus Germany	State of Nationality AT	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned
	☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Happe Isabel
Facsimile No. +41 22 338 89 70	e-mail pt06.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 06

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT**NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE**(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

BAYER CROPSCIENCE AG
Business Planning and Administration
Law and Patents
Patents and Licensing
Alfred-Nobel-Str. 50, Building 6100
40789 Monheim
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 23 March 2011 (23.03.2011)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference BCS083068-WO	
International application No. PCT/EP2009/007668	International filing date (day/month/year) 27 October 2009 (27.10.2009)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address BECKER, Angela Stratenweg 45 40629 Düsseldorf Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address BECKER, Angela Hoffeldstr. 86 40235 Düsseldorf Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☐ the International Preliminary Examining Authority
☐ the International Searching Authority ☒ the designated Offices concerned
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search ☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Happe Isabel e-mail pt06.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 06
Facsimile No. +41 22 338 89 70	

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
6 May 2010 (06.05.2010)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2010/049910 A3

- (51) International Patent Classification:
H04W 88/06 (2009.01) *H04B 1/00* (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/IB2009/054835
- (22) International Filing Date:
30 October 2009 (30.10.2009)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
61/197,882 30 October 2008 (30.10.2008) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): **NOKIA CORPORATION** [FI/FI]; Keilalahdentie 4, FIN-02150 Espoo (FI).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): **PIIPPONEN, Antti-Veikko Sakari** [FI/FI]; Keilalahdentie 4, FIN-02150 Espoo (FI). **RAISKILA, Kalle August** [FI/FI]; Keilalahdentie 4, FIN-02150 Espoo (FI). **ZETTERMAN, Tommi Juhani** [FI/FI]; Keilalahdentie 4, FIN-02150 Espoo (FI).
- (74) Agent: **NOKIA UK LIMITED**; IPR Department, Claire Harper, 2-6 Boundary Row, Southwark, Greater London SE1 8HP (GB).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,

AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report (Art. 21(3))
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))

- (88) Date of publication of the international search report:
24 June 2010

(54) Title: SOFTWARE DEFINED RADIO

(57) Abstract: A method for providing a division of SDR RA into operational states is described. The method includes, in a device which including a plurality of shared device resources and a plurality of RAs, receiving, from a first RA, a request to change a state of the first RA to a requested active state. The requested active state is one of a plurality of potential active states for the first RA and each potential active state has an associated set of device resource requirements. The method also includes determining whether sufficient device resources exist for the requested active state based at least in part on currently allocated device resources. In response to a determination that sufficient device resources exist, the change to the requested active state for the first RA is approved. Apparatus and computer readable media are also described.

WO 2010/049910 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IB2009/054835

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC: see extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: H04B, H04W

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

SE,DK,FI,NO classes as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-INTERNAL, WPI DATA, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2007058784 A2 (HARRIS CORPORATION), 24 May 2007 (24.05.2007), page 6, line 24 - page 7, line 5; page 10, line 13 - page 16, line 6; page 17, line 14 - page 18, line 28, figures 1-11, claims 1-10, abstract --	1-28
P,A	WO 2008142149 A1 (NOKIA CORPORATION), 27 November 2008 (27.11.2008), page 12, line 22 - page 18, line 5, figures 2-4, abstract --	1-28
A	WO 2004008719 A2 (SCA TECHNICA, INC), 22 January 2004 (22.01.2004), figures 7,9, abstract, paragraphs (0058), (0083)-(0090) --	1-28

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 April 2010

Date of mailing of the international search report

14 -04- 2010

Name and mailing address of the ISA/

Swedish Patent Office

Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM

Facsimile No. +46 8 666 02 86

Authorized officer

Elisabet Aselius / MRO

Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IB2009/054835

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2008001118 A2 (BRITISH TELECOMMUNICATIONS), 3 January 2008 (03.01.2008), abstract --	1-28
A	Embedded and Real-Time Computing Systems and Applications, 2005. Proceedings, 11th IEEE International Conference on Hong Kong, China 17-19 Aug. 2005, "Extending Software Communications Architecture for QoS Support in SDR Signal Processing"; Section 1,3,5 -- -----	1-28

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2009/054835

International patent classification (IPC)

H04W 88/06 (2009.01)

H04B 1/00 (2006.01)

Download your patent documents at www.prv.se

The cited patent documents can be downloaded:

- From "Cited documents" found under our online services at www.prv.se (English version)
- From "Anförda dokument" found under "e-tjänster" at www.prv.se (Swedish version)

Use the application number as username. The password is **LOJWDJHWKA**.

Paper copies can be ordered at a cost of 50 SEK per copy from PRV InterPat (telephone number 08-782 28 85).

Cited literature, if any, will be enclosed in paper form.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/IB2009/054835

WO	2007058784	A2	24/05/2007	EP	1969820 A	17/09/2008
				US	20070111718 A	17/05/2007
WO	2008142149	A1	27/11/2008	CA	2686955 A	27/11/2008
				EP	2160842 A	10/03/2010
				US	20080293445 A	27/11/2008
WO	2004008719	A2	22/01/2004	AU	2003263782 A	02/02/2004
				US	7404074 B	22/07/2008
				US	20060015674 A	19/01/2006
				US	20080278197 A	13/11/2008
WO	2008001118	A2	03/01/2008	US	20080134276 A	05/06/2008

Nuevos compuestos halosustituídos

La presente invención se refiere a nuevos compuestos halosustituídos, a procedimientos para su preparación y a su uso para combatir plagas animales, ante todo artrópodos y particularmente insectos, arácnidos y nematodos.

5 Es conocido que determinados compuestos halosustituídos son herbicidas eficaces (véanse J. Org. Chem. 1997, 62(17), 5908-5919, J. Heterocycl. Chem. 1998, 35(6), 1493-1499, WO 2004/035545, WO 2004/106324, US 2006/069132, WO 2008/029084).

Es además conocido que determinados compuestos halosustituídos presentan actividades inhibitoras de citocina (documento WO 00/07980).

10 Sin embargo, no es conocido el uso de dichos compuestos halosustituídos para combatir plagas animales, particularmente como fitoprotectores.

Los fitoprotectores modernos deben satisfacer muchos requisitos, por ejemplo, con respecto a la extensión, duración y amplitud de su efecto y posible uso. Desempeñan papeles las cuestiones de toxicidad, combinabilidad con otros principios activos o coadyuvantes de formulación, así como la cuestión del coste que debe dedicarse para la síntesis de un principio activo. Además, pueden aparecer resistencias. Por todas estas razones, no puede considerarse terminada nunca la búsqueda de nuevos fitoprotectores y existe siempre la necesidad de nuevos compuestos con propiedades mejoradas frente a los compuestos conocidos al menos con respecto a aspectos individuales.

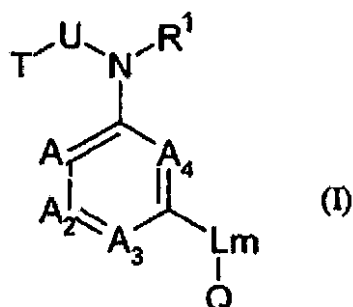
20 Era objetivo de la presente invención procurar compuestos mediante los cuales se ampliara el espectro de plaguicidas según distintos aspectos.

Se ha encontrado ahora sorprendentemente que determinados compuestos halosustituídos, así como sus *N*-óxidos y sales, presentan propiedades biológicas y son particularmente adecuados para combatir plagas animales, y por tanto especialmente buenos en el campo agroquímico y en el campo de la salud animal.

25

Es objeto de esta invención el uso de los compuestos descritos para combatir plagas animales en agricultura y en la salud animal. Además, son objeto de esta invención también nuevos compuestos que tienen los usos anteriormente descritos así como procedimientos para su preparación.

- 5 Los compuestos halosustituídos según la invención se definen por la fórmula (I)



en la que

- R^1 representa hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 ,
alquil C_1-C_6 -carbonilo, alcoxi C_1-C_6 -carbonilo, cianoalquilo C_1-C_2 , arilalquilo C_1-C_3 ,
10 heteroarilalquilo C_1-C_3 eventualmente sustituidos,
el agrupamiento químico

- A_1 representa CR^2 o nitrógeno,
 A_2 representa CR^3 o nitrógeno,
 A_3 representa CR^4 o nitrógeno, y
15 A_4 representa CR^5 o nitrógeno,

en la que, sin embargo, no más de tres de los agrupamientos químicos A_1 a A_4 representan simultáneamente nitrógeno;

- R^2 , R^3 , R^4 y R^5 representan independientemente entre sí hidrógeno, halógeno, CN, NO_2 , alquilo
 C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , halocicloalquilo C_3-C_6 , alcoxilo C_1-C_6 ,
20 haloalcoxilo C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 -tio, haloalquil C_1-C_6 -tio, alquil C_1-C_6 -sulfinilo, haloalquil
 C_1-C_6 -sulfinilo, alquil C_1-C_6 -sulfonilo, haloalquil C_1-C_6 -sulfonilo, alquil C_1-C_6 -amino, *N,N*-

dialquil C₂-C₆-amino, *N*-alquil C₂-C₇-aminocarbonilo, *N*-cicloalquil C₂-C₇-aminocarbonilo o alcoxi C₂-C₄-carbonilo eventualmente sustituidos;

cuando ninguno de los agrupamientos A₂ y A₃ representa nitrógeno, R³ y R⁴ pueden formar, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1 o 2 átomos de nitrógeno y/o 0 o 1 átomos de oxígeno y/o 0 o 1 átomos de azufre, o

cuando ninguno de los agrupamientos A₁ y A₂ representa nitrógeno, R² y R³ pueden formar, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo de 6 miembros que contiene 0, 1 o 2 átomos de nitrógeno;

10 U representa un agrupamiento C(=W), SO o SO₂,

en el que

W representa oxígeno o azufre;

L representa un agrupamiento químico divalente que se selecciona de los agrupamientos -NHC(=W)-, -NR⁶C(=W)-, -CH₂NHC(=W)-, -CH₂NR⁶C(=W)-, -C(=W)NH-, -C(=W)NR⁶-, -C(=W)NHCH₂-, -C(=W)NR⁶CH₂-, -CH=N-OCH₂C(=W)NH-, -CH=N-OCH₂C(=W)NR⁶-, -CH₂NHC(=W)NH-, -CH₂NHC(=W)NR⁶-, -NH(C(=W)NH-, -NH(=W)NR⁶-, -NR⁶C(=W)NH-, -NR⁶(=W)NR⁶-, -C(=W)-, -C(=W)O-, -C(=W)OCH₂C(=W)-, -C(=W)OCH₂C(=W)NR⁶-, -C(=W)OCH₂C(=W)NHC(=W)NH-, -C(=W)OCH₂C(=W)NH-, -CH₂-, -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -Si-, -O-, -S(O)_p- y -CH₂-S(O)_p-, -SO(=N-CN)- y -S(=N-CN)-, -C(=W)NHSO₂-, en los que

20 p puede adoptar los valores 0, 1 o 2;

R⁶ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, arilalquilo C₁-C₃, heteroarilalquilo C₁-C₃, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquil C₄-C₇-cicloalquilo y cicloalquil C₄-C₇-alquilo, alquil C₂-C₇-carbonilo y alcoxi C₂-C₇-carbonilo eventualmente sustituidos;

m puede adoptar los valores 0 o 1;

25 Q representa hidrógeno o un agrupamiento alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆,

- cicloalquilo C₃-C₆, cianoalquilo C₁-C₂, heterocicloalquilo C₁-C₅, alcoxilo C₁-C₄, alquil C₄-C₇-cicloalquilo, cicloalquil C₄-C₇-alquilo, alquil C₂-C₇-carbonilo, alquil C₁-C₆-aldehído, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₂-C₇-carbonilo, haloalquilo C₁-C₆ eventualmente sustituidos, formilo, hidroxilo, halógeno, ciano, arilalquilo C₁-C₃, heteroarilalquilo C₁-C₃ o representa un agrupamiento OR⁷, NR⁶R⁸;
- 5 R⁷ se selecciona de los agrupamientos alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquil C₄-C₇-cicloalquilo y cicloalquil C₄-C₇-alquilo eventualmente sustituidos;
- 10 R⁸ se selecciona de hidrógeno o agrupamientos alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquil C₄-C₇-cicloalquilo y cicloalquil C₄-C₇-alquilo eventualmente sustituidos con R⁹;
- 15 R⁹ se selecciona de hidrógeno o agrupamientos alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquil C₄-C₇-cicloalquilo y cicloalquil C₄-C₇-alquilo eventualmente sustituidos con R¹⁰;
- 20 R¹⁰ se selecciona de halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, alquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, -CN, -NO₂;
- 25 T representa un anillo de 5 o 6 miembros saturado o insaturado eventualmente sustituido varias veces con Z, o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros eventualmente sustituido varias veces con Z;
- 30 Z representa hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₁-C₄, alquinilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, alcoxilo C₁-C₆, haloalcoxilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, haloalquil C₁-C₆-tio, alquil C₁-C₆-sulfinilo, haloalquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, haloalquil C₁-C₆-sulfonilo, *N,N*-dialquil C₁-C₆-amino, -CN, -NO₂, -C(=W)NR¹¹R⁵, -C(=W)OR¹², -S(O)₂NR¹³R¹⁴, -S(O)_pR¹⁵, -S(O)(=NR¹⁶)R¹⁷ eventualmente sustituidos y fenilo y piridinilo eventualmente sustituidos con R¹⁸;

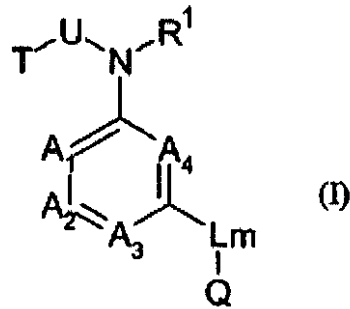
- R¹¹ se selecciona de hidrógeno o de los agrupamientos alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquil C₂-C₇-carbonilo y alcoxi C₂-C₇-carbonilo eventualmente sustituidos;
- 5 R¹² se selecciona de hidrógeno o de los agrupamientos alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, haloalquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, alquil C₄-C₇-cicloalquilo y cicloalquil C₄-C₇-alquilo eventualmente sustituidos con R⁶;
- 10 R¹³ se selecciona de hidrógeno o de los agrupamientos alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquil C₄-C₇-cicloalquilo, cicloalquil C₄-C₇-alquilo, alquil C₂-C₇-carbonilo y alcoxi C₂-C₇-carbonilo;
- R¹⁴ se selecciona de hidrógeno o de los agrupamientos alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquil C₄-C₇-cicloalquilo y cicloalquil C₄-C₇-alquilo eventualmente sustituidos con R¹⁹;
- 15 R¹⁵ se selecciona de los agrupamientos alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquil C₄-C₇-cicloalquilo y cicloalquil C₄-C₇-alquilo, haloalquilo C₁-C₄ eventualmente sustituidos con R²⁰;
- R¹⁶ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquil C₄-C₇-cicloalquilo, cicloalquil C₄-C₇-alquilo, alquil C₂-C₇-carbonilo y alcoxi C₂-C₇-carbonilo;
- 20 R¹⁷ se selecciona de hidrógeno o de los agrupamientos alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquil C₄-C₇-cicloalquilo y cicloalquil C₄-C₇-alquilo eventualmente sustituidos con R²⁰;
- 25 R¹⁸ se selecciona de halógeno, -OH, -NH₂, -COOH, -CN, -NO₂, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, haloalcoxilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, haloalquil C₁-C₆-tio, alquil C₁-C₆-sulfinilo, haloalquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, haloalquil C₁-C₆-sulfonilo, alquil

C₁-C₆-amino, *N,N*-dialquil C₁-C₆-amino, alquil C₂-C₆-carbonilo, alcoxi C₂-C₆-carbonilo, alquil C₂-C₇-aminocarbonilo y *N,N*-dialquil C₁-C₆-aminocarbonilo;

- 5 R¹⁹ se selecciona de hidrógeno o de los agrupamientos alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, alquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, -CN, -NO₂ eventualmente sustituidos con R²¹, así como fenilo o piridilo eventualmente sustituidos con R²⁰;
- R²⁰ se selecciona de halógeno, -CN, -NO₂, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, alquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, alquil C₂-C₇-carbonilo, alcoxi C₂-C₇-carbonilo, alquil C₂-C₇-aminocarbonilo, o fenilo o piridilo eventualmente sustituidos con R²²;
- 10 R²¹ se selecciona de halógeno, -OH, -NH₂, -COOH, -CN, -NO₂ o de los agrupamientos alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, haloalcoxilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, haloalquil C₁-C₆-tio, alquil C₁-C₆-sulfinilo, haloalquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, haloalquil C₁-C₆-sulfonilo, alquil C₁-C₆-amino, *N,N*-dialquil C₁-C₆-amino, alquil C₂-C₄-carbonilo, alcoxi C₂-C₄-carbonilo, alquil C₂-C₇-aminocarbonilo y *N,N*-dialquil C₁-C₆-aminocarbonilo eventualmente sustituidos, en los que,
- 15 R²² se selecciona de halógeno, -OH, -NH₂, -COOH, -CN, -NO₂, -CH=N-O-CH₃, -C(CH₃)=N-O-CH₃, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₃, alcoxilo C₁-C₆, haloalcoxilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, haloalquil C₁-C₆-tio, alquil C₁-C₆-sulfinilo, haloalquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, haloalquil C₁-C₆-sulfonilo, alquil C₁-C₆-amino, *N,N*-dialquil C₁-C₆-amino, alquil C₂-C₄-carbonilo, alcoxi C₂-C₄-carbonilo, alquil C₂-C₇-aminocarbonilo y *N,N*-dialquil C₁-C₆-aminocarbonilo; o
- 20 L, Q y R⁴ forman, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo de 5 o 6 miembros eventualmente sustituido que contiene eventualmente 0, 1 o 2 átomos de nitrógeno y/o 0 o 1 átomos de oxígeno y/o 0 o 1 átomos de azufre.

Se prefieren compuestos de fórmula (I)

7



en la que

R^1 representa hidrógeno o los agrupamientos alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , alquil C_1-C_6 -carbonilo, alcoxi C_1-C_6 -carbonilo, cianoalquilo C_1-C_2 , arilalquilo C_1-C_3 , heteroarilalquilo C_1-C_3 eventualmente sustituidos;

A_1 representa CR^2 o nitrógeno,

A_2 representa CR^3 o nitrógeno,

A_3 representa CR^4 o nitrógeno, y

A_4 representa CR^5 o nitrógeno,

en la que, sin embargo, como máximo tres de los agrupamientos químicos A_1 a A_4 representan simultáneamente nitrógeno, y en la que

R^2 , R^3 , R^4 y R^5 representan independientemente entre sí hidrógeno, halógeno, CN, NO_2 , alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , halocicloalquilo C_3-C_6 , alcoxilo C_1-C_6 , haloalcoxilo C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 -tio, haloalquil C_1-C_6 -tio, alquil C_1-C_6 -sulfinilo, alquil C_1-C_6 -sulfonilo, haloalquil C_1-C_6 -sulfonilo, alquil C_1-C_6 -amino, N,N -dialquil C_1-C_6 -amino, N -alquil C_2-C_7 -aminocarbonilo, N -cicloalquil C_2-C_7 -aminocarbonilo o alcoxi C_2-C_4 -carbonilo, cuando ningún agrupamiento A_2 y A_3 representa nitrógeno, R^3 y R^4 pueden formar, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1 o 2 átomos de nitrógeno y/o 0 o 1 átomos de oxígeno y/o 0 o 1 átomos de azufre, o cuando ninguno de los agrupamientos A_1 y A_2 representa nitrógeno, R^2 y R^3 forman, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo de 6 miembros que

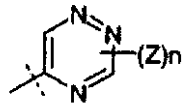
- contiene 0, 1 o 2 átomos de nitrógeno;
- U representa un agrupamiento $C(=W)$, SO o SO_2 ;
- W representa oxígeno o azufre;
- L representa un agrupamiento químico divalente que se selecciona de los agrupamientos
- 5 $-NHC(=W)-$, $-NR^6C(=W)-$, $-CH_2NHC(=W)-$, $-CH_2NR^6C(=W)-$, $-C(=W)NH$, $-C(=W)NR^6$, $-C(=W)NHCH_2-$, $-C(=W)NR^6CH_2-$, $-CH_2NHC(=W)NH-$, $-CH_2NHC(=W)NR^6-$, $-NH(C=W)NH-$, $-NH(=W)NR^6-$, $-NR^6(C=W)NH-$, $-NR^6(=W)NR^6-$, $-C(=W)-$, $-C(=W)O-$, $-C(=W)OCH_2C(=W)-$, $-C(=W)OCH_2C(=W)NR^6-$, $-C(=W)OCH_2C(=W)NHC(=W)NH-$, $-C(=W)OCH_2C(=W)NH-$, $-CH_2-$, $-C(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-Si-$, $-O-$, $-S(O)_p-$ y $-CH_2-S(O)_p-$, $SO(=N-CN)-$ y $-S(=N-CN)-$, $-C(=W)NHSO_2-$;
- 10 p puede adoptar los valores 0, 1 o 2;
- R^6 representa hidrógeno o los agrupamientos alquilo C_1-C_6 , arilalquilo C_1-C_3 , heteroarilalquilo C_1-C_3 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alquil C_4-C_7 -cicloalquilo y cicloalquil C_4-C_7 -alquilo, alquil C_2-C_7 -carbonilo y alcoxi C_2-C_7 -carbonilo
- 15 eventualmente sustituidos;
- m puede adoptar los valores 0 o 1;
- Q representa hidrógeno o los agrupamientos alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , cianoalquilo C_1-C_2 , heterocicloalquilo C_1-C_5 , alcoxi C_1-C_4 , alquil C_4-C_7 -cicloalquilo, cicloalquilo C_4-C_7 -alquilo, alquil C_2-C_7 -carbonilo, alquil C_1-C_6 -aldehído,
- 20 hidroxialquilo C_1-C_6 , alcoxi C_2-C_7 -carbonilo, haloalquenilo C_1-C_6 eventualmente sustituidos, formilo, hidroxilo, ciano, arilalquilo C_1-C_3 , heteroarilalquilo C_1-C_3 o un agrupamiento OR^7 , NR^6R^8 ;
- R^7 se selecciona de alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alquil C_4-C_7 -cicloalquilo y cicloalquil C_4-C_7 -alquilo;
- 25 R^8 se selecciona de hidrógeno o alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo

C₃-C₆, alquil C₄-C₇-cicloalquilo y cicloalquil C₄-C₇-alquilo eventualmente sustituidos con R⁹;

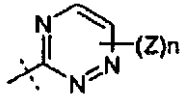
R⁹ se selecciona de hidrógeno o alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquil C₄-C₇-cicloalquilo y cicloalquil C₄-C₇-alquilo eventualmente sustituidos con R¹⁰;

R¹⁰ se selecciona de halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, alquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, -CN, -NO₂;

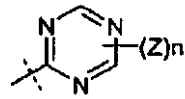
el agrupamiento químico T representa uno de los restos presentados a continuación (T-1) a (T-90), que pueden estar eventualmente sustituidos varias veces con Z:



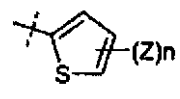
(T-1)



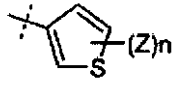
(T-2)



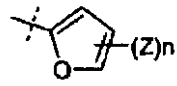
(T-3)



(T-4)



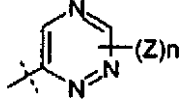
(T-5)



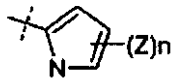
(T-6)



(T-7)



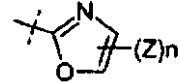
(T-8)



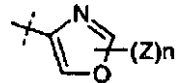
(T-9)



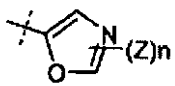
(T-10)



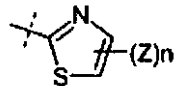
(T-11)



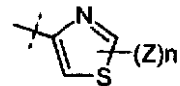
(T-12)



(T-13)



(T-14)



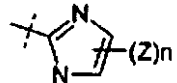
(T-15)



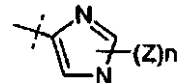
(T-16)



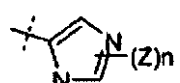
(T-17)



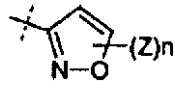
(T-18)



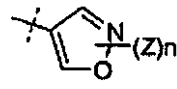
(T-19)



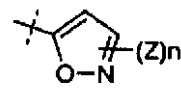
(T-20)



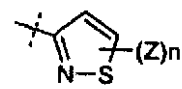
(T-21)



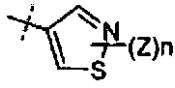
(T-22)



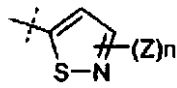
(T-23)



(T-24)



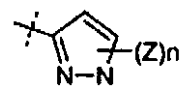
(T-25)



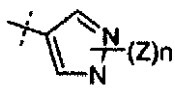
(T-26)



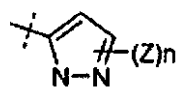
(T-27)



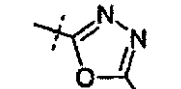
(T-28)



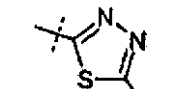
(T-29)



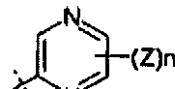
(T-30)



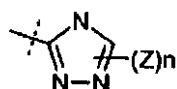
(T-31)



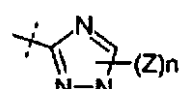
(T-32)



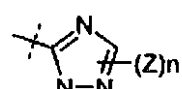
(T-33)



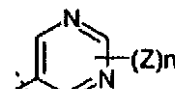
(T-34)



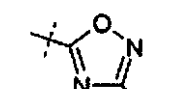
(T-35)



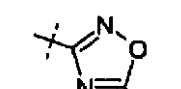
(T-36)



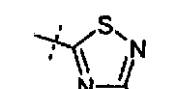
(T-37)



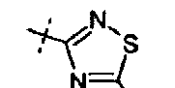
(T-38)



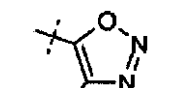
(T-39)



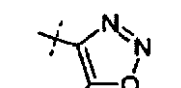
(T-40)



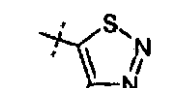
(T-41)



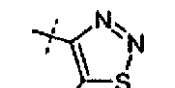
(T-42)



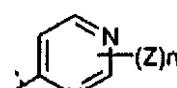
(T-43)



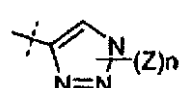
(T-44)



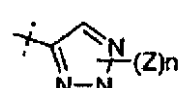
(T-45)



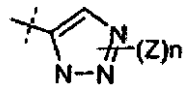
(T-46)



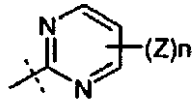
(T-47)



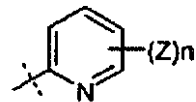
(T-48)



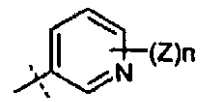
(T-49)



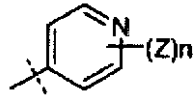
(T-50)



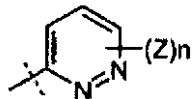
(T-51)



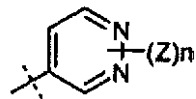
(T-52)



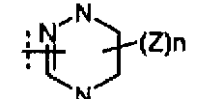
(T-53)



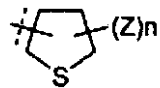
(T-54)



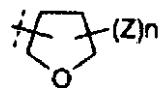
(T-55)



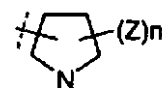
(T-56)



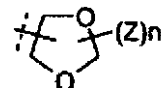
(T-57)



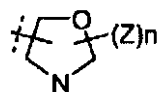
(T-58)



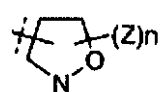
(T-59)



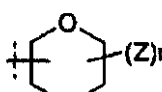
(T-60)



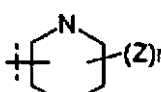
(T-61)



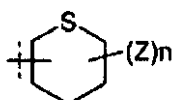
(T-62)



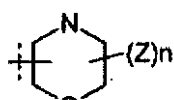
(T-63)



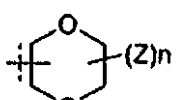
(T-64)



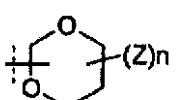
(T-65)



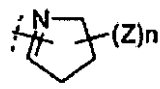
(T-66)



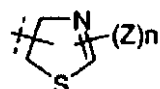
(T-67)



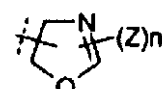
(T-68)



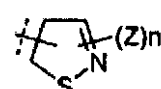
(T-69)



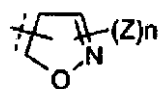
(T-70)



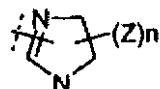
(T-71)



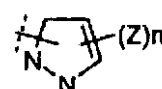
(T-72)



(T-73)



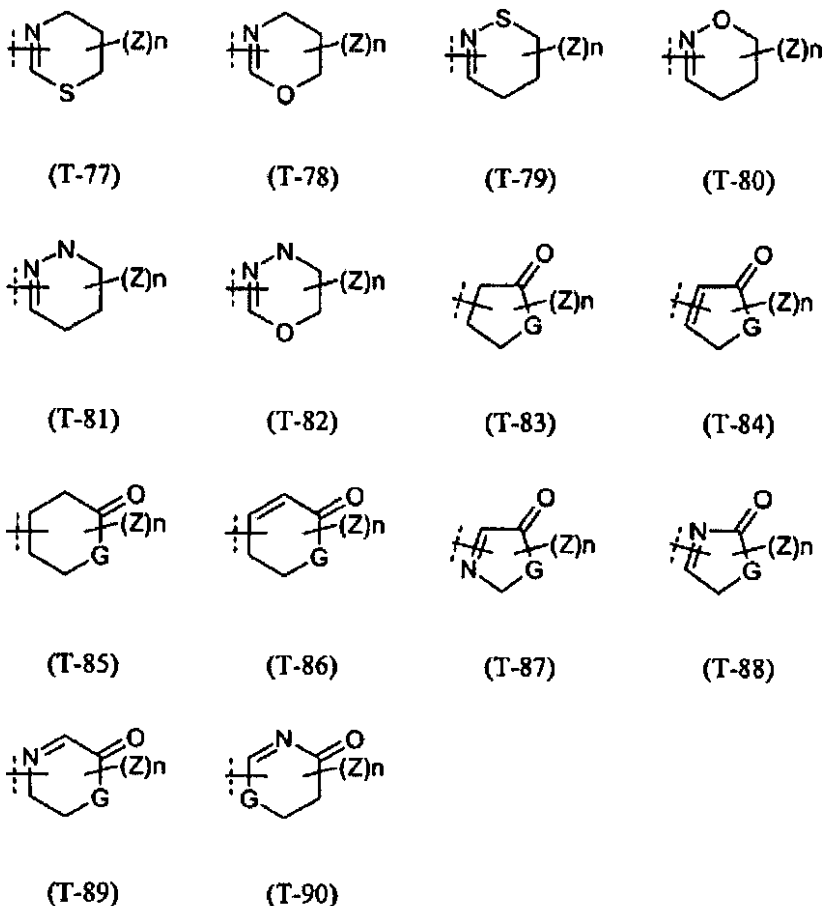
(T-74)



(T-75)



(T-76)



en los que

G representa oxígeno, azufre o nitrógeno sustituido con Z,

n puede adoptar valores de 0 a 4,

- 5 Z representa hidrógeno, halógeno, ciano, nitro o agrupamientos alquilo C₁-C₆, alquenilo C₁-C₄, alquinilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, alcoxilo C₁-C₆, haloalcoxilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, haloalquil C₁-C₆-tio, alquil C₁-C₆-sulfinilo, haloalquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, haloalquil C₁-C₆-sulfonilo, *N,N*-dialquil C₁-C₆-amino, -CN, -NO₂, -S(O)₂NR¹³R¹⁴, -S(O)_pR¹⁵, -S(O)(=NR¹⁶)R¹⁷ eventualmente sustituidos o fenilo o piridinilo eventualmente sustituidos con R¹⁸;

10 R¹³ se selecciona de hidrógeno o de uno de los agrupamientos alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquil C₄-C₇-cicloalquilo,

cicloalquil C₄-C₇-alquilo, alquil C₂-C₇-carbonilo y alcoxi C₂-C₇-carbonilo eventualmente sustituidos;

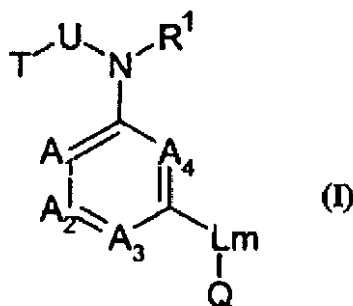
- 5 R¹⁴ se selecciona de hidrógeno o de uno de los agrupamientos alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquil C₄-C₇-cicloalquilo y cicloalquil C₄-C₇-alquilo eventualmente sustituidos con R¹⁹;
- R¹⁵ se selecciona de alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquil C₄-C₇-cicloalquilo y cicloalquil C₄-C₇-alquilo, haloalquilo C₁-C₄ eventualmente sustituidos con R²⁰;
- 10 R¹⁶ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquil C₄-C₇-cicloalquilo, cicloalquil C₄-C₇-alquilo, alquil C₂-C₇-carbonilo y alcoxi C₂-C₇-carbonilo;
- R¹⁷ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquil C₄-C₇-cicloalquilo y cicloalquil C₄-C₇-alquilo eventualmente sustituidos con R²⁰;
- 15 R¹⁸ se selecciona de halógeno, -OH, -NH₂, -COOH, -CN, -NO₂, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, haloalcoxilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, haloalquil C₁-C₆-tio, alquil C₁-C₆-sulfinilo, haloalquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, haloalquil C₁-C₆-sulfonilo, alquil C₁-C₆-amino, *N,N*-dialquil C₁-C₆-amino, alquil C₂-C₆-carbonilo, alcoxi C₂-C₆-carbonilo, alquil C₂-C₇-aminocarbonilo y *N,N*-dialquil C₁-C₆-aminocarbonilo;
- 20 R¹⁹ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, alquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, -CN, -NO₂ eventualmente sustituidos con R²¹ y fenilo o piridilo eventualmente sustituidos con R¹⁹;
- R²⁰ se selecciona de halógeno, -CN, -NO₂, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, alquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, alquil C₂-C₇-carbonilo, alcoxi C₂-C₇-carbonilo, alquil C₂-C₇-aminocarbonilo o fenilo o piridilo eventualmente sustituidos con R²²;
- 25

R^{21} se selecciona de halógeno, -OH, -NH₂, -COOH, -CN, -NO₂ o alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, haloalcoxilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, haloalquil C₁-C₆-tio, alquil C₁-C₆-sulfinilo, haloalquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, haloalquil C₁-C₆-sulfonilo, alquil C₁-C₆-amino, *N,N*-dialquil C₁-C₆-amino, alquil C₂-C₄-carbonilo, alcoxi C₂-C₄-carbonilo, alquil C₂-C₇-aminocarbonilo y *N,N*-dialquil C₁-C₆-aminocarbonilo eventualmente sustituidos;

R^{22} se selecciona de halógeno, -OH, -NH₂, -COOH, -CN, -NO₂, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, haloalcoxilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, haloalquil C₁-C₆-tio, alquil C₁-C₆-sulfinilo, haloalquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, haloalquil C₁-C₆-sulfonilo, alquil C₁-C₆-amino, *N,N*-dialquil C₁-C₆-amino, alquil C₂-C₄-carbonilo, alcoxi C₂-C₄-carbonilo, alquil C₂-C₇-aminocarbonilo, *N,N*-dialquil C₁-C₆-aminocarbonilo; además,

L, Q y R⁴ pueden formar, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo de 5 o 6 miembros eventualmente sustituido que contiene eventualmente 0, 1 o 2 átomos de nitrógeno y/o 0 o 1 átomos de oxígeno y/o 0 o 1 átomos de azufre.

Se prefieren especialmente los compuestos de fórmula (I)



en la que

R^1 representa hidrógeno o los agrupamientos alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, alquil C₁-C₆-carbonilo, alcoxi C₁-C₆-carbonilo, cianoalquilo C₁-C₂, arilalquilo C₁-C₃, heteroarilalquilo C₁-C₃ eventualmente sustituidos;

- A_1 representa CR^2 o nitrógeno,
 A_2 representa CR^3 o nitrógeno,
 A_3 representa CR^4 o nitrógeno y
 A_4 representa CR^5 o nitrógeno, en la que sin embargo como máximo tres de los
 5 agrupamientos químicos A_1 a A_4 representan simultáneamente nitrógeno, y en la que
 R^2 , R^3 , R^4 y R^5 representan independientemente entre sí hidrógeno, halógeno, CN, NO_2 , alquilo
 C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , halocicloalquilo C_3-C_6 , alcoxilo C_1-C_6 ,
 haloalcoxilo C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 -tio, haloalquil C_1-C_6 -tio, alquil C_1-C_6 -sulfinilo, haloalquil
 C_1-C_6 -sulfinilo, alquil C_1-C_6 -sulfonilo, haloalquil C_1-C_6 -sulfonilo, *N*-alquil C_2-C_7 -
 10 aminocarbonilo, *N*-cicloalquil C_2-C_7 -aminocarbonilo eventualmente sustituidos,
 cuando ninguno de los agrupamientos A_2 y A_3 representa nitrógeno, R^3 y R^4 pueden
 formar, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo de 5 o 6 miembros
 que contiene 0, 1 o 2 átomos de nitrógeno y/o 0 o 1 átomos de oxígeno y/o 0 o 1
 átomos de azufre, o
 15 cuando ninguno de los agrupamientos A_1 y A_2 representa nitrógeno, R^2 y R^3 pueden
 formar, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo de 6 miembros que
 contiene 0, 1 o 2 átomos de nitrógeno;
 U representa $C(=W)$, SO o SO_2 ;
 W representa oxígeno o azufre;
 20 L representa un agrupamiento químico divalente que se selecciona de los agrupamientos
 $-CH_2NHC(=W)-$, $-CH_2NR^6C(=W)-$, $-C(=W)NH-$, $-C(=W)NR^6-$, $-NH(C(=W)NH-$, $-$
 $NH(C(=W)NR^6-$, $-NR^6(C(=W)NH-$, $-NR^6(=W)NR^6-$, $-C(=W)-$, $-C(=W)O-$, $-C(=W)OCH_2C(=W)-$,
 $-C(=W)OCH_2C(=W)NR^6-$, $-C(=W)OCH_2C(=W)NHC(=W)NH-$, $-C(=W)OCH_2C(=W)NH-$, $-$
 $O-$, $-S(O)_P-$ y $-CH_2-S(O)_P-$, $-SO(=N-CN)-$ y $-S(=N-CN)-$, $-C(=W)NHSO_2-$, en los que
 25 p puede adoptar los valores 0, 1 o 2 y

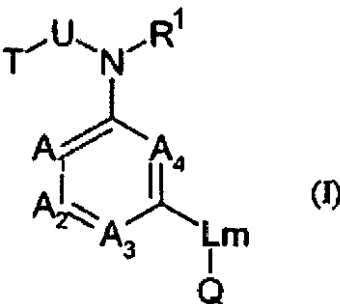
- R^6 representa hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , arilalquilo C_1-C_3 , heteroarilalquilo C_1-C_3 , alquil C_2-C_7 -carbonilo, alcoxi C_2-C_7 -carbonilo;
- m puede adoptar los valores 0 o 1;
- Q representa hidrógeno o los agrupamientos alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 ,
 5 cicloalquilo C_3-C_6 , cianoalquilo C_1-C_2 , heterocicloalquilo C_1-C_5 , alcoxilo C_1-C_4 , alquil C_4-C_7 -cicloalquilo, cicloalquil C_4-C_7 -alquilo, alquil C_2-C_7 -carbonilo, alquil C_1-C_6 -aldehído, hidroxialquilo C_1-C_6 , alcoxi C_2-C_7 -carbonilo, haloalquilo C_1-C_6 , ciano, arilalquilo C_1-C_3 , heteroarilalquilo C_1-C_3 eventualmente sustituidos o un agrupamiento NR^6R^8 , en el que
- R^8 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo
 10 C_3-C_6 , alquil C_4-C_7 -cicloalquilo y cicloalquil C_4-C_7 -alquilo;
- T representa uno de los heterociclos eventualmente sustituidos una o varias veces con Z (T-5), (T-7), (T-9), (T-10), (T-12), (T-13), (T-15), (T-16), (T-19), (T-20), (T-23), (T-26), (T-28), (T-29), (T-34), (T-35), (T-36), (T-30), (T-33), (T-37), (T-46), (T-51), (T-52), (T-53), en los que
- 15 n puede adoptar valores de 0 a 4 y
- Z representa hidrógeno, cloro, bromo, yodo, ciano, nitro o agrupamientos alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_1-C_4 , alquinilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , halocicloalquilo C_3-C_6 , alcoxilo C_1-C_4 , haloalcoxilo C_1-C_4 , alquil C_1-C_4 -tio, haloalquil C_1-C_4 -tio, alquil C_1-C_4 -sulfinilo, haloalquil C_1-C_4 -sulfinilo, alquil C_1-C_4 -sulfonilo, haloalquil C_1-C_4 -sulfonilo, *N,N*-dialquil C_1-C_4 -alquilamino eventualmente sustituidos y fenilo y piridinilo eventualmente sustituidos con R^{18} ;
- 20 R^{18} se selecciona de halógeno, -OH, -NH₂, -COOH, -CN, -NO₂, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , alcoxilo C_1-C_4 , haloalcoxilo C_1-C_4 , alquil C_1-C_4 -tio, haloalquil C_1-C_4 -tio, alquil C_1-C_4 -sulfinilo, haloalquil C_1-C_4 -sulfinilo, alquil C_1-C_4 -sulfonilo, haloalquil C_1-C_4 -sulfonilo, alquil C_1-C_4 -amino, *N,N*-dialquil C_1-C_4 -amino, alquil C_1-C_4 -carbonilo, alcoxi C_1-C_4 -carbonilo,
- 25

alquil C₁-C₄-aminocarbonilo y *N,N*-dialquil C₁-C₄-aminocarbonilo.

además,

L, Q y R⁴ pueden formar, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo de 5 o 6 miembros eventualmente sustituido que contiene eventualmente 0, 1 o 2 átomos de nitrógeno y/o 0 o 1 átomos de oxígeno y/o 0 o 1 átomos de azufre.

Se prefieren muy especialmente los compuestos de fórmula (I)



en la que

- R¹ representa hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, 2-butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, metoximetilo, etoximetilo, propoximetilo, metilcarbonilo, etilcarbonilo, n-propilcarbonilo, alilo, propagilo, isopropilcarbonilo, sec-butilcarbonilo, *terc*-butilcarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, cianometilo, 2-cianoetilo;
- A₁ representa CR² o nitrógeno,
- A₂ representa CR³ o nitrógeno,
- A₃ representa CR⁴ o nitrógeno, y
- A₄ representa CR⁵ o nitrógeno, en la que sin embargo como máximo tres de los agrupamientos químicos A₁ a A₄ representan simultáneamente nitrógeno, y en la que R² y R⁵ representan independientemente entre sí hidrógeno, metilo, flúor y cloro y
- R³ y R⁴ representan independientemente entre sí hidrógeno, flúor, cloro, bromo, CN, NO₂, metilo, etilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, metoxilo,

etoxilo, n-propoxilo, 1-metiletoxilo, fluorometoxilo, difluorometoxilo, clorodifluorometoxilo, diclorofluorometoxilo, trifluorometoxilo, 2,2,2-trifluoroetoxilo, 2-cloro-2,2-difluoroetoxilo, pentafluoroetoxilo, metilsulfonilo, metilsulfinilo, trifluorometilsulfonilo, trifluorometilsulfinilo y N-ciclopropilaminocarbonilo; en la que

- 5 U representa $C(=W)$, SO_2 ,
W representa oxígeno,
L representa un agrupamiento químico divalente que se selecciona de los agrupamientos $-C(=O)NH$, $-C(=O)NR^6$, $-C(=O)O-$, $-C(=O)OCH_2C(=O)-$, $-C(=O)OCH_2C(=O)NR^6-$, $-C(=O)OCH_2C(=O)NHC(=O)NH-$, $-C(=O)OCH_2C(=O)NH-$, $-C(=W)NHSO_2-$, en los que
- 10 R^6 representa hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, metoximetilo, etoximetilo, propoximetilo, metilcarbonilo, etilcarbonilo, n-propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, sec-butilcarbonilo, terc-butilcarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, cianometilo, 2-cianoetilo;
- 15 m adopta el valor 1;
Q representa hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo, 1,1-dimetiletilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 2-metilbutilo, hidroximetilo, 2-hidroxipropilo, cianometilo, 2-cianoetilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-trifluorometiletilo, 2,2-difluoropropilo, 2,2-dimetil-3-fluoropropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-
- 20 ciclopropiletilo, bis(ciclopropil)metilo, 2,2-dimetilciclopropilmetilo, 2-fenilciclopropilo, 2,2-diclorociclopropilo, trans-2-clorociclopropilo, cis-2-clorociclopropilo, 2,2-difluorociclopropilo, trans-2-fluorociclopropilo, cis-2-fluorociclopropilo, trans-4-hidroxiciclohexilo, 4-trifluorometilciclohexilo, prop-2-enilo, 2-metilprop-2-enilo, prop-2-inilo, 1,1-dimetilbut-2-inilo, 3-cloroprop-2-enilo, 3,3-dicloro-1,1-dimetilprop-2-enilo,
- 25 oxetan-3-ilo, isoxazol-3-ilmetilo, 1,2,4-triazol-3-ilmetilo, 3-metiloxetan-3-ilmetilo, bencilo,

- 2,6-difluorofenilmetilo, 3-fluorofenilmetilo, 2-fluorofenilmetilo, 2,5-difluorofenilmetilo, 1-feniletilo, 4-clorofeniletilo, 2-trifluorometilfeniletilo, 1-piridin-2-iletilo, piridin-2-ilmetilo, 5-fluoropiridin-2-ilmetilo, pirimidin-2-ilmetilo, metoxilo, 2-etoxietilo, 2-(metilsulfanil)etilo, 1-metil-2-(etilsulfanil)etilo, metoxicarbonilo, metoxicarbonilmetilo, NH_2 , *N*-etilamino, *N*-alilamino, *N,N*-dimetilamino, *N,N*-dietilamino; o
- 5 **Q** representa hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo, 1,1-dimetiletilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 2-metilbutilo, hidroximetilo, 2-hidroxipropilo, cianometilo, 2-cianoetilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-trifluorometiletilo, 2,2-difluoropropilo, 2,2-dimetil-3-fluoropropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-
- 10 ciclopropiletilo, bis(ciclopropil)metilo, 2,2-dimetilciclopropilmetilo, 2-fenilciclopropilo, 2,2-diclorociclopropilo, trans-2-clorociclopropilo, cis-2-clorociclopropilo, 2,2-difluorociclopropilo, trans-2-fluorociclopropilo, cis-2-fluorociclopropilo, trans-4-hidroxiciclohexilo, 4-trifluorometilciclohexilo, prop-2-enilo, 2-metilprop-2-enilo, prop-2-inilo, 1,1-dimetilbut-2-inilo, 3-cloroprop-2-enilo, 3,3-dicloroprop-2-enilo, 3,3-dicloro-1,1-
- 15 dimetilprop-2-enilo, oxetan-3-ilo, isoxazol-3-ilmetilo, 1,2,4-triazol-3-ilmetilo, 3-metiloxetan-3-ilmetilo, bencilo, 2,6-difluorofenilmetilo, 3-fluorofenilmetilo, 2-fluorofenilmetilo, 2,5-difluorofenilmetilo, 1-feniletilo, 4-clorofeniletilo, 2-trifluorometilfeniletilo, 1-piridin-2-iletilo, piridin-2-ilmetilo, 5-fluoropiridin-2-ilmetilo, pirimidin-2-ilmetilo, metoxilo, 2-etoxietilo, 2-(metilsulfanil)etilo, 1-metil-2-(etilsulfanil)etilo,
- 20 2-metil-1-(metilsulfanil)propan-2-ilo, metoxicarbonilo, metoxicarbonilmetilo, NH_2 , *N*-etilamino, *N*-alilamino, *N,N*-dimetilamino, *N,N*-dietilamino;
- T** representa uno de los heterociclos eventualmente sustituidos varias veces con Z (T- 12), (T-13), (T-15), (T-16), (T-19), (T-20), (T-23), (T-26), (T-30), (T-33), (T-37), (T-46), (T-51), (T- 52), (T-53), en los que
- 25 **n** puede adoptar valores de 0 a 3 y

- Z
 5
 10
 15
 20
 25
- representa hidrógeno, cloro, bromo, yodo, ciano, nitro, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, etinilo, 1-propinilo, 1-butinilo, difluorometilo, triclorometilo, clorodifluorometilo, diclorofluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, bromometilo, 1-fluoroetilo, 1-fluoro-1-metiletilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,2,2,2-tetrafluoroetilo, 1-cloro-1,2,2,2-tetrafluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-cloro-2,2-difluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, pentafluoroetilo, pentafluoro-*terc*-butilo, heptafluoro-n-propilo, heptafluoroisopropilo, nonafluoro-n-butilo, trifluorometoxi-1,1,2,2-tetrafluoroetoxidifluorometilo, trifluorometiltio, trifluorometilsulfinilo, trifluorometilsulfonilo, metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, trifluorometoxilo, difluorometoxilo, ciclopropilo, ciclobutilo, 2,2,2-trifluoroetoxilo, 1-trifluorometiletoxilo, 3,3,3,2,2-pentafluoropropoxilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2-difluoro-1-metilciclopropilo; o
- Z
 15
 20
 25
- representa hidrógeno, cloro, bromo, yodo, ciano, nitro, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, etinilo, 1-propinilo, 1-butinilo, difluorometilo, triclorometilo, clorodifluorometilo, diclorofluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, bromometilo, 1-fluoroetilo, 1-fluoro-1-metiletilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,2,2,2-tetrafluoroetilo, 1-cloro-1,2,2,2-tetrafluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-cloro-2,2-difluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, pentafluoroetilo, pentafluoro-*terc*-butilo, heptafluoro-n-propilo, heptafluoroisopropilo, nonafluoro-n-butilo, trifluorometoxi-1,1,2,2-tetrafluoroetoxidifluorometilo, trifluorometiltio, trifluorometilsulfinilo, trifluorometilsulfonilo, metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, trifluorometoxilo, difluorometoxilo, ciclopropilo, ciclobutilo, 2,2,2-trifluoroetoxilo, 1-trifluorometiletoxilo, 3,3,3,2,2-pentafluoropropoxilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2-difluoro-1-metilciclopropilo, fenilo, metoximetilo, ciclopropil(fluoro)metilo, 2,4-diclorofenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 2-

clorofenilo, 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, (1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxilo;

además

L, Q y R⁴ pueden formar, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo de 5 o 6 miembros eventualmente sustituido que contiene eventualmente 0, 1 o 2 átomos de nitrógeno y/o 0 o 1 átomos de oxígeno y/o 0 o 1 átomos de azufre.

Según la invención, "alquilo" representa, en posición aislada o como elemento de un grupo químico, hidrocarburos de cadena lineal o ramificada, preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono como, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,2-dimetilpropilo, 1,1-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,2-dimetilpropilo, 1,3-dimetilbutilo, 1,4-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etilbutilo y 2-etilbutilo. Son además preferidos alquilos de 1 a 4 átomos de carbono como, entre otros, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo o *terc*-butilo. Los alquilos según la invención pueden estar sustituidos con uno o varios restos iguales o distintos.

Según la invención, "alquenilo" representa, en posición aislada o como elemento de un grupo químico, hidrocarburos de cadena lineal o ramificada, preferiblemente de 2 a 6 átomos de carbono y al menos un doble enlace como, por ejemplo, vinilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-metil-2-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-metil-3-butenilo, 2-metil-3-butenilo, 3-metil-3-butenilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 1,2-dimetil-2-propenilo, 1-etil-2-propenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 1-metil-2-pentenilo, 2-metil-2-pentenilo, 3-metil-2-pentenilo, 4-metil-2-pentenilo, 3-metil-3-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-metil-4-pentenilo, 2-metil-4-pentenilo, 3-metil-4-pentenilo, 4-metil-4-pentenilo, 1,1-dimetil-2-butenilo, 1,1-dimetil-3-butenilo, 1,2-dimetil-2-butenilo, 1,2-dimetil-3-butenilo, 1,3-dimetil-2-butenilo, 2,2-dimetil-3-butenilo, 2,3-

dimetil-2-butenilo, 2,3-dimetil-3-butenilo, 1-etil-2-butenilo, 1-etil-3-butenilo, 2-etil-2-butenilo, 2-etil-3-butenilo, 1,1,2-trimetil-2-propenilo, 1-etil-1-metil-2-propenilo y 1-etil-2-metil-2-propenilo.

Son además preferidos alquenos de 2 a 4 átomos de carbono como, entre otros, 2-propenilo, 2-butenilo o 1-metil-2-propenilo. Los alquenos según la invención pueden estar sustituidos con

5 uno o varios restos iguales o distintos.

Según la invención, "alquino" representa, en posición aislada o como elemento de un grupo químico, hidrocarburos de cadena lineal o ramificada, preferiblemente de 2 a 6 átomos de carbono y al menos un triple enlace como, por ejemplo, 2-propinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-metil-2-propinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-metil-3-butinilo, 2-metil-3-butinilo, 1-metil-

10 2-butinilo, 1,1-dimetil-2-propinilo, 1-etil-2-propinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo, 1-metil-2-pentinilo, 1-metil-3-pentinilo, 1-metil-4-pentinilo, 2-metil-3-pentinilo, 2-metil-4-pentinilo, 3-metil-4-pentinilo, 4-metil-2-pentinilo, 1,1-dimetil-3-butinilo, 1,2-dimetil-3-butinilo, 2,2-dimetil-3-butinilo, 1-etil-3-butinilo, 2-etil-3-butinilo, 1-etil-1-metil-2-propinilo y 2,5-hexadiinilo. Son además preferidos alquinos de 2 a 4 átomos de carbono como, entre otros, etinilo, 2-propinilo o 2-butil-2-propenilo. Los alquinos según la invención pueden estar sustituidos con uno o varios

15 sustituyentes iguales o distintos.

Según la invención, "cicloalquilo" representa, en posición aislada o como elemento de un grupo químico, hidrocarburos mono-, bi- o tricíclicos, preferiblemente de 3 a 10 átomos de carbono, como, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo o adamantilo. Son además preferidos

20 cicloalquilos de 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono como, entre otros, ciclopropilo o ciclobutilo. Los cicloalquilos según la invención pueden estar sustituidos con uno o varios restos iguales o distintos.

Según la invención, "alquilocicloalquilo" representa alquilocicloalquilo mono-, bi- o tricíclico,

25 preferiblemente de 4 a 10 o 4 a 7 átomos de carbono como, por ejemplo, etilciclopropilo,

isopropilciclobutilo, 3-metilciclopentilo y 4-metilciclohexilo. Son además preferidos alquilocicloalquilos de 4, 5 o 7 átomos de carbono como, entre otros, etilciclopropilo o 4-metilciclohexilo. Los alquilocicloalquilos según la invención pueden estar sustituidos con uno o varios restos iguales o distintos.

5 Según la invención, "cicloalquilalquilo" representa cicloalquilalquilo mono-, bi- o tricíclico, preferiblemente de 4 a 10 o 4 a 7 átomos de carbono como, por ejemplo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo y ciclopentiletilo. Son además preferidos cicloalquilalquilos de 4, 5 o 7 átomos de carbono como, entre otros, ciclopropilmetilo o ciclobutilmetilo. Los cicloalquilalquilos según la invención pueden estar sustituidos con uno o
10 varios restos iguales o distintos.

Según la invención, "halógeno" representa flúor, cloro, bromo o yodo, particularmente flúor, cloro o bromo.

Los grupos químicos sustituidos con halógeno según la invención como, por ejemplo, haloalquilo, halocicloalquilo, haloalquiloxilo, haloalquiltio, haloalquilsulfinilo o haloalquilsulfonilo
15 están sustituidos una vez o varias veces con halógeno hasta el número máximo posible de sustituyentes. En la sustitución múltiple con halógeno, los átomos de halógeno pueden ser iguales o distintos y pueden estar unidos todos a uno o varios átomos de carbono. A este respecto, halógeno representa particularmente flúor, cloro, bromo o yodo, preferiblemente flúor, cloro o bromo, y con especial preferencia flúor.

20 Según la invención, "halocicloalquilo" representa halocicloalquilo mono-, bi- o tricíclico, preferiblemente de 3 a 10 átomos de carbono como, entre otros, 1-fluorociclopropilo, 2-fluorociclopropilo o 1-fluorociclobutilo. Son además preferidos halocicloalquilos de 3, 5 o 7 átomos de carbono. Los halocicloalquilos según la invención pueden estar sustituidos con uno o varios restos iguales o distintos.

25 Según la invención, "haloalquilo", "haloalquenilo" o "haloalquinilo" representan alquilos,

alquenos o alquinos sustituidos con halógeno preferiblemente con 1 a 9 átomos de halógeno iguales o distintos como, por ejemplo, monohaloalquilo como $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, CHClCH_3 , CHFCH_3 , CH_2Cl , CH_2F ; perhaloalquilo como CCl_3 o CF_3 o CF_2CF_3 ; polihaloalquilo como CHF_2 , CH_2F , CH_2CHFCl , CHCl_2 , $\text{CF}_2\text{CF}_2\text{H}$, CH_2CF_3 . Lo correspondiente es válido para haloalqueno y
5 otros restos sustituidos con halógeno. Haloalcoxilo es, por ejemplo, OCF_3 , OCHF_2 , OCH_2F , OCF_2CF_3 , OCH_2CF_3 y $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$.

Son ejemplos adicionales de haloalquilos triclorometilo, clorodifluorometilo, diclorofluorometilo, clorometilo, bromometilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-cloro-2,2-difluoroetilo, pentafluoroetilo y pentafluoro-*terc*-butilo.

10 Se prefieren haloalquilos de 1 a 4 átomos de carbono y 1 a 9, preferiblemente 1 a 5, átomos de halógeno iguales o distintos que se seleccionan de flúor, cloro o bromo. Se prefieren especialmente haloalquilos de 1 o 2 átomos de carbono y 1 a 5 átomos de halógeno iguales o distintos que se seleccionan de flúor o cloro como, entre otros, difluorometilo, trifluorometilo o 2,2-difluoroetilo.

15 Según la invención, "hidroxialquilo" representa alcohol de cadena lineal o ramificada, preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono como, por ejemplo, metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol, *n*-butanol, isobutanol, *sec*-butanol y *terc*-butanol. Son además preferidos grupos hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono. Los grupos hidroxialquilo según la invención pueden estar sustituidos con uno o varios restos iguales o distintos.

20 Según la invención, "alcoxilo" representa O-alquilo de cadena lineal o ramificada, preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono como, por ejemplo, metoxilo, etoxilo, *n*-propoxilo, isopropóxilo, *n*-butoxilo, isobutoxilo, *sec*-butoxilo y *terc*-butoxilo. Son además preferidos grupos alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono. Los grupos alcoxilo según la invención pueden estar sustituidos con uno o varios restos iguales o distintos.

25 Según la invención, "haloalcoxilo" representa O-alquilo de cadena lineal o ramificada

sustituido con halógeno, preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono como, entre otros, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, 2,2-difluoroetoxilo, 1,1,2,2-tetrafluoroetoxilo, 2,2,2-trifluoroetoxilo y 2-cloro-1,1,2-trifluoroetoxilo. Son además preferidos grupos haloalcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono. Los grupos haloalcoxilo según la invención pueden estar sustituidos con uno o varios restos iguales o distintos.

Según la invención, "alquiltio" representa S-alquilo de cadena lineal o ramificada, preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono como, por ejemplo, metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio, isobutiltio, sec-butiltio y *terc*-butiltio. Son además preferidos grupos alquiltio de 1 a 4 átomos de carbono. Los grupos alquiltio según la invención pueden estar sustituidos con uno o varios restos iguales o distintos.

Son ejemplos de haloalquiltioalquilos, es decir, grupos alquiltio sustituidos con halógeno, entre otros, difluorometiltio, trifluorometiltio, triclorometiltio, clorodifluorometiltio, 1-fluoroetiltio, 2-fluoroetiltio, 2,2-difluoroetiltio, 1,1,2,2-tetrafluoroetiltio, 2,2,2-trifluoroetiltio o 2-cloro-1,1,2-trifluoroetiltio.

Según la invención, "alquilsulfinilo" representa alquilsulfinilo de cadena lineal o ramificada, preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono como, por ejemplo, metilsulfinilo, etilsulfinilo, n-propilsulfinilo, isopropilsulfinilo, n-butilsulfinilo, isobutilsulfinilo, sec-butilsulfinilo y *terc*-butilsulfinilo. Son además preferidos grupos alquilsulfinilo de 1 a 4 átomos de carbono. Los grupos alquilsulfinilo según la invención pueden estar sustituidos con uno o varios restos iguales o distintos.

Son ejemplos de grupos haloalquilsulfinilos, es decir, grupos alquilsulfinilo sustituidos con halógeno, entre otros, difluorometilsulfinilo, trifluorometilsulfinilo, triclorometilsulfinilo, clorodifluorometilsulfinilo, 1-fluoroetilsulfinilo, 2-fluoroetilsulfinilo, 2,2-difluoroetilsulfinilo, 1,1,2,2-tetrafluoroetilsulfinilo, 2,2,2-trifluoroetilsulfinilo y 2-cloro-1,1,2-trifluoroetilsulfinilo.

Según la invención, "alquilsulfonilo" representa alquilsulfonilo de cadena lineal o

ramificada, preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono como, por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, n-butilsulfonilo, isobutilsulfonilo, sec-butilsulfonilo y *terc*-butilsulfonilo. Son además preferidos grupos alquilsulfonilo de 1 a 4 átomos de carbono. Los grupos alquilsulfonilo según la invención pueden estar sustituidos con uno o
5 varios restos iguales o distintos.

Son ejemplos de grupos haloalquilsulfonilo, es decir, grupos alquilsulfonilo sustituidos con halógeno, entre otros, difluorometilsulfonilo, trifluorometilsulfonilo, triclorometilsulfonilo, clorodifluorometilsulfonilo, 1-fluoroetilsulfonilo, 2-fluoroetilsulfonilo, 2,2-difluoroetilsulfonilo, 1,1,2,2-tetrafluoroetilsulfonilo, 2,2,2-trifluoroetilsulfonilo y 2-cloro-1,1,2-trifluoroetilsulfonilo.

10 Según la invención, "alquilcarbonilo" representa alquil-C(=O) de cadena lineal o ramificada, preferiblemente de 2 a 7 átomos de carbono como metilcarbonilo, etilcarbonilo, n-propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, sec-butilcarbonilo y *terc*-butilcarbonilo. Son además preferidos alquilcarbonilos de 1 a 4 átomos de carbono. Los alquilcarbonilos según la invención pueden estar sustituidos con uno o varios restos iguales o distintos.

15 Según la invención "cicloalquilcarbonilo" representa cicloalquilcarbonilo de cadena lineal o ramificada, preferiblemente de 3 a 10 átomos de carbono en la parte cicloalquilo como, por ejemplo, ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo, cicloheptilcarbonilo, ciclooctilcarbonilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilcarbonilo y adamantilcarbonilo. Son además preferidos cicloalquilcarbonilos de 3, 5 o 7 átomos de carbono
20 en la parte cicloalquilo. Los grupos cicloalquilcarbonilo según la invención pueden estar sustituidos con uno o varios restos iguales o distintos.

Según la invención, "alcoxycarbonilo", en posición aislada o como elemento de un grupo químico, representa alcoxycarbonilo de cadena lineal o ramificada, preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono o 1 a 4 átomos de carbono en la parte alcoxilo como, por ejemplo,
25 metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, n-propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, sec-butoxycarbonilo y

terc-butoxicarbonilo. Los grupos alcoxicarbonilo según la invención pueden estar sustituidos con uno o varios restos iguales o distintos.

Según la invención, "alquilaminocarbonilo" representa alquilaminocarbonilo de cadena lineal o ramificada, preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono o de 1 a 4 átomos de carbono en la parte alquilo como, por ejemplo, metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, n-propilaminocarbonilo, isopropilaminocarbonilo, *sec*-butilaminocarbonilo y *terc*-butilaminocarbonilo. Los grupos alquilaminocarbonilo según la invención pueden estar sustituidos con uno o varios restos iguales o distintos.

Según la invención, "*N,N*-dialquilaminocarbonilo" representa *N,N*-dialquilaminocarbonilo de cadena lineal o ramificada, preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono o de 1 a 4 átomos de carbono en la parte alquilo como, por ejemplo, *N,N*-dimetilaminocarbonilo, *N,N*-dietilaminocarbonilo, *N,N*-di-(*n*-propilamino)carbonilo, *N,N*-di(isopropilamino)carbonilo y *N,N*-di-(*sec*-butilamino)carbonilo. Los grupos *N,N*-dialquilaminocarbonilo según la invención pueden estar sustituidos con uno o varios restos iguales o distintos.

Según la invención, "arilo" representa un sistema aromático mono-, bi- o policíclico, preferiblemente de 6 a 14, particularmente 6 a 10, átomos de carbono de anillo como, por ejemplo, fenilo, naftilo, antrilo, fenantrenilo, preferiblemente fenilo. Además, arilo representa también sistemas policíclicos como tetrahidronaftilo, indenilo, indanilo, fluorenilo, bifenilo, en los que los puntos de unión están en el sistema aromático. Los grupos arilo según la invención pueden estar sustituidos con uno o varios restos iguales o distintos

Representan ejemplos de arilos sustituidos los arilalquilos que pueden estar sustituidos igualmente con uno o varios restos iguales o distintos en la parte alquilo y/o arilo. Son ejemplos de dichos arilalquilos, entre otros, bencilo y 1-feniletilo.

Según la invención, "heterociclo", "anillo heterocíclico" o "sistema de anillo heterocíclico" representa un sistema de anillo carbocíclico con al menos un anillo, en el que al menos un

átomo de carbono está sustituido por un heteroátomo, preferiblemente por un heteroátomo del grupo de N, O, S, P, B, Si, Se y que es saturado, insaturado o heteroaromático y a este respecto no está sustituido o puede estar sustituido con un sustituyente Z, en el que el sitio de unión está localizado en un átomo de anillo. Si no se define otra cosa, el anillo heterocíclico
5 contiene preferiblemente de 3 a 9 átomos de anillo, particularmente de 3 a 6 átomos de anillo, y uno o varios, preferiblemente 1 a 4, particularmente 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo heterocíclico, preferiblemente del grupo de N, O y S, en el que sin embargo no deben estar directamente adyacentes dos átomos de oxígeno. Los anillos heterocíclicos contienen comúnmente no más de 4 átomos de nitrógeno y/o no más de 2 átomos de oxígeno y/o no más
10 de 2 átomos de azufre. Si el resto heterocíclico o el anillo heterocíclico están eventualmente sustituidos, pueden asociarse con otros anillos carbocíclicos o heterocíclicos. En el caso de heterocíclico eventualmente sustituido, se comprenden según la invención también sistemas policíclicos como, por ejemplo, 8-azabicyclo[3.2.1]octanilo o 1-azabicyclo[2.2.1]heptilo. En el caso de heterocíclico eventualmente sustituido, se comprenden según la invención también
15 sistemas espirocíclicos como, por ejemplo, 1-oxa-5-azaespiro[2.3]hexilo.

Son grupos heterocíclico según la invención, por ejemplo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, dioxanilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, tiazolidinilo, oxazolidinilo, dioxolanilo, dioxolilo, pirazolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, oxetanilo, oxiranilo, azetidinilo, aziridinilo, oxazetidinilo,
20 oxaziridinilo, oxazepanilo, oxazinanilo, azepanilo, oxopirrolidinilo, dioxopirrolidinilo, oxomorfolinilo, oxopiperazinilo y oxepanilo.

Tienen una importancia especial los heteroarilos, o sea sistemas heteroaromáticos. Según la invención, la expresión heteroarilo representa compuestos heteroaromáticos, es decir, compuestos heterocíclicos aromáticos totalmente insaturados que entran dentro de la definición
25 anterior de heterociclos. Preferiblemente, representan anillos de 5 a 7 miembros con 1 a 3,

preferiblemente 1 o 2 heteroátomos iguales o distintos del grupo anteriormente citado. Son heteroarilos según la invención, por ejemplo, furilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, 1,2,3- y 1,2,4-triazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-, 1,3,4-, 1,2,4- y 1,2,5-oxadiazolilo, azepinilo, pirrolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, 1,3,5-, 1,2,4- y 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-, 1,3,2-, 1,3,6- y 1,2,6-oxazinilo, oxepinilo, tiepinilo, 1,2,4-triazolonilo y 1,2,4-diazepinilo. Los grupos heteroarilo según la invención pueden estar sustituidos además con uno o varios restos iguales o distintos.

Los grupos sustituidos, como un resto alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, fenilo, bencilo, heterociclilo y heteroarilo sustituido, significan, por ejemplo, un resto sustituido derivado de un núcleo no sustituido, en el que los sustituyentes, por ejemplo uno o varios, preferiblemente 1, 2 o 3 restos del grupo de halógeno, alcoxilo, alquiltio, hidroxilo, amino, nitro, carboxilo o uno de los grupos equivalentes a carboxilo, ciano, isociano, azido, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, formilo, carbamoilo, mono- y *N,N*-dialquilaminocarbonilo, amino sustituido como acilamino, mono- y *N,N*-dialquilamino, trialquilsililo y cicloalquilo eventualmente sustituido, arilo eventualmente sustituido, heterociclilo eventualmente sustituido, en los que cada uno de los grupos cíclicos citados por último pueden estar unidos también por heteroátomos o grupos funcionales divalentes como en los restos alquilo citados, y alquilsulfonilo, en el que están comprendidos ambos enantiómeros del grupo alquilsulfonilo, alquifosfinilo, alquifosfonilo y, en el caso de restos cíclicos (= "núcleo cíclico"), también alquilo, haloalquilo, alquiltioalquilo, alcoxialquilo, mono- y *N,N*-dialquilaminoalquilo y hidroxialquilo eventualmente sustituidos.

En el término "grupos sustituidos" como alquilo sustituido, etc., están incluidos como sustituyentes, además de los restos que contienen hidrocarburos saturados citados, los correspondientes restos alifáticos y aromáticos insaturados como alquenilo, alquinilo, alqueniloxilo, alquiniloxilo, alqueniltio, alquiniltio, alqueniloxicarbonilo, alquiniloxicarbonilo, alquenilcarbonilo, alquinilcarbonilo, mono- y *N,N*-dialquilenaminocarbonilo, mono- y

dialquinilaminocarbonilo, mono- y *N,N*-dialquenilamino, mono- y *N,N*-dialquinilamino, trialquenilsililo y trialquinilsililo eventualmente sustituidos, cicloalquenilo eventualmente sustituido, cicloalquinilo eventualmente sustituido, fenilo, fenoxilo, etc. En el caso de restos cíclicos sustituidos con fracciones alifáticas en el anillo, se comprenden también sistemas

5 cíclicos con dichos sustituyentes que están unidos con un doble enlace al anillo, por ejemplo, con un grupo alquilideno como metilideno o etilideno o un grupo oxo, grupo imino así como grupo imino sustituido.

Cuando dos o más restos forman uno o más anillos, estos pueden ser carbocíclicos, heterocíclicos, saturados, parcialmente saturados, insaturados y por ejemplo también

10 aromáticos y sustituidos adicionalmente.

Los sustituyentes citados como ejemplos ("primer nivel de sustituyentes") pueden estar eventualmente sustituidos adicionalmente, a condición de que contengan fracciones que contienen hidrocarburos ("segundo nivel de sustituyentes"), por ejemplo, con uno de los sustituyentes como se define para el primer nivel de sustituyentes. Son posibles los

15 correspondientes niveles de sustituyentes adicionales. Preferiblemente, el término "resto sustituido" comprende solo uno o dos niveles de sustituyentes.

Son sustituyentes preferidos para los niveles de sustituyentes, por ejemplo, amino, hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, isociano, mercapto, isotiocianato, carboxilo, carbonamida, SF₅, aminosulfonilo, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, *N*-monoalquilamino, *N,N*-

20 dialquilamino, *N*-alcanoilamino, alcoxilo, alqueniloxilo, alquiniloxilo, cicloalcoxilo, cicloalqueniloxilo, alcoxicarbonilo, alqueniloxicarbonilo, alquiniloxicarbonilo, ariloxicarbonilo, alcanoilo, alquenilcarbonilo, alquinilcarbonilo, arilcarbonilo, alquiltio, cicloalquiltio, alqueniltio, cicloalqueniltio, alquiniltio, alquilsulfenilo y alquilsulfinilo, en el que están comprendidos ambos enantiómeros del grupo alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, *N*-monoalquilaminosulfonilo, *N,N*-

25 dialquilaminosulfonilo, alquifosfinilo, alquifosfonilo, en los que para alquifosfinilo o

alquilfosfonilo están comprendidos ambos enantiómeros, *N*-alquilaminocarbonilo, *N,N*-dialquilaminocarbonilo, *N*-alcanoilaminocarbonilo, *N*-alcanoil-*N*-alquilaminocarbonilo, arilo, ariloxilo, bencilo, benciloxilo, benciltio, ariltio, arilamino, bencilamino, heterociclilo y trialquilsililo.

Son preferiblemente sustituyentes que constituyen varios niveles de sustituyentes
 5 alcoxialquilo, alquiltioalquilo, alquiltioalcoxilo, alcoxialcoxilo, fenetilo, benciloxilo, haloalquilo, halocicloalquilo, haloalcoxilo, haloalquiltio, haloalquilsulfinilo, haloalquilsulfonilo, haloalcanoilo, haloalquilcarbonilo, haloalcoxicarbonilo, haloalcoxialcoxilo, haloalcoxialquiltio, haloalcoxialcanoilo, haloalcoxialquilo.

En los restos con átomos de C, se prefieren aquellos de 1 a 6 átomos de C,
 10 preferiblemente 1 a 4 átomos de C, particularmente 1 o 2 átomos de C. Se prefieren generalmente sustituyentes del grupo de halógeno, por ejemplo flúor y cloro, alquilo C₁-C₄, preferiblemente metilo o etilo, haloalquilo C₁-C₄, preferiblemente trifluorometilo, alcoxilo C₁-C₄, preferiblemente metoxilo o etoxilo, haloalcoxilo C₁-C₄, nitro y ciano. Se prefieren especialmente a este respecto los sustituyentes metilo, metoxilo, flúor y cloro.

15 Amino sustituido, como amino mono- o disustituido, significa un resto del grupo de los restos amino sustituidos que está *N*-sustituido por ejemplo con uno o dos restos iguales o distintos del grupo de alquilo, hidroxilo, amino, alcoxilo, acilo y arilo; preferiblemente los grupos *N*-mono- y *N,N*-dialquilamino, (por ejemplo, metilamino, etilamino, *N,N*-dimetilamino, *N,N*-dietilamino, *N,N*-di-*n*-propilamino, *N,N*-diisopropilamino o *N,N*-dibutilamino), *N*-mono- o *N,N*-
 20 dialcoxialquilamino (por ejemplo, *N*-metoximetilamino, *N*-metoxietilamino, *N,N*-(dimetoximetil)amino o *N,N*-(dimetoxietil)amino), *N*-mono- y *N,N*-diarilamino como anilinas eventualmente sustituidas, acilamino, *N,N*-diacilamino, *N*-alquil-*N*-arilamino, *N*-alquil-*N*-acilamino, así como *N*-heterociclos saturados; a este respecto, se prefieren restos alquilo de 1 a 4 átomos de C; arilo es preferiblemente a este respecto fenilo o fenilo sustituido; para el acilo, es válida a este respecto la definición citada a continuación, preferiblemente alcanoilo C₁-C₄. Lo
 25

correspondiente es válido para hidroxilamino o hidrazino sustituidos.

Según la invención, el término "grupos amino cíclicos" comprende sistemas de anillo heteroaromáticos o alifáticos con uno o varios átomos de nitrógeno. Los heterociclos son saturados o insaturados, están compuestos por uno o varios sistemas de anillo eventualmente condensados e incluyen eventualmente heteroátomos adicionales como, por ejemplo, uno o dos átomos de nitrógeno, oxígeno y/o azufre. Además, el término comprende también aquellos grupos que presentan un anillo espiro o sistema de anillo puente. El número de átomos que forman el grupo amino cíclico es arbitrario y puede ser, por ejemplo en el caso de un sistema de un anillo, de 3 a 8 átomos de anillo, y en el caso de un sistema de dos anillos de 7 a 11 átomos.

Se citan como ejemplos de grupos amino cíclicos con grupos monocíclicos saturados e insaturados con un átomo de nitrógeno como heteroátomo: 1-azetidínilo, pirrolidino, 2-pirrolidin-1-ilo, 1-pirrolilo, piperidino, 1,4-dihidropirazin-1-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropirazin-1-ilo, 1,4-dihidropiridin-1-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-1-ilo, homopiperidinilo; se citan como ejemplos de grupos amino cíclicos con grupos monocíclicos saturados e insaturados con dos o más átomos de nitrógeno como heteroátomos: 1-imidazolidínilo, 1-imidazolilo, 1-pirazolilo, 1-triazolilo, 1-tetrazolilo, 1-piperazinilo, 1-homopiperazinilo, 1,2-dihidropiperazin-1-ilo, 1,2-dihidropirimidin-1-ilo, perhidropirimidin-1-ilo, 1,4-diazacicloheptan-1-ilo; se citan como ejemplos de grupos amino cíclicos con grupos monocíclicos saturados e insaturados con uno o dos átomos de oxígeno y uno a tres átomos de nitrógeno como heteroátomos, por ejemplo, oxazolidin-3-ilo, 2,3-dihidroisoxazol-2-ilo, isoxazol-2-ilo, 1,2,3-oxadiazin-2-ilo, morfolino; se citan como ejemplos de grupos amino cíclicos con grupos monocíclicos saturados e insaturados con uno a tres átomos de nitrógeno y uno a dos átomos de azufre como heteroátomos: tiazolidin-3-ilo, isotiazolin-2-ilo, tiomorfolino o dioxotiomorfolino; se citan como ejemplos de grupos amino cíclicos con grupos cíclicos condensados saturados e insaturados: indol-1-ilo, 1,2-dihidrobencimidazol-1-ilo,

perhidropirrol[1,2-a]pirazin-2-ilo; se cita como ejemplo de grupos amino cíclicos con grupos espirocíclicos 2-azaespiro[4,5]decan-2-ilo; se cita como ejemplo de grupos amino cíclicos con grupos heterocíclicos puente 2-azabicyclo[2,2,1]heptan-7-ilo.

Amino sustituido incluye también compuestos de amonio cuaternario (sales) con cuatro
5 sustituyentes orgánicos en el átomo de nitrógeno.

El fenilo eventualmente sustituido es preferiblemente fenilo que no está sustituido o está sustituido una o varias veces, preferiblemente hasta tres veces, con restos iguales o distintos del grupo de halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alcoxilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxilo C₁-C₄, alquil C₁-C₄-tio, haloalquil C₁-C₄-tio, ciano,
10 isociano y nitro, por ejemplo, o-, m- y p-tolilo, dimetilfenilo, 2-, 3- y 4-clorofenilo, 2-, 3- y 4-fluorofenilo, 2-, 3- y 4-trifluorometilfenilo y -triclorometilfenilo, 2,4-, 3,5-, 2,5- y 2,3-diclorofenilo, o-, m- y p-metoxifenilo.

Es cicloalquilo eventualmente sustituido preferiblemente cicloalquilo que no está sustituido o que está sustituido una o varias veces, preferiblemente hasta tres veces, con
15 restos iguales o distintos del grupo de halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alcoxilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ y haloalcoxilo C₁-C₄, particularmente sustituido con uno o dos restos alquilo C₁-C₄.

Es heterociclilo eventualmente sustituido preferiblemente heterociclilo que no está sustituido o que está sustituido una o varias veces, preferiblemente hasta tres veces, con
20 restos iguales o distintos del grupo de halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alcoxilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxilo C₁-C₄, nitro y oxo, particularmente una o varias veces con restos del grupo de halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ y oxo, con muy especial preferencia con uno o dos restos alquilo C₁-C₄.

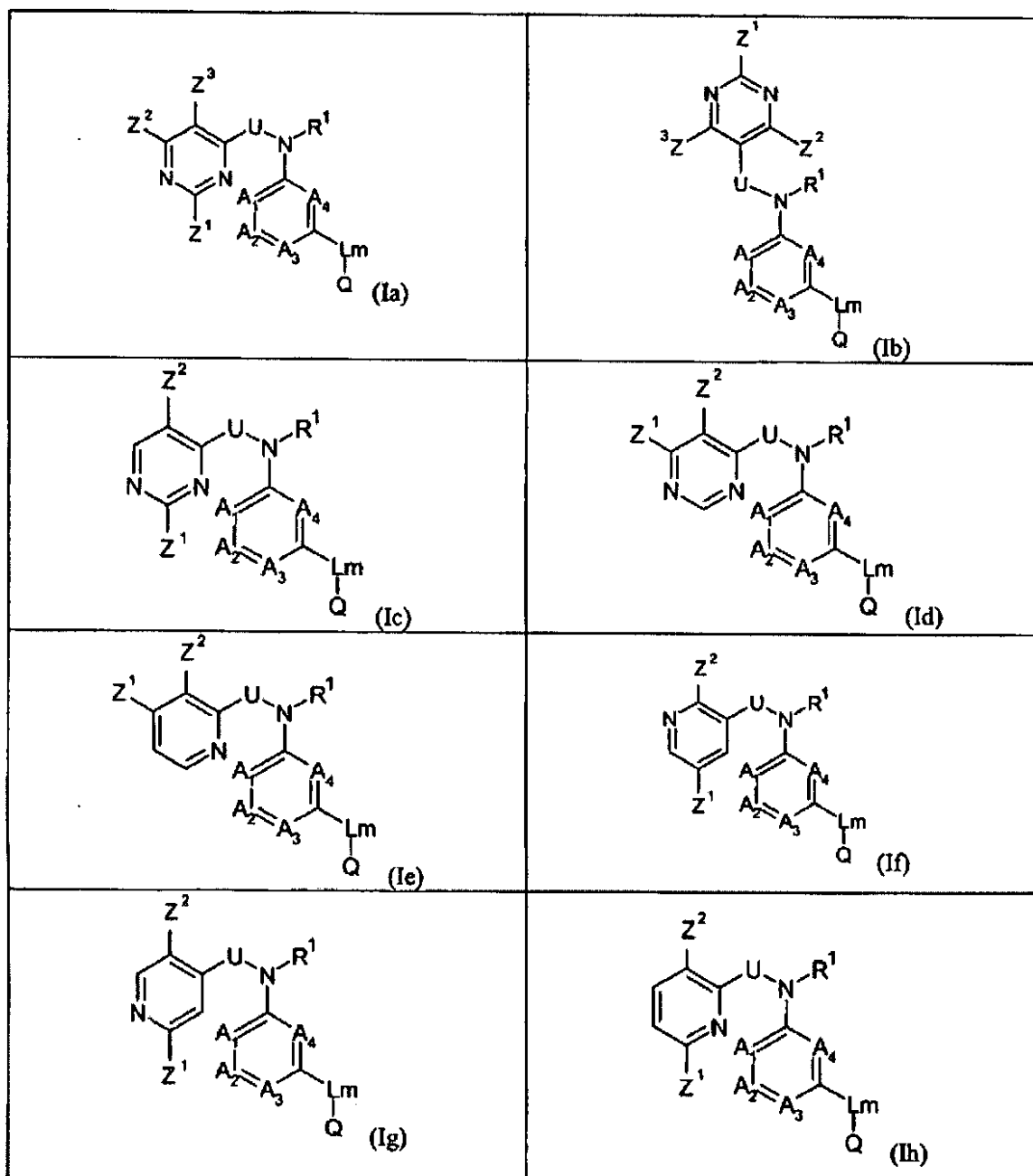
Son ejemplos de heteroarilos sustituidos con alquilo furilmetilo, tienilmetilo,
25 pirazolilmetilo, imidazolilmetilo, 1,2,3- y 1,2,4-triazolilmetilo, isoxazolilmetilo, tiazolilmetilo,

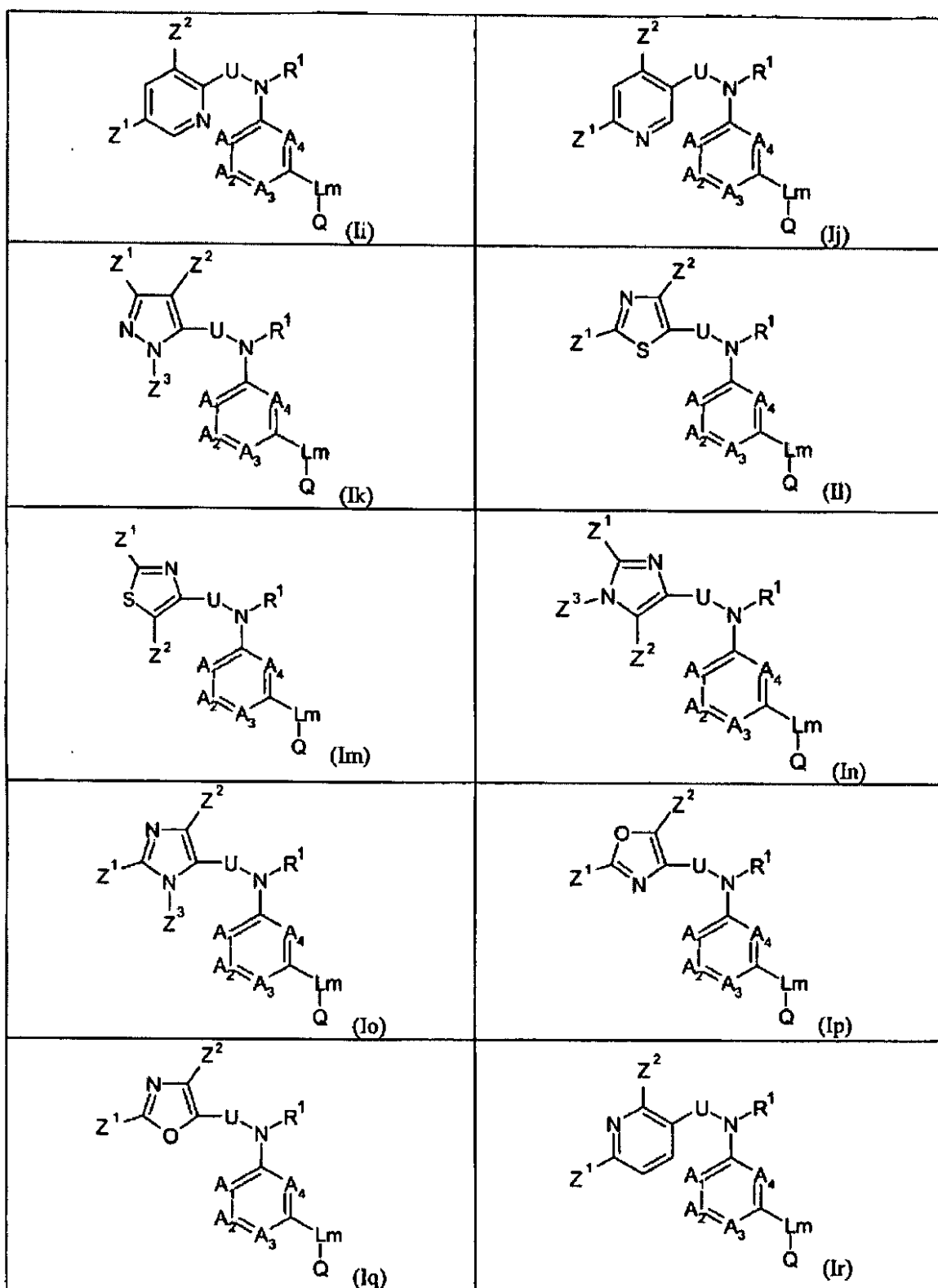
isotiazolilmetilo, 1,2,3-, 1,3,4-, 1,2,4- y 1,2,5-oxadiazolilmetilo, azepinilmetilo, pirrolilmetilo, piridilmetilo, piridazinilmetilo, pirimidinilmetilo, pirazinilmetilo, 1,3,5-, 1,2,4- y 1,2,3-triazinilmetilo, 1,2,4-, 1,3,2-, 1,3,6- y 1,2,6-oxazinilmetilo, oxepinilmetilo, tiepinilmetilo y 1,2,4-diazepinilmetilo.

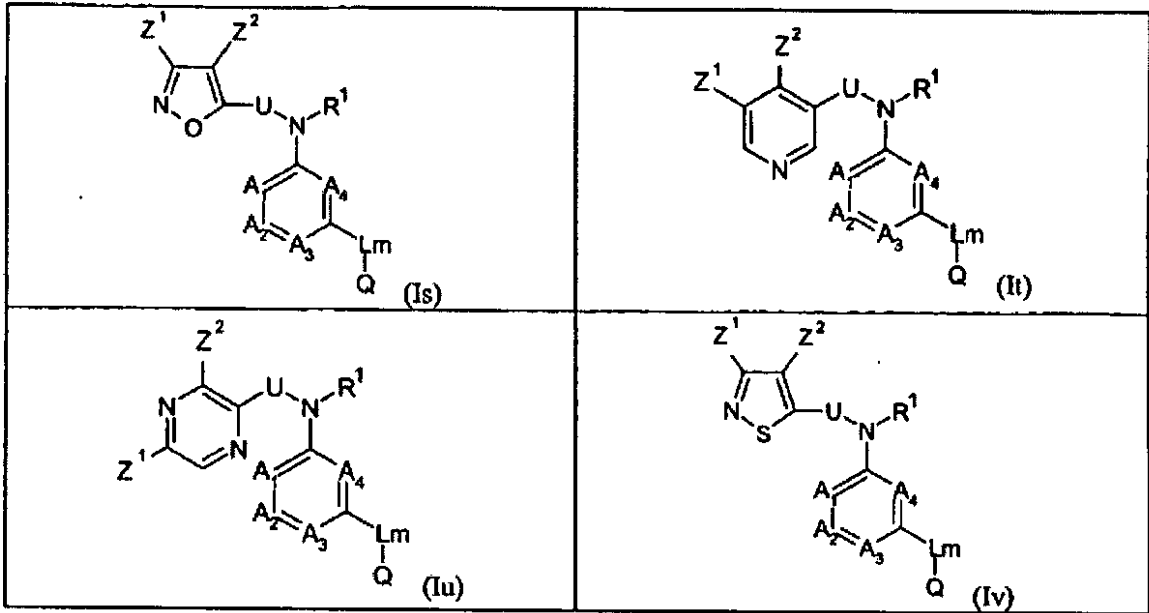
Las sales de los compuestos según la invención adecuadas según la invención, por ejemplo, sales con bases o sales de adición de ácido, son todas las sales habituales no tóxicas, preferiblemente sales aceptables en agricultura y/o fisiología. Por ejemplo, sales con bases o sales de adición de ácido. Se prefieren sales con bases inorgánicas como, por ejemplo, sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales de sodio, potasio o cesio), sales de metales alcalinotérros (por ejemplo, sales de calcio o magnesio), sales de amonio o sales con bases orgánicas, particularmente con aminas orgánicas como, por ejemplo, sales de trietilamonio, dicitlohexilamonio, *N,N'*-dibenciletilendiamonio, piridinio, picolinio o etanolamina, sales con ácidos inorgánicos (por ejemplo, clorhidratos, bromhidratos, dihidrosulfatos, trihidrosulfatos o fosfatos), sales con ácidos carboxílicos orgánicos o ácidos sulfónicos orgánicos (por ejemplo, formiatos, acetatos, trifluoroacetatos, maleatos, tartratos, metanosulfonatos, bencenosulfonatos o 4-toluenosulfonatos). Como es conocido, las *terc*-aminas, como por ejemplo varios de los compuestos según la invención, pueden formar *N*-óxidos que constituyen igualmente sales según la invención.

Constituyen además formas de realización preferidas de la invención los compuestos de fórmulas generales (Ia) a (Iv).

En las fórmulas generales (Ia) a (Iv) a continuación, los agrupamientos y sustituyentes A_1 , A_2 , A_3 , A_4 , U, L, m, Q y R^1 tienen los significados dados anteriormente. Los restos Z^1 , Z^2 y Z^3 se describen mediante la definición de resto de Z dada anteriormente.







Los compuestos (Ia) a (Iv) son adecuados para combatir plagas animales en agricultura y en salud animal.

Son también objeto de la invención los compuestos (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Im), (In), (Io), (Ip), (Iq), (Ir), (Is), (It), (Iu), (Iv).

Los compuestos según la invención pueden presentarse, dependiendo del tipo de sustituyentes, como isómeros activos geométricos y/u ópticos o las correspondientes mezclas isoméricas con distinta composición. Estos estereoisómeros son, por ejemplo, enantiómeros, diastereómeros, atropoisómeros o isómeros geométricos. La invención comprende por tanto estereoisómeros puros así como cualquier mezcla de estos isómeros.

Los compuestos según la invención pueden presentarse eventualmente en distintas formas polimórficas o como mezcla de distintas formas polimórficas. Tanto los polimorfos puros como las mezclas de polimorfos son objeto de la invención y pueden usarse según la invención.

Finalmente, se ha encontrado que los nuevos compuestos de fórmula (I) son bien adecuados por su buena fitocompatibilidad, favorable toxicidad en mamíferos y buen impacto

ambiental ante todo para combatir plagas animales, particularmente artrópodos, insectos, arácnidos, helmintos, nematodos y moluscos que aparecen en agricultura, en bosques, en la protección de productos almacenados y materiales, así como en el sector de la higiene o en el campo de la salud animal. Igualmente, los compuestos según la invención pueden usarse en el

5 campo de la salud animal, por ejemplo, para combatir endo- y/o ectoparásitos.

Los compuestos según la invención pueden usarse como agentes para combatir plagas animales, preferiblemente como fitoprotectores. Son activos contra especies normales sensibles y resistentes, así como contra todos o algunos estados de desarrollo.

Los compuestos según la invención pueden transferirse a formulaciones conocidas en

10 general. Dichas formulaciones contienen en general de 0,01 a 98% en peso de principio activo, preferiblemente de 0,5 a 90% en peso.

Los compuestos según la invención pueden presentarse en sus formulaciones comerciales así como en formas de aplicación preparadas a partir de estas formulaciones en mezcla con otros principios activos o sinergistas. Los sinergistas son compuestos mediante los

15 que se aumenta el efecto de los principios activos sin que el sinergista mismo añadido deba ser activo eficaz.

El contenido de principio activo de las formas de aplicación preparadas a partir de las formulaciones comerciales puede variar en amplios intervalos. La concentración de principio activo de las formas de aplicación se encuentra de 0,00000001 a 95% en peso de principio

20 activo, preferiblemente de 0,00001 a 1% en peso.

La aplicación se efectúa en una de las formas de aplicación adaptadas de modo habitual.

Según la invención, pueden tratarse todas las plantas y partes de planta. Por plantas se entiende, en este sentido, todas las plantas y poblaciones de plantas como plantas silvestres

25 deseadas y no deseadas o plantas de cultivo (incluyendo plantas de cultivo de aparición

natural). Las plantas de cultivo pueden ser plantas que pueden obtenerse mediante procedimientos de cultivo y optimización convencionales o mediante procedimientos biotecnológicos y de ingeniería genética o combinaciones de estos procedimientos, incluyendo las plantas transgénicas e incluyendo las variedades de plantas protegibles por el derecho de protección de variedades o las variedades de plantas no protegibles. Por partes de planta debe entenderse todas las partes y órganos de la planta aéreos y subterráneos, como brote, hoja, flor y raíz, indicándose por ejemplo hojas, agujas, tallos, troncos, flores, cuerpos frutales, frutos y semillas, así como raíces, tubérculos y rizomas. Pertenecen a las partes de planta también productos de cosecha, así como material de reproducción vegetativa y generativa, por ejemplo, esquejes, tubérculos, rizomas, acodos, y semillas.

El tratamiento según la invención de plantas y partes de planta con los principios activos se realiza directamente o mediante acción sobre su entorno, hábitat o espacio de almacenamiento según procedimientos de tratamiento habituales, por ejemplo, mediante inmersión, atomización, vaporización, nebulización, dispersión, extensión, inyección y en material de reproducción, particularmente en semillas, además mediante envolturas de una o varias capas.

Como ya se ha mencionado anteriormente, pueden tratarse según la invención todas las plantas y sus partes. En una forma de realización preferida, se tratan especies de plantas y variedades de plantas de origen silvestre u obtenidas mediante procedimientos de cultivo biológico convencional, como cruzamiento o fusión de protoplastos, así como sus partes. En una forma de realización preferida adicional, se tratan plantas transgénicas y variedades de plantas que se han obtenido mediante procedimientos de ingeniería genética eventualmente en combinación con procedimientos convencionales (organismos modificados genéticamente) y sus partes. Los términos "partes" o "partes de plantas" o "partes de planta" se han ilustrado anteriormente.

Se tratan con especial preferencia según la invención plantas de las variedades comerciales o que se encuentran en uso, respectivamente. Se entiende por variedades de planta plantas con nuevas propiedades ("rasgos") que se cultivan tanto mediante cultivo convencional, mediante mutagénesis o mediante técnicas de ADN recombinante. Estos pueden ser variedades, biotipos y genotipos.

En el campo de la salud animal, es decir, en el ámbito de la medicina veterinaria, los principios activos según la presente invención actúan contra parásitos animales, particularmente ectoparásitos o endoparásitos. El término endoparásitos incluye particularmente helmintos como cestodos, nematodos o trematodos, y protozoos como coccidios. Los ectoparásitos son típicamente artrópodos, particularmente insectos como moscas (picadoras y chupadoras), larvas de moscas parásitas, piojos, malófagos de piel, malófagos de pluma, pulgas y similares; o acáridos como garrapatas, por ejemplo, garrapatas duras o garrapatas blandas o ácaros como ácaros de la sarna, ácaros de la cosecha, ácaros plumícolas y similares.

Además, se ha encontrado que los compuestos según la invención muestran un alto efecto insecticida frente a insectos que destruyen materiales técnicos. Por materiales técnicos se entienden en el presente contexto materiales no vivos como, preferiblemente, plásticos, adhesivos, colas, papeles y cartones, cuero, madera, productos del procesamiento de la madera y pinturas.

Además, los compuestos según la invención pueden usarse solos o en combinaciones con otros principios activos como agentes antiincrustantes.

Los principios activos son adecuados también para combatir plagas animales en la protección doméstica, de higiene y de productos almacenados, particularmente insectos, arácnidos y ácaros, que aparecen en espacios cerrados como, por ejemplo, viviendas, fábricas, oficinas, cubículos de vehículos, entre otros. Pueden usarse para combatir estas plagas solos o

en combinación con otros principios activos y coadyuvantes en productos insecticidas domésticos. Son eficaces contra especies sensibles y resistentes, así como frente a todos los estados de desarrollo.

5 Por plantas se entiende todas las especies de plantas, variedades de plantas y poblaciones de plantas como plantas silvestres deseadas y no deseadas o plantas de cultivo. Las plantas de cultivo para tratar según la invención son plantas que aparecen naturalmente o aquellas que se han obtenido mediante procedimientos de cultivo y optimización convencionales o mediante procedimientos biotecnológicos y de ingeniería genética o mediante combinaciones de los procedimientos anteriormente citados. El término planta de cultivo
10 comprende por supuesto también plantas transgénicas.

Se entiende por variedades de planta plantas con nuevas propiedades, denominadas rasgos, que se cultivan tanto mediante cultivo convencional, mediante mutagénesis o mediante técnicas de ADN recombinante o una combinación de las mismas. Estos pueden ser variedades, razas, biotipos y genotipos.

15 Por partes de planta se entiende todas las partes y órganos de la planta aéreos y subterráneos, como brote, hoja, flor y raíz, particularmente hojas, agujas, tallos, troncos, flores, cuerpos frutales, frutos, simientes, raíces, tubérculos y rizomas. El término partes de planta comprende además productos de cosecha, así como material de reproducción vegetativa y generativa como, por ejemplo esquejes, tubérculos, rizomas, acodos, y simientes o semillas.

20 En una forma de realización según la invención, se tratan especies de plantas y variedades de planta de aparición natural u obtenidas mediante procedimientos de cultivo y optimización convencionales (por ejemplo, cruzamiento o fusión de protoplastos), así como sus partes de planta.

En una forma de realización adicional según la invención, se tratan plantas transgénicas
25 que se han obtenido mediante procedimientos de ingeniería genética eventualmente en

combinación con procedimientos convencionales, y sus partes.

El procedimiento de tratamiento según la invención se usa preferiblemente en organismos modificados genéticamente como, por ejemplo, plantas o partes de plantas.

Las plantas modificadas genéticamente, denominadas plantas transgénicas, son plantas
5 en que se ha integrado un gen heterólogo estable en el genoma.

El término "gen heterólogo" significa esencialmente un gen que se procura o ensambla fuera de la planta y que, con la incorporación al genoma del núcleo celular, al genoma del cloroplasto o al genoma de la mitocondria de las plantas transformadas, confiere así propiedades agronómicas u otras nuevas o mejoradas, que expresa una proteína o polipéptido
10 interesante o que regula negativamente o desactiva otro gen que se encuentra en la planta u otros genes que se encuentran en la planta (por ejemplo, mediante tecnología antisentido, tecnología de cosupresión o tecnología de ARNi [interferencia de ARN]). Un gen heterólogo que se encuentra en el genoma se designa igualmente como transgén. Un transgén que se define por su presencia específica en el genoma de plantas se designa como evento de
15 transformación o transgénico.

Dependiendo de las especies de planta o variedades de planta, su hábitat y sus condiciones de crecimiento (suelo, clima, periodo vegetativo, nutrición), el tratamiento según la invención puede conducir también a efectos superaditivos ("sinérgicos"). Así, son posibles por ejemplo los siguientes efectos, que superan los efectos reales a esperar: cantidades de
20 aplicación reducidas y/o un espectro de acción ampliado y/o eficacia elevada de los principios activos y composiciones que pueden usarse según la invención, mejor crecimiento vegetal, tolerancia elevada frente a temperaturas altas o bajas, tolerancia elevada frente a la sequía o al contenido de sales del agua o el suelo, rendimiento de floración elevado, recolección facilitada, aceleramiento de la maduración, mayores rendimientos de cosecha, más frutos, más altura de
25 las plantas, color más intenso de las flores, flores más tempranas, mayor calidad y/o mayor

valor nutritivo de los productos de cosecha, mayor concentración de azúcar en los frutos, mejor capacidad de almacenamiento y/o procesabilidad de los productos de cosecha.

A ciertas cantidades de aplicación, las combinaciones de principios activos según la invención pueden ejercer también un efecto reforzante sobre las plantas. Son por tanto
5 adecuadas para la movilización del sistema de defensa de la planta contra ataques de hongos y/o microorganismos y/o virus fitopatógenos indeseados. Esta puede ser eventualmente una razón de la eficacia elevada de las combinaciones según la invención, por ejemplo contra hongos. Las sustancias reforzantes de plantas (inductoras de resistencia) deben significar en el presente contexto también aquellas sustancias o combinaciones de sustancias que son
10 capaces de estimular el sistema de defensa de la planta de modo que las plantas tratadas, cuando se les inocule hongos y/o microorganismos y/o virus fitopatógenos indeseados a continuación, presenten un grado de resistencia considerable frente a estos hongos y/o microorganismos y/o virus fitopatógenos indeseados. En el presente caso, se entiende por hongos y/o microorganismos y/o virus fitopatógenos indeseados los hongos, bacterias y virus
15 fitopatógenos. Las sustancias según la invención pueden usarse por tanto para la protección de plantas frente al ataque de los patógenos mencionados. El periodo durante el que se consigue un efecto protector se extiende en general de 1 a 10 días, preferiblemente de 1 a 7 días, después del tratamiento de las plantas con los principios activos.

Las plantas que se han tratado además preferiblemente según la invención, son
20 resistentes frente a uno o varios factores de estrés bióticos, es decir, estas plantas presentan una defensa mejorada frente a plagas animales y microbianas como nematodos, insectos, ácaros, hongos, bacterias, virus y/o viroides fitopatógenos.

Además de las plantas y variedades de plantas anteriormente citadas, pueden tratarse también aquellas según la invención que sean resistentes frente a uno o varios factores de
25 estrés abióticos.

Se cuentan entre las condiciones de estrés abióticas, por ejemplo, sequía, condiciones de frío y calor, estrés osmótico, agua estancada, contenido elevado de sal en el suelo, exposición elevada a minerales, condiciones de ozonización, condiciones de luz fuerte, disponibilidad limitada de nutrientes nitrogenados, disponibilidad limitada de nutrientes fosforados o evitación de sombra.

Las plantas y variedades de plantas que pueden tratarse igualmente según la invención son aquellas plantas que se caracterizan por propiedades de recolección elevadas. Una recolección elevada puede estar basada en estas plantas, por ejemplo, en una fisiología vegetal mejorada, un crecimiento vegetal mejorado y un desarrollo vegetal mejorado, como eficacia en el uso del agua, eficacia en el mantenimiento del agua, uso mejorado del nitrógeno, asimilación elevada del carbono, fotosíntesis mejorada, capacidad germinativa reforzada y maduración acelerada. La recolección puede influirse además por una arquitectura vegetal mejorada (en condiciones de estrés y no de estrés) como por floración más temprana, control de la floración para la producción de semillas híbridas, vigor de las plantas germinales, tamaño de planta, número y distancia internodal, crecimiento radicular, tamaño de simiente, tamaño de fruto, tamaño de vaina, número de vainas o espigas, número de simientes por vaina o espiga, masa de simiente, llenado de grano reforzado, dehiscencia reducida, rotura de vaina reducida así como estabilidad. Se cuentan entre otras características de recolección la composición de la simiente como el contenido de hidratos de carbono, contenido de proteínas, contenido de aceites y composición de aceites, valor nutritivo, reducción de los compuestos antinutritivos, mejor procesabilidad y mejor capacidad de almacenamiento.

Las plantas que pueden tratarse según la invención son plantas híbridas que expresan ya las propiedades de heterosis o el efecto híbrido, lo que en general conduce a una recolección mayor, un vigor mayor, una salud mejor y una resistencia mejor frente a factores de estrés bióticos y abióticos. Dichas plantas se producen típicamente de modo que se cruza una

línea parental cultivada de polen estéril (la pareja de cruzamiento femenina) con otra línea parental cultivada de polen fértil (la pareja de cruzamiento masculina). La semilla híbrida se recoge típicamente de las plantas de polen estéril y se comercializa en propagador. Las plantas con polen estéril pueden producirse a veces (por ejemplo, en maíz) mediante despendonación (es decir, separación mecánica de los órganos sexuales masculinos o de las flores masculinas); pero es más habitual que la esterilidad del polen está basada en determinantes genéticos en el genoma de la planta. En este caso, particularmente cuando en el producto deseado que se quiere recoger de las plantas híbridas se trata de simientes, es habitualmente conveniente asegurarse de que se restaura completamente la fertilidad del polen en las plantas híbridas que contienen determinantes genéticos responsables de la esterilidad del polen. Esto puede conseguirse asegurándose de que las parejas de cruzamiento masculinas poseen los correspondientes genes restauradores de la fertilidad que son capaces de restaurar la fertilidad del polen en plantas híbridas que contienen los determinantes genéticos que son responsables de la esterilidad del polen. Los determinantes genéticos de la esterilidad del polen pueden localizarse en el citoplasma. Se han descrito ejemplos de esterilidad citoplasmática del polen (CMS), por ejemplo, para especies de *Brassica*. Los determinantes genéticos de la esterilidad del polen pueden localizarse sin embargo también en el genoma del núcleo celular. Las plantas con polen estéril pueden obtenerse también con procedimientos de biotecnología vegetal, como ingeniería genética. Se describe un medio especialmente conveniente para la producción de plantas con polen estéril en el documento WO 89/10396, en el que se expresa por ejemplo una ribonucleasa como una barnasa selectivamente en las células tapetales de los estambres. La fertilidad puede restaurarse mediante la expresión de un inhibidor de ribonucleasa como barstar en las células tapetales.

Las plantas o variedades de planta (que se obtienen con procedimientos de biotecnología vegetal, como ingeniería genética) que pueden tratarse según la invención son

plantas tolerantes a herbicidas, es decir, plantas que se vuelven tolerantes frente a uno o varios herbicidas predeterminados. Dichas plantas pueden obtenerse mediante transformación genética o mediante selección de plantas que contienen una mutación que confiere tolerancia a herbicida a la misma.

5 Las plantas tolerantes de herbicidas son, por ejemplo, plantas tolerantes a glifosato, es decir, plantas que se vuelven tolerantes frente al herbicida glifosato o sus sales. Pueden obtenerse así, por ejemplo, plantas tolerantes a glifosato mediante la transformación de plantas con un gen que codifica la enzima 5-enolpiruvilshikimato-3-fosfato sintasa (EPSPS). Son ejemplos de dichos genes de EPSPS el gen AroA (CT7 mutante) de la bacteria *Salmonella*
10 *typhimurium*, el gen CP4 de la bacteria *Agrobacterium sp.*, el gen que codifica una EPSPS de petunia, una EPSPS de tomate o una EPSPS de eleusina. Puede tratarse también de una EPSPS mutada. Pueden obtenerse también plantas tolerantes a glifosato que expresan un gen que codifica la enzima glifosato oxidorreductasa. Pueden obtenerse también plantas tolerantes a glifosato que expresan un gen que codifica la enzima glifosato acetiltransferasa. Pueden
15 obtenerse también plantas tolerantes a glifosato seleccionando plantas que con mutaciones de origen natural de los genes anteriormente mencionados.

Son otras plantas resistentes a herbicidas, por ejemplo, plantas que se vuelven tolerantes frente a herbicidas que inhiben la enzima glutamina sintasa, como bialafos, fosfinotricina o glufosinato. Pueden obtenerse aquellas plantas que expresan una enzima que
20 detoxifica el herbicida o un mutante de la enzima glutamina sintasa que es resistente frente a la inhibición. Dicha enzima detoxificante activa es, por ejemplo, una enzima que codifica una fosfinotricina acetiltransferasa (como, por ejemplo, la proteína bar o pat de especies de *Streptomyces*). Se describen plantas que expresan una fosfinotricina acetiltransferasa exógena.

25 Son también otras plantas tolerantes a herbicidas plantas que se vuelven tolerantes

frente a herbicidas que inhiben la enzima hidroxifenilpiruvato dioxigenasa (HPPD). En las hidroxifenilpiruvato dioxigenasas, se trata de enzimas que catalizan la reacción en la que se hace reaccionar piruvato de para-hidroxifenilo (HPP) hasta homogentisato. Las plantas que son tolerantes frente a inhibidores de HPPD pueden transformarse con un gen que codifica una enzima HPPD resistente de origen natural o un gen que codifica una enzima HPPD mutada. Puede conseguirse también la tolerancia frente a la inhibición de HPPD transformando plantas con genes que codifican ciertas enzimas que posibilitan la formación de homogentisato a pesar de la inhibición de la enzima HPPD nativa por el inhibidor de HPPD. La tolerancia de las plantas frente a inhibidores de HPPD puede mejorarse también transformando las plantas, además de con un gen que codifica una enzima tolerante a HPPD, con un gen que codifica una enzima prefenato deshidrogenasa.

Son otras plantas resistentes a herbicidas plantas que se vuelven tolerantes frente a inhibidores de acetolactato sintasa (ALS). Se cuentan entre los inhibidores de ALS conocidos, por ejemplo, herbicidas de sulfonilurea, imidazolinona, triazolopirimidinas, pirimidiniloxi(tio)benzoatos y/o sulfonilaminocarbonilimidazolinona. Es conocido que distintas mutaciones en la enzima ALS (también conocida como acetohidroxiácido sintasa, AHAS) confieren tolerancia frente a distintos herbicidas o grupos de herbicidas. La preparación de plantas tolerantes a sulfonilurea y plantas tolerantes a imidazolinona se describe en la publicación internacional WO 1996/033270. Se describen también otras plantas tolerantes a sulfonilurea e imidazolinona, por ejemplo, en el documento WO 2007/024782.

Pueden obtenerse otras plantas que son tolerantes frente a imidazolinona y/o sulfonilurea mediante mutagénesis inducida, selección en cultivos celulares en presencia de herbicida o cultivo de mutación.

Las plantas o variedades de plantas (que se han obtenido según procedimientos de biotecnología vegetal como ingeniería genética) que pueden tratarse igualmente según la

invención son plantas transgénicas resistentes a insectos, es decir, plantas que se han vuelto resistentes contra la infestación con ciertos insectos diana. Dichas plantas pueden obtenerse mediante transformación genética o mediante selección de plantas que contienen una mutación que les confiere dicha resistencia a insectos.

5 El término "plantas resistentes a insectos" comprende en el presente contexto cualquier planta que contenga al menos un transgén que comprenda una secuencia de codificación que codifique lo siguiente:

- 1) una proteína cristalizada insecticida de *Bacillus thuringiensis* o una parte insecticida de la misma que se han agrupado como proteínas cristalizadas insecticidas que se describen en línea en: http://www.lifesci.sussex.ac.uk/Home/Neil_Crickmore/Bt/, o partes insecticidas de las mismas, por ejemplo, las proteínas de las clases Cry Cry1Ab, Cry1Ac, Cry1F, Cry2Ab, Cry3Ae o Cry3Bb o partes insecticidas de las mismas; o
- 10 2) una proteína cristalizada de *Bacillus thuringiensis* o una parte de la misma que, en presencia de una segunda proteína cristalizada de *Bacillus thuringiensis* o una parte insecticida de la misma, actúa como la toxina binaria que está compuesta por las proteínas cristalizadas Cy34 y Cy35; o
- 15 3) una proteína híbrida insecticida, que comprende partes de dos proteínas cristalizadas insecticidas distintas de *Bacillus thuringiensis* como, por ejemplo, un híbrido de las proteínas de 1) anteriormente o un híbrido de las proteínas de 2) anteriormente, por ejemplo, la proteína Cry1A.105, que se produce en el evento de maíz MON98034 (documento WO 2007/027777); o
- 20 4) una proteína según uno de los puntos 1) a 3) anteriores, en que varios, particularmente 1 a 10, aminoácidos se han sustituido por otros aminoácidos para conseguir una eficacia insecticida mayor frente a una especie de insecto diana y/o para ampliar el
- 25 espectro de las correspondientes especies de insecto diana y/o debido a alteraciones

que se han inducido en el ADN de codificación de la clonación o transformación, como la proteína Cry3Bb1 en el evento de maíz MON863 o MON88017 o la proteína Cry3A en el evento de maíz MIR 604;

- 5) una proteína insecticida segregada por *Bacillus thuringiensis* o *Bacillus cereus* o una parte insecticida de la misma, como las proteínas tóxicas para insectos de acción vegetativa (proteínas insecticidas vegetativas, VIP), que se citan en http://www.lifesci.sussex.ac.uk/Home/Neil_Crickmore/Bt/vip.html, por ejemplo, proteínas de la clase de proteínas VIP3Aa; o
- 6) una proteína segregada por *Bacillus thuringiensis* o *Bacillus cereus* que, en presencia de una segunda proteína segregada por *Bacillus thuringiensis* o *B. cereus*, actúa como insecticida, como la toxina binaria que está compuesta por las proteínas VIP1A y VIP2A;
- 7) una proteína híbrida insecticida, que comprende partes de distintas proteínas segregadas por *Bacillus thuringiensis* o *Bacillus cereus* como un híbrido de proteínas de 1) o un híbrido de proteínas de 2) anterior; o
- 8) una proteína según uno de los puntos 1) a 3) anteriores, en que algunos, particularmente 1 a 10, aminoácidos se han sustituido por otros aminoácidos para conseguir una eficacia insecticida mayor frente a una especie de insecto diana y/o para ampliar el espectro de las correspondientes especies de insecto diana y/o debido a alteraciones que se han inducido en el ADN de codificación de la clonación o transformación (en el que se sigue obteniendo la codificación de una proteína insecticida), como la proteína VIP3Aa en el evento de algodón COT 102.

Naturalmente, se cuentan entre las plantas transgénicas resistentes a insectos en el presente contexto también cualquier planta que comprenda una combinación de genes que codifique las proteínas de una de las clases 1 a 8 anteriormente citadas. En una realización, una planta resistente a insectos contiene más de un transgén que codifica una proteína según

uno de 1 a 8 anteriormente citados para ampliar el espectro de las correspondientes especies de insectos diana o para retardar el desarrollo de resistencia de los insectos contra las plantas que usan distintas proteínas que son insecticidas para la misma especie de insecto diana, pero que presentan un modo de acción diferente, como unión a sitios de unión a receptor distintos en el insecto.

Las plantas o variedades de plantas (que se han obtenido según procedimientos de biotecnología vegetal como ingeniería genética) que pueden tratarse igualmente según la invención son tolerantes frente a factores de estrés abióticos. Dichas plantas pueden obtenerse mediante transformación genética o mediante selección de plantas que contienen una mutación que confiere dicha resistencia al estrés. Se cuentan entre las plantas especialmente beneficiosas con tolerancia a estrés las siguientes:

- a. Plantas que contienen un transgén que es capaz de reducir la expresión y/o actividad del gen de poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP) en las células de planta o plantas.
- b. Plantas que contienen un transgén potenciador de la tolerancia al estrés que es capaz de reducir la expresión y/o actividad del gen que codifica PARP de plantas o células de planta.
- c. Plantas que contienen un transgén potenciador de la tolerancia al estrés que codifica una enzima funcional en plantas de la ruta biosintética silvestre de dinucleótido de nicotinamida-adenina, entre ellas, nicotinamidas, nicotinafosforribosil transferasa, mononucleótido de ácido nicotínico adenil transferasa, dinucleótido de nicotinamida-adenina sintetasa o nicotinamida fosforribosil transferasa.

Las plantas o variedades de plantas (que se han obtenido según procedimientos de biotecnología vegetal como ingeniería genética) que pueden tratarse igualmente según la

invención presentan una cantidad, calidad y/o capacidad de almacenamiento alterada del producto de cosecha y/o propiedades alteradas de determinados elementos del producto de cosecha como, por ejemplo:

- 5 1) Plantas transgénicas que sintetizan un almidón modificado que está alterado respecto a sus propiedades químico-físicas, particularmente el contenido de amilosa o la relación de amilosa/amilopectina, el grado de ramificación, la longitud de cadena media, la distribución de las cadenas laterales, el comportamiento de viscosidad, la resistencia de gel, el tamaño de grano de almidón y/o la morfología de grano de almidón en
10 comparación con el almidón sintetizado en células vegetales o plantas de tipo silvestre, de modo que estos almidones modificados son mejor adecuados para determinadas aplicaciones.
- 2) Plantas transgénicas que sintetizan carbohidratos poliméricos sin almidón o carbohidratos poliméricos sin almidón cuyas propiedades se han alterado en
15 comparación con plantas de tipo silvestre sin modificación genética. Son ejemplos plantas que producen polifructosa, particularmente de tipo inulina y levano, que producen α -1,4-glucanos, plantas que producen α -1,4-glucanos α -1,6-ramificados y plantas que producen alternano.
- 3) Plantas transgénicas que producen hialuronano.

Las plantas o variedades de plantas (que se han obtenido según procedimientos de
20 biotecnología vegetal, como ingeniería genética) que pueden tratarse igualmente según la invención son plantas como plantas de algodón con propiedades de fibra alteradas. Dichas plantas pueden obtenerse mediante transformación genética o mediante selección de plantas que contienen una mutación que confiere dichas propiedades de fibra alteradas, entre las que se cuentan:

- 25 a) Plantas como plantas de algodón que contienen una forma alterada de genes de

celulosa sintasa.

- 5
- b) Plantas como plantas de algodón que contienen una forma alterada de ácidos nucleicos homólogos de rsw2 o rsw3.
 - c) Plantas como plantas de algodón con una expresión elevada de fosfato de sacarosa sintasa.
 - d) Plantas como plantas de algodón con una expresión elevada de sacarosa sintasa.
 - e) Plantas como plantas de algodón en las que el punto temporal de control de la abertura de los plasmodesmos basado en células fibrosas está alterado, por ejemplo, mediante regulación negativa de la β -1,3-glucanasa selectiva de fibra.
 - 10 f) Plantas como plantas de algodón con fibras con reactividad alterada, por ejemplo, mediante expresión del gen de *N*-acetilglucosamina transferasa, entre ellas nodC y genes de quitina sintasa.

Plantas o variedades de planta (que se han obtenido según procedimientos de biotecnología vegetal, como ingeniería genética) que pueden tratarse igualmente según la invención son plantas como colza o plantas de *Brassica* relacionadas con propiedades alteradas de la composición de aceites. Dichas plantas pueden obtenerse mediante transformación genética o mediante selección de plantas que contienen una mutación que confiere dichas propiedades de aceites alteradas; se cuentan entre ellas:

- 20
- a) Plantas como plantas de colza que producen aceite con un alto contenido de ácido oleico.
 - b) Plantas como plantas de colza que producen aceite con un bajo contenido de ácido linolénico.
 - c) Plantas como plantas de colza que producen aceite con un bajo contenido de ácidos grasos saturados.
- 25

Las plantas transgénicas especialmente beneficiosas que pueden tratarse según la invención son plantas con uno o varios genes que codifican una o varias toxinas; son plantas transgénicas que se ofrecen con las siguientes referencias comerciales: YIELD GARD® (por ejemplo, maíz, algodón, judías de soja), KnockOut® (por ejemplo, maíz), BiteGard® (por ejemplo, maíz), BT-Xtra® (por ejemplo, maíz), StarLink® (por ejemplo, maíz), Bollgard® (algodón), Nucotn® (algodón), Nucotn 33B® (algodón), NatureGard® (por ejemplo, maíz), Protecta® y NewLeaf® (patata). Son plantas tolerantes a herbicidas que han de mencionarse, por ejemplo, variedades de maíz, variedades de algodón y variedades de judías de soja que se ofrecen con las siguientes referencias comerciales: Roundup Ready® (tolerancia a glifosato, por ejemplo, maíz, algodón, judías de soja), Liberty Link® (tolerancia a fosfinotricina, por ejemplo, colza), IMI® (tolerancia a imidazolinona) y SCS® (tolerancia de sulfonilurea, por ejemplo, maíz). Se cuentan entre las plantas resistentes a herbicidas (tradicionalmente plantas cultivadas con tolerancia a herbicidas) que han de mencionarse las variedades ofrecidas con la referencia Clearfield® (por ejemplo, maíz).

Son plantas transgénicas especialmente beneficiosas que pueden tratarse según la invención las plantas que contienen eventos de transformación, o una combinación de eventos de transformación, y que se citan por ejemplo en los ficheros de distintas autoridades nacionales o regionales (véanse, por ejemplo, http://gmoinfo.jrc.it/gmp_browse.aspx y <http://www.agbios.com/dbase.php>).

El tratamiento según la invención de plantas y partes de planta con las combinaciones de principios activos se realiza directamente o mediante acción sobre su entorno, hábitat o espacio de almacenamiento según procedimientos de tratamiento habituales, por ejemplo, mediante inmersión, atomización, vaporización, nebulización, dispersión, extensión y en material de reproducción, particularmente en semillas, además mediante envolturas de una o varias capas.

Las mezclas de principios activos según la invención son particularmente adecuadas para el tratamiento de semilla. Se prefieren citar a este respecto las combinaciones según la invención anteriormente citadas como preferidas o especialmente preferidas. Así, una gran parte de los daños causados por plagas sobre plantas de cultivo aparece ya por la infestación de la semilla durante el almacenamiento y después de la colocación de la semilla en el suelo, así como durante e inmediatamente después de la germinación de la planta. Esta fase es especialmente crítica, ya que las raíces y brotes de la planta en crecimiento son especialmente sensibles e incluso un pequeño daño puede conducir a la muerte de toda la planta. Existe por tanto un interés particularmente grande en proteger a la semilla y a la planta en germinación mediante el uso de agentes adecuados.

La lucha contra las plagas mediante el tratamiento de semilla de plantas es conocido desde hace tiempo y es objeto de mejoras continuas. No obstante, en el tratamiento de semilla surgen una serie de problemas que no siempre pueden solucionarse satisfactoriamente. Así, es deseable desarrollar procedimientos para la protección de la semilla y de las plantas en germinación que hagan superflua la aplicación adicional de fitoprotectores después de la siembra o después de la emergencia de plantas. Además, es deseable optimizar la cantidad de principio activo usado a este respecto para proteger lo mejor posible a la semilla y a la planta en germinación frente a la infestación por plagas, pero sin dañar la planta misma por el principio activo usado. Particularmente, los procedimientos para el tratamiento de la semilla deberían incluir también las propiedades fungicidas intrínsecas de plantas transgénicas para conseguir una protección óptima de la semilla y también de la planta en germinación con una aplicación mínima de fitoprotectores.

La presente invención se refiere por tanto particularmente también a un procedimiento para proteger a la semilla y a las plantas en germinación ante la infestación por plagas, tratando la semilla con un agente según la invención. La invención se refiere igualmente al uso

del agente según la invención para el tratamiento de semilla para la protección de semilla y de las plantas generadas a partir de la misma ante plagas. Además, la invención se refiere a semilla que se ha tratado para la protección ante plagas con un agente según la invención.

Una de las ventajas de la presente invención es que, debido a las propiedades
5 sistémicas especiales de los agentes según la invención, el tratamiento de la semilla con estos agentes no protege sólo a la semilla misma frente a plagas, sino también a las plantas procedentes de la misma después de la emergencia. De este modo, puede suprimirse el tratamiento inmediato del cultivo en el momento de la siembra o poco después.

Otra ventaja consiste en la elevación sinérgica de la actividad insecticida del agente
10 según la invención frente al principio activo insecticida individual, que supera la actividad a esperar de ambos principios activos empleados individualmente. Es también ventajosa la elevación sinérgica de la actividad fungicida del agente según la invención frente al principio activo fungicida individual, que supera la actividad a esperar del principio activo empleado individualmente. Por tanto, se posibilita una optimización de la cantidad de principios activos
15 usada.

Se considera igualmente ventajoso que las mezclas según la invención puedan usarse particularmente también en semillas transgénicas, en las que las plantas surgidas de esta semilla son capaces de expresión de una proteína dirigida contra plagas. Mediante el tratamiento de dicha semilla con los agentes según la invención, pueden controlarse
20 determinadas plagas ya mediante la expresión de la proteína, por ejemplo insecticida, y además mediante el agente según la invención se preserva frente a daños.

Los agentes según la invención son adecuados para la protección de semilla de cualquier variedad de planta, como ya se ha citado anteriormente, que se utilice en agricultura, invernaderos, en bosques u horticultura. Particularmente, se trata a este respecto de semilla de
25 maíz, cacahuete, canola, colza, amapola, soja, algodón, remolacha (por ejemplo, remolacha

azucarera y remolacha forrajera), arroz, mijo, trigo, cebada, avena, centeno, girasol, tabaco, patatas u hortalizas (por ejemplo, tomates, especies de *Brassica*). Los agentes según la invención son igualmente adecuados para el tratamiento de semilla de plantas frutales y hortalizas como se han citado ya anteriormente. Recibe especial importancia el tratamiento de
5 semilla de maíz, soja, algodón, trigo y canola o colza.

Como ya se ha mencionado anteriormente, recibe una importancia especial también el tratamiento de semilla transgénica con un agente según la invención. A este respecto, se trata de semilla de plantas que contienen generalmente al menos un gen heterólogo que controla la expresión de un polipéptido con propiedades particularmente insecticidas. Los genes
10 heterólogos en semilla transgénica pueden proceder a este respecto de microorganismos como *Bacillus*, *Rhizobium*, *Pseudomonas*, *Serratia*, *Trichoderma*, *Clavibacter*, *Glomus* o *Gliocladium*. La presente invención es especialmente adecuada para el tratamiento de semilla transgénica que contiene al menos un gen heterólogo que procede de *Bacillus sp.*, y cuyo producto génico muestra actividad contra taladro del maíz y/o taladro de raíz de maíz. Con especial preferencia,
15 se trata a este respecto de un gen heterólogo que procede de *Bacillus thuringiensis*.

En el marco de la presente invención, se aplica el agente según la invención solo o en una formulación adecuada sobre la semilla. Preferiblemente, se trata la semilla en un estado en el que sea tan estable que no se produzcan daños con el tratamiento. En general, el tratamiento de la semilla puede realizarse en cualquier momento entre la cosecha y la siembra.
20 Habitualmente, se usa semilla que se ha separado de la planta y liberado de mazorcas, cáscaras, tallos, cubiertas, lana o cuerpo frutal.

En general, debe tenerse en cuenta en el tratamiento de la semilla que la cantidad de agente según la invención y/u otros aditivos aplicada sobre la semilla se seleccione de modo que no perjudique la germinación de la semilla o no dañe las plantas procedentes de la misma.
25 Esto ha de tenerse en cuenta ante todo en principios activos que pueden mostrar efectos

fitotóxicos a determinadas cantidades de aplicación.

Además, los compuestos según la invención pueden usarse para combatir una pluralidad de distintas plagas incluyendo, por ejemplo, insectos chupadores dañinos, insectos mordedores y otras plagas parásitas de plantas, plagas de productos almacenados, plagas que destruyen materiales industriales y plagas de higiene, incluyendo parásitos en el campo de la salud animal y se usan para combatirlos, como por ejemplo su exterminación y erradicación. La presente invención incluye por tanto también un procedimiento para combatir plagas. -

En el campo de la salud animal, es decir en el ámbito de la medicina veterinaria, los principios activos según la presente invención actúan contra parásitos animales, particularmente ectoparásitos o endoparásitos. El término endoparásitos incluye particularmente helmintos como cestodos, nematodos o trematodos, y protozoos como coccidios. Los ectoparásitos son típicamente artrópodos, particularmente insectos como moscas (picadoras y chupadoras), larvas de moscas parásitas, piojos, malófagos de piel, malófagos de pluma, pulgas y similares; o acáridos como garrapatas, por ejemplo, garrapatas duras o garrapatas blandas o ácaros como ácaros de la sarna, ácaros de la cosecha, ácaros plumícolas y similares.

Pertenecen a estos parásitos:

del orden de los *Anoplurida*, por ejemplo, *Haematopinus spp.*, *Linognathus spp.*, *Pediculus spp.*, *Phthirus spp.*, *Solenopotes spp.*; son ejemplos especiales: *Linognathus setosus*, *Linognathus vituli*, *Linognathus ovillus*, *Linognathus oviformis*, *Linognathus pedalis*, *Linognathus stenopsis*, *Haematopinus asini macrocephalus*, *Haematopinus eurytarnus*, *Haematopinus suis*, *Pediculus humanus capitis*, *Pediculus humanus corporis*, *Phylloera vastatrix*, *Phthirus pubis*, *Solenopotes capillatus*;

del orden de los *Mallophagida* y los subórdenes *Amblycerina* e *Ischnocerina*, por ejemplo, *Trimenopon spp.*, *Menopon spp.*, *Trinoton spp.*, *Bovicola spp.*, *Werneckiella spp.*,

Lepikentron spp., *Damalina* spp., *Trichodectes* spp., *Felicola* spp.; son ejemplos especiales: *Bovicola bovis*, *Bovicola ovis*, *Bovicola limbata*, *Damalina bovis*, *Trichodectes canis*, *Felicola subrostratus*, *Bovicola caprae*, *Lepikentron ovis*, *Werneckiella equi*;

- del orden de los *Diptera* y los subórdenes *Nematocerina* y *Brachycerina*, por ejemplo,
- 5 *Aedes* spp., *Anopheles* spp., *Culex* spp., *Simulium* spp., *Eusimulium* spp., *Phlebotomus* spp., *Lutzomyia* spp., *Culicoides* spp., *Chrysops* spp., *Odagmia* spp., *Wilhelmia* spp., *Hybomitra* spp., *Atylotus* spp., *Tabanus* spp., *Haematopota* spp., *Philipomyia* spp., *Braula* spp., *Musca* spp., *Hydrotaea* spp., *Stomoxys* spp., *Haematobia* spp., *Morellia* spp., *Fannia* spp., *Glossina* spp., *Calliphora* spp., *Lucilia* spp., *Chrysomyia* spp., *Wohlfahrtia* spp., *Sarcophaga* spp., *Oestrus*
- 10 spp., *Hypoderma* spp., *Gasterophilus* spp., *Hippobosca* spp., *Lipoptena* spp., *Melophagus* spp., *Rhinoestrus* spp., *Tipula* spp.; son ejemplos especiales: *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus*, *Aedes taeniorhynchus*, *Anopheles gambiae*, *Anopheles maculipennis*, *Calliphora erythrocephala*, *Chrysozona pluvialis*, *Culex quinquefasciatus*, *Culex pipiens*, *Culex tarsalis*, *Fannia canicularis*, *Sarcophaga carnaria*, *Stomoxys calcitrans*, *Tipula paludosa*, *Lucilia cuprina*,
- 15 *Lucilia sericata*, *Simulium reptans*, *Phlebotomus papatasi*, *Phlebotomus longipalpis*, *Odagmia ornata*, *Wilhelmia equina*, *Boophthora erythrocephala*, *Tabanus bromius*, *Tabanus spodopterus*, *Tabanus atratus*, *Tabanus sudeticus*, *Hybomitra ciurea*, *Chrysops caecutiens*, *Chrysops relictus*, *Haematopota pluvialis*, *Haematopota italica*, *Musca autumnalis*, *Musca domestica*, *Haematobia irritans irritans*, *Haematobia irritans exigua*, *Haematobia stimulans*, *Hydrotaea*
- 20 *irritans*, *Hydrotaea albipuncta*, *Chrysomya chloropyga*, *Chrysomya bezziana*, *Oestrus ovis*, *Hypoderma bovis*, *Hypoderma lineatum*, *Przhevalskiana silenus*, *Dermatobia hominis*, *Melophagus ovinus*, *Lipoptena capreoli*, *Lipoptena cervi*, *Hippobosca variegata*, *Hippobosca equina*, *Gasterophilus intestinalis*, *Gasterophilus haemorroidalis*, *Gasterophilus inermis*, *Gasterophilus nasalis*, *Gasterophilus nigricornis*, *Gasterophilus pecorum*, *Braula coeca*;
- 25 del orden de los *Siphonaptera*, por ejemplo, *Pulex* spp., *Ctenocephalides* spp., *Tunga*

spp., *Xenopsylla spp.*, *Ceratophyllus spp.*; son ejemplos especiales: *Ctenocephalides canis*, *Ctenocephalides felis*, *Pulex irritans*, *Tunga penetrans*, *Xenopsylla cheopis*;

del orden de los *Heteropterida*, por ejemplo, *Cimex spp.*, *Triatoma spp.*, *Rhodnius spp.*, *Panstrongylus spp.*

5 del orden de los *Blattarida*, por ejemplo, *Blatta orientalis*, *Periplaneta americana*, *Blattella germanica*, *Supella spp.* (por ejemplo, *Supella longipalpa*);

de la subclase de los *Acari* (*Acarina*) y los subórdenes *Metastigmata* y *Mesotigmata*, por ejemplo, *Argas spp.*, *Ornithodoros spp.*, *Otobius spp.*, *Ixodes spp.*, *Amblyomma spp.*, *Rhipicephalus (Boophilus) spp.*, *Dermacentor spp.*, *Haemaphysalis spp.*, *Hyalomma spp.*,
 10 *Dermanyssus spp.*, *Rhipicephalus spp.* (el género original de las garrapatas multihospedadoras), *Ornithonyssus spp.*, *Pneumonyssus spp.*, *Railletia spp.*, *Pneumonyssus spp.*, *Sternostoma spp.*, *Varroa spp.*, *Acarapis spp.*; son ejemplos especiales: *Argas persicus*, *Argas reflexus*, *Ornithodoros moubata*, *Otobius megnini*, *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*, *Rhipicephalus (Boophilus) decoloratus*, *Rhipicephalus (Boophilus) annulatus*, *Rhipicephalus*
 15 *(Boophilus) calceratus*, *Hyalomma anatolicum*, *Hyalomma aegypticum*, *Hyalomma marginatum*, *Hyalomma transiens*, *Rhipicephalus evertsi*, *Ixodes ricinus*, *Ixodes hexagonus*, *Ixodes canisuga*, *Ixodes pilosus*, *Ixodes rubicundus*, *Ixodes scapularis*, *Ixodes holocyclus*, *Haemaphysalis concinna*, *Haemaphysalis punctata*, *Haemaphysalis cinnabarina*, *Haemaphysalis otophila*, *Haemaphysalis leachi*, *Haemaphysalis longicorni*, *Dermacentor*
 20 *marginatus*, *Dermacentor reticulatus*, *Dermacentor pictus*, *Dermacentor albipictus*, *Dermacentor andersoni*, *Dermacentor variabilis*, *Hyalomma mauritanicum*, *Rhipicephalus sanguineus*, *Rhipicephalus bursa*, *Rhipicephalus appendiculatus*, *Rhipicephalus capensis*, *Rhipicephalus turanicus*, *Rhipicephalus zambeziensis*, *Amblyomma americanum*, *Amblyomma variegatum*, *Amblyomma maculatum*, *Amblyomma hebraeum*, *Amblyomma cajennense*, *Dermanyssus*
 25 *gallinae*, *Ornithonyssus bursa*, *Ornithonyssus sylviarum*, *Varroa jacobsoni*;

del orden de los *Actiniedida* (*Prostigmata*) y *Acaridida* (*Astigmata*), por ejemplo, *Acarapis* spp., *Cheyletiella* spp., *Ornithocheyletia* spp., *Myobia* spp., *Psorergates* spp., *Demodex* spp., *Trombicula* spp., *Listrophorus* spp., *Acarus* spp., *Tyrophagus* spp., *Caloglyphus* spp., *Hypodectes* spp., *Pterolichus* spp., *Psoroptes* spp., *Chorioptes* spp., *Otodectes* spp., *Sarcoptes* spp., *Notoedres* spp., *Knemidocoptes* spp., *Cytodites* spp., *Laminosioptes* spp.; son ejemplos especiales: *Cheyletiella yasguri*, *Cheyletiella blakei*, *Demodex canis*, *Demodex bovis*, *Demodex ovis*, *Demodex caprae*, *Demodex equi*, *Demodex caballi*, *Demodex suis*, *Neotrombicula autumnalis*, *Neotrombicula desaleri*, *Neoschöngastia xerothermobia*, *Trombicula akamushi*, *Otodectes cynotis*, *Notoedres cati*, *Sarcoptes canis*, *Sarcoptes bovis*, *Sarcoptes ovis*, *Sarcoptes rupicaprae* (= *S. caprae*), *Sarcoptes equi*, *Sarcoptes suis*, *Psoroptes ovis*, *Psoroptes cuniculi*, *Psoroptes equi*, *Chorioptes bovis*, *Psorergates ovis*, *Pneumonyssoides mangle*, *Pneumonyssoides caninum*, *Acarapis woodi*.

Los principios activos según la invención son también adecuados para combatir artrópodos, helmintos y protozoos que infestan animales. Se cuentan entre los animales los animales útiles agrícolas como, por ejemplo, vacas, ovejas, cabras, caballos, cerdos, asnos, camellos, búfalos, conejos, gallinas, pavos, patos, gansos, peces de cría y abejas melíferas. Se cuentan además entre los animales los animales domésticos, que se designan también como mascotas, como, por ejemplo, perros, gatos, aves domésticas, peces de acuario así como los denominados animales de ensayo como, por ejemplo, hámsteres, conejillos de Indias, ratas y ratones.

Mediante la lucha contra estos artrópodos, helmintos y/o protozoos, deben reducirse los fallecimientos y mejorar el rendimiento (de carne, leche, lana, pieles, huevos, miel, etc.), y la salud del animal hospedador, de modo que mediante el empleo de los principios activos según la invención es posible una cría de animales más económica y sencilla.

Así, es por ejemplo deseable reducir o suspender la captación de sangre del

hospedador por los parásitos (en caso de que suceda). La lucha contra los parásitos puede contribuir además a reducir la transmisión de sustancias infecciosas.

El término "lucha", como se usa aquí respecto al campo de la salud animal, significa que los principios activos actúan reduciendo la aparición del parásito en cuestión en un animal infestado con uno de dichos parásitos hasta niveles inocuos. Dicho con más exactitud, "lucha", como se usa aquí, significa que el principio activo mata a los parásitos en cuestión, inhibe su crecimiento o inhibe su proliferación.

En general, pueden aplicarse directamente los principios activos según la invención cuando se usan para el tratamiento de animales. Preferiblemente, se aplican como composiciones farmacéuticas que pueden contener excipientes y/o coadyuvantes farmacéuticamente aceptables conocidos en el estado de la técnica.

La aplicación (= administración) de los principios activos en el campo de la salud animal y en la crianza de animales se realiza de modo conocido mediante administración entérica en forma de, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, pociones, brebajes, granulados, pastas, bolos, procedimiento con la alimentación, supositorios, mediante administración parenteral como, por ejemplo, mediante inyecciones (intramuscular, subcutánea, intravenosa, intraperitoneal, entre otras), implantes, mediante aplicación nasal, mediante aplicación dérmica en forma, por ejemplo, de inmersión o baño (empapado), pulverización (pulverizador), vertido (vertido dorsal y en la cruz), lavado, empolvado, así como con ayuda de cuerpos de moldeo que contienen principios activos como collares, marcas en la oreja, marcas en el rabo, brazaletes, ronzales, dispositivos de marcaje, etc. Los principios activos pueden formularse como champú o como formulaciones adecuadas aplicables en aerosoles o pulverizadores sin presión, por ejemplo, pulverizadores de bomba y pulverizadores de atomización.

En la aplicación para animales útiles, aves de corral, mascotas, etc., pueden emplearse los principios activos según la invención como formulaciones [por ejemplo, polvo, polvo

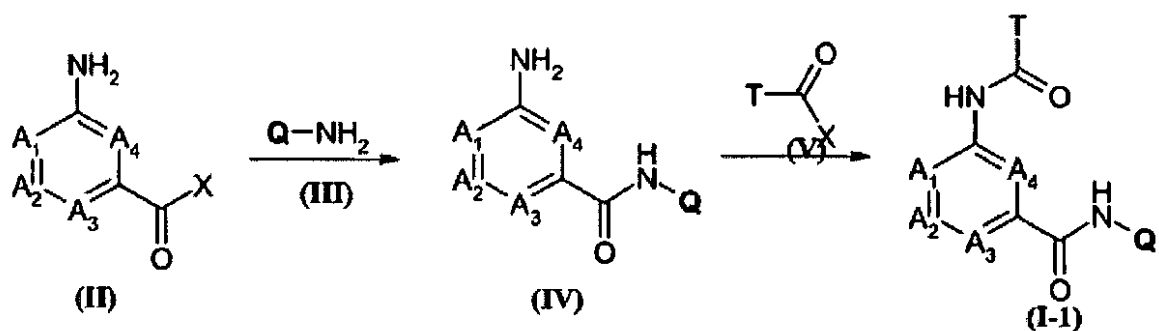
pulverizable (polvo humectable "WP"), emulsiones, concentrados de emulsión (concentrados emulsionables "EC"), agentes fluidos, soluciones homogéneas y concentrados en suspensión (concentrados en suspensión "SC") que contienen el principio activo en una cantidad de 1 a 80% en peso, directamente o después de dilución (por ejemplo, dilución de 100 a 10.000 veces) o se usan como baño químico.

En el empleo en el campo de la salud animal, pueden usarse los principios activos según la invención en combinación con sinergistas adecuados u otros principios activos como, por ejemplo, acaricidas, insecticidas, antihelmínticos y agentes contra protozoos.

Los compuestos según la invención pueden prepararse según procedimientos habituales conocidos por el experto.

En el Esquema de reacción 1, se reproduce el procedimiento de síntesis general A para compuestos (I-1) según la invención.

Esquema de reacción 1



Los restos A_1 - A_4 , Q y T tienen los significados descritos anteriormente. X representa un grupo saliente cualquiera.

Los compuestos de tipo (I-1) según la invención pueden sintetizarse mediante la reacción de aminas de estructura general (IV) con derivados de ácido carboxílico activados de estructura general (V). La reacción puede llevarse a cabo con o sin disolvente. En esta etapa, puede usarse igualmente una base adecuada.

En general, es ventajoso llevar a cabo la primera etapa de reacción del procedimiento de

síntesis A según la invención eventualmente en presencia de un diluyente adecuado y eventualmente en presencia de un coadyuvante de reacción básico adecuado. Los diluyentes se usan ventajosamente en una cantidad tal que la mezcla de reacción quede bien agitable durante todo el procedimiento.

5 Puede usarse como disolvente cualquier disolvente que no afecte a la reacción como, por ejemplo, agua. Se tienen en cuenta hidrocarburos aromáticos como benceno o tolueno; hidrocarburos halogenados como diclorometano, cloroformo o tetracloruro de carbono; éteres de cadena abierta o cíclicos como dietiléter, dioxano, tetrahidrofurano o 1,2-dimetoxietano; ésteres como acetato de etilo y acetato de butilo; cetonas como, por ejemplo, acetona,
10 metilisobutilcetona y ciclohexanona; amidas como dimetilformamida y dimetilacetamida; nitrilos como acetonitrilo y otros disolventes orgánicos como 1,3-dimetil-2-imidazolidinona; los disolventes pueden usarse solos o en combinación de dos o más.

 Como base, puede usarse una base orgánica como trietilamina, etildiisopropilamina, tri-n-butilamina, piridina y 4-dimetilaminopiridina. Además, pueden usarse, por ejemplo, las
15 siguientes bases: hidróxidos de metales alcalinos como, por ejemplo, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio; carbonatos como hidrogenocarbonato de sodio y carbonato de potasio; fosfatos como hidrogenofosfato de dipotasio y fosfato de trisodio; hidruros de metal alcalino como hidruro de sodio; alcoholatos de metal alcalino como metanolato de sodio y etanolato de sodio. Estas bases pueden usarse en relaciones de 0,01 a 5,0 equivalentes molares con
20 respecto a (IV) y (V). Además, puede usarse también cianuro de plata (I) como base y activador [Journal of Organic Chemistry, 1992, 57, 4394-4400; Journal of Medicina Chemistry, 1992, 35, 3905-3918; Journal of Organic Chemistry 2003, 68, 1843-1851].

 La temperatura de reacción adecuada se encuentra en el intervalo de -20°C al punto de ebullición del disolvente respectivo y la duración de la reacción se encuentra, según la
25 selección de los reactantes, disolvente y temperatura de reacción, a entre pocos minutos y 96

horas.

Pueden prepararse fácilmente halogenuros de ácidos carboxílicos cíclicos, como se representan por la estructura general (V), mediante la reacción de un ácido carboxílico heterocíclico con reactivos de halogenación como cloruro de tionilo, bromuro de tionilo, cloruro de fosforilo, cloruro de oxalilo, tricloruro de fósforo, etc. [Houben-Weyl, 1952, vol. VIII, pag.463 y siguientes].

La síntesis de carboxamidas representadas por la fórmula (I-1) puede llevarse a cabo sin embargo usando reactivos de acoplamiento como dicitclohexilcarbodiimida y aditivos como 1-hidroxibenzotriazol. [Chem. Ber. 1970, 788]. Además se pueden usar reactivos de acoplamiento como 1-etil-3-(3-diemtilaminopropil)carbodiimida, 1,1'-carbonil-1*H*-imidazol y compuestos similares.

Encuentran uso como reactivos de acoplamiento para la práctica del procedimiento de síntesis todos los adecuados para la preparación de un enlace éster o amida (véase, por ejemplo, B. Bodansky *et al.*, "Peptide Synthesis", 2ª ed., Wiley & Sons, Nueva York, 1976; Gross, Meienhofer, "The Peptide: Analysis, Synthesis, Biology" (Academic Press, Nueva York, 1979).

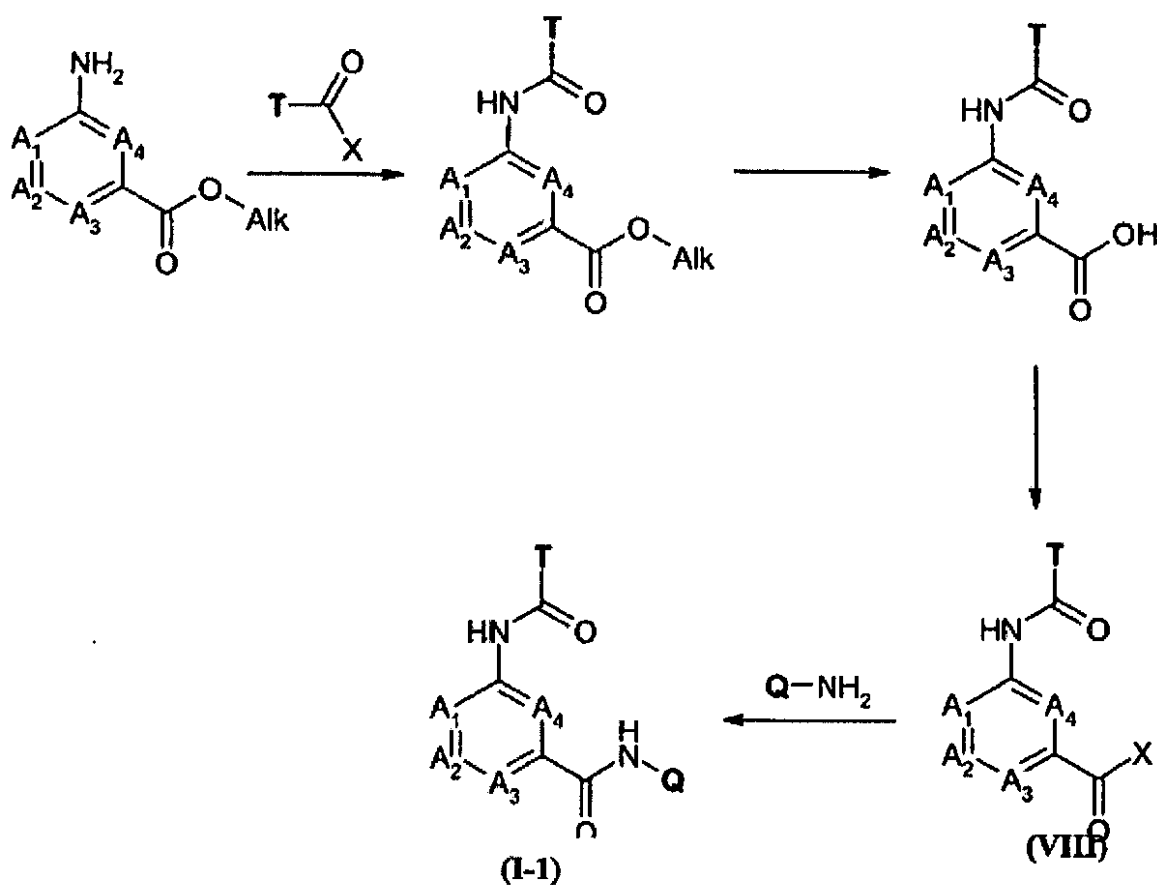
Además, pueden usarse también anhídridos mixtos para la síntesis de (I-1) [J. Am. Chem. Soc. 1967, 5012]. En este procedimiento, pueden usarse distintos ésteres de ácido clorofórmico como, por ejemplo, éster isobutílico del ácido clorofórmico y éster propílico del ácido clorofórmico. Igualmente, pueden usarse para ello cloruro de dietilacetilo, cloruro de trimetilacetilo y similares.

Los compuestos de estructura general (IV) pueden sintetizarse mediante la reacción de una amina de estructura general (III) con derivados de ácido carboxílico activados de estructura general (II). A este respecto, son válidas las mismas condiciones para la elección del disolvente, las condiciones de reacción, la duración de reacción y los reactivos que en la

síntesis de (I-1) anteriormente descrita.

El esquema de reacción 2 muestra el procedimiento general de síntesis B para la síntesis de compuestos (I-1) según la invención.

Esquema de reacción 2



5

Los restos A_1 - A_4 , Q y T tienen los significados anteriormente descritos. X representa un grupo saliente cualquiera y Alk un resto alquilo como, por ejemplo, metilo o etilo.

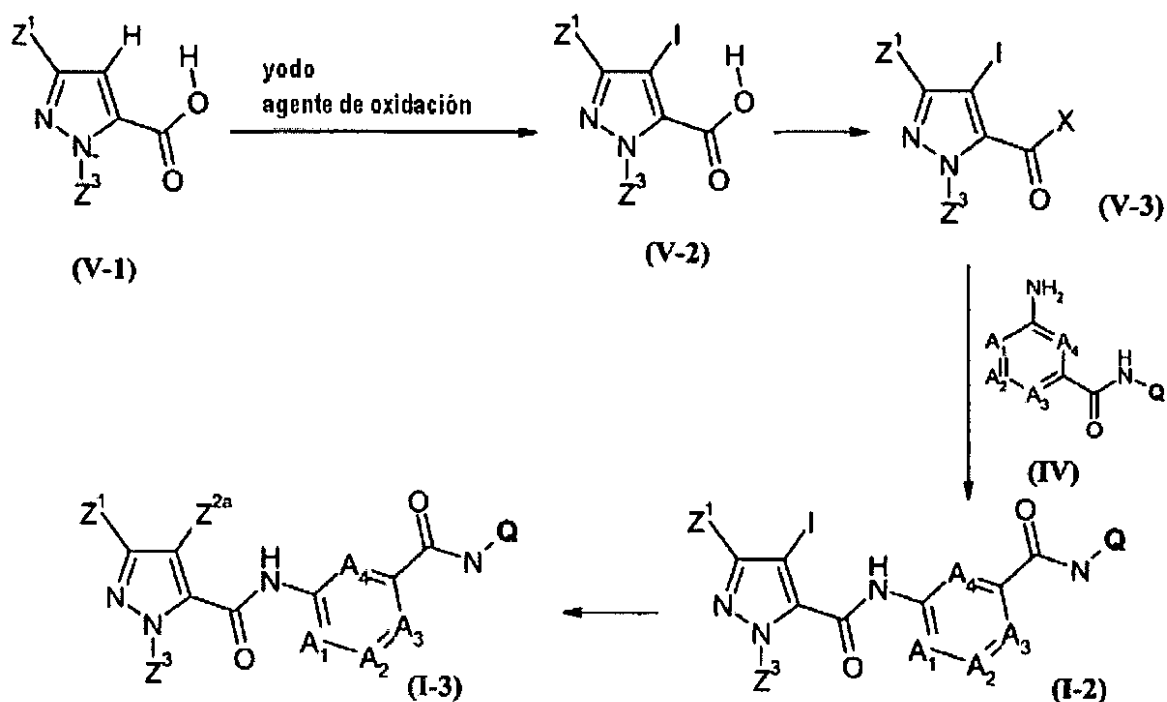
Los compuestos de tipo (I-1) según la invención pueden sintetizarse mediante la reacción de una amina de estructura general (III) con derivados de ácido carboxílico activados de estructura general (VII). A este respecto, son válidas las mismas condiciones para la elección de disolvente, condiciones de reacción, duración de reacción y reactivos que en la reacción descrita en el procedimiento de síntesis A de (IV) y (V) a (I-1).

10

La síntesis de derivados de ácido carboxílico activados de estructura general (VIII) puede realizarse mediante una síntesis de dos etapas a partir de los correspondientes ésteres de ácido carboxílico de estructura general (VII). En la primera etapa, se protege la función ácido carboxílico protegida en forma de un éster (O-Alk) del compuesto (VII) dependiendo del
5 éster alquílico usado con un reactivo adaptado ["Greene's protective groups in organic synthesis", 4ª edición, P. G. M. Wuts, T. W. Greene, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, Nueva Jersey] y el grupo hidroxilo libre resultante de la función ácido de (VIII-I) se transfiere a un grupo saliente X. A este respecto, pueden usarse los mismos procedimientos que ya se han descrito en la síntesis de (V). Los compuestos de estructura general (VII) pueden sintetizarse
10 mediante la reacción de aminas de estructura general (VI) con derivados de ácido carboxílico activados de estructura general (V). A este respecto, son válidas las mismas condiciones para la elección del disolvente, las condiciones de reacción, la duración de reacción y los reactivos que en la síntesis de (I-1) descrita en el procedimiento de síntesis A.

Cuando se trata en los compuestos (I) según la invención de compuestos de estructuras
15 generales (I-2) y (I-3), la síntesis puede realizarse mediante el procedimiento de síntesis C (esquema de reacción 3).

Esquema de reacción 3



Los restos Z^1 , Z^3 y Q tienen los significados anteriormente descritos. Z^{2a} representa arilo o heteroarilo eventualmente sustituidos, alquenilo o alquinilo eventualmente sustituidos o perfluoroalquilo; X representa un grupo saliente cualquiera.

Los compuestos de estructura general (I-3) según la invención pueden sintetizarse a partir de compuestos de estructura general (I-2) según la invención. A este respecto, se sustituye el átomo de yodo de los compuestos de tipo (I-2) de forma mediada por metal, entre otros, por perfluoroalquilo [solicitud int. PCT 2005095351], arilo [Journal of Organic Chemistry 2007, 72(9), 3589-3591; Synthesis 1997, (5), 563-566; Heterocycles 2006, 68(11), 2247-2252] y alquenilo [solicitud int. PCT 2005060749; Organic Process Research & Development 2005, 9(5), 694-696; Chemical & Pharmaceutical Bulletin 2005, 53(2), 153-163; Journal of Organic Chemistry 1986, 51(26), 5286- 90].

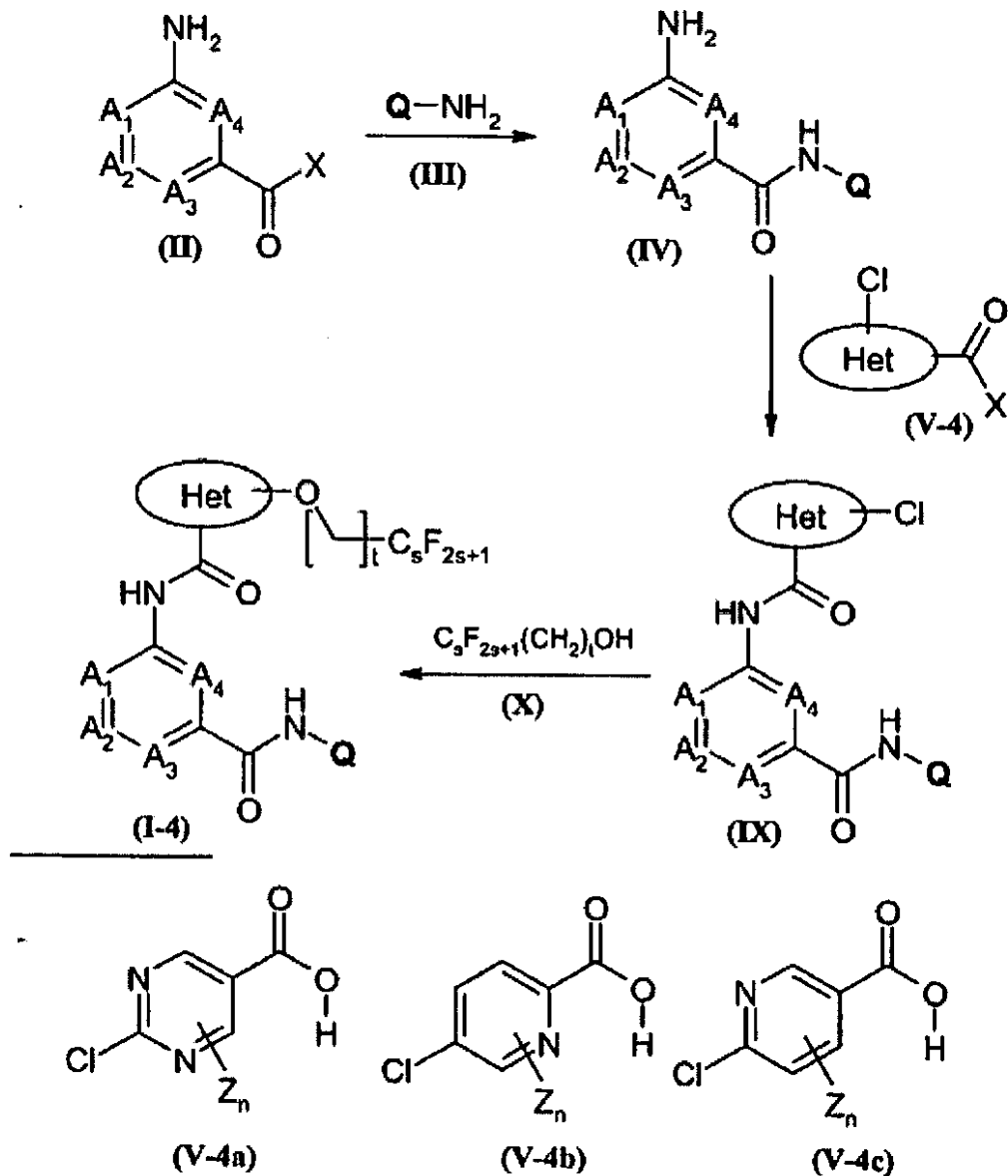
Los compuestos de estructura general (I-2) según la invención pueden sintetizarse mediante reacción de derivados de ácido carboxílico activados de estructura general (V-3) con

aminas de estructura general (IV). Las condiciones de reacción para esta reacción se han descrito ya en el procedimiento de síntesis A en la síntesis de (I-1).

Los compuestos de estructura general (V-3) pueden sintetizarse en un procedimiento de dos etapas a partir de ácidos pirazolcarboxílicos de tipo (V-1), que pueden prepararse según procedimientos conocidos en la bibliografía [Journal of Organic Chemistry 2008, 73(9), 3523-3529; Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2005, 15(22), 4898-4906; US2006069270]. A este respecto, se yodan en la primera etapa los compuestos de fórmula (V-1) en la posición 4 con yodo y un agente de oxidación como, por ejemplo, nitrato de cerio (IV) y amonio. La función hidroxilo de (V-2) se transfiere a continuación al grupo saliente X según procedimientos ya descritos en el procedimiento de síntesis A para la preparación de (V).

El esquema de reacción 4 muestra el procedimiento de síntesis general D para la síntesis de los compuestos (I-4) según la invención.

Esquema de reacción 4



Los compuestos de fórmula general (V-4) representan a este respecto ácidos carboxílicos *N*-heterocíclicos especiales, por ejemplo, puede tratarse a este respecto de ácidos carboxílicos del tipo (V-4a)-(V-4ac). En todos estos ácidos carboxílicos es común que el átomo de cloro esté activado hacia una sustitución nucleófila debido a su posición con los átomos de nitrógeno. Los restos A_1 - A_4 y Q tienen los significados anteriormente descritos. X representa un

grupo saliente cualquiera, "n", "t" y "s" representan independientemente entre sí 0-3, siendo la suma de "s" y "t" ≤ 4 .

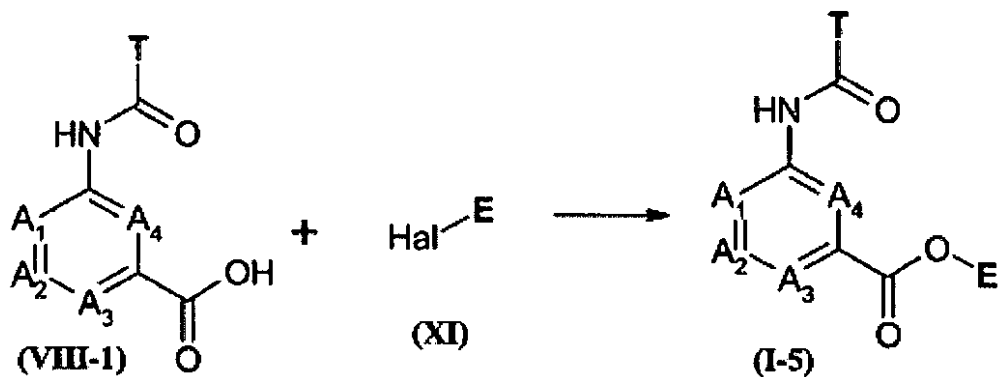
Los compuestos de estructura general (I-4) según la invención pueden sintetizarse mediante la reacción de alcoholes perfluorados de estructura general (X) con compuestos clorados de estructura general (IX). Esta reacción de sustitución puede llevarse a cabo según procedimientos conocidos en la bibliografía [*Pest Management Science* 2001; 57(9), 844-851; *Canadian Journal of Chemistry* 1985, 63(11), 3037-42].

Los compuestos de estructura general (IX) pueden sintetizarse mediante la reacción de aminas de estructura general (IV) con derivados de ácido carboxílico heterocíclicos activados de estructura general (V-4). Las condiciones de reacción para esta reacción se han descrito ya en el procedimiento de síntesis A en la síntesis de (I-1).

La preparación de aminas de estructura general (IV) se realiza según procedimientos descritos en el procedimiento de síntesis A mediante reacción de aminas de estructura general (III) con derivados de ácido carboxílico de estructura general (II).

El esquema de reacción 5 muestra el procedimiento de síntesis general E para la síntesis de compuestos de estructura general (I-5) según la invención.

Esquema de reacción 5



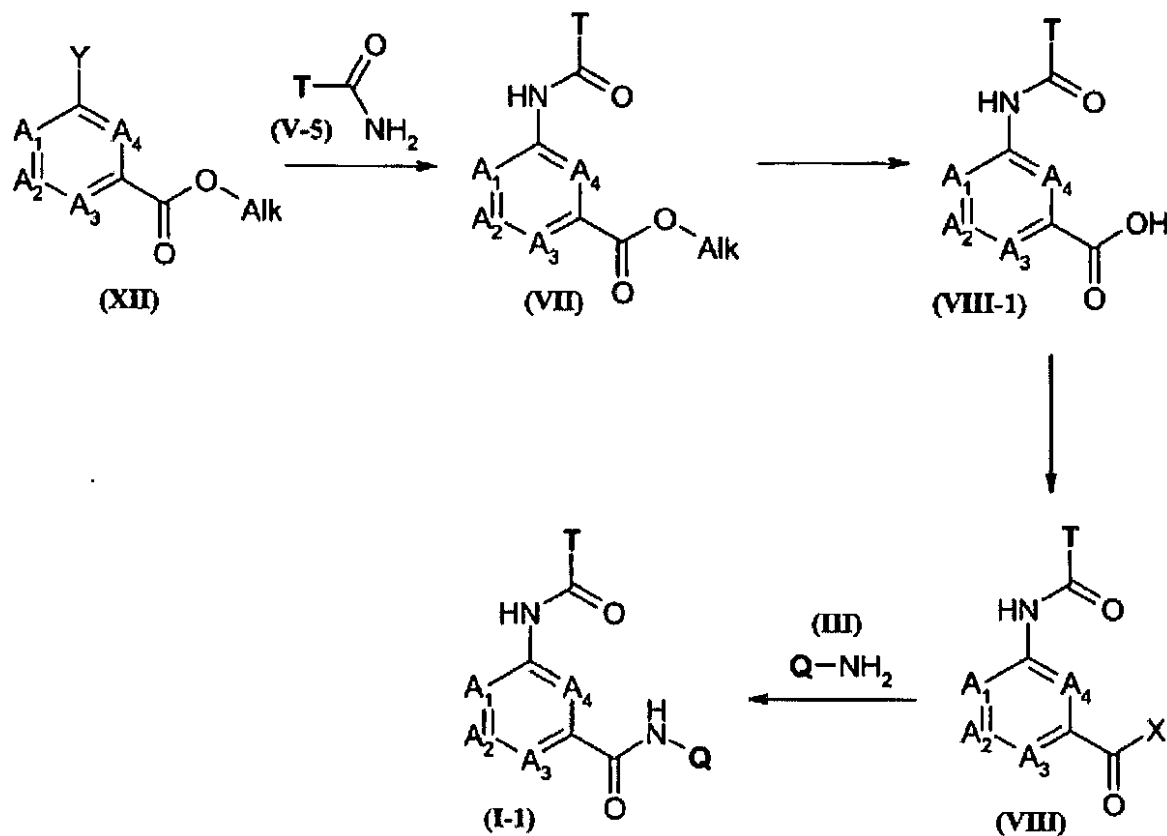
Los restos A₁-A₄ y T tienen los significados anteriormente descritos. En E, se trata de restos alquilo primarios y secundarios eventualmente sustituidos. Hal representa un átomo de

halógeno, preferiblemente cloro o bromo.

Los compuestos de estructura general (I-5) según la invención pueden realizarse mediante una reacción de sustitución entre ácidos carboxílicos de estructura general (VIII-I) y compuestos halogenados de estructura general (XI). La reacción puede llevarse a cabo análogamente a instrucciones conocidas en la bibliografía [*Tetrahedron Letters* 2007, 48 (39), 6974-6976; *International Journal of Pharmaceutics* 1987, 39 (1), 75-85].

El esquema de reacción 6 muestra el procedimiento de síntesis general F para la síntesis de compuestos de estructura general (I-6) según la invención.

Esquema de reacción 6



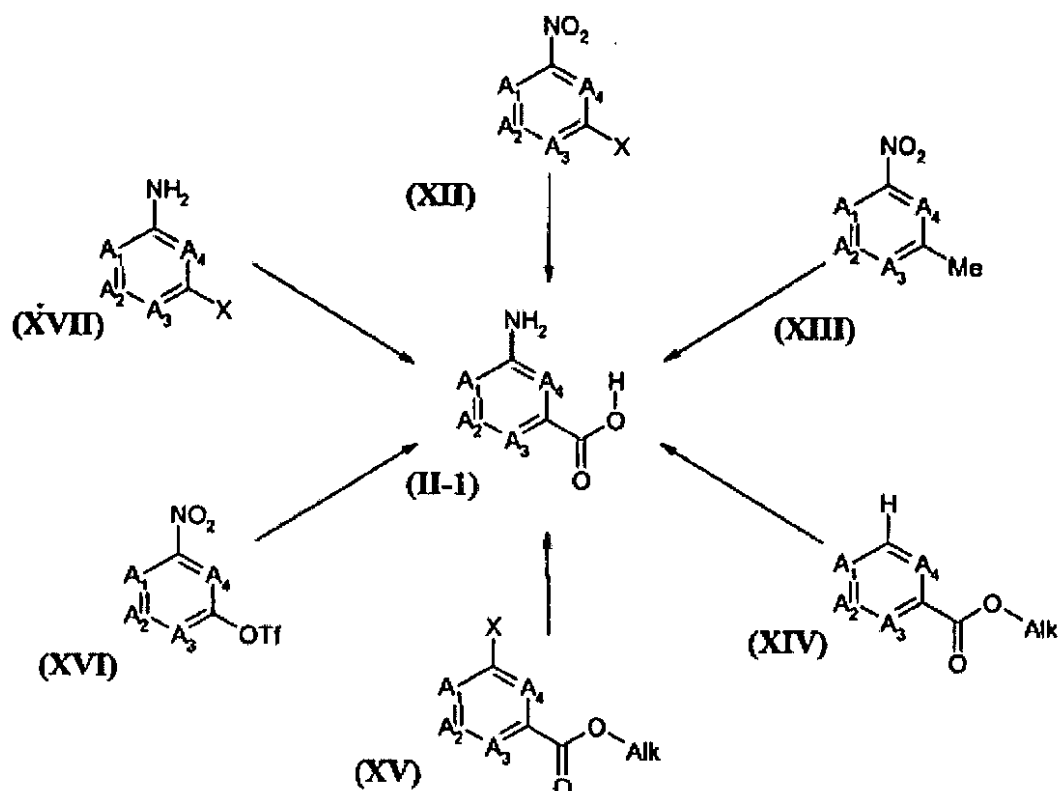
10

Los restos A₁-A₄, Q y T tienen los significados anteriormente descritos. Y representa bromo, yodo o triflato. X representa un grupo saliente cualquiera y Alk un resto alquilo como, por ejemplo, metilo o etilo.

Los compuestos de tipo (I-1) según la invención pueden sintetizarse a partir de compuestos de estructura general (VII) según el procedimiento descrito en el procedimiento de síntesis B. Los compuestos de estructura general (VII) pueden sintetizarse, entre otros, mediante acoplamiento mediado por metal de compuestos de estructura general (XII) con amidas de ácido carboxílico de estructura general (V-5). La reacción puede llevarse a cabo análogamente a instrucciones conocidas en la bibliografía [Chemistry - A European Journal 2008, 14(12), 3527-3529; Organic Letters 2007, 9(23), 4749-4751; Journal of the American Chemical Society 2002, 124(21), 6043-6048; Bioorganic & Medicinal Chemistry 2008, 16(6), 3091-3107].

Los derivados de ácido carboxílico activados de fórmula general (II) son accesibles a partir de ácidos aminocarboxílicos cíclicos de fórmula general (II-I) según procedimientos ya descritos en el procedimiento de síntesis A para la síntesis de (V). Las sustancias de fórmula general (II-I) son en general compuestos conocidos de la química orgánica que pueden obtenerse según procedimientos de síntesis establecidos. Las rutas de síntesis posibles de los ácidos aminocarboxílicos cíclicos de fórmula general (II-1) se reproducen en el esquema de reacción 7.

Esquema de reacción 7



Como reactantes para la síntesis de ácidos aminocarboxílicos de estructura general (II-I), pueden servir, por ejemplo, compuestos nitro o amino (hetero)aromáticos halogenados, como se representan por las fórmulas (XII) y (XVII). A este respecto, se sustituye el grupo saliente X por un grupo ciano y este se hidroliza a continuación en medio ácido o básico. El intercambio halógeno-ciano puede realizarse, por ejemplo, mediante una sustitución nucleófila en productos aromáticos con una especie de cianuro como, por ejemplo, cianuro de sodio [documento US 4766219] o también mediante una reacción mediada por cobre [*Journal of Antibiotics* 1994, 47(12), 1456-65].

En caso de compuestos nitro (XVII), puede realizarse a continuación una reducción de la función nitro a una función amino. Los procedimientos adecuados para dichas reducciones son hidrogenaciones y reacciones mediadas por metal como, por ejemplo, cloruro de estaño (II), hierro en polvo, cinc en polvo y compuestos similares a estos.

Las hidrogenaciones pueden realizarse en un disolvente adecuado en presencia de un catalizador en atmósfera de hidrógeno (presión normal o presión alta). Como catalizadores, pueden usarse catalizadores de paladio como, por ejemplo, paladio sobre carbón, catalizadores de níquel como níquel Raney, catalizadores de cobalto, catalizadores de rutenio, catalizadores de rodio, catalizadores de platino y compuestos similares a estos. Son disolventes adecuados agua, alcoholes como metanol y etanol, hidrocarburos aromáticos como benceno y tolueno, éteres de cadena abierta o cíclicos como dietiléter, dioxano y tetrahidrofurano, así como ésteres como acetato de etilo. Las reducciones pueden llevarse a cabo en un intervalo de presión de 100 a 10000 kPa, pudiendo variar la temperatura entre -20°C y el punto de ebullición del disolvente usado. Según las condiciones de reacción, los tiempos de reacción se encuentran entre pocos minutos y 96 horas.

Las reducciones mediadas por metal como, por ejemplo, con cloruro de estaño (II), pueden llevarse a cabo según un procedimiento descrito en Organic Syntheses Coll. Vol. (III), 453.

Además, los ácidos aminocarboxílicos (hetero)aromáticos de estructura general (II-1) pueden sintetizarse también a partir de los correspondientes precursores de metilo de tipo (XIII) mediante oxidación. Para dicha oxidación, son agentes de oxidación adecuados, por ejemplo, permanganato de potasio, dicromato de sodio, trióxido de cromo y compuestos similares a estos [Tetrahedron Letters 1995, 36(25), 4369-72; Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2007, 17(4), 1043-1046]. Pueden usarse igualmente para dichas oxidaciones también procedimientos enzimáticos [solicitud int. PCT 9502061]. La reducción posterior necesaria de la función nitro puede llevarse a cabo análogamente al procedimiento anteriormente descrito.

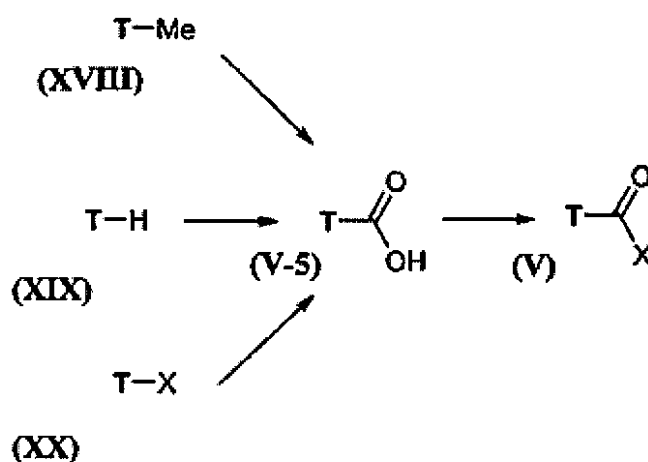
Es otro procedimiento para la síntesis de ácidos aminocarboxílicos (hetero)aromáticos de estructura general (II-1) la nitración de precursores de ácido carboxílico representados por las fórmulas (XIV) o (XV) y la reducción posterior de la función nitro. Las nitraciones pueden

llevarse a cabo según procedimientos conocidos en la bibliografía [Justus Liebigs Annalen der Chemie 1958, 611, 194-205; "Organikum", Wiley-VCH, 22ª edición, 358 y siguientes]. La reducción necesaria posterior de la función nitro puede llevarse a cabo análogamente al procedimiento descrito anteriormente.

- 5 Además, pueden prepararse ácidos aminocarboxílicos (hetero)aromáticos de estructura general (II-1) a partir de los correspondientes triflatos de (hetero)arilo de tipo (XVI) con ayuda de un procedimiento catalizado por paladio [Synthesis 2006, (4), 594-596].

Las posibles síntesis de derivados de ácido carboxílico heterocíclico de fórmula general (V) se reproducen en el esquema de reacción 8.

10 Esquema de reacción 8



- Los ácidos carboxílicos heterocíclicos de estructura general (V-5) pueden sintetizarse entre otros a partir de derivados de metilo de fórmula general (XVIII) mediante oxidación de la función metilo. A este respecto, pueden emplearse los procedimientos ya citados en la oxidación de grupos metilo de los compuestos de estructura general (XIII).
- 15

Los ácidos carboxílicos heterocíclicos de estructura general (V-5) pueden sintetizarse a partir de precursores de estructura general (XIX) mediante desprotonación con una base adecuada y mediante captación del correspondiente carbanión con dióxido de carbono [Journal

of Medicinal Chemistry 2008, 51(4), 937-947; Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2007, 17(22), 6274- 6279]. Son adecuadas como bases, por ejemplo, diisopropilamido de litio, n-butil-litio, sec-butil-litio y compuestos similares a estos.

Para el procedimiento anteriormente descrito para la síntesis de ácidos carboxílicos heterocíclicos de estructura general (V-5), son adecuados igualmente los correspondientes heterociclos halogenados (XX). A este respecto, no se genera no obstante el carbanión mediante desprotonación, sino mediante una reacción de metalación [Angewandte Chemie, International Edition 2008, 47(2), 311-315]. Para estas reacciones de metalación, son adecuados, por ejemplo, n-butil-litio, *tert*-butil-litio y cloruro de isopropilmagnesio.

Los ácidos carboxílicos heterocíclicos de estructura general (V-5) pueden transformarse igualmente a partir de precursores halogenados de estructura general (XX) con la ayuda de reacciones catalizadas por paladio conocidas en la bibliografía en los correspondientes ésteres de ácido carboxílico heterocíclicos [Russian Journal of Applied Chemistry 2007, 80(4), 571-575].

Los ácidos carboxílicos heterocíclicos de estructura general (V-5) pueden sintetizarse además a partir de compuestos halogenados de estructura general (XX) mediante una reacción de sustitución de halógenos por cianuros y posterior hidrólisis de la función nitrilo con ácidos o bases fuertes [documento WO 2005079801].

Los derivados de ácidos carboxílicos heterocíclicos activados como, por ejemplo, halogenuros de ácido carboxílico como se representan por la estructura general (V), pueden prepararse mediante reacción de un ácido carboxílico cíclico representado por la fórmula (V-5) con reactivos de halogenación como cloruro de tionilo, bromuro de tionilo, cloruro de fosforilo, cloruro de oxalilo, tricloruro de fósforo, etc. ["Organikum", Wiley-VCH, 22ª edición, 496 y siguientes].

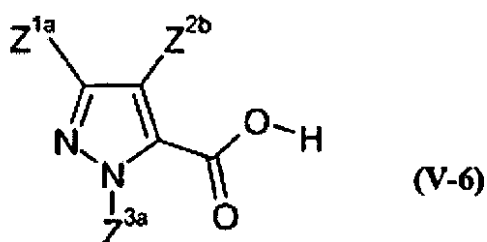
Los derivados de ácidos carboxílicos activados de estructura general (II) pueden

sintetizarse según procedimientos conocidos en la bibliografía a partir de ácidos carboxílicos de fórmula (II-I) ["Organikum", Wiley-VCH, 22ª edición, 496 y siguientes; Chem. Ber. 1970, 788; J. Am. Chem. Soc. 1967, 5012]. Los compuesto de fórmula (II-1) son comercialmente obtenibles o pueden prepararse según procedimientos conocidos en la bibliografía [Synthesis 2006, (4), 594-596; Tetrahedron Letters 1995, 36(25), 4369-72; Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2007, 17(4), 1043-1046; solicitud int. PCT 9502061, Journal of Organic Chemistry 1954, 19, 357-64; WO 2001083459].

Los compuestos de estructura general (III) son comerciales y/o pueden prepararse según procedimientos conocidos en la bibliografía [Houben-Weyl (1992), Vol. E, 16d, 646 y siguientes; Tetrahedron Letters, 33(24), 3487-90; 1992].

Los compuestos de estructura general (V) son comerciales en general y/o pueden sintetizarse según procedimientos conocidos en la bibliografía [Journal of Medicinal Chemistry 2008, 51(4), 937- 947; Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2007, 17(22), 6274-6279; Russian Journal of Applied Chemistry 2007, 80(4), 571-575; WO 2005079801; Journal of Organic Chemistry 2008, 73(9), 3523-3529; Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2005, 15(22), 4898-4906; US2006069270]

Los ácidos pirazolocarboxílicos de fórmula (V-6) son nuevos e igualmente objeto de la invención.



en la que, independientemente entre sí

Z^{1a} representa 1,2,2,2-tetrafluoroetilo, 1-cloro-1,2,2,2-tetrafluoretilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-cloro-2,2-difluoroetilo, pentafluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, pentafluoroterc-butilo,

heptafluoro-n-propilo, heptafluoroisopropilo, nonafluoro-n-butilo, trifluorometoxi-1,1,2,2-tetrafluoroetoxidifluorometilo, trifluorometoxilo, difluorometoxilo, clorodifluorometilo, diclorofluorometilo, difluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2-difluoro-1-metilciclopropilo,

Z^{2b} representa flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, nitro, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoro-n-propilo, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, etinilo, 1-propinilo, 1-butinilo, 4-fluorofenilo y

Z^{3a} representa metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, 1-fluoro-1-metiletilo, 1-fluoroetilo, 2-(etoxi)etilo, 2-(metoxi)etilo, ciclobutilo, ciclopentilo.

Se excluyen de los compuestos de fórmula (V-6) según la invención los compuestos con

las combinaciones

1.) Z^{1a} = 1,1-difluoroetilo; Z^{2b} = cloro; Z^{3a} = metilo o

2.) Z^{1a} = pentafluoroetilo; Z^{2b} = cloro; Z^{3a} = metilo.

Los compuestos de estructura general (VI) pueden sintetizarse según procedimientos conocidos en la bibliografía a partir de los compuestos de estructura general (II) [Journal of the American Chemical Society 2001, 123(34), 8177-8188; Inorganica Chimica Acta 2006, 359(6), 1912-1922].

Los compuestos de estructuras generales (X) a (XX) son comerciales y/o conocidos a partir de la bibliografía especializada pertinente.

Son conocidos agentes de oxidación para la oxidación de grupos alcohólicos (véanse, por ejemplo, reactivos de oxidación en "Organic Synthesis by Oxidation with Metal Compounds", Mijs, de Jonge, Plenum Verlag, Nueva York, 1986; "Manganese Compounds as Oxidizing Agents in Organic Chemistry", Arndt, Open Court Publishing Company, La Salle, IL, 1981; "The Oxidation of Organic Compounds by Permanganate Ion and Hexavalent Chromium", Lee, Open Court Publishing Company, La Salle, IL, 1980). Una oxidación puede llevarse a cabo, por ejemplo, en presencia de permanganatos (por ejemplo, permanganato de potasio),

óxidos metálicos (por ejemplo, dióxido de manganeso, óxidos de cromo que se usan como reactivo de Collins, por ejemplo, el óxido de dipiridincromo (VI) (véase J. C. Collins *et al.*, Tetrahedron Lett. 30, 3363-3366, 1968)). Igualmente, en presencia de clorocromato de piridinio (por ejemplo, reactivo de Corey) (véanse también R. O. Hutchins *et al.*, Tetrahedron Lett. 48, 4167-4170, 1977; D. Landini *et al.* Synthesis 134-136, 1979) o tetróxido de rutenio (véanse S. - I. Murahashi, N. Komiya "Ruthenium-catalyzed Oxidation of Alkenes, Alcohols, Amines, Amides, β -Lactams, Phenols and Hydrocarbons", en: "Modern Oxidation Methods", Baekvall, Jan-Erling (Eds.), Wiley-VCH-Verlag GmbH & Co. KGaA, 2004). Son igualmente adecuadas reacciones de oxidación inducidas por ultrasonidos, así como el uso de permanganato de potasio (véase J. Yamawaki *et al.*, Chem. Lett. 3, 379-380, 1983).

Para el desbloqueo/escisión del grupo protector SG, pueden usarse todos los coadyuvantes de reacción ácidos o básicos adecuados conocidos según el modo de procesamiento descrito en la bibliografía. Con el uso de grupos protectores para grupos amino de tipo carbamato, se usan preferiblemente coadyuvantes de reacción ácidos. Con el uso del grupo protector *terc*-butilcarbamato (grupo BOC), se usan por ejemplo mezclas de ácidos minerales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico o ácidos orgánicos como ácido benzoico, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico o ácido toluenosulfónico y un diluyente adecuado como agua y/o un disolvente orgánico como tetrahidrofurano, dioxano, diclorometano, cloroformo, acetato de etilo, etanol o metanol. Se prefieren mezclas de ácido clorhídrico o ácido acético con agua y/o un disolvente orgánico como acetato de etilo.

Es conocido que algunas reacciones y procedimientos de preparación son especialmente bien practicables en presencia de diluyentes o disolventes y coadyuvantes de reacción básicos o ácidos. Las mezclas de diluyentes o disolventes se pueden usar igualmente. Los diluyentes o disolventes se usan ventajosamente en una cantidad tal que la mezcla de

reacción sea bien agitable durante todo el procedimiento.

Como diluyente o disolvente para la práctica del procedimiento según la invención, se tienen en cuenta básicamente todos los disolventes orgánicos inertes en las condiciones de reacción específicas. Se citan como ejemplos: hidrocarburos halogenados (por ejemplo, 5 hidrocarburos clorados como tetraetileno, tetracloroetano, dicloropropano, cloruro de metileno, diclorobutano, cloroformo, tetracloruro de carbono, tricloroetano, tricloroetileno, pentacloroetano, difluorobenceno, 1,2-dicloroetano, clorobenceno, bromobenceno, diclorobenceno, clorotolueno, triclorobenceno), alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol, butanol), éteres (por ejemplo, etilpropiléter, metil-*terc*-butiléter, *n*-butiléter, anisol, 10 fenetol, ciclohexilmetiléter, dimetiléter, dietiléter, dipropiléter, diisopropiléter, di-*n*-butiléter, diisobutiléter, diisoamiléter, etilenglicoldimetiléter, tetrahidrofurano, dioxano, diclorodietiléter y poliéter de óxido de etileno y/u óxido de propileno), aminas (por ejemplo, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, *N*-metilmorfolina, piridina y tetrametilendiamina), hidrocarburos nitrogenados (por ejemplo, nitrometano, nitroetano, nitropropano, nitrobenceno, 15 cloronitrobenceno, *o*-nitrotolueno; nitrilos como acetonitrilo, propionitrilo, butironitrilo, isobutironitrilo, benzonitrilo, *m*-clorobenzonitrilo), dióxido de tetrahidrotiofeno, dimetilsulfóxido, tetrametilsulfóxido, dipropilsulfóxido, bencilmetilsulfóxido, diisobutilsulfóxido, dibutilsulfóxido, diisoamilsulfóxido, sulfonas (por ejemplo, dimetilsulfona, dietilsulfona, dipropilsulfona, dibutilsulfona, difenilsulfona, dihexilsulfona, metiletilsulfona, etilpropilsulfona, etilisobutilsulfona y 20 pentametilsulfona), hidrocarburos alifáticos, cicloalifáticos o aromáticos (por ejemplo, pentano, hexano, heptano, octano, nonano e hidrocarburos técnicos), además la denominada "gasolina blanca" con componentes con puntos de ebullición en el intervalo de, por ejemplo, 40 a 250°C, cimol, fracciones de petróleo dentro del intervalo de ebullición de 70 a 190°C, ciclohexano, metilciclohexano, éter de petróleo, ligroína, octano, benceno, tolueno, 25 clorobenceno, bromobenceno, nitrobenceno, xileno, ésteres (por ejemplo, acetato de metilo,

etilo, butilo, isobutilo, carbonato de dimetilo, dibutilo y etileno); amidas (por ejemplo triamida del ácido hexametenfosfórico, formamida, *N*-metilformamida, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dipropilformamida, *N,N*-dibutilformamida, *N*-metilpirrolidina, *N*-metilcaprolactama, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1*H*)-pirimidina, octilpirrolidona, octilcaprolactama, 1,3-dimetil-2-imidazolindiona, *N*-formilpiperidina, *N,N'*-1,4-diformilpiperazina) y cetonas (por ejemplo, acetona, acetofenona, metiletilcetona y metilbutilcetona).

Pueden usarse como coadyuvantes de reacción básicos para la práctica del procedimiento según la invención todos los aglutinantes de ácidos adecuados. Han de citarse como ejemplos: compuestos de metales alcalinotérreos o alcalinos (por ejemplo, hidróxidos, óxidos y carbonatos de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y bario), bases de amidina o bases de guanidina (por ejemplo, 7-metil-1,5,7-triazabicyclo(4.4.0)dec-5-eno (MTBD); diazabicyclo(4.3.0)noneno (DBN), diazabicyclo(2.2.2)octano (DABCO), 1,8-diazabicyclo(5.4.0)undeceno (DBU), ciclohexiltetrabutilguanidina (CyTBG), ciclohexiltetrametilguanidina (CyTMG), *N,N,N,N*-tetrametil-1,8-naftalindiamina, pentametilpiperidina) y aminas, particularmente aminas terciarias (por ejemplo, trietilamina, trimetilamina, tribencilamina, triisopropilamina, tributilamina, triciclohexilamina, triamilamina, trihexilamina, *N,N*-dimetilanilina, *N,N*-dimetiltoluidina, *N,N*-dimetil-*p*-aminopiridina, *N*-metilpirrolidina, *N*-metilpiperidina, *N*-metilimidazol, *N*-metilpirazol, *N*-metilmorfolina, *N*-metilhexametilendiamina, piridina, 4-pirrolidinopiridina, 4-dimetilaminopiridina, quinolina, α -picolina, β -picolina, isoquinolina, pirimidina, acridina, *N,N,N',N'*-tetrametilendiamina, *N,N,N',N'*-tetraetilendiamina, quinoxalina, *N*-propildiisopropilamina, *N*-etildiisopropilamina, *N,N'*-dimetilciclohexilamina, 2,6-lutidina, 2,4-lutidina o trietildiamina).

Como coadyuvantes de reacción ácidos para la práctica del procedimiento según la invención pueden usarse todos los ácidos minerales (por ejemplo, ácidos halohídricos como ácido fluorhídrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido yodhídrico, así como ácido

sulfúrico, ácido fosfórico, ácido fosforoso o ácido nítrico), ácidos de Lewis (por ejemplo, cloruro de aluminio (III), trifluoruro de boro o su eterato, cloruro de titanio (V), cloruro de estaño (V) y ácidos orgánicos (por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido malónico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido fumárico, ácido adípico, ácido esteárico, ácido tartárico, ácido oleico, ácido metanosulfónico, ácido benzoico, ácido bencenosulfónico o ácido para-toluenosulfónico.

En caso de que en los esquemas de reacción se proporcionen grupos protectores, pueden usarse todos los grupos protectores conocidos en general. Particularmente aquellos que se describen por Greene T. W., Wuts P. G. W. en "Protective Groups in Organic Synthesis"; John Wiley & Sons, Inc. 1999, "Protection for the hydroxyl group including 1,2- and 1,3-diols".

Además, son adecuados también grupos protectores

del tipo de metiléter sustituido (por ejemplo metoximetiléter (MOM), metiltiometiléter (MTM), (fenildimetilsilil)metoximetiléter (SNOM-OR), benciloximetiléter (BOM-OR), para-metoxibenciloximetiléter (PMBM-OR), para-nitrobenciloximetiléter, orto-nitrobenciloximetiléter (NBOM-OR), (4-metoxifenoxi)metiléter (p-AOM-OR), guayacolmetiléter (GUM-OR), terc-butoximetiléter, 4-pentiloximetiléter (POM-OR), sililoximetiléter, 2-metoxietoximetiléter (MEM-OR), 2,2,2-tricloroetoximetiléter, bis-(2-cloroetoxi)metiléter, 2-(trimetilsilil)etoximetiléter (SEM-OR), metoximetiléter (MM-OR));

del tipo de etiléter sustituido (por ejemplo, 1-etoxietiléter (EE-OR), 1-(2-cloroetoxi)etiléter (CEE-OR), 1-[2-(trimetilsilil)etoxi]etiléter (SEE-OR), 1-metil-1-metoxietiléter (MIP-OR), 1-metil-1-benciloxietiléter (MBE-OR), 1-metil-1-benciloxi-2-fluoroetiléter (MIP-OR), 1-metil-1-fenoxietiléter, 2,2,2-tricloroetiléter, 1,1-dianisil-2,2,2-tricloroetiléter (DATE-OR), 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-fenilisopropiléter (HIP-OR), 2-trimetilsililetiléter, 2-(benciltio)etiléter, 2-(fenilselenil)etiléter), de un éter (por ejemplo, tetrahidropiraniléter (THP-OR), 3-

bromotetrahidropiraniléter (3-BrTHP-OR), tetrahidrotiopiraniléter, 1-metoxiciclohexiléter, 2- y 4-picoliléter, 3-metil-2-picolil-*N*-oxidoéter, 2-quinolinilmetiléter (Qm-OR), 1-pirenilmetiléter, dipenilmetiléter (DPM-OR), para,para'-dinitrobenzhidriléter (DNB-OR), 5-dibenzosuberiléter, trifenilmetiléter (Tr-OR), α -naftildifenilmetiléter, para-metoxifenildifenilmetiléter (MMTrOR),
 5 di(para-metoxifenil)fenilmetiléter (DMTr-OR), tri(para-metoxifenil)fenilmetiléter (TMTr-OR), 4-(4'-bromofenaciloxi)fenildifenilmetiléter, 4,4',4''-tris-(4,5-dicloroftalimidofenil)metiléter (CPTTr-OR), 4,4',4''-tris(benzoiloxifenil)metiléter (TBTr-OR), 4,4'-dimetoxi-3''-[*N*-(imidazolilmetil)]tritoléter (IDTr-OR), 4,4'-dimetoxi-3''-[*N*-(imidazoliletil)carbamoil]tritoléter (IETr-OR), 1,1-bis-(4-metoxifenil)-1'-pirenildifenilmetiléter (Bmpm-OR), 9-antriléter, 9-(9-fenil)xanteniléter (Pixyl-OR), 9-(9-fenil-10-oxo)antriléter (tritilonéter), 4-metoxitetrahidropiraniléter (MTHP-OR), 4-metoxitetrahidrotiopiraniléter, 4-metoxitetrahidrotiopiranil-*S,S*-dióxido, 1-[(2-cloro-4-metil)fenil]-4-metoxipiperidin-4-iléter (CTMP-OR), 1-(2-fluorofenil)-4-metoxipiperidin-4-iléter (Fpmp-OR), 1,4-dioxan-2-iléter, tetrahidrofuraniléter, tetrahidrotiofuraniléter, 2,3,3a,4,5,6,7,7a-octahidro-7,8,8-trimetil-4,7-metanobenzofuran-2-iléter (MBF-OR), *terc*-butiléter, aliléter, propargiléter, para-
 15 clorofeniléter, para-metoxifeniléter, para-nitrofeniléter, para-2,4-dinitrofeniléter (DNP-OR), 2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluorometil)feniléter, benciléter (Bn-OR));

del tipo de benciléter sustituido (por ejemplo, para-metoxibenciléter (MPM-OR), 3,4-dimetoxibenciléter (DMPM-OR), orto-nitrobenciléter, para-nitrobenciléter, para-halobenciléter, 2,6-diclorobenciléter, para-aminoacilbenciléter (PAB-OR), para-azidobenciléter (Azb-OR), 4-
 20 azido-3-clorobenciléter, 2-trifluorometilbenciléter, para-(metilsulfinil)benciléter (Msib-OR));

del tipo de sililéter (por ejemplo, trimetilsililéter (TMS-OR), trietilsililéter (TES-OR), triisopropilsililéter (TIPS-OR), dimetilisopropilsililéter (IPDMS-OR), dietilisopropilsililéter (DEIPS-OR), dimetilhexilsililéter (TDS-OR), *terc*-butildimetilsililéter (TBDMS-OR), *terc*-butildifenilsililéter (TBDPS-OR), tribencilsililéter, tri-para-xililsililéter, trifenilsililéter (TPS-OR), difenilmetilsililéter
 25 (DPMS-OR), di-*terc*-butilmetilsililéter (DTBMS-OR), tris(trimetilsilil)sililéter (sisiléter), di-*terc*-

butilmetilsililéter (DTBMS-OR), tris(trimetilsilil)sililéter (sisiléter), (2-hidroxiestiril)dimetilsililéter (HSDMS-OR), (2-hidroxiestiril)diisopropilsililéter (HSDIS-OR), *terc*-butilmetoxifenilsililéter (TBMPS-OR), *terc*-butoxidifenilsililéter (DPTBOS-OR));

del tipo de éster (por ejemplo, éster formiato, éster benzoilformiato, éster acetato (Ac-OR), éster cloroacetato, éster dicloroacetato, éster tricloroacetato, éster trifluoroacetato, (TFA-OR), éster metoxiacetato, éster trifenilmetoxiacetato, éster fenoxiacetato, éster para-clorofenoxiacetato, éster fenilacetato, éster difenilacetato (DPA-OR), éster nicotinato, éster 3-fenilpropionato, éster 4-pentoato, éster 4-oxopentoato (levulinato) (Lev-OR), éster 4,4-(etilidentio)pentanoato (LevS-OR), éster 5-[3-bis-(4-metoxifenil)hidroximetoxifenoxi]levulinato, éster pivaloato (Pv-OR), éster 1-adamantanoato, éster crotonato, éster 4-metoxicrotonato, éster benzoato (Bz-OR), éster para-fenilbenzoato, éster 2,4,6-trimetilbenzoato (mesitoato), éster 4-(metiltiometoxi)butirato (MTMB-OR), éster 2-(metiltiometoximetil)benzoato (MTMT-OR),

del tipo de éster (por ejemplo, carbonato de metilo, carbonato de metoximetilo, carbonato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc-OR), carbonato de etilo, carbonato de 2,2,2-tricloroetilo (Troc-OR), carbonato de 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetilo (TCBOC-OR), carbonato de 2-(trimetilsilil)etilo (TMSEC-OR), carbonato de 2-(fenilsulfonil)etilo (Psec-OR), carbonato de 2-(trifenilfosfonio)etilo (Peoc-OR), carbonato de *terc*-butilo (Boc-OR), carbonato de isobutilo, carbonato de vinilo, carbonato de alilo (Alloc-OR), carbonato de para-nitrofenilo, carbonato de bencilo (Z-OR), carbonato de para-metoxibencilo, carbonato de 3,4-dimetoxibencilo, carbonato de orto-nitrobencilo, carbonato de para-nitrobencilo, carbonato de 2-dansiletilo (Dnseoc-OR), carbonato de 2-(4-nitrofenil)etilo (Npeoc-OR), carbonato de 2-(2,4-dinitrofenil)etilo (Dnpeoc)) y

del tipo de sulfato (por ejemplo, alilsulfonato (Als-OR), metanosulfonato (Ms-OR), bencenosulfonato, tosilato (Ts-OR), 2-[(4-nitrofenil)etil]sulfonato (Npes-OR)).

Son adecuados como catalizadores para la práctica de una hidrogenación catalítica en procedimientos según la invención todos los catalizadores de hidrogenación habituales como,

por ejemplo, catalizadores de platino (por ejemplo, placa de platino, esponja de platino, negro de platino, platino coloidal, óxido de platino, alambre de platino), catalizadores de paladio (por ejemplo, esponja de paladio, negro de paladio, óxido de paladio, paladio-carbono, paladio coloidal, paladio-sulfato de bario, paladio-carbonato de bario, hidróxido de paladio), catalizadores de níquel (por ejemplo, níquel reducido, óxido de níquel, níquel Raney), catalizadores de rutenio, catalizadores de cobalto (por ejemplo, cobalto reducido, cobalto Raney), catalizadores de cobre (por ejemplo, cobre reducido, cobre Raney, cobre Ullmann). Se prefieren usar catalizadores de metales nobles (por ejemplo, catalizadores de platino y paladio o rutenio), que se depositan eventualmente sobre un portador adecuado (por ejemplo, carbono o silicio), catalizadores de rodio (por ejemplo, cloruro de tris(trifenilfosfino)rodio (I) en presencia de trifenilfosfina). Además, pueden usarse "catalizadores de hidrogenación quirales" (por ejemplo, aquellos que contienen ligandos difosfino quirales como (2S,3S)-(-)-2,3-bis(difenilfosfino)butano [(S,S)-Chiraphos] o (R)-(+)-2,2'- o (S)-(-)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftalina [R(+)-BINAP o S(-)-BINAP]), con lo que la proporción de un isómero en la mezcla isomérica se eleva o la generación del otro isómero se reprime casi completamente.

La preparación de sales de los compuestos según la invención se realiza según procedimientos estándares. Son sales de adición de ácido representativas, por ejemplo, aquellas que se forman mediante reacción con ácidos inorgánicos como, por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico o ácidos carboxílicos orgánicos como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido succínico, ácido butírico, ácido láctico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido malónico, ácido canfórico, ácido oxálico, ácido ftálico, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido glutámico, ácido esteárico, ácido salicílico, ácido sórbico, ácido tartárico, ácido cinámico, ácido valérico, ácido pícrico, ácido benzoico u ácidos sulfónicos orgánicos como ácido metanosulfónico y ácido 4-toluenosulfónico.

Son también representativas sales de los compuestos según la invención que se forman

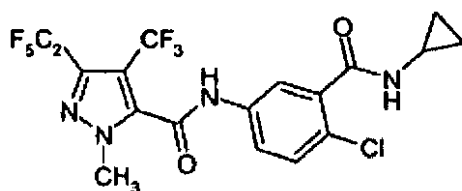
a partir de bases orgánicas como, por ejemplo, piridina o trietilamina, o aquellas que se forman a partir de bases inorgánicas como, por ejemplo, hidruros, hidróxidos o carbonatos de sodio, litio, calcio, magnesio o bario, cuando los compuestos de fórmula general (I) presentan uno de dichos elementos estructurales adecuados para esta formación de sal.

- 5 Son conocidos procedimientos de síntesis para la síntesis de *N*-óxidos y *terc*-aminas heterocíclicos. Pueden obtenerse con peroxiácidos (por ejemplo, ácido peracético y ácido meta-cloroperbenzoico (MCPBA), peróxido de hidrógeno), hidroperóxidos de alquilo (por ejemplo, hidroperóxido de *terc*-butilo), perborato de sodio y dioxiranos (por ejemplo, dimetildioxirano). Estos procedimientos se describen, por ejemplo, por T. L. Gilchrist, en
- 10 "Comprehensive Organic Synthesis", Vol. 7, pág. 748-750, 1992, S. V. Ley, (Ed.), Pergamon Press; M. Tisler, B. Stanovnik, en "Comprehensive Heterocyclic Chemistry", Vol. 3, pág. 18- 20, 1984, A. J. Boulton, A. McKillop, (Eds.), Pergamon Press; M. R. Glimmert, B. R. T. Keene en "Advances in Heterocyclic Chemistry", Vol. 43, pág. 149-163, 1988, A. R. Katritzky, (Ed.), Academic Press; M. Tisler, B. Stanovnik, en "Advances in Heterocyclic Chemistry", Vol. 9, pág.
- 15 285-291, 1968, A. R. Katritzky, A. J. Boulton (Eds.), Academic Press; G. W. H. Cheeseman, E. S. G. Werstiuk en "Advances in Heterocyclic Chemistry", Vol. 22, pág. 390-392, 1978, A. R. Katritzky, A. J. Boulton, (Eds.), Academic Press.

Parte experimental

Procedimiento de síntesis A

- 20 **Ejemplo (Ik-1)** Amida del ácido *N*-[4-cloro-3-(ciclopropilcarbamoil)fenil]-1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico



Se suspenden 560 mg (1,79 mmol) de ácido 1-metil-3-pentafluoroetil-4-

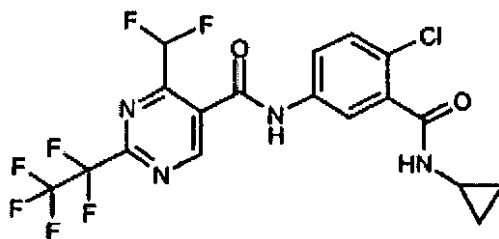
trifluorometilpirazol-5-carboxílico en 10 ml de diclorometano. Se enfría la suspensión a 0°C y a continuación se mezcla consecutivamente con 0,02 ml de *N,N*-dimetilformamida y 188 µl (2,15 mmol) de cloruro de oxalilo. Se agita la mezcla de reacción primero durante 0,5 h a 0°C y entonces durante 3 horas a temperatura ambiente. Se retira el disolvente a presión reducida en rotavapor. Se usa el cloruro del ácido 1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico generado sin procesamiento adicional para la siguiente etapa de síntesis.

Se disuelven 95,3 mg (0,45 mmol) de 5-amino-2-cloro-*N*-ciclopropilbenzamida, 3,7 mg (0,03 mmol) de *N,N*-dimetilpiridin-4-amina en 2,5 ml de acetato de etilo. Se enfría la solución con baño de hielo a 0°C y se mezcla con 158 µl (0,91 mmol) de *N*-etil-diisopropilamina. Se suspenden 100 mg (0,30 mmol) de cloruro del ácido 1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico en 2,5 ml de acetato de etilo y se añaden entonces a la solución de reacción enfriada. Se calienta a 50°C la mezcla de reacción durante 4 horas y a continuación se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. Se diluye la solución de reacción con 10,0 ml de acetato de etilo. Se lava la fase orgánica tres veces con ácido clorhídrico 1 M, dos veces con lejía de sosa 1 M y una vez con solución saturada de cloruro de sodio. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtra y se retira el disolvente en rotavapor a presión reducida. Se obtienen 151 mg de amida del ácido *N*-[4-cloro-3-(ciclopropilcarbamoil)fenil]-1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (97%) en forma de un sólido blanco.

RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-*d*₃): δ = 9,35 (s a, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 6,94 (s a, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,82 (m, 1H), 0,76 (m, 2H), 0,58 (m, 2H) ppm.

HPLC-EM^{a)}: logP = 3,34; masa (m/z) = 505 [M+H]⁺.

Ejemplo (Ib-27) *N*-[4-Cloro-3-(ciclopropilcarbamoil)fenil]-4-(difluorometil)-2-(pentafluoroetil)-pirimidin-5-carboxamida



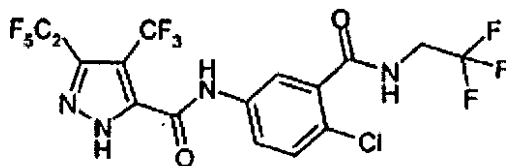
Se mezclan en 10 ml de diclorometano 467 mg de ácido 4-(difluorometil)-2-(pentafluoroetil)pirimidin-5-carboxílico con dos gotas de *N,N*-dimetilformamida y se enfría a 0°C. Después de la adición gota a gota de 167 µl de dicloruro del ácido oxálico, se agita la mezcla de reacción durante 3 horas a temperatura ambiente y a continuación se concentra. Se obtiene el producto bruto cloruro de 4-(difluorometil)-2-(pentafluoroetil)pirimidin-5-carbonilo.

Se disuelven en 2 ml de acetato de etilo 63 mg (0,3 mmol) de 5-amino-2-cloro-*N*-ciclopropilbenzamida y 3,1 mg (0,025 mmol) de *N,N*-dimetilpiridin-4-amina. Se enfría la solución con un baño de hielo a 0°C y se mezcla con 96,9 mg (750 µmol) de *N*-etil-diisopropilamina. Se disuelven o suspenden 77,6 mg (0,25 mmol) de cloruro de 4-(difluorometil)-2-(pentafluoroetil)pirimidin-5-carbonilo (se usa como producto bruto) en 2 ml de acetato de etilo absoluto y se añaden entonces a la solución de reacción enfriada. Se calienta la mezcla de reacción durante 4 horas a 50°C y a continuación se vuelve a agitar durante 16 horas a temperatura ambiente. Se diluye la solución de reacción con 8 ml de acetato de etilo. Se lava la fase orgánica dos veces con ácido clorhídrico 1 M, una vez con lejía de sosa 1 M y una vez con solución saturada de cloruro de sodio. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtra y se retira el disolvente en rotavapor a presión reducida. Se obtienen 112 mg de *N*-[4-cloro-3-(ciclopropilcarbamoyl)fenil]-4-(difluorometil)-2-(pentafluoroetil)pirimidin-5-carboxamida (92%) en forma de un sólido blanco.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-Cl₆): δ = 10,91 (s a, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,33 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,33 (t, 1H), 2,84 (m, 1H), 0,70 (m, 2H), 0,53 (m, 2H) ppm.

HPLC-EM^{a)}: logP = 2,92; masa (m/z) = 485 [M+H]⁺.

Ejemplo (Ik-124) *N*-{4-Cloro-3-[(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil]fenil}-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida



Se suspenden 250 mg (0,84 mmol) de ácido 3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico en 5,0 ml de diclorometano y se mezclan consecutivamente con una gota de *N,N*-dimetilformamida y 219 μ l (2,52 mmol) de cloruro de oxalilo. Se agita la mezcla de reacción durante 30 minutos a temperatura ambiente y durante 30 minutos a reflujo. Se retira el disolvente a presión reducida en rotavapor. Se usa el producto generado cloruro de 3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carbonilo sin procesamiento adicional para la siguiente etapa de síntesis.

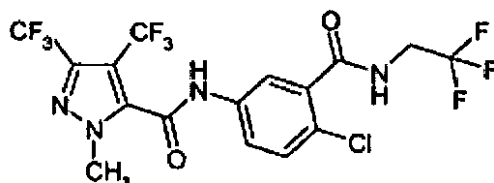
Se mezcla una suspensión de 212 mg (0,84 mmol) de 5-amino-2-cloro-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida y 168 mg (1,26 mmol) de cianuro de plata (I) en 5,0 ml de diclorometano con una solución de 265 mg (0,84 mmol) de cloruro de 3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carbonilo en 3,0 ml de diclorometano y se agita durante 16 h a temperatura ambiente. Se filtra la suspensión a continuación por gel de sílice y se eluye el producto con una mezcla de diclorometano y metanol (1:1). Se retiran los disolventes a presión reducida en rotavapor y se recoge el producto bruto obtenido con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica consecutivamente dos veces con ácido clorhídrico 1 M y una vez con solución sat. de cloruro de sodio. A continuación, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra en rotavapor a presión reducida. Se tritura entonces el producto bruto con una mezcla de diclorometano, metil-*tert*-butiléter y ciclohexano (1:1:1). El producto bruto obtenido a partir de las aguas madre se purifica a continuación mediante HPLC preparativa. De este modo, se obtuvieron 49 mg de *N*-{4-cloro-3-[(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil]fenil}-3-

(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida (11%) en forma de un sólido incoloro.

RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo d₃): δ= 9,09 (s a, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,23 (s a, 1H), 4,03-4,12 (m, 2H) ppm.

5 HPLC-EM^a): logP = 3,26; masa (m/z) = 533 [M+H]⁺.

Ejemplo (Ik-125) *N*-(4-Cloro-3-[(2,2,2-trifluoroetilcarbamoil]fenil)-1-metil-3,4-bis(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida



Se suspenden 50 mg (0,19 mmol) de ácido 1-metil-3,4-bis(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico en 5,0 ml de diclorometano y se mezclan consecutivamente con una gota de *N,N*-dimetilformamida y 50 µl (2,52 mmol) de cloruro de oxalilo. Se agita la mezcla de reacción durante 30 minutos a temperatura ambiente y durante 30 minutos a reflujo. Se retira el disolvente a presión reducida en rotavapor. Se usa el producto cloruro de 1-metil-3,4-bis(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carbonilo generado sin procesamiento adicional para la siguiente etapa de síntesis.

Se mezcla una suspensión de 53 mg (0,21 mmol) de 5-amino-2-cloro-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida y 38 mg (0,29 mmol) de cianuro de plata (I) en 5,0 ml de diclorometano con una solución de 53 mg (0,19 mmol) de cloruro de 3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carbonilo en 3,0 ml de diclorometano y se agita durante 16 h a temperatura ambiente.

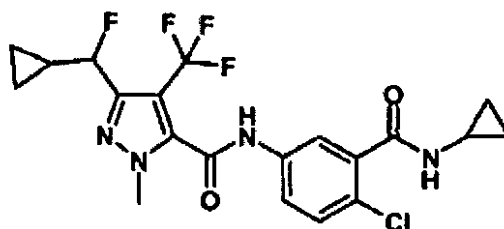
Se filtra a continuación la suspensión por gel de sílice y se eluye el producto con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (1:1). Se lava la fase orgánica consecutivamente tres veces con ácido clorhídrico 1 M, dos veces con lejía de sosa 1 M y una vez con solución sat. de cloruro de sodio. A continuación, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se

concentra en rotavapor a presión reducida. Se tritura entonces el producto bruto con ciclohexano, se decanta el ciclohexano y se seca el producto a vacío. De este modo, se obtuvieron 63 mg de *N*-{4-cloro-3-[(2,2,2-trifluoroetil)carbamoi]fenil}-1-metil-3,4-bis(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida (66%) en forma de un sólido beis.

5 RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo d₃): δ = 9,10 (s a, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,23 (s a, 1H), 4,02-4,14 (m, 2H), 3,98 (s, 3H) ppm.

HPLC-EM^a): logP = 3,25; masa (m/z) = 497 [M+H]⁺.

Ejemplo (Ik-233) *N*-[4-Cloro-3-(ciclopropilcarbamoi]fenil]-3-[ciclopropil(fluoro)metil]-1-metil-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida



10

15

Se añaden 515 mg (1,86 mmol) de cloruro de 4-(4,6-dimetioxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio a una solución de 410 mg (1,55 mmol) de ácido 3-[ciclopropil(hidroxi)metil]-1-metil-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico y 327 mg (1,55 mmol) de 5-amino-2-cloro-*N*-ciclopropilbenzamida en tetrahidrofurano (10 ml) y se agita durante 6 horas a temperatura ambiente. Se concentra la mezcla de reacción, se extrae con diclorometano y se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio. Después de concentrar a vacío, se lava el sólido con diclorometano y se obtienen 308 mg de *N*-[4-cloro-3-(ciclopropilcarbamoi]fenil]-3-[ciclopropil(hidroxi)metil]-1-metil-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida (44%).

20

RMN-¹H (400 MHz, (DMSO-d₆): δ= 11,10 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 5,12 (s a, 1H), 4,02 (d a, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,83 (m, 1H), 1,36 (m, 1H), 0,77 (m, 2H), 0,51 (m, 3H), 0,44 (m, 2H), 0,20 (m, 1H) ppm.

HPLC-EM^a): logP = 2,00; masa (m/z) 439 [M-H₂O+H]⁺.

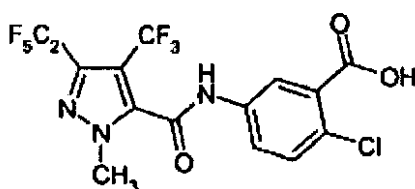
A partir de *N*-[4-cloro-3-(ciclopropilcarbamoil)fenil]-3-[ciclopropil(hidroxi)metil]-1-metil-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida, se prepara *N*-[4-cloro-3-(ciclopropilcarbamoil)fenil]-3-[ciclopropil(fluoro)metil]-1-metil-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida análogamente a la preparación de 3-(2-fluoropropan-2-il)-1-metil-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo.

5 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-Cl₆): δ = 11,10 (s, 1H), 8,34 (d a, 1H), 7,66-7,68 (m, 2H), 7,47 (d, 1H), 4,87 (dd, 1H), 2,80-2,86 (m, 1H), 1,60-1,65 (m, 1H), 0,67-0,76 (m, 5H), 0,51-0,55 (m, 2H), 0,34-0,39 (m, 1H) ppm.

HPLC-EM^a): logP = 2,76; masa (m/z) 439 [M-F+H]⁺.

Procedimiento de síntesis B

10 **Ejemplo (Ik-2)** Ácido 2-cloro-5-([1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il]carbonil)amino)benzoico



Se disuelven 6,74 g (36,3 mmol) de 5-amino-2-clorobenzoato de metilo, 0,22 g (1,8 mmol) de 4-*N,N*-dimetilaminopiridina y 9,49 ml (54,4 mmol) de *N*-etil-diisopropilamina en 50,0 ml de acetato de etilo y se enfrían a 0°C. Se añade a esta mezcla de reacción una solución de 6,0 g (18,1 mmol) de cloruro del ácido 1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico en 100 ml de acetato de etilo durante una hora. Después de terminada la adición, se agita la mezcla de reacción durante 16 horas a temperatura ambiente. Se diluye la mezcla de reacción con 250 ml de acetato de etilo y se lava la fase orgánica a continuación tres veces, cada vez con 100 ml de ácido clorhídrico 1 M, tres veces con lejía de sosa 1 M y una vez con solución saturada de cloruro de sodio. Se obtienen 8,0 g de una mezcla de 2-cloro-5-([1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il]carbonil)amino)benzoato de metilo y 5-(bis-([1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il]carbonil)amino)-2-clorobenzoato de

metilo en proporción 6:4.

2-Cloro-5-([1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]carbonil)amino)benzoato de metilo:

HPLC-EM^{a)}: logP = 4,05; masa (m/z) = 480 [M+H]⁺.

5 5-(Bis-[1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]carbonil)amino)-2-clorobenzoato de metilo:

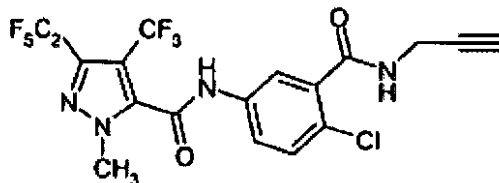
HPLC-EM^{a)}: logP = 5,85; masa (m/z) = 790 [M-H+H₂O]⁻.

Se suspenden 8,0 g de la mezcla de productos de la síntesis de 2-cloro-5-([1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]carbonil)amino)benzoato de metilo en 150 ml de metanol y se mezclan entonces con 15,6 ml de lejía de sosa 2 M. Se agita la mezcla de reacción durante 16 horas a temperatura ambiente y se añade entonces lentamente gota a gota a una mezcla de 150 ml de ácido clorhídrico 1 M y 250 ml de hielo. Después de terminada la adición, se vuelve a agitar durante una hora. Se separa por filtración el precipitado blanco formado y se lava con agua fría. Después de secar el sólido a vacío de bomba de aceite, se suspende éste en 50 ml de acetato de etilo caliente y a continuación se vuelve a precipitar mediante la adición lenta de 500 ml de ciclohexano. Se separa por filtración el precipitado y se seca. Se obtienen 4,55 g de ácido 2-cloro-5-([1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]carbonil)amino)benzoico (54%) en forma de un sólido blanco.

20 RMN-¹H (400 MHz, acetónitrilo-d₃): δ = 9,17 (s a, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 3,98 (s, 3H) ppm.

HPLC-EM^{a)}: logP = 3,22; masa (m/z) = 466 [M+H]⁺.

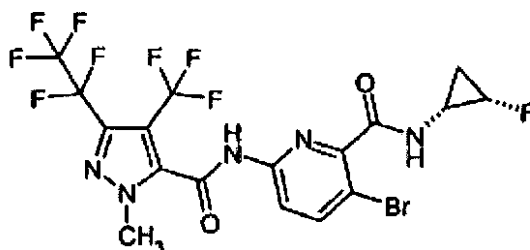
Ejemplo (Ik-3) N-[4-Cloro-3-(prop-2-in-1-ilcarbamoil)fenil]-1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida



Se suspenden 70 mg (0,15 mmol) de ácido 2-cloro-5-([1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]carbonil)amino)benzoico en 2,0 ml de diclorometano y a continuación se mezclan consecutivamente con 20,3 mg (0,15 mmol) de 1-hidroxibenzotriazol, 28,8 mg (0,20 mmol) de clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida y 52,3 μ l (0,30 mmol) de *N*-etildiisopropilamina. Se agita la mezcla de reacción durante 20 minutos a temperatura ambiente y se mezcla a continuación con 13,4 μ l (0,20 mmol) de propargilamina. Se agita después la mezcla de reacción durante una noche a temperatura ambiente y se concentra entonces en rotavapor a presión reducida. Se purifica el producto bruto a continuación mediante HPLC preparativa (C18, Saphir 110, 5 μ m, 20 x 125 mm; gradiente: 0-1,5 min 94% de agua, 5% de acetonitrilo, 1% de ácido fórmico, 1,5-6,0 min de gradiente lineal de 4% de agua, 95% de acetonitrilo, 1% de ácido fórmico, 6,0-14,0 min 4% de agua, 95% de acetonitrilo, 1% de ácido fórmico). Se obtienen 57 mg de *N*-[4-cloro-3-(prop-2-in-1-ilcarbamoil)fenil]-1-metil-3-(pentafluoroetil)-(4-trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (75%) en forma de un sólido blanco.

HPLC-EM^{b)}: logP = 3,11; masa (m/z) = 503 [M+H]⁺.

Ejemplo (Ik-127) *N*-[3-Bromo-[2-(1*R*,2*S*)-2-fluorocicloprop-1-ilcarbamoil]pirid-6-il]-1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida



Se añaden 528 mg (1,59 mmol) de cloruro de 1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carbonilo y una suspensión de 214 mg de cianuro de plata (I) en 13,4 ml de acetonitrilo a una solución de 369 mg (1,59 mmol) de 6-amino-3-bromopiridin-2-carboxilato de metilo (véase el documento WO 2008/084717) en 13,4 ml de diclorometano. A continuación, se
5 agita la mezcla de reacción durante 24 horas a temperatura ambiente. Después, se filtra la mezcla de reacción y se extrae la mezcla de disolventes a vacío. Se purifica el residuo restante mediante cromatografía en columna en gel de sílice con la mezcla de fases móviles ciclohexano:acetona (gradiente). Se obtienen 302 mg de 3-bromo-6-({[1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il]carbonil}amino)piridin-2-carboxilato de metilo
10 (34%).

HPLC-EM^a): logP = 4,06; masa (m/z) = 527 [M+H]⁺.

Se suspenden 425 mg (0,80 mmol) de 3-bromo-6-({[1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il]carbonil}amino)piridin-2-carboxilato de metilo en 13,6 ml de metanol y se mezclan entonces con 0,60 ml de lejía de sosa 2 M. Se agita la mezcla de
15 reacción durante 4 horas a 50°C. Después, se recoge la preparación de reacción en acetato de etilo y se agita una vez frente a ácido clorhídrico 1 M. Se separa la fase orgánica, se seca y se concentra a vacío. Se obtienen 360 mg de ácido 3-bromo-6-({[1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-7*H*-pirazol-5-il]carbonil}amino)piridin-2-carboxílico (65%; pureza: 75%) que puede usarse sin purificación adicional para las reacciones siguientes.

20 HPLC-EM^a): logP = 2,78; masae (m/z) = 513 [M+H]⁺.

Se suspenden 400 mg (783 µmol) de ácido 3-bromo-6-({[1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il]carbonil}amino)piridin-2-carboxílico en 36 ml de diclorometano y a continuación se mezclan consecutivamente con 193 mg (783 µmol) de (1*R*,2*S*)-4-metilbencenosulfonato de 2-fluorociclopropanaminio, 387 mg (1,02 mmol) de hexafluorofosfato
25 de 2-(7-aza-1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU) y 388 µl (2,35 mmol) de *N*-

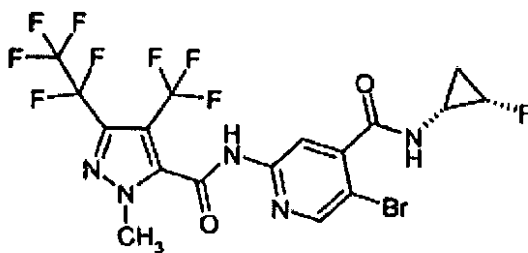
etildiisopropilamina. Se agita la mezcla de reacción durante 30 horas a temperatura ambiente. Para el procesamiento, se lava la preparación de reacción consecutivamente con ácido clorhídrico 1 M y una solución de hidrogenocarbonato de sodio. Se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a vacío. Se purifica el residuo restante mediante
 5 cromatografía en columna en gel de sílice con la mezcla de fases móviles de ciclohexano:acetona (gradiente). Se obtienen 228 mg de *N*-{3-bromo-[2-(1*R*,2*S*)-2-fluorocicloprop-1-ilcarbamoyl]pirid-6-il}-1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida (51%).

RMN-¹H (400 MHz, (DMSO-*d*₆): δ= 8,40 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,11 (s, 3H),
 10 3,18 (s a, 1H), 1,15-1,21 (m, 2H) ppm.

RMN-¹³C (600 MHz, DMSO-*d*₆; 328K): δ= 147,5; 143,9; 140,0; 121,5; 118,8; 108,8; 82,1; 69,8; 53,4; 38,9; 25,0; 11,4 ppm.

HPLC-EM^a): logP= 3,29; masa (m/z)= 568, 570 [M+1]⁺.

Ejemplo (Ik-128) 5-Bromo-*N*-[(1*R*,2*S*)-2-fluorociclopropil]-2-({[1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il]carbonil}amino)isonicotinamida
 15



Se realiza la reacción con 2-amino-5-bromoisonicotinato de metilo (véase el documento WO 2006/020830; bromación de 2-aminoisonicotinato de metilo) análogamente a las instrucciones de reacción del ejemplo Ik-127 usando:

20 738 mg (3,19 mmol) de 2-amino-5-bromoisonicotinato de metilo en
 26,8 ml de diclorometano,
 1056 mg (3,19 mmol) de cloruro de 1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1*H*-

pirazol-5-carbonilo,

428 mg de cianuro de plata (I) en

26,8 ml de acetonitrilo.

Se purifica el residuo restante mediante cromatografía en columna en gel de sílice con
5 la mezcla de fases móviles de ciclohexano:acetona (gradiente). Se obtienen 250 mg de 5-bromo-2-({[1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il]carbonil}amino)-isonicotinato de metilo (15%).

HPLC-EM^{a)}: logP = 4,04; masa (m/z) = 527 [M+H]⁺.

La siguiente escisión de éster se realiza análogamente a las instrucciones de reacción
10 del ejemplo (Ik-127) usando:

335 mg (0,82 mmol) de 5-bromo-2-({[1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il]carbonil}amino)isonicotinato de metilo,

15,2 ml de metanol,

1,24 ml de lejía de sosa 2 M.

Se obtienen 380 mg de ácido 5-bromo-2-({[1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il]carbonil}amino)isonicotínico (al 85%), que puede usarse sin purificación
15 adicional para las reacciones siguientes.

HPLC-EM^{a)}: logP = 2,85; masa (m/z) = 513 [M+H]⁺.

La reacción de ácido 5-bromo-2-({[1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-
20 5-il]carbonil}amino)isonicotínico se realiza análogamente a las instrucciones de reacción del ejemplo (Ik-127) usando:

100 mg (196 µmol) de ácido 5-bromo-2-({[1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il]carbonil}amino)isonicotínico,

9,0 ml de diclorometano,

25 48,3 mg (196 µmol) de (1*R*,2*S*)-4-metilbencenosulfonato de 2-fluorociclopropanaminio,

96,6 mg (254 μ mol) de HATU,

0,097 ml (587 μ mol) de base de Hünig.

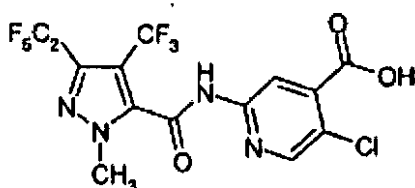
El residuo restante se purifica en primer lugar mediante cromatografía en columna de gel de sílice con la mezcla de fases móviles de ciclohexano:acetona (gradiente). Se obtienen
5 89,4 mg de 5-bromo-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-fluorociclopropil]-2-({[1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il]carbonil}amino)isonicotinamida (80%).

RMN-¹H (600 MHz, acetonitrilo-*d*₃): δ = 9,65 (s a, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 4,75 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,88 (s a, 1H), 1,01-1,22 (m, 2H) ppm.

RMN-¹³C (600 MHz, acetonitrilo-*d*₃): δ = 157,5; 151,8; 150,7; 148,3; 137,1; 114,2; 113,4;
10 111,2; 70,8; 39,6; 26,4; 12,2 ppm.

HPLC-EM^a): logP = 3,19; masa (m/z) = 568, 570 [M+]⁺.

Ejemplo (Ik-129) Ácido 5-cloro-2-({[1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il]carbonil}amino)isonicotínico



15 Se agitan 1,50 g (9,85 mmol) de 2-aminoisonicotinato de metilo (obtenible comercialmente) en 15 ml de dimetilformamida y se mezclan a una temperatura de -18°C en porciones con 1,83 g (13,8 mol) de *N*-clorosuccinimida. Después, se vuelve a agitar durante 1 hora a -18°C. Para el procesamiento, se recoge la preparación de reacción total en acetato de etilo y se agita frente a una solución acuosa de tiosulfato de sodio. A continuación, se lava la
20 fase orgánica con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a vacío. Se purifica el residuo restante mediante cromatografía en columna en gel de sílice con la mezcla de fases móviles de ciclohexano:acetona (gradiente). Se obtienen 383 mg de 2-amino-5-cloroisonicotinato de metilo (16%).

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ= 8,00 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,25 (s a, 2H), 3,85 (s, 3H) ppm.

HPLC-EM^a): logP = 1,30; masa (m/z) = 187 [M+H]⁺.

Además, se aislaron también 500 mg de 2-amino-3,5-dicloroisonicotinato de metilo
5 (23%) como producto secundario.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ= 8,04 (s, 1H), 6,62 (s a, 2H), 3,92 (s, 3H) ppm.

HPLC-EM^a): logP= 1,75; masa (m/z) = 221 [M+H]⁺.

La reacción con 2-amino-5-cloroisonicotinato de metilo se realiza análogamente a las instrucciones de reacción del ejemplo (Ik-127) usando:

10 601 mg (3,21 mmol) de 2-amino-5-cloroisonicotinato de metilo en
28,0 ml de diclorometano,
1064 mg (3,21 mmol) de cloruro de 1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1H-
pirazol-5-carbonilo,
431 mg de cianuro de plata (I) en 28,0 ml de acetonitrilo.

15 Se purifica el residuo restante mediante cromatografía en columna en gel de sílice con la mezcla de fases móviles de ciclohexano:acetona (gradiente). Se obtienen 563 mg de 5-cloro-2-([1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]carbonil)amino)isonicotinato de metilo (36%).

Se realiza la siguiente separación de éster análogamente a las instrucciones de
20 reacción del ejemplo (Ik-127) usando:

563 mg (1,17 mmol) de 5-cloro-2-([1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]carbonil)amino)isonicotinato de metilo,

15,3 ml de metanol,

1,57 ml de lejía de sosa 2 M.

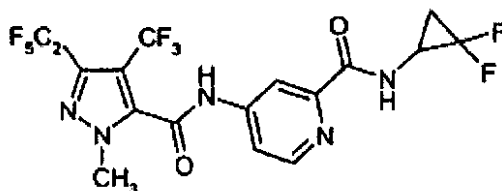
25 Se obtienen 542 mg de ácido 5-cloro-2-([1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1H-

pirazol-5-il]carbonil}amino)isonicotínico (97%, pureza: 98%), que puede usarse sin purificación adicional para reacciones posteriores.

HPLC-EM^a): logP= 2,82; masa (m/z) = 467 [M+1]⁺.

Ejemplo (Ik-130) *N*-[2-(2,2-Difluorocicloprop-1-il-carbamoyl)pirid-4-il]-1-metil-3-(pentafluoroetil)-

5 4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida



La reacción con 4-aminopiridin-2-carboxilato de metilo (véase el documento WO 2001/074788) se realiza análogamente a las instrucciones de reacción del ejemplo (Ik-127) usando:

- 10 486 mg (3,19 mmol) de 4-aminopiridin-2-carboxilato de metilo en
 26,8 ml de diclorometano,
 1056 mg (3,19 mmol) de cloruro de 1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1*H*-
 pirazol-5-carbonilo,
 428 mg de cianuro de plata (I) en
 15 26,8 ml de acetonitrilo.

El residuo restante se purifica mediante cromatografía en columna en gel de sílice con la mezcla de fases móviles de ciclohexano:acetona (gradiente). Se obtienen 984 mg de 4-([1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il]carbonil}amino)piridin-2-carboxilato de metilo (69%).

- 20 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ= 8,67 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 4,03 (s, 3H),
 3,90 (s, 3H) ppm.

HPLC-EM^a): logP = 3,01; masa (m/z) = 447 [M+H]⁺.

La siguiente escisión de éster se realiza análogamente a las instrucciones de reacción

del ejemplo (Ik-127) usando:

900 mg (2,01 mmol) de 4-([1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il]carbonil)amino)piridin-2-carboxilato de metilo,

25,0 ml de metanol,

5 1,51 ml de lejía de sosa 2 M.

Se obtienen 807 mg de ácido 4-([1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il]carbonil)amino)piridin-2-carboxílico (58%; pureza: 63%), que puede usarse para reacciones posteriores.

HPLC-MS^a): logP = 2,06; masa (m/z) = 433 [M+H]⁺.

10 La reacción de ácido 4-([1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il]carbonil)amino)piridin-2-carboxílico se realiza análogamente a las instrucciones de reacción del ejemplo (Ik-127) usando:

150 mg (347 µmol) de ácido 4-([1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il]carbonil)amino)piridin-2-carboxílico,

15 13,5 ml de diclorometano,

85,8 mg (1,50 mmol) de 2,2-difluorociclopropilamina,

171,4 mg (451 µmol) de HATU,

172 µl (587 µmol) de base de Hünig.

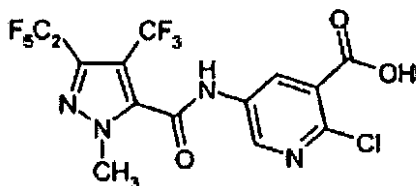
El residuo restante se purifica en primer lugar mediante cromatografía en columna en
20 gel de sílice con la mezcla de fases móviles de ciclohexano:acetona (gradiente) y a continuación mediante HPLC preparativa con la mezcla de fases móviles de acetona:agua (neutra). Se obtienen 68 mg de *N*-[2-(2,2-difluorocicloprop-1-ilcarbamoil)pirid-4-il]-1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida (38%).

RMN-¹H (600 MHz, acetonitrilo-*d*₃): δ= 9,55 (s a, 2H), 8,31 (s a, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,27
25 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,47 (s a, 1H), 1,64-1,93 (m, 2H) ppm.

RMN- ^{13}C (600 MHz, acetonitrilo- d_3): δ = 166,0; 157,8; 151,6; 150,9; 146,6; 140,4; 137,2; 121,8; 119,6; 117,2; 112,8; 112,7; 111,2; 109,6; 39,8; 31,3; 18,1 ppm.

HPLC-MS^a): logP= 3,59; masa (m/z) = 508 [M+H]⁺.

Ejemplo (Ik-131) Ácido 2-cloro-5-([1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]carbonil)amino)nicotínico



La reacción con 5-amino-2-cloronicotinato de metilo (véase el documento WO 2006/050506) se realiza análogamente a las instrucciones de reacción del ejemplo (Ik-127) usando:

- 601 mg (3,21 mmol) de 5-amino-2-cloronicotinato de metilo en
28,0 ml de diclorometano,
1,06 g (3,19 mmol) de cloruro de 1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carbonilo,
431 mg de cianuro de plata (I) en
28,0 ml de acetonitrilo.

El residuo restante se purifica mediante cromatografía en columna en gel de sílice con la mezcla de fases móviles de ciclohexano:acetona (gradiente). Se obtienen 980 mg de 2-cloro-5-([1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazo-5-il]carbonil)amino)nicotinato de metilo (62%).

- RMN de la correlación $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ (HMQC) (600 MHz, acetonitrilo- d_3): δ = 8,75 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,91 (s, 3H) ppm.

RMN- ^{13}C (600 MHz, acetonitrilo- d_3): δ = 164,2; 156,3; 143,5; 143,3; 140,2; 135,5; 134,0; 131,0; 126,6; 120,8; 118,3; 110,1; 109,6; 53,4; 39,3 ppm.

HPLC-EM^a): logP= 3,70; masa (m/z) = 481 [M+H]⁺.

La siguiente escisión de éster se realiza análogamente a las instrucciones de reacción del ejemplo (Ik-127) usando:

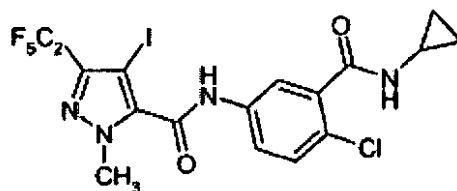
940 mg (1,95 mmol) de 2-cloro-5-({[1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]carbonil}amino)nicotinato de metilo,
 32,8 ml de metanol,
 2,93 ml de lejía de sosa 2 M.

Se obtienen 912 mg de ácido 2-cloro-5-({[1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]carbonil}amino)piridin-3-carboxílico (96%; pureza: 96%), que puede usarse sin purificación adicional para reacciones posteriores.

HPLC-EM^a): logP = 2,27; masa (m/z) = 467 [M+H]⁺.

Procedimiento de síntesis C

Ejemplo (Ik-4) N-[4-Cloro-3-(ciclopropilcarbamoyl)fenil]-1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-yodo-1H-pirazol-5-carboxamida



15

Se añaden gota a gota 0,49 g (2,34 mmol) de 4-cloro-3-(ciclopropilcarbamoyl)anilina disueltos en 0,5 ml de dioxano una solución de 1,28 g (2,34 mmol) de ácido 4-yodo-1-metil-3-pentafluoroetil-1H-pirazolcarboxílico y 0,54 g (2,81 mmol) de clorhidrato de 1-etil-3-[3-dimetilaminopropil]carbodiimida en 20 ml de dioxano y se agita la mezcla de reacción durante 3 días a temperatura ambiente. Se separa por destilación la mayor parte del dioxano a presión reducida en rotavapor y se mezcla el residuo con 20 ml de agua. Se extrae la fase acuosa tres veces con acetato de etilo y se lava a continuación la fase orgánica tres veces con solución saturada de cloruro de sodio. Después de secar sobre sulfato de sodio, se separa el disolvente

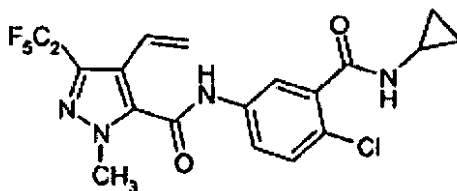
20

por destilación en rotavapor a presión reducida y se purifica el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo). Se obtienen 0,70 g de *N*-[4-cloro-3-(ciclopropilcarbamoil)fenil]-1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-yodo-1*H*-pirazol-5-carboxamida (53%) en forma de aceite.

5 RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃): δ= 8,84 (s a, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 6,80 (s a, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,85 (m, 1H), 0,91 (m, 2H), 0,77 (m, 2H) ppm.

HPLC-EM^a): logP = 3,16; masa (m/z) = 563 [M+H]⁺.

Ejemplo (Ik-5) *N*-[4-Cloro-3-(ciclopropilcarbamoil)fenil]-1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-etenil-1*H*-pirazol-5-carboxamida



10

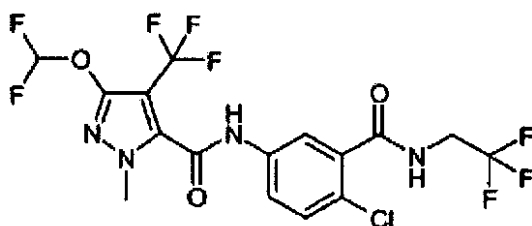
Se añaden consecutivamente 18,5 mg (0,016 mmol) de tetraquis(trifenilfosfino)paladio, 0,044 g (0,320 mmol) de carbonato de potasio en 1 ml de agua, así como 0,077 g (320 μmol) de complejo de 2,4,6-trivinilciclotriboroxano-piridina a una solución de 180 mg (0,32 mmol) de amida del ácido *N*-[4-cloro-3-(ciclopropilcarbamoil)fenil]-1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-yodo-1*H*-pirazol-5-carboxílico del ejemplo Ik-4 en 3 ml de dimetoxietano y se calienta la mezcla de reacción durante 20 horas a reflujo. Se retira por destilación totalmente el disolvente en rotavapor a presión reducida y se purifica el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo; gradiente: 2 horas de 0% a 100% de acetato de etilo). Se obtienen 0,107 g de *N*-[4-cloro-3-(ciclopropilcarbamoil)fenil]-1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-etenil-1*H*-pirazol-5-carboxamida (70%) en forma de aceite.

20

RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃): δ= 8,78 (s a, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,42 (d, 1H), 6,79-6,71 (m, 2H), 5,46 (m, 1H), 5,43 (m, 1H) 3,99 (s, 3H), 2,85 (m, 1H), 0,92 (m, 2H), 0,77 (m, 2H) ppm.

HPLC-EM^a): logP = 3,11; masa (m/z) = 463 [M+H]⁺.

Ejemplo (Ik-126) *N*-{4-Cloro-3-[(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil]fenil}-3-(difluorometoxi)-1-metil-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida



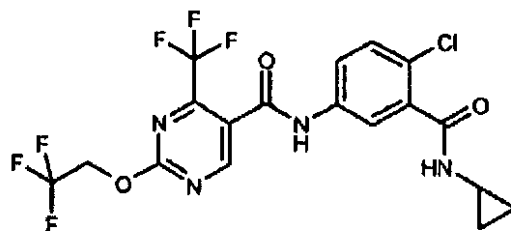
Se disponen 36,2 mg (0,19 mmol) de yoduro de cobre (I) y 8,8 mg (0,15 mmol) de fluoruro de potasio en un vial calentado en atmósfera de argón y se añaden 4 ml de *N,N*-dimetilformamida y 70,0 mg (0,12 mmol) de *N*-{4-cloro-3-[(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil]fenil}-3-(difluorometoxi)-4-yodo-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida y 36,0 mg (254 μ mol) de trifluorometiltrimetilsilano. Se desgasifica la mezcla de reacción con ultrasonidos, se purga con argón y se calienta el vial cerrado durante 2 horas a 80°C. Se vierte la solución de reacción sobre agua y se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra en rotavapor. Después de la purificación cromatográfica en gel de sílice, se obtienen 8,00 mg de *N*-{4-cloro-3-[(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil]fenil}-3-(difluorometoxi)-1-metil-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida (13%).

RMN-¹H (400 MHz, (DMSO-*d*₆): δ = 11,18 (s, 1H), 9,02 (m, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,38 (t, 1H), 4,03 (m, 2H), 3,84 (s, 3H) ppm.

HPLC-EM^a): logP = 3,01; masa (m/z) = 495 [M+H]⁺.

Procedimiento de síntesis D

Ejemplo (Ib-2) *N*-[4-Cloro-3-(ciclopropilcarbamoil)fenil]-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4-trifluorometil)-pirimidin-5-carboxamida



Se acoplan ácido 2-cloro-4-trifluorometil-5-pirimidincarboxílico y 5-amino-2-cloro-*N*-ciclopropilbenzamida según el procedimiento descrito en el procedimiento de preparación A. Se obtiene 2-cloro-*N*-[4-cloro-3-(ciclopropilcarbamoyl)fenil]-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxamida.

5 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ= 9,35 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,47 (dd, 1H), 2,83 (m, 1H), 0,69 (m, 2H), 0,55 (m, 2H) ppm.

HPLC-EM^a): logP = 2,36; masa (m/z) = 419 [M+H]⁺.

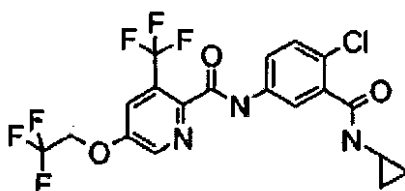
Se disuelven en 5 ml de acetonitrilo 105 mg (250 μmol) de 2-cloro-*N*-[4-cloro-3-(ciclopropilcarbamoyl)fenil]-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxamida y 67,5 mg (675 μmol) de trifluoroetanol. Se añaden en porciones a -5°C 64,5 mg (575 μmol). Se agita la mezcla de reacción durante una noche a temperatura ambiente y se mezcla entonces con 5 ml de ácido clorhídrico 1 M. Se extrae la fase acuosa dos veces con 5 ml de acetato de etilo, se seca entonces sobre sulfato de sodio, se filtra y se retira el disolvente en rotavapor a presión reducida. Se purifica el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: 10 ciclohexano/acetato de etilo 2/1). Se obtienen 60 mg de *N*-[4-cloro-3-(ciclopropilcarbamoyl)fenil]-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4-trifluorometil)pirimidin-5-carboxamida (50%) en forma de un sólido blanco.

15 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ= 10,78 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,45 (dd, 1H), 2,83 (m, 1H), 0,70 (m, 2H), 0,53 (m, 2H) ppm.

20 HPLC-EM^a): logP = 2,76; masa (m/z) = 483 [M+H]⁺.

Se obtuvieron del mismo modo:

Ejemplo (II-7) *N*-[4-Cloro-3-(ciclopropilcarbamoyl)fenil]-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-(trifluorometil)-

piridin-2-carboxamida

Se acoplan ácido 5-cloro-3-trifluorometilpiridin-2-carboxílico y 5-amino-2-cloro-*N*-ciclopropilbenzamida según el procedimiento descrito en el procedimiento de preparación A. Se
 5 obtienen 5-cloro-*N*-[4-cloro-3-(ciclopropilcarbamoyl)fenil]-3-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida.

RMN-¹H (400 MHz, (DMSO-*d*₆): δ= 10,80 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,44 (dd, 1H), 2,83 (m, 1H), 0,69 (m, 2H), 0,53 (m, 2H) ppm.

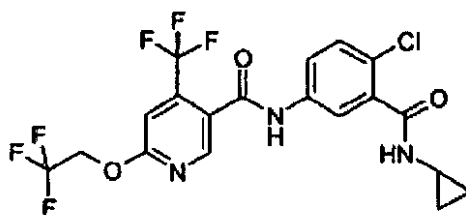
HPLC-EM^{a)}: logP = 2,55; masa (m/z)= 418 [M+H]⁺.

Análogamente a la preparación de (Ib-2), se sintetiza a partir de 5-cloro-*N*-[4-cloro-3-(ciclopropilcarbamoyl)fenil]-3-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida y 2,2,2-trifluoroetanol con
 10 adición de 0,2 equivalentes de 18-corona-6*N*-[4-cloro-3-(ciclopropilcarbamoyl)fenil]-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida.

RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-*d*₃): δ= 9,78 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,42 (dd, 1H), 6,90 (s a, 1H), 4,77 (c, 2H), 2,83 (m, 2H), 0,75 (m, 1H), 0,58
 15 (m, 2H) ppm.

HPLC-EM^{a)}: logP= 2,90; masa (m/z)= 482 [M+H]⁺.

Ejemplo (Ij-I) *N*-[4-Cloro-3-(ciclopropilcarbamoyl)fenil]-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4-(trifluorometil)-piridin-3-carboxamida



Se acoplan ácido 2-cloro-4-trifluorometilpiridin-5-carboxílico y 5-amino-2-cloro-*N*-ciclopropilbenzamida según el procedimiento descrito en el procedimiento de preparación A. Se obtiene 2-cloro-*N*-[4-cloro-3-(ciclopropilcarbamoil)fenil]-4-(trifluorometil)piridin-5-carboxamida.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ= 10,80 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 0,69 (m, 2H), 0,53 (m, 2H) ppm.

HPLC-EM^a): logP= 2,35; masa (m/z)= 418 [M+H]⁺.

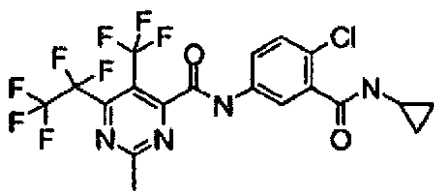
Análogamente a la preparación de (Ib-2), se sintetiza *N*-[4-cloro-3-(ciclopropilcarbamoil)fenil]-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida a partir de 2-cloro-*N*-[4-cloro-3-(ciclopropilcarbamoil)fenil]-4-(trifluorometil)piridin-5-carboxamida y 2,2,2-trifluoroetanol.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ= 8,62 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 5,13 (c, 2H), 2,83 (m, 1H), 0,69 (m, 2H), 0,53 (m, 2H) ppm.

HPLC-EM^a): logP = 3,02; masa (m/z) = 482 [M+H]⁺.

Procedimiento de síntesis F

Ejemplo (Ia-I) *N*-[4-Cloro-3-(ciclopropilcarbamoil)fenil]-2-metil-6-(pentafluoroetil)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-carboxamida



Se disponen en un matraz calentado 975 mg (3,02 mmol) de 2-metil-6-(pentafluoroetil)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-carboxamida, 833 mg (6,03 mmol) de carbonato de potasio, 287 mg (1,51 mmol) de yoduro de cobre y tamices moleculares en atmósfera de argón. A continuación, se añaden gota a gota 795 mg (3,02 mmol) de 5-bromo-2-clorobenzoato de etilo, 429 mg (3,02 mmol) de *N,N*-dimetilciclohexano-1,2-diamina y 5 ml de tolueno. Se agita la mezcla de reacción en microondas durante 45 min a 100°C y se diluye entonces con acetato de etilo, se filtra por

Celite y se concentra en rotavapor. Se purifica el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 1/5). Se obtienen 0,16 g de 2-cloro-5-({[2-metil-6-(pentafluoroetil)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il]carbonil}amino)benzoato de etilo (al 10%) en forma de sólido beis.

5 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,05 (d, 1H), 7,81-7,78 (m, 1H), 7,59-7,52 (m, 1H), 4,36 (c, 2H), 2,88 (s, 3H), 1,33 (t, 3H) ppm.

HPLC-EM^{a)}: logP = 4,55; masa (m/z) = 506 [M+H]⁺.

Se añaden 32 mg (1,22 mmol) de hidróxido de litio a una solución de 142 mg (0,28 mmol) de 2-cloro-5-({[2-metil-6-(pentafluoroetil)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il]carbonil}amino)benzoato de etilo en una mezcla de tetrahidrofurano-agua 1:1. Se agita la mezcla de reacción durante una noche a temperatura ambiente, se acidifica y se evapora. Se recoge el residuo con acetato de etilo, se lava con ácido clorhídrico 1 M, se seca y se concentra. Se obtienen 94 mg de ácido 2-cloro-5-({[2-metil-6-(pentafluoroetil)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il]carbonil}amino)benzoico (70%).

15 RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃): δ = 9,36 (s a, 1H), 8,20 (m, 1H), 7,81-7,77 (m, 1H), 7,54-7,51 (m, 1H), 2,87 (s, 3H) ppm.

HPLC-EM^{a)}: logP = 3,30; masa (m/z) = 478 [M+H]⁺.

Se mezclan en 10 ml de diclorometano 94 mg (0,19 mmol) de ácido 2-cloro-5-({[2-metil-6-(pentafluoroetil)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il]carbonil}amino)benzoico con dos gotas de *N,N*-dimetilformamida y se enfría a 0°C. Después de la adición de 0,05 ml de dicloruro de ácido oxálico*, se agita la mezcla de reacción durante 3 horas a temperatura ambiente y a continuación se concentra.

^{a)} Nota sobre la determinación de los valores de logP y de detección de masas: la determinación de los valores de logP dados se realizó según la directiva CEE 79/831 anexo V.A8 mediante HPLC (cromatografía líquida de alta resolución) en una columna de fase inversa

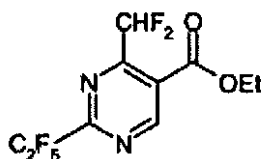
(C18). Agilent 1100 LC-System; 50*4,6 Zorbax Eclipse Plus C18 1,8 μ m; eluyente A: acetonitrilo (0,1% de ácido fórmico); eluyente B: agua (0,09% de ácido fórmico); gradiente lineal de 10% de acetonitrilo a 95% de acetonitrilo en 4,25 min, y entonces 95% de acetonitrilo durante otros 1,25 min; temperatura de estufa: 55°C; flujo: 2,0 ml/min. La detección de masas se realiza mediante un sistema Agilent MSD-System.

^{b)} Nota sobre la determinación de los valores de logP y de detección de masas: la detección de los valores de logP dados se realizó según la directiva CEE 79/831 anexo V.A8 mediante HPLC (cromatografía líquida de alta resolución) en una columna en fase inversa (C18). HP 1100; 50*4,6 Zorbax Eclipse Plus C18 1,8 μ m; eluyente A: acetonitrilo (0,1% de ácido fórmico); eluyente B: agua (0,08% de ácido fórmico); gradiente lineal de 5% de acetonitrilo a 95% de acetonitrilo en 1,70 min, y entonces 95% de acetonitrilo durante otro 1,00 min; temperatura de estufa: 55°C; flujo: 2,0 ml/min. La detección de masas se realiza mediante el detector de masas Micromass ZQ2000 de la compañía Waters.

Con la ayuda de los procedimientos de síntesis A a E anteriormente descritos, se sintetizaron los compuestos indicados en las Tablas 1-6.

Preparación de los compuestos de partida

4-(Difluorometil)-2-(pentafluoroetil)pirimidin-5-carboxilato de etilo



Se agita durante 4 días a reflujo una mezcla de 1,62 g (10 mmol) de 2,2,3,3,3-pentafluoropropanimidamida y 2,22 g (10 mmol) de 2-(etoximetil)-4,4-difluoro-3-oxobutanoato de etilo (para la preparación, véase el documento WO 2005/123690) en 10 ml de etanol después de la adición de 0,68 g (10 mmol) de etilato de sodio. A continuación, se concentra a vacío, se recoge el residuo con 10 ml de agua y se extrae con 10 ml de acetato de etilo. Se

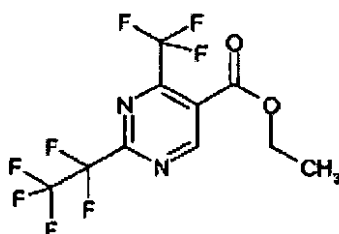
lavan las fases orgánicas sucesivamente con 5 ml de agua y 5 ml de solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a vacío. Después de la purificación cromatográfica con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo, se obtienen 1,26 g de 4-(difluorometil)-2-(pentafluoroetil)pirimidin-5-carboxilato de etilo (40%) en forma de un sólido blanco.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ= 9,58 (s, 1H), 7,49 (t, 1H), 4,45 (c, 2H), 1,38 (t, 3H) ppm.

HPLC-EM^a): logP = 3,42; masa (m/z)= 321 [M+H]⁺.

Se obtuvieron de igual modo:

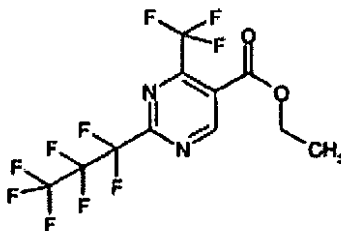
- 10 2-(Pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxilato de etilo a partir de 2-(etoximetilen)-4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo y 2,2,3,3,3-pentafluoropropanimidamida



RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ= 9,66 (s, 1H), 4,45 (c, 2H), 1,36 (t, 3H) ppm.

HPLC-EM^a): logP= 3,86; masa (m/z) = 339 [M+H]⁺.

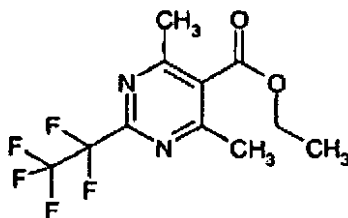
- 15 2-(Heptafluoropropil)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxilato de etilo a partir de 2-(etoximetilen)-4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo y 2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutananimidamida.



RMN-¹H (400 MHz, (DMSO-d₆): δ= 9,68 (s, 1H), 4,46 (c, 2H), 1,36 (t, 3H) ppm.

HPLC-EM^a): logP= 4,32; masa (m/z)= 389 [M+H]⁺.

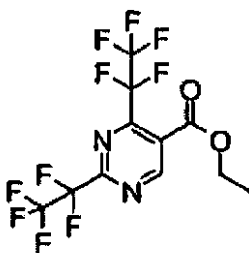
4,6-Dimetil-2-(pentafluoroetil)pirimidin-5-carboxilato de etilo a partir de (2*E*)-2-acetil-3-etoxibut-2-enoato de etilo (para la preparación, véase *Journal of Medicinal Chemistry* 2006, 49, 6351) y 2,2,3,3,3-pentafluoropropanimidamida



5 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 4,46 (c, 2H), 3,10 (s, 6H), 1,36 (t, 3H) ppm.

HPLC-EM^a): logP = 3,68; masa (m/z) = 299 [M+H]⁺.

2,4-Bis(pentafluoroetil)pirimidin-5-carboxilato de etilo a partir de 2-(etoximetilen)-4,4,5,5,5-pentafluoro-3-oxopentanoato de etilo (preparación análoga al documento WO 2005/123690) y 2,2,3,3,3-pentafluoropropanimidamida.



10

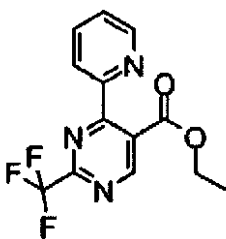
RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9,68 (s, 1H), 4,46 (c, 2H), 1,35 (t, 3H) ppm.

HPLC-EM: logP = 4,41; masa (m/z) = 389 [M+H]⁺.

4-(Piridin-2-il)-2-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxilato de etilo a partir de 3-etoxi-2-(piridin-2-ilcarbonil)acrilato de etilo (preparación análoga al documento WO 2005/123690) y 2,2,2-trifluoropropanimidamida

15

114

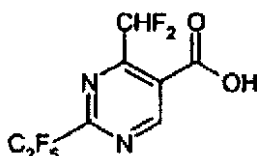


RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,28 (s, 1H), 8,69-8,71 (m, 1H), 8,27-8,30 (m, 1H), 8,09 (dt, 1H), 7,61-7,64 (m, 1H), 4,31 (c, 2H), 1,18 (t, 3H) ppm.

HPLC-EM: logP = 3,09; masa (m/z) = 298 [M+H]⁺.

- 5 El 4-metil-2-(pentafluoroetil)pirimidin-5-carboxilato de etilo puede sintetizarse análogamente a las instrucciones de Bioorg. Med. Chem. Letters 2005, 15, 4898.

Ácido 4-(difluorometil)-2-(pentafluoroetil)pirimidin-5-carboxílico



- Se disuelven en 4 ml de etanol 1,15 g (3,59 mmol) de 4-(difluorometil)-2-(pentafluoroetil)pirimidin-5-carboxilato de etilo. Se añaden 5,39 ml (10,8 mmol) de lejía de sosa 2 M y se agita la mezcla de reacción durante 4 horas a temperatura ambiente. Se ajusta a pH 2-3 mediante la adición de ácido clorhídrico 2 M. Se separa por filtración con succión el sólido generado, se lava con poco agua y se tritura con ciclohexano. Se obtienen 870 mg de ácido 4-(difluorometil)-2-(pentafluoroetil)pirimidin-5-carboxílico (83%) en forma de un sólido blanco.

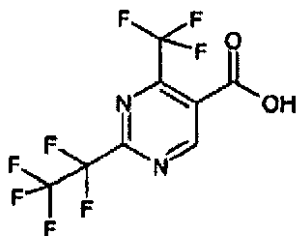
- 15 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,55 (s, 1H), 7,58 (t, 1H) ppm.

HPLC-EM^a): logP = 1,80; masa (m/z) = 293 [M+H]⁺.

Se obtuvieron de igual modo:

Ácido 2-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxílico a partir de 2-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxilato de etilo

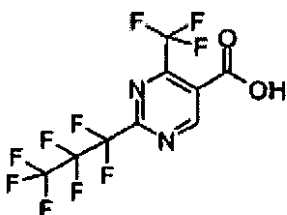
115



RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 9,40 (s, 1H) ppm.

HPLC-EM^a): logP = 1,80; masa (m/z) = 311 [M+H]⁺.

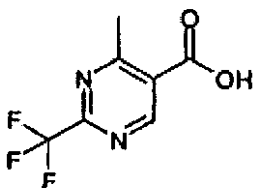
5 Ácido 2-(heptafluoropropil)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxílico a partir de 2-(heptafluoropropil)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxilato de etilo



RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 9,50 (s, 1H) ppm.

HPLC-EM^a): logP = 2,23; masa (m/z) = 361 [M+H]⁺.

10 Ácido 4-metil-2-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxílico a partir de 4-metil-2-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxilato de etilo

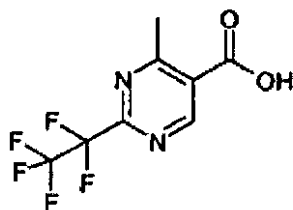


RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 9,19 (s, 1H) ppm.

HPLC-EM^a): logP = 1,26; masa (m/z) = 207 [M+H]⁺.

15 Ácido 4-metil-2-(pentafluoroetil)pirimidin-5-carboxílico a partir de 4-metil-2-(pentafluoroetil)pirimidin-5-carboxilato de etilo

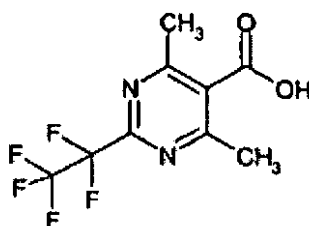
116



RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ= 9,25 (s, 1H) ppm.

HPLC-EM^a): logP = 1,97; masa (m/z)= 257 [M+H]⁺.

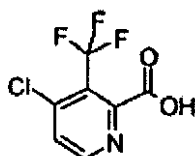
- 5 Ácido 4,6-dimetil-2-(pentafluoroetil)pirimidin-5-carboxílico a partir de 4,6-dimetil-2-(pentafluoroetil)pirimidin-5-carboxilato de etilo



RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ= 2,58 (s, 6H) ppm.

HPLC-EM^a): logP = 1,63; masa (m/z)= 271 [M+H]⁺.

- 10 El ácido 4-cloro-3-(trifluorometil)piridin-2-carboxílico se preparó análogamente a la referencia bibliográfica European Journal of Organic Chemistry 2004, 18, 3793 a partir de 4-cloro-3-(trifluorometil)piridina

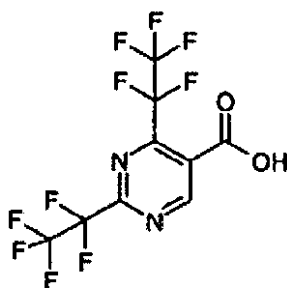


RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ= 9,13 (d, 1H), 9,07 (d, 1H) ppm.

HPLC-EM: logP = 1,16; masa (m/z)= 226 [M+H]⁺.

- 15 Ácido 2,4-bis(pentafluoroetil)pirimidin-5-carboxílico a partir de 2,4-bis(pentafluoroetil)pirimidin-5-carboxilato de etilo

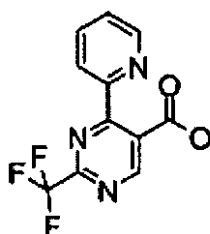
117



RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ= 9,56 (s, 1H) ppm.

HPLC-EM: logP = 2,24; masa (m/z)= 361 [M+H]⁺.

Ácido 4-(piridin-2-il)-2-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxílico

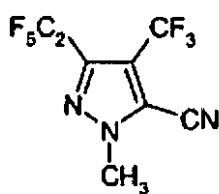


5

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ= 9,27 (s, 1H), 8,71-8,69 (m, 1H), 8,23-8,21 (m, 1H), 8,09-8,04 (m, 1H), 7,62-7,59 (m, 1H) ppm.

HPLC-EM: logP = 1,50; masa (m/z) = 270 [M+H]⁺.

5-Ciano-1-metil-3-pentafluoroetil-4-trifluorometil-1H-pirazol



10

Se suspenden 42,0 g (147 mmol) de 5-fluoro-1-metil-3-pentafluoroetil-4-trifluorometilpirazol [para la síntesis, véase Izvestiya Akademii Nauk SSSR, Seriya Khimicheskaya 1990, (11), 2583-9] y 11,5 g (235 mmol) de cianuro de sodio en 150 ml de acetonitrilo y a continuación se calienta a temperatura de reflujo en atmósfera de gas protector.

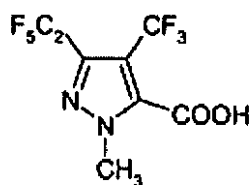
15 Después de enfriar, se vierte la mezcla de reacción sobre una mezcla de 300 ml de agua

destilada y 300 ml de dietiléter. Se extrae la fase acuosa tres veces con dietiléter. Se lavan las fases orgánicas combinadas dos veces con agua y una vez con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y a continuación se filtra. Se retira el disolvente en rotavapor a presión reducida y se destila fraccionadamente a vacío el residuo así obtenido. Se obtienen 37,0 g de 5-ciano-1-metil-3-pentafluoroetil-4-trifluorometilpirazol (al 82%) en forma de un líquido incoloro (p.e. 74°C/1 kPa).

RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃): δ= 4,11 (s, 3H) ppm.

CG-EM: tiempo de retención: 2,67 min; masa (m/z) = 224 [M]⁺.

Ácido 1-metil-3-pentafluoroetil-4-trifluorometil-1H-pirazol-5-carboxílico



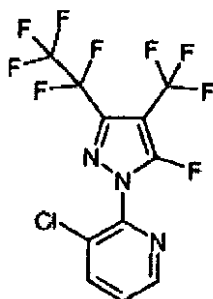
Se calientan 11,0 g (37,5 mmol) de 5-ciano-1-metil-5-pentafluoroetil-4-trifluorometil-1H-pirazol, 22 ml de lejía de sosa al 50% y 7,0 ml de agua destilada en baño de aceite hasta que se funde el sólido. Se agita la mezcla de reacción a continuación durante una noche (temperatura del baño de aceite 100°C). Después de enfriar, se vierte la mezcla de reacción sobre una mezcla de 150 ml de ácido clorhídrico concentrado y 150 ml de hielo. Se agita después durante 30 minutos y se separa el sólido por filtración. Se lava el sólido con un poco de agua y se seca entonces a vacío de bomba de aceite. Se obtienen 11,2 g (95%) de ácido 1-metil-3-pentafluoroetil-4-trifluorometil-1H-pirazol-5-carboxílico en forma de un sólido blanco.

RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃): δ= 4,08 (s, 3H) ppm

HPLC-EM^{a)}: logP = 1,86; masa (m/z) = 313 [M+H]⁺.

3-Cloro-2-[5-fluoro-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]piridina

119

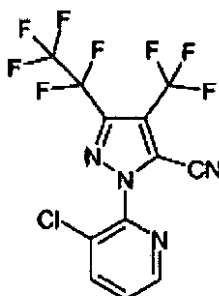


Se suspende 1,0 g (7,0 mmol) de 3-cloro-2-hidrazinopiridina en 2,9 ml (21 mmol) de trietilamina y 40,0 ml de acetonitrilo y se añaden a -65°C a 2,1 g (7 mmol) de (1,1,1,3,4,4,5,5,5-nonafluoro-2-(trifluorometil)pent-2-eno. Se calienta la mezcla de reacción lentamente a temperatura ambiente y se agita entonces durante 60 horas a temperatura ambiente. Se separa el sólido por filtración y se lava después con dietiléter. Se retira el disolvente a presión reducida en rotavapor. Se extrae el producto tres veces con ciclohexano del residuo. Se combinan las fases orgánicas y se retira el disolvente a presión reducida en rotavapor. Se obtienen 1,95 g de 3-cloro-2-[5-fluoro-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]piridina (73%) en forma de un aceite naranja.

RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃): δ= 8,58-8,62 (m, 1H), 8,12-8,18 (m, 1H), 7,62-7,68 (m, 1H) ppm.

CG-EM: tiempo de retención 5,88 min; masa (m/z) = 383 [M]⁺.

3-Cloro-2-[5-ciano-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]piridina



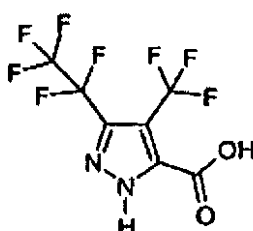
Se suspenden 1,95 g (5,1 mmol) de 3-cloro-2-[5-fluoro-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]piridina y 0,30 g (6,1 mmol) de cianuro de sodio en 20 ml de

acetonitrilo y a continuación se agita la mezcla de reacción durante 16 horas a reflujo. Después de enfriar, se vierte la mezcla de reacción sobre una mezcla de agua-dietiléter. Se extrae la fase acuosa tres veces con dietiléter. Se lavan las fases orgánicas combinadas dos veces con agua y una vez con solución saturada de cloruro de sodio, se secan entonces sobre sulfato de magnesio y se filtran. Se retira el disolvente a presión reducida en rotavapor. Se purifica el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice. Se obtienen 1,7 g de 3-cloro-2-[5-ciano-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]piridina (84%) en forma de un aceite amarillo.

RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃): δ= 8,61 (dd, 1H), 8,20 (dd, 1H), 7,70 (dd, 1H) ppm.

CG-EM: tiempo de retención 6,43 min; masa (m/z)= 390 [M]⁺.

Ácido 3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico

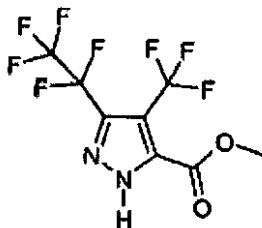


Se disuelven 4,9 g (12,5 mmol) de 3-cloro-2-[5-ciano-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]piridina en 24 ml de metanol y se mezclan con 32,6 ml (494 mmol) de lejía de soda al 50% (494 mmol). Se agita la mezcla de reacción durante 7 días a temperatura ambiente. Se diluye la mezcla de reacción con 10 ml de agua y se concentra entonces a la mitad del volumen. Se añade gota a gota a continuación la mezcla sobre ácido clorhídrico concentrado con hielo. Se separa por filtración el sólido incoloro precipitado y se seca entonces. Se obtienen 2,95 g de ácido 3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (79%) en forma de un sólido incoloro.

HPLC-EM^a): logP = 2,00; masa (m/z)= 299 [M+H]⁺.

3-(Pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo

121

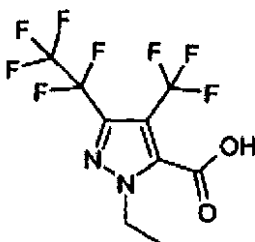


Se disuelven 0,8 g (2,6 mmol) de ácido 3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico en 15,0 ml de metanol y se mezclan entonces gota a gota lentamente con 0,58 ml (7,9 mmol) de cloruro de tionilo. Se calienta la solución de reacción a continuación durante 16 horas a reflujo. Después de enfriar, se retira el disolvente a presión reducida en rotavapor y se recoge el residuo con acetato de etilo. Se mezcla la fase orgánica cuidadosamente con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Se lava la fase orgánica con solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se filtra. Se separa el disolvente a presión reducida en rotavapor. Se obtienen 0,75 g de 3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (al 96%) en forma de un aceite incoloro.

¹H RMN (400 MHz, acetonitrilo-*d*₃): δ= 3,92 (s, 3H) ppm.

HPLC-EM^{a)}: logP= 3,02; mase (m/z)= 313 [M+H]⁺.

Ácido 1-etil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico



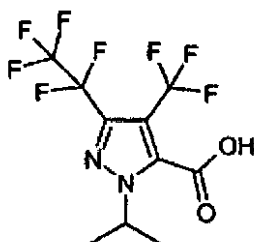
Se suspenden 0,23 g (0,72 mmol) de 3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo y 0,3 g (2,2 mmol) de carbonato de potasio en 7,0 ml de acetona y se mezclan con 0,12 ml de yodoetano (1,4 mmol). Se agita la mezcla de reacción durante una noche a temperatura ambiente. Se añaden a la suspensión 1,1 ml (2,2 mmol) de lejía de sosa 2 N. Se agita la solución a continuación durante una noche a temperatura ambiente. Se diluye la

mezcla de reacción con agua y se ajusta a pH 2-3 con ácido clorhídrico 1 M. Se extrae la solución de reacción acuosa tres veces con acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a presión reducida en rotavapor. Se obtienen 0,22 g de ácido 1-etil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (91%) en forma de un sólido incoloro.

RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃): δ= 4,44 (c, 2H), 1,44 (t, 3H) ppm.

HPLC-EM^a): logP = 2,18; masa (m/z)= 327 [M+H]⁺.

Ácido 1-isopropil-4-(pentafluoroetil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico

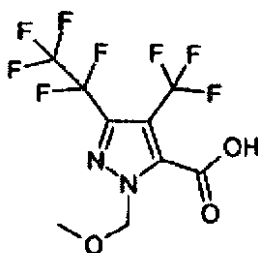


Se sintetiza el compuesto análogamente a la preparación de ácido 1-etil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico a partir de 3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo y 2-yodopropano.

RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃): δ= 5,03 (sep, 1H), 1,47 (d, 6H) ppm.

HPLC-EM^a): logP = 2,55; masa (m/z)= 341 [M+H]⁺.

Ácido 1-(metoximetil)-4-(pentafluoroetil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico



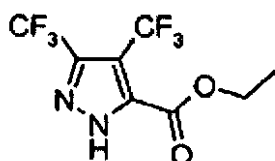
El compuesto se sintetiza análogamente a la preparación de ácido 1-etil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico a partir de 3-(pentafluoroetil)-4-

(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo y cloruro de metoximetilo.

RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃): δ= 5,03 (sep, 1H), 1,47 (d, 6H) ppm.

HPLC-EM^a): logP= 1,90; masa (m/z)= 343 [M+H]⁺.

3,4-Bis(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo



5

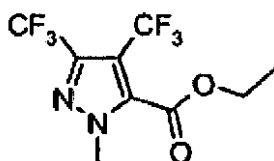
Se disponen 7,57 g (63,0 mmol) de acetato de diazoetilo en atmósfera de gas protector en 200 ml de dietiléter y se templan a -70°C. Se conducen a continuación 20,4 g (126 mmol) de hexafluorobutino a la solución enfriada. Se calienta la mezcla de reacción lentamente a temperatura ambiente y se agita durante 16 horas. A continuación, se retira el disolvente en rotavapor. Se obtienen 17,0 g de 3,4-bis(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (98%) en forma de un aceite amarillo.

10

RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃): δ= 4,42 (c, 2H), 1,38 (t, 3H) ppm

CG-EM: tiempo de retención 3,48 min; masa (m/z)= 276 [M]⁺.

Ácido 1-metil-3,4-bis(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico



15

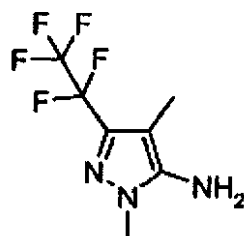
Se sintetiza ácido 1-metil-3,4-bis(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico análogamente a la preparación de ácido 1-etil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico a partir de 3,4-bis(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo y yodometano.

RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo d₃): δ= 4,12 (s, 3H) ppm.

20

HPLC-EM^a): logP = 1,47; masa (m/z)= 263 [M+H]⁺.

1,4-Dimetil-3-(pentafluoroetil)-1*H*-pirazol-5-amina

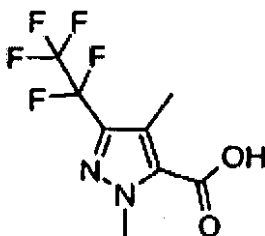


Se mezcla una solución de 39 g (388 mmol) de *N,N*-diisopropilamina en 500 ml de tetrahidrofurano a -5°C con 232 ml (371 mmol) de una solución de *n*-butil-litio 1,6 M en hexano. Se agita la solución durante 30 minutos a 0°C y se enfría entonces a -78°C. Se añaden gota a gota entonces 18,5 g (337 mmol) de *n*-propionitrilo. Después de terminada la adición, se agita la solución durante 15 minutos. A continuación, se añaden lentamente 30 g (169 mmol) de pentafluoropropanoato de metilo. Después de terminada la adición, se agita otros 45 minutos la mezcla de reacción a -78°C. A continuación, se calienta la mezcla a temperatura ambiente y se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. Se enfría la mezcla de reacción a 0°C y se mezcla con 700 ml de agua. Se ajusta el valor de pH de la solución a 1 con ácido clorhídrico conc. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo, se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida en rotavapor. Se disuelve el residuo en 200 ml de etanol y se mezcla con 10,5 g (224 mmol) de metilhidrazina y 16 ml de ácido clorhídrico conc. Se calienta la mezcla durante 5 horas a reflujo. Se retira el etanol a presión reducida en rotavapor y se ajusta el valor de pH de la fase acuosa a 14. Se extrae la fase acuosa varias veces con diclorometano. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida en rotavapor. Se obtienen 13,0 g de 1,4-dimetil-3-(pentafluoroetil)-1*H*-pirazol-5-amina (34%).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ= 3,83 (s, 3H), 3,32 (s a, 2H), 1,98 (s, 3H) ppm

20 Ácido 1,4-dimetil-3-(pentafluoroetil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico

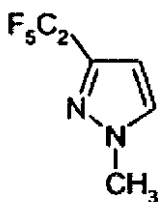
125



Se suspenden 8,66 g (85,1 mmol) de nitrito de *terc*-butilo y 6,0 g (67,4 mmol) de cianuro de cobre (I) en 360 ml de acetonitrilo y se calienta a 65°C. Se añade entonces lentamente una solución de 13,0 g (57,2 mmol) de 1,4-dimetil-3-(pentafluoroetil)-1*H*-pirazol-5-amina en 20 ml de acetonitrilo. Se vuelve a agitar la reacción durante 24 horas a 65°C. A continuación, se filtra la mezcla de reacción por Celite. Se concentra el filtrado a presión reducida en rotavapor. Se recoge el residuo con agua y se acidifica con ácido clorhídrico conc. Se extrae la fase acuosa varias veces con diclorometano. Se concentran las fases orgánicas combinadas a presión reducida en rotavapor y se purifica el residuo por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 5:1). Se calienta el producto así obtenido (2,3 g, 9,7 mmol) con 3,44 g (63 mmol) de hidróxido de potasio en 20 ml de agua a reflujo. Después de 3 h, se enfría la solución de reacción a 0°C y se ajusta a pH 6 con ácido clorhídrico diluido. Se filtra y seca el sólido generado. Se obtienen 0,3 g de ácido 1,4-dimetil-3-(pentafluoroetil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (2%) en forma de un sólido blanco.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ= 4,22 (s, 3H), 2,44 (s, 3H) ppm.

1-Metil-3-pentafluoroetil-1*H*-pirazol



Se añaden gota a gota 7,18 g (156 mmol) de metilhidrazina a una solución de 30,9 g (142 mmol) de (1*E*)-1-etoxi-4,4,5,5,5-pentafluoropent-1-en-3-ona (preparación: *Synthesis* 2000,

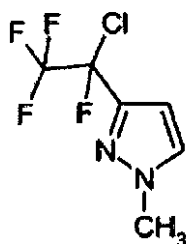
- 5, 738-742) en 56 ml de metanol y se calienta la mezcla de reacción durante 18 horas a reflujo. Se separa por destilación la mayoría del metanol a presión normal y se añade el residuo a hielo. Se extrae la fase acuosa tres veces con diclorometano y se lavan las fases orgánicas a continuación tres veces con solución saturada de cloruro de sodio. Después de secar sobre sulfato de sodio, se separa por destilación el disolvente en rotavapor a presión reducida. Se obtienen 15,8 g de 1-metil-3-pentafluoroetil-1*H*-pirazol (52%) en forma de un aceite.

RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-*d*₃): δ = 7,61 (m, 1H), 6,57 (m, 1H), 3,89 (s, 3H) ppm.

HPLC-EM^a): logP = 2,29; masa (m/z) = 201 [M+H]⁺.

Se obtuvieron del mismo modo:

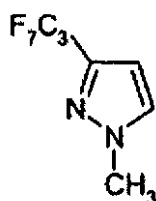
- 10 1-Metil-3-(1-cloro-1,2,2,2-tetrafluoroetil-1*H*-pirazol a partir de (1*E*)-4-cloro-1-etoxi-4,5,5,5-tetrafluoropent-1-en-3-ona



RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-*d*₃) δ = 7,58 (m, 1H), 6,54 (m, 1H), 3,89 (s, 3H) ppm.

HPLC-EM^a): logP = 2,46; masa (m/z) = 217 [M+H]⁺.

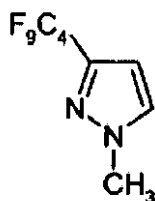
- 15 1-Metil-3-heptafluoropropil-1*H*-pirazol a partir de (1*E*)-1-etoxi-4,4,5,5,6,6,6-heptafluorohex-1-en-3-ona



RMN-¹H(400 MHz, acetonitrilo-*d*₃): δ = 7,91 (m, 1H), 6,65 (m, 1H), 3,94 (s, 3H) ppm.

HPLC-EM^a): logP = 2,84; masa (m/z) = 251 [M+H]⁺.

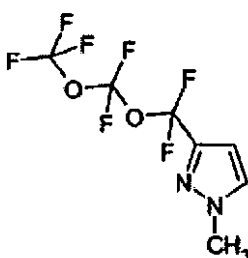
1-Metil-3-nonafluorobutil-1H-pirazol a partir de (1E)-1-etoxi-4,4,5,5,6,6,7,7,7-nonafluorohept-1-en-3-ona



RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃): δ= 7,61 (m, 1H), 6,57 (m, 1H), 3,97 (s, 3H) ppm.

5 HPLC-EM^a): logP = 3,38; masa (m/z) = 301 [M+H]⁺.

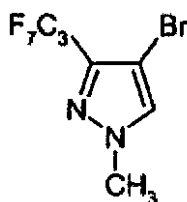
3-[[Difluoro(trifluorometoxi)metoxi](difluoro)metil]-1-metil-1H-pirazol a partir de (3E)-1-[difluoro(trifluorometoxi)metoxi]-4-etoxi-1,1-difluorobut-3-en-2-ona



RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃): δ= 7,58 (m, 1H), 6,54 (m, 1H), 3,90 (s, 3H) ppm.

10 HPLC-EM^a): logP = 3,79; masa (m/z) = 333 [M+H]⁺.

4-Bromo-1-metil-3-heptafluoropropil-1H-pirazol



Se añaden gota a gota a 40°C 3,27 g (20,5 mmol) de bromo a una solución de 4,65 g (18,6 mmol) de 1-metil-3-heptafluoropropil-1H-pirazol en 18 ml de agua a 40°C y se agita después la mezcla de reacción en primer lugar durante 1 hora a 60°C y entonces durante 18 horas a temperatura ambiente. Se extrae la fase acuosa tres veces con diclorometano y se

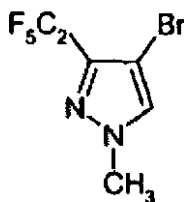
seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio. Se separa por destilación el diclorometano en rotavapor a presión reducida. Se obtienen 5,75 g de 1-metil-3-heptafluoropropil-4-bromo-1*H*-pirazol (78%) en forma de un aceite.

RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃): δ= 7,73 (m, 1H), 3,90 (s, 3H) ppm.

5 HPLC-EM^{ab}: logP = 3,53; masa (m/z)= 330 [M+H]⁺.

Se obtuvieron del mismo modo:

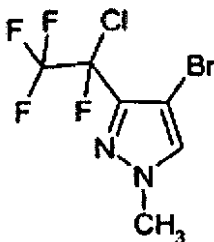
4-Bromo-1-metil-3-pentafluoroetil-1*H*-pirazol a partir de 1-metil-3-pentafluoroetil-1*H*-pirazol



RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃): δ= 7,77 (m, 1H), 3,90 (s, 3H) ppm.

10 HPLC-EM^{ab}: logP= 2,99; masa (m/z)= 280 [M+H]⁺.

4-Bromo-1-metil-3-(1-cloro-1,2,2,2-tetrafluoroetil)-1*H*-pirazol a partir de 1-metil-3-(1-cloro-1,2,2,2-tetrafluoroetil)-1*H*-pirazol

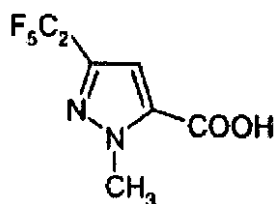


RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃) δ= 7,75 (m, 1H), 3,89 (s, 3H) ppm.

15 HPLC-EM^{ab}: logP= 3,17; masa (m/z)= 296 [M+H]⁺.

Ácido 1-metil-3-pentafluoroetil-1*H*-pirazol-5-carboxílico

129



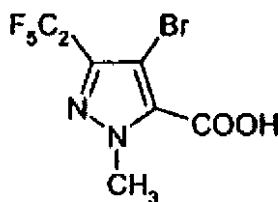
- Se disponen 5,00 g (25,0 mmol) de 1-metil-3-pentafluoroetil-1*H*-pirazol en dietiléter en atmósfera de argón y se enfría la solución a -78°C. Se añaden gota a gota 11,1 ml (27,7 mmol) de solución de diisopropilamido de litio 2 M en tetrahidrofurano/heptano y se añaden a -30°C
- 5 con agitación fuerte 450 g de hielo seco triturado. Después de terminado el desprendimiento de gas, se mezcla la mezcla de reacción con 235 ml de agua y se ajusta el pH a 11 con lejía de sosa 1 M. Se extrae la solución alcalina tres veces con acetato de etilo y después se ajusta a pH 2 con ácido clorhídrico 1 N. Se extrae la fase acuosa tres veces con acetato de etilo y se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio. Después de separar por destilación el disolvente
- 10 en rotavapor a presión reducida, se obtienen 1,20 g de ácido 1-metil-3-pentafluoroetil-1*H*-pirazol-5-carboxílico (18%) en forma de un sólido.

RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃): δ= 7,14 (m, 1H), 4,16 (s, 3H) ppm.

HPLC-EM^{a)}: logP = 2,08; masa (m/z)= 245 [M+H]⁺.

Se obtuvieron de igual modo:

- 15 Ácido 4-bromo-1-metil-3-pentafluoroetil-1*H*-pirazol-5-carboxílico a partir de 4-bromo-1-metil-3-pentafluoroetil-1*H*-pirazol

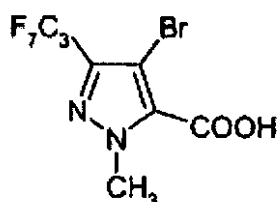


RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃) δ= 4,15 (s, 3H) ppm.

HPLC-EM^{a)}: logP = 4,69; masa (m/z)= 324 [M+H]⁺.

- 20 Ácido 4-bromo-1-metil-3-heptafluoropropil-1*H*-pirazol-5-carboxílico a partir de 4-bromo-1-metil-

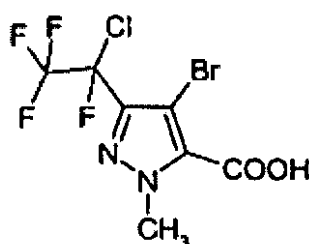
3-heptafluoropropil-1*H*-pirazol



RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃): δ= 4,15 (s, 3H) ppm.

HPLC-EM^a): logP = 2,26; masa (m/z)= 374 [M+H]⁺.

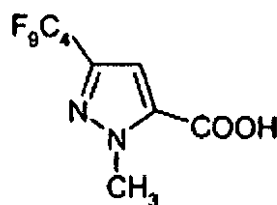
- 5 Ácido 4-bromo-1-metil-3-(1-cloro-1,2,2,2-tetrafluoroetil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico a partir de 4-bromo-1-metil-3-(1-cloro-1,2,2,2-tetrafluoroetil)-1*H*-pirazol



RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃): δ= 4,14 (s, 3H) ppm

HPLC-EM^a): logP= 2,43; masa (m/z)= 340 [M+H]⁺.

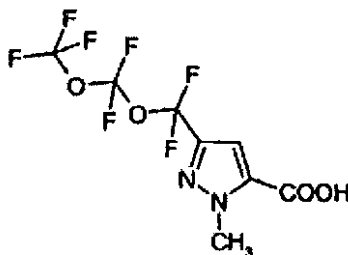
- 10 Ácido 1-metil-3-nonafluorobutil-1*H*-pirazol-5-carboxílico a partir de 1-metil-3-nonafluorobutil-1*H*-pirazol



RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃): δ= 7,14 (m, 1H), 4,17 (s, 3H) ppm.

HPLC-EM^a): logP= 3,01; masa (m/z)= 345 [M+H]⁺.

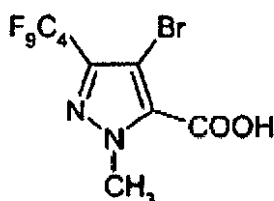
- 15 Ácido 3-([difluoro(trifluorometoxi)metoxi(difluoro)metil]-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxílico a partir de 3-([difluoro(trifluorometoxi)metoxi(difluoro)metil]-1-metil-1*H*-pirazol



RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃): δ= 7,11 (m, 1H), 4,16 (s, 3H) ppm.

HPLC-EM^a): logP= 3,38; masa (m/z)= 377 [M+H]⁺.

Ácido 4-bromo-1-metil-3-nonafluorobutil-1H-pirazol-5-carboxílico



5

Se añaden gota a gota a 40°C 255 mg (1,60 mmol) de bromo a una solución de 0,50 g (1,45 mmol) de ácido 1-metil-3-nonafluorobutil-1H-pirazol-5-carboxílico en 3,5 ml de agua, se agita después la mezcla de reacción en primer lugar durante una hora a 60°C y entonces durante 3 días a temperatura ambiente. Se extrae la fase acuosa tres veces con diclorometano y se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio. Se separa por destilación el diclorometano en rotavapor a presión reducida. Se obtienen 0,54 g de ácido 4-bromo-1-metil-3-nonafluorobutil-1H-pirazol-5-carboxílico (80%) en forma de un aceite.

10

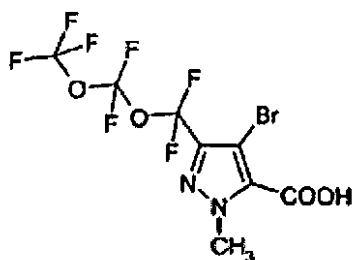
RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃): δ= 4,16 (s, 3H) ppm

HPLC-EM^a): logP = 3,17; masa (m/z)= 424 [M+H]⁺.

15

Se obtuvieron de igual modo:

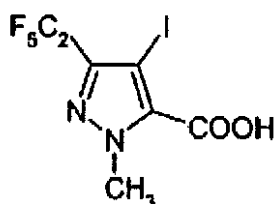
Ácido 4-bromo-3-[[difluoro(trifluorometoxi)metoxi]metil]-1H-pirazol-5-carboxílico a partir de ácido 3-[[difluoro(trifluorometoxi)metoxi](difluoro)metil]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico



RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃): δ= 4,14 (s, 3H) ppm

HPLC-EM^a): logP= 3,56; masa (m/z)= 456 [M+H]⁺.

Ácido 1-metil-3-pentafluoroetil-4-yodo-1H-pirazol-5-carboxílico



5

Se añaden 1,34 g (2,46 mmol) de nitrato de amonio y cerio (IV) y a continuación 0,75 g (2,95 mmol) de yodo a una solución de 1,20 g (4,91 mmol) de ácido 1-metil-3-pentafluoroetil-1H-pirazol-5-carboxílico en 4,3 ml de acetonitrilo y se calienta la mezcla de reacción durante 18 horas a reflujo. Después de añadir 20 ml de diclorometano, se lava en primer lugar con agua, con solución de bisulfito de sodio y finalmente con solución saturada de cloruro de sodio. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se separa por destilación el disolvente en rotavapor a presión reducida. Se obtienen 1,28 g de ácido 4-yodo-1-metil-3-pentafluoroetil-1H-pirazol-5-carboxílico (47%) en forma de un aceite.

10

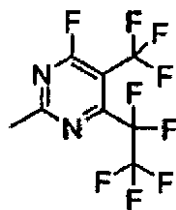
RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃): δ= 4,16 (s, 3H) ppm.

15

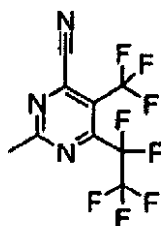
HPLC-EM: logP = 2,33; masa (m/z) = 371 [M+H]⁺.

La 4-fluoro-2-metil-6-(pentafluoroetil)-5-(trifluorometil)pirimidina puede sintetizarse análogamente a las instrucciones de la patente JP 07196622 y Russ. Chem. Bull. 1997, 46, 1920.

133



2-Metil-6-(pentafluoroetil)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-carbonitrilo

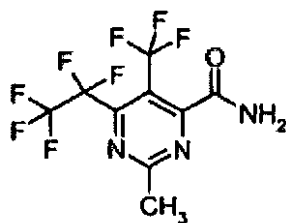


Se disuelven en 40 ml de acetonitrilo 5,0 g (16,8 mmol) de 4-fluoro-2-metil-6-(pentafluoroetil)-5-(trifluorometil)pirimidina. Se añaden 986 mg (20,1 mmol) de cianuro de sodio y se agita la mezcla de reacción durante 18 horas a 50°C. Se añaden de nuevo 493 mg (10,7 mmol) de cianuro de sodio y se agita la mezcla de reacción durante 3 horas a reflujo. Después de añadir 100 ml de agua y 100 ml de acetato de etilo, se separa la fase orgánica. Se extrae la fase acuosa tres veces con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas combinadas dos veces con agua y con una solución saturada de cloruro de sodio, a continuación se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se retira el disolvente en rotavapor. Se obtienen 4,71 g de 2-metil-6-(pentafluoroetil)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-carbonitrilo (92%) en forma de un aceite oscuro.-

RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃): δ= 2,87 (s, 3H) ppm.

CG-EM: masa (m/z) = 305 [M]⁺.

2-Metil-6-(pentafluoroetil)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-carboxamida

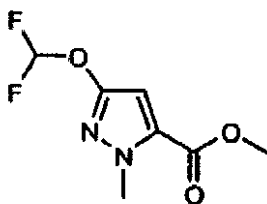


Se disuelven en 80 ml de ácido sulfúrico concentrado 4,70 g (15,4 mmol) de 2-metil-6-(pentafluoroetil)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-carbonitrilo. Se agita la mezcla de reacción durante 12 horas a 100°C y a continuación se añade a 300 ml de agua con hielo. Se extrae la fase acuosa⁺ cuatro veces con acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentra el disolvente en rotavapor a presión reducida. Se purificó la mitad del producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo= 1/1). Se obtienen 0,63 g de 2-metil-6-(pentafluoroetil)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-carboxamida (13%) en forma de un aceite espeso.

10 RMN-¹H (400 MHz, (DMSO-d₆): δ = 8,16 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 2,83 (s, 3H) ppm.

HPLC-EM: logP = 2,33; masa (m/z)= 324 [M+H]⁺.

3-(Difluorometoxi)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo



15 Se mezcla una solución de 2,00 g (12,8 mmol) de 3-hidroxi-1-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (preparación: Chem. Ber. 1974, 107, 1318-1328) en 28 ml de *N,N*-dimetilformamida con 5,09 g (32,0 mmol, 96%) de sal de sodio del ácido clorodifluoroacético y 2,66 g (19,2 mmol) de carbonato de potasio y se calienta la mezcla de reacción durante una noche a 80°C. Se añade la mezcla de reacción a 300 ml de agua y se extrae varias veces con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a

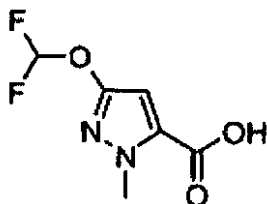
vacío en rotavapor. Después de la purificación cromatográfica, se obtienen 1,07 g de 3-(difluorometoxi)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (40%).

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ= 7,19 (t, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,55 (s, 3H) ppm

5 HPLC-EM: logP= 2,04; masa (m/z)= 207 [M+H]⁺.

La preparación del éster etílico se describe en el documento WO2007/071900A1.

Ácido 3-(difluorometoxi)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxílico

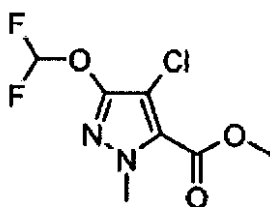


Se disuelven 200 mg (0,97 mmol) de 3-(difluorometoxi)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo en 6,5 ml de metanol y se añaden 1,94 ml de lejía de sosa 1 M. Se agita la mezcla de reacción durante una noche a temperatura ambiente, se mezcla entonces con ácido clorhídrico 1 M y se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a vacío. Se obtienen 180 mg de ácido 3-difluorometoxi-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxílico (97%).

15 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ= 7,26 (t, 1H), 6,49 (s, 1H), 3,99 (s, 3H) ppm

HPLC-EM: logP= 1,15; masa (m/z)= 193 [M+H]⁺.

4-Cloro-3-(difluorometoxi)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo



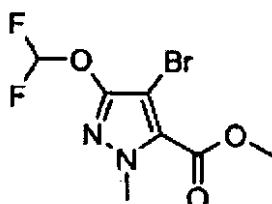
Se mezcla una solución de 400 mg (1,94 mmol) de 3-(difluorometoxi)-1-metil-1*H*-pirazol-

5-carboxilato de metilo en 10 ml de *N,N*-dimetilformamida a 0°C con 389 mg (2,91 mmol) de *N*-clorosuccinimida y se agita entonces durante 8 horas a 80°C. Se vierte la solución de reacción sobre agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentran a vacío. Se obtienen 466 mg de 4-cloro-3-(difluorometoxi)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (99%).

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7,25 (t, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,91 (s, 3H) ppm.

HPLC-EM: logP = 2,57. Masa (m/z) 241 [M+H]⁺.

4-Bromo-3-(difluorometoxi)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo

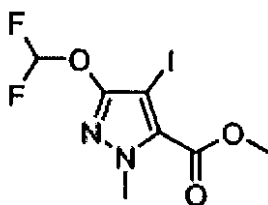


10 Se mezcla una solución de 700 mg (3,39 mmol) de 3-(difluorometoxi)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo en 20 ml de cloroformo gota a gota con una solución de 570 mg (3,56 mmol) de bromo en 10 ml de cloroformo y se agita entonces durante 3 días a temperatura ambiente. Se añade la mezcla de reacción a 80 ml de agua con algo de bisulfito de sodio y se agita. Se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a vacío: precipitan 792 mg de 4-bromo-3-(difluorometoxi)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (82%) en forma de cristales blancos.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7,24 (t, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,90 (s, 3H) ppm.

HPLC-EM: logP = 2,62; masa (m/z) = 285; 287 [M+H]⁺.

3-(Difluorometoxi)-4-yodo-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo



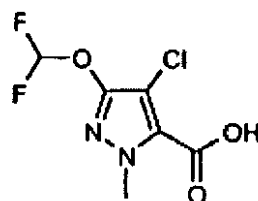
Se mezcla una solución de 500 mg (2,42 mmol) de 3-(difluorometoxi)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo en 20 ml de acetonitrilo con 665 mg (1,21 mmol) de nitrato de amonio y cerio (IV) y 369 mg (1,45 mmol) de yodo y se calienta durante 3 horas a reflujo y durante una noche a temperatura ambiente. Se diluye la mezcla de reacción con agua y acetato de etilo, se lava la fase orgánica con una solución saturada de tiosulfato de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a vacío. Se obtienen 750 mg de 3-(difluorometoxi)-4-yodo-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (93%).

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ= 7,22 (t, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,88 (s, 3H) ppm

HPLC-EM: logP= 2,69; masa (m/z)= 333 [M+H]⁺.

10 Se prepararon análogamente a la saponificación anteriormente citada los siguientes ácidos:

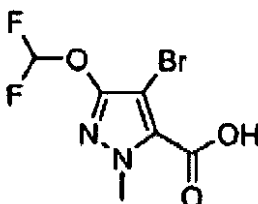
Ácido 4-cloro-3-(difluorometoxi)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxílico



RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ= 7,23 (t, 1H), 3,99 (s, 3H) ppm

15 HPLC-EM: logP= 1,50; masa (m/z)= 227 [M+H]⁺.

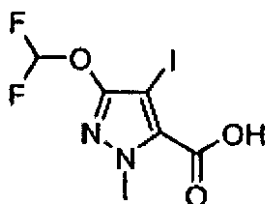
Ácido 4-bromo-3-(difluorometoxi)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxílico



RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ= 7,31 (t, 1H), 4,01 (s, 3H) ppm;

HPLC-EM: logP= 1,52; masa (m/z)= 271 [M+H]⁺.

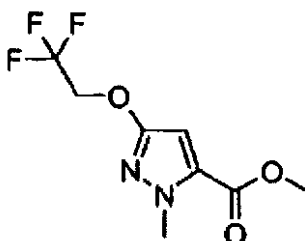
Ácido 4-yodo-3-(difluorometoxi)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico



RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ= 7,20 (t, 1H), 4,01 (s, 3H) ppm

HPLC-EM: logP= 1,64; masa (m/z)= 319 [M+H]⁺.

5 1-Metil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo

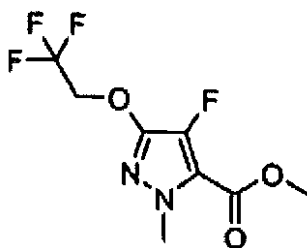


Se mezcla una solución de 200 mg (1,28 mmol) de éster metílico del ácido 3-hidroxi-1-metil-5-pirazolcarboxílico (para la preparación, véase anteriormente) en 10 ml de *N,N*-dimetilformamida con 254 mg (2,56 mmol) de bencenosulfonato de 2,2,2-trifluoroetil-4-metilo y 138 mg (2,56 mmol) de carbonato de potasio y se calienta la mezcla de reacción durante 5 horas a 100°C y durante dos días a temperatura ambiente. Se añade la mezcla de reacción a agua y se extrae varias veces con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a vacío en rotavapor. Se obtienen 500 mg de 1-metil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (50%, 82%).

15 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ= 6,41 (s, 1H), 4,77 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,83 (s, 3H) ppm

HPLC-EM: logP= 2,61; masa (m/z)= 239 [M+H]⁺.

4-Fluoro-1-metil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo

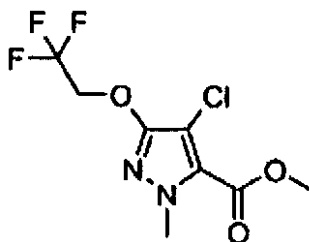


Se calienta a reflujo durante 5 horas una solución de 300 mg (1,26 mmol) de 1-metil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo y 404 mg (1,52 mmol) de 4-fluoro-1,4-diazonabicyclo[2,2,2]octanoditetrafluoroborato de 1-(clorometilo) (Selectfluor) en 37,5 ml de acetronitrilo. Después de enfriar, se mezcla la solución con ácido clorhídrico 1 M y se extrae dos veces con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con solución sat. de cloruro de sodio, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra a vacío. La purificación cromatográfica en gel de sílice da 190 mg de 4-fluoro-1-metil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (26%, 15%).

10 HPLC-EM: logP= 2,79; masa (m/z)= 257 [M+H]⁺.

La cloración, bromación y yodación proceden análogamente a las reacciones anteriormente mostradas:

4-Cloro-1-metil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo

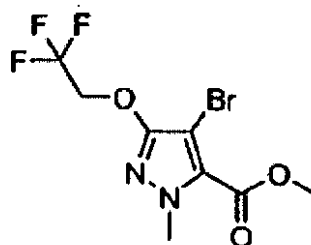


15 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ= 4,83 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,89 (s, 3H) ppm

HPLC-EM: logP= 3,08; masa (m/z)= 273 [M+H]⁺.

4-Bromo-1-metil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo

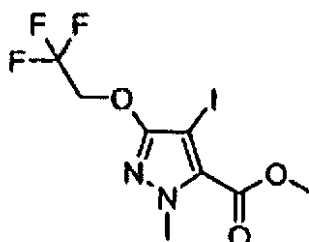
140



RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ= 4,81 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,88 (s, 3H) ppm

HPLC-EM: logP= 3,14; masa (m/z)= 317, 319 [M+H]⁺.

4-Yodo-1-metil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo



5

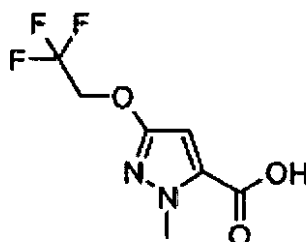
RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ= 4,81 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,87 (s, 3H) ppm.

HPLC-EM: logP= 3,17; masa (m/z)= 365 [M+H]⁺.

Se prepararon análogamente a la saponificación anteriormente citada los siguientes

ácidos:

10 Ácido 1-metil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-pirazol-5-carboxílico

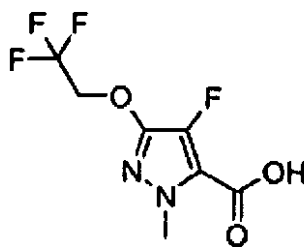


RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ= 4,74 (m, 2H), 3,94 (s, 3H) ppm.

HPLC-EM: logP= 1,65; masa (m/z)= 225 [M+H]⁺.

Ácido 4-fluoro-1-metil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-pirazol-5-carboxílico

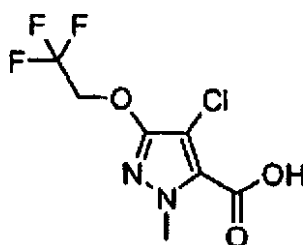
141



RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ= 4,83 (m, 2H), 3,89 (s, 3H) ppm.

HPLC-EM: logP= 1,83; masa (m/z)= 243 [M+H]⁺.

Ácido 4-cloro-1-metil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-pirazol-5-carboxílico

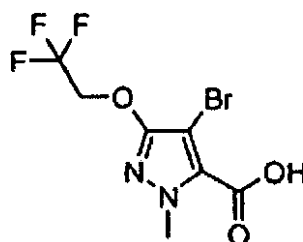


5

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ= 4,85 (m, 2H), 3,94 (s, 3H) ppm.

HPLC-EM: logP= 2,00; masa (m/z)= 259 [M+H]⁺.

Ácido 4-bromo-1-metil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-pirazol-5-carboxílico

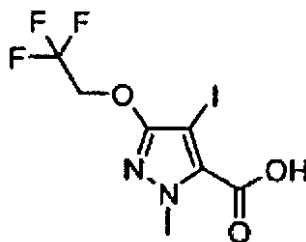


10

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ= 4,84 (m, 2H), 3,96 (s, 3H) ppm

HPLC-EM: logP= 2,03; masa (m/z)= 303 [M+H]⁺.

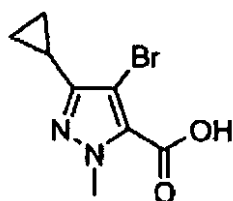
Ácido 4-yodo-1-metil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-pirazol-5-carboxílico



RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ= 4,75 (m, 2H), 3,87 (s, 3H) ppm.

HPLC-EM: logP= 2,11; masa (m/z)= 351 [M+H]⁺.

Ácido 4-bromo-3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico



5

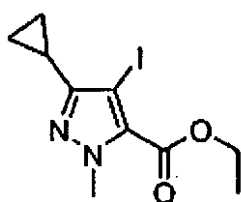
Se mezcla una solución enfriada a 0°C de 100 mg (0,60 mmol) de ácido 3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico en 5 ml de ácido acético con 173 mg (1,08 mmol) de bromo y se agita después durante una noche a temperatura ambiente. Se eliminan ácido acético y bromo en rotavapor y se lava el residuo sólido con ciclohexano y un poco de dietiléter. Se obtienen 69,0 mg de ácido 4-bromo-3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (47%) en forma de un sólido amarillento.

10

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ= 3,96 (s, 3H), 1,84 (m, 1H), 0,89 (m, 2H), 0,77 (m, 2H) ppm

HPLC-EM: logP = 1,76; masa (m/z)= 245 [M+H]⁺.

15 3-Ciclopropil-4-yodo-1-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo

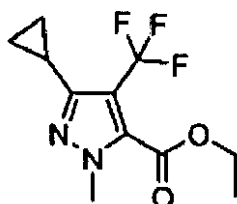


Se mezcla una solución de 500 mg (2,57 mmol) de 3-ciclopropil-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (preparada a partir de 3-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo según Bioorg. Med. Chem. Lett. 1996, 6, 1819-1824) en 5 ml de acetonitrilo con 706 mg (1,28 mmol) de nitrato de amonio y cerio (IV) y 392 mg (1,53 mmol) de yodo, se calienta durante 3 horas a
 5 reflujo y se agita después durante una noche a temperatura ambiente. Se diluye la mezcla de reacción con agua y acetato de etilo, se lava la fase orgánica con solución saturada de tiosulfato de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a vacío. Después de la purificación cromatográfica, se obtienen 506 mg de 3-ciclopropil-4-yodo-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (66%).

10 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ= 4,34 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 1,82 (m, 1H), 1,36 (m, 3H), 0,89 (m, 2H), 0,75 (m, 2H) ppm

HPLC-EM: logP= 3,56; masa (m/z)= 321 [M+H]⁺.

3-Ciclopropil-1-metil-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo



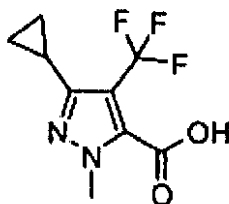
15 Se disponen 268 mg (1,40 mmol) de yoduro de cobre (I) y 65,3 mg (1,12 mmol) de fluoruro de potasio en un vial calentado en atmósfera de argón y se añaden 3 ml de *N,N*-dimetilformamida y 300 mg (0,93 mmol) de 3-ciclopropil-4-yodo-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo y 0,28 ml (1,87 mmol) de trimetil(trifluorometil)silano. Se desgasifica la mezcla de reacción con ultrasonidos, se purga con argón y se calienta el vial cerrado durante 3 horas a
 20 80°C. Se mezcla la solución de reacción enfriada con un poco de agua, se diluye con acetato de etilo, se filtra por gel de sílice (acetato de etilo) y se concentra en rotavapor. Después de la purificación cromatográfica en gel de sílice, se obtienen 212 mg de 3-ciclopropil-1-metil-4-

(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (86%).

RMN-¹H (400 MHz, (DMSO-d₆): δ= 4,36 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 1,97 (m, 1H), 1,31 (m, 3H), 0,90 (m, 2H), 0,83 (m, 2H) ppm

HPLC-EM: logP = 3,66; masa (m/z)= 263 [M+H]⁺.

5 Ácido 3-ciclopropil-1-metil-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico

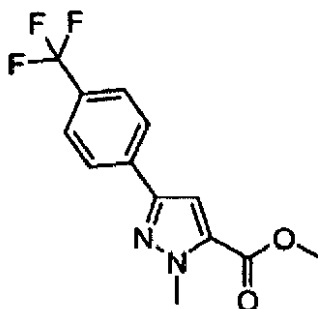


Se prepara este compuesto análogamente a la preparación de ácido 3-(difluorometoxi)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxílico a partir de 3-ciclopropil-1-metil-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo:

10 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ= 3,92 (s, 3H), 1,94 (m, 1H), 0,89 (m, 2H), 0,82 (m, 2H) ppm;

HPLC-EM: logP= 1,74; masa (m/z)= 235 [M+H]⁺.

1-Metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo



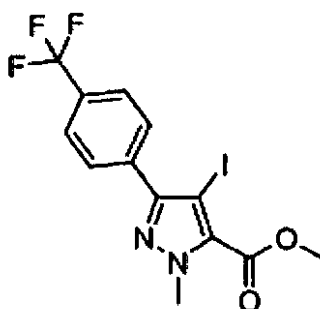
15 Se disponen 1,50 g (5,36 mmol) de 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (para la preparación, véase el documento WO2007/034278A2), 1,21 g (5,36 mmol) de 1-bromo-4-(trifluorometil)benceno y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) en atmósfera de argón y se mezclan con 6,69 ml de una solución

de carbonato de sodio 2 M en agua y 20 ml de dioxano. Se calienta la mezcla de reacción durante 3 horas a 10°C y, después de enfriar, se filtra por Celite y sulfato de sodio. Se lava después la torta de filtrado con acetato de etilo y se concentra el filtrado en rotavapor. Después de la purificación cromatográfica en gel de sílice, se obtienen 529 mg de 1-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo (35%) (para la preparación, véase también el documento DD 1984/210265).

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ= 8,05 (d, 2H), 7,75 (d, 2H), 7,44 (s, 1H), 4,16 (s, 3H), 3,88 (s, 3H) ppm.

HPLC-EM: logP = 3,82; masa (m/z)= 285 [M+H]⁺.

10 4-Yodo-1-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo

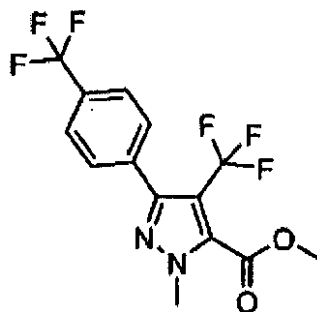


Se prepara este compuesto análogamente a la preparación de 3-ciclopropil-4-yodo-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo a partir de 1-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo y yodo.

15 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ= 7,97 (d, 2H), 7,82 (d, 2H), 4,16 (s, 3H), 3,92 (s, 3H) ppm.

HPLC-EM: logP = 4,23; masa (m/z)= 411 [M+H]⁺.

1-Metil-4-(trifluorometil)-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo

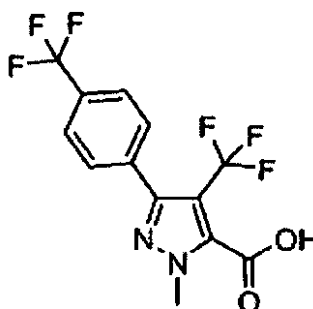


Se prepara este compuesto análogamente a la preparación de 3-ciclopropil-1-metil-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo a partir de 4-yodo-1-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo.

5 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ= 7,86 (d, 2H), 7,72 (d, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,96 (s, 3H) ppm

HPLC-EM: logP = 4,14; masa (m/z) = 353 [M+H]⁺.

Ácido 1-metil-4-(trifluorometil)-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-5-carboxílico

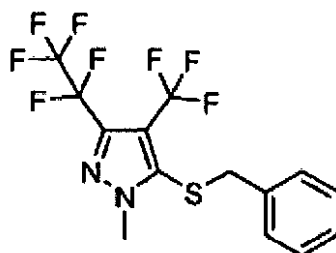


10 Se prepara este compuesto análogamente a la preparación de ácido 3-(difluorometoxi)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxílico a partir de 1-metil-4-(trifluorometil)-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metilo.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ= 7,85 (d, 2H), 7,71 (d, 2H), 4,09 (s, 3H) ppm

HPLC-EM: logP= 1,24; masa (m/z)= 339 [M+H]⁺.

15 5-(Bencilsulfanil)-1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol

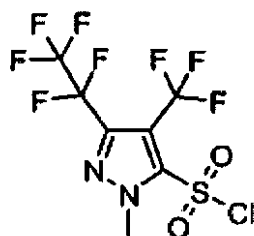


Se dispone una solución de 3,00 g (10,5 mmol) de 5-fluoro-1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol y 1,48 ml (12,6 mmol) de bencilmercaptano a 0°C en 24 ml de acetonitrilo. Se añaden entonces gota a gota 4,78 ml (34,3 mmol) de trietilamina y se agita la
5 mezcla de reacción durante dos horas a entre 0 y 10°C. Después de concentrar a vacío, se purifica el aceite obtenido por cromatografía en gel de sílice y se obtienen 3,19 g de 5-(bencilsulfanil)-1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol (78%).

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7,27 (m, 3H), 7,08 (m, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,68 (s, 3H) ppm

10 ⁺HPLC-EM: logP = 5,00; masa (m/z) = 391 [M+H]⁺.

Cloruro de 1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-sulfonilo

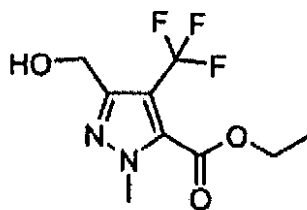


Se mezcla una solución de 1,00 g (2,49 mmol) de 5-(bencilsulfanil)-1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol en 17 ml de diclorometano con 20 ml de ácido
15 clorhídrico (16%) y se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. Después de añadir 10 ml de lejía de cloro y otras 7 horas a temperatura ambiente, se extrae varias veces con diclorometano, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a vacío. Se hace reaccionar el producto bruto sin purificación adicional hasta las

correspondientes sulfonamidas.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ= 4,10 (s, 3H) ppm.

3-(Hidroximetil)-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo

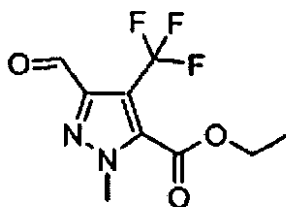


- 5 Se mezcla una solución de 6,00 g (20,4 mmol) de 1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxilato de dietilo en 80 ml de tetrahidrofurano en atmósfera de argón a -78°C con 38,9 ml (42,8 mmol) de una solución de hidruro de diisobutilaluminio 1,1 M en ciclohexano y se agita durante una noche a esa temperatura. Se mezcla la mezcla de reacción con agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtra
- 10 por gel de sílice y se concentra a vacío. La purificación cromatográfica en gel de sílice proporciona 4,10 g de 3-(hidroximetil)-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (80%).

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ= 5,03 (s a, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,37 (c, 2H), 4,02 (s, 3H), 1,32 (t, 3H) ppm

- 15 HPLC-EM: logP= 1,74; masa (m/z)= 253 [M+H]⁺.

3-Formil-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



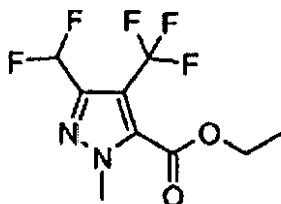
Se mezcla una solución de 1,50 g (5,95 mmol) de 3-(hidroximetil)-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo en 100 ml de diclorometano con 4,14 g (47,6

mmol) de óxido de manganeso (IV) y se calienta durante 4 horas a reflujo. Se filtra la mezcla de reacción enfriada por Celite y se concentra en rotavapor. Se obtienen 1,36 g de 3-formil-1-metil-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (91%).

RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-*d*₃): δ= 9,99 (s, 1H), 4,44 (c, 2H), 4,11 (s, 3H), 1,37 (t, 3H) ppm

HPLC-EM: logP= 2,40; masa (m/z)= 251 [M+H]⁺.

3-(Difluorometil)-1-metil-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo



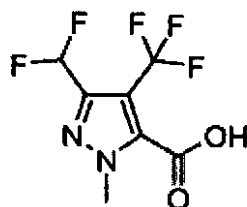
Se enfría a -10°C en atmósfera de argón una solución de 1,00 g (4,00 mmol) de 3-formil-1-metil-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo en 40 ml de diclorometano y se añaden gota a gota 1,11 ml (8,39 mmol) de trifluoruro de dietilaminoazufre durante 10 minutos. Se agita la mezcla de reacción durante 1 hora a -10°C, se mezcla primero con carbonato de sodio sólido y entonces con solución sat. de carbonato de sodio. Se extrae la fase acuosa dos veces con diclorometano, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentra. La purificación cromatográfica en gel de sílice proporciona 585 mg de 3-(difluorometil)-1-metil-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (54%).

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ= 7,11 (t, 1H), 4,41 (c, 2H), 4,11 (s, 3H), 1,33 (t, 3H) ppm.

HPLC-EM: logP = 3,05; masa (m/z)= 273 [M+H]⁺.

Ácido 3-(difluorometil)-1-metil-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico

150

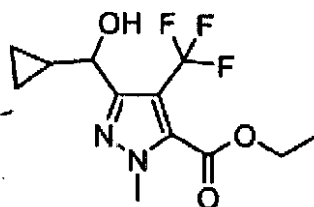


Se mezcla una solución de 600 mg (2,20 mmol) de 3-(difluorometil)-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo en 10 ml de metanol con 331 mg (3,31 mmol) de lejía de sosa al 40% y se agita durante 3 horas a temperatura ambiente. Se concentra la
 5 mezcla de reacción, se mezcla con agua y se extrae con dietiléter. Se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico diluido y se extrae dos veces con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentra después de filtrar. Se obtienen 452 mg de ácido 3-(difluorometil)-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (84%).

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ= 7,07 (t, 1H), 4,09 (s, 3H) ppm

10 HPLC-EM: logP = 1,10; masa (m/z)= 245 [M+H]⁺.

3-[Ciclopropil(hidroxi)metil]-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



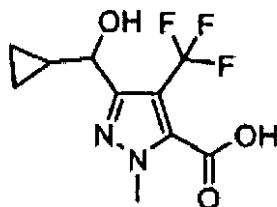
Se mezcla una solución de 1,82 g (7,28 mmol) 3-formil-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo en 80 ml de tetrahidrofurano en atmósfera de argón a -78°C con
 15 17,5 ml (8,73 mol) de solución de bromuro de ciclopropilmagnesio 0,5 M en tetrahidrofurano, se agita durante 30 minutos a esa temperatura y entonces durante una noche a temperatura ambiente. Se mezcla la solución de reacción con solución sat. de cloruro de amonio, se extrae con acetato de etilo, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentra en rotavapor. La purificación cromatográfica en gel de sílice proporciona 0,67 g de 3-

[ciclopropil(hidroxi)metil]-1-metil-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (31%).

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ= 5,08 (d, 1H), 4,37 (c, 2H), 4,06 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 1,31 (m, 4H), 0,52 (m, 1H), 0,43 (m, 2H), 0,18 (m, 1H) ppm.

HPLC-EM: logP= 2,38; masa (m/z)= 275 [M-H₂O+H]⁺.

5 Ácido 3-[ciclopropil(hidroxi)metil]-1-metil-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico

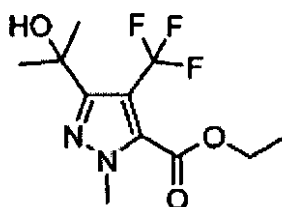


Se prepara este compuesto análogamente a la preparación de ácido 3-(difluorometil)-1-metil-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico a partir de 3-ciclopropil(hidroximetil)-1-metil-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo.

10 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ= 3,88 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 1,16 (m, 1H), 1,01 (t, 3H), 0,33 (m, 1H), 0,25 (m, 2H), 0,02 (m, 1H) ppm.

HPLC-EM: logP = 0,72; masa (m/z)= 247 [M-H₂O+H]⁺.

3-(2-Hidroxiopropan-2-il)-1-metil-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo



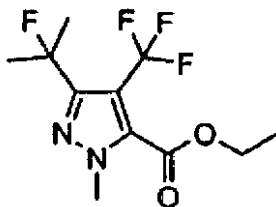
15 Se añaden gota a gota a -78°C 4,76 ml (14,3 mmol) de cloruro de metilmagnesio 3 M en tetrahidrofurano durante 10 minutos a una solución de 2,00 g (6,80 mmol) de 3-formil-1-metil-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo en 30 ml de tetrahidrofurano. Se agita la mezcla de reacción durante 4 horas a -78°C, se añade entonces a una solución sat. de cloruro de amonio y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de

sodio y se concentra en rotavapor. La purificación cromatográfica en gel de sílice proporciona 976 mg de 3-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (51%).

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ= 4,88 (s a, 1H), 4,38 (c, 2H), 3,88 (s, 3H), 1,48 (s, 6H),
5 1,31 (t, 3H) ppm.

HPLC-EM: logP= 2,33; masa (m/z)= 263 [M-H₂O+H]⁺.

3-(2-Fluoropropan-2-il)-1-metil-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo

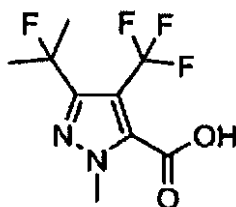


Se añaden gota a gota a -10°C 0,52 ml (3,9 mmol) de trifluoruro de dietilaminoazufre a
10 una solución de 1,00 g (3,57 mmol) de 3-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-4-(trifluorometil)-1*H*-
pirazol-5-carboxilato de etilo en 20 ml de diclorometano. Se agita después durante una hora a -
10°C, se añade carbonato de sodio y se agita durante 10 minutos a temperatura ambiente.
Después de añadir solución sat. de carbonato de sodio, se extrae con diclorometano, se secan
las fases orgánicas combinadas con sulfato de sodio y se concentran a vacío en rotavapor. Se
15 purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo) hasta
700 mg de 3-(2-fluoropropan-2-il)-1-metil-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de de etilo
(67%).

RMN-¹H (400 MHz, (DMSO-d₆): δ= 4,40 (c, 2H), 3,95 (s, 3H), 1,70 (d, 6H), 1,32 (t, 3H)
ppm.

20 HPLC-EM: logP= 3,55; masa (m/z)= 283 [M+H]⁺.

Ácido 3-(2-fluoropropan-2-il)-1-metil-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico

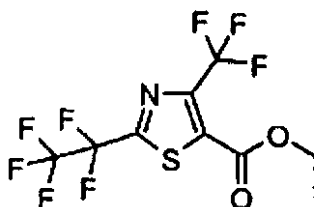


Se mezcla una solución de 700 mg (2,48 mmol) de 3-(2-fluoropropan-2-il)-1-metil-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo en 10 ml de metanol con 208 mg (3,72 mmol) de hidróxido de potasio y 1 ml de agua y se calienta durante 1 hora a 50°C. Se concentra la mezcla de reacción, se mezcla con agua y se extrae con dietiléter. Se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico diluido, se extrae dos veces con acetato de etilo, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentra después de filtrar. Se obtienen 498 mg de ácido 3-(2-fluoropropan-1-il)-1-metil-(4-trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (79%).

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ= 3,92 (s, 3H), 1,69 (d, 6H) ppm

HPLC-EM: log*P*= 1,43; masa (*m/z*)= 255 [*M*+*H*]⁺.

2-(Pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo



Se mezclan una mezcla de 2,00 g (12,3 mmol) de 2,2,3,3,3-pentafluoropropanamida y 2,48 g (6,13 mmol) de reactivo de Lawesson con 20 ml de tetrahidrofurano y se calienta durante 3,5 horas a reflujo. Después de concentrar a vacío, se purifica la 2,2,3,3,3-pentafluoropropanotioamida generada por destilación (561 mg).

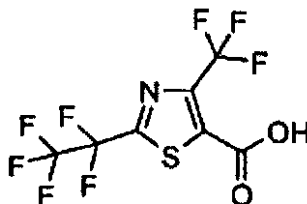
Se disuelven 557 mg (3,10 mmol) de 2,2,3,3,3-pentafluoropropanotioamida y 746 mg (3,41 mmol) de 2-cloro-4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo (comercialmente obtenible o preparable según el Journal of Fluorine Chemistry 2004, 125, 1287-1290) en 15 ml de

acetonitrilo y se añaden gota a gota 0,86 ml (6,19 mmol) de trietilamina. Se calienta la mezcla de reacción durante 5 horas a reflujo y se deja entonces durante dos días a temperatura ambiente. La purificación cromatográfica en gel de sílice proporciona 568 mg de 2-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (13%).

5 ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 4,42 (c, 2H), 1,33 (t, 3H) ppm.

HPLC-EM: logP= 4,36.

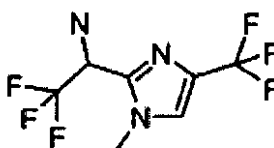
Ácido 2-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-carboxílico



Se mezcla una solución de 540 mg (1,57 mmol) de 2-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo en 3 ml de metanol y 1 ml de agua con 94,4 mg (2,36 mmol) de lejía de sosa y se calienta durante 2 horas a 60°C. Se acidifica la mezcla de reacción con ácido clorhídrico conc., se extrae 4 veces con diclorometano, se lava la fase orgánica con solución sat. de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra después de filtrar. Se obtienen 417 mg (min. 50%, max. 82%) de ácido 2-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-carboxílico.

HPLC-EM: logP= 2,06; masa (m/z)= 316 [M+H]⁺.

2,2,2-Trifluoro-1-[1-metil-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]etanamina



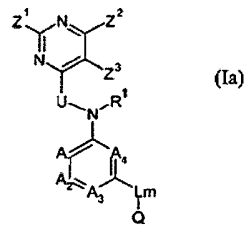
Se disuelven 2,0 g (8,12 mmol) de 2,2,2-trifluoro-1-[1-metil-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]etanona [preparación análogamente a Synthesis 2008, 6, 948-956] en atmósfera de gas protector en 40 ml de tolueno y se mezclan entonces con 8,93 ml (8,93 mmol) de una solución

de (bistrimetilsilil)amiduro de litio 1 M en tolueno. Se agita a continuación la solución durante 1 h a temperatura ambiente. Se añaden entonces 8,12 ml (16,2 mmol) de una solución de complejo de borano-dimetilsulfóxido 2 M en tetrahidrofurano y se agita durante otras 16 horas a temperatura ambiente. A continuación, se añaden 6,0 ml de lejía de sosa 2 M. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentra entonces a presión reducida en rotavapor. Se purifica el producto mediante cromatografía en columna en gel de sílice (diclorometano:metanol= 9:1). Se obtienen 0,85 g de 2,2,2-trifluoro-1-[1-metil-4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-2-il]etanamina (42%) en forma de un aceite amarillo.

RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃): δ= 7,60 (s, 1H), 4,80 (m, 1H), 3,84 (s, 3H) ppm.

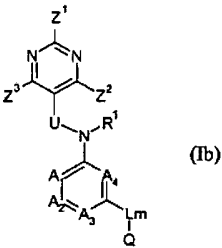
10 RMN-¹³C (400 MHz, acetonitrilo-d₃): δ= 145,7, 130,5, 126,2, 123,9, 123,0, 51,0, 34,1 ppm.

Tabla 1



Nº Ej.	Proc.	Z ¹	Z ²	Z ³	R ¹	A ₄	A ₃	A ₂	A ₁	L _m	U	Q	log P	Masa [m/z] ¹
Ia-1	F	CH ₃	CF ₂ CF ₃	CF ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3,33 ^{a)}	517,0 ^{a)}

Tabla 2



Nº Ej.	Proc.	Z ¹	Z ²	Z ³	R ¹	A ⁴	A ³	A ²	A ¹	L _m	U	Q	log P	Masa [m/z] [†]
Ib-2	D	CF ₃ CH ₂ O	CF ₃	-	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	2,76 ^{a)}	483,0 ^{a)}
Ib-3	A	CF ₃	CF ₃	-	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	2,78 ^{a)}	453,1 ^{a)}
Ib-4		CF ₃	CF ₃	-	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	3,14 ^{a)}	495,0 ^{a)}
Ib-5	A	CF ₃	CF ₃	-	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	3-cloroprop-2-enilo	3,19 ^{a)}	487,0 ^{a)}
Ib-6	A	CF ₃	CF ₃	-	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	bencilo	3,39 ^{a)}	503,1 ^{b)}
Ib-7	A	C ₂ F ₅	CF ₃	-	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3,20 ^{a)}	503,1 ^{b)}

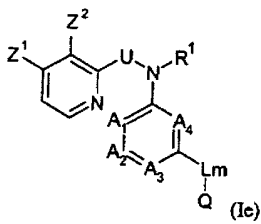
Nº Ej.	Proc.	Z ¹	Z ²	Z ³	R ¹	A ⁴	A ³	A ²	A ¹	L _m	U	Q	log P	Masa [m/z] [†]
Ib-8	A	C ₂ F ₅	Me	Me	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	2,82 ^{a)}	463,1 ^{a)}
Ib-9	A	C ₂ F ₅	CF ₃	-	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	3,53 ^{a)}	545,0 ^{a)}
Ib-10	A	C ₂ F ₅	CF ₃	-	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	3-cloroprop-2-enilo	3,59 ^{a)}	537,0 ^{a)}
Ib-11	A	C ₂ F ₅	CF ₃	-	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	bencilo	3,78 ^{a)}	553,1 ^{a)}
Ib-12	A	C ₂ F ₅	Me	Me	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	3,22 ^{a)}	505,1 ^{a)}
Ib-13	A	C ₂ F ₅	Me	Me	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	3-cloroprop-2-enilo	3,26 ^{a)}	491,7 ^{a)}
Ib-14	A	C ₂ F ₅	Me	Me	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	bencilo	3,49 ^{a)}	513,1 ^{a)}
Ib-15	A	C ₃ F ₇	CF ₃	-	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3,56 ^{a)}	553,1 ^{a)}
Ib-16	A	C ₃ F ₇	CF ₃	-	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	3,88 ^{a)}	595,0 ^{a)}
Ib-17	A	C ₃ F ₇	CF ₃	-	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	3-cloroprop-2-enilo	3,92 ^{a)}	587,0 ^{a)}
Ib-18	A	C ₃ F ₇	CF ₃	-	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	bencilo	4,13 ^{a)}	603,1 ^{a)}
Ib-19	A	CF ₃	Me	-	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	2,24 ^{v)}	399,0 ^{a)}
Ib-20	A	CF ₃	Me	-	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	2,65 ^{a)}	441,0 ^{a)}
Ib-21	A	CF ₃	Me	-	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	3-cloroprop-2-enilo	2,69 ^{a)}	433,0 ^{a)}

Nº Ej.	Proc.	Z ¹	Z ²	Z ³	R ¹	A ⁴	A ³	A ²	A ¹	L _m	U	Q	log P	Masa [m/z] ¹
Ib-22	A	CF ₃	Me	-	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	bencilo	2,94 ^{a)}	449,0 ^{a)}
Ib-23	A	C ₂ F ₅	Me	-	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	2,76 ^{a)}	449,0 ^{a)}
Ib-24	A	C ₂ F ₅	Me	-	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	3,16 ^{a)}	491,0 ^{a)}
Ib-25	A	C ₂ F ₅	Me	-	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	3-cloroprop-2-enilo	3,2 ^{a)}	483,0 ^{a)}
Ib-26	A	C ₂ F ₅	Me	-	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	bencilo	3,43 ^{a)}	499,0 ^{a)}
Ib-27	A	C ₂ F ₅	CHF ₂	-	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	2,92 ^{a)}	485,1 ^{a)}
Ib-28	A	C ₂ F ₅	CHF ₂	-	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	3,27 ^{a)}	527,0 ^{a)}
Ib-29	A	C ₂ F ₅	CHF ₂	-	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	bencilo	3,51 ^{a)}	535,1 ^{a)}
Ib-30	A	C ₂ F ₅	ciclopropilo	-	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3,28 ^{a)}	475,0 ^{a)}
Ib-31	A	C ₂ F ₅	ciclopropilo	-	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	3,65 ^{a)}	517,0 ^{a)}
Ib-32	A	CF ₂ CF ₃	CHF ₂	H	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	3-cloroprop-2-enilo	3,29 ^{a)}	519,0 ^{a)}
Ib-33	A	CF ₂ CF ₃	CF ₂ CF ₃	H	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3,64 ^{a)}	553,0 ^{a)}
Ib-34	A	CF ₂ CF ₃	CF ₂ CF ₃	H	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	3,94 ^{a)}	595,0 ^{a)}
Ib-35	A	CF ₂ CF ₃	CF ₂ CF ₃	H	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	bencilo	4,20 ^{a)}	603,0 ^{a)}

Nº Ej.	Proc.	Z ¹	Z ²	Z ³	R ¹	A ⁴	A ³	A ²	A ¹	L _m	U	Q		log P	Masa [m/z] ¹
Ib-36	A	CF ₂ CF ₃	CF ₃	H	H	C-H	C-Cl	C-Br	C-H	CONH	CO	ciclopropilo		3,62 ^{a)}	582,9 ^{a)}
Ib-37	A	CF ₂ CF ₃	CF ₃	H	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	1-ciclopropiletilo		3,76 ^{a)}	531,1 ^{a)}
Ib-38	A	CF ₂ CF ₃	CF ₃	H	CH ₃	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo		3,23 ^{a)}	517,1 ^{a)}

Se prefieren extraordinariamente también los compuestos de fórmulas generales (Ib), que proporcionan una combinación cualquiera de los restos Z¹, Z², Z³, R¹, A₄, A₃, A₂, A₁, L_m, U y Q indicados en la Tabla 2.

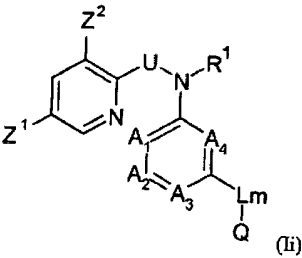
Tabla 3



Nº Ej.	Proc.	Z ¹	Z ²	R ¹	A ₄	A ₃	A ₂	A ₁	L _m	U	Q	log P	Masa [m/z] ¹
Ic-1	A	CF ₃	Cl	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	2,48 ^{a)}	418,0 ^{a)}
Ic-2	A	CF ₃	Cl	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	1-metiletilo	2,72 ^{a)}	420,0 ^{a)}
Ic-3	A	CF ₃	Cl	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	2,88 ^{a)}	460,0 ^{a)}
Ic-4	A	CF ₃	Cl	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	3-cloroprop-2-enilo	2,92 ^{a)}	452,0 ^{a)}
Ic-5	A	CF ₃	Cl	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	bencilo	3,16 ^{a)}	468,1 ^{a)}

Se prefieren extraordinariamente también los compuestos de fórmulas generales (Ic), que proporcionan una combinación cualquiera de los restos Z¹, Z², Z³, R¹, A₄, A₃, A₂, A₁, L_m, U y Q indicados en la Tabla 3.

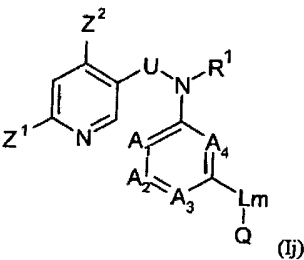
Tabla 4



Nº Ej.	Proc.	Z ¹	Z ²	R ¹	A ₄	A ₃	A ₂	A ₁	L _m	U	Q	log P	Masa [m/z] [†]
li-1	A	CF ₃	Cl	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	2,46 ^{a)}	418,0 ^{a)}
li-2	A	CF ₃	Cl	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	1-metiletilo	2,73 ^{a)}	420,0 ^{a)}
li-3	A	CF ₃	Cl	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	2,86 ^{a)}	460,0 ^{a)}
li-4	A	CF ₃	Cl	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	3-cloroprop-2-enilo	2,93 ^{a)}	451,9 ^{a)}
li-5	A	CF ₃	Cl	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	bencilo	3,17 ^{a)}	468,0 ^{a)}

Se prefieren extraordinariamente también los compuestos de fórmulas generales (li), que proporcionan una combinación cualquiera de los restos Z¹, Z², Z³, R¹, A₄, A₃, A₂, A₁, L_m, U y Q indicados en la Tabla 4.

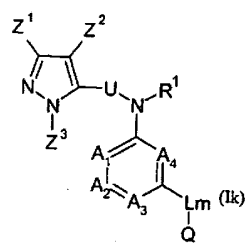
Tabla 5



Nº Ej.	Proc.	Z ¹	Z ²	R ¹	A ₄	A ₃	A ₂	A ₁	L _m	U	Q	log P	Masa [m/z] ¹
Ij-1	D	CF ₃ CH ₂ O	CF ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3,02 ^{a)}	482,1 ^{a)}
Ij-2	D	CF ₃ CH(Me)O	CF ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3,32 ^{a)}	496,1 ^{a)}
Ij-3	D	C ₂ F ₅ CH ₂ O	CF ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3,44 ^{a)}	532,1 ^{a)}
Ij-4	A	(CF ₃) ₂ CHO	CF ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3,65 ^{a)}	550,1 ^{a)}

Se prefieren extraordinariamente también los compuestos de fórmulas generales (Ij), que proporcionan una combinación cualquiera de los restos Z¹, Z², Z³, R¹, A₄, A₃, A₂, A₁, L_m, U y Q indicados en la Tabla 5.

Tabla 6



Nº. ej	Proc.	Z ¹	Z ²	Z ³	R ¹	A ₄	A ₃	A ₂	A ₁	L _∞	U	Q	logP	Masa [m/z] ¹
Ik-1	A	C ₂ F ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3,34 ^{a)}	505,0 ^{a)}
Ik-2	B	C ₂ F ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	H	3,22 ^{a)}	466,0 ^{a)}
Ik-3	B	C ₂ F ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	prop-2-inoilo	3,11 ^{b)}	502,9 ^{b)}
Ik-4	C	C ₂ F ₃	I	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-Cl	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3,15 ^{a)}	562,9 ^{a)}
Ik-5	C	C ₂ F ₃	vinilo	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3,11 ^{a)}	463,1 ^{a)}
Ik-6	B	C ₂ F ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,2-difluorociclopropilo	3,33 ^{b)}	541,1 ^{b)}
Ik-7	A	C ₂ F ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-Br	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3,81 ^{a)}	582,9 ^{a)}
Ik-8	B	C ₂ F ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	trans-2-fluorociclopropilo	3,24 ^{b)}	523,1 ^{b)}
Ik-9	B	C ₂ F ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	cis-2-fluorociclopropilo	3,28 ^{b)}	523,1 ^{b)}
Ik-10	A	C ₂ F ₃	CF ₃	C ₂ H ₅	H	C-H	C-Cl	C-OC H ₃	C-H	CONH	CO	benzilo	4,18 ^{b)}	563,1 ^{b)}
Ik-11	A	C ₂ F ₃	Br	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	1-trifluorometililo	2,00 ^{b)}	572,9 ^{b)}
Ik-12	A	C ₂ F ₃	Br	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	1-ciclopropililo	3,84 ^{a)}	543,0 ^{a)}

Nº Ej.	Proc.	Z ¹	Z ²	Z ³	R ¹	A ₄	A ₃	A ₂	A ₁	L _m	U	Q	logP	Masa (m/z)
Ik-13	A	C ₂ F ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-H	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3,15 ^{aj}	471,1 ^{aj}
Ik-14	A	C ₂ F ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-H	C-H	C-H	CONH	CO	bencilo	3,77 ^{aj}	521,1 ^{aj}
Ik-15	A	C ₂ F ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-H	CC ON HcP r	C-H	CONH	CO			
Ik-16	A	CF ₃ CClF	Br	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	2,74 ^{aj}	554,2 ^{aj}
Ik-17	A	C ₂ F ₃	H	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3,35 ^{aj}	530,9 ^{aj}
Ik-18	A	CF ₃	Cl	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	2,94 ^{aj}	437,0 ^{aj}
Ik-19	A	CF ₃	Cl	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	2,77 ^{aj}	421,1 ^{aj}
Ik-20	A	CF ₃	Cl	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	3-cloroprop-2-enilo	3,22 ^{aj}	455,0 ^{aj}
Ik-21	A	CF ₃	Br	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	bencilo	3,46 ^{aj}	471,1 ^{aj}
Ik-22	A	CF ₃	Br	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	2,75 ^{aj}	467,0 ^{aj}
Ik-23	A	CF ₃	Br	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	3-cloroprop-2-enilo	3,20 ^{aj}	501,0 ^{aj}
Ik-24	A	C ₂ F ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	bencilo	3,44 ^{aj}	517,0 ^{aj}
Ik-25	A	C ₂ F ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	COCHF 2	C-H	C-H	CONH	CO	metilsulfonilo	3,13 ^{aj}	543,0 ^{aj}
Ik-26	A	C ₂ F ₃	Br	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3,49 ^{aj}	537,1 ^{aj}
Ik-27	A	C ₂ F ₃	Br	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3,22 ^{aj}	515,0 ^{aj}
Ik-28	A	C ₂ F ₃	Br	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	1-metiltilo	3,49 ^{aj}	517,0 ^{aj}
Ik-29	A	C ₂ F ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	3-cloroprop-2-enilo	3,64 ^{aj}	550,9 ^{aj}
Ik-30	B	C ₂ F ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	1,2,4-triazol-3-ilmetilo	2,31 ^{aj}	546,0 ^{aj}
Ik-31	B	C ₂ F ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONCH ₃	CO	propilo	3,23 ^{aj}	507,0 ^{aj}
Ik-32	B	C ₂ F ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3,51 ^{aj}	519,0 ^{aj}
Ik-33	B	C ₂ F ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	oxetan-3-ilo	2,76 ^{aj}	521,0 ^{aj}
												2-hidroxipropilo	2,65 ^{aj}	523,0 ^{aj}

Ej. nº	Proced.	Z ¹	Z ²	Z ³	R ¹	A ₄	A ₃	A ₂	A ₁	L _m [#]	U	Q	logP	Masa [m/z] [†]
Ik-34	B	C ₂ F ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	metoxicarbonilmetilo	3,04 ³⁴	537,0 ³⁴
Ik-35	B	C ₂ F ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONCH ₃	CO	1-metiletilo	3,73 ³⁵	521,0 ³⁵
Ik-36	B	C ₂ F ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-Cl	CONH	CO	ciclopropilo	3,53 ³⁶	519,0 ³⁶
Ik-37	B	C ₂ F ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,6-difluorofenilmetilo	3,73 ³⁷	591,0 ³⁷
Ik-38	B	C ₂ F ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	1-feniletilo	3,89 ³⁸	569,0 ³⁸
Ik-39	B	C ₂ F ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopentilo	3,78 ³⁹	533,0 ³⁹
Ik-40	B	C ₂ F ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	4-clorofeniletilo	4,23 ⁴⁰	603,0 ⁴⁰
Ik-42	B	C ₂ F ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,2-dimetil-3-fluoropropilo	3,68 ⁴²	553,0 ⁴²
Ik-43	B	C ₂ F ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	isoxazol-3-ilmetilo	3,02 ⁴³	546,0 ⁴³
Ik-44	B	C ₂ F ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	3,3-dicloro-1,1-dimetilprop-2-enilo	4,28 ⁴⁴	602,9 ⁴⁴
Ik-45	B	C ₂ F ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	3-metioxetan-3-ilmetilo	2,98 ⁴⁵	548,9 ⁴⁵
Ik-46	B	C ₂ F ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,2-dimetilciclopropilmetilo	4,11 ⁴⁶	547,0 ⁴⁶
Ik-47	B	C ₂ F ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2-fenilciclopropilo	4,00 ⁴⁷	581,0 ⁴⁷
Ik-48	B	C ₂ F ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	dianometilo	2,93 ⁴⁸	503,9 ⁴⁸
Ik-49	B	C ₂ F ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	3-fluorofenilmetilo	3,78 ⁴⁹	573,0 ⁴⁹
Ik-50	B	C ₂ F ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2-metilprop-2-enilo	3,53 ⁵⁰	519,0 ⁵⁰
Ik-52	B	C ₂ F ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2-fluorofenilmetilo	3,73 ⁵²	573,0 ⁵²
Ik-53	B	C ₂ F ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2-etoxietilo	3,28 ⁵³	537,0 ⁵³
Ik-54	B	C ₂ F ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,5-difluorofenilmetilo	3,84 ⁵⁴	591,0 ⁵⁴
Ik-55	B	C ₂ F ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2-trifluorofenilmetiletilo	4,28 ⁵⁵	591,0 ⁵⁵

Ej nº	Proced.	Z ¹	Z ²	Z ³	R ¹	A ₄	A ₃	A ₂	A ₁	L _m [*]	U	Q	logP	Masa [m/z] [†]
Ik-56	B	C ₂ F ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2-hidroxiopropilo	2,65 ⁹⁾	637,0 ⁹⁾
Ik-57	B	C ₂ F ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2-metilbutilo	4,00 ⁹⁾	523,0 ⁹⁾
Ik-58	B	C ₂ F ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	trans-4-hidroxiciclohexilo	2,69 ⁹⁾	535,0 ⁹⁾
Ik-59	B	C ₂ F ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONCH ₃	CO	propilo	3,78 ⁹⁾	663,0 ⁹⁾
Ik-60	B	C ₂ F ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	pirimidin-2-ilmetilo	2,84 ⁹⁾	521,0 ⁹⁾
Ik-61	B	C ₂ F ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	diciclopropilmetilo	4,00 ⁹⁾	557,0 ⁹⁾
Ik-62	B	C ₂ F ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	1-ciclopropiletilo	3,73 ⁹⁾	559,0 ⁹⁾
Ik-63	B	C ₂ F ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	1-trifluorometiletilo	3,68 ⁹⁾	533,0 ⁹⁾
Ik-64	B	C ₂ F ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,2-difluoropropilo	3,37 ⁹⁾	561,0 ⁹⁾
Ik-65	B	C ₂ F ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	4-trifluorometiliciclohexilo	4,11 ⁹⁾	543,0 ⁹⁾
Ik-66	B	C ₂ F ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	etilo	3,15 ⁹⁾	615,1 ⁹⁾
Ik-67	B	C ₂ F ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	1,1-dimetiletilo	3,84 ⁹⁾	492,9 ⁹⁾
Ik-68	B	C ₂ F ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2-octaoetilo	2,89 ⁹⁾	521,0 ⁹⁾
Ik-69	A	C ₂ F ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-F	C-H	C-H	C-H	CONH	CO	1-metiletilo	3,45 ⁹⁾	517,9 ⁹⁾
Ik-70	A	CF ₃	H	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	1-metiletilo	2,74 ⁹⁾	491,1 ⁹⁾
Ik-71	A	CF ₃	H	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	2,48 ⁹⁾	389,1 ⁹⁾
Ik-72	A	C ₂ F ₇	Br	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	1-metiletilo	3,87 ⁹⁾	387,1 ⁹⁾
Ik-73	A	C ₂ F ₇	Br	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3,58 ⁹⁾	567,0 ⁹⁾
Ik-74	A	C ₂ F ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-F	C-F	C-H	C-H	CONH	CO	1-metiletilo	3,56 ⁹⁾	564,9 ⁹⁾
Ik-75	A	C ₂ F ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-F	C-H	C-H	CONH	CO	1-metiletilo	3,39 ⁹⁾	509,1 ⁹⁾
Ik-76	A	C ₂ F ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-CH ₃	C-H	C-H	CONH	CO	1-metiletilo	3,40 ⁹⁾	491,1 ⁹⁾
Ik-77	A	C ₂ F ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-Cl	C-H	C-H	C-H	CONH	CO	1-metiletilo	3,47 ⁹⁾	507,0 ⁹⁾
Ik-78	A	C ₂ F ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	1-piridin-2-ilmetilo	3,18 ⁹⁾	570,1 ⁹⁾
Ik-79	A	C ₂ F ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-F	C-H	C-H	C-H	CONH	CO	piridin-2-ilmetilo	2,80 ⁹⁾	556,1 ⁹⁾

Nº ej.	Proced.	Z ¹	Z ²	Z ³	R ¹	A ₄	A ₃	A ₂	A ₁	L _m	U	Q	log P	Masa [m/z] ¹
Ik-80	A	C ₂ F ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	5-fluoropiridin-2-ilmetilo	4,75 ¹⁾	574,1 ¹⁾
Ik-81	A	C ₂ F ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	1,1-dimetilbut-2-ino	4,03 ¹⁾	545,1 ¹⁾
Ik-82	A	C ₂ F ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2-(metilsulfanil)etilo	3,57 ¹⁾	539,0 ¹⁾
Ik-83	A	C ₂ F ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	3-cloroprop-2-enilo	3,72 ¹⁾	539,0 ¹⁾
Ik-84	A	C ₂ F ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	bencilo	3,90 ¹⁾	555,1 ¹⁾
Ik-85	A	C ₂ F ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	CH ₃	3,04 ¹⁾	479,0 ¹⁾
Ik-86	A	C ₂ F ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,2-difluoroetilo	3,41 ¹⁾	529,0 ¹⁾
Ik-87	A	C ₂ F ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	3,67 ¹⁾	547,0 ¹⁾
Ik-88	A	C ₂ F ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2-fluoroetilo	3,21 ¹⁾	511,0 ¹⁾
Ik-89	A	C ₂ F ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	1-metil-2-(etilsulfanil)etilo	4,09 ¹⁾	567,0 ¹⁾
Ik-90	A	C ₂ F ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	1-metiletilo	3,60 ¹⁾	507,1 ¹⁾
Ik-91	A	C ₂ F ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	1-metilpropilo	3,87 ¹⁾	521,1 ¹⁾
Ik-92	A	C ₂ F ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2-metilpropilo	3,90 ¹⁾	521,1 ¹⁾
Ik-93	A	C ₂ F ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	prop-2-enilo	3,44 ¹⁾	505,1 ¹⁾
Ik-94	A	CF ₃	H	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	prop-2-enilo	2,62 ¹⁾	387,1 ¹⁾
Ik-95	A	C ₂ F ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-F	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3,43 ¹⁾	489,0 ¹⁾
Ik-96	A	C ₂ F ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-Cl	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3,71 ¹⁾	503,0 ¹⁾
Ik-97	A	C ₂ F ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-F	C-F	C-H	CONH	CO	bencilo	4,19 ¹⁾	557,1 ¹⁾
Ik-98	A	C ₂ F ₃	I	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	3-cloroprop-2-enilo	3,54 ¹⁾	596,9 ¹⁾
Ik-99	A	C ₂ F ₃	I	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	3,52 ¹⁾	604,9 ¹⁾
Ik-100	A	CHF ₂ CF ₃	CF ₃	CF(CH ₃) ₂	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3,39 ¹⁾	531,1 ¹⁾
Ik-101	A	C ₂ F ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-Cl	CONH	CO	3-cloroprop-2-enilo	3,80 ¹⁾	539,0 ¹⁾

Ej. n°	Proced.	Z ¹	Z ²	Z ³	R ¹	A ₄	A ₃	A ₂	A ₁	L _m	U	Q	logP	Masa [m/z]
Ik-102	A	C ₂ F ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-Cl	CONH	CO	ciclopropilo	3.38 ⁹⁾	505,0 ⁹⁾
Ik-103	A	C ₂ F ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	C(O)O	CO	etilo	4.42 ⁹⁾	494,1 ⁹⁾
Ik-104	A	C ₂ F ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-OCHF ₂	C-H	C-H	C(O)O	CO	H	3.23 ⁹⁾	496,1 ¹⁰⁾
Ik-105	A	C ₂ F ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	enlace con O	C-H	C-F	C(O)O	CO	-CH ₂ -[enlace con A ₃]	3.27 ⁹⁾	462,0 ⁹⁾
Ik-106	A	C ₂ F ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	enlace con O	C-H	C-H	C(O)O	CO	-CH ₂ -[enlace con A ₃]	3.20 ⁹⁾	444,0 ⁹⁾
Ik-107	E	C ₂ F ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	C(O)OCH ₂ C (O)	CO	metoxilo	4.03 ⁹⁾	555,0 ⁹⁾
Ik-108	E	C ₂ F ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	C(O)OCH ₂ C (O)	CO	N,N'- dimetilamino	3.57 ⁹⁾	551,1 ⁹⁾
Ik-109	E	C ₂ F ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	C(O)OCH ₂ C (O)	CO	N,N'- dietilamino	4.11 ⁹⁾	579,1 ⁹⁾
Ik-110	E	C ₂ F ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	C(O)OCH ₂ C (O)NHC(O)	CO	NH ₂	3.10 ⁹⁾	566,1 ⁹⁾
Ik-112	E	C ₂ F ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	C(O)OCH ₂ C (O)	CO	N'- alilamino	3.66 ⁹⁾	581,2 ⁹⁾
Ik-113	E	C ₂ F ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	C(O)OCH ₂ C (O)NH	CO	metoxicarbonilo	3.60 ⁹⁾	567,2 ⁹⁾
Ik-114	E	C ₂ F ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	C(O)OCH ₂ C (O)NMe	CO	metoxilo	3.87 ⁹⁾	551,2 ¹⁰⁾
Ik-115	E	C ₂ F ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	C(O)OCH ₂ C (O)NH	CO	hidroximetilo	2.93 ⁹⁾	551,2 ⁹⁾
Ik-116	E	C ₂ F ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	C(O)OCH ₂ C (O)	CO	N'- etilamino	3.52 ⁹⁾	646,9 ⁹⁾
Ik-117	A	CF ₃ OC ₂ F ₄ OC F ₂	Br	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	4.31 ⁹⁾	690,9 ⁹⁾
Ik-118	A	CF ₃ OC ₂ F ₄ OC F ₂	Br	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	4.61 ⁹⁾	682,9 ⁹⁾

Ej. n°	Proced.	Z ¹	Z ²	Z ³	R ¹	A ₄	A ₃	A ₂	A ₁	L _m	U	Q	log P	Masa [m/z] ¹
Ik-119	A	CF ₃ OC ₂ F ₄ OC F ₂	Br	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	3-cloroprop-2-enilo	4.66 ⁴⁾	615,0 ⁴⁾
Ik-120	A	C ₄ F ₉	Br	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3.99 ⁴⁾	654,9 ⁴⁾²⁾
Ik-121	A	C ₄ F ₉	Br	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	4.29 ⁴⁾	648,9 ⁴⁾²⁾
Ik-122	A	C ₄ F ₉	Br	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	3-cloroprop-2-enilo	4.35 ⁴⁾	531,1 ⁴⁾
	C	C ₂ F ₅	4-fluoro- fenilo	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3.60 ⁴⁾	
Ik-123		C ₂ F ₅												
Ik-124	A	CF ₃ CF ₃	CF ₃	H	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	3.26 ⁴⁾	533,0 ⁴⁾
Ik-125	A	CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	3.25 ⁴⁾	497,0 ⁴⁾
Ik-126	C	OCHF ₂	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	3.01 ⁴⁾	495,0 ⁴⁾
Ik-127	B	CF ₃ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	N	C-Br	C-H	C-H	CONH	CO	(1S,2R)-2- fluorociclopropilo	3.29 ⁴⁾	568,0 ⁴⁾
Ik-128	B	CF ₃ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Br	C-H	N	CONH	CO	(1S,2R)-2- fluorociclopropilo	3.19 ⁴⁾	568,0 ⁴⁾
Ik-129	B	CF ₃ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	N	COO	CO	H	2.82 ⁴⁾	467,0 ⁴⁾
Ik-130	B	CF ₃ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	N	C-H	C-H	CONH	CO	2,2-difluorociclopropilo	3.59 ⁴⁾	508,0 ⁴⁾
Ik-131	B	CF ₃ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	N	C-H	CONH	CO	H	2.77 ⁴⁾	467,0 ⁴⁾
Ik-132	A	CF ₃ CF ₃	CF ₃	CH ₃	CH ₃	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3.30 ⁴⁾	519,1 ⁴⁾
Ik-133	A	CF ₃ CF ₃	CF ₃	CH ₃	CH ₃	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	3.66 ⁴⁾	561,0 ⁴⁾
Ik-134	A	CF ₃ CF ₃	CF ₃	CH ₃	CH ₃	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	bencilo	3.94 ⁴⁾	569,1 ⁴⁾
Ik-135	A	CF ₃ CF ₃	CF ₃	CH ₃	CH ₃ O CH ₃	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3.51 ⁴⁾	549,1 ⁴⁾
Ik-136	A	CF ₃ CF ₃	CF ₃	CH ₃	etilo	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3.55 ⁴⁾	533,1 ⁴⁾
Ik-137	A	CF ₃ CF ₃	CF ₃	CH ₃	1-metil- etilo	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3.74 ⁴⁾	547,1 ⁴⁾
Ik-138	A	CF ₃ CF ₃	CF ₃	CH ₃	etilo	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	3.81 ⁴⁾	575,1 ⁴⁾

Ej. n°	Proced.	Z ¹	Z ²	Z ³	R ¹	A ₄	A ₃	A ₂	A ₁	L _m	U	Q	logP	Masa [m/z] ¹
Ik-139	A	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	1-metil- etilo	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	4.02 ¹⁾	589.1 ¹⁾
Ik-140	A	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-F	C-F	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3.60 ¹⁾	507.1 ¹⁾
Ik-141	A	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-F	C-F	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	3.89 ¹⁾	549.1 ¹⁾
Ik-142	A	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-F	CONH	CO	bencilo	4.00 ¹⁾	573.0 ¹⁾
Ik-143	A	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-F	CONH	CO	ciclopropilo	3.39 ¹⁾	523.0 ¹⁾
Ik-144	A	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-F	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	3.73 ¹⁾	565.0 ¹⁾
Ik-145	A	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-F	C-H	C-F	CONH	CO	ciclopropilo	3.32 ¹⁾	507.1 ¹⁾
Ik-146	A	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-F	C-H	C-F	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	3.64 ¹⁾	549.0 ¹⁾
Ik-147	A	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-Cl	CONH	CO	ciclopropilo	3.61 ¹⁾	539.0 ¹⁾
Ik-148	A	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-F	C-H	C-Cl	CONH	CO	ciclopropilo	3.53 ¹⁾	523.2 ¹⁾
Ik-149	A	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-Cl	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	bencilo	4.33 ¹⁾	589.0 ¹⁾
Ik-150	A	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-Cl	CONH	CO	bencilo	4.23 ¹⁾	589.2 ¹⁾
Ik-151	A	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-F	C-H	C-Cl	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	3.83 ¹⁾	565.2 ¹⁾
Ik-152	B	CF ₃	Cl	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	CH(CH ₃)CF ₃	3.44 ¹⁾	477.0 ¹⁾
Ik-153	B	CF ₃	Cl	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2-fluorociclopropilo	2.86 ¹⁾	439.0 ¹⁾
Ik-154	A	CF ₃	Cl	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	3.20 ¹⁾	463.0 ¹⁾
Ik-155	A	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-F	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3.31 ¹⁾	489.1 ¹⁾
Ik-156	A	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-F	C-H	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	3.66 ¹⁾	531.1 ¹⁾
Ik-157	A	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-F	C-H	C-H	CONH	CO	bencilo	3.95 ¹⁾	537.1 ¹⁾
Ik-158	B	CF ₃	Br	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	1-trifluorometil-etilo	3.40 ¹⁾	522.9 ¹⁾
Ik-159	B	CF ₃	Br	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2-fluorociclopropilo	2.82 ¹⁾	485.0 ¹⁾
Ik-160	B	CF ₃	Br	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	3.17 ¹⁾	508.9 ¹⁾
Ik-161	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-F	C-H	C-H	CONH	CO	CH(CH ₃)CF ₃	3.89 ¹⁾	545.1 ¹⁾
Ik-162	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-H	C-F	C-H	CONH	CO	bencilo	4.05 ¹⁾	537.2 ¹⁾
Ik-163	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	H	2.83 ¹⁾	465.1 ¹⁾

Ej. nº	Proced.	Z ¹	Z ²	Z ³	R ¹	A ₄	A ₃	A ₂	A ₁ [†]	L _m	U	Q	logP	Masa [m/z] ¹
Ik-164	A	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-Cl	C-H	CONH	CO	1-trifluorometileto	5.44 ^{u)}	595.0 ^{u)}
Ik-165	A	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-Cl	C-Cl	CONH	CO	ciclopropilo	3.96 ^{u)}	573.0 ^{u)}
Ik-166	A	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-CH ₃	CONH	CO	ciclopropilo	3.43 ^{u)}	519.2 ^{u)}
Ik-167	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	C(CH ₃) ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	4.17 ^{u)}	547.1 ^{u)}
Ik-168	A	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-F	C-H	C-H	CONH	CO	2-fluorociclopropilo	3.35 ^{u)}	507.0 ^{u)}
Ik-169	A	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-F	C-F	C-F	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3.53 ^{u)}	525.1 ^{u)}
Ik-170	A	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-Cl	C-Cl	C-Cl	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3.78 ^{u)}	538.9 ^{u)}
Ik-171	A	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-Cl	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	3.97 ^{u)}	581.0 ^{u)}
Ik-172	A	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Br	C-H	C-H	CONH	CO	bencilo	4.03 ^{u)}	599.0 ^{u)}
Ik-173	A	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Br	C-H	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	3.77 ^{u)}	592.9 ^{u)}
Ik-174	A	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Br	C-H	C-H	CONH	CO	1-trifluorometileto	3.95 ^{u)}	604.9 ^{u)}
Ik-175	A	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Br	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3.39 ^{u)}	549.0 ^{u)}
Ik-176	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	Phenyl	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	4.00 ^{u)}	567.0 ^{u)}
Ik-177	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-Br	C-H	CONH	CO	bencilo	4.42 ^{u)}	635.0 ^{u)}
Ik-178	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-Br	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	4.14 ^{u)}	626.9 ^{u)}
Ik-179	A	CF ₂ CF ₃	CF ₃	H	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	2.95 ^{u)}	491.0 ^{u)}
Ik-180	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-NO ₂	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3.27 ^{u)}	516.0 ^{u)}
Ik-181	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-NO ₂	C-H	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	3.58 ^{u)}	557.9 ^{u)}
Ik-182	A	CF ₃	I	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	2.70 ^{u)}	513.0 ^{u)}
Ik-183	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-I	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3.45 ^{u)}	597.0 ^{u)}
Ik-184	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-I	C-H	C-H	CONH	CO	bencilo	4.07 ^{u)}	647.0 ^{u)}
Ik-185	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-OCH ₃	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3.32 ^{u)}	501.1 ^{u)}
Ik-186	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	3,3-dicloropro-2-en-1-ilo	4.09 ^{u)}	572.9 ^{u)}

Ej. nº	Proced.	Z ¹	Z ²	Z ³	R ¹	A ₄	A ₃	A ₂	A ₁	L _m	U	Q	log P	Masa [m/z] ¹
Ik-187	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-Cya n	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3.40 ^{aj}	530.0 ^{aj}
Ik-188	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-F	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3.59 ^{aj}	523.1 ^{aj}
Ik-189	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-F	C-H	CONH	CO	bencilo	4.14 ^{aj}	573.1 ^{aj}
Ik-190	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-F	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	3.91 ^{aj}	565.0 ^{aj}
Ik-191	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-SCH ₃	C-F	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3.57 ^{aj}	535.1 ^{aj}
Ik-192	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-SCH ₃	C-F	C-H	CONH	CO	bencilo	4.15 ^{aj}	585.1 ^{aj}
Ik-193	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-SCH ₃	C-F	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	3.90 ^{aj}	577.0 ^{aj}
Ik-194	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-SO ₂ CH ₃	C-F	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	2.92 ^{aj}	567.1 ^{aj}
Ik-195	A	CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	2.89 ^{aj}	455.1 ^{aj}
Ik-196	A	CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	3-cloro-2-propenilo	3.28 ^{aj}	489.1 ^{aj}
Ik-197	A	CF ₃	CF ₃	H	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	2.55 ^{aj}	441.1 ^{aj}
Ik-198	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-SCH ₃	C-Br	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3.87 ^{aj}	596.9 ^{aj}
Ik-199	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-SCH ₃	C-Br	C-H	CONH	CO	bencilo	4.43 ^{aj}	647.0 ^{aj}
Ik-200	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-SCH ₃	C-Br	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	4.22 ^{aj}	639.0 ^{aj}
Ik-201	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-SCH ₃	C-Cl	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3.80 ^{aj}	551.0 ^{aj}
Ik-202	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-SCH ₃	C-Cl	C-H	CONH	CO	bencilo	4.39 ^{aj}	601.0 ^{aj}
Ik-203	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-SCH ₃	C-Cl	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	4.15 ^{aj}	593.0 ^{aj}
Ik-204	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-I	C-Cl	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3.84 ^{aj}	630.9 ^{aj}
Ik-205	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-I	C-Cl	C-H	CONH	CO	bencilo	4.45 ^{aj}	681.0 ^{aj}
Ik-206	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-I	C-Cl	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	4.18 ^{aj}	672.9 ^{aj}
Ik-207	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Br	C-Br	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3.84 ^{aj}	628.8 ^{aj}

Nº Ej.	Proced.	Z'	Z ¹	Z ²	R ¹	A ₄	A ₃	A ₂	A ₁	L _m	U	Q	log P	Masa [m/z] ¹
Ik-208	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Br	C-Br	C-H	CONH	CO	bencilo	4.42 ^{a)}	678.9 ^{a)}
Ik-209	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Br	C-Br	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	4.18 ^{a)}	670.9 ^{a)}
Ik-210	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-I	C-Br	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3.92 ^{a)}	676.9 ^{a)}
Ik-211	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-I	C-Br	C-H	CONH	CO	bencilo	4.49 ^{a)}	726.9 ^{a)}
Ik-212	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-I	C-Br	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	4.15 ^{a)}	718.8 ^{a)}
Ik-213	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Br	C-Cl	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3.81 ^{a)}	584.9 ^{a)}
Ik-214	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Br	C-Cl	C-H	CONH	CO	bencilo	4.42 ^{a)}	635.0 ^{a)}
Ik-215	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Br	C-Cl	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	4.14 ^{a)}	627.0 ^{a)}
Ik-216	A	CF ₂ CF ₃	CF ₃	etilo	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	3.93 ^{a)}	561.1 ^{a)}
Ik-217	A	CF ₂ CF ₃	CF ₃	etilo	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3.63 ^{a)}	519.1 ^{a)}
Ik-218	A	CF ₂ CF ₃	CF ₃	1-metil-etilo	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	4.02 ^{a)}	533.1 ^{a)}
Ik-219	A	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₂ OC H ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3.50 ^{a)}	535.1 ^{a)}
Ik-220	A	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₂ OC H ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	3.82 ^{a)}	577.1 ^{a)}
Ik-221	A	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-H	C-Br	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3.74 ^{a)}	551.0 ^{a)}
Ik-222	A	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-H	C-Br	C-H	CONH	CO	bencilo	4.35 ^{a)}	601.1 ^{a)}
Ik-223	A	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-H	C-Br	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	4.09 ^{a)}	593.0 ^{a)}
Ik-224	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-I	C-F	C-H	CONH	CO	3-cloroprop-2-enilo	3.99 ^{a)}	649.0 ^{a)}
Ik-225	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-I	C-F	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3.63 ^{a)}	615.0 ^{a)}

Ej. nº	Proced.	Z ¹	Z ²	Z ³	R ¹	A ₄	A ₃	A ₂	* A ₁	L ₀	U	Q	logP	Masa [m/z] ¹
Ik-226	B	CF ₃ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-I	C-F	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetiló	3.95 ^{*)}	657.0 ^{*)}
Ik-227	B	CF ₃ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-I	C-F	C-H	CONH	CO	bencilo	4.20 ^{*)}	665.0 ^{*)}
Ik-228	B	CF ₃ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Br	C-F	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetiló	3.88 ^{*)}	611.0 ^{*)}
Ik-229	B	CF ₃ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Br	C-F	C-H	CONH	CO	bencilo	4.14 ^{*)}	619.0 ^{*)}
Ik-230	A	CF(CH ₃) ₂	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	2.70 [M-F] ^{*)}	427.0 ^{*)}
Ik-231	A	CHF ₂	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	2.46 ^{*)}	437.0 ^{*)}
Ik-232	A	CHF ₂	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	3-cloroprop-2-enilo	2.92 ^{*)}	471.0 ^{*)}
Ik-234	A	OCHF ₂	H	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	2.17 ^{*)}	385.1 ^{*)}
Ik-235	A	ciclopropilo	Br	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	2.60 ^{*)}	437.0 ^{*)}
Ik-236	A	OCHF ₂	Br	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetiló	2.88 ^{*)}	505.0 ^{*)}
Ik-237	A	OCHF ₂	Br	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	2.51 ^{*)}	462.9 ^{*)}
Ik-238	A	OCHF ₂	Cl	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	2.52 ^{*)}	419.0 ^{*)}
Ik-239	A	OCHF ₂	Cl	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetiló	2.89 ^{*)}	460.9 ^{*)}
Ik-240	A	OCHF ₂	I	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	2.54 ^{*)}	511.0 ^{*)}
Ik-241	A	OCHF ₂	I	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetiló	2.92 ^{*)}	553.0 ^{*)}
Ik-242	A	CF ₃ CH ₂ O	Cl	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	2.89 ^{*)}	451.0 ^{*)}
Ik-243	A	CF ₃ CH ₂ O	Cl	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetiló	3.27 ^{*)}	492.9 ^{*)}
Ik-244	A	CF ₃ CH ₂ O	I	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetiló	3.24 ^{*)}	584.9 ^{*)}
Ik-245	A	CF ₃ CH ₂ O	I	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	2.85 ^{*)}	542.9 ^{*)}
Ik-246	A	CF ₃ CH ₂ O	H	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetiló	2.92 ^{*)}	459.0 ^{*)}
Ik-247	A	CF ₃ CH ₂ O	H	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	2.55 ^{*)}	417.1 ^{*)}
Ik-248	A	4-fluorafenilo	Br	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3.04 ^{*)}	492.9 ^{*)}
Ik-249	A	4-(trifluorometil)-fenilo	Br	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3.63 ^{*)}	543.1 ^{*)}

Ej. n°	Proced.	Z ¹	Z ²	Z ³	R ¹	A ₄	A ₃	A ₂	A ₁	L _m	U	Q	logP	Mas [m/z] ¹
Ik-250	A	2,4-diclorofenilo	Br	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3.59 ^{a)}	543.0 ^{a)}
Ik-251	A	4-(trifluorometoxi)- fenilo	Br	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3.76 ^{a)}	557.0 ^{a)}
Ik-252	A	2-clorofenilo	Br	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	3.41 ^{a)}	549.0 ^{a)}
Ik-253	A	4-(trifluorometil)- fenilo	Br	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	3.99 ^{a)}	585.0 ^{a)}
Ik-254	A	2,4-diclorofenilo	Br	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	4.04 ^{a)}	585.0 ^{a)}
Ik-255	A	4-(trifluorometoxi)- fenilo	Br	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	4.15 ^{a)}	601.0 ^{a)}
Ik-256	A	CF ₃ CH ₂ O	Br	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	2.87 ^{a)}	497.0 ^{a)}
Ik-257	A	CF ₃ CH ₂ O	Br	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	3.26 ^{a)}	538.9 ^{a)}
Ik-258	A	3,5-bis(trifluoro- metil)fenilo	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	4.46 ^{a)}	641.0 ^{a)}
Ik-259	A	3,5-bis(trifluoro- metil)fenilo	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	4.19 ^{a)}	599.1 ^{a)}
Ik-260	A	CF ₃ CH ₂ O	F	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	2.75 ^{a)}	435.1 ^{a)}
Ik-261	A	ciclopropilo	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	2.78 ^{a)}	427.1 ^{a)}
Ik-262	C	CF ₃ CF ₃	prop-2- enilo	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3.37 ^{a)}	475.2 ^{a)}
Ik-263	C	CF ₃ CF ₃	etil	CH ₃	H	C-H	C-H	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3.05 ^{a)}	431.1 ^{a)}
Ik-264	C	CF ₃ OC ₂ F ₄ OC F ₂	I	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3.66 ^{a)}	694.8 ^{a)}
Ik-265	C	C4F9	I	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3.90 ^{a)}	663.0 ^{a)}
Ik-266	A	C4F9	H	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3.74 ^{a)}	536.8 ^{a)}

Ej. nº	Proced.	Z ¹	Z ²	Z ³	R ¹	A ₄	A ₃	A ₂	A ₁	L _m	U	Q	log P	Masa [m/z] ¹
Ik-267	C	C4F9	I	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	1-cidopropiletilo	4,38 ^{a)}	691,0 ^{a)}
Ik-268	C	C4F9	I	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclobutilo	4,16 ^{a)}	676,9 ^{a)}
Ik-269	C	C4F9	I	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	3-cloroprop-2-enilo	4,27 ^{a)}	696,9 ^{a)}
Ik-270	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	1-(piridin-3-il)etil	2,27 ^{a)}	570,1 ^{a)}
Ik-271	B	CF ₂ CF ₃	CH ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	bencilo	3,42 ^{a)}	501,0 ^{a)}
Ik-272	B	CF ₂ CF ₃	etil	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	bencilo	3,68 ^{a)}	515,0 ^{a)}
Ik-273	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	[4-(trifluorometil)- 1,3-bazol-2-il]etil	3,75 ^{a)}	629,9 ^{a)}
Ik-274	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2-cianopropan-2-ilo	3,37 ^{a)}	531,9 ^{a)}
Ik-275	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2-ciano-1-metoxi- propan-2-ilo	3,37 ^{a)}	562,0 ^{a)}
Ik-276	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoro-1-(1-metil- 4-(trifluorometil)-1H- imidazol-2-il)etil	4,00 ^{a)}	695,1 ^{a)}
Ik-277	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoro-1-(4-metil- 1,3-bazol-2-il)etil	4,00 ^{a)}	644,1 ^{a)}
Ik-278	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	1,1-dicloro-2,3- dihidrotoluen-3-ilo	2,80 ^{a)}	581,0 ^{a)}
Ik-279	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	(1R,2S)-2- metilacidopropilo	3,37 ^{a)}	519,0 ^{a)}
Ik-280	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	(1R,2R)-2- metilacidopropilo	3,46 ^{a)}	519,0 ^{a)}
Ik-281	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2-(2,2,2- trifluoroetil)etil	3,53 ^{a)}	591,1 ^{a)}
Ik-282	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	3-clorobencilo	4,05 ^{a)}	589,1 ^{a)}
Ik-283	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	4-clorobencilo	4,05 ^{a)}	589,1 ^{a)}
Ik-284	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	1-(2-fluorfenil)etil	4,00 ^{a)}	587,1 ^{a)}

Ej. n°	Proced.	Z ¹	Z ²	Z ³	R ¹	A ₄	A ₃	A ₂	A ₁	L _m	U	Q	logP	Masa [m/z]
Ik-285	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	tetrahydro-2H-piran-4-ilo	3,06 ^{b)}	549,1 ^{b)}
Ik-286	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2-etildiciclopropilo	3,84 ^{b)}	533,1 ^{b)}
Ik-287	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopent-3-en-1-ilo	3,63 ^{b)}	531,1 ^{b)}
Ik-288	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	1-(1-clorociclopropil)etilo	4,05 ^{b)}	567,0 ^{b)}
Ik-289	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2-metil-1-(metil-sulfanil)propan-2-ilo	4,05 ^{b)}	567,1 ^{b)}
Ik-290	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	1-fluoropropan-2-ilo	3,28 ^{b)}	525,1 ^{b)}
Ik-291	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	3,3,3-trifluoropropilo	3,53 ^{b)}	561,0 ^{b)}
Ik-292	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	1-dianoetilo	3,02 ^{b)}	517,9 ^{b)}
Ik-293	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	but-3-in-2-ilo	3,28 ^{b)}	516,9 ^{b)}
Ik-294	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-ilo	3,63 ^{b)}	561,1 ^{b)}
Ik-295	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	(2Z)-3-clorobut-2-en-1-ilo	3,73 ^{b)}	553,1 ^{b)}
Ik-296	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	1-(trifluorometil)-diciclopropilo	3,58 ^{b)}	573,1 ^{b)}
Ik-297	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	1,1,1-trifluorobutan-2-ilo	3,89 ^{b)}	575,1 ^{b)}
Ik-298	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	1,1,1-trifluoropentan-2-ilo	4,11 ^{b)}	589,1 ^{b)}
Ik-299	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	4,4,4-trifluorobutan-2-ilo	3,63 ^{b)}	575,1 ^{b)}
Ik-300	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	4,4,4-trifluoro-2-metil-butan-2-ilo	4,00 ^{b)}	589,1 ^{b)}

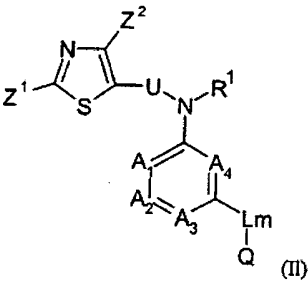
Ej. n°	Proced.	Z ¹	Z ²	Z ³	R ¹	A ₄	A ₃ ⁹	A ₂	A ₁	L _m	U	Q	logP	Masa [m/z] ¹
Ik-301	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2-metil-1-(metil-sulfonil)propan-2-ilo	3,02 ^{b)}	599,1 ^{b)}
Ik-302	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,2,3,3,3-pentafluoropropilo	3,78 ^{b)}	597,1 ^{b)}
Ik-303	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	1-(3-fluorofenil)etilo	3,89 ^{b)}	587,1 ^{b)}
Ik-304	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	3-metilbencilo	3,94 ^{b)}	569,1 ^{b)}
Ik-305	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2-metilbencilo	3,89 ^{b)}	569,1 ^{b)}
Ik-306	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	4-metilbencilo	3,94 ^{b)}	569,1 ^{b)}
Ik-307	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-ilo	3,78 ^{b)}	561,0 ^{b)}
Ik-308	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,4-difluorobencilo	3,94 ^{b)}	591,0 ^{b)}
Ik-309	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	3,4-difluorobencilo	3,94 ^{b)}	591,1 ^{b)}
Ik-310	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	(2S)-1,1,1-trifluoro-3-metilbutan-2-ilo	3,89 ^{b)}	589,1 ^{b)}
Ik-311	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	(1S,2R)-2-fluorociclopropilo	3,28 ^{b)}	523,1 ^{b)}
Ik-312	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	4-fluorobencilo	3,73 ^{b)}	573,0 ^{b)}
Ik-313	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	piridin-4-ilmetilo	1,93 ^{b)}	555,9 ^{b)}
Ik-314	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	N	CONH	CO	(1S,2R)-2-fluorociclopropilo	3,14 ^{a)}	524,1 ^{a)}
Ik-315	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Br	C-H	N	CONH	CO	prop-2-enilo	3,42 ^{b)}	552,0 ^{b)}
Ik-316	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	N	CONH	CO	prop-2-enilo	3,38 ^{b)}	506,1 ^{b)}
Ik-317	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	N	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	3,61 ^{b)}	548,1 ^{b)}
Ik-318	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	N	CONH	CO	ciclopropilo	3,24 ^{b)}	506,1 ^{b)}
Ik-319	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	N	C-H	CONH	CO	(1S,2R)-2-fluorociclopropilo	2,98 ^{b)}	524,1 ^{a)}
Ik-320	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	N	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	3,37 ^{b)}	548,0 ^{b)}

Ej. n°	Proced.	Z ¹	Z ²	Z ³	R ¹	A ₄	A ₃ ²	A ₂	A ₁	L _m	U	Q	logP	Masa [m/z]
Ik-321	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	N	C-H	CONH	CO	prop-2-enilo	3,15 ³⁾	506,0 ³⁾
Ik-322	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	N	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3,03 ³⁾	506,1 ³⁾
Ik-323	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	N	C-H	CONH	CO	2,2-difluorociclopropilo	3,22 ³⁾	542,0 ³⁾
Ik-324	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	N	C-H	CONH	CO	propilo	3,33 ³⁾	508,0 ³⁾
Ik-325	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	N	C-H	CONH	CO	2-metilciclopropilo	3,35 ³⁾	520,1 ³⁾
Ik-326	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	N	C-H	CONH	CO	1-metilietilo	3,28 ³⁾	508,1 ³⁾
Ik-327	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	N	C-H	CONH	CO	(1S,2R)-2-fluorociclopropilo	2,98 ³⁾	524,1 ³⁾
Ik-328	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	N	C-H	CONH	CO	3-cloroprop-2-enilo	3,43 ³⁾	540,0 ³⁾
Ik-329	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	N	C-H	CONH	CO	1-trifluorometilietilo	3,62 ³⁾	562,1 ³⁾
Ik-330	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	N	C-H	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	n.d. ³⁾	472,1 ³⁾
Ik-331	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	N	C-H	C-H	C-H	CONH	CO	2-fluorociclopropilo	3,46 ³⁾	490,1 ³⁾
Ik-332	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	N	C-Br	C-H	C-H	CONH	CO	2-fluorociclopropilo	3,65 ³⁾	568,0 ³⁾
Ik-333	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	N	C-Br	C-H	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	3,97 ³⁾	592,0 ³⁾
Ik-334	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	N	C-Br	C-H	C-H	CONH	CO	1-trifluorometilietilo	4,23 ³⁾	606,0 ³⁾
Ik-335	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	N	C-Br	C-H	C-H	CONH	CO	2-metil-1-(metil-sulfanil)propen-2-ilo	4,50 ³⁾	613,9 ³⁾
Ik-336	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	N	C-Br	C-H	C-H	CONH	CO	propilo	3,82 ³⁾	552,0 ³⁾
Ik-337	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	N	C-Br	C-H	C-H	CONH	CO	1-ciclopropilietilo	4,14 ³⁾	578,0 ³⁾
Ik-338	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	N	C-Br	C-H	C-H	CONH	CO	prop-2-enilo	3,73 ³⁾	549,9 ³⁾
Ik-339	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-I	C-F	C-H	CON(CH ₂ C H ₃)	CO	ciclopropilo	4,37 ³⁾	643,1 ³⁾
Ik-340	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CON(CH ₃)	CO	2,2,2-trifluoroetilo	3,84 ³⁾	561,0 ³⁾
Ik-341	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CON(CH ₃)	CO	2,2-difluoroetilo	3,53 ³⁾	543,0 ³⁾
Ik-342	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CON(acido- propilo)	CO	piridin-2-ilmetilo	3,47 ³⁾	596,1 ³⁾

Ej. nº	Proced.	Z ¹	Z ²	Z ³	R ¹	A ₄	A ₃	A ₂	A ₁	L _m	U	Q	log P ^a	Masa [m/z] ¹
Ik-343	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H		CO	3,3-difluoroazetidín-1-ilo	3,58 ^{b)}	541,0 ^{b)}
Ik-344	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH(CH ₂ CH ₃)	CO	ciclopropilo	3,84 ^{b)}	533,1 ^{b)}
Ik-345	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CO	CO	4-(trifluorometil)-piperidín-1-ilo	3,94 ^{b)}	601,1 ^{b)}
Ik-346	B	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CON(ciclopropilo)	CO	ciclopropil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino	3,77 ^{b)}	589,1 ^{b)}
Ik-347	A	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	SO ₂	ciclopropilo	3,38 ^{a)}	541,0 ^{a)}
Ik-348	A	CF ₂ CF ₃	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	SO ₂	1-ciclopropiletilo	4,08 ^{a)}	569,1 ^{a)}

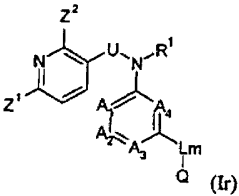
Se prefieren extraordinariamente también los compuestos de fórmulas generales (Ik), que proporcionan una combinación cualquiera de los restos Z¹, Z², Z³, R¹, A₄, A₃, A₂, A₁, L_m, U y Q indicados en la Tabla 6.

Tabla 7



Nº Ej.	Proc.	Z ¹	Z ²	R ¹	A ₄	A ₃	A ₂	A ₁	L _m	U	Q	log P	Masa [m/z] ¹
II-1	A	CF ₂ CF ₃	CF ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	3,37 ^{a)}	508,01 ^{a)}

Tabla 8



Nº Ej.	Proc.	Z¹	Z²	R¹	A₄	A₃	A₂	A₁	L	U	Q	log P	Masa [m/z]¹
Ir-1	A	CF₃	Cl	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	2,48 ^{a)}	418,0 ^{a)}
Ir-2	A	CF₃	Me	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	ciclopropilo	2,27 ^{a)}	398,0 ^{a)}
Ir-3	A	CF₃	Cl	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	1-metiletilo	2,68 ^{a)}	420,0 ^{a)}
Ir-4	A	CF₃	Me	H	C-H	C-Cl	C-Cl	C-H	CONH	CO	1-metiletilo	2,53 ^{a)}	401,1 ^{a)}
Ir-5	A	CF₃	Me	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	metilo	1,97 ^{a)}	372,0 ^{a)}
Ir-6	A	CF₃	Cl	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	metilo	2,16 ^{a)}	392,0 ^{a)}
Ir-7	A	CF₃	Cl	H	C-H	C-Cl	C-H	C-Me	CONH	CO	prop-2-enilo	2,68 ^{a)}	432,0 ^{a)}
Ir-8	A	CF₃	Me	H	C-H	C-Cl	C-H	C-Me	CONH	CO	prop-2-enilo	2,45 ^{a)}	412,1 ^{a)}

Nº Ej.	Proc.	Z ¹	Z ²	R ¹	A ₄	A ₃	A ₂	A ₁	L	U	Q	log P	Masa [m/z] [†]
Ir-9	A	CF ₃	Cl	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	2,82 ^{a)}	460,0 ^{a)}
Ir-10	A	CF ₃	Cl	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	3-cloroprop-2-enilo	2,86 ^{a)}	453,0 ^{a)}
Ir-11	A	CF ₃	CH ₃	H	C-H	C-Cl	C-H	C-H	CONH	CO	2,2,2-trifluoroetilo	2,67 ^{a)}	440,0 ^{a)}

Se prefieren extraordinariamente también los compuestos de fórmulas generales (Ir), que proporcionan una combinación cualquiera de los restos Z¹, Z², Z³, R¹, A₄, A₃, A₂, A₁, L_m, U y Q indicados en la Tabla 8.

¹En la masa dada, se trata del pico del patrón isotópico del ión [M+H]⁺ con la mayor intensidad, en caso de que se detectase el ión [M-H]⁻, se caracteriza el dato de masa por ².

²En la masa dada, se trata del pico del patrón isotópico del ión [M-H]⁻ con la mayor intensidad.

5 ^{a)} Nota para la determinación de los valores de logP y detección de masa: la determinación de los valores de logP dados se realizó según la directiva CEE 79/831 anexo V.A8 mediante HPLC (cromatografía líquida de alta resolución) en una columna de fase inversa (C18).Agilent 1100 LC-System; 50*4,6 Zorbax Eclipse Plus C18 1,8 µm; eluyente A: acetonitrilo (0,1% de ácido fórmico); eluyente B: agua (0,09 % de ácido fórmico); gradiente lineal de 10% de
10 acetonitrilo a 95% de acetonitrilo en 4,25 min, entonces 95% de acetonitrilo durante 1,25 min adicionales; temperatura de estufa: 55°C; flujo: 2,0 ml/min. La detección de masas se realiza mediante un Agilent MSD-System.

15 ^{b)} Nota para la determinación de los valores de logP y detección de masa: la determinación de los valores de logP dados se realizó según la directiva CEE 79/831 anexo V.A8 mediante HPLC (cromatografía líquida de alta resolución) en una columna de fase inversa (C18).HPLC 1100, 50*40,6 Zorbax Eclipse Plus C18 1,8 µm; eluyente A: acetonitrilo (0,1% de ácido fórmico); eluyente B: agua (0,08 % de ácido fórmico); gradiente lineal de 5% de acetonitrilo a 95% de acetonitrilo en 1,70 min, entonces 95% de acetonitrilo durante 1,00 min adicional; temperatura de estufa: 55°C; flujo: 2,0 ml/min. La detección de masas se realiza
20 mediante el detector de masas Micromass ZQ2000 de la compañía Waters.

Tabla 9

Nº Ej.	Datos de RMN
Ia-1	RMN- ¹ H (400 MHz, acetonitrilo-d ₃): δ= 9,31 (s a, 1H), 7,73-7,68 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 6,90 (s a, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,85-2,81 (m, 1H), 0,81-0,74 (m, 2H), 0,60-0,56 (m, 2H) ppm

Nº Ej.	Datos de RMN
Ib-1	RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ= 10,85 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,66-7,64 (m, 2H), 7,48-7,46 (m, 1H), 2,86-2,80 (m, 1H), 0,72-0,67 (m, 2H), 0,55-0,51 (m, 2H) ppm
Ib-2	RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ= 10,78 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,67-7,65 (m, 2H), 7,47-7,45 (m, 1H), 5,21-5,14 (c, 2H), 2,85-2,81 (m, 1H), 0,72-0,67 (m, 2H), 0,55-0,51 (m, 2H) ppm
Ib-3	RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ= 10,91 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,66-7,64 (m, 2H), 7,50-7,48 (m, 1H), 2,86-2,81 (m, 1H), 0,72-0,67 (m, 2H), 0,56-0,52 (m, 2H) ppm
Ib-4	RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ= 10,97 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 9,05-9,02 (m, 1H), 7,73-7,71 (m, 2H), 7,55-7,53 (m, 1H), 4,11-4,04 (m, 2H) ppm
Ib-5	RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ= 10,94 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 8,61-8,55 (m, 1H), 7,72-7,65 (m, 2H), 7,51 (d, 1H), 6,43-6,37 (m, 1H), 6,06-5,96 (m, 1H), 4,06-4,01 (m, 1H), 3,92-3,89 (m, 1H) ppm
Ib-9	RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ= 10,97 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 9,04 (t, 1H), 7,73-7,71 (m, 2H), 7,56-7,53 (m, 1H), 4,11-4,02 (m, 2H) ppm
Ib-14	RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ= 10,80 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,77-7,72 (m, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,38-7,31 (m, 3H), 7,26-7,24 (m, 1H), 4,46 (d, 2H), 2,57 (s, 6H) ppm
Ib-16	RMN- ¹ H (400 MHz, acetonitrilo-d ₃): δ= 9,49 (s a, 1H), 9,40 (s, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,73-7,70 (m, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,38-7,36 (m, 1H), 4,13-4,03 (m, 2H) ppm
Ib-19	RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ= 10,73 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,73-7,70 (m, 2H), 7,46 (d, 1H), 2,86-2,81 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 0,72-0,68 (m, 2H), 0,56-0,52 (m, 2H) ppm

Nº Ej.	Datos de RMN
Ib-24	RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ= 10,80 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,00 (t, 1H), 7,80-7,76 (m, 2H), 7,52 (d, 1H), 4,11-4,02 (m, 2H), 2,70 (s, 3H) ppm
Ib-27	RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ= 10,91 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,33 (m, 1H), 7,70-7,67 (m, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,33 (t, 1H), 2,87-2,80 (m, 1H), 0,72-0,68 (m, 2H), 0,56-0,52 (m, 2H) ppm
Ib-30	RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ= 10,85 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,76-7,70 (m, 2H), 7,6 (d, 1H), 2,86-2,80 (m, 1H), 2,53-2,45 (m, 1H), 1,39-1,21 (m, 2H), 1,20-1,16 (m, 2H), 0,72-0,68 (m, 2H), 0,56-0,52 (m, 2H) ppm
Ib-33	RMN- ¹ H (400 MHz, acetonitrilo-d ₃): δ= 9,39 (s, 1H), 9,06 (s a, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,68-7,66 (m, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,35 (s a, 1H), 4,13-4,04 (m, 2H) ppm
Ib-34	RMN- ¹ H (400 MHz, acetonitrilo-d ₃): δ= 9,39 (s, 1H), 9,06 (s a, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,68-7,66 (m, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,35 (s a, 1H), 4,13-4,04 (m, 2H) ppm
Ib-35	RMN- ¹ H (400 MHz, acetonitrilo-d ₃): δ= 9,38 (s, 1H), 9,06 (s a, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,67-7,64 (m, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,40-7,28 (m, 6H), 4,53 (d, 2H) ppm
Ib-36	RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ= 11,06 (s, 1H), 9,70 (s a, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 2,85-2,78 (m, 1H), 0,73-0,68 (m, 2H), 0,55-0,51 (m, 2H) ppm
Ib-37	RMN- ¹ H (400 MHz, acetonitrilo-d ₃): δ= 9,39 (s, 1H), 9,16 (s a, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,46 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 3,55-3,49 (m, 1H), 1,26 (d, 3H), 0,96-0,92 (m, 1H), 0,52-0,43 (m, 2H), 0,38-0,27 (m, 2H) ppm
Ie-1	RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ= 10,83 (s, 1H), 8,87 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,75-7,71 (d, 2H), 7,46 (d, 1H), 2,86-2,81 (m, 1H), 0,72-0,67 (m, 2H), 0,56-0,52 (m, 2H) ppm

Nº Ej.	Datos de RMN
li-1	RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ= 10,83 (s, 1H), 8,87 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,75-7,71 (m, 2H), 7,46 (d, 1H), 2,86-2,81 (m, 1H), 0,72-0,67 (m, 2H), 0,56-0,52 (m, 2H) ppm
lj-1	RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ= 10,69 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,69-7,66 (m, 2H), 7,47-7,42 (m, 2H), 5,17-5,10 (c, 2H), 2,85-2,80 (m, 1H), 0,72-0,67 (m, 2H), 0,55-0,51 (m, 2H) ppm
lj-2	RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ= 10,68 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,69-7,66 (m, 2H), 7,44-7,41 (m, 2H), 6,02-5,95 (m, 1H), 2,85-2,80 (m, 1H), 1,52 (d, 3H), 0,72-0,67 (m, 2H), 0,55-0,51 (m, 2H) ppm
lj-4	RMN- ¹ H (400 MHz, acetonitrilo-d ₃): δ= 9,01 (s a, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,67-7,74 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 6,91-6,82 (m, 2H), 2,84-2,80 (m, 1H), 0,78-0,73 (m, 2H), 0,59-0,55 (m, 2H) ppm
lk-1	RMN- ¹ H (400 MHz, acetonitrilo-d ₃): δ= 9,45 (s a, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 6,94 (s a, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,79-2,85 (m, 1H), 0,72-0,79 (m, 2H), 0,57-0,60 (m, 2H) ppm
lk-2	RMN- ¹ H (400 MHz, acetonitrilo-d ₃): δ= 9,16 (s a, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 3,98 (s, 3H) ppm
lk-3	RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ= 11,24 (s, 1H), 8,49 (1H, t, J= 2 Hz, NH), 7,71 (1H, d, J= 2,5 Hz), 7,68 (1H, dd, J= 9,2 Hz), 7,50 (1H, d, J= 9 Hz), 4,05 (2H, dd, J= 5,5, 2,5 Hz), 4,00 (3H, s), 3,87 (1H, s) ppm
lk-6	RMN- ¹ H (400 MHz, acetonitrilo-d ₃): δ= 9,40 (s, 1H, a), 7,77 (d, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,25 (s, 1H, a), 3,98 (s, 3H), 3,45 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,55 (m, 1H) ppm
lk-7	RMN- ¹ H (400 MHz, acetonitrilo-d ₃): δ= 9,21 (s a, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 6,93 (s a, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,79-2,84 (m, 1H), 0,73-0,79 (m, 2H), 0,58-0,61 (m, 2H) ppm

Nº Ej.	Datos de RMN
Ik-9	RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ= 8,49 (1H, d, J= 4 Hz, NH), 7,70 (1H, dd, J= 8, 2,5 Hz), 7,68 (1H, s), 7,50 (1H, d, J= 8 Hz), 4,7 (1H, ddd, J= 62, 4,4 Hz), 4,00 (3H, s), 2,85 (1H, m), 1,15 (1H, m), 1,05 (1H, m) ppm
Ik-18	RMN- ¹ H (400 MHz, acetonitrilo-d ₃): δ= 8,80 (s a, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,43 (d, 1H), 6,79 (s a, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,81-2,87 (m, 1H), 0,74-0,79 (m, 2H), 0,57-0,62 (m, 2H) ppm
Ik-25	RMN- ¹ H (400 MHz, acetonitrilo-d ₃): δ= 9,23 (s a, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,08 (s a, 1H), 6,78 (t, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,81-2,86 (m, 1H), 0,74-0,79 (m, 2H), 0,55-0,60 (m, 2H) ppm
Ik-43	RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) 11,43 (s, 1H), 9,12 (t, 1H), 8,86 (s, 1H), 7,75-7,70 (m, 2H), 7,56 (d, 1H), 4,53 (d, 2H), 4,02 (s, 3H) ppm
Ik-47	RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) 11,42 (s, 1H), 11,30 (s, 1H, isómero), 8,78 (d, 1H, NH), 8,44 (d, 1H, isómero), 7,72 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,30-7,10 (m, 4H), 4,02 (s, 3H), 3,00 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,30-1,20 (m, 4H) ppm
Ik-51	RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) 11,23 (s, 1H), 8,40 (1H, s, NH), 7,70 (1H, s), 7,65 (1H, dd, J= 8, 2,5 Hz), 7,50 (1H, d, J= 8 Hz), 4,7 (1H, ddd, J= 62, 4,4 Hz), 4,00 (3H, s), 2,50 (1H, m), 1,40 (1H, m), 1,00 (1H, m) ppm
Ik-52	RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) 11,20 (s, 1H), 8,82 (t, 1H, NH), 7,70 (m, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,35-7,30 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 4,49 (d, 2H), 4,00 (s, 3H) ppm
Ik-59	RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) 11,23 (s, 1H), 7,65-7,70 (m, 2H), 7,50 (d, 1H), 4,01 (6H, m), 1,55 (m, 2H), 0,95 (t, 3H), 0,70 (t, 2H), ppm
Ik-60	RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) 11,44 (s, 1H), 9,00 (t, 1H), 8,79 (d, 2H), 7,87 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 4,62 (d, 2H), 4,03 (s, 3H) ppm

Nº Ej.	Datos de RMN
Ik-62	RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) 11,42 (s, 1H), 8,44 (d, 1H, NH), 7,70 (dd, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,50 (m, 1H), 1,20 (d, 3H), 0,90 (m, 1H), 0,50-0,25 (m, 3H) ppm
Ik-63	RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) 11,25 (s, 1H), 8,95 (d, 1H, NH), 7,72 (dd, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,53 (d, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 1,33 (d, 3H) ppm
Ik-64	RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) 11,25 (s, 1H), 8,72 (t, 1H, NH), 7,70 (m, 2H), 7,50 (d, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,72-3,65 (ddd, 2H), 1,65 (t, 3H, J(H,F)= 18 Hz) ppm
Ik-83	RMN- ¹ H (400 MHz, acetonitrilo-d ₃): δ= 9,18 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,46 (d, 1H), 6,94 (s a, 1H), 6,25-6,36 (m, 1H), 5,95-6,09 (m, 1H), 3,98 (s, 3H) ppm (mezcla de isómeros E/Z)
Ik-84	RMN- ¹ H (400 MHz, acetonitrilo-d ₃): δ= 9,29 (s a, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,21-7,52 (m, 6H), 4,54 (d, 2H), 3,97 (s, 3H) ppm
Ik-87	RMN- ¹ H (400 MHz, acetonitrilo-d ₃): δ= 9,23 (s a, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,24 (s a, 1H), 4,02-4,12 (m, 1H), 3,98 (s, 3H) ppm
Ik-90	RMN- ¹ H (400 MHz, acetonitrilo-d ₃): δ= 9,46 (s a, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 6,73 (s a, 1H), 4,09-4,16 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 1,21 (d, 6H) ppm
Ik-93	RMN- ¹ H (400 MHz, acetonitrilo-d ₃): δ= 9,19 (s a, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,37 (d, 1H), 6,92 (s a, 1H), 5,90-5,99 (m, 1H), 5,23 (dd, 1H), 5,13 (dd, 1H), 3,98 (s, 3H) ppm
Ik-100	RMN- ¹ H (400 MHz, acetonitrilo-d ₃): δ= 9,28 (s a, 1H), 7,57-7,62 (m, 2H), 7,43 (d, 1H), 6,92 (s a, H), 6,18 (cd, 1H), 2,78-2,83 (m, 1H), 1,98 (d, 1H), 0,73-0,79 (m, 2H), 0,5-0,60 (m, 2H) ppm
Ik-107	RMN- ¹ H (400 MHz, acetonitrilo-d ₃): δ= 9,19 (s a, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,76 (s, 3H) ppm

Nº Ej.	Datos de RMN
Ik-117	(DMSO-d ₆) 0,45 (m, 2H), 0,72 (m, 2H), 2,82 (m, 1H), 4,21 (s, 3H), 7,46 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,75 (m, 1H), 8,30 (s a, 1H)
Ik-118	(Acetonitrilo-d ₃) 3,38 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 7,44 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,76 (m, 1H), 8,87 (s a, 1H)
Ik-123	(Acetonitrilo-d ₃) 0,45 (m, 2H), 0,72 (m, 2H), 2,79 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 7,15-7,25 (m, 3H), 7,3-7,4 (m, 2H), 7,4-7,5 (m, 2H), 7,91 (s a, 1H)
Ik-132	RMN- ¹ H (400 MHz, acetonitrilo-d ₃ ; mezcla de amidas de configuración cis y trans): δ= 6,55-7,63 (m, 4H), 3,98 y 3,84 (2s, conjuntamente 3H), 3,45 y 3,21 (2s, conjuntamente 3H), 2,77-2,90 (m, 1H), 0,72-0,81 (m, 2H), 0,51-0,63 (m, 2H) ppm
Ik-137	RMN- ¹ H (400 MHz, acetonitrilo-d ₃ ; mezcla de amidas de configuración cis y trans): δ= 7,58 y 7,39 (2d, conjuntamente 1H), 7,16-7,31 (m, 2H), 6,77 y 6,99 (2s, conjuntamente 1H), 4,90-4,98 (m, 1H), 3,86 y 3,98 (2s, conjuntamente 3H), 2,76-2,82 (m, 1H), 1,17-1,23 (m, 6H), 0,73-0,80 (m, 2H), 0,53-0,58 (m, 2H) ppm
Ik-138	RMN- ¹ H (400 MHz, acetonitrilo-d ₃): δ= 7,38-7,50 (m, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,10 (s a, 1H), 3,84-4,12 (m, 7H), 1,24 (t, 3H) ppm
Ik-142	RMN- ¹ H (400 MHz, acetonitrilo-d ₃): δ= 9,16 (s a, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,27-7,42 (m, 6H), 4,54 (d, 2H), 3,98 (s, 3H) ppm
Ik-146	RMN- ¹ H (400 MHz, acetonitrilo-d ₃): δ= 9,08 (s a, 1H), 8,52 (dd, 1H), 7,43 (s a, 1H), 7,22 (t, 1H), 4,08-4,16 (m, 2H), 4,00 (s, 3H) ppm
Ik-147	RMN- ¹ H (400 MHz, acetonitrilo-d ₃): δ= 9,00 (s a, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 6,98 (s a, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,80-2,85 (m, 1H), 0,74-0,79 (m, 2H), 0,58-0,62 (m, 2H) ppm
Ik-149	RMN- ¹ H (400 MHz, acetonitrilo-d ₃): δ= 9,30 (s a, 1H), 7,90-7,93 (m, 1H), 7,65-7,66 (m, 1H), 7,57-7,61 (m, 1H), 7,23-7,35 (m, 5H), 4,54 (d, 2H), 3,98 (s, 3H) ppm

Nº Ej.	Datos de RMN
Ik-151	RMN- ¹ H (400 MHz, acetonitrilo-d ₃): δ= 8,99 (s a, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,45 (s a, 1H), 4,07-4,16 (m, H), 4,03 (s, 3H) ppm
Ik-154	RMN- ¹ H (400 MHz, acetonitrilo-d ₃): δ= 8,83 (s a, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,21 (s a, 1H), 4,02-4,12 (m, 2H), 4,07 (s, 3H) ppm
Ik-155	RMN- ¹ H (400 MHz, acetonitrilo-d ₃): δ= 9,11 (s a, 1H), 7,97-8,00 (m, 1H), 7,70-7,76 (m, 1H), 7,20 (dd, 1H), 6,92 (s a, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,85-2,90 m, 1H), 0,75-0,79 (m, 2H), 0,59-0,63 (m, 2H) ppm
Ik-156	RMN- ¹ H (400 MHz, acetonitrilo-d ₃): δ= 9,13 (s a, 1H), 8,04-8,07 (m, 1H), 7,76-7,82 (m, 1H), 7,35 (s a, 1H), 7,26 (dd, 1H), 4,05-4,16 (m, 1H), 3,98 (s, 3H) ppm
Ik-158	RMN- ¹ H (400 MHz, acetonitrilo-d ₃): δ= 8,84 (s a, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,10 (s a, 1H), 4,79-4,88 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 1,39 (d, 3H) ppm
Ik-161	RMN- ¹ H (400 MHz, acetonitrilo-d ₃): δ= 9,18 (s a, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,75-7,80 (m, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,10 (s a, 1H), 4,85-4,93 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 1,41 (d, 3H) ppm
Ik-162	RMN- ¹ H (400 MHz, acetonitrilo-d ₃): δ= 9,26 (s a, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,65-7,70 (m, 1H), 7,24-7,48 (m, 7H), 4,54 (d, 2H), 3,98 (s, 3H) ppm
Ik-167	RMN- ¹ H (400 MHz, acetonitrilo-d ₃): δ= 9,40 (s a, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,44 (d, 1H), 6,93 (s a, 1H), 2,79-2,84 (m, 1H), 1,66 (s, 9H), 0,73-0,78 (m, 2H), 0,56-0,60 (m, 2H) ppm
Ik-169	RMN- ¹ H (400 MHz, acetonitrilo-d ₃): δ= 9,17 (s a, 1H), 8,12-8,19 (m, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,16 (s a, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,81-2,87 (m, 1H), 0,73-0,80 (m, 2H), 0,53-0,59 (m, 2H) ppm
Ik-170	RMN- ¹ H (400 MHz, acetonitrilo-d ₃): δ= 8,93 (s a, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 6,79 (s a, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,78-2,85 (m, 1H), 0,73-0,79 (m, 2H), 0,54-0,59 (m, 2H) ppm

Nº Ej.	Datos de RMN
Ik-172	RMN- ¹ H (400 MHz, acetonitrilo-d ₃): δ= 9,13 (s a, 1H), 7,70-7,71 (m, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,54-7,58 (m, 1H), 7,26-7,42 (m, 5H), 7,13 (s a, 1H), 4,54 (d, 2H), 3,97 (s, 3H) ppm
Ik-173	RMN- ¹ H (400 MHz, acetonitrilo-d ₃): δ= 9,16 (s a, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,55-7,60 (m, 1H), 7,20 (s a, 1H), 4,02-4,11 (m, 2H), 3,97 (s, 3H) ppm
Ik-174	RMN- ¹ H (400 MHz, acetonitrilo-d ₃): δ= 9,14 (s a, 1H), 7,68-7,77 (m, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,07 (s a, 1H), 4,78-4,88 (m, 2H), 3,97 (s, 3H) ppm
Ik-175	RMN- ¹ H (400 MHz, acetonitrilo-d ₃): δ= 9,25 (s a, 1H), 7,53-7,65 (m, 3H), 6,77 (s a, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,79-2,86 (m, 1H), 0,73-0,79 (m, 2H), 0,60-0,62 (m, 2H) ppm
Ik-178	RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ= 11,40 (s, 1H), 9,15 (t, 1H), 8,17 (d, 3H), 7,63 (d, 1H), 4,01-4,12 (m, 5H) ppm
Ik-179	RMN- ¹ H (400 MHz, acetonitrilo-d ₃): δ= 9,15 (s a, 1H), 7,70-7,72 (m, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,42 (d, 1H), 6,79 (s a, 1H), 2,81-2,89 (m, 1H), 0,72-0,81 (m, 2H), 0,51-0,64 (m, 2H) ppm
Ik-181	RMN- ¹ H (400 MHz, acetonitrilo-d ₃): δ= 9,51 (s a, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,32 (s a, 1H), 4,04-4,14 (m, 1H), 3,99 (s, 3H) ppm
Ik-183	RMN- ¹ H (400 MHz, acetonitrilo-d ₃): δ= 9,11 (s a, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,38 (dd, 1H), 6,68 (s a, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,79-2,85 (m, 1H), 0,73-0,79 (m, 2H), 0,62-0,65 (m, 2H) ppm
Ik-187	RMN- ¹ H (400 MHz, acetonitrilo-d ₃): δ= 9,33 (s a, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 6,88 (s a, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,82-2,87 (m, 1H), 0,75-0,81 (m, 2H), 0,58-0,63 (m, 2H) ppm
Ik-189	RMN- ¹ H (400 MHz, acetonitrilo-d ₃): δ= 7,78 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,24-7,42 (m, 6H), 4,54 (d, 2H), 3,97 (s, 3H) ppm
Ik-192	RMN- ¹ H (400 MHz, acetonitrilo-d ₃): δ= 9,26 (s a, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,22-7,46 (m, 7H), 4,55 (d, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,38 (s, 3H) ppm

Nº Ej.	Datos de RMN
Ik-194	RMN- ¹ H (400 MHz, acetonitrilo-d ₃): δ= 9,44 (s a, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,76 (s a, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 2,72-2,78 (m, 1H), 0,70-0,76 (m, 2H), 0,58-0,62 (m, 2H) ppm
Ik-197	RMN- ¹ H (400 MHz, acetonitrilo-d ₃): δ= 9,08 (s a, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,42 (d, 1H), 6,78 (s a, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,82-2,88 (m, 1H), 0,73-0,80 (m, 2H), 0,54-0,61 (m, 2H) ppm
Ik-199	RMN- ¹ H (400 MHz, acetonitrilo-d ₃): δ= 9,38 (s a, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,43 (dd, 2H), 7,38 (dt, 2H), 7,27-7,31 (m, 2H), 4,54 (d, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,36 (s, 3H) ppm
Ik-203	RMN- ¹ H (400 MHz, acetonitrilo-d ₃): δ= 9,35 (s a, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,33 (s a, 1H), 4,07-4,11 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,38 (s, 3H) ppm
Ik-204	RMN- ¹ H (400 MHz, acetonitrilo-d ₃): δ= 9,25 (s a, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 6,71 (s a, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,79-2,86 (m, 1H), 0,73-0,81 (m, 2H), 0,58-0,64 (m, 2H) ppm
Ik-208	RMN- ¹ H (400 MHz, acetonitrilo-d ₃): δ= 9,25 (s a, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,26-7,41 (m, 5H), 7,14 (s a, 1H), 4,54 (d, 2H), 3,97 (s, 3H) ppm
Ik-213	RMN- ¹ H (400 MHz, acetonitrilo-d ₃): δ= 9,24 (s a, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 6,75 (s a, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,76-2,89 (m, 1H), 0,73-0,80 (m, 2H), 0,58-0,62 (m, 2H) ppm
Ik-216	RMN- ¹ H (400 MHz, acetonitrilo-d ₃): δ= 9,18 (s a, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,22 (s a, 1H), 4,30 (c, 2H), 4,03-4,13 (m, 2H), 1,43-1,48 (m, 3H) ppm
Ik-218	RMN- ¹ H (400 MHz, acetonitrilo-d ₃): δ= 9,19 (s a, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,44 (d, 1H), 6,78 (s a, 1H), 4,66-4,75 (m, 1H), 2,81-2,87 (m, 1H), 1,49 (d, 6H), 0,72-0,79 (m, 2H), 0,58-0,62 (m, 2H) ppm
Ik-220	RMN- ¹ H (400 MHz, acetonitrilo-d ₃): δ= 9,20 (s a, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,49 (d, H), 7,23 (s a, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,02-4,11 (m, 2H), 3,37 (s, 3H) ppm

Nº Ej.	Datos de RMN
Ik-222	RMN- ¹ H (400 MHz, acetonitrilo-d ₃): δ= 9,33 (s a, 1H), 8,05 (t, 1H), 7,97 (t, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,62 (s a, 1H), 7,24-7,48 (m, 5H), 4,54 (d, 2H), 3,98 (s, 3H) ppm
Ik-229	RMN- ¹ H (400 MHz, acetonitrilo-d ₃): δ=9,54 (s a, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,27-7,44 (m, 7H), 4,54 (d, 2H), 3,97 (s, 3H) ppm
Ik-230	RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ= 11,09 (s a, 1H), 8,32 (d a, 1H), 7,65-7,68 (m, 2H), 7,45-7,47 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,82-2,83 (m, 1H), 1,74 (d, 6H), 0,68-0,71 (m, 2H), 0,51-0,55 (m, 2H) ppm
Ik-231	RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ= 11,38 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 7,69-7,74 (m, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,24 (t, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,83-2,88 (m, 1H), 0,71-0,74 (m, 2H), 0,53-0,56 (m, 2H) ppm
Ik-235	RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ= 10,53 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,84 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 0,92 (m, 2H), 0,80 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 0,53 (m, 2H) ppm
Ik-236	RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ= 10,79 (s a, 1H), 9,03 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,27 (t, 1H), 4,06 (m, 2H), 3,87 (s, 3H) ppm
Ik-239	RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ= 10,84 (s, 1H), 9,02 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,27 (t, 1H), 4,06 (m, 2H), 3,88 (s, 1H), ppm
Ik-240	RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ= 10,65 (s, 1H), 8,32 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,24 (t, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,83 (m, 1H), 0,69 (m, 2H), 0,53 (m, 2H) ppm
Ik-243	RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ= 10,68 (s, 1H), 9,01 (m, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,51 (d, 1H), 4,06 (m, 2H), 3,82 (s, 3H) ppm

Nº Ej.	Datos de RMN
Ik-245	RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ= 10,60 (s, 1H), 8,32 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,45 (d, 1H), 4,85 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,84 (m, 1H), 0,70 (m, 2H), 0,53 (m, 2H) ppm
Ik-246	RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ= 10,40 (s, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,82 (m, 2H), 4,08 (m, 2H), 3,96 (s, 3H) ppm
Ik-248	RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ= 10,94 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,74 (m, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,34 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,83 (m, 1H), 0,70 (m, 2H), 0,52 (m, 2H) ppm
Ik-249	RMN- ¹ H (400 MHz, DMF-d ₆): δ= 10,89 (s, 1H), 8,42 (m, 1H), 8,16 (d, 2H), 7,97 (m, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,89 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 4,14 (s, 4H), 2,97 (m, 1H), 0,78 (m, 2H), 0,53 (m, 2H) ppm
Ik-250	RMN- ¹ H (400 MHz, acetonitrilo-d ₃): δ= 9,23 (s a, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,08 (s a, 1H), 6,78 (t, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,81-2,86 (m, 1H), 0,74-0,79 (m, 2H), 0,55-0,60 (m, 2H) ppm
Ik-253	RMN- ¹ H (400 MHz, DMF-d ₆): δ= 10,92 (s, 1H), 9,16 (t, 1H), 8,16 (d, 2H), 8,04 (m, 1H), 7,95 (m, 3H), 7,61 (d, 1H), 4,26 (m, 2H), 4,14 (s, 3H) ppm
Ik-257	RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ= 10,69 (s, 1H), 9,00 (m, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,51 (d, 1H), 4,88 (m, 2H), 4,06 (m, 2H), 3,81 (s, 3H) ppm
Ik-258	RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ= 11,24 (s, 1H), 9,03 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,17 (s, 2H), 7,77 (m, 2H), 7,55 (d, 1H), 4,08 (m, 2H), 4,01 (s, 3H) ppm
Ik-259	RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ= 11,18 (s, 1H), 8,34 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,18 (s, 2H), 7,70 (m, 2H), 7,49 (d, 1H), 2,84 (m, 1H), 0,70 (m, 2H), 0,55 (m, 2H) ppm
Ik-260	RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ= 10,39 (s, 1H), 8,28 (m, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 4,87 (m, 2H), 3,53 (s, 3H), 2,82 (m, 1H), 0,70 (m, 2H), 0,54 (m, 2H) ppm

Nº Ej.	Datos de RMN
Ik-261	RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ= 10,97 (s, 1H), 8,31 (m, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,47 (d, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,82 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 0,94 (m, 2H), 0,85 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 0,54 (m, 2H) ppm
Ik-262	(Acetonitrilo-d ₃) 0,52 (m, 2H), 0,75 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 4,46 (m, 2H), 5,20 (m, 1H), 5,90 (m, 2H), 7,3-7,5 (m, 2H), 7,67-7,76 (m, 1H), 9,0 (s a, 1H)
Ik-263	(DMSO-d ₆) 0,45 (m, 2H), 0,70 (m, 2H), 1,10 (t, 3H), 2,67 (m, 2H), 2,85 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 7,42 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,26 (s a, 1H)
Ik-264	(DMSO-d ₆) 0,46 (m, 2H), 0,72 (m, 2H), 2,87 (m, 1H), 4,17 (s, 3H), 7,44 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 8,30 (s a, 1H)
Ik-265	(DMSO-d ₆) 0,47 (m, 2H), 0,73 (m, 2H), 2,83 (m, 1H), 4,19 (s, 3H), 7,46 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,77 (m, 1H), 8,30 (s a, 1H)
Ik-269	(DMSO-d ₆) 3,93 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 6,01 (m, 1H), 6,40 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 8,59 (m, 1H)
Ik-270	RMN- ¹ H (acetonitrilo-d ₃): 9,25 (s, 1H, a), 8,50 (s, 1H, a), 7,80 (m, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,40-7,25 (m, 3H), 5,15 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 1,50 (d, 3H) ppm
Ik-272	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆): 10,94 (s, 1H), 9,00 (t, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,30 (m, 4H), 7,25 (m, 1H), 4,46 (d, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,65 (c, 2H), 1,09 (t, 3H) ppm
Ik-273	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆): 11,46 (s, 1H), 9,52 (t, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 4,78 (d, 2H), 4,03 (s, 3H) ppm
Ik-276	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆): 11,43 (s, 1H), 9,96 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 6,40 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,76 (s, 3H) ppm

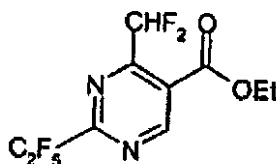
Nº Ej.	Datos de RMN
Ik-278	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆): 11,44 (s, 1H), 9,23 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,24 (dd, 1H), 6,90 (dd, 1H), 5,30 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,80 (dd, 1H), 3,15 (dd, 1H) ppm
Ik-279	RMN- ¹ H (acetonitrilo-d ₃): 9,28 (s, 1H, a), 7,72 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,46 (d, 1H), 6,82 (s, 1H, a), 3,98 (s, 3H), 2,84 (m, 1H), 1,09 (d, 3H), 1,05 (m, 1H), 0,95 (m, 1H), 0,25 (m, 1H) ppm
Ik-280	RMN- ¹ H (acetonitrilo-d ₃): 9,27 (s, 1H, a), 7,68 (d, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,44 (d, 1H), 6,90 (s, 1H, a), 3,97 (s, 3H), 2,50 (m, 1H), 1,09 (d, 3H), 0,95 (m, 1H), 0,75 (m, 1H), 0,55 (m, 1H) ppm
Ik-281	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆): 11,43 (s, 1H), 8,60 (t, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 4,10 (c, 2H, J(H,F)= 9 Hz), 4,02 (s, 3H), 3,70 (t, 2H), 3,40 (m, 2H) ppm
Ik-285	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆): 11,40 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,52 (d, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,95 (m, 1H), 3,82 (m, 4H), 1,75 (m, 2H), 1,50 (m, 2H) ppm
Ik-287	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆): 11,39 (s, 1H), 8,66 (d, 1H), 7,70-7,50 (m, 2H), 7,52 (d, 1H), 5,70 (s, 2H), 4,50 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,70 (m, 2H), 2,28 (m, 2H) ppm
Ik-288	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆): 11,41 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 4,02 (s, 3H), 4,00 (m, 1H), 1,30 (d, 3H), 1,20 (m, 1H), 1,10-1,00 (m, 3H) ppm
Ik-289	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆): 11,39 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,12 (s, 2H), 1,36 (s, 3H) ppm
Ik-293	RMN- ¹ H (acetonitrilo-d ₃): 9,30 (s, 1H, a), 7,72 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,23 (d, 1H, a), 4,86 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,57 (s, 1H), 1,46 (d, 3H) ppm
Ik-299	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆): 11,44 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,40 (m, 2H), 1,24 (d, 3H) ppm

Nº Ej.	Datos de RMN
Ik-300	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆): 11,39 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,95 (c, 2H, J(H,F)= 13 Hz), 1,42 (s, 6H) ppm
Ik-311	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆): 8,49 (1H, d, J= 4 Hz, NH), 7,70 (1H, dd, J= 8, 2,5 Hz), 7,68 (1H, s), 7,50 (1H, d, J= 8 Hz), 4,7 (1H, ddd, J= 62, 4,4 Hz), 4,00 (3H, s), 2,85 (1H, m), 1,15 (1H, m), 1,05 (1H, m) ppm
Ik-342	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆): 11,41 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,30 (t, 1H), 4,75 (s, 2H, a), 4,04 (s, 3H), 2,70 (m, 1H), 0,65 (m, 2H), 0,45 (m, 2H) ppm
Ik-345	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆): 11,43 (s, 1H), 7,75-7,70 (m, 2H), 7,55 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,85 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,50-1,30 (m, 4H) ppm
Ik-347	RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ= 8,17 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,04 (m, 2H), 4,15 (s, 3H), 2,77 (m, 1H), 0,67 (m, 2H), 0,49 (m, 2H) ppm
Ik-348	RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ= 8,40 (s, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 4,18 (s, 3H), 3,48 (m, 1H), 1,17 (d, 3H), 0,90 (m, 1H), 0,43 (m, 1H), 0,33 (m, 2H), 0,22 (m, 1H) ppm
Ir-1	RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ= 11,05 (m a, 1H), 8,33 (d a, 1H), 7,63-7,67 (m, 2H), 7,48 (d, 1H), 2,80-2,86 (m, 1H), 0,69-0,72 (m, 2H), 0,53-0,55 (m, 2H) ppm
Ir-2	RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ= 10,60 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,75-7,70 (m, 2H), 7,44 (d, 1H), 2,86-2,81 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 0,72-0,67 (m, 2H), 0,55-0,52 (m, 2H) ppm
Ir-10	RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ= 10,79 (s, 1H), 8,58-8,54 (m, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,78-7,76 (m, 1H), 7,72-7,68 (m, 1H), 7,49 (d, 1H), 6,43-6,37 (m, 1H), 6,06-5,96 (m, 1H), 4,06-4,01 (m, 1H), 3,92-3,89 (m, 1H) ppm

Nº Ej.	Datos de RMN
Ir-11	RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ= 10,66 (s, 1H), 8,99 (m, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,85-7,77 (m, 3H), 7,50 (d, 1H), 4,10-4,01 (m, 1H), 2,64 (s, 3H) ppm

Preparación de los compuestos de partida

4-(Difluorometil)-2-(pentafluoroetil)pirimidin-5-carboxilato de etilo



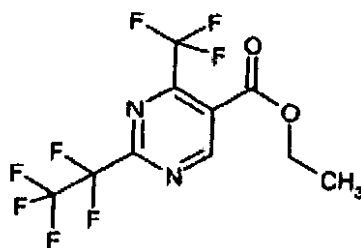
Se agita durante 4 días a reflujo una mezcla de 1,620 g (10 mmol) de 2,2,3,3,3-pentafluoropropanimidamida (comercial) y 2,222 g (10 mmol) de (2Z)-2-(etoximetiliden)-4,4-difluoro-3-oxobutanoato de etilo (para la preparación, véase el documento WO 2005/123690) en 10 ml de etanol absoluto tras la adición de 0,680 g (10 mmol) de etilato de sodio. A continuación, se concentra a vacío, se recoge el residuo con 10 ml de agua y se extrae dos veces con 10 ml de acetato de etilo. Se lavan sucesivamente las fases orgánicas con 5 ml de agua y 5 ml de solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre suflato de sodio, se filtran y se concentran a vacío. Después de purificación cromatográfica con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo, se obtienen 1,264 g (3,95 mM, 39,5% del teórico) de 4-(difluorometil)-2-(pentafluoroetil)pirimidin-5-carboxilato de etilo en forma de un sólido blanco.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ= 9,58 (s, 1H), 7,49 (t, 1H), 4,45 (c, 2H), 1,38 (t, 3H) ppm.

HPLC-EM^{a)}: logP = 3,42; masa (m/z) = 321 [M+H]⁺.

Se obtuvieron del mismo modo:

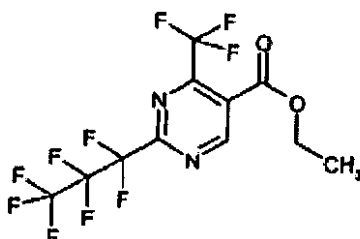
2-(Pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxilato de etilo a partir de 2-(etoximetiliden)-4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo (comercialmente disponible) y 2,2,3,3,3-pentafluoropropanimidamida



RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,66 (s, 1H), 4,45 (c, 2H), 1,36 (t, 3H) ppm.

HPLC-EM^a): logP = 3,86; masa (m/z) = 339 [M+H]⁺.

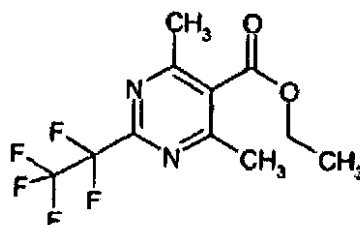
5 2-(Heptafluoropropil)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxilato de etilo a partir de 2-(etoximetiliden)-4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo (comercialmente disponible) y 2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutanimidamida (comercial o, para la preparación, véase Journal of Fluorine Chemistry, 2003, 122(2), 175-182)



RMN-¹H (400 MHz, (DMSO-d₆): δ = 9,68 (s, 1H), 4,46 (c, 2H), 1,36 (t, 3H) ppm.

10 HPLC-EM^a): logP = 4,32; masa (m/z) = 389 [M+H]⁺.

4,6-Dimetil-2-(pentafluoroetil)pirimidin-5-carboxilato de etilo a partir de (2E)-2-acetil-3-etoxibut-2-enoato de etilo (para la preparación, véase J. Med. Chem. 2006, 49, 6351) y 2,2,3,3,3-pentafluoropropanimidamida



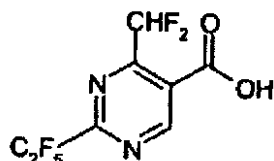
15 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 4,46 (c, 2H), 3,1 (s, 6H), 1,36 (t, 3H) ppm.

HPLC-EM^a): logP= 3,68; masa (m/z)= 299 [M+H]⁺.

El 4-metil-2-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxilato de etilo es comercial

El 4-metil-2-(pentafluoroetil)pirimidin-5-carboxilato de etilo puede sintetizarse análogamente a las instrucciones de *Bioorg. Med. Chem. Letters*, 2005, 15, 4898.

5 Ácido 4-(difluorometil)-2-(pentafluoroetil)pirimidin-5-carboxílico



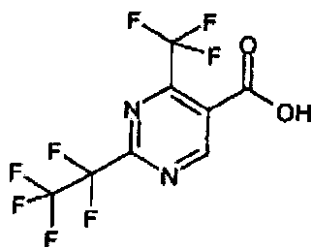
Se disuelven 1,150 g (3,59 mM) de 4-(difluorometil)-2-(pentafluoroetil)pirimidin-5-carboxilato de etilo en 4 ml de etanol absoluto. Se añaden 5,388 ml (10,77 mM) de lejía de sosa 2 N y se agita la mezcla de reacción durante 4 h a temperatura ambiente. Se ajusta a pH 2-3 mediante la adición de ácido clorhídrico 2 N. Se separa por filtración con succión el sólido generado, se lava con poco agua y se tritura con ciclohexano. Se obtienen 0,870 g (2,98 mM, 82,9% del teórico) de ácido 4-(difluorometil)-2-(pentafluoroetil)pirimidin-5-carboxílico en forma de un sólido blanco.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ= 9,55 (s, 1H), 7,58 (t, 1H) ppm.

15 HPLC-EM^a): logP = 1,80; masa (m/z)= 293 [M+H]⁺.

Se obtuvieron del mismo modo:

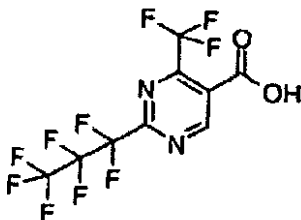
Ácido 2-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxílico a partir de 2-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxilato de etilo



RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 9,40 (s, 1H) ppm.

HPLC-EM^a): logP = 1,80; masa (m/z) = 311 [M+H]⁺.

Ácido 2-(heptafluoropropil)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxílico a partir de 2-(heptafluoropropil)-4-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxilato de etilo

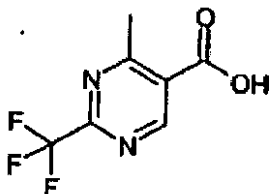


5

RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 9,50 (s, 1H) ppm.

HPLC-EM^a): logP = 2,23; masa (m/z) = 361 [M+H]⁺.

Ácido 4-metil-2-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxílico a partir de 4-metil-2-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxilato de etilo

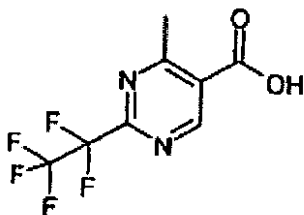


10

RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 9,19 (s, 1H) ppm.

HPLC-EM^a): logP = 1,26; masa (m/z) = 207 [M+H]⁺.

Ácido 4-metil-2-(pentafluoroetil)pirimidin-5-carboxílico a partir de 4-metil-2-(pentafluoroetil)pirimidin-5-carboxilato de etilo

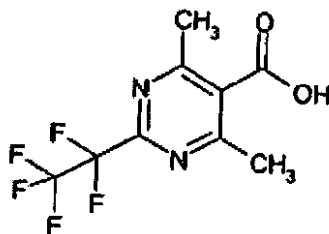


15

RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 9,25 (s, 1H) ppm.

HPLC-EM^a): logP = 1,97; masa (m/z) = 257 [M+H]⁺.

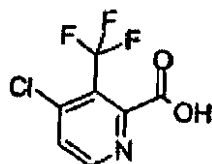
Ácido ~ 4,6-dimetil-2-(pentafluoroetil)pirimidin-5-carboxílico a partir de 4,6-dimetil-2-(pentafluoroetil)pirimidin-5-carboxilato de etilo



RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ= 2.58 (s, 6H) ppm.

5 HPLC-EM^a): logP= 1,63; masa (m/z)= 271 [M+H]⁺.

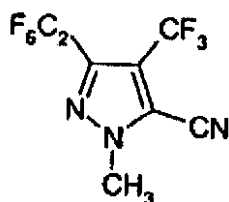
Se preparó ácido 4-cloro-3-(trifluorometil)piridin-2-carboxílico a partir de 4-cloro-3-(trifluorometil)piridina análogamente a la referencia bibliográfica European Journal of Organic Chemistry 2004, 18, 3793 a partir de 4-cloro-3-(trifluorometil)piridina



10 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ= 9,13 (d, 1H), 9,07 (d, 1H) ppm.

HPLC-EM: logP= 1,16; masa (m/z)= 226 [M+H]⁺.

5-Ciano-1-metil-3-pentafluoroetil-4-trifluorometil-1H-pirazol



15 Se suspenden 42,0 g (146,8 mM) de 5-fluoro-1-metil-3-pentafluoroetil-4-trifluorometilpirazol [para la síntesis, véase Izvestiya Akademii Nauk SSSR, Seriya Khimicheskaya 1990, (11), 2583-9] y 11,5 g (234,9 mM) de cianuro de sodio en 150 ml de acetonitrilo p.a. y a continuación se calienta en atmósfera de gas protector a temperatura de

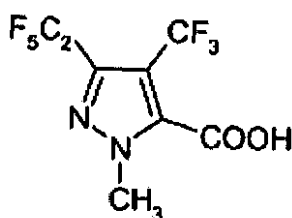
reflujo. Después de enfriar, se vierte la mezcla de reacción sobre una mezcla de 300 ml de agua destilada y 300 ml de dietiléter. Se extrae la fase acuosa tres veces con dietiléter. Se lavan las fases orgánicas combinadas dos veces con agua y una vez con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y a continuación se filtra. Se retira el disolvente en rotavapor a presión reducida y se destila fraccionadamente el residuo así obtenido a vacío.

Se obtienen 37,0 g (119,9 mM, 82% del teórico) de 5-ciano-1-metil-3-pentafluoroetil-4-trifluorometilpirazol en forma de un líquido incoloro (Pe: 74°C/1 kPa).

RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃): δ= 4,11 (s, 3H, CH₃) ppm

CG-EM: tiempo de retención: 2,67 min; masa (m/z): 224 (M)⁺.

Ácido 1-metil-3-pentafluoroetil-4-trifluorometil-1H-pirazol-5-carboxílico



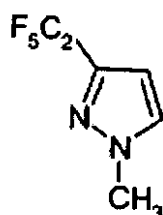
Se calientan 11,0 g (37,5 mM) de 5-ciano-1-metil-3-pentafluoroetil-4-trifluorometilpirazol, 22,0 ml de lejía de sosa al 50% y 7,0 ml de agua destilada en baño de aceite hasta que se funde el sólido. Se agita la mezcla de reacción a continuación durante una noche (temperatura del baño de aceite 100°C). Después de enfriar, se vierte la mezcla de reacción sobre una mezcla de 150 ml de ácido clorhídrico concentrado y 150 ml de hielo. Se agita después durante 0,5 h y se separa por filtración el sólido. Se lava el sólido con poco agua y se seca entonces a vacío de bomba de aceite.

Se obtienen 11,2 g (35,7 mM, 95% del teórico) de ácido 1-metil-3-pentafluoroetil-4-trifluorometilpirazol-5-carboxílico en forma de un sólido blanco.

RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃): δ= 4,08 (s, 3H, CH₃) ppm;

HPLC-EM^a): logP= 1,86; masa (m/z): 313,0 (M+H)⁺.

1-Metil-3-pentafluoroetil-1H-pirazol



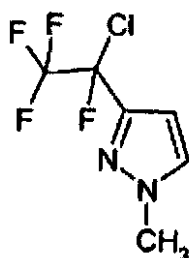
Se añaden gota a gota 7,18 g (155,83 mmol) de metilhidrazina a una solución de 30,90 g (141,67 mmol) de (*E*)-5-etoxi-1,1,1,2,2-pentafluoropent-4-en-3-ona (preparación: *Synthesis* 2000, 5, 738-42) en 56 ml de metanol y se calienta la mezcla de reacción durante 18 horas a reflujo. Se retira por destilación la mayor parte del metanol a presión normal y se añade el residuo a hielo. Se extrae la fase acuosa tres veces con diclorometano y se lava a continuación la fase orgánica tres veces con solución saturada de sal común. Después de secar sobre sulfato de sodio, se separa por destilación el disolvente en rotavapor a presión reducida. Se obtienen 15,81 g (52% del teórico) de 1-metil-3-pentafluoroetil-1H-pirazol en forma de aceite.

RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃) δ = 3,89 (s, 3H, CH₃), 6,57 (m, 1H, CH), 7,61 (m, 1H, CH) ppm;

HPLC-EM^a): logP = 2,29; masa (m/z): 201 (M+H)⁺.

Se obtuvieron del mismo modo:

1-Metil-3-(1-cloro-1,2,2,2-tetrafluoroetil)-1H-pirazol a partir de (*E*)-5-etoxi-1-(1-cloro-1,1,2,2-tetrafluoropent-4-en-3-ona

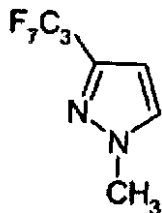


RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃) δ= 3,89 (s, 3H, CH₃), 6,54 (m, 1H, CH), 7,58 (m, 1H,

CH) ppm;

HPLC-EM^a): logP = 2,46; masa (m/z): 217 (M+H)⁺.

1-Metil-3-heptafluoropropil-1H-pirazol a partir de (E)-5-etoxi-1,1,1,2,2,3,3-heptafluorohex-4-en-3-ona



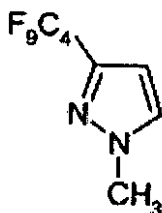
5

RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃): δ= 3,94 (s, 3H, CH₃), 6,65 (m, 1H, CH), 7,91 (m, 1H, CH) ppm;

HPLC-EM^a): logP = 2,84; masa (m/z): 251 (M+H)⁺.

1-Metil-3-nonafluorobutil-1H-pirazol a partir de (E)-5-etoxi-1,1,1,2,2,3,3,4,4-nonafluorohept-4-en-3-ona

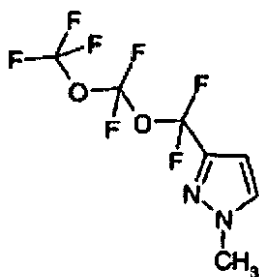
10



RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃): δ= 3,97 (s, 3H, CH₃), 6,57 (m, 1H, CH), 7,61 (m, 1H, CH) ppm;

HPLC-EM^a): logP = 3,38; masa (m/z): 301 (M+H)⁺.

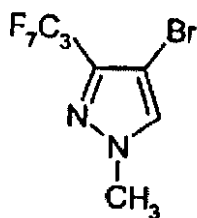
15 3-[[Difluoro(trifluorometoxi)metoxi](difluoro)metil]-1-metil-1H-pirazol a partir de (E)-5-etoxi-3-[[difluoro(trifluorometoxi)metoxi](difluoro)metil]-4-en-3-ona



RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃): δ= 3,90 (s, 3H, CH₃), 6,54 (m, 1H, CH), 7,58 (m, 1H, CH) ppm;

HPLC-EM^a): logP = 3,79; masa (m/z): 333 (M+H)⁺.

5 4-Bromo-1-metil-3-heptafluoropropil-1H-pirazol



Se añaden gota a gota a 40°C 3,27 g (20,45 mmol) de bromo a una solución de 4,65 g (18,59 mmol) de 1-metil-3-heptafluoropropil-1H-pirazol en 18 ml de agua, se agita en primer lugar la mezcla de reacción durante 1 h a 60°C y después durante 18 horas a temperatura ambiente. Se extrae la fase acuosa tres veces con diclorometano y se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio. Se separa por destilación el diclorometano en rotavapor a presión reducida. Se obtienen 5,75 g (77,85% del teórico) de 1-metil-3-heptafluoropropil-4-bromo-1H-pirazol en forma de aceite.

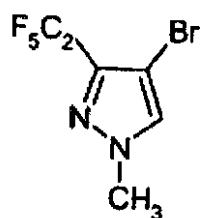
RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃): δ= 3,90 (s, 3H, CH₃), 7,73 (m, 1H, CH) ppm;

HPLC-EM^a): logP= 3,53; masa (m/z): 330 (M+H)⁺.

Se obtuvieron del mismo modo:

4-Bromo-1-metil-3-pentafluoroetil-1H-pirazol a partir de 1-metil-3-pentafluoroetil-1H-pirazol

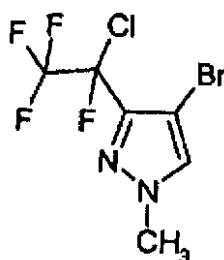
210



RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃): δ= 3,90 (s, 3H, CH₃), 7,77 (m, 1H, CH) ppm;

HPLC-EM^a): logP= 2,99; masa (m/z): 280 (M+H)⁺.

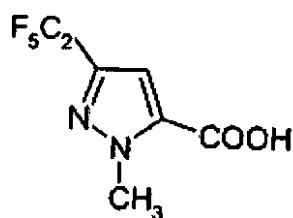
5 4-Bromo-1-metil-3-(1-cloro-1,2,2,2-tetrafluoroetil-1H-pirazol a partir de 1-metil-3-(1-cloro-1,2,2,2-tetrafluoroetil-1H-pirazol



RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃): δ= 3,89 (s, 3H, CH₃), 7,75 (m, 1H, CH) ppm;

HPLC-EM^a): logP= 3,17; masa (m/z): 296 (M+H)⁺.

Ácido 1-metil-3-pentafluoroetil-1H-pirazol-5-carboxílico



10

Se disponen en atmósfera de argón 5,00 g (24,99 mmol) de 1-metil-3-pentafluoroetil-1H-pirazol en dietiléter y se enfría la solución a -78°C. Se añaden gota a gota 11,09 ml (27,73 mmol) de solución de diisopropilamido de litio 2 M en THF/heptano y se añaden a -30°C con agitación fuerte 450 g de hielo seco triturado. Después de terminado el desprendimiento de gases, se mezcla la mezcla de reacción con 235 ml de agua y se ajusta a pH 11 con lejía de

15

sosa 1 N. Se extrae la solución alcalina tres veces con acetato de etilo y se ajusta el pH a 2 después con ácido clorhídrico 1 N. Se extrae la fase acuosa tres veces con acetato de etilo y se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio. Después de destilar el disolvente en rotavapor a presión reducida, se obtienen 1,20 g (17,75% del teórico) de ácido 1-metil-3-pentafluoroetil-

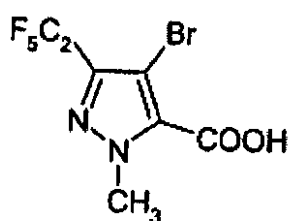
5 1*H*-pirazol-5-carboxílico en forma de sólido.

RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-*d*₃): δ = 4,16 (s, 3H, CH₃), 7,14 (m, 1H, CH) ppm;

HPLC-EM^a): logP = 2,08; masa (m/z): 245 (M+H)⁺.

Se obtuvieron del mismo modo:

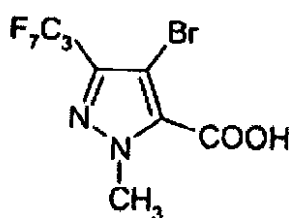
10 Ácido 4-bromo-1-metil-3-pentafluoroetil-1*H*-pirazol-5-carboxílico a partir de 4-bromo-1-metil-3-pentafluoroetil-1*H*-pirazol



RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-*d*₃): δ = 4,15 (s, 3H, CH₃), ppm;

HPLC-EM^a): logP = 4,69; masa (m/z): 324 (M+H)⁺.

15 Ácido 4-bromo-1-metil-3-heptafluoropropil-1*H*-pirazol-5-carboxílico a partir de 4-bromo-1-metil-3-heptafluoropropil-1*H*-pirazol

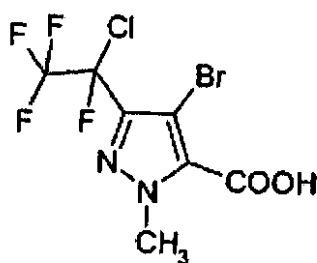


RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-*d*₃): δ = 4,15 (s, 3H, CH₃), ppm;

HPLC-EM^a): logP = 2,26; masa (m/z): 374 (M+H)⁺.

Ácido 4-bromo-1-metil-3-(1-cloro-1,2,2,2-tetrafluoroetil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico a partir de 4-

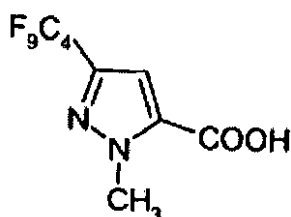
bromo-1-metil-3-(1-cloro-1,2,2,2-tetrafluoroetil)-1H-pirazol



RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃): δ= 4,14 (s, 3H, CH₃), ppm;

HPLC-EM^a): logP = 2,43; masa (m/z): 340 (M+H)⁺.

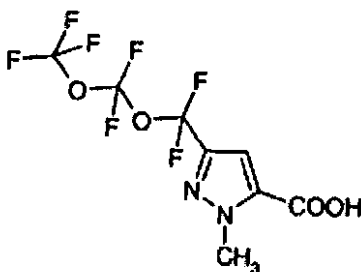
- 5 Ácido 1-metil-3-nonafluorobutil-1H-pirazol-5-carboxílico a partir de 1-metil-3-nonafluorobutil-1H-pirazol



RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃): δ= 4,17 (s, 3H, CH₃), 7,14 (m, 1H, CH) ppm;

HPLC-EM^a): logP= 3,01; masa (m/z): 345 (M+H)⁺.

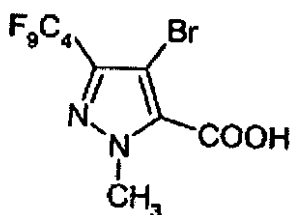
- 10 3-[[Difluoro(trifluorometoxi)metoxi](difluoro)metil]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico a partir de 3-[[difluoro(trifluorometoxi)metoxi](difluoro)metil]-1-metil-1H-pirazol



RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃): δ= 4,16 (s, 3H, CH₃), 7,11 (m, 1H, CH) ppm;

HPLC-EM^a): logP= 3,38; masa (m/z): 377 (M+H)⁺.

- 15 Ácido 4-bromo-1-metil-3-nonafluorobutil-1H-pirazol-5-carboxílico



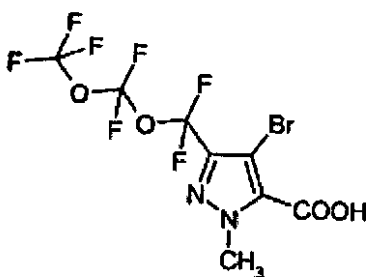
Se añaden gota a gota a 40°C 0,255 g (1,60 mmol) de bromo a una solución de 0,50 g (1,45 mmol) de 1-metil-3-nonafluorobutil-1H-pirazol en 3,5 ml de agua, se agita la mezcla de reacción en primer lugar durante 1 hora a 60°C y después durante 3 días a temperatura ambiente. Se extrae la fase acuosa tres veces con diclorometano y se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio. Se separa por destilación el diclorometano en rotavapor a presión reducida. Se obtienen 0,54 g (80,12% de teórico) de ácido 4-bromo-1-metil-3-nonafluorobutil-1H-pirazolocarboxílico en forma de aceite.

RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃): δ = 4,16 (s, 3H, CH₃), ppm;

HPLC-EM^a): logP = 3,17; masa (m/z): 424 (M+H)⁺.

Se obtuvieron del mismo modo:

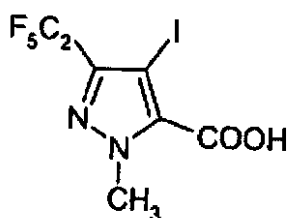
Ácido 4-bromo-3-(((difluoro(trifluorometoxi)metoxi)(difluoro)metil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico a partir de ácido 3-[[difluoro(trifluorometoxi)metoxi](difluoro)metil]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico



RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃): δ = 4,14 (s, 3H, CH₃), ppm;

HPLC-EM^a): logP = 3,56; masa (m/z): 456 (M+H)⁺.

Ácido 1-metil-3-pentafluoroetil-4-yodo-1H-pirazol-5-carboxílico



- Se añaden 1,34 g (2,46 mmol) de nitrato de amonio y cerio (IV) a una solución de 1,20 g (4,91 mmol) de 1-metil-3-pentafluoroetil-1H-pirazol en 4,3 ml de acetonitrilo y a continuación 0,75 g (2,95 mmol) de yodo y se calienta la mezcla de reacción durante 18 horas a reflujo.
- 5 Después de añadir 20 ml de diclorometano, se lava en primer lugar con agua, con solución de bisulfito de sodio y finalmente con solución saturada de sal común. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se retira el disolvente por destilación en rotavapor a presión reducida. Se obtienen 1,28 g (47% del teórico) de ácido 4-yodo-1-metil-3-pentafluoroetil-1H-pirazolcarboxílico en forma de aceite.

- 10 RMN-¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃): δ= 4,16 (s, 3H, CH₃), ppm;
HPLC-EM: logP= 2,33; masa (m/z): 371 (M+H)⁺.

Ejemplos biológicos

Se ilustra la actividad de los compuestos según la invención frente a plagas animales mediante los siguientes ejemplos biológicos.

15 Ejemplo A

Ensayo de *Phaedon* (tratamiento de pulverización con PHAECO)

Disolvente: 78,0 partes en peso de acetona
1,5 partes en peso de dimetilformamida

Emulsionante: 0,5 partes en peso de alquilarilpoliglicoléter

- 20 Para la preparación de un preparado de principio activo conveniente, se mezcla 1 parte en peso de principio activo con las cantidades dadas de disolvente y emulsionante y se diluye el concentrado con agua que contiene emulsionante a la concentración deseada.

Se pulverizan trozos de hoja de col china (*Brassica pekinensis*) con un preparado de

principio activo de la concentración deseada y, después de secar, se infestan con larvas del escarabajo de la mostaza (*Phaedon cochleariae*)

Después del tiempo deseado, se determina el efecto en %. A este respecto, 100% significa que todas las larvas de escarabajo habían muerto; 0% que ninguna larva de escarabajo había muerto.

En este ensayo, por ejemplo los siguientes compuestos de los ejemplos de preparación, muestran una actividad $\geq 80\%$ a una cantidad de aplicación de 500 g/ha:

Ej. nº: lak-93, lak-90, lak-1, lak-92, lak-89, lak-88, lak-87, lak-86, lak-85, lak-84, lak-83, lak-82, lak-81, lak-79, lak-80, lak-74, lak-75, lak-76, lak-77, lak-73, lar-2, lai-1, lai-4, lak-69, lae-1, lae-4, lak-35, lak-36, lak-37, lak-38, lak-39, lak-40, lak-41, lak-42, lak-43, lak-44, lak-45, lak-46, lak-47, lak-48, lak-49, lak-50, lak-51, lak-52, lak-53, lak-54, lak-55, lak-57, lak-3, lak-59, lak-60, lak-61, lak-62, lak-63, lak-64, lak-65, lak-66, lak-67, lak-68, lak-31, lak-30, lak-26, lak-27, lak-28, lab-1, lar-9, lar-10, lak-25, lab-2, lak-24, lak-18, lak-19, lak-20, lak-21, lak-22, lak-23, lak-16, lak-17, lak-15, lak-13, lak-14, laj-1, lab-3, lab-4, lab-5, lak-11, lak-12, lak-9, lak-7, lak-102, lak-6, lak-4, lak-98, lak-99, lak-100, lak-95, lak-96, lak-117, lak-118, lak-119, lak-120, lak-121, lak-122, lab-9, laj-3, lab-7, lab-10, laj-2, lak-5, lab-18, lab-15, lab-16, lab-17, lab-24, lab-31, lab-27, lab-28, lab-29, lab-30.

Ejemplo B

Ensayo de *Spodoptera frugiperda* (tratamiento de pulverización con SPODFR)

- 20 Disolvente: 78,0 partes en peso de acetona
1,5 partes en peso de dimetilformamida
- Emulsionante: 0,5 partes en peso de alquilarilpoliglicoléter

Para la preparación de un preparado de principio activo conveniente, se mezcla 1 parte en peso de principio activo con las cantidades dadas de disolvente y emulsionante y se diluye el concentrado con agua que contiene emulsionante a la concentración deseada.

Se pulverizan trozos de hoja de maíz (*Zea mays*) con un preparado de principio activo de la concentración deseada y, después de secar, se infestan con orugas de gusano cogollero (*Spodoptera frugiperda*).

Después del tiempo deseado, se determina el efecto %. A este respecto, 100% significa que todas las orugas habían muerto, 0% significa que ninguna oruga había muerto.

En este ensayo, por ejemplo los siguientes compuestos de los ejemplos de preparación, muestran una actividad $\geq 80\%$ a una cantidad de aplicación de 500 g/ha:

Ej. nº: lak-93, lak-90, lak-1, lak-87, lak-86, lak-84, lak-83, lak-80, lak-75, lak-73, lak-35, lak-36, lak-37, lak-38, lak-39, lak-40, lak-43, lak-44, lak-47, lak-49, lak-54, lak-57, lak-3, lak-59, lak-61, lak-62, lak-63, lak-64, lak-65, lak-66, lak-67, lak-68, lak-31, lak-30, lak-26, lak-28, lak-18, lak-19, lak-21, lak-22, lak-16, lak-13, lak-11, lak-9, lak-7, lak-6, lak-99, lak-95, lak-117, lak-118, lak-119, lak-120, lak-121, lak-122, lab-9, lab-15, lab-16, lab-17, lab-31, lab-29, lab-30.

Ejemplo C

Ensayo de *Myzus* (tratamiento de pulverización con MYZUPE)

15 Disolvente: 78,0 partes en peso de acetona
- 1,5 partes en peso de dimetilformamida
Emulsionante: 0,5 partes en peso de alquilarilpoliglicoléter

Para la preparación de un preparado de principio activo conveniente, se mezcla 1 parte en peso de principio activo con las cantidades dadas de disolvente y emulsionante y se diluye el concentrado con agua que contiene emulsionante a la concentración deseada.

Se pulverizan trozos de hoja de col china (*Brassica pekinensis*), que se han infestado con todos los estados del pulgón verde del melocotonero (*Myzus persicae*), con un preparado de principio activo de la concentración deseada.

Después del tiempo deseado, se determina el efecto en %. A este respecto, 100% significa que todos los pulgones habían muerto; 0% que ningún pulgón había muerto.

En este ensayo, por ejemplo los siguientes compuestos de los ejemplos de preparación, muestran una actividad $\geq 80\%$ a una cantidad de aplicación de 500 g/ha:

Ej. nº: lak-93, lak-90, lak-1, lak-88, lak-87, lak-86, lak-85, lak-83, lak-82, lak-2, lak-66, lak-33, lak-32, lak-30, lak-24, lak-22, lak-104, lab-3, lak-9, lak-6, lab-15, lak-108, lab-19, lab-20,
5 lab-23, lab-24, lab-27, lab-30, lak-113, lak-34.

Ejemplo D

Ensayo de *Tetranychus*, resistente a OP (tratamiento de pulverización con TETRUR)

Disolvente: 78,0 partes en peso de acetona

1,5 partes en peso de dimetilformamida

10 Emulsionante: 0,5 partes en peso de alquilarilpoliglicoléter

Para la preparación de un preparado de principio activo conveniente, se mezcla 1 parte en peso de principio activo con las cantidades dadas de disolvente y emulsionante y se diluye el concentrado con agua que contiene emulsionante a la concentración deseada.

Se pulverizan plantas de judías (*Phaseolus vulgaris*), que se han infestado fuertemente
15 con todos los estados del ácaro común (*Tetranychus urticae*), con un preparado de principio activo de la concentración deseada.

Después del tiempo deseado, se determina el efecto en %. A este respecto, 100% significa que todos los ácaros habían muerto, 0% significa que ningún ácaro había muerto.

En este ensayo, por ejemplo los siguientes compuestos de los ejemplos de preparación,
20 muestran una actividad $\geq 80\%$ a una cantidad de aplicación de 500 g/ha:

Ej. nº: lak-93, lak-92, lak-89, lak-88, lak-87, lak-86, lak-85, lak-84, lak- 3, lak-82, lak-81, lak-78, lak-79, lak-80, lak-2, lak-36, lak-37, lak-38, lak-39, lak-40, lak-41, lak-42, lak-43, lak-44, lak-45, lak-46, lak-47, lak-48, lak-49, lak-50, lak-51, lak-52, lak-54, lak-53, lak-57, lak-3, lak-60, lak-61, lak-62, lak-63, lak-64, lak-66, lak-67, lak-68, lak-33, lak-32, lak-31, lak-30, lak-28, lab-2,
25 lak-24, lak-18, lak-19, lak-20, lak-21, lak-22, lak-23, lak-16, lak-14, lab-3, lab-4, lab-5, lab-6, lak-

12, lak-9, lak-7, lak-98, lak-117, lak-118, lak-119, lak-120, lak-122, lab-9, lab-7, lab-10, lab-8, lab-18, lab-13, lab-14, lab-15, lab-16, lab-17, lab-22, lab-27, lab-28, lab-29.

En este ensayo, por ejemplo los siguientes compuestos de los ejemplos de preparación, muestran una actividad $\geq 80\%$ a una cantidad de aplicación de 100 g/ha:

5 Ej. n°: lak-90, lak-1

Ejemplo E

Ensayo de *Lucilia cuprina* (LUCICU)

Disolvente: dimetilsulfóxido

10 Para la preparación de un preparado de principio activo conveniente, se mezcla 1 parte en peso de principio activo con las cantidades dadas de disolvente y emulsionante y se diluye el concentrado con agua a la concentración deseada.

Se infestan con larvas de *Lucilia cuprina* recipientes que contienen carne de caballo que se ha tratado con el preparado de principio activo de la concentración deseada.

08-3068.doc

15 Después del tiempo deseado, se determina la mortalidad en %. A este respecto, 100% significa que todas las larvas habían muerto, 0% significa que ninguna larva había muerto.

En este ensayo, por ejemplo los siguientes compuestos de los ejemplos de preparación, muestran una actividad $\geq 80\%$ a una cantidad de aplicación de 100 ppm:

20 Ej. n°: lak-93, lak-90, lak-88, lak-87, lak-86, lak-85, lak-84, lak-83, lak- 80, lak-37, lak-38, lak-39, lak-40, lak-43, lak-47, lak-49, lak-51, lak-3, lak-62, lak-63, lak-64, lak-67, lak-68, lak-32, lak-18, lak-19, lak-22.

Ejemplo F

***Ctenocephalides felis*; oral (CTECFE)**

Disolvente: 1 parte en peso de dimetilsulfóxido

25 Con el objetivo de preparar un preparado de principio activo conveniente, se mezclan 2

partes en peso de principio activo con las cantidades dadas de disolvente. Se diluye una parte del concentrado con sangre bovina citrada y se prepara la concentración deseada.

Se introducen 20 pulgas adultas en ayunas (*Ctenocephalides felis*) en una cámara que se cierra por arriba y por abajo con gasa. Se pone sobre la cámara un cilindro metálico cuya parte inferior se cierra con Parafilm. El cilindro contiene un preparado de sangre-principio activo que puede absorberse por las pulgas a través de la membrana de Parafilm.

Después del tiempo deseado, se determina la mortalidad en %. A este respecto, 100% significa que todas las pulgas habían muerto, 0% significa que ninguna pulga había muerto.

En este ensayo, por ejemplo los siguientes compuestos de los ejemplos de preparación, muestran una actividad $\geq 80\%$ a una cantidad de aplicación de 100 ppm:

Ej. n°: lak-90, lak-88, lak-87, lak-86, lak-85, lak-83, lak-82, lak-39, lak-43, lak-47, lak-49, lak-51, lak-3, lak-62, lak-63, lak-64, lak-68, lak-18, lak-22.

Ejemplo G

Ensayo de *Musca domestica* (MUSCDO)

15 Disolvente: dimetilsulfóxido

Para la preparación de un preparado de principio activo conveniente, se mezcla 1 parte en peso de principio activo con las cantidades dadas de disolvente y emulsionante y se diluye el concentrado con agua a la concentración deseada.

Se infestan con adultos de *Musca domestica* recipientes que contienen una esponja que se ha tratado con el preparado de principio activo de la concentración deseada.

Después del tiempo deseado, se determina la mortalidad en %. A este respecto, 100% significa que todas las moscas habían muerto, 0% significa que ninguna mosca había muerto.

En este ensayo, por ejemplo los siguientes compuestos de los ejemplos de preparación, muestran una actividad $\geq 80\%$ a una cantidad de aplicación de 100 ppm:

25 Ej. n°: lak-90, lak-88, lak-87, lak-86, lak-39, lak-40, lak-51, lak-3, lak-62, lak-63, lak-64,

lak-67.

Ejemplo H

Ensayo de *Boophilus microplus* (inyección de BOOPMI)

Disolvente: dimetilsulfóxido

5 Para la preparación de un preparado de principio activo conveniente, se mezcla 1 parte en peso de principio activo con las cantidades dadas de disolvente y emulsionante y se diluye el concentrado con agua a la concentración deseada.

Se inyecta la solución de principio activo en el abdomen de (*Boophilus microplus*), se transfieren los animales a un portaobjetos y se mantienen en una sala climatizada. El control de
10 efecto se realiza por la puesta de huevos fértiles.

Después del tiempo deseado, se determina el efecto en %. A este respecto, 100% significa que ninguna garrapata ha puesto huevos fértiles.

En este ensayo, por ejemplo los siguientes compuestos de los ejemplos de preparación, muestran una buena actividad a una cantidad de aplicación de 20 µg/animal: véase la tabla

15 Ej. n°: lak-93, lak-90, lak-88, lak-87, lak-86, lak-85, lak-84, lak-83, lak- 82, lak-80, lak-37, lak-38, lak-39, lak-40, lak-43, lak-47, lak-49, lak-51, lak-3, lak-64, lak-68, lak-18, lak-19, lak-22.

Ejemplo I

Ensayo de *Boophilus microplus* -(inmersión en BOOPMI)

Disolvente: Dimetilsulfóxido

20 Para la preparación de un preparado de principio activo conveniente, se mezcla 1 parte en peso de principio activo con las cantidades dadas de disolvente y emulsionante y se diluye el concentrado con agua a la concentración deseada.

Se ponen garrapatas hembra adultas (*Boophilus microplus*) en vasos de plástico perforados y se sumergen durante un minuto a la concentración deseada. Se almacenan las
25 garrapatas sobre papel de filtro en portaobjetos durante 42 días en condiciones aclimatadas y

se observa la puesta de huevos.

Después del tiempo deseado, se determina el efecto en %. A este respecto, 100% significa que ninguna garrapata ha puesto huevos fértiles.

En este ensayo, por ejemplo los siguientes compuestos de los ejemplos de preparación,
5 muestran una actividad $\geq 80\%$ a una cantidad de aplicación de 100 ppm:

Ej. nº: lak-93, lak-88, lak-87, lak-86, lak-85, lak-83, lak-51, lak-3, lak-62, lak-63, lak-64, lak-67, lak-19, lak-22.

Ejemplo J

Ensayo de *Amblyomma hebraeum* (AMBYHE)

10 Disolvente: dimetilsulfóxido

Para la preparación de un preparado de principio activo conveniente, se mezcla 1 parte en peso de principio activo con las cantidades dadas de disolvente y emulsionante y se diluye el concentrado con agua a la concentración deseada.

Se ponen ninfas de garrapata (*Amblyomma hebraeum*) en vasos de plástico perforados
15 y se sumergen durante un minuto a la concentración deseada. Se transfieren las garrapatas a papel de filtro en una placa Petri y se almacenan en una cámara climatizada durante 42 días.

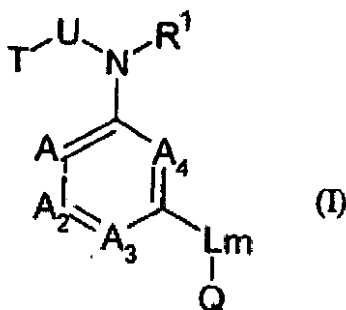
Después del tiempo deseado, se determina la mortalidad. En %. A este respecto, 100% significa que todas las garrapatas habían muerto, 0% significa que ninguna garrapata había muerto.

20 En este ensayo, por ejemplo los siguientes compuestos de los ejemplos de preparación, muestran una actividad $\geq 80\%$ a una cantidad de aplicación de 100 ppm:

Ej. nº: lak-90, lak-83.

REIVINDICACIONES

1. Uso de compuestos de fórmula general (I)



5 en la que

R^1 representa hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , alquil C_1-C_6 -carbonilo, alcoxi C_1-C_6 -carbonilo, cianoalquilo C_1-C_2 , arilalquilo C_1-C_3 , heteroarilalquilo C_1-C_3 eventualmente sustituidos,

A_1 representa CR^2 o nitrógeno,

10 A_2 representa CR^3 o nitrógeno,

A_3 representa CR^4 o nitrógeno, y

A_4 representa CR^5 o nitrógeno,

en la que, sin embargo, no más de tres de los agrupamientos químicos A_1 a A_4 representan simultáneamente nitrógeno;

- 15 R^2 , R^3 , R^4 y R^5 representan independientemente entre sí hidrógeno, halógeno, CN, NO_2 , alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , halocicloalquilo C_3-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 -tio, haloalquil C_1-C_6 -tio, alquil C_1-C_6 -sulfinilo, haloalquil C_1-C_6 -sulfinilo, alquil C_1-C_6 -sulfonilo, haloalquil C_1-C_6 -sulfonilo, alquil C_1-C_6 -amino, *N,N*-dialquil C_2-C_6 -amino, *N*-alquil C_2-C_7 -aminocarbonilo, *N*-cicloalquil C_2-C_7 -aminocarbonilo o alcoxi C_2-C_4 -carbonilo eventualmente sustituidos;

20

cuando ninguno de los agrupamientos A_2 y A_3 representa nitrógeno, R^3 y R^4 pueden

formar, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1 o 2 átomos de nitrógeno y/o 0 o 1 átomos de oxígeno y/o 0 o 1 átomos de azufre, o

5 cuando ninguno de los agrupamientos A_1 y A_2 representa nitrógeno, R^2 y R^3 pueden formar, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo de 6 miembros que contiene 0, 1 o 2 átomos de nitrógeno;

U representa un agrupamiento $C(=W)$, SO o SO_2 ,

en el que

W representa oxígeno o azufre;

10 L representa un agrupamiento químico divalente que se selecciona de los agrupamientos $-NHC(=W)-$, $-NR^6C(=W)-$, $-CH_2NHC(=W)-$, $-CH_2NR^6C(=W)-$, $-C(=W)NH-$, $-C(=W)NR^6-$, $-C(=W)NHCH_2-$, $-C(=W)NR^6CH_2-$, $-CH=N-OCH_2C(=W)NH-$, $-CH=N-OCH_2C(=W)NR^6-$, $-CH_2NHC(=W)NH-$, $-CH_2NHC(=W)NR^6-$, $-NH(C=W)NH-$, $-NH(=W)NR^6-$, $-NR^6C(=W)NH-$, $NR^6(=W)NR^6-$, $-C(=W)-$, $-C(=W)O-$, $-C(=W)OCH_2C(=W)-$, $-C(=W)OCH_2C(=W)NR^6-$, $-C(=W)OCH_2C(=W)NHC(=W)NH-$, $-C(=W)OCH_2C(=W)NH-$, $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-Si-$, $-O-$, $-S(O)_p-$ y $-CH_2-S(O)_p-$, $-SO(=N-CN)-$ y $-S(=N-CN)-$, $-C(=W)NHSO_2-$, en los que

p puede adoptar los valores 0, 1 o 2;

R^6 representa hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , arilalquilo C_1-C_3 , heteroarilalquilo C_1-C_3 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alquil C_4-C_7 -cicloalquilo y cicloalquil C_4-C_7 -alquilo, eventualmente sustituidos, alquil C_2-C_7 -carbonilo, alcoxi C_2-C_7 -carbonilo;

20

m puede adoptar los valores 0 o 1;

Q representa hidrógeno o un agrupamiento alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , cianoalquilo C_1-C_2 , heterocicloalquilo C_1-C_5 , alcoxi C_1-C_4 , alquil C_4-C_7 -cicloalquilo, cicloalquil C_4-C_7 -alquilo, alquil C_2-C_7 -carbonilo, alquil C_1-C_6 -aldehído, hidroxialquilo C_1-C_6 , alcoxi C_2-C_7 -carbonilo, haloalquilo C_1-C_6 eventualmente sustituidos,

25

formilo, hidroxilo, halógeno, ciano, arilalquilo C₁-C₃, heteroarilalquilo C₁-C₃ o representa un agrupamiento OR⁷, NR⁶R⁸;

R⁷ se selecciona de los agrupamientos alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquil C₄-C₇-cicloalquilo y cicloalquil C₄-C₇-alquilo eventualmente sustituidos;

R⁸ se selecciona de hidrógeno o de los agrupamientos alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquil C₄-C₇-cicloalquilo y cicloalquil C₄-C₇-alquilo eventualmente sustituidos con R⁹;

R⁹ se selecciona de hidrógeno o de los agrupamientos alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquil C₄-C₇-cicloalquilo y cicloalquil C₄-C₇-alquilo eventualmente sustituidos con R¹⁰;

R¹⁰ se selecciona de halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, alquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, -CN, -NO₂;

T representa un anillo de 5 o 6 miembros saturado o insaturado eventualmente sustituido varias veces con Z, o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros eventualmente sustituido varias veces con Z;

Z representa hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₁-C₄, alquinilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, alcoxilo C₁-C₆, haloalcoxilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, haloalquil C₁-C₆-tio, alquil C₁-C₆-sulfinilo, haloalquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, haloalquil C₁-C₆-sulfonilo, *N,N*-dialquil C₁-C₆-amino, -CN, -NO₂, -C(=W)NR¹¹R⁵, -C(=W)OR¹², -S(O)₂NR¹³R¹⁴, -S(O)_pR¹⁵, -S(O)(=NR¹⁶)R¹⁷ eventualmente sustituidos y fenilo y piridinilo eventualmente sustituidos con R¹⁸;

R¹¹ se selecciona de hidrógeno o de los agrupamientos alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquil C₂-C₇-carbonilo y alcoxi C₂-C₇-carbonilo eventualmente sustituidos;

- R^{12} se selecciona de hidrógeno o de los agrupamientos alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , haloalquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , halocicloalquilo C_3-C_6 , alquil C_4-C_7 -cicloalquilo y cicloalquil C_4-C_7 -alquilo eventualmente sustituidos con R^6 ;
- 5 R^{13} se selecciona de hidrógeno o de los agrupamientos alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alquil C_4-C_7 -cicloalquilo, cicloalquil C_4-C_7 -alquilo, alquil C_2-C_7 -carbonilo y alcoxi C_2-C_7 -carbonilo eventualmente sustituidos;
- R^{14} se selecciona de hidrógeno o de los agrupamientos alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alquil C_4-C_7 -cicloalquilo y cicloalquil C_4-C_7 -alquilo eventualmente sustituidos con R^{19} ;
- 10 R^{15} se selecciona de los agrupamientos alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alquil C_4-C_7 -cicloalquilo y cicloalquil C_4-C_7 -alquilo, haloalquilo C_1-C_4 eventualmente sustituidos con R^{20} ;
- R^{16} se selecciona de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alquil C_4-C_7 -cicloalquilo, cicloalquil C_4-C_7 -alquilo, alquil C_2-C_7 -carbonilo y alcoxi C_2-C_7 -carbonilo;
- 15 R^{17} se selecciona de hidrógeno o de los agrupamientos alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alquil C_4-C_7 -cicloalquilo y cicloalquil C_4-C_7 -alquilo eventualmente sustituidos con R^{20} ;
- 20 R^{18} se selecciona de halógeno, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CN$, $-NO_2$, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcóxido C_1-C_6 , haloalcóxido C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 -tio, haloalquil C_1-C_6 -tio, alquil C_1-C_6 -sulfinilo, haloalquil C_1-C_6 -sulfinilo, alquil C_1-C_6 -sulfonilo, haloalquil C_1-C_6 -sulfonilo, alquil C_1-C_6 -amino, N,N -dialquil C_1-C_6 -amino, alquil C_2-C_6 -carbonilo, alcoxi C_2-C_6 -carbonilo, alquil C_2-C_7 -aminocarbonilo y N,N -dialquil C_1-C_6 -aminocarbonilo;
- 25 R^{19} se selecciona de hidrógeno o de los agrupamientos alquilo C_1-C_6 , alcóxido C_1-C_6 , alquil

C₁-C₆-tio, alquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, -CN, -NO₂ eventualmente sustituidos con R²¹, así como fenilo o piridilo eventualmente sustituidos con R²⁰;

R²⁰ se selecciona de halógeno, -CN, -NO₂, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, alquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, alquil C₂-C₇-carbonilo, alcoxi C₂-C₇-carbonilo, alquil C₂-C₇-aminocarbonilo, o fenilo o piridilo eventualmente sustituidos con R²²;

R²¹ se selecciona de halógeno, -OH, -NH₂, -COOH, -CN, -NO₂ o de los agrupamientos alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, haloalcoxilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, haloalquil C₁-C₆-tio, alquil C₁-C₆-sulfinilo, haloalquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, haloalquil C₁-C₆-sulfonilo, alquil C₁-C₆-amino, *N,N*-dialquil C₁-C₆-amino, alquil C₂-C₄-carbonilo, alcoxi C₂-C₄-carbonilo, alquil C₂-C₇-aminocarbonilo y *N,N*-dialquil C₁-C₆-aminocarbonilo eventualmente sustituidos, en los que,

R²² se selecciona de halógeno, -OH, -NH₂, -COOH, -CN, -NO₂, -CH=N-O-CH₃, -C(CH₃)=N-O-CH₃, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₃, alcoxilo C₁-C₆, haloalcoxilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, haloalquil C₁-C₆-tio, alquil C₁-C₆-sulfinilo, haloalquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, haloalquil C₁-C₆-sulfonilo, alquil C₁-C₆-amino, *N,N*-dialquil C₁-C₆-amino, alquil C₂-C₄-carbonilo, alcoxi C₂-C₄-carbonilo, alquil C₂-C₇-aminocarbonilo y *N,N*-dialquil C₁-C₆-aminocarbonilo; o

L, Q y R⁴ forman, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo de 5 o 6 miembros eventualmente sustituido que contiene eventualmente 0, 1 o 2 átomos de nitrógeno y/o 0 o 1 átomos de oxígeno y/o 0 o 1 átomos de azufre, para combatir plagas animales.

2. Uso de compuestos de fórmula general (I) según la reivindicación 1 para combatir plagas animales, en la que

R¹ representa hidrógeno o los agrupamientos alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆,

cicloalquilo C₃-C₇, alquil C₁-C₆-carbonilo, alcoxi C₁-C₆-carbonilo, cianoalquilo C₁-C₂, arilalquilo C₁-C₃, heteroarilalquilo C₁-C₃ eventualmente sustituidos;

A₁ representa CR² o nitrógeno,

A₂ representa CR³ o nitrógeno,

5 A₃ representa CR⁴ o nitrógeno, y

A₄ representa CR⁵ o nitrógeno,

en la que, sin embargo, como máximo tres de los agrupamientos químicos A₁ a A₄ representan simultáneamente nitrógeno, y en la que

R², R³, R⁴ y R⁵ representan independientemente entre sí hidrógeno, halógeno, CN, NO₂, alquilo

10 C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, alcoxilo C₁-C₆, haloalcoxilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, haloalquil C₁-C₆-tio, alquil C₁-C₆-sulfinilo, haloalquil C₁-C₆-sulfinilo, haloalquil C₁-C₆-sulfonilo, alquil C₁-C₆-amino, *N,N*-dialquil C₁-C₆-amino, *N*-alquil C₂-C₇-aminocarbonilo, *N*-cicloalquil C₂-C₇-aminocarbonilo o alcoxi C₂-C₄-carbonilo,

15 cuando ninguno de los agrupamientos A₂ y A₃ representa nitrógeno, R³ y R⁴ pueden formar, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1 o 2 átomos de nitrógeno y/o 0 o 1 átomos de oxígeno y/o 0 o 1 átomos de azufre, o

20 cuando ninguno de los agrupamientos A₁ y A₂ representa nitrógeno, R² y R³ forman, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo de 6 miembros que contiene 0, 1 o 2 átomos de nitrógeno;

U representa un agrupamiento C(=W), SO o SO₂;

W representa oxígeno o azufre;

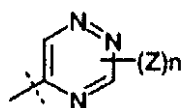
L representa un agrupamiento químico divalente que se selecciona de los agrupamientos

25 -NHC(=W)-, -NR⁶C(=W)-, -CH₂NHC(=W)-, -CH₂NR⁶C(=W)-, -C(=W)NH, -C(=W)NR⁶, -

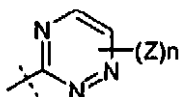
- $C(=W)NHCH_2-$, $-C(=W)NR^6CH_2-$, $-CH_2NHC(=W)NH-$, $-CH_2NHC(=W)NR^6-$, $-NH(C=W)NH-$,
 $-NH(=W)NR^6-$, $-NR^6(C=W)NH-$, $-NR^6(=W)NR^6-$, $-C(=W)-$, $-C(=W)O-$, $-$
 $C(=W)OCH_2C(=W)-$, $-C(=W)OCH_2C(=W)NR^6-$, $-C(=W)OCH_2C(=W)NHC(=W)NH-$, $-$
 $C(=W)OCH_2C(=W)NH-$, $-CH_2-$, $-C(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-Si-$, $-O-$, $-S(O)_p-$ y $-CH_2-S(O)_p-$, $-$
 $SO(=N-CN)-$ y $-S(=N-CN)-$, $-C(=W)NHSO_2-$;
- 5 p puede adoptar los valores 0, 1 o 2;
- R^6 representa hidrógeno o los agrupamientos alquilo C_1-C_6 , arilalquilo C_1-C_3 ,
 heteroarilalquilo C_1-C_3 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alquil C_4-C_7 -
 cicloalquilo y cicloalquil C_4-C_7 -alquilo eventualmente sustituidos, alquil C_2-C_7 -carbonilo y
 10 alcoxi C_2-C_7 -carbonilo;
- m puede adoptar los valores 0 o 1;
- Q representa hidrógeno o los agrupamientos alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 ,
 cicloalquilo C_3-C_6 , cianoalquilo C_1-C_2 , heterocicloalquilo C_1-C_5 , alcoxi C_1-C_4 , alquil C_4 -
 C_7 -cicloalquilo, cicloalquilo C_4-C_7 -alquilo, alquil C_2-C_7 -carbonilo, alquil C_1-C_6 -aldehído,
 15 hidroxialquilo C_1-C_6 , alcoxi C_2-C_7 -carbonilo, haloalquenilo C_1-C_6 eventualmente
 sustituidos, formilo, hidroxilo, halógeno, ciano, arilalquilo C_1-C_3 , heteroarilalquilo C_1-C_3 o
 un agrupamiento OR^7 , NR^6R^8 ;
- R^7 se selecciona de alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alquil
 C_4-C_7 -cicloalquilo y cicloalquil C_4-C_7 -alquilo;
- 20 R^8 se selecciona de hidrógeno o alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo
 C_3-C_6 , alquil C_4-C_7 -cicloalquilo y cicloalquil C_4-C_7 -alquilo eventualmente sustituidos con
 R^9 ;
- R^9 se selecciona de hidrógeno o alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo
 C_3-C_6 , alquil C_4-C_7 -cicloalquilo y cicloalquil C_4-C_7 -alquilo eventualmente sustituidos con
 25 R^{10} ;

R^{10} se selecciona de halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxilo C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 -tio, alquil C_1-C_6 -sulfinilo, alquil C_1-C_6 -sulfonilo, $-CN$, $-NO_2$;

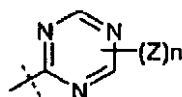
T representa uno de los restos presentados a continuación (T-1) a (T-90), que pueden estar eventualmente sustituidos varias veces con Z:



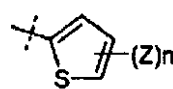
(T-1)



(T-2)



(T-3)



(T-4)



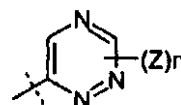
(T-5)



(T-6)



(T-7)



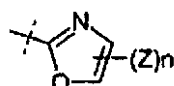
(T-8)



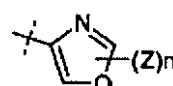
(T-9)



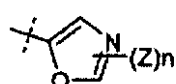
(T-10)



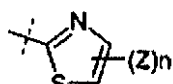
(T-11)



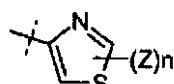
(T-12)



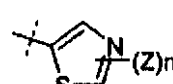
(T-13)



(T-14)



(T-15)



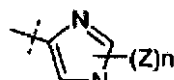
(T-16)



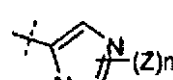
(T-17)



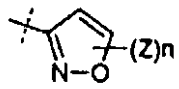
(T-18)



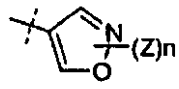
(T-19)



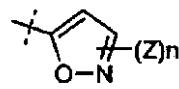
(T-20)



(T-21)



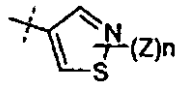
(T-22)



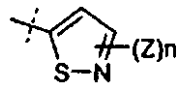
(T-23)



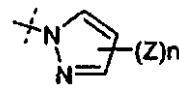
(T-24)



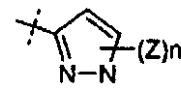
(T-25)



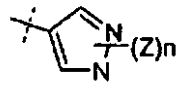
(T-26)



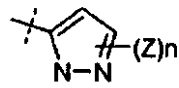
(T-27)



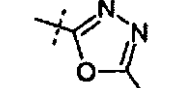
(T-28)



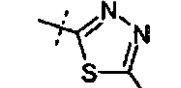
(T-29)



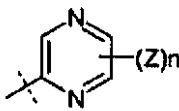
(T-30)



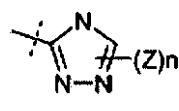
(T-31)



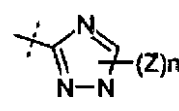
(T-32)



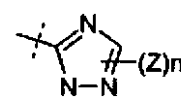
(T-33)



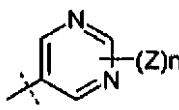
(T-34)



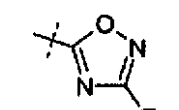
(T-35)



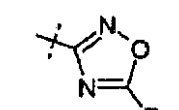
(T-36)



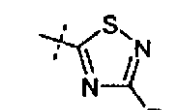
(T-37)



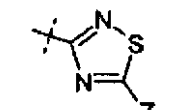
(T-38)



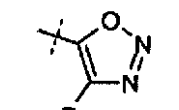
(T-39)



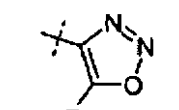
(T-40)



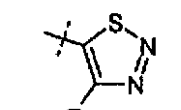
(T-41)



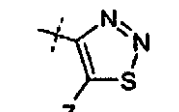
(T-42)



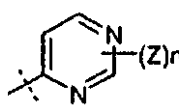
(T-43)



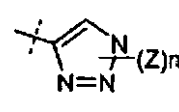
(T-44)



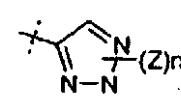
(T-45)



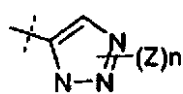
(T-46)



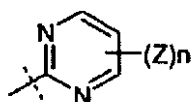
(T-47)



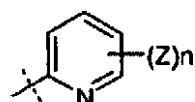
(T-48)



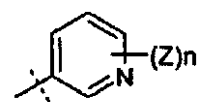
(T-49)



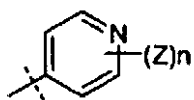
(T-50)



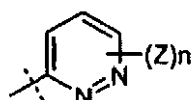
(T-51)



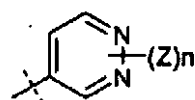
(T-52)



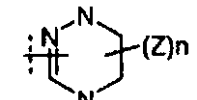
(T-53)



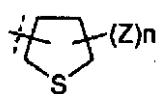
(T-54)



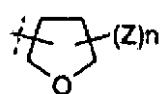
(T-55)



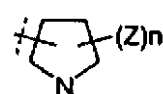
(T-56)



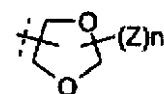
(T-57)



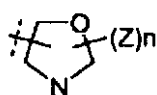
(T-58)



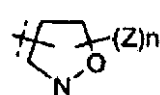
(T-59)



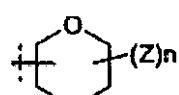
(T-60)



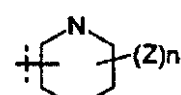
(T-61)



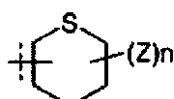
(T-62)



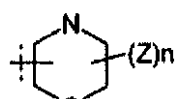
(T-63)



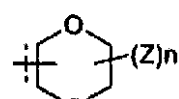
(T-64)



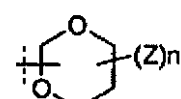
(T-65)



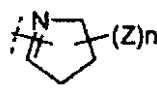
(T-66)



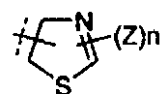
(T-67)



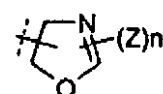
(T-68)



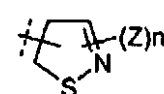
(T-69)



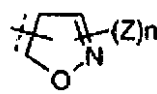
(T-70)



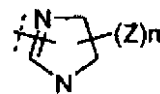
(T-71)



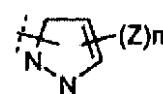
(T-72)



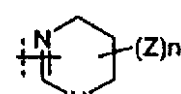
(T-73)



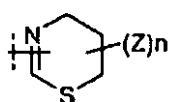
(T-74)



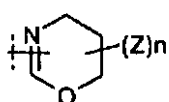
(T-75)



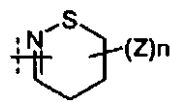
(T-76)



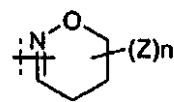
(T-77)



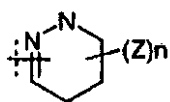
(T-78)



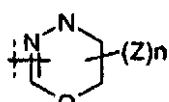
(T-79)



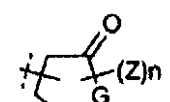
(T-80)



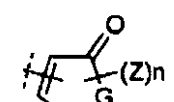
(T-81)



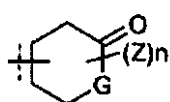
(T-82)



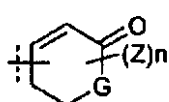
(T-83)



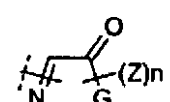
(T-84)



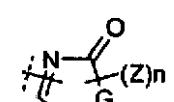
(T-85)



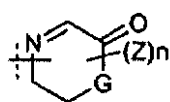
(T-86)



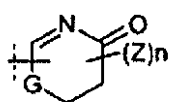
(T-87)



(T-88)



(T-89)



(T-90)

en los que

G representa oxígeno, azufre o nitrógeno sustituido con Z,

n puede adoptar valores de 0 a 4,

- 5 Z representa hidrógeno, halógeno, ciano, nitro o los agrupamientos alquilo C₁-C₆, alquenilo C₁-C₄, alquinilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, alcoxilo C₁-C₆, haloalcoxilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, haloalquil C₁-C₆-tio, alquil C₁-C₆-sulfinilo, haloalquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, haloalquil C₁-C₆-sulfonilo, *N,N*-dialquil C₁-C₆-amino, -CN, -NO₂, -S(O)₂NR¹³R¹⁴, -S(O)_pR¹⁵, -S(O)(=NR¹⁶)R¹⁷ eventualmente sustituidos o fenilo o piridinilo eventualmente sustituidos con R¹⁸;

10

R¹³ se selecciona de hidrógeno o de uno de los agrupamientos alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquil C₄-C₇-cicloalquilo,

- cicloalquil C₄-C₇-alquilo, alquil C₂-C₇-carbonilo y alcoxi C₂-C₇-carbonilo eventualmente sustituidos;
- 5 R¹⁴ se selecciona de hidrógeno o de uno de los agrupamientos alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquil C₄-C₇-cicloalquilo y cicloalquil C₄-C₇-alquilo eventualmente sustituidos con R¹⁹;
- R¹⁵ se selecciona de alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquil C₄-C₇-cicloalquilo y cicloalquil C₄-C₇-alquilo eventualmente sustituidos con R²⁰, haloalquilo C₁-C₄;
- 10 R¹⁶ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquil C₄-C₇-cicloalquilo, cicloalquil C₄-C₇-alquilo, alquil C₂-C₇-carbonilo y alcoxi C₂-C₇-carbonilo;
- R¹⁷ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquil C₄-C₇-cicloalquilo y cicloalquil C₄-C₇-alquilo eventualmente sustituidos con R²⁰;
- 15 R¹⁸ se selecciona de halógeno, -OH, -NH₂, -COOH, -CN, -NO₂, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, haloalcoxilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, haloalquil C₁-C₆-tio, alquil C₁-C₆-sulfinilo, haloalquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, haloalquil C₁-C₆-sulfonilo, alquil C₁-C₆-amino, *N,N*-dialquil C₁-C₆-amino, alquil C₂-C₆-carbonilo, alcoxi C₂-C₆-carbonilo, alquil C₂-C₇-aminocarbonilo y *N,N*-dialquil C₁-C₆-aminocarbonilo;
- 20 R¹⁹ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, alquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, -CN, -NO₂ eventualmente sustituidos con R²¹, fenilo o piridilo eventualmente sustituidos con R¹⁹;
- R²⁰ se selecciona de halógeno, -CN, -NO₂, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, alquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, alquil C₂-C₇-carbonilo, alcoxi C₂-C₇-carbonilo, alquil C₂-C₇-aminocarbonilo, y representa fenilo o piridilo eventualmente sustituidos con
- 25

R^{22} ,

- R^{21} se selecciona de halógeno, -OH, -NH₂, -COOH, -CN, -NO₂ o alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, haloalcoxilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, haloalquil C₁-C₆-tio, alquil C₁-C₆-sulfinilo, haloalquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, haloalquil C₁-C₆-sulfonilo, alquil C₁-C₆-amino, *N,N*-dialquil C₁-C₆-amino, alquil C₂-C₄-carbonilo, alcoxi C₂-C₄-carbonilo, alquil C₂-C₇-aminocarbonilo y *N,N*-dialquil C₁-C₆-aminocarbonilo eventualmente sustituidos;
- R^{22} se selecciona de halógeno, -OH, -NH₂, -COOH, -CN, -NO₂, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, haloalcoxilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, haloalquil C₁-C₆-tio, alquil C₁-C₆-sulfinilo, haloalquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, haloalquil C₁-C₆-sulfonilo, alquil C₁-C₆-amino, *N,N*-dialquil C₁-C₆-amino, alquil C₂-C₄-carbonilo, alcoxi C₂-C₄-carbonilo, alquil C₂-C₇-aminocarbonilo, *N,N*-dialquil C₁-C₆-aminocarbonilo;

o

- L, Q y R^4 pueden formar, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo de 5 o 6 miembros eventualmente sustituido que contiene eventualmente 0, 1 o 2 átomos de nitrógeno y/o 0 o 1 átomos de oxígeno y/o 0 o 1 átomos de azufre.

3. Uso de compuestos de fórmula general (I) según la reivindicación 2 para combatir plagas animales, en la que
- R^1 representa hidrógeno o uno de los agrupamientos alquilo C₁-C₆, alquilenos C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, alquil C₁-C₆-carbonilo, alcoxi C₁-C₆-carbonilo, cianoalquilo C₁-C₂, arilalquilo C₁-C₃, heteroarilalquilo C₁-C₃ eventualmente sustituidos;
- A_1 representa CR² o nitrógeno,
- A_2 representa CR³ o nitrógeno,
- A_3 representa CR⁴ o nitrógeno y

- A_4 representa CR^5 o nitrógeno, en la que sin embargo como máximo tres de los agrupamientos químicos A_1 a A_4 representan simultáneamente nitrógeno, y en la que R^2 , R^3 , R^4 y R^5 representan independientemente entre sí hidrógeno, halógeno, CN, NO_2 , alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , halocicloalquilo C_3-C_6 , alcoxilo C_1-C_6 , haloalcoxilo C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 -tio, haloalquil C_1-C_6 -tio, alquil C_1-C_6 -sulfinilo, haloalquil C_1-C_6 -sulfinilo, alquil C_1-C_6 -sulfonilo, haloalquil C_1-C_6 -sulfonilo, *N*-alquil C_2-C_7 -aminocarbonilo, *N*-cicloalquil C_2-C_7 -aminocarbonilo eventualmente sustituidos, cuando ninguno de los agrupamientos A_2 y A_3 representa nitrógeno, R^3 y R^4 pueden formar, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1 o 2 átomos de nitrógeno y/o 0 o 1 átomos de oxígeno y/o 0 o 1 átomos de azufre, o cuando ninguno de los agrupamientos A_1 y A_2 representa nitrógeno, R^2 y R^3 pueden formar, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo de 6 miembros que contiene 0, 1 o 2 átomos de nitrógeno;
- 15 U representa un agrupamiento $C(=W)$, SO o SO_2 ;
W representa oxígeno o azufre;
L representa un agrupamiento químico divalente que se selecciona de los agrupamientos $-CH_2NHC(=W)-$, $-CH_2NR^6C(=W)-$, $-C(=W)NH-$, $-C(=W)NR^6-$, $-NH(C(=W)NH)-$, $-NH(C(=W)NR^6)-$, $-NR^6(C(=W)NH)-$, $-NR^6(=W)NR^6-$, $-C(=W)-$, $-C(=W)O-$, $-C(=W)OCH_2C(=W)-$, $-C(=W)OCH_2C(=W)NR^6-$, $-C(=W)OCH_2C(=W)NHC(=W)NH-$, $-C(=W)OCH_2C(=W)NH-$, $-O-$, $-S(O)_p-$ y $-CH_2-S(O)_p-$, $-SO(=N-CN)-$ y $-S(=N-CN)-$, $-C(=W)NHSO_2-$, en los que p puede adoptar los valores 0, 1 o 2 y
- 20 R^6 representa hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , arilalquilo C_1-C_3 , heteroarilalquilo C_1-C_3 , alquil C_2-C_7 -carbonilo, alcoxi C_2-C_7 -carbonilo;
- 25 m puede adoptar los valores 0 o 1;

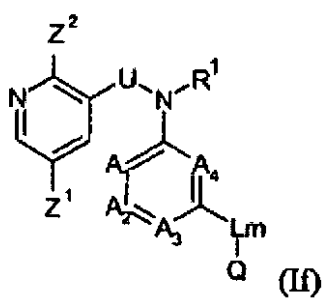
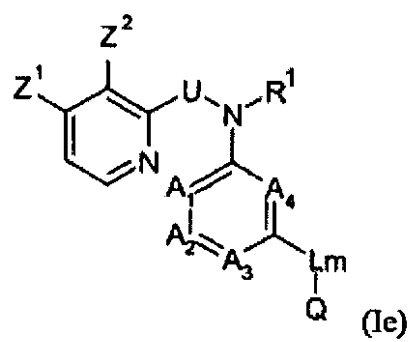
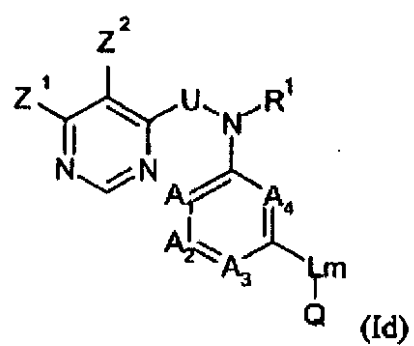
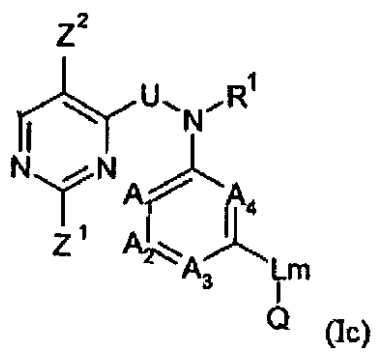
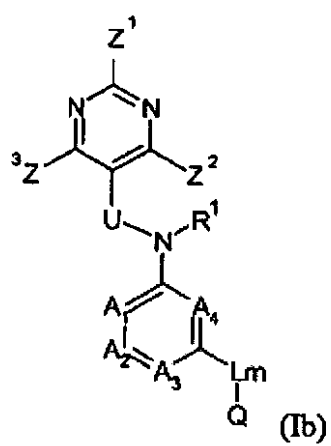
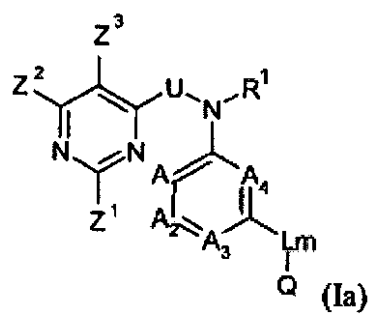
- Q representa hidrógeno o los agrupamientos alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cianoalquilo C₁-C₂, heterocicloalquilo C₁-C₅, alcoxilo C₁-C₄, alquil C₄-C₇-cicloalquilo, cicloalquil C₄-C₇-alquilo, alquil C₂-C₇-carbonilo, alquil C₁-C₆-aldehído, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₂-C₇-carbonilo, haloalquilo C₁-C₆, ciano, arilalquilo C₁-C₃, heteroarilalquilo C₁-C₃ eventualmente sustituidos o representa un agrupamiento NR⁶R⁸, en el que
- R⁶ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquil C₄-C₇-cicloalquilo y cicloalquil C₄-C₇-alquilo;
- T representa uno de los heterociclos eventualmente sustituidos una o varias veces con Z (T-5), (T-7), (T-9), (T-10), (T-12), (T-13), (T-15), (T-16), (T-19), (T-20), (T-23), (T-26), (T-28), (T-29), (T-34), (T-35), (T-36), (T-30), (T-33), (T-37), (T-46), (T-51), (T-52), (T-53), en los que
- n puede adoptar valores de 0 a 4 y
- Z representa hidrógeno, cloro, bromo, yodo, ciano, nitro o los agrupamientos alquilo C₁-C₄, alquenilo C₁-C₄, alquinilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, alcoxilo C₁-C₄, haloalcoxilo C₁-C₄, alquil C₁-C₄-tio, haloalquil C₁-C₄-tio, alquil C₁-C₄-sulfinilo, haloalquil C₁-C₄-sulfinilo, alquil C₁-C₄-sulfonilo, haloalquil C₁-C₄-sulfonilo, *N,N*-dialquil C₁-C₄-amino eventualmente sustituidos y fenilo y piridinilo eventualmente sustituidos con R¹⁸;
- R¹⁸ se selecciona de halógeno, -OH, -NH₂, -COOH, -CN, -NO₂, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄, haloalcoxilo C₁-C₄, alquil C₁-C₄-tio, haloalquil C₁-C₄-tio, alquil C₁-C₄-sulfinilo, haloalquil C₁-C₄-sulfinilo, alquil C₁-C₄-sulfonilo, haloalquil C₁-C₄-sulfonilo, alquil C₁-C₄-amino, *N,N*-dialquil C₁-C₄-amino, alquil C₁-C₄-carbonilo, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, alquil C₁-C₄-aminocarbonilo y *N,N*-dialquil C₁-C₄-aminocarbonilo.
- o

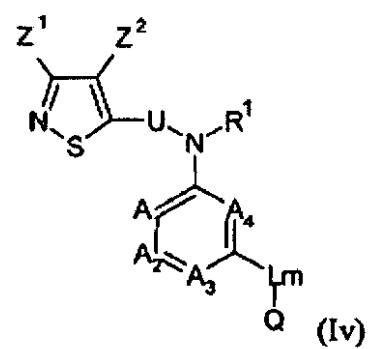
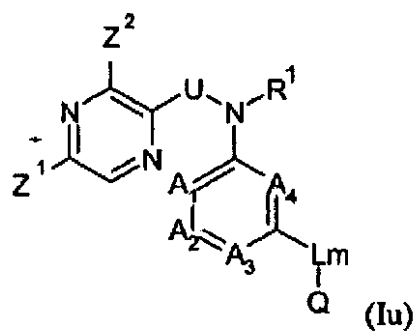
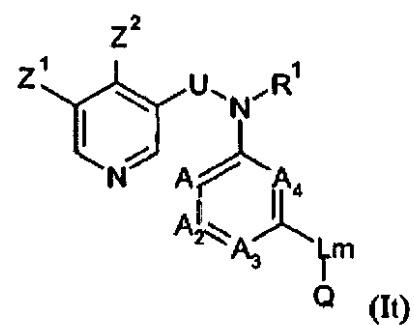
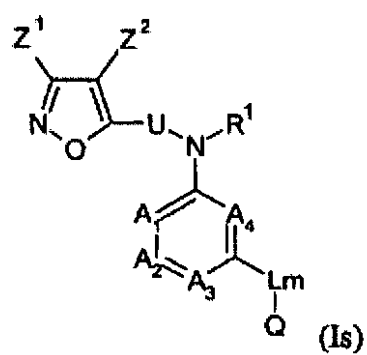
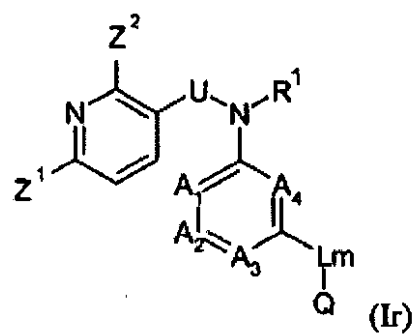
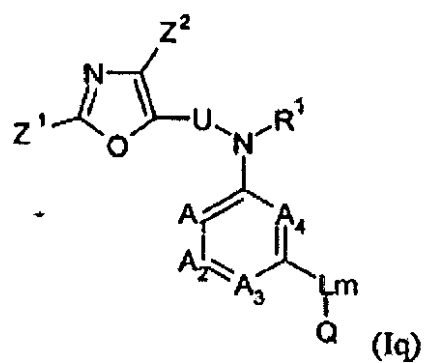
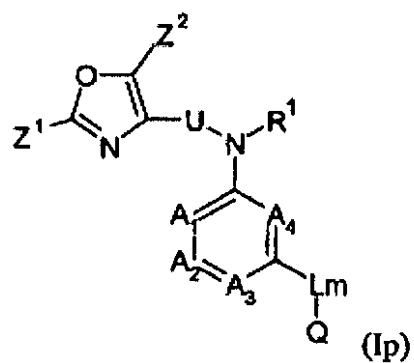
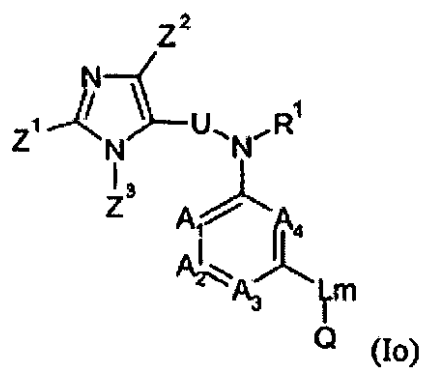
L, Q y R⁴ pueden formar, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo de 5 o 6 miembros eventualmente sustituido que contiene eventualmente 0, 1 o 2 átomos de nitrógeno y/o 0 o 1 átomos de oxígeno y/o 0 o 1 átomos de azufre.

- 5 4. Uso de compuestos de fórmula general (I) según la reivindicación 3 para combatir plagas animales, en la que
- R¹ representa hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, 2-butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, metoximetilo, etoximetilo, propoximetilo, metilcarbonilo, etilcarbonilo, n-propilcarbonilo, alilo, propagilo, isopropilcarbonilo, sec-butilcarbonilo, *terc*-butilcarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, cianometilo, 2-cianoetilo;
- 10 A₁ representa CR² o nitrógeno,
 A₂ representa CR³ o nitrógeno,
 A₃ representa CR⁴ o nitrógeno, y
- 15 A₄ representa CR⁵ o nitrógeno, en la que sin embargo como máximo tres de los agrupamientos químicos A₁ a A₄ representan simultáneamente nitrógeno, y en la que R² y R⁵ representan independientemente entre sí hidrógeno, metilo, flúor y cloro y R³ y R⁴ representan independientemente entre sí hidrógeno, flúor, cloro, bromo, CN, NO₂, metilo, etilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, 1-metiletoxilo, fluorometoxilo, difluorometoxilo, clorodifluorometoxilo, diclorofluorometoxilo, trifluorometoxilo, 2,2,2-trifluoroetoxilo, 2-cloro-2,2-difluoroetoxilo, pentafluoroetoxilo, metilsulfonilo, metilsulfinilo, trifluorometilsulfonilo, trifluorometilsulfinilo y N-ciclopropilaminocarbonilo; en la que
- U representa C(=W), SO₂,
- 25 W representa oxígeno,

- L representa un agrupamiento químico divalente que se selecciona de los agrupamientos $-C(=O)NH$, $-C(=O)NR^6$, $-C(=O)O-$, $-C(=O)OCH_2C(=O)-$, $-C(=O)OCH_2C(=O)NR^6-$, $-C(=O)OCH_2C(=O)NHC(=O)NH-$, $-C(=O)OCH_2C(=O)NH-$, $-C(=W)NHSO_2-$, en los que
- R⁶ representa hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, metoximetilo, etoximetilo, propoximetilo, metilcarbonilo, etilcarbonilo, n-propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, sec-butilcarbonilo, *terc*-butilcarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, cianometilo, 2-cianoetilo;
- 5 m adopta el valor 1;
- 10 Q representa hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo, 1,1-dimetiletilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 2-metilbutilo, hidroximetilo, 2-hidroxipropilo, cianometilo, 2-cianoetilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-trifluorometiletilo, 2,2-difluoropropilo, 2,2-dimetil-3-fluoropropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclopropiletilo, bis(ciclopropil)metilo, 2,2-dimetilciclopropilmetilo, 2-fenilciclopropilo, 2,2-diclorociclopropilo, trans-2-clorociclopropilo, cis-2-clorociclopropilo, 2,2-difluorociclopropilo, trans-2-fluorociclopropilo, cis-2-fluorociclopropilo, trans-4-hidroxiciclohexilo, 4-trifluorometilciclohexilo, prop-2-enilo, 2-metilprop-2-enilo, prop-2-inilo, 1,1-dimetilbut-2-inilo, 3-cloroprop-2-enilo, 3,3-dicloroprop-2-enilo, 3,3-dicloro-1,1-dimetilprop-2-enilo, oxetan-3-ilo, isoxazol-3-ilmetilo, 1,2,4-triazol-3-ilmetilo, 3-metiloxetan-3-ilmetilo, bencilo, 2,6-difluorofenilmetilo, 3-fluorofenilmetilo, 2-fluorofenilmetilo, 2,5-difluorofenilmetilo, 1-feniletilo, 4-clorofeniletilo, 2-trifluorometilfeniletilo, 1-piridin-2-iletilo, piridin-2-ilmetilo, 5-fluoropiridin-2-ilmetilo, pirimidin-2-ilmetilo, metoxilo, 2-etoxietilo, 2-(metilsulfanil)etilo, 1-metil-2-(etilsulfanil)etilo, 2-metil-1-(metilsulfanil)propan-2-ilo, metoxicarbonilo, metoxicarbonilmetilo, NH_2 , *N*-etilamino, *N*-alilamino, *N,N*-dimetilamino, *N,N*-dietilamino;
- 25

- T representa uno de los heterociclos eventualmente sustituidos varias veces con Z (T- 12), (T-13), (T-15), (T-16), (T-19), (T-20), (T-23), (T-26), (T-30), (T-33), (T-37), (T-46), (T-51), (T- 52), (T-53), en los que
- n puede adoptar valores de 0 a 3 y
- 5 Z representa hidrógeno, cloro, bromo, yodo, ciano, nitro, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, etinilo, 1-propinilo, 1-butinilo, difluorometilo, triclorometilo, clorodifluorometilo, diclorofluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, bromometilo, 1-fluoroetilo, 1-fluoro-1-metiletilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,2,2,2-tetrafluoroetilo, 1-cloro-1,2,2,2-
- 10 tetrafluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-cloro-2,2-difluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, pentafluoroetilo, pentafluoro-*terc*-butilo, heptafluoro-n-propilo, heptafluoroisopropilo, nonafluoro-n-butilo, trifluorometoxi-1,1,2,2-tetrafluoroetoxidifluorometilo, trifluorometiltio, trifluorometilsulfinilo, trifluorometilsulfonilo, metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, trifluorometoxilo, difluorometoxilo, ciclopropilo, ciclobutilo, 2,2,2-trifluoroetoxilo, 1-
- 15 trifluorometiletoxilo, 3,3,3,2,2-pentafluoropropoxilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2-difluoro-1-metilciclopropilo, fenilo, metoximetilo, ciclopropil(fluoro)metilo, 2,4-diclorofenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 2-clorofenilo, 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, (1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxilo;
- o
- 20 L, Q y R⁴ pueden formar, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo de 5 o 6 miembros eventualmente sustituido que contiene eventualmente 0, 1 o 2 átomos de nitrógeno y/o 0 o 1 átomos de oxígeno y/o 0 o 1 átomos de azufre.
5. Uso de compuestos de fórmulas generales (Ia) a (Iv) para combatir plagas animales

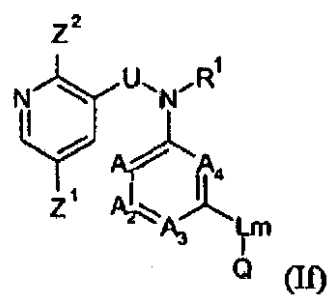
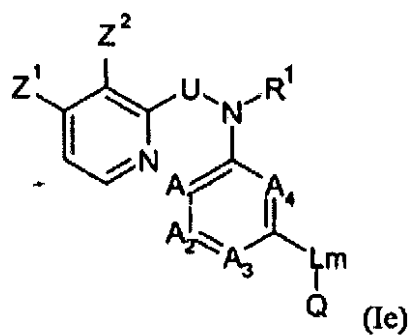
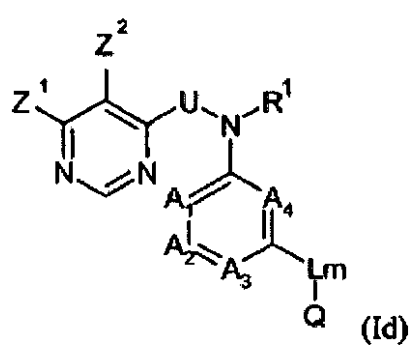
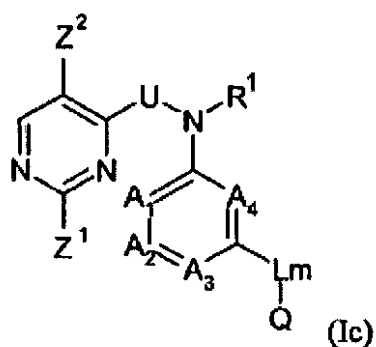
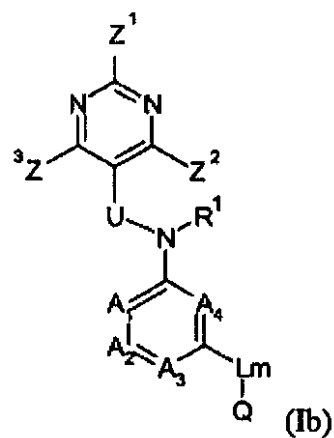
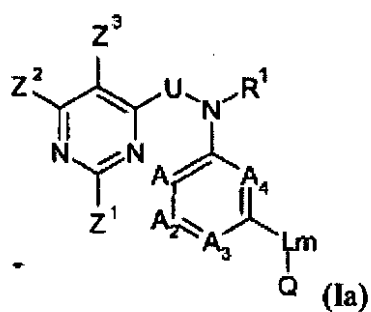


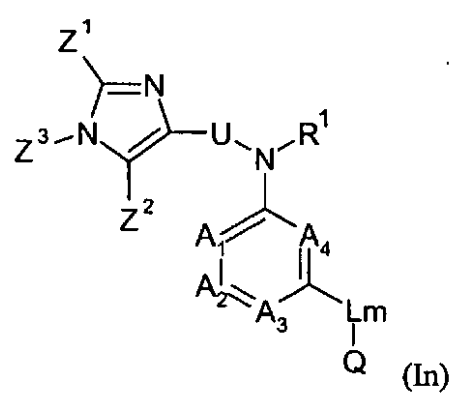
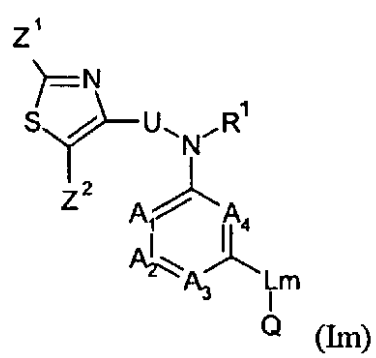
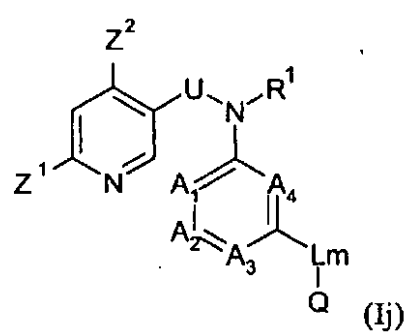
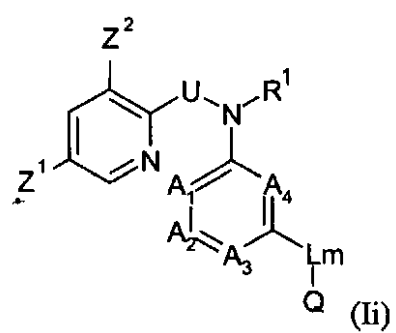
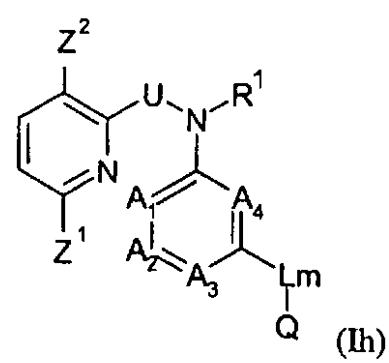
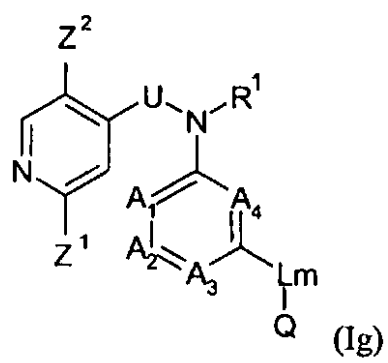


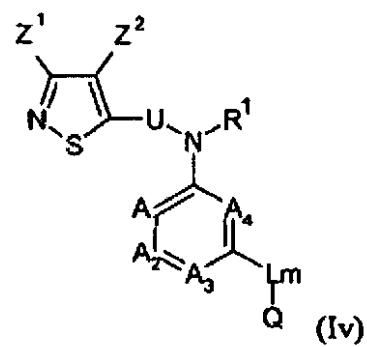
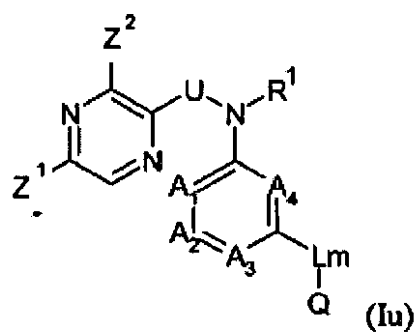
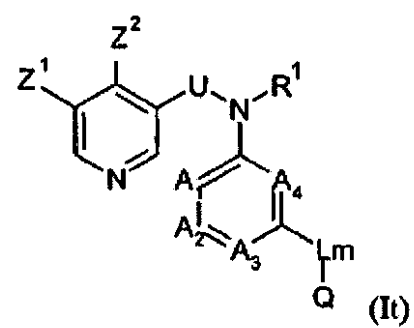
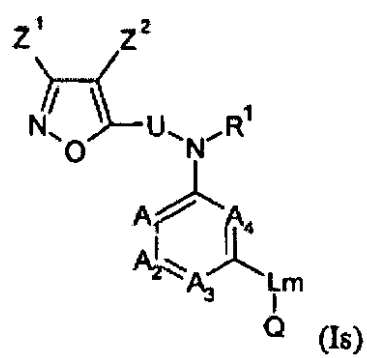
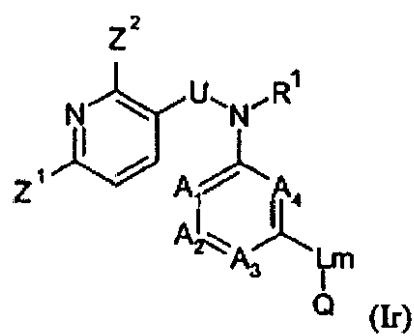
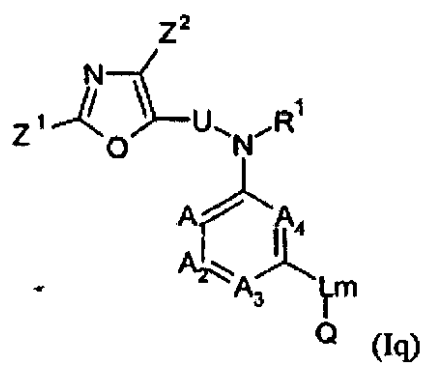
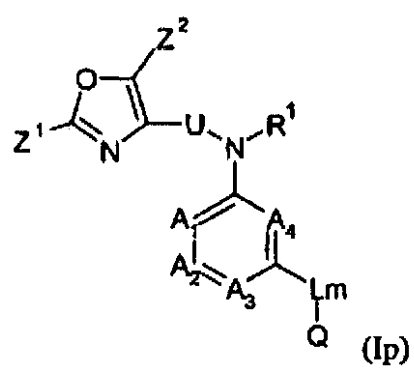
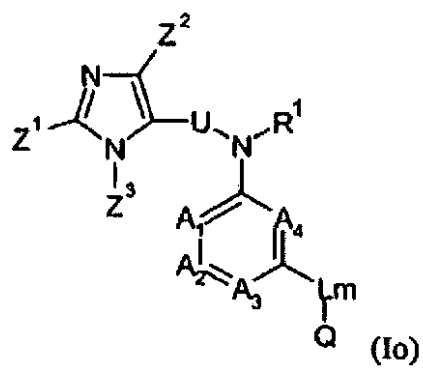
en las que los agrupamientos y sustituyentes A₁, A₂, A₃, A₄, U y R¹ tienen los significados dados

en una de las reivindicaciones 2 a 4 y Z^1 , Z^2 y Z^3 corresponden respectivamente de manera independiente a una definición del grupo Z según una de las reivindicaciones 2 a 4.

6. Compuestos de fórmulas generales (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Im),
5 (In), (Io), (Ip), (Iq), (Ir), (Is), (It), (Iu), (Iv)







en las que los agrupamientos y sustituyentes A_1 , A_2 , A_3 , A_4 , U y R^1 tienen los significados dados

en una de las reivindicaciones 2 a 4 y Z^1 , Z^2 y Z^3 corresponden respectivamente de manera independiente a una definición del grupo Z según una de las reivindicaciones 2 a 4.

7. Uso de compuestos de fórmula general (I) según una de las reivindicaciones 1 a 4 o de
5 compuestos de fórmulas generales (Ia) a (Iv) según la reivindicación 5 o 6 para combatir insectos, arácnidos y nematodos.

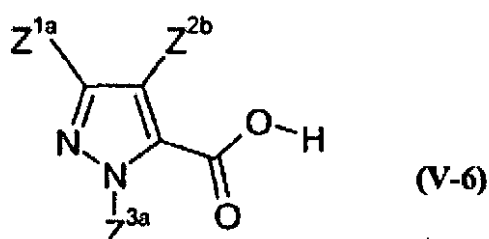
8. Compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 5 o la reivindicación 6 para el uso como medicamento.

10

9. Composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 7.

10. Uso de compuestos de fórmula general (I) según una de las reivindicaciones 1 a 4 o de
15 compuestos de fórmulas generales (Ia) a (Iv) según la reivindicación 5 o 6 para la preparación de composiciones farmacéuticas para combatir parásitos en animales.

11. Compuestos de fórmula general (V-6)

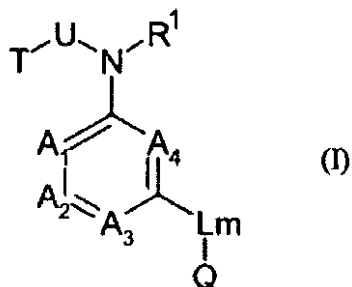


20 en la que, independientemente entre sí

Z^{1a} representa 1,2,2,2-tetrafluoroetilo, 1-cloro-1,2,2,2-tetrafluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-cloro-2,2-difluoroetilo, pentafluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, pentafluoroterc-butilo,

- heptafluoro-n-propilo, heptafluoroisopropilo, nonafluoro-n-butilo, trifluorometoxi-1,1,2,2-tetrafluoroetoxidifluorometilo, trifluorometoxilo, difluorometoxilo, clorodifluorometilo, diclorofluorometilo, difluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2-difluoro-1-metilciclopropilo,
- 5 Z^{2b} representa flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, nitro, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoro-n-propilo, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, etinilo, 1-propinilo, 1-butinilo, 4-fluorofenilo,
- Z^{3a} representa metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, 1-fluoro-1-metiletilo, 1-fluoroetilo, 2-(etoxi)etilo, 2-(metoxi)etilo, ciclobutilo, ciclopentilo.
- excluyendo las combinaciones $Z^{1a} = 1,1$ -difluoroetilo, $Z^{2b} =$ cloro, $Z^{3a} =$ metilo, así como $Z^{1a} =$
- 10 pentafluoroetilo, $Z^{2b} =$ cloro, $Z^{3a} =$ metilo.

12. Procedimiento para la preparación de fitoprotectores que contienen compuestos de fórmula general (I) según una de las reivindicaciones 1 a 4 o de fórmulas generales (Ia) a (Iv) según la reivindicación 5 o 6, así como de diluyentes y/o sustancias tensioactivas habituales.
- 15
13. Procedimiento para combatir plagas, caracterizado porque un compuesto de fórmula general (I) según una de las reivindicaciones 1 a 4 o de fórmulas generales (Ia) a (Iv) según la reivindicación 5 o 6 puede actuar sobre las plagas y/o su hábitat.
- 20
14. Uso de compuestos de fórmula general (I) según una de las reivindicaciones 1 a 4, así como de los compuestos de fórmulas generales (Ia) a (Iv) según la reivindicación 5 o 6 para la protección del material multiplicativo de plantas, particularmente de semilla.

Nuevos compuestos halosustituídosResumen

La invención se refiere a compuestos de fórmula general (I) en la que los restos A₁, A₂,
 5 A₃, A₄, L_m, Q, R¹, T y T poseen el significado dado en la descripción, así como al uso de los
 compuestos para combatir plagas animales. Además, la invención se refiere a procedimientos
 e intermedios para la preparación de compuestos según la fórmula (I).

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS			
PATENTE DE INVENCION ☒ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐					
(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud:			
(51) Clasificación Internacional:					
(71) Solicitante (s)		BAYER CROPSCIENCE AG			
(72) Inventor(es): MAUE, Michael; ADELTE, Isabelle; GIENCKE, Wolfgang; HEIL, Markus; JESCHKE, Peter; KRÜGER, Bernd-Wieland; MÜHLTHAU, Friedrich August; SUDAU, Alexander; RAMING, Klaus; EBBINGHAUS-KINTSCHER, Ulrich; ADAMCZEWSKI, Martin; VOERSTE, Arnd; GÖRGENS, Ulrich; KAPFERER, Tobias; DREWES, Mark Wilhelm; BECKER, Angela; FRANKEN, Eva-Maria					
(74) Apoderado:		JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS			
(30) Prioridad	(31)	No. Prioridad	(32)	Fecha	(33) País
		08168405.2		05/11/2008	EP
(85) Fecha inicio fase nacional: 05/06/2011				(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT				Fecha: 14 - 05 - 10 (dd/mm/aa)	
Fecha de presentación de la solicitud: 27 - 10 - 09				N° publicación: WO 2010/051926 A2	
No. de solicitud PCT/EP2009/007668					
(54) Título:		NUEVOS COMPUESTOS HALOGENO SUSTITUIDOS			

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION X PCT X MODELO DE UTILIDAD DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional:

(71) Solicitante(s) **BAYER CROPSCIENCE AG**

(72) Inventor(es): MAUE, Michael; ADEL, Isabelle; GIENCKE, Wolfgang; HEIL, Markus; JESCHKE, Peter; KRÜGER, Bernd-Wieland; MÜHLTHAU, Friedrich August; SUDAU, Alexander; RAMING, Klaus; EBBINGHAUS-KINTSCHER, Ulrich; ADAMCZEWSKI, Martin; VOERSTE, Arnd; GÖRGENS, Ulrich; KAPFERER, Tobias; DREWES, Mark Wilhelm; BECKER, Angela; FRANKEN, Eva-Maria

(74) Apoderado: **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**

(30) Prioridad

(31) No. Prioridad

08168405.2

(32) Fecha

05/11/2008

(33) País

EP

(85) Fecha límite inicio fase nacional: **05/06/2011**

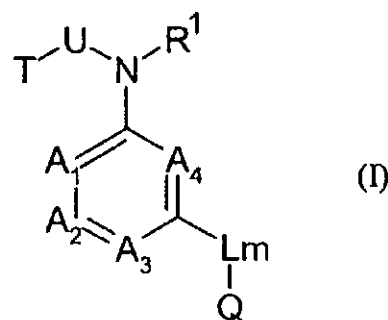
(87) Publicación internacional:

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT

Fecha: **14 - 05 - 10**Fecha de presentación de la solicitud: **27 - 10 - 09**No. Publicación: **WO 2010/051926 A2**No. de solicitud **PCT/EP2009/007668**(54) Título: **NUEVOS COMPUESTOS HALOGENO SUSTITUIDOS**

(57) Resumen La invención se refiere a compuestos de fórmula general (I) en la que los restos A₁, A₂, A₃, A₄, L_m, Q, R¹, T y T poseen el significado dado en la descripción, así como al uso de los compuestos para combatir plagas animales. Además, la invención se refiere a procedimientos e intermedios para la preparación de compuestos según la fórmula (I)

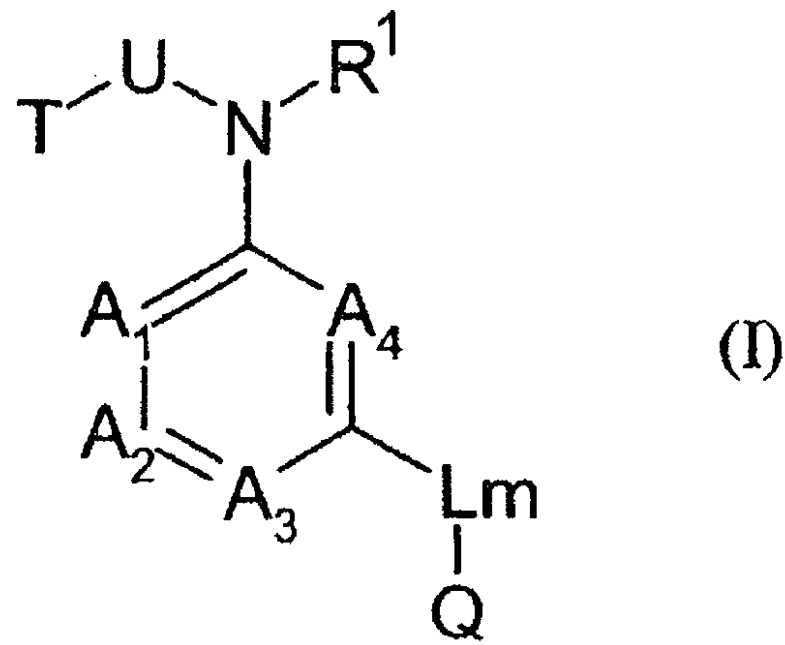
CONTINUA AL RESPALDO



 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION	
(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:		(51) Int Cl: (71) Solicitante(s) BAYER CROSCIENCE AG	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad 08168405.2	(32) Fecha 05/11/2008	(33) Pais EP
		(72) Inventor(es) MAUE, Michael; ADELT, Isabelle; GIENCKE, Wolfgang; HEIL, Markus; JESCHKE, Peter; KRÜGER, Bernd-Wieland; MÜHLTHAU, Friedrich August; SUDAU, Alexander; RAMING, Klaus; EBBINGHAUS-KINTSCHER, Ulrich; ADAMCZEWSKI, Martin; VOERSTE, Arnd; GÖRGENS, Ulrich; KAPFERER, Tobias; DREWES, Mark Wilhelm; BECKER, Angela; FRANKEN, Eva-Maria	
		(74) Apoderado: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 05/06/2011		(87) Publicación Internacional Fecha: 14-05 - 10 Fecha (dd/mm/aa) N° publicación: WO2010/051926 A2	
Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 27 - 10 - 09 No. de solicitud PCT/EP2009/007668			
(54) Titulo: NUEVOS COMPUESTOS HALOGENO SUSTITUIDOS			

Resumen:

La invención se refiere a compuestos de fórmula general (I) en la que los restos A₁, A₂, A₃, A₄, L_m, Q, R¹, T y T poseen el significado dado en la descripción, así como al uso de los compuestos para combatir plagas animales. Además, la invención se refiere a procedimientos e intermedios para la preparación de compuestos según la fórmula (I)



(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

BERICHTIGTE FASSUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
14. Mai 2010 (14.05.2010)

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2010/051926 A8

PCT

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07D 213/81 (2006.01) A01N 43/56 (2006.01)
C07D 231/14 (2006.01) A61K 31/415 (2006.01)
C07D 239/28 (2006.01) A61K 31/44 (2006.01)
C07D 239/34 (2006.01) A61K 31/505 (2006.01)
A01N 43/40 (2006.01) A61P 33/00 (2006.01)
A01N 43/54 (2006.01)

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MAUE, Michael [DE/DE]; Goethestrasse 21, 40764 Langenfeld (DE). ADELT, Isabelle [FR/DE]; Bettina-Von-Arnim Str. 3, 42781 Haan (DE). GIENCKE, Wolfgang [DE/DE]; Am Steinberg 45, 65719 Hofheim (DE). HEIL, Markus [DE/DE]; Am Weissen Stein 43a, 42799 Leichlingen (DE). JESCHKE, Peter [DE/DE]; Kalmüntener Strasse 44a, 51467 Bergisch Gladbach (DE). KRÜGER, Bernd-Wieland [DE/DE]; Am Vorend 52, 51467 Bergisch Gladbach (DE). MÜHLTHAU, Friedrich August [AT/DE]; Wiesbadener Weg 8, 65812 Bad Soden am Taunus (DE). SUDAU, Alexander [DE/DE]; Brucher Weg 5A, 42799 Leichlingen (DE). RAMING, Klaus [DE/DE]; Lortzingstr. 35, 51375 Leverkusen (DE). EBBINGHAUS-KINTSCHER, Ulrich [DE/DE]; Wittbräucker Str. 122, 44287 Dortmund (DE). ADAMCZEWSKI, Martin [DE/DE]; Andersenstr. 22, 51067 Köln (DE). VOERSTE, Arnd [DE/DE]; Mozartstr. 3-5, 50674 Köln (DE). GÖRGENS, Ulrich [DE/DE]; Fester Str. 37, 40882 Ratingen (DE). KAPFERER, Tobias [DE/DE]; Schlossstrasse 5, 40477 Düsseldorf (DE). DREWES, Mark Wilhelm [DE/DE]; Goethestr. 38, 40764 Langenfeld (DE). BECKER, Angela [DE/DE]; Hoffeldstr. 86, 40235 Düsseldorf (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2009/007668

(22) Internationales Anmeldedatum:
27. Oktober 2009 (27.10.2009)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

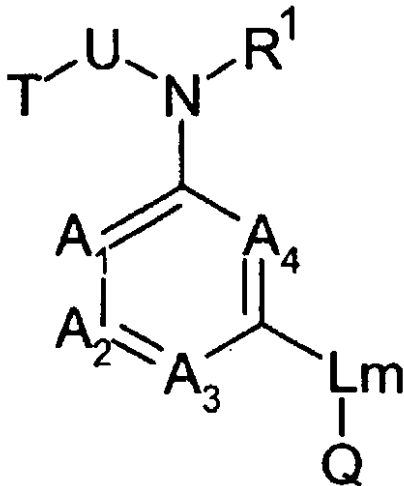
(30) Angaben zur Priorität:
08168405.2 5. November 2008 (05.11.2008) EP

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BAYER CROPSCIENCE AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Alfred-Nobel Str. 50, 40789 Monheim (DE).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: NOVEL HALOGEN-SUBSTITUTED COMPOUNDS

(54) Bezeichnung: NEUE HALOGEN-SUBSTITUIERTE VERBINDUNGEN



(I)

(57) Abstract: The invention relates to compounds of general formula (I) where the radicals A₁, A₂, A₃, A₄, Lm, Q, R¹, and T have the meaning indicated in the description, and to the use of said compounds for controlling animal pests. The invention further relates to methods and to intermediates for producing the compounds according to formula (I).

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher die Reste A₁, A₂, A₃, A₄, Lm, Q, R¹, T und T die in der Beschreibung angegebene Bedeutung besitzen sowie die Verwendung der Verbindungen zur Bekämpfung von tierischen Schädlingen. Ferner betrifft die Erfindung Verfahren und Intermediate zur Herstellung der Verbindungen gemäß Formel (I).

WO 2010/051926 A8

FRANKEN, Eva-Maria [DE/DE]; Tannenweg 14, 51381 Leverkusen (DE).

- (74) **Anwalt:** BAYER CROPSCIENCE AG; Business Planning and Administration, Law and Patents, Patents and Licensing, Alfred-Nobel-Str. 50, Building 6100, 40789 Monheim (DE).
- (81) **Bestimmungsstaaten** (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) **Bestimmungsstaaten** (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts (Regel 48 Absatz 2 Buchstabe g)

(48) **Datum der Veröffentlichung dieser berichtigten Fassung:** 7. April 2011

(15) **Informationen zur Berichtigung:**
siehe Mitteilung vom 7. April 2011