Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-051540- -00000-0000

Fecha: 2012-03-27 16:19:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 375

21. **EXPEDIENTE No.** _____

54. **TITULO** *FENILPIRI(MI)DINILAZOLES*

51. **CLASIFICACION INTERNACIONAL** _____

71. **SOLICITANTE** *BAYER CROPSCIENCE AG*

DOMICILIO *MONHEIN, ALEMANIA*

74. **APODERADO** *JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS*

22. **BOGOTA, D.C.,** _____

PETITORI

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-051540- -00000-0000

Fecha: 2012-03-27 16:19:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 375

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

(1) **SOLICITUD DE:**

[X] Patente de Invención [ ] Patente de Modelo de Utilidad

[X] Capítulo I [ ] Capítulo II

(2) SOLICITANTE '(71)	**Nombre:** BAYER CROPSCIENCE AG **Dirección:** Alfred-Nobel -Str. 50, 40789 MONHEIM, ALEMANIA **Nacionalidad o domicilio:** MONHEIN, ALEMANIA **Lugar de Constitución:** MONHEIN, ALEMANIA **Teléfono:** **Fax:** **E-mail:**	**IDENTIFICACIÓN** C.C. [ ] NIT [ ] C.E. [ ] Otro [ ] Cual: _____ Número:
(3) REPRESENTANTE O APODERADO	**Nombre:** JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS **Dirección:** Avda. Carrera 24 No. 37 - 31 Of. 202 BOGOTA D.C., COLOMBIA **Teléfono:** 2444096 **Fax:** 2442496 **E-mail**	**IDENTIFICACIÓN** C.C. [X] NIT [ ] C.E. [ ] Otro [ ] 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/EP2010/0064742 Fecha: 04 - 10 -10
Publicacion Internacional No. WO 2011/0042389 A2 Fecha: 14 - 04 - 11

(6) Título (54)

FENILPIRI(MI)DINILAZOLES

(7) Clasificación internacional (51) _____

(8) Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI [X] NO [ ]	EP US	09/10/2009 09/10/2009	09172677.8 61/250,149

(9) Comprobante de pago No. Fecha:

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

INVENTORES

1) **SUDAU, Alexander**
Brucher Weg 5a, 42799 Leichlingen, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana

2) **ES-SAYED, Mazen**
16 rue Jean-Marie Leclair F-69011 Lyon, FRANCIA
Nacionalidad: Alemana

3) **BRAUN, Christoph Andreas**
Benderstrasse 18, 40625 Düsseldorf, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana

4) **MEISSNER, Ruth**
Kuhlmannweg 35 51375 Leverkusen, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana

5) **SIRVEN, Catherine**
Hermann-Koehl-Str. 12 40764 Langenfeld, ALEMANIA
Nacionalidad: Francesa

6) **BENTING, Jürgen**
Amselstraße 7 42799 Leichlingen ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana

7) **DAHMEN, Peter**
Altebrücker Str.61 41470 Neuss ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana

8) **PORTZ, Daniela**
Talstr. 11 52391 Vettweiß ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana

9) **WACHENDORFF-NEUMANN, Ulrike**
Oberer Markenweg 85 56566 Neuwied, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana

10) **DESBORDES, Philippe [FR/FR];**
Rue du Docteur Mouisset F-69006 Lyon, FRANCIA
Nacionalidad: Francesa

11) **BENNABI, Samir [FR/FR];**
Bis de la Gare de Cuire F-69300 Caluire, FRANCIA
Nacionalidad: Francesa

12) **CATHERIN, Christophe [FR/FR];**
La Petite Grange F-69460 Le Perreon, FRANCIA
Nacionalidad: Francesa

13) **REBSTOCK, Anne-Sophie [FR/FR];**
Avenue de Birmingham F-69004 Lyon, FRANCIA
Nacionalidad: Francesa

14) **GROSJEAN-COURNOYER, Marie-Claire [FR/FR];**
Route d'Albigny F-69250 Curis au Mont d'Or, FRANCIA
Nacionalidad: Francesa

15) **HADANO, Hiroyuki [JP/JP];**
3-2-18 Gion, Shimotsuke-shi Tochigi, Tochigi 329-0434 (JP)

16) **KNOBLOCH, Thomas [FR/FR];**
Dom des Vignes F-69380 Chatillon, FRANCIA
Nacionalidad: Francesa

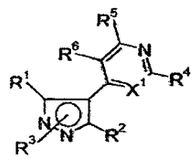
17) **RINOLFI, Philippe [FR/FR];**
Résidence le Coteau, lieu dit La Colletière F-69380 Chatillon d'Azergues, FRANCIA
Nacionalidad: Francesa

(10)

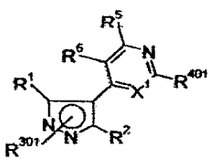
ANEXOS

[X]	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.
[X]	Poderes, si fuere el caso.
[ ]	Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
[ ]	Declaraciones
[ ]	Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripcion, reivindicaciones, dibujos)
[X]	Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripcion, reivindicaciones, dibujos)
[ ]	Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPER).
[ ]	Traduccion 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
[X]	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 Busqueda de Antecedentes Internacional junto con la traducción
[X]	**Publicacion Internacional No. WO 2011/0042389 A2**

FIGURA CARACTERISTICA



[I-a]



[I-b]

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.

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

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING SUBMISSION, OBTENTION 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)* 18 February 2011 (18.02.2011)	
Applicant's or agent's file reference BCS093088-WO	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP2010/064742	International filing date *(day/month/year)* 04 October 2010 (04.10.2010)
International publication date *(day/month/year)* **Not yet published**	Priority date *(day/month/year)* 09 October 2009 (09.10.2009)
Applicant BAYER CROPSCIENCE AG et al	

The applicant is hereby notified of the date of receipt (or of obtaining 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 the date of receipt, **the priority document concerned was submitted or transmitted to or obtained by the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a), (b) or (b-*bis*)**. This Form replaces any previously issued notification concerning submission, transmittal or obtaining of priority documents.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
09 October 2009 (09.10.2009)	09172677.8	EP	16 November 2010 (16.11.2010)
09 October 2009 (09.10.2009)	61/250,149	US	11 February 2011 (11.02.2011)

The letters "NR" denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received or obtained by the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a), (b) or (b-*bis*). Where the applicant has failed to either submit, request to prepare and transmit or obtain and transmit, or to request the International Bureau to obtain 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.

An asterisk "*" next to a date of receipt, denotes a priority document submitted or transmitted to or obtained by the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a), (b) or (b-*bis*) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a); 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) or the request to the receiving Office or the International Bureau to obtain the priority document was made after the applicable time limit under Rule 17.1(b-*bis*)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a), (b) or (b-*bis*), 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.

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

Facsimile No. +41 22 338 89 75

Authorized officer
Yolaine Cussac
e-mail pt05.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 05

Fenilpiri(mi)dinilazoles

La presente invención se refiere a nuevos fenilpiri(mi)dinilazoles, varios procedimientos para la producción de los mismos y al uso de de los mismos para el control de microorganismos no deseados en la protección de plantas y materiales, así como para la reducción de micotoxinas en plantas y partes de plantas. La presente invención se refiere además a un procedimiento para el control de hongos fitopatógenos, así como para la reducción de micotoxinas en plantas y partes de plantas en la protección de plantas y a pesticidas que contienen fenilpiri(mi)dinilazoles.

Ya se sabe que ciertos arilpirazoles poseen propiedades fungicidas (p.ej., véase el documento WO 03/04952, el documento WO 01/030154 y *Pharmazie* **1999**, 54(2), 106-11). La eficacia de las sustancias descritas en dichos documentos es buena pero, en muchos casos, deja algo que desear.

En el documento WO 98/052937, se describen ciertos pirazoles sustituidos con heteroarilo, que se pueden usar de forma medicinal para la inhibición de la producción de citoquinas inflamatorias y para el tratamiento de enfermedades mediadas por la p38-quinasa. En los documentos EP-A-1 553 096, WO 04/029043, WO 98/052940, WO 00/031063, WO 95/031451, WO 02/057265 y WO 00/039116 se describen también compuestos similares. No obstante, no se describe un efecto sobre los patógenos fúngicos.

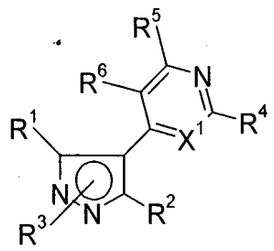
En el documento WO 07/105058 se describen ciertos pirazoles sustituidos con heteroarilo, que se pueden usar como moduladores o inhibidores de la enzima Raf humana. No obstante, no se describe la acción sobre patógenos fúngicos.

Dado que los requisitos ecológicos y económicos para los pesticidas modernos están creciendo de forma constante, por ejemplo en lo que respecta al espectro de actividad, la toxicidad, la selectividad, la dosis de aplicación, la formación de restos y la facilidad de

producción, y, además, se pueden producir, por ejemplo, problemas de resistencias, existe el deber constante de desarrollar nuevos pesticidas, en particular fungicidas, que, al menos en algunos campos, poseen ventajas en comparación con los conocidos.

Sorprendentemente, se ha encontrado ahora que los presentes fenilpiri(mi)dinilazoles resuelven dichos problemas, al menos en algunos aspectos y son adecuados como pesticidas, en particular como fungicidas.

El sujeto de la invención son compuestos de la fórmula **[I-a]**,



[I-a]

en la que los símbolos tienen los significados siguientes:

X^1 representa C-H o N,

R^1 representa fenilo, naftalenilo, quinolin-5-ilo, quinolin-8-ilo, isoquinolin-5-ilo, isoquinolin-8-ilo, 1-benzotiofen-4-ilo, 1-benzotiofen-7-ilo, 1-benzofuran-4-ilo, 1-benzofuran-7-ilo, 1,3-benzodioxol-4-ilo o 1,3-benzodioxol-5-ilo, cada uno sustituido de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente, con R^7,

R^2 representa ciano, nitro, halógeno, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, alquiltio C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, halocicloalquilo C_3-C_6, heterociclilo C_2-C_9 o hidrógeno,

R^3 representa alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, cicloalquilo C_3-C_6-alquilo C_1-C_6, cicloalquiloxi C_3-C_6, alcoxi C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6-alquilo C_1-C_6, aciloxi-alquilo C_1-C_6, heteroarilo-alquilo C_1-C_6 (preferentemente heteroarilo C_2-C_9-alquilo C_1-C_6), aril-alquilo C_1-C_6

(preferentemente arilo C_6-C_{14}-alquilo C_1-C_6), alquiltio C_1-C_6-alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6-alquilo-C(O)-C_1-C_4, heterociclilo C_2-C_9-alquilo C(O)-C_1-C_4, alquilo C_1-C_4-cicloalquilo C_3-C_6-C(O), alquilo C_1-C_4-C(O)heterociclilo (preferentemente alquilo C_1-C_4-C(O)-heterociclilo C_2-C_9), alquilo C_1-C_4-C(O)O-alquilo C_1-C_6, aciloxi-cicloalquilo C_3-C_6, aciloxi-heterociclilo, heterociclilo-alquilo C_1-C_6 (preferentemente heterociclilo C_2-C_9 –alquilo C_1-C_6), heterociclilo (preferentemente heterociclilo C_2-C_9) , oxoheterociclilo C_2-C_9 o heteroarilo (preferentemente heteroarilo C_2-C_9), cada uno opcionalmente sustituido de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente con halógeno, ciano, hidroxi, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi (preferentemente haloalcoxi C_1-C_6), fenilo o fenoxi,

R^4 representa hidrógeno, halógeno, ciano, $-C(O)OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-NR^{12}R^{13}$, $-C(O)NR^{12}R^{13}$ o $-NR^{12}R^{14}$, $-N=C=NR^{22}$, $-N=C(H)OR^{22}$, $-N=C(OR^{22})R^{23}$, $-N=C(SR^{22})R^{23}$, $-C(=NR^{22})NR^{22}R^{23}$, $-SO(=NR^{22})R^{23}$ o $-SO_2R^{20}$,

o alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, alquenilo C_2-C_6, arilo C_6-C_{14}, heterociclilo C_2-C_9 o heteroarilo C_2-C_9, sustituido cada uno opcionalmente de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente, con R^{11},

en el que R^4 representa, preferentemente, hidrógeno o $-NHR^{13}$, en el que R^{13} representa alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{14}, heterociclilo C_2-C_9 o heteroarilo C_2-C_9, cada uno opcionalmente sustituido de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente, con flúor, cloro, bromo, -OH, ciano, alquilo C_1-C_6 , $-O-C(O)R^{11}$, $-O-P(O)(OR^{11})_2$, $-O-B(OR^{11})_2$ o -O-(alquilo C_1-C_4),

R^5 y R^6 representan, de forma mutuamente independiente, hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, -OH o -SH,

o alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo C_6-C_{14}, -O-(alquilo C_1-C_4), -O-(arilo C_6-C_{14}), -S-(alquilo C_1-C_4), -S(O)-(alquilo C_1-C_6) o -C(O)-(alquilo C_1-C_6), cada uno opcionalmente sustituido de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente, con R^{11},

o, además, junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo (preferentemente un anillo sencillo saturado, insaturado o parcialmente insaturado) con 3, preferentemente de 5 a 8, átomos de anillo, en el que el anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos de la serie oxígeno, azufre o NR^{19}, opcionalmente sustituidos de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente, con halógeno oxígeno, ciano o alquilo C_1-C_4,

R^7 representa de forma mutuamente independiente uno o más de los grupos siguientes: flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, -OH o -SH,

o alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, tri(alquilo C_1-C_4)sililo, arilo C_6-C_{14}, -O-(alquilo C_1-C_4), -O-(arilo C_6-C_{14}), -S-(alquilo C_1-C_4), -S(O)-(alquilo C_1-C_6), o -$S(O)_2$-(alquilo C_1-C_6), cada uno opcionalmente sustituido de forma unitaria, múltiple, idéntica o diferente, con flúor, cloro, bromo, -OH, ciano, alquilo C_1-C_6 o -O-(alquilo C_1-C_4)

R^{11} representa -OH, flúor, cloro, bromo, ciano, -NH-C(O)R^{20}, -$NR^{20}R^{21}$, -C(O)R^{20}, -C(O)OR^{20}, -C(O)$NR^{20}R^{21}$ o -SO_2R^{20},

o alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_{11}, cicloalquilo C_3-C_8, -O-(alquilo C_1-C_4), -S-(alquilo C_1-C_4), -O-(cicloalquilo C_3-C_8), -S-(cicloalquilo C_3-C_8), C_6-C_{14}, -O-(arilo C_6-C_{14}), -S-(arilo C_6-C_{14}), heterociclilo C_2-C_9 o heteroarilo C_2-C_9, cada uno opcionalmente sustituido de forma unitaria o múltiple, idéntico o diferente, con flúor, cloro, bromo, -

OH, carbonilo, ciano, alquilo C_1-C_6 o -O-(alquilo C_1-C_4),

R^{12} y R^{13} representan de forma mutuamente independiente uno o más de los grupos siguientes:

H, $-C(S)R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-SO_2R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-OR^{15}$ o $-C(O)NR^{15}R^{16}$

o alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{14}, heterociclilo C_2-C_9 o heteroarilo C_2-C_9, cada uno opcionalmente sustituido de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente, con flúor, cloro, bromo, -OH, ciano, alquilo C_1-C_6 , $-O-C(O)R^{11}$, $-O-P(O)(OR^{11})_2$, $-O-B(OR^{11})_2$ o -O-(alquilo C_1-C_4),

R^{14} representa $-CH_2-NR^{22}R^{23}$, piperidin-1-ilmetilo o morfolin-4-ilmetilo o alquilo C_1-C_6 o -O-(alquilo C_1-C_4), cada uno opcionalmente sustituido de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente con flúor, cloro, bromo, -OH o ciano,

R^{15} y R^{16} representan de forma mutuamente independiente hidrógeno o -OH

o alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{14}, heterociclilo C_2-C_9 o heteroarilo C_2-C_9, cada uno opcionalmente sustituido de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente, con R^{11},

o (cuando R^{12} y/o R^{13} representan $-C(O)NR^{15}R^{16}$) junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forma un anillo de 3 a 7 miembros, que puede contener otro heteroátomo de la serie N u O no adyacente (directamente) al nitrógeno.

R^{17} y R^{18} representan de forma mutuamente independiente uno o más de los grupos siguientes: H, $-C(O)OR^{11}$

o alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6,

cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{14}, heterociclilo C_2-C_9 o heteroarilo C_2-C_9, cada uno opcionalmente sustituido de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente, con flúor, cloro, bromo, -OH, ciano, alquilo C_1-C_6 y -O-(alquilo C_1-C_4),

R^{19} representa H, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, $-C(S)R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-SO_2R^{15}$ o $-C(O)OR^{15}$,

R^{20} y R^{21} representan de forma mutuamente independiente alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6, cada uno opcionalmente sustituido de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente, con flúor, cloro, bromo, -OH o ciano, o hidrógeno,

R^{22} y R^{23} representan de forma mutuamente independiente alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6 o hidrógeno,

y sales agroquímicamente activas de los mismos.

Combinaciones en las que los símbolos de la fórmula **[I-a]** tienen los significados siguientes:

Compuestos en los que

X^1 representa N, y

R^1 representa un fenilo opcionalmente sustituido,

R^3 representa butilo o propini-2-ilo,

R^4 representa NHR_{12}, y

R^{12} representa arilo C_6-C_{14} opcionalmente sustituido,

y

compuestos en los que

X^1 representa N

R^2, R^4, R^5, R^6 representa H,

R^3 representa metilo, etilo, alilo, 2-metoxietilo o bencilo, cuando R^1 representa 4-clorofenilo, o

R^3 representa metilo, cuando R^1 representa fenilo, 4-metoxifenilo o 4-fluorofenilo

están exentos de las definiciones de resto o explicaciones expuestas en general o expuestas en los intervalos preferidos anteriores.

Por último, se ha descubierto que los fenilpiri(mi)dinilazoles de la fórmula **[I-a]** de acuerdo con la invención poseen propiedades microbicidas muy buenas y se pueden usar para el control de microorganismos no deseados en la protección de plantas y materiales y para la reducción de las micotoxinas en las plantas y en partes de plantas.

En general, los fenilpiri(mi)dinilazoles de acuerdo con la invención se definen con la fórmula **[I-a]**. Las definiciones preferidas de restos de las fórmulas indicadas en lo que antecede y más adelante se indican a continuación. Estas definiciones se aplican igualmente para los productos finales de la fórmula **[I-a]** y para todos los intermedios.

Los compuestos **preferidos** de la formula **[I-a]** de la presente invención son aquéllos en los que uno o más de los símbolos tienen uno de los siguientes significados:

X^1 representa C-H o N,

R^1 representa fenilo, naftalenilo, quinolin-5-ilo, quinolin-8-ilo, isoquinolin-5-ilo, isoquinolin-8-ilo, 1,3-benzodioxol-4-ilo o 1,3-benzodioxol-5-ilo, cada uno opcionalmente sustituido de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente, con R^7,

R^2 representa ciano, nitro, halógeno, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, alquiltio C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, halocicloalquilo C_3-C_6, heterociclilo C_2-C_9 o hidrógeno,

R^3 representa alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-

C_6, cicloalquilo C_3-C_6-alquilo C_1-C_6, arilo C_6-C_{14}-alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6-alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, heterociclilo C_2-C_9-alquilo C_1-C_6 y heteroarilo C_2-C_9, cada uno opcionalmente sustituido de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente, con halógeno, ciano, hidroxi o haloalcoxi o para piridin-2-ilmetilo, piridin-3-ilmetilo, piridin-4-ilmetilo, 2-cloro-1,3-tiazol-5-il)metilo, 5-(trifluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 2-(metilsulfanil)-etilo, 2-ciclohexil-2-oxoetilo, 2-ciclopentil-2-oxoetilo, 1-acetilpiperidin-4-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, 2-oxotetrahidrofuran-3-ilo, 2-acetoxietilo, 2-terc-butoxi-2-oxoetilo, 1-metoxi-3-metil-1-oxobutan-2-ilo, 1-metoxi-1-oxopropan-2-ilo, 2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etilo, 2-(2-metoxietoxi)etilo, bifenil-4-ilmetilo, bifenil-3-ilmetilo, bifenil-2-ilmetilo, 3-fenoxibencilo, 4-fluoro-3-fenoxi-bencilo, ciclopentiloxi, 2-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-2-oxoetilo o 3-etoxi-3-oxopropilo,

R^4 representa hidrógeno, $-NR^{12}R^{13}$ o $-C(O)NR^{12}R^{13}$,

en el que R^4 representa, hidrógeno o NHR^{13}, en el que R^{13} representa alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, heterociclilo C_2-C_9 o heteroarilo C_2-C_9, cada uno opcionalmente sustituido de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente, con flúor, cloro, bromo, -OH o ciano,

R^5 y R^6 representan, de forma mutuamente independiente, hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, -OH o -SH,

o alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, -O-(alquiloC_1-C_4),-S-(alquilo C_1-C_4) o -S(O)-(alquilo C_1-C_6), cada uno opcionalmente sustituido de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente, con R^{11},

o, además, junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo un anillo sencillo saturado, insaturado o parcialmente insaturado con 3 a 8 átomos de anillo, en el que el anillo puede contener heteroátomos de la serie oxígeno, azufre o NR^{19}, opcionalmente sustituidos de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente, con halógeno oxígeno, ciano o alquilo C_1-C_4,

R^7 representa de forma mutuamente independiente uno o más de los grupos siguientes: flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, metilo, etilo, isopropilo, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-C_2F_5$,$-CCl_3$, $-OCH_3$, $-OC_2H_5$, $-O-CH(CH_3)_2$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OC_2F_5$, $-SCH_3$, $-SO_2CH_3$ o $-SCF_3$,

R^{11} representa -OH, flúor, cloro, bromo, ciano, $-NH-C(O)R^{20}$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)NR^{20}R^{21}$ o $-SO_2R^{20}$

o alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_{11}, cicloalquilo C_3-C_8, O-(alquilo C_1-C_4), -S-(alquilo C_1-C_4), -O-(cicloalquilo C_3-C_8), -S-(cicloalquilo C_3-C_8), heterociclilo C_2-C_9 o heteroarilo C_2-C_9, cada uno opcionalmente sustituido de forma unitaria o múltiple, idéntico o diferente, con flúor, cloro, bromo, -OH, ciano, alquilo C_1-C_6 o -O-(alquilo C_1-C_4),

R^{12} y R^{13} representan de forma mutuamente independiente uno o más de los grupos siguientes: H, $-C(S)R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-SO_2R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-OR^{15}$ o $-C(O)NR^{15}R^{16}$

o alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, heterociclilo C_2-C_9 o heteroarilo C_2-C_9, cada uno opcionalmente sustituido de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente, con flúor, cloro, bromo, -OH o ciano,

R^{15} y R^{16} representan de forma mutuamente independiente H o -OH o alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{14}, heterociclilo C_2-C_9 o heteroarilo C_2-C_9, cada uno opcionalmente sustituido de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente, con R^{11},

o, cuando R^{12} y/o R^{13} representan -C(O)$NR^{15}R^{16}$, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forma un anillo de 3 a 7 miembros, que puede contener otro heteroátomo de la serie N u O no adyacente directamente al nitrógeno.

R^{19} representa H, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, -C(S)R^{15}, -C(O)R^{15}, -SO_2R^{15} o -C(O)OR^{15},

R^{20} y R^{21} representan de forma mutuamente independiente alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6, cada uno opcionalmente sustituido de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente, con flúor, cloro, bromo, -OH o ciano, o hidrógeno,

R^{22} y R^{23} representan de forma mutuamente independiente alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6 o hidrógeno,

y sales agroquímicamente activas de los mismos.

En una primera forma de realización de la presente invención, los compuestos de la formula **[I-a],** en los que uno o más de los símbolos tienen uno de los siguientes significados:

X^1 representa C-H,

R^1 representa fenilo o naftalenilo, cada uno opcionalmente sustituido de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente, con R^7,

R^2 representa halógeno, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6 o hidrógeno,

R^3 representa propan-2-ilo, isobutilo, butan-2-ilo, 2-metilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 3-metilbut-2-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-3-en-2-ilo, propadienilo, 4-metilpent-3-en-2-ilo, prop-2-in-1-ilo, but-2-in-1-ilo, but-3-in-2-ilo, 2-metilbut-3-in-2-ilo, 2-metilbut-3-in-2-ilo, cianometilo, 2-cianoetilo, 1-cianopropan-2-ilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentiloxi, ciclohexilo, (2,2-diclorociclopropil)-metilo, ciclopropilmetilo, 1-ciclopropiletilo, triclorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, 2-fluoropropilo, 3-fluoropropilo, 2-cloropropilo,3-cloropropilo, 1,1,1-trifluoropropan-2-ilo, 1,1-difluoropropan-2-ilo, 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-ilo, 1,3-difluoropropan-2-ilo, 3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropilo, piridin-2-ilmetilo, piridin-3-ilmetilo, piridin-4-ilmetilo, 2-cloro-1,3-tiazol-5-il)metilo,bencilo, 2-fluorobencilo, 3-fluoro-bencilo,4-fluorobencilo,1-(2-clorofenil)etilo, 2,3-difluorobencilo, 2-cloro-6-fluorobencilo,1-(3-clorofenil)etilo,1-(4-cloro-fenil)etilo, 2-cianobencilo, 3-cianobencilo, 4-cianobencilo, 4-(difluoro-metoxi)bencilo, bifenil-3-ilmetilo, bifenil-4-ilmetilo,bifenil-2-ilmetilo, 3-fenoxibencilo, 4-fluoro-3-fenoxibencilo, 2-(3-clorofenil)etilo, 2-(2-cloro-fenil)etilo, 1-naftilmetilo, metoximetilo, 2-metoxietilo, 2-metoxipropilo, 2-(metilsulfanil)etilo, 2-(trifluorometoxi)etilo, 1-metoxipropan-2-ilo, 2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etilo, 2-(2-metoxietoxi)etilo, 1,3-dimetoxipropan-2-ilo, 2-(ciclopropiloxi)etilo, propoxi, (2-metilprop-2-en-1-il)oxi, (3-metil-butanoil)oxi, 1-cianoetoxi, 2-cloroetoxi, but-2-in-1-iloxi, cianometoxi, prop-2-in-1-iloxi, 2-ciclohexil-2-oxoetilo, 2-ciclopentil-2-oxoetilo, tetrahidro-furan-2-ilmetilo, (3-metiloxetan-3-il)metilo, 1H-imidazol-2-ilmetilo, 2-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-2-oxoetilo, 1-acetilpiperidin-4-ilo,

tetrahidrofuran-3-ilo, 2-oxotetrahidrofuran-3-ilo, 5-(trifluorometil)piridin-2-ilo, 5-(trifluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 6-(trifluorometil)pirimidin-4-ilo, 2-hidroxipropilo, 2-hidroxi-2-metilpropilo, 2,3-dihidroxipropilo, 2-acetoxietilo, ciano, 2-terc-butoxi-2-oxoetilo, 1-metoxi-3-metil-1-oxobutan-2-ilo, 1-metoxi-1-oxopropan-2-il o 3-etoxi-3-oxopropilo, , propan-2-iloxi, metilo, etilo, 2-etoxitilo, o 2-cloroetilo

R^4 representa hidrógeno, $-C(O)NR^{12}R^{13}$ o $-NR^{12}R^{13}$,

en el que R^4 representa, preferentemente, hidrógeno,

R^5 y R^6 representan, de forma mutuamente independiente, hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, o alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, -O-(alquilo C_1-C_4), -S-(alquilo C_1-C_4) o -S(O)-(alquilo C_1-C_6), cada uno opcionalmente sustituido de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente, con R^{11},

o junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo sencillo en el que juntos representan -(CH=CH-CH=CH)-, -(CH=CH-$N(R^{19})$-, -(CH=CH-CH=N)-, -(NH-CH=N)- o $-(CH_2-C(O)-N(R^{19})-$, sustituido opcionalmente de forma unitaria, múltiple, idéntica o diferente, con R^{11},

R^7 representa de forma mutuamente independiente uno o más de los grupos siguientes: flúor, cloro, ciano, nitro, metilo, etilo, isopropilo, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-C_2F_5$ o $-CCl_3$.

R^{11} representa -OH, flúor, cloro, bromo, ciano, $-NH-C(O)R^{20}$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)NR^{20}R^{21}$ o $-SO_2R^{20}$

o alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, -O-(alquilo C_1-C_4), -S-(alquilo C_1-C_4), -O-(cicloalquilo C_3-C_8) o -S-(cicloalquilo C_3-C_8), cada uno sustituido opcionalmente de forma unitaria, múltiple,

idéntica o diferente, con flúor, cloro, bromo, -OH, ciano, alquilo C_1-C_6 o -O-(alquilo C_1-C_4),

R^{12} y R^{13} representan de forma mutuamente independiente uno o más de los grupos siguientes: H, $-C(S)R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-SO_2R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-OR^{15}$ o $-C(O)NR^{15}R^{16}$

o alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heterociclilo C_2-C_9 o heteroarilo C_2-C_9, cada uno opcionalmente sustituido de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente, con flúor, cloro, bromo, -OH o ciano,

R^{15} y R^{16} representan de forma mutuamente independiente alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, heterociclilo C_2-C_9 o heteroarilo C_2-C_9, cada uno opcionalmente sustituido de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente, con R^{11},

o hidrógeno

o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forma un anillo de 3 a 7 miembros, que puede contener otro heteroátomo de la serie N u O no adyacente al nitrógeno.

R^{19} representa H, alquinilo C_2-C_6, $C(O)R^{15}$, SO_2R^{15} o $C(O)OR^{15}$,

R^{20} y R^{21} representan de forma mutuamente independiente alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6, cada uno opcionalmente sustituido de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente, con flúor, cloro, bromo, -OH o ciano,

o hidrógeno,

y sales agroquímicamente activas de los mismos, **son particularmente preferidos**.

En esta primera forma de realización de la presente invención, los compuestos de la

formula **[I-a]**, en los que uno o más de los símbolos tienen uno de los siguientes significados:

X^1 representa C-H

R^1 representa fenilo, opcionalmente sustituido de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente, con R^7,

R^2 representa metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo o hidrógeno,

R^3 representa propan-2-ilo, isobutilo, butan-2-ilo, 2-metilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, -metilbut-2-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-3-en-2-ilo, propadienilo, prop-2-in-1-ilo, but-2-in-1-ilo, but-3-in-2-ilo, 2-metilbut-3-in-2-ilo, 2-metilbut-3-in-2-ilo, ciano-metilo, 2-cianoetilo, 1-cianopropan-2-ilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, (2,2-diclorociclopropil)metilo, ciclopropilmetilo, 1-ciclopropiletilo, triclorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, 2-fluoropropilo, 3-fluoropropilo, 2-cloropropilo, 3-cloropropilo, 1,3-difluoropropan-2-ilo, 2-fluorobencilo, 3-fluoro-bencilo, 4-fluorobencilo, 2,3-difluorobencilo, 2-cloro-6-fluorobencilo, 1-(2-cloro-fenil)etilo, 1-(3-clorofenil)etilo, 1-(4-clorofenil)etiló, 3-cianobencilo, 4-cianobencilo, 4-(difluorometoxi)bencilo, 2-cianobencilo, 2-(3-clorofenil)etilo, 2-(2-clorofenil)etilo, 1-naftilmetilo, (piridin-3-ilmetilo, 2-cloro-1,3-tiazol-5-il)metilo, metoximetilo, 2-metoxietilo, 2-(metilsulfanil)etilo, 2-(trifluorometoxi)etilo, 1-metoxipropan-2-ilo, 2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]-etilo, 2-(2-metoxietoxi)etilo, tetrahidrofuran-2-ilometilo, (3-metiloxetan-3-il)metilo, 1H-imidazol-2-ilometilo, tetrahidrofuran-3-ilo, 2-oxotetrahidrofuran-3-ilo, 2-terc-butoxi-2-oxoetilo, 1-metoxi-3-metil-1-oxobutan-2-ilo, 1-metoxi-1-oxopropan-2-ilo o 3-etoxi-3-oxopropilo, propan-

2-iloxi, 2-etoxietilo, metilo, etilo, 1-propil o 2-cloroetilo, en una modificación preferida, R^3 es como se ha definido en lo que antecede, pero no incluye metilo o etilo.

R^4 representa hidrógeno, $-NR^{12}R^{13}$ o $-NHR^{13}$,

en el que R^4 representa, preferentemente, hidrógeno,

R^5 y R^6 representan de forma mutuamente independiente hidrógeno, flúor o ciano o junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo en el que juntos representan -(CH=CH-CH=CH)-, -(CH=CH-N(R^{19}), -(CH=CH-CH=N)-, -(NH-CH=N)- o -(CH_2-C(O)-N(R^{19})-, sustituido opcionalmente de forma unitaria, múltiple, idéntica o diferente, con R^{11},

R^7 representa de forma mutuamente independiente uno o más de los grupos siguientes: flúor, cloro, ciano o metilo,

R^{11} representa -OH, flúor, cloro, bromo, ciano, $-NH-C(O)R^{20}$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)NR^{20}R^{21}$ o $-SO_2R^{20}$

o alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6l, -O-(alquilo C_1-C_4), -S-(alquilo C_1-C_4), -O-(cicloalquilo C_3-C_8) o -S-(cicloalquilo C_3-C_8), cada uno sustituido opcionalmente de forma unitaria, múltiple, idéntica o diferente, con flúor, cloro, bromo, -OH, ciano, alquilo C_1-C_6 o -O-(alquilo C_1-C_4),

R^{12} representa $-C(S)R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-SO_2R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-OR^{15}$ o $-C(O)NR^{15}R^{16}$

R^{13} representa alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heterociclilo C_2-C_9 o heteroarilo C_2-C_9 o hidrógeno,

R^{15} representa alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, heterociclilo C_2-C_9 o heteroarilo C_2-C_9, cada uno

opcionalmente sustituido de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente, con halógeno, -OH, ciano o alquilo C_1-C_4 ,

o hidrógeno

R^{16} representa hidrógeno, metilo, etilo o propilo,

R^{19} representa H, alquinilo C_2-C_6, $C(O)R^{15}$, SO_2R^{15} o $C(O)OR^{15}$,

R^{20} y R^{21} representan de forma mutuamente independiente metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo o ciclobutilo, cada uno opcionalmente sustituido de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente, con flúor, cloro, bromo, OH o ciano,

o hidrógeno,

y sales agroquímicamente activas de los mismos, **son bastante particularmente preferidos**.

En esta primera forma de realización de la presente invención, los compuestos de la formula **[I-a]**, en los que uno o más de los símbolos tienen uno de los siguientes significados:

X^1 representa C-H

R^1 representa fenilo, 3-metilfenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-clorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 3-metil-4-fluorofenilo, 3-ciano-4-fluorofenilo o 2,4,6-trifluorofenilo

R^2 representa metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo o hidrógeno,

R^3 representa propan-2-ilo, isobutilo, butan-2-ilo, 2-metilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, prop-2-in-1-ilo, but-3-in-2-ilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, (2,2-dicloro-ciclopropil)metilo, ciclopropilmetilo, 1-ciclopropiletilo, trifluorometilo, triclorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo,

2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-tricloro-etilo, 2-cloroetilo, 2-fluoropropilo, 3-fluoropropilo, 1,3-difluoropropan-2-ilo, 2-fluorobencilo, 2,3-difluorobencilo, 2-cloro-6-fluorobencilo, 1-(2-clorofenil)etilo, 1-(3-clorofenil)etilo, 2-(trifluorometoxi)etilo, o 1-metoxipropan-2-ilo, 2,2-difluoroetilo, 2-cianoetilo, cianometilo,1-cianopropan-2-ilo,1-propilo,2-etoxietilo, 2-cloroetilo o 2-metoxietil,

R^4 representa hidrógeno

R^5 y R^6 representan de forma mutuamente independiente hidrógeno, flúor o ciano o junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo en el que juntos representan -(CH=CH-CH=CH)-, -(CH=CH-N(R^{19}), -(CH=CH-CH=N)-, -(NH-CH=N)- o -(CH_2-C(O)-N(R^{19})-, sustituido opcionalmente de forma unitaria, múltiple, idéntica o diferente, con R^{11},

R^{11} representa -OH, flúor, cloro, ciano, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6 alquinilo o cicloalquilo C_3-C_6, o hidrógeno,

R^{19} representa H, acetilo, etoxicarbonilo, metoxicarbonilo, prop-2-in-1-ilo o but-2-in-1-ilo,

y sales agroquímicamente activas de los mismos, **son particularmente preferidos**.

En esta primera forma de realización de la presente invención, los compuestos de la formula **[I-a],** en los que uno o más de los símbolos tienen uno de los siguientes significados:

X^1 representa C-H,

R^4 representa H,

R^3 representa propan-2-ilo, isobutilo, butan-2-ilo, 2-metilpropilo, prop-2-in-1-ilo, ciclo-propilo, ciclobutilo, ciclopentilo, (2,2-diclorociclopropil)metilo,

ciclopropilmetilo, 1-ciclopropiletilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-fluorobencilo, 2-(trifluorometoxi)etilo, 1-metoxipropan-2-ilo, 2,2-difluoroetilo, 2-cianoetilo, cianometilo, 1-ciano-propan-2-ilo, 1-propilo, 2-etoxietilo, 2-cloroetilo o 2-metoxietil,

en los que los otros sustituyentes tienen uno o más de los significados citados en lo que antecede,

y las sales agroquímicamente activas de los mismos, **son adicionalmente especialmente preferidos**.

Adicionalmente especialmente preferidos son compuestos de la primera forma de realización de la invención de la fórmula **[I-a]**, en los que

R^3 representa propan-2-ilo, isobutilo, butan-2-ilo, 2-metilpropilo, prop-2-in-1-ilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, (2,2-diclorociclopropil)metilo, ciclopropil-metilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-fluorobencilo, 2-(trifluorometoxi)etilo o 1-metoxi-propan-2-ilo,

en los que los otros sustituyentes tienen uno o más de los significados citados en lo que antecede,

y las sales agroquímicamente activas de los mismos.

En una segunda forma de realización de la presente invención, los compuestos de la formula **[I-a]** en los que uno o más de los símbolos tienen uno de los siguientes significados:

X^1 representa N,

R^1 representa fenilo o naftalenilo, cada uno opcionalmente sustituido de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente, con R^7,

R^2 representa halógeno, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6 o hidrógeno,

R^3 representa alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-

C_6, cicloalquilo C_3-C_6-alquilo C_1-C_6, arilo C_6-C_{14}-alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6-alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, heterociclilo C_2-C_9-alquilo C_1-C_6 y heteroarilo C_2-C_9, cada uno opcionalmente sustituido de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente, con halógeno, ciano, hidroxi o haloalcoxi,

R^4 representa hidrógeno, $-C(O)NR^{12}R^{13}$ o $-NR^{12}R^{13}$,

en el que R^4 representa NHR^{13} y R^{13} representa alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heterociclilo C_2-C_9 o heteroarilo C_2-C_9, cada uno opcionalmente sustituido de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente, con flúor, cloro, bromo, -OH o ciano,

R^5 y R^6 representan, de forma mutuamente independiente, hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, o alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, -O-(alquilo C_1-C_4), -S-(alquilo C_1-C_4) o -S(O)-(alquilo C_1-C_6), cada uno opcionalmente sustituido de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente, con R^{11},

o junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo sencillo en el que juntos representan -(CH=CH-CH=CH)-, -(CH=CH-N(R^{19}), -(CH=CH-CH=N)-, -(NH-CH=N)- o -(CH_2-C(O)-N(R^{19})-, sustituido opcionalmente de forma unitaria, múltiple, idéntica o diferente, con R^{11},

R^7 representa de forma mutuamente independiente uno o más de los grupos siguientes: flúor, cloro, ciano, nitro, metilo, etilo, isopropilo, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-C_2F_5$ o $-CCl_3$.

R^{11} representa -OH, flúor, cloro, bromo, ciano, $-NH-C(O)R^{20}$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)NR^{20}R^{21}$ o $-SO_2R^{20}$

o alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, -O-(alquilo C_1-C_4), -S-(alquilo C_1-C_4), -O-(cicloalquilo C_3-C_8) o -S-(cicloalquilo

C_3-C_8), cada uno sustituido opcionalmente de forma unitaria, múltiple, idéntica o diferente, con flúor, cloro, bromo, -OH, ciano, alquilo C_1-C_6 o -O-(alquilo C_1-C_4),

R^{12} y R^{13} representan de forma mutuamente independiente uno o más de los grupos siguientes: H, $-C(S)R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-SO_2R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-OR^{15}$ o $-C(O)NR^{15}R^{16}$

o alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heterociclilo C_2-C_9 o heteroarilo C_2-C_9, cada uno opcionalmente sustituido de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente, con flúor, cloro, bromo, -OH o ciano,

R^{15} y R^{16} representan de forma mutuamente independiente alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, heterociclilo C_2-C_9 o heteroarilo C_2-C_9, cada uno opcionalmente sustituido de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente, con R^{11},

o hidrógeno

junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forma un anillo de 3 a 7 miembros, que puede contener otro heteroátomo de la serie N u O no adyacente al nitrógeno.

R^{19} representa H, alquinilo C_2-C_6, $C(O)R^{15}$, SO_2R^{15} o $C(O)OR^{15}$, y

R^{20} y R^{21} representan de forma mutuamente independiente alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6, cada uno opcionalmente sustituido de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente, con flúor, cloro, bromo, -OH o ciano,

o hidrógeno,

y sales agroquímicamente activas de los mismos, **son particularmente preferidos**.

En esta segunda forma de realización de la invención, los compuestos de la formula **[I-a],** en los que uno o más de los símbolos tienen uno de los siguientes significados:

X^1 representa N,

R^1 representa fenilo, opcionalmente sustituido de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente, con R^7,

R^2 representa metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo o hidrógeno,

R^3 representa metilo, etilo, 1-propilo, propan-2-ilo, isobutilo, butan-2-ilo, 2-metilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 3-metilbut-2-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-3-en-2-ilo, propadienilo, prop-2-in-1-ilo, but-2-in-1-ilo, but-3-in-2-ilo, 2-metilbut-3-in-2-ilo, 2-metilbut-3-in-2-ilo, cianometilo, 2-cianoetilo, 1-cianopropan-2-ilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, (2,2-diclorociclopropil)metilo, ciclopropilmetilo, 1-ciclopropiletilo, triclorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, 2-fluoropropilo, 3-fluoropropilo, 2-cloropropilo, 3-cloropropilo, 1,3-difluoropropan-2-ilo, 2-fluoro-bencilo, 3-fluorobencilo, 4-fluorobencilo, 2,3-difluorobencilo, 2-cloro-6-fluorobencilo, 1-(2-clorofenil)etilo, 1-(3-clorofenil)etilo, 1-(4-clorofenil)etilo, 3-ciano-bencilo, 4-cianobencilo, 4-(difluorometoxi)bencilo, 2-cianobencilo, 2-(3-cloro-fenil)etilo, 2-(2-clorofenil)etilo, 1-naftilmetilo, (piridin-3-ilmetilo, 2-cloro-1,3-tiazol-5-il)metilo, metoximetilo, 2-metoxietilo, 2-(metil-sulfanil)etilo, 2-(trifluorometoxi)etilo, 1-metoxipropan-2-ilo, 2-[2-(2-metoxi-etoxi)etoxi]etilo, 2-(2-metoxietoxi)etilo, tetrahidrofuran-2-ilmetilo, (3-metiloxetan-3-il)metilo, 1H-imidazol-2-ilmetilo, tetrahidrofuran-3-ilo, 2-oxo-tetrahidrofuran-3-ilo, 2-terc-butoxi-2-oxoetilo, 1-metoxi-3-metil-1-oxobutan-2-ilo, 1-metoxi-1-oxopropan-2-ilo o 3-etoxi-3-oxopropilo, propan-2-iloxi, 2-

etoxi-etilo o 2-cloroetilo,

R^4 representa hidrógeno, $-NR^{12}R^{13}$ o $-NHR^{13}$,

en el que R^4 representa, preferentemente, NHR^{13} y R^{13} representa alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heterociclilo C_2-C_9 o heteroarilo C_2-C_9, cada uno opcionalmente sustituido de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente, con flúor, cloro, bromo, -OH o ciano,

R^5 y R^6 representan de forma mutuamente independiente hidrógeno, flúor o ciano o junto con el átomo de carbono a los que están unidos forman un anillo en el que juntos representan -(CH=CH-CH=CH)-, -(CH=CH-N(R^{19}), -(CH=CH-CH=N)-, -(NH-CH=N)- o -(CH_2-C(O)-N(R^{19})-, sustituido opcionalmente de forma unitaria, múltiple, idéntica o diferente, con R^{11},

R^7 representa de forma mutuamente independiente uno o más de los grupos siguientes: flúor, cloro, ciano o metilo,

R^{11} representa -OH, flúor, cloro, bromo, ciano, $-NH-C(O)R^{20}$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)NR^{20}R^{21}$ o $-SO_2R^{20}$

o alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, -O-(alquilo C_1-C_4), -S-(alquilo C_1-C_4), -O-(cicloalquilo C_3-C_8) o -S-(cicloalquilo C_3-C_8), cada uno sustituido opcionalmente de forma unitaria, múltiple, idéntica o diferente, con flúor, cloro, bromo, -OH, ciano, alquilo C_1-C_6 o -O-(alquilo C_1-C_4),

R^{12} representa $-C(S)R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-SO_2R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-OR^{15}$ o $-C(O)NR^{15}R^{16}$

R^{13} representa alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heterociclilo C_2-C_9 o heteroarilo C_2-C_9 o hidrógeno,

R^{15} representa alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, heterociclilo C_2-C_9 o heteroarilo C_2-C_9, opcionalmente sustituido de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente, con halógeno, -OH, ciano o alquilo C_1-C_4 ,

o hidrógeno,

R^{16} representa hidrógeno, metilo, etilo o propilo,

R^{19} representa H, alquinilo C_2-C_6, $C(O)R^{15}$, SO_2R^{15} o $C(O)OR^{15}$, y

R^{20} y R^{21} representan de forma mutuamente independiente metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo o ciclobutilo, cada uno opcionalmente sustituido de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente, con flúor, cloro, bromo, OH o ciano,

o hidrógeno,

y sales agroquímicamente activas de los mismos, **son bastante particularmente preferidos**.

En esta segunda forma de realización de la invención, los compuestos de la formula **[I-a],** en los que uno o más de los símbolos tienen uno de los siguientes significados:

X^1 representa N,

R^1 representa fenilo, 4-fluorofenilo,

R^2 representa metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo o hidrógeno,

R^3 representa metilo, etilo, 1-propilo, propan-2-ilo, isobutilo, butan-2-ilo, 2-metilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, prop-2-in-1-ilo, but-3-in-2-ilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclo-pentilo, (2,2-diclorociclopropil)metilo, ciclopropilmetilo, 1-ciclopropiletilo, trifluorometilo, triclorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-cloroetilo, 2-fluoropropilo, 3-fluoropropilo, 1,3-difluoro-propan-2-ilo, 2-fluorobencilo, 2,3-difluorobencilo,

2-cloro-6-fluorobencilo, 1-(2-clorofenil)etilo, 1-(3-clorofenil)etilo, 2-(trifluorometoxi)etilo, o 1-metoxipropan-2-ilo, 2,2-difluoroetilo, 2-cianoetilo, cianometilo, 1-ciano-propan-2-ilo, 1-propilo, 2-etoxietilo, 2-cloroetilo o 2-metoxietil,

R^4 representa hidrógeno , $-NHR^{12}$ o $-NHR^{13}$, preferentemente $-NHR^{13}$

R^5 y R^6 representan de forma mutuamente independiente hidrógeno, flúor o ciano o junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo en el que juntos representan -(CH=CH-CH=CH)-, $-(CH=CH-N(R^{19})$, -(CH=CH-CH=N)- o $-(CH_2-C(O)-N(R^{19})-$, sustituido opcionalmente de forma unitaria, múltiple, idéntica o diferente, con R^{11},

R^{11} representa -OH, flúor, cloro, ciano, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6 alquinilo o cicloalquilo C_3-C_6,

R^{12} representa $-C(S)R^{15}$, $-SO_2R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$ o $-C(O)R^{15}$,

R^{13} representa alilo, bencilo, ciclobutilo, ciclopent-3-en-1-ilo ciclopentilo, ciclopropilo, (1-ciclopropiletil), (1-ciclopropiletil), (ciclopropilmetil), (ciclopropil-metil), (diciclopropilmetil), (2,2-difluoroetil), (2,2-dimetoxietil), [2-(dimetilamino)-2-oxoetil], [(2,2-dimetilciclopropil)metil], (2-etoxi-etil), etilo, (3-fluorobencil), (4-fluorobencil), (2-fluorobencil), [1-(2-fluoro-fenil)etil], (2-hidroxi-2-metilpropil), (2-hidroxietil), (2-hidroxipropil), (2-hidroxipropil), isopropilo, (2-metoxietil), (1-metoxipropan-2-il), (1-metoxipropan-2-il), metilo, [2-(morfolin-4-il)etil], oxetan-3-ilo (1-fenil-etil), prop-2-in-1-ilo propilo, [1-(piridin-2-il)etil], (pirimidin-2-ilmetil), sec-butilo, tetrahidro-2H-piran-3-ilo tetrahidro-2H-piran-4-il o tetrahidro-2H-piran-4-ilo,

R^{15} representa metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, sec-butilo, isobutilo,

ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 2-metoxietilo, (2-metoxietoxi)metilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, oxetanilo, tetrahidrofuran-2-ilo, etinilo, prop-1-in-1-ilo, prop-1-en-1-ilo, aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, aminobutilo, aminoisopropilo, aminociclopropilo, aminociclobutilo, aminociclopentilo, dimetilamino, etil-(metil)amino, pirrolidinilo, dietilamino, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, etoxicarbonilo, bencilo o fenilo, cada uno opcionalmente sustituido de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente, con halógeno, -OH, ciano o alquilo C_1-C_4 o hidrógeno, y

R^{19} representa H, acetilo, etoxicarbonilo, metoxicarbonilo, prop-2-in-1-ilo o but-2-in-1-ilo,

y sales agroquímicamente activas de los mismos, **son especialmente preferidos**.

Adicionalmente especialmente preferidos son compuestos de la segunda forma de realización de la invención de la fórmula **[I-a]**, en los que

R^4 representa $-NHR^{13}$ o H,

en los que los otros sustituyentes tienen uno o más de los significados citados en lo que antecede,

y las sales agroquímicamente activas de los mismos.

Los compuestos **bastante particularmente preferidos** de la formula **[I-a]** de la primera y la segunda forma de realización de la presente invención citadas en lo que antecede son aquéllos en los que uno o más de los símbolos tienen uno de los siguientes significados:

R^1 representa **bastante especialmente preferentemente** 4-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 2,6-difluorofenilo o 3-metilfenilo y, en particular, 4-fluorofenilo.

R^2 representa **bastante especialmente preferentemente** ciclopropilo, etilo,

metilo o hidrógeno y, en particular, hidrógeno,

R^5 y R^6 **bastante especialmente preferentemente** ambos representan hidrógeno.

Las definiciones de restos o explicaciones expuestas en general o expuestas en los intervalos preferidos en lo que antecede pueden, no obstante, combinarse mutuamente, es decir entre los intervalos relevantes y los intervalos preferidos. Se aplican a los productos finales y a los precursores e intermedios correspondientes. Además, pueden no aplicarse algunas definiciones individuales.

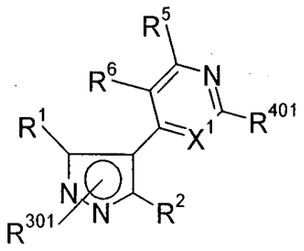
Se prefieren los compuestos de la fórmula **[I-a]**, en los que todos los restos tienen los significados preferidos citados en lo que antecede.

Son particularmente preferidos los compuestos de la fórmula **[I-a]**, en los que todos los restos tienen los significados particularmente preferidos citados en lo que antecede.

Son particularmente bastante preferidos los compuestos de la fórmula **[I-a]**, en los que todos los restos tienen los significados bastante particularmente preferidos citados en lo que antecede.

Son especialmente preferidos los compuestos de la fórmula **[I-a]**, en los que todos los restos tienen los significados especialmente preferidos citados en lo que antecede.

Además, se han encontrado nuevos fenilpiri(mi)dinilazoles de la fórmula **[I-b]**,



[I-b]

en la que los símbolos tienen los significados siguientes:

X^1 representa C-H o N,

R^1 representa fenilo, naftalenilo, quinolin-5-ilo, quinolin-8-ilo, isoquinolin-5-ilo, isoquinolin-8-ilo, 1-benzotiofen-4-ilo, 1-benzotiofen-7-ilo, 1-benzofuran-4-ilo, 1-benzofuran-7-ilo, 1,3-benzodioxol-4-ilo o 1,3-benzodioxol-5-ilo, cada uno sustituidos de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente, con R^7,

R^2 representa ciano, nitro, halógeno, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, alquiltio C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, halocicloalquilo C_3-C_6, heterociclilo C_2-C_9 o hidrógeno,

R^{301} representa $-C(O)N(R^9R^{10})$, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)_2R^9$ o alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alenilo C_3-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, alcoxi C_1-C_6, heterociclilo C_2-C_9, oxoheterociclilo C_2-C_9, o heteroarilo, (preferentemente heteroarilo C_2-C_9), opcionalmente sustituido de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente con R^8,

R^{401} representa $-NR^{12}R^{13}$, $-C(O)NR^{12}R^{13}$ o $-N(R^{12})_2$

R^5 y R^6 representan, de forma mutuamente independiente, hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, -OH o -SH,

o alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo C_6-C_{14}, -O-(alquilo C_1-C_4), -O-(arilo C_6-C_{14}), -S-(alquilo C_1-C_4), -S(O)-(alquilo C_1-C_6) o -C(O)-(alquilo C_1-C_6), opcionalmente sustituido de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente con R^{11}

o, además, junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo (preferentemente un anillo sencillo saturado, insaturado o parcialmente insaturado) con 3, preferentemente de 5 a 8, átomos de anillo, en el que el anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos de la serie oxígeno, azufre o NR^{19}, opcionalmente sustituidos de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente, con halógeno oxígeno, ciano o alquilo C_1-

C_4,

R^7 representa de forma mutuamente independiente uno o más de los grupos siguientes: flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, -OH o -SH,

o alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, tri(alquilo C_1-C_4)sililo, arilo C_6-C_{14}, -O-(alquilo C_1-C_4), -O-(arilo C_6-C_{14}), -S-(alquilo C_1-C_4), -S(O)-(alquilo C_1-C_6), o -$S(O)_2$-(alquilo C_1-C_6), opcionalmente sustituido de forma unitaria, múltiple, idéntica o diferente, con flúor, cloro, bromo, -OH, ciano, alquilo C_1-C_6 o -O-(alquilo C_1-C_4)

R^8 representa -OH, halógeno (preferentemente flúor, cloro o bromo), -NO_2, ciano, -NR^9R^{10}, -$C(O)N(R^9R^{10})$, -$C(O)R^9$, -$C(O)OR^9$, -O-$C(O)R^9$ o -$(CH_2)_nC(O)R^9$, en el que n = un número entero entre 1 y 6,

o alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, haloalquilo C_1-C_6, arilo C_6-C_{14}, heterociclilo C_2-C_9, heteroarilo C_2-C_9, -O-(alquilo C_1-C_4), -S-(alquilo C_1-C_4), -O-(cicloalquilo C_3-C_8) o -S-(cicloalquilo C_3-C_8), cada uno opcionalmente sustituido, de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente, con R^{11},

R^9 y R^{10} representan de forma mutuamente independiente alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{14}, heterociclilo C_2-C_9 o heteroarilo C_2-C_9, cada uno opcionalmente sustituido de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente, con R^{11},

o hidrógeno,

R^{11} representa -OH, flúor, cloro, bromo, ciano, -NH-$C(O)R^{20}$, -$NR^{20}R^{21}$, -$C(O)R^{20}$, -$C(O)OR^{20}$, -$C(O)NR^{20}R^{21}$ o -SO_2R^{20},

o alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_{11}, cicloalquilo C_3-C_8, -O-(alquilo C_1-C_4), -S-(alquilo C_1-C_4), -O-(cicloalquilo

C_3-C_8), -S-(cicloalquilo C_3-C_8), C_6-C_{14}, -O-(arilo C_6-C_{14}), -S-(arilo C_6-C_{14}), heterociclilo C_2-C_9 o heteroarilo C_2-C_9, opcionalmente sustituido de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente, con flúor, cloro, bromo, -OH, carbonilo, ciano, alquilo C_1-C_6 o -O-(alquilo C_1-C_4),

R^{12} representa $-C(S)R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-SO_2R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-OR^{15}$ o $-C(O)NR^{15}R^{16}$

R^{13} representa alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, heterociclilo C_2-C_9 o heteroarilo C_2-C_9, cada uno opcionalmente sustituido de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente, con flúor, cloro, bromo, -OH, ciano, alquilo C_1-C_6 , -O-C(O)-alquilo C_1-C_4, -O-P(O)(O-alquilo C_1-C_4)$_2$, -O-B(O-alquilo C_1-C_4)$_2$ o -O-(alquilo C_1-C_4), o hidrógeno,

R^{15} y R^{16} representan de forma mutuamente independiente hidrógeno o -OH, o alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{14}, heterociclilo C_2-C_9 o heteroarilo C_2-C_9, cada uno opcionalmente sustituido de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente, con R^{11}, o (cuando R^{12} representa $-C(O)NR^{15}R^{16}$) junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forma un anillo de 3 a 7 miembros, que puede contener otro heteroátomo de la serie N u O no adyacente directamente al nitrógeno,

R^{19} representa H, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, $-C(S)R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-SO_2R^{15}$ o $-C(O)OR^{15}$,

R^{20} y R^{21} representan de forma mutuamente independiente alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6 o hidrógeno, cada uno

opcionalmente sustituido de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente, con flúor, cloro, bromo, -OH o ciano,

y sales agroquímicamente activas de los mismos.

Combinaciones en las que los símbolos de la fórmula **[I-b]** tienen los significados siguientes:

a) Compuestos en los que,

R^{301} representa [1,2,4[triazolo[4,3-b]piridazin-6-ilo, 7,8-dihidro-[1,2,4[triazolo[4,3-b]piridazin 6-ilo, 6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-ilo, 6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-ilo o 6-cloropiridazin-3-ilo opcionalmente sustituidos, y

R^5, R^6 representan H, y

b) Compuestos: 4-{1-[2-(dimetilamino)etil]-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il}-N,N-dimetil-piridin-2-amina y 1-(4-{4-[1-etil-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridini-6-il}fenil)-N,N-dimetilmetanamina

están exentos de las definiciones de resto o explicaciones expuestas en general o expuestas en los intervalos preferidos anteriores.

Por último, se ha encontrado que los fenilpiri(mi)dinilazoles de acuerdo con la invención de la fórmula **[I-b]** poseen muy buenas propiedades microbicidas y se pueden usa como protección de material y para la reducción de micotoxinas en plantas y partes de plantas.

En general, los fenilpiri(mi)dinilazoles de acuerdo con la invención se definen con la fórmula **[I-b]**. Las definiciones preferidas de resto para las fórmulas indicadas en lo que antecede y más adelante se indican a continuación. Estas definiciones se aplican igualmente para los productos finales de la fórmula **[I-b]** y para todos los intermedios.

Compuestos de la fórmula **[I-b]**, en los que uno o más de los símbolos tienen uno de los significados siguientes:

X^1 representa C-H o N,

R^1 representa fenilo, naftalenilo, quinolin-5-ilo, quinolin-8-ilo, isoquinolin-5-ilo, isoquinolin-8-ilo, 1,3-benzodioxol-4-ilo o 1,3-benzodioxol-5-ilo, cada uno opcionalmente sustituido de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente, con R^7,

R^2 representa ciano, halógeno, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, alquiltio C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, halocicloalquilo C_3-C_6, heterociclilo C_2-C_9 o hidrógeno,

R^{301} representa $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$ o $-S(O)_2R^9$

o alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alenilo C_{3-6}, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, alcoxi C_1-C_6, heterociclilo C_2-C_9, oxoheterociclilo C_2-C_9, o heteroarilo, opcionalmente sustituido de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente, con R^8,,

R^{401} representa $-NR^{12}R^{13}$ o $-C(O)NR^{12}R^{13}$,

R^5 y R^6 representan, de forma mutuamente independiente, hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, -OH o -SH,

o alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, -O-(alquilo C_1-C_4), -S-(alquilo C_1-C_4) o -S(O)-(alquilo C_1-C_6), cada uno opcionalmente sustituido de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente, con R^{11},

o, además, junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo (preferentemente un anillo sencillo saturado, insaturado o parcialmente insaturado) con 3, preferentemente de 5 a 8, átomos de anillo, en el que el anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos de la serie oxígeno, azufre o NR^{19}, opcionalmente sustituidos de forma unitaria

o múltiple, idéntica o diferente, con halógeno oxígeno, ciano o alquilo C_1-C_4,

R^7 representa uno o más de los grupos siguientes: flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, metilo, etilo, isopropilo, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-C_2F_5$, $-CCl_3$, -OMe, -OEt, -O-iPr, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OC_2F_5$, -SMe o $-SCF_3$,

R^8 representa -OH, flúor, cloro, ciano, $-NR^9R^{10}$, $-C(O)N(R^9R^{10})$, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-O-C(O)R^9$, $-(CH_2)_nC(O)R^9$, en el que n = un número entero entre 1 y 6, o alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, haloalquilo C_1-C_6, arilo C_6-C_{14}, heterociclilo C_2-C_9, heteroarilo C_2-C_9, -O-(alquilo C_1-C_4), -S-(alquilo C_1-C_4), -O-(cicloalquilo C_3-C_8) o -S-(cicloalquilo C_3-C_8), cada uno opcionalmente sustituido de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente, con R^{11},

R^9 y R^{10} representan de forma mutuamente independiente alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, heterociclilo C_2-C_9 o heteroarilo C_2-C_9, cada uno opcionalmente sustituido de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente, con R^{11},

o hidrógeno,

R^{11} representa uno o más de los grupos siguientes: -OH, flúor, cloro, bromo, ciano, $-NH-C(O)R^{20}$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)NR^{20}R^{21}$ o $-SO_2R^{20}$

o alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_{11}, cicloalquilo C_3-C_8,O-(alquilo C_1-C_4), -S-(alquilo C_1-C_4), -O-(cicloalquilo C_3-C_8), -S-(cicloalquilo C_3-C_8), heterociclilo C_2-C_9 o heteroarilo C_2-C_9, cada uno opcionalmente sustituido de forma unitaria o múltiple, idéntico o diferente, con flúor, cloro, bromo, -OH, ciano, alquilo C_1-C_6 o -O-(alquilo C_1-C_4),

R^{12} representa $-C(S)R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-SO_2R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-OR^{15}$ o $-C(O)NR^{15}R^{16}$

R^{13} representa alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, heterociclilo C_2-C_9 o heteroarilo C_2-C_9, cada uno opcionalmente sustituido de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente, con flúor, cloro, bromo, -OH o ciano o hidrógeno

R^{15} y R^{16} representan de forma mutuamente independiente hidrógeno o -OH o alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{14}, heterociclilo C_2-C_9 o heteroarilo C_2-C_9, cada uno opcionalmente sustituido de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente, con R^{11},

junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forma un anillo de 3 a 7 miembros, que puede contener otro heteroátomo de la serie N u O no (directamente) adyacente al nitrógeno.

R^{19} representa H, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, $-C(S)R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-SO_2R^{15}$ o $-C(O)OR^{15}$, y

R^{20} y R^{21} representan de forma mutuamente independiente alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6, cada uno opcionalmente sustituido de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente, con flúor, cloro, bromo, -OH o ciano, o hidrógeno,

y sales agroquímicamente activas de los mismos, **son preferidos**.

Compuestos de la fórmula **[I-b]**, en los que uno o más de los símbolos tienen uno de los significados siguientes:

X^1 representa C-H o N,

R^1 representa fenilo o naftalenilo, cada uno opcionalmente sustituido de

forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente, con R^7,

R^2 representa halógeno, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6 o hidrógeno,

R^{301} alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alenilo C_{3-6}, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, alcoxi C_1-C_6, heterociclilo C_2-C_9, oxoheterociclilo C_2-C_9, o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente, con R^8,,

R^{401} representa $-NR^{12}R^{13}$,

R^5 y R^6 representan, de forma mutuamente independiente, hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, nitro,

o alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, -O-(alquilo C_1-C_4), -S-(alquilo C_1-C_4) o -S(O)-(alquilo C_1-C_6), cada uno opcionalmente sustituido de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente, con R^{11},

o junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo con de 5 a 8, átomos de anillo, en el que el anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos más de la serie oxígeno, azufre o NR^{19}, opcionalmente sustituidos de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente, con halógeno oxígeno, ciano o alquilo C_1-C_4,

R^7 representa flúor, cloro, ciano, nitro, metilo, etilo, isopropilo, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-C_2F_5$ o $-CCl_3$.

R^8 representa -OH, flúor, cloro, ciano, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-O-C(O)R^9$, $-(CH_2)_nC(O)R^9$, en el que n = un número entero entre 1 y 6, o alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, haloalquilo C_1-C_6, heterociclilo C_2-C_9, heteroarilo C_2-C_9, -O-(alquilo C_1-C_4), -S-(alquilo C_1-C_4), -O-(cicloalquilo C_3-C_8) o -S-(cicloalquilo C_3-C_8), cada uno opcionalmente

sustituido de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente, con R^{11},

R^9 y R^{10} representan de forma mutuamente independiente alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, cada uno opcionalmente sustituido de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente, con R^{11},

o hidrógeno,

R^{11} representa -OH, flúor, cloro, bromo, ciano, -NH-C(O)R^{20}, -C(O)R^{20}, -C(O)OR^{20}, -C(O)N$R^{20}R^{21}$ o -SO_2R^{20}

o alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6l, -O-(alquilo C_1-C_4), -S-(alquilo C_1-C_4), -O-(cicloalquilo C_3-C_8) o -S-(cicloalquilo C_3-C_8), sustituido opcionalmente de forma unitaria, múltiple, idéntica o diferente, con flúor, cloro, bromo, -OH, ciano, alquilo C_1-C_6 o -O-(alquilo C_1-C_4),

R^{12} representa -C(S)R^{15}, -C(O)R^{15}, -SO_2R^{15}, -C(O)OR^{15} o -C(O)N$R^{15}R^{16}$

R^{13} representa alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, heterociclilo C_2-C_9 o heteroarilo C_2-C_9, cada uno opcionalmente sustituido de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente, con flúor o cloro,

o hidrógeno,

R^{15} y R^{16} representan de forma mutuamente independiente alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{14}, heterociclilo C_2-C_9 o heteroarilo C_2-C_9, cada uno opcionalmente sustituido de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente, con R^{11},

o hidrógeno

junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forma un anillo de 3 a 7 miembros, que puede contener otro heteroátomo de la serie N u O no

(directamente) adyacente al nitrógeno.

R^{19} representa H, alquinilo C_2-C_6, $C(O)R^{15}$, SO_2R^{15} o $C(O)OR^{15}$,

R^{20} y R^{21} representan de forma mutuamente independiente alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6, cada uno opcionalmente sustituido de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente, con flúor, cloro, bromo, -OH o ciano,

o hidrógeno,

y sales agroquímicamente activas de los mismos, **son particularmente preferidos**.

Compuestos de la fórmula **[I-b]**, en los que uno o más de los símbolos tienen uno de los significados siguientes:

X^1 representa C-H o N,

R^1 representa fenilo, opcionalmente sustituido de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente, con R^7,

R^2 representa metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo o hidrógeno,

R^{301} representa alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alenilo C_3-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_8 o alcoxi C_1-C_6, cada uno opcionalmente sustituido de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente, con R^8,

R^{401} representa $-NR^{12}R^{13}$,

R^5 y R^6 representan de forma mutuamente independiente hidrógeno, flúor o ciano o junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo en el que juntos representan -(CH=CH-CH=CH)-, $-(CH=CH-N(R^{19})$, -(CH=CH-CH=N)- o $-(CH_2-C(O)-N(R^{19})$-, sustituido opcionalmente de forma unitaria, múltiple, idéntica o diferente, con R^{11},

R^7 representa flúor, cloro, ciano o metilo,

R^8 representa flúor, cloro o ciano, o representa alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_8,

alquinilo C_2-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, , arilo C_6-C_{14}, heterociclilo, heteroarilo, -O-(alquilo C_1-C_4), -S-(alquilo C_1-C_4), -O-(cicloalquilo C_3-C_8) o -S-(cicloalquilo C_3-C_8), cada uno opcionalmente sustituido, de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente, con R^{11},

R^{11} representa uno o más de los grupos siguientes: -OH, flúor, cloro, bromo, ciano, -NH-C(O)R^{20}, -C(O)R^{20}, -C(O)OR^{20}, -C(O)N$R^{20}R^{21}$ o -SO_2R^{20}

o alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, -O-(alquilo C_1-C_4), -S-(alquilo C_1-C_4), -O-(cicloalquilo C_3-C_8) o -S-(cicloalquilo C_3-C_8), cada uno sustituido opcionalmente de forma unitaria, múltiple, idéntica o diferente, con flúor, cloro, bromo, -OH, ciano, alquilo C_1-C_6 o -O-(alquilo C_1-C_4),

R^{12} representa: -C(S)R^{15}, -C(O)R^{15}, -SO_2R^{15}, -C(O)OR^{15}, -OR^{15} o -C(O)N$R^{15}R^{16}$,

R^{13} representa alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6 o hidrógeno,

R^{15} representa alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{14}, heterociclilo C_2-C_9 o heteroarilo C_2-C_9, cada uno opcionalmente sustituido de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente, con halógeno, -OH, ciano o alquilo C_1-C_4 ,

o hidrógeno,

R^{16} representa hidrógeno, metilo, etilo o propilo,

R^{19} representa H, alquinilo C_2-C_6, C(O)R^{15}, SO_2R^{15} o C(O)OR^{15},

R^{20} y R^{21} representan de forma mutuamente independiente cada metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo o ciclobutilo, opcionalmente sustituido de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente, con flúor, cloro, bromo, OH o ciano,

o hidrógeno,

y sales agroquímicamente activas de los mismos, **son bastante particularmente preferidos**.

En otra forma de realización de la presente invención, en particular los compuestos de la formula **[I-b]** en los que uno o más de los símbolos tienen uno de los siguientes significados:

X^1 representa N,

R^1 representa fenilo, 3-metilfenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-clorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 3-metil-4-fluorofenilo, 3-ciano-4-fluorofenilo o 2,4,6-trifluorofenilo

R^2 representa metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo o hidrógeno,

R^{301} representa metilo, etilo, 1-propilo, propan-2-ilo, isobutilo, butan-2-ilo, 2-metilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 2-(morfolin-4-il)etilo, 2-cianoetilo, cianometilo, 2-ciano-2-metilpropilo, 3-metilbut-2-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-3-en-2-ilo, propadienilo, prop-2-en-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, but-2-in-1-ilo, but-3-in-2-ilo, 2-metilbut-3-in-2-ilo, 2-metilbut-3-in-2-ilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, (2,2-diclorociclopropil)metilo, ciclopropilmetilo, 1-ciclopropiletilo, triclorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-tricloro-etilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, 2-fluoropropilo, 3-fluoropropilo, 2-cloropropilo, 3-cloropropilo, 1,3-difluoropropan-2-ilo, 1,1,1-trifluoropropan-2-ilo, 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-ilo, 3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropilo, 2-fluorobencilo, 3-fluorobencilo, 4-fluorobencilo, 2,3-difluorobencilo, 2-cloro-6-fluorobencilo, 1-(2-clorofenil)etilo, 1-(3-clorofenil)etilo, 1-(4-

clorofenil)etilo, 3-cianobencilo, 4-cianobencilo, 4-(difluorometoxi)bencilo, 2-cianobencilo, 2-(3-clorofenil)etilo, 2-(2-cloro-fenil)etilo, 1-naftilmetilo, (piridin-3-ilmetilo, 2-cloro-1,3-tiazol-5-il)-metilo, metoximetilo, 2-metoxietilo, 2-metoxipropilo, 2-(metilsulfanil)-etilo, 2-(trifluorometoxi)etilo, 1-metoxipropan-2-ilo, 2-[2-(2-metoxietoxi)-etoxi]etilo, 2-(2-metoxietoxi)etilo, 1,3-dimetoxipropan-2-ilo, 2-(ciclopropil-oxi)etilo, tetrahidrofuran-2-ilmetilo, (3-metiloxetan-3-il)metilo, 1H-imidazol-2-ilmetilo, tetrahidrofuran-3-ilo, 2-oxotetrahidrofuran-3-ilo, 2-terc-butoxi-2-oxoetilo, 1-metoxi-3-metil-1-oxobutan-2-ilo, 1-metoxi-1-oxopropan-2-ilo o 3-etoxi-3-oxopropilo, 1-cianopropan-2-ilo, 1-propilo, propan-2-iloxi o 2-etoxietilo,

R^{401} representa $-NHR^{12}$,

R^5 y R^6 representan de forma mutuamente independiente hidrógeno, flúor o ciano o junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo en el que juntos representan -(CH=CH-CH=CH)-, -(CH=CH-N(R^{19}), -(CH=CH-CH=N)- o -(CH_2-C(O)-N(R^{19})-, sustituido opcionalmente de forma unitaria, múltiple, idéntica o diferente, con R^{11},

R^{11} representa uno o más de los grupos siguientes: -OH, flúor, cloro, ciano, metilo, etilo o ciclopropilo,

R^{12} representa $-C(S)R^{15}$, $-SO_2R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$ o $-C(O)R^{15}$,

R^{15} representa metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, sec-butilo, isobutilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 2-metoxietilo, (2-metoxietoxi)metilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, oxetanilo, tetrahidrofuran-2-ilo, etinilo, prop-1-in-1-ilo, prop-1-en-1-ilo, aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, aminobutilo, aminoisopropilo, aminociclopropilo, aminociclobutilo, aminociclopentilo, dimetilamino, etil-(metil)amino,

pirrolidinilo, dietilamino, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, etoxicarbonilo, bencilo, fenilo, 2-tienilo o 3-tienilo, cada uno opcionalmente sustituido de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente, con halógeno, -OH, ciano o alquilo C_1-C_4,

o hidrógeno,

R^{19} representa H, acetilo, etoxicarbonilo, metoxicarbonilo, prop-2-in-1-ilo o but-2-in-1-ilo,

y sales agroquímicamente activas de los mismos, también **son preferidos**.

En otra forma de realización de la presente invención, en particular los compuestos de la formula **[I-b]** en los que uno o más de los símbolos tienen uno de los siguientes significados:

X^1 representa C-H,

R^1 representa 4-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 2,6-difluorofenilo o 3-metilfenilo

R^2 representa ciclopropilo, metilo, H o difluorometoxi, y

R^{401} representa acetilamino, n-propionilamino, isobutirilamino, (ciclopropilcarbonil)-amino, (metoxiacetil)amino, 2-metoxipropanoílo, (2-metilbutanoil)amino, but-2-enoilamino, prop-2-inoilamino, 3-(dimetilamino)prop-2-enoil]amino, 3,3,3-tri-fluoropropanoil)amino, 3,3-difluoropropanoil)amino, (ciclopropilacetil)amino, lactoilamino, (ciclobutilcarbonil)amino, (ciclopentilacetil)amino, 2-metilciclo-propil)carbonil]amino, (3-metilbutanoil)amino, (fenilacetil)amino, benzoil-amino, (3-tienilcarbonil)amino, (2-tienilcarbonil)amino (2-hidroxi-2-metil-propanoil)amino, [(2-metoxietoxi)acetil]amino o 2,3-dihidroxipropanoil)-amino,

en los que los otros sustituyentes tienen uno o más de los significados citados en lo que

46

antecede,

y sales agroquímicamente activas de los mismos, **son preferidos**.

Además, compuestos de la fórmula **[I-b]**, en los que uno o más de los símbolos tienen uno de los significados siguientes:

X^1 representa C-H,

R^1 representa 4-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 2,6-difluorofenilo o 3-metilfenilo,

R^2 representa ciclopropilo, metilo, H o difluorometoxi,

R^{301} representa metilo, etilo, 1-propilo, propan-2-ilo, isobutilo, butan-2-ilo, 2-metilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 2-(morfolin-4-il)etilo, 2-cianoetilo, cianometilo, 2-ciano-2-metilpropilo, 3-metilbut-2-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-3-en-2-ilo, propadienilo, prop-2-en-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, but-2-in-1-ilo, but-3-in-2-ilo, 2-metilbut-3-in-2-ilo, 2-metilbut-3-in-2-ilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, (2,2-diclorociclopropil)metilo, ciclopropilmetilo, 1-ciclopropiletilo, triclorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-tricloro-etilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, 2-fluoropropilo, 3-fluoropropilo, 2-cloropropilo, 3-cloropropilo, 1,3-difluoropropan-2-ilo, 1,1,1-trifluoropropan-2-ilo, 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-ilo, 3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropilo, 2-fluorobencilo, 3-fluorobencilo, 4-fluorobencilo, 2,3-difluorobencilo, 2-cloro-6-fluorobencilo, 1-(2-clorofenil)etilo, 1-(3-clorofenil)etilo, 1-(4-clorofenil)etilo, 3-cianobencilo, 4-cianobencilo, 4-(difluorometoxi)bencilo, 2-cianobencilo, 2-(3-clorofenil)etilo, 2-(2-cloro-fenil)etilo, 1-naftilmetilo, (piridin-3-ilmetilo, 2-cloro-1,3-tiazol-5-il)-metilo, metoximetilo, 2-metoxietilo, 2-metoxipropilo, 2-(metilsulfanil)-etilo, 2-(trifluorometoxi)etilo, 1-metoxipropan-2-ilo, 2-[2-(2-metoxietoxi)-etoxi]etilo, 2-(2-

metoxietoxi)etilo, 1,3-dimetoxipropan-2-ilo, 2-(ciclopropil-oxi)etilo, tetrahidrofuran-2-ilmetilo, (3-metiloxetan-3-il)metilo, 1H-imidazol-2-ilmetilo, tetrahidrofuran-3-ilo, 2-oxotetrahidrofuran-3-ilo, 2-terc-butoxi-2-oxoetilo, 1-metoxi-3-metil-1-oxobutan-2-ilo, 1-metoxi-1-oxopropan-2-ilo o 3-etoxi-3-oxopropilo, 1-cianopropan-2-ilo, propan-2-iloxi o 2-etoxietilo, 3-metoxipropilo, 2-(trifluorometoxi)etilo o 1,3-dioxolan-2-ilmetilo,

R^{401} representa $-NHR^{12}$,

en los que los otros sustituyentes tienen uno o más de los significados citados en lo que antecede,

y las sales agroquímicamente activas de los mismos, **son especialmente preferidos**.

Compuestos de la fórmula **[I-b]**, en el que

X^1 representa C-H,

en los que los otros sustituyentes tienen uno o más de los significados citados en lo que antecede,

y las sales agroquímicamente activas de los mismos, son adicionalmente especialmente preferidos.

Los compuestos de la fórmula **[I-b]**, en la que

R^1 tiene el mismo significado que la definición general de resto de R^1 o que se ha expuesto en los intervalos preferidos en los compuestos de la fórmula **[I-a]**,

en los que los otros sustituyentes tienen uno o más de los significados citados en lo que antecede, y las sales agroquímicamente activas de los mismos, son adicionalmente especialmente preferidos.

Los compuestos de la fórmula **[I-b]**, en la que

R^2 tiene el mismo significado que la definición general de resto de R^2 o que

se ha expuesto en los intervalos preferidos en los compuestos de la fórmula **[I-a]**,

en los que los otros sustituyentes tienen uno o más de los significados citados en lo que antecede, y las sales agroquímicamente activas de los mismos, son adicionalmente especialmente preferidos.

Los compuestos de la fórmula **[I-b]**, en la que

R^{301} representa metilo, etilo, 1-propilo, propan-2-ilo, isobutilo, butan-2-ilo, 2-metilpropilo, prop-2-in-1-ilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, (2,2-diclorociclopropil)-metilo, 2-cianoetilo, 2-cloroetilo, ciclopropilmetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-fluorobencilo, 2-(trifluorometoxi)etilo, 1-metoxipropan-2-ilo, 1-ciclopropiletilo, 1-cianopropan-2-ilo, propan-2-iloxi, 2-etoxietilo, 3-metoxi-propilo, 2-(trifluorometoxi)etilo o 1,3-dioxolan-2-ilmetilo,

en los que los otros sustituyentes tienen uno o más de los significados citados en lo que antecede,

y las sales agroquímicamente activas de los mismos, son adicionalmente especialmente preferidos.

Los compuestos de la fórmula **[I-b]**, en la que

R^{401} representa -NH-COR^{15},

en los que los otros sustituyentes tienen uno o más de los significados citados en lo que antecede,

y las sales agroquímicamente activas de los mismos, son adicionalmente especialmente preferidos.

Los compuestos de la fórmula **[I-b]**, en la que

R^{15} representa alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6,

en los que los otros sustituyentes tienen uno o más de los significados citados en lo que antecede, y las sales agroquímicamente activas de los mismos, son adicionalmente especialmente preferidos.

Los compuestos de la fórmula **[I-b]**, en la que

R^1 tiene el mismo significado que las definiciones generales de resto de R^1 o las que se han expuesto en los intervalos preferidos en los compuestos de la fórmula **[I-a]**,

R^2 tiene el mismo significado que las definiciones generales de resto de R^2 o las que se han expuesto en los intervalos preferidos en los compuestos de la fórmula **[I-a]**,

R^5 y R^6 tienen el mismo significado que las definiciones generales de resto de R^5 y R^6 o las que se han expuesto en los intervalos preferidos en los compuestos de la fórmula **[I-a]**,

R^7 tiene el mismo significado que las definiciones generales de resto de R^7 o las que se han expuesto en los intervalos preferidos en los compuestos de la fórmula **[I-a]**,

R^{19} tiene el mismo significado que las definiciones generales de resto de R^{19} o las que se han expuesto en los intervalos preferidos en los compuestos de la fórmula **[I-a]**,

R^{20} y R^{21} tienen el mismo significado que las definiciones generales de resto de R^{20} y R^{21} o las que se han expuesto en los intervalos preferidos en los compuestos de la fórmula **[I-a]**,

en los que los otros sustituyentes tienen uno o más de los significados citados en lo que antecede, y las sales agroquímicamente activas de los mismos, son adicionalmente especialmente preferidos.

Las definiciones de resto citadas en lo que antecede pueden combinarse mutuamente de cualquier manera. Además, pueden no aplicarse algunas definiciones individuales.

Las definiciones de restos o explicaciones expuestas en general o expuestas en los intervalos preferidos en lo que antecede pueden, no obstante, combinarse mutuamente, es decir entre los intervalos relevantes y los intervalos preferidos. Se aplican a los productos finales y a los precursores e intermedios correspondientes. Además, pueden no aplicarse algunas definiciones individuales.

Se prefieren los compuestos de la fórmula **[I-b]**, en los que todos los restos tienen los significados preferidos citados en lo que antecede.

Son particularmente preferidos los compuestos de la fórmula **[I-b]**, en los que todos los restos tienen los significados particularmente preferidos citados en lo que antecede.

Son particularmente bastante preferidos los compuestos de la fórmula **[I-b]**, en los que todos los restos tienen los significados bastante particularmente preferidos citados en lo que antecede.

Son especialmente preferidos los compuestos de la fórmula **[I-b]**, en los que todos los restos tienen los significados especialmente preferidos citados en lo que antecede.

Los compuestos de acuerdo con la invención de las fórmulas **[I-a]** y **[I-b]** pueden, en algunos casos, estar presentes en forma de mezclas de diferentes formas isoméricas posibles, en particular de estereoisómeros tales como, por ejemplo, E y Z, treo y eritro, e isómeros ópticos, pero en ocasiones también tautómeros. Se reivindican los isómeros tanto E como Z, y también el treo y el eritro, y los isómeros ópticos, todas las mezclas de estos isómeros y las posibles formas tautoméricas.

Los grupos opcionalmente sustituidos puede estar sustituidos de forma unitaria o múltiple, y en el caso de las sustituciones múltiples los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

En función de la naturaleza de los sustituyentes definidos en lo que antecede, los compuestos de la fórmula (I) exhiben propiedades ácidas o básicas y pueden formar sales con ácidos inorgánicos u orgánicos, o con bases o con iones metálicos y, en algunos casos, también sales internas o aductos. Si los compuestos de la fórmula (I) portan grupos amino, alquilamino o de otro tipo que inducen propiedades básicas, estos compuestos se pueden convertir en sales con ácidos o surgir directamente como la sal mediante la síntesis. Si los compuestos de la fórmula (I) portan hidroxi, carboxi o de otro tipo que inducen propiedades ácidas, estos compuestos se pueden convertir en sales con bases. Bases adecuadas son, por ejemplo, hidróxidos, carbonatos e hidrógenocarbonatos de los metales alcalino y alcalino-térreos, en particular los de sodio, potasio, magnesio y calcio, y también amoníaco, aminas primarias, secundarias y terciarias con grupos alquilo C_1-C_4, mono-, di- y trialcanolamina de alcanoles C_1-C_4, colina y clorocolina.

Ejemplos de ácidos inorgánicos son ácidos hidrohálicos tales como, fluoruro de hidrógeno, cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno y yoduro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido nítrico, y sales ácidas, tales como $NaHSO_4$ y $KHSO_4$. Como ácidos orgánicos, por ejemplo ácido fórmico, ácido carbónico y ácidos alcanoicos, tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido tricloroacético y ácido propiónico, y también ácido glicólico, ácido tiociánico, ácido láctico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinnámico, ácido oxálico, ácidos grasos de C_6-C_{20} saturados o simple o doblemente insaturados, ácidos alquilendicarboxílicos C_6-C_{20} saturados o simple o doblemente insaturados, monoésteres de ácido alquilsulfúrico, ácidos alquilsulfónicos (ácidos sulfónicos con restos alquilo de cadena lineal o ramificada con de 1 a 20 átomos de carbono), ácidos arilsulfónicos o ácidos arildisulfónicos (restos aromáticos tales como fenilo y naftilo que portan uno o dos grupos de ácido sulfónico),

ácidos alquilfosfónicos (ácidos fosfónicos con restos de alquilo de cadena lineal o ramificada con de 1 a 20 átomos de carbono), ácidos arilfosfónicos o ácidos arildifosfónicos (restos aromáticos, tales como fenilo y naftilo que portan uno o dos restos de ácido fosfónico), en los que los restos de alquilo o arilo pueden además portar sustituyentes, por ejemplo ácido p-toluensulfónico, ácido salicílico, ácido p-aminosalicílico, ácido 2-fenoxibenzoico, ácido 2-acetoxibenzoico etc.

Posibles iones metálicos son, en particular, los iones de los elementos del segundo grupo principal, en particular calcio y magnesio, el tercero y cuarto grupo principal, en particular aluminio, estaño y plomo, y del primero al octavo grupo de transición, en particular cromo, manganeso, hierro, cobalto, níquel, cobre, cinc y otros. Los iones metálicos de los elementos del cuarto periodo son particularmente preferidos. En el presente documento, los metales pueden estar presentes en las diversas valencias disponibles para ellos.

Las sales que se pueden obtener de este modo también exhiben propiedades fungicidas y reductoras de micotoxina.

En las definiciones de los símbolos indicados en las fórmulas anteriores se usaron términos colectivos, que, en general, de forma representativa representan los siguientes sustituyentes:

Alquilo: restos de hidrocarburo saturados, de cadena lineal o ramificado con de 1 a 8 átomos de carbono, por ejemplo (entre otros), alquilo C_1-C_6, tal como metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metil-propilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-di-metilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-

trimetilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo y 1-etil-2-metilpropilo. Preferentemente, alquilo representa restos de hidrocarburo saturados, de cadena lineal o ramificada, con 1 a 6 y, preferentemente, de 1 a 4 átomos de carbono.

Haloalquilo: grupos alquilo de cadena lineal o ramificada con de 1 a 8 (preferentemente de 1 a 6, y todavía más preferentemente de 1 a 4) átomos de carbono (como se ha citado en lo que antecede), en el que en estos grupos los átomos de hidrógeno pueden estar parcial o completamente sustituidos por

átomos de halógeno como se ha citado en lo que antecede, por ejemplo (entre otros) haloalcoxi C_1-C_3 tales como clorometilo, bromometilo, diclorometilo, triclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorofluorometilo, diclorofluorometilo, clorodifluorometilo, 1-cloroetilo, 1-bromoetilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-cloro-2-fluoroetilo, 2-cloro-2-difluoroetilo, 2,2-dicloro-2-fluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, pentafluoroetilo y 1,1,1-trifluoro-prop-2-ilo;

Cicloalquilo: grupos de hidrocarburo monocíclico, saturado con de 3 a 8 (preferentemente de 3 a 6) miembros de anillo de carbono, por ejemplo (entre otros) ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo;

Halocicloalquilo: grupos de hidrocarburo monocíclico, saturado con de 3 a 8 (preferentemente de 3 a 6) miembros de anillo de carbono (como se ha citado en lo que antecede), en el que en estos grupos los átomos de hidrógeno pueden estar parcial o completamente sustituidos por átomos de halógeno como se ha citado en lo que antecede, por ejemplo (entre otros) 2-fluorociclopropilo, 2,2-difluorociclopropilo, 3,3-difluorociclobutilo, 2-fluorociclopentilo y 3-fluorociclopentilo;

Heterociclilo: heterociclo de de tres a quince miembros, preferentemente de tres a nueve miembros saturados o parcialmente insaturados, que contienen de uno a cuatro heteroátomos del grupo de oxígeno, nitrógeno o azufre; heterociclos mono-, bi- o

tricíclicos que contienen, aparte de los miembros del anillo de carbono, de uno a tres átomos de nitrógeno y/o un átomo de oxígeno o azufre o uno o dos átomos de oxígeno y/o azufre; si el anillo contiene varios átomos de oxígeno, éstos no están situados directamente adyacentes; tal como, por ejemplo (entre otros) oxiranilo, aziridinilo, 2-tetrahidrofuranilo, 3-tetrahidrofuranilo, 2-tetrahidrotienilo, 3-tetrahidrotienilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 3-isoxazolidinilo, 4-isoxazolidinilo, 5-isoxazol-idinilo, 3-isotiazolidinilo, 4-isotiazolidinilo, 5-isotiazolidinilo, 3-pirazolidinilo, 4-pirazolidinilo, 5-pirazolidinilo, 2-oxazolidinilo, 4-oxazolidinilo, 5-oxazolidinilo, 2-tiazolidinilo, 4-tiazolidinilo, 5-tiazolidinilo, 2-imidazolidinilo, 4-imidazolidinilo, 1,2,4-oxadiazolidin-3-ilo, 1,2,4-oxadiazolidin-5-ilo, 1,2,4-tiadiazolidin-3-ilo, 1,2,4-tiadiazolidin-5-ilo, 1,2,4-triazolidin-3-ilo, 1,3,4-oxadiazolidin-2-ilo, 1,3,4-tiadiazolidin-2-ilo, 1,3,4-triazolidin-2-ilo, 2,3-dihidrofur-2-ilo, 2,3-dihidrofur-3-ilo, 2,4-dihidrofur-2-ilo, 2,4-dihidrofur-3-ilo, 2,3-dihidrotien-2-ilo, 2,3-dihidrotien-3-ilo, 2,4-dihidrotien-2-ilo, 2,4-dihidrotien-3-ilo, 2-pirrolin-2-ilo, 2-pirrolin-3-ilo, 3-pirrolin-2-ilo, 3-pirrolin-3-ilo, 2-isoxazolin-3-ilo, 3-isoxazolin-3-ilo, 4-isoxazolin-3-ilo, 2-isoxazolin-4-ilo, 3-isoxazolin-4-ilo, 4-isoxazolin-4-ilo, 2-isoxazolin-5-ilo, 3-isoxazolin-5-ilo, 4-isoxazolin-5-ilo, 2-isotiazolin-3-ilo, 3-isotiazolin-3-ilo, 4-isotiazolin-3-ilo, 2-isotiazolin-4-ilo, 3-isotiazolin-4-ilo, 4-isotiazolin-4-ilo, 2-isotiazolin-5-ilo, 3-isotiazolin-5-ilo, 4-isotiazolin-5-ilo, 2,3-dihidropirazol-1-ilo, 2,3-dihidropirazol-2-ilo, 2,3-di-hidropirazol-3-ilo, 2,3-dihidropirazol-4-ilo, 2,3-dihidropirazol-5-ilo, 3,4-dihidropirazol-1-ilo, 3,4-dihidropirazol-3-ilo, 3,4-dihidropirazol-4-ilo, 3,4-dihidropirazol-5-ilo, 4,5-dihidroopirazol-1-ilo, 4,5-dihidropirazol-3-ilo, 4,5-dihidropirazol-4-ilo, 4,5-dihidropirazol-5-ilo, 2,3-dihidrooxazol-2-ilo, 2,3-dihidrooxazol-3-ilo, 2,3-dihidrooxazol-4-ilo, 2,3-dihidrooxazol-5-ilo, 3,4-dihidrooxazol-2-ilo, 3,4-dihidrooxazol-3-ilo, 3,4-dihidrooxazol-4-ilo, 3,4-dihidrooxazol-5-ilo, 3,4-dihidrooxazol-2-ilo, 3,4-dihidrooxazol-3-ilo, 3,4-dihidrooxazol-4-ilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo, 1,3-dioxan-5-ilo, 2-tetrahidropiranilo, 4-tetrahidropiranilo, 2-

tetrahidrotienilo, 3-hexahidropirid-azinilo, 4-hexahidropiridazinilo, 2-hexahidropirimidinilo, 4-hexahidropirimidinilo, 5-hexahidro-pirimidinilo, 2-piperazinilo, 1,3,5-hexahidro-triazin-2-ilo y 1,2,4-hexahidrotriazin-3-ilo;

Oxoheterociclilo: Heterociclo de tres a quince miembros, preferentemente de tres a nueve miembros, saturado o parcialmente insaturado (como se ha citado en lo que antecede), en el que en estos grupos los átomos de hidrógeno de uno o más grupos CH_2 pueden estar sustituidos por uno o más grupos carbonilo, por ejemplo (entre otros) 2-oxooxetan-3-ilo, 5-oxotetrahidrofuran-3-ilo, 2-oxotetrahidrofuran-3-ilo, 2,5-dioxotetrahidrofuran-3-ilo, 5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-ilo, 2-oxo-2,5-dihidrofuran-3-ilo, 5-oxopirrolidin-3-ilo, 2-oxopirrolidin-3-ilo, 5-oxo-pirrolidin-2-ilo), 3-oxopirrolidin-2-ilo y 4-oxo-3,4-dihidro-2H-piran-5-ilo;

Alquenilo: Restos de hidrocarburo insaturado, de cadena lineal o ramificada con de 2 a 8 (preferentemente de 2 a 6) átomos de carbono y un doble enlace en cualquier posición, por ejemplo (entre otros) alquenilo C2-C6 tales como etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metiletenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-metil-1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-metil-1-butenilo, 2-metil-1-butenilo, 3-metil-1-butenilo, 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-1-propenilo, 1,2-dimetil-2-propenilo, 1-etil-1-propenilo, 1-etil-2-propenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 1-metil-1-pentenilo, 2-metil-1-pentenilo, 3-metil-1-pentenilo, 4-metil-1-pentenilo, 1-metil-2-pentenilo, 2-metil-2-pentenilo, 3-metil-2-pentenilo, 4-metil-2-pentenilo, 1-metil-3-pentenilo, 2-metil-3-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-1-butenilo, 1,2-dimetil-2-butenilo, 1,2-dimetil-

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

Alquinilo: grupos de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada con de 2 a 8 (preferentemente de 2 a 6) átomos de carbono y un triple enlace en cualquier posición, por ejemplo (entre otros) alquinilo C_2-C_6, tales como etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-metil-2-propinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-metil-2-butinilo, 1-metil-3-butinilo, 2-metil-3-butinilo, 3-metil-1-butinilo, 1,1-dimetil-2-propinilo, 1-etil-2-propinilo, 1-hexinilo, 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-1-pentinilo, 3-metil-4-pentinilo, 4-metil-1-pentinilo, 4-metil-2-pentinilo, 1,1-dimetil-2-butinilo, 1,1-dimetil-3-butinilo, 1,2-dimetil-3-butinilo, 2,2-dimetil-3-butinilo, 3,3-dimetil-1-butinilo, 1-etil-2-butinilo, 1-etil-3-butinilo, 2-etil-3-butinilo y 1-etil-1-metil-2-propinilo;

Arilo: Sistema de anillo carbocíclico de 6 a 14 miembros, completamente insaturado, por ejemplo (entre otros), fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 2-antrilo y 1-antrilo;

Heteroarilo: Sistema de anillo monocíclico de 5 ó 6 miembros completamente insaturado, que contiene de uno a cuatro heteroátomos del grupo oxígeno, nitrógeno o azufre, si el anillo contiene varios átomos de oxígeno, estos no están situados directamente adyacentes.

Alcoxi: Un resto alcoxi de cadena lineal o ramificada, preferentemente un resto de alcoxi C_1-C_6, y, particularmente preferentemente, un resto de alcoxi C_1-C_3, tal como, por ejemplo (entre otros) metoxi, etoxi, n-propoxi, 1-metiletoxi, n-butoxi, 1-metilpropoxi, 2-

metilpropoxi o 1,1-dimetiletoxi, en particular metoxi o etoxi;

Alquiltio: representa alquiltio de cadena lineal o ramificada, por ejemplo (entre otros) metiltio, etiltio, n- e i-propiltio, n-, i-, sec- y terc-butiltio, n-pentiltio e isómeros de los mismos, tales como 1-, 2- y 3-metil-butiltio. Los grupos alquiltio pueden estar sustituidos con de 1 a 3 átomos de halógeno (preferentemente cloro y/o flúor), por ejemplo (entre otros) di- y trifluorometiltio y difluorocloprometiltio.

Haloalcoxi: Representa un resto alcoxi de cadena lineal o ramificada en el que uno o más átomos de hidrógeno se han sustituido por flúor, cloro o bromo, por ejemplo (entre otros) $-OCF_3$ o $-OCHF_2$. Se prefiere una sustitución de uno a triple con flúor o cloro.

Aciloxi: representa un resto aciloxi de cadena lineal, ramificada, cíclico, saturado o insaturado, unido a través de un átomo de oxígeno, por ejemplo (entre otros) acetiloxi, propioniloxi e isobutiriloxi.

Heteroalquilo: restos de hidrocarburo saturado o insaturado, de cadena lineal o ramificada, con de 2 a 10 (preferentemente de 2 a 8) átomos de carbono y al menos un heteroátomo, en el que dos heteroátomos no deben estar directamente adyacentes.

No están incluidas las combinaciones que contradigan las leyes de la naturaleza y que, por tanto, los expertos en la técnica habrían excluido sobre la base de sus conocimientos expertos. Por ejemplo, las estructuras de anillo con tres o más átomos de O adyacentes quedan excluidas.

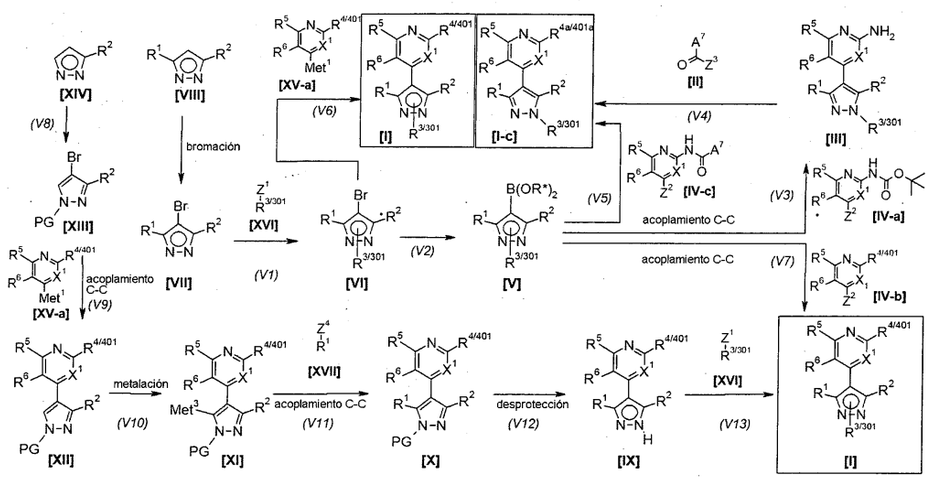
Explicación de los procedimientos y productos intermedios

Los fenilpiri(mi)dinilazoles de acuerdo con la invención de las fórmulas **[I-a]** y **[I-b]** se pueden producir de formas diferentes. Para los fines de la descripción del procedimiento, los compuestos de las fórmulas **[I-a]** y **[I-b]** se toman juntos bajo la formula **[I]**, dado que el procedimiento de acuerdo con la invención se puede aplicar a ambas formulas. A continuación, en primer lugar se muestran de forma esquemática los

posibles procedimientos. A menos que se indique lo contrario, los restos indicados tienen los significados indicados en lo que antecede.

Los fenilpiri(mi)dinilazoles de acuerdo con la invención de la fórmula **[I]** se pueden producir mediante el procedimiento A de acuerdo con el siguiente esquema.

Esquema 1


[XIV]
[VIII]
[XV-a]
[I]
[I-c]
[II]
[III]
(V8)
bromación
(V6)
(V4)
[XIII]
[XVI]
[VII]
[VI]
[V]
(V1)
(V2)
(V5)
acoplamiento C-C
(V3)
[IV-c]
[IV-a]
acoplamiento C-C
(V7)
[IV-b]
[XII]
metalación
(V10)
[XI]
[XVII]
acoplamiento C-C
(V11)
[X]
desprotección
(V12)
[IX]
(V13)

Met^1= p. ej., -$Sn(Bu)_3$, -$B(OR^*)_2$

Met^3= p.ej., -$Sn(Bu)_3$, 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo

$B(OR^*)_2$= p.ej., -$B(OiPr)_2$, -$B(OH)_2$

Z^1= p.ej., Cl, Br, I, -OTos, -OMs, -OH

Z^2= p.ej., Cl, Br

Z^3= p.ej., Cl, -OH

Z^4= p.ej., I, Cl, Br, -OMs, -OTos

$A^7 = R^{15}$, $-OR^{15}$

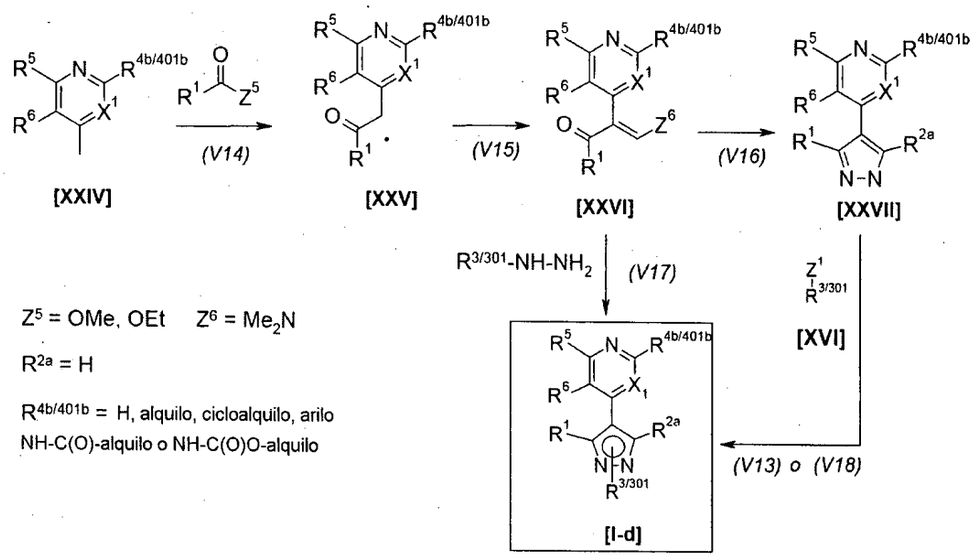
$R^{4a/401a}$ = p.ej., -NH-C(S)R^{15}, -NH-C(O)R^{15}, -NH C(O)OR^{15}, -NH-C(O)$NR^{15}R^{16}$,

$R^{4b/401b}$ = p.ej., hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, -NH-C(O)-alquilo o-NH-C(O)O-alquilo

PG = p.ej., tetrahidro-2H-piran-2-ilo, 2-(trimetilsilil)etoxi]metilo

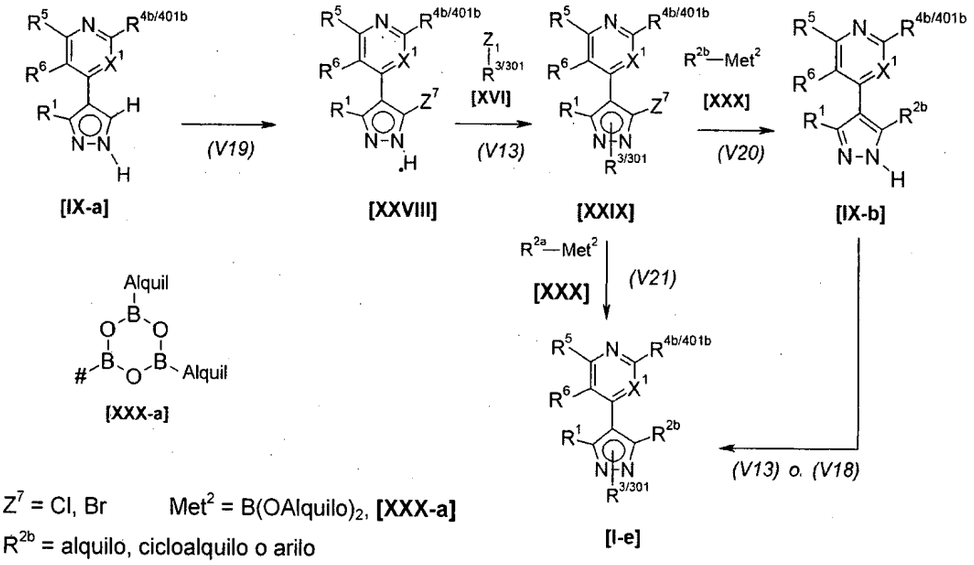
Además, los fenilpiri(mi)dinilazoles de acuerdo con la invención de la fórmula **[I-d]** también se pueden producir mediante el procedimiento B (Esquema 2)

Esquema 2



Como alternativa, los arilpirazoles de acuerdo con la invención de la fórmula **[I-e]** y los productos intermedios de la fórmula **[IX-b]** también se pueden producir mediante el procedimiento C (Esquema 3).

Esquema 3



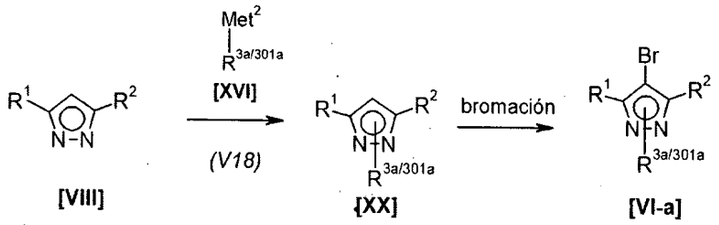
Z^7 = Cl, Br Met^2 = $B(OAlquilo)_2$, **[XXX-a]**

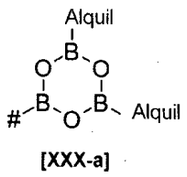
R^{2b} = alquilo, cicloalquilo o arilo

$R^{4b/401b}$ = H, alquilo, cicloalquilo, arilo, NH-C(O)-alquilo o NH-(CO)O-alquilo

Como alternativa, los productos intermedios de la fórmula **[VI-a]** también se pueden producir mediante el procedimiento D (Esquema 4).

Esquema 4



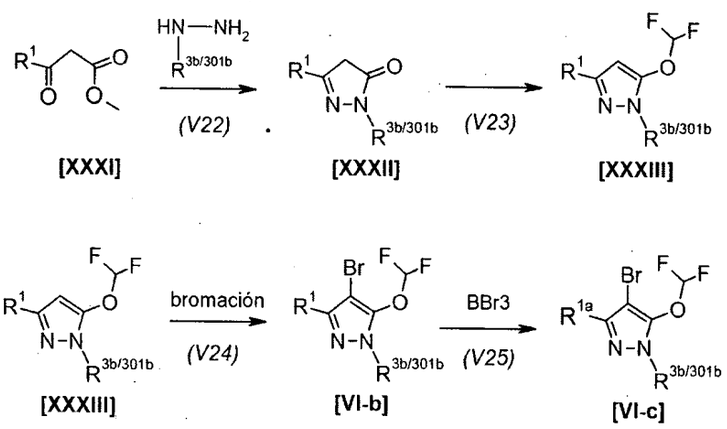


Met^2 = $B(OAlquilo)_2$, [XXX-a]

$R^{3a/301a}$ = ciclopropilo

Como alternativa, los productos intermedios de la fórmula **[VI-b]** y los productos intermedios de la fórmula **[VI-c]** también se pueden producir mediante el procedimiento E (Esquema 5).

Esquema 5



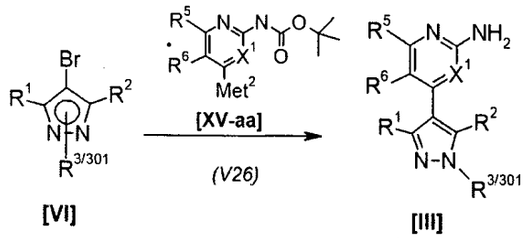
$R^{3b/301b}$ = alquilo, cicloalquilo

[VI-b] R1 = (4-fluorofenilo, 4-fluoro-2-metoxifenilo)

[VI-c] R1 = (4-fluoro-2-hidroxifenilo)

Como alternativa, los productos intermedios de la fórmula **[III]** también se pueden producir mediante el procedimiento F (Esquema 6).

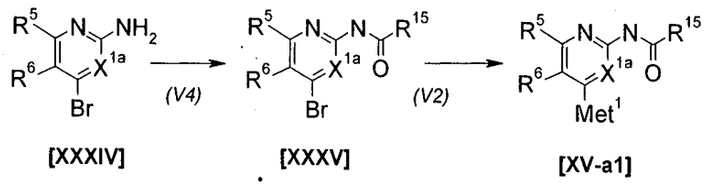
Esquema 6



$Met^2 = B(OAlquilo)_2$

Los productos intermedios del tipo **[XV-a]** se pueden producir mediante el procedimiento G (Esquema 7).

Esquema 7

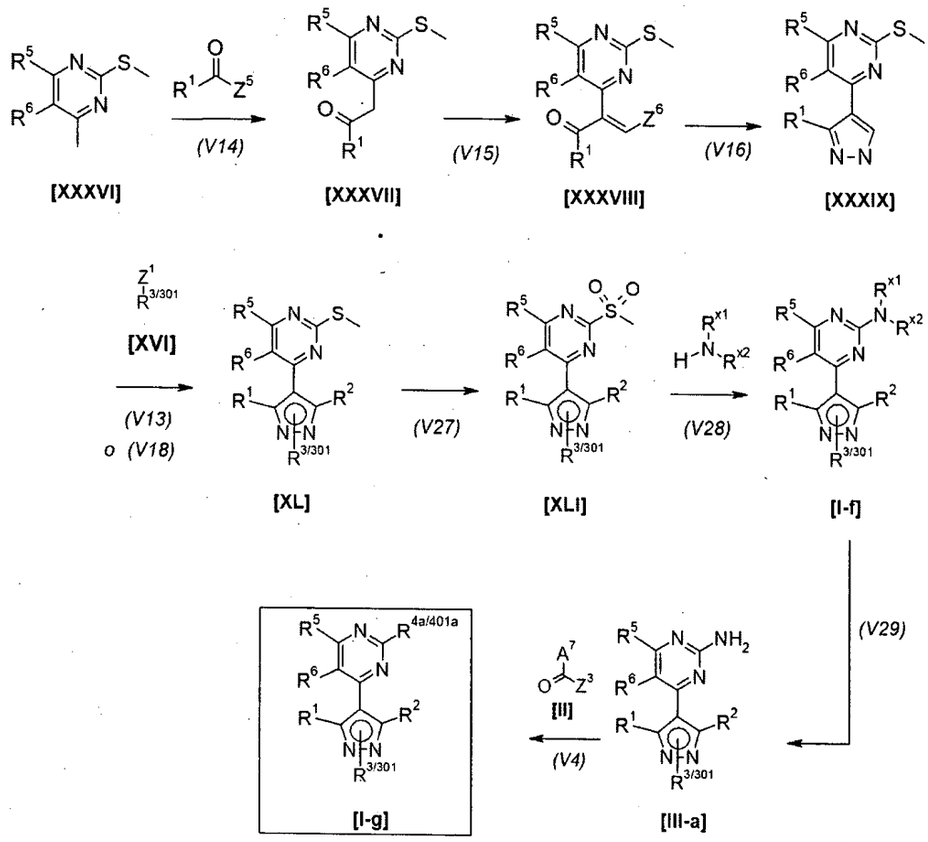


Met^1 = #-B(O)(O)

X^{1a} = CH

Además, los fenilpiri(mi)dinilazoles de acuerdo con la invención de la fórmula **[I-f]** y **[I-g]** también se pueden producir mediante el procedimiento H (Esquema 8)

Esquema 8



Z^1= p.ej., Cl, Br, I, -OTos, -Oms, -OH

Z^3= p.ej., Cl

Z^5 = -OMe, -OEt

Z^6 = Me_2N

$R^{4a/401a}$ = p.ej., -NH-C(S)R^{15}, -NH-C(O)R^{15}, -NH C(O)OR^{15}, -NH-C(O)N$R^{15}R^{16}$,

R^{x1} = p.ej., hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, bencilo

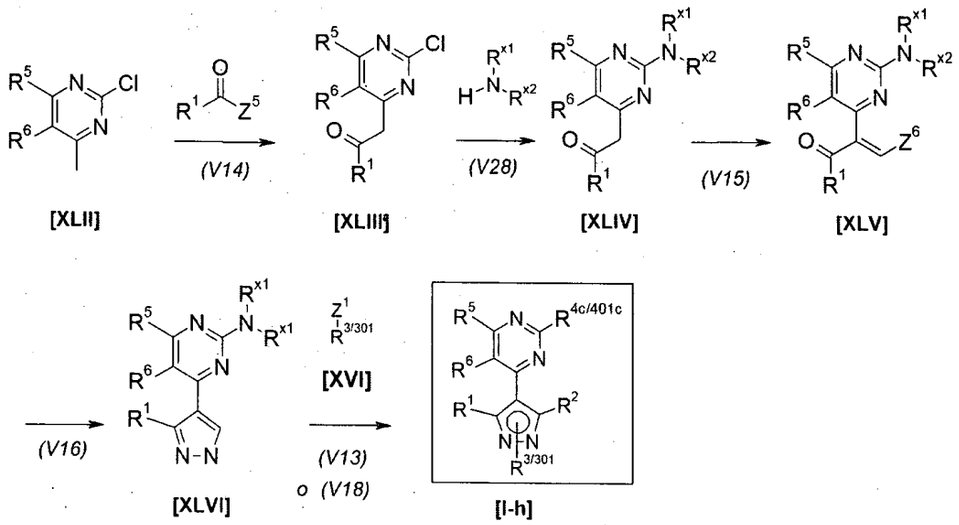
R^{x2} = p.ej., alquilo, cicloalquilo, bencilo

A^7 = R^{15}, -OR^{15}

Además, los fenilpiri(mi)dinilazoles de acuerdo con la invención de la fórmula **[I-h]** se

pueden producir mediante el procedimiento I (Esquema 9)

Esquema 9



Z^1= p.ej., Cl, Br, I, -OTos, -Oms, -OH

Z^5 = -OMe, -OEt

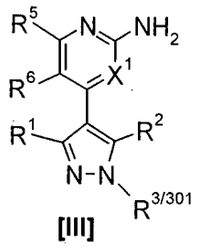
Z^6 = Me_2N

$R^{4c/401c}$ = p.ej., $-NR^{12a}R^{13a}$, $-NHR^{13a}$, $-NHR^{14a}$

R^{x1} = p.ej., hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, bencilo, heterociclilo

R^{x2} = p.ej., alquilo, cicloalquilo, bencilo, heterociclilo

Los compuestos de la fórmula **[III]**



[III]

en los que los símbolos R^1 , R^2 , $R^{3/301}$, R^5 , R^6 y X^1 tienen los significados generales citados en lo que antecede de preferidos, particularmente preferidos, bastante

particularmente preferidos, más preferidos o especialmente preferidos, y las sales de los mismos, son nuevos.

Por ejemplo, los compuestos del tipo **[III]** enumerados en la tabla siguiente son nuevos:

Nº	Nombre	R^1	R^2	$R^{3/301}$	LogP (pH 2,3)[1]	Pico[2] $[M+H]^+$
[III-1]	4-[3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-amina	4-fluorofenilo	H	isopropilo	1,22	297,13
[III-2]	4-[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-amina	4-fluorofenilo	H	2-metoxietilo	0,98	313,15
[III-3]	4-[1-etil-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-amina	4-fluorofenilo	H	etilo	0,97	283,20
[III-4]	4-[1-(2,2-difluoroetil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-amina	4-fluorofenilo	H	2,2-difluoroetilo	1,03	319,48
[III-5]	4-[3-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-amina	4-fluorofenilo	H	metilo	0,71	269,2

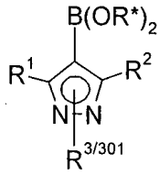
en los que

X^1 representa = C-H y

R^5 , R^6 representan H.

Se exceptúan los compuestos 4-[3-(4-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-amina, 4-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-amina, 4-[3-(4-metoxifenil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-amina, 4-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina, 4-(5-metil-3-fenil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina y [4-(2-aminopirimidin-4-il)-3-(3-cloro-5-hidroxifenil)-1H-pirazol-1-il]acetonitrilo.

Los compuestos de la fórmula **[V]**



[V]

$B(OR^*)_2$= e.g. $B(OiPr)_2$, $B(OH)_2$

en los que los símbolos R^2, $R^{3/301}$ tienen los significados generales citados anteriormente preferidos, particularmente preferidos, bastante particularmente preferidos o especialmente preferidos, y

R^1 tiene los significados citados anteriormente preferidos, particularmente preferidos, bastante particularmente preferidos, más preferidos o especialmente preferidos, y las sales de los mismos, también son nuevos.

Por ejemplo, los compuestos del tipo **[V]** enumerados en la tabla siguiente son nuevos:

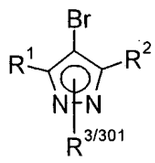
Nº	**Nombre**	**R^1**	**R^2**	**$R^{3/301}$**	**LogP (pH 2,3)[1]**	**Pico[2] $[M+H]^+$**
[V-1]	3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol	4-fluorofenilo	H	isopropilo	4,46	331,2
[V-2]	3-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol	4-fluorofenilo	H	2-metoxietilo	3,58	347,2
[V-3]	3-(4-fluorofenil)-1-isobutil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol	4-fluorofenilo	H	isobutilo	4,89	345,2

Nº	Nombre	R^1	R^2	$R^{3/301}$	LogP (pH 2,3)[1]	Pico[2] $[M+H]^+$
[V-4]	1-(2,2-dicloroetil)-3-(4fluorofenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol	4-fluorofenilo	H	2,2-difluoroetilo	3,84	353,2
[V-5]	3-(4-fluorofenil)-1-isopropoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol	4-fluorofenilo	H	isopropoxi	4,81	347,2
[V-6]	1-(ciclopentiloxi)-3-(4-fluorofenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol	4-fluorofenilo	H	ciclopentiloxi	5,51	373,2
[V-7]	1-ciclopropil-3-(4-fluorofenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol	4-fluorofenilo	H	ciclopropilo	3,47	329,2
[V-8]	1-(ciclopropilmetil)-3-(4-fluorofenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol	4-fluorofenilo	H	ciclopropilmetilo	4,42	343,2
[V-9]	3-(4-fluorofenil)-1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol	4-fluorofenilo	H	metilo	3,47	303,2
[V-10]	1-(2-cloroetil)-3-(4fluorofenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol	4-fluorofenilo	H	2-cloroetilo	4,06	351,1

Se exceptúa el compuesto 1-metil-3-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-

1H-pirazol.

Los compuestos de la fórmula **[VI]**



[VI]

en los que R^1 tiene los significados citados en lo que antecede de particularmente preferidos, bastante particularmente preferidos, más preferidos o especialmente preferidos, y

R^2 y $R^{3/301}$ tienen los significados citados en lo que antecede de particularmente preferidos, bastante particularmente preferidos, más preferidos o especialmente preferidos,

o sales de los mismos, son nuevos.

Por ejemplo, los compuestos del tipo **[VI]** enumerados en la tabla siguiente son nuevos:

Nº	**Nombre**	**R^1**	**R^2**	**$R^{3/301}$**	**LogP (pH 2,3)[1]**	**Pico[2] [M+H]$^+$**
[VI-2]	4-bromo-1-etil-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol	4-fluoro-fenilo	H	C2H5	3,32	269,0
[VI-4]	4-bromo-1-etil-3-(4-fluorofenil)-1-isobutil-1H-pirazol	4-fluoro-fenilo	H	isobutilo	4,34	297,0
[VI-6]	4-bromo-3-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol	4-fluoro-fenilo	H	2-metoxietilo	3,08	299,0
[VI-9]	4-bromo-3-(4-	4-fluoro-fenilo	H	1-(2-	4,77	363,0

Nº	Nombre	R^1	R^2	$R^{3/301}$	LogP (pH 2,3)[1]	Pico[2] $[M+H]^+$
	fluorofenil)-1-[1-(2-fluorofenil)etil]-1H-pirazol			fluorofenil)etilo		
[VI-10]	4-bromo-1-[2,2-dicloro-ciclopropil]metil-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol	4-fluoro-fenilo	H	(2,2-diclorociclopropil)-metilo	4,43	364,9
[VI-11]	5-(4-bromo-1-isobutil-1H-pirazol-3-il)-2-fluorobenzonitrilo	3-ciano-4-fluorofenilo	H	isobutilo	4,15	324,1
[VI-12]	3-{[4-bromo-3-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazol-1-il]metil}benzonitrilo	4-fluoro-fenilo	H	3-cianobencilo	3,93	358,0
[VI-13]	4-bromo-1-(2-fluorobencil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol	4-fluoro-fenilo	H	2-fluorobencilo	4,39	349,0
[VI-14]	4-bromo-1-etil-3-(4-fluorofenil)-1-propil-1H-pirazol	4-fluoro-fenilo	H	1-propilo	3,89	283,0
[VI-15]	4-bromo-3-(4-fluorofenil)-1-[2-(metilsulfanil)etil]-1H-	4-fluoro-fenilo	H	2-(metilsulfanil)etilo	3,63	315,0

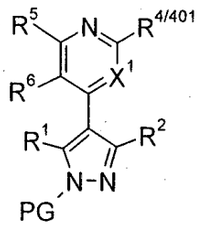
Nº	Nombre	R^1	R^2	$R^{3/301}$	LogP (pH 2,3)[1]	Pico[2] $[M+H]^+$
	pirazol					
[VI-16]	metil-2-[4-bromo-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]-3-metil-butanoato	4-fluoro-fenilo	H	1-metoxi-3-metil-1-oxobutan-2-ilo	4,27	357,1
[VI-17]	4-bromo-1-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol	4-fluoro-fenilo	H	1,3-dioxolan-2-ilmetilo	3,01	329,0
[VI-18]	4-bromo-1-(ciclopropil-metil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol	4-fluoro-fenilo	H	ciclopropilmetilo	3,90	297,0
[VI-19]	4-bromo-1-sec-butil-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol	4-fluoro-fenilo	H	sec-butilo	4,39	299,0
[VI-20]	4-bromo-1-(2-etoxietil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol	4-fluoro-fenilo	H	2-etoxietilo	3,51	313,0
[VI-21]	3-[4-bromo-3-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo	4-fluoro-fenilo	H	1-cianopropan-2-ilo	3,08	310,1
[VI-22]	4-bromo-1-(1-ciclopropil-etil)-3-(4-	4-fluoro-fenilo	H	1-ciclopropiletilo	4,43	309,0

Nº	Nombre	R^1	R^2	$R^{3/301}$	LogP (pH 2,3)[1]	Pico[2] [M+H]+
	fluorofenil)-1H-pirazol					
[VI-23]	3-[4-bromo-3-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	4-fluoro-fenilo	H	2-cianoetilo	2,69	296,0
[VI-24]	4-bromo-3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol	4-fluoro-fenilo	CF_3	isopropilo	5,51	353,1
[VI-25]	4-bromo-1-etil-3-(4-fluorofenil)-1-isopropoxi-1H-pirazol	4-fluoro-fenilo	H	isopropoxi	4,11	301,1
[VI-26]	4-bromo-1-ciclopropil-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol	4-fluoro-fenilo	H	ciclopropilo	3,59	281,0
[VI-27]	Terc-butil-4-[4-bromo-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]-piperidin-1-carboxilato	4-fluoro-fenilo	H	1-(terc-butoxicarbonil)-piperidin-4-ilo	4,77	368 [M+-C4H9]+
[VI-b-1]	4-bromo-5-(difluorometoxi)-3-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol	4-fluoro-fenilo	CHF_2	metilo	3,52	321,1

Nº	Nombre	R^1	R^2	$R^{3/301}$	LogP (pH 2,3)[1]	Pico[2] [M+H]$^+$
[VI-b-2]	4-bromo-5-(difluorometoxi)-3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-pirazol	4-fluoro-fenilo	CHF_2	isopropilo	4,61	351,0
[VI-b-3]	4-bromo-5-(difluorometoxi)-3-(4-fluorofenil)-1-isobutil-1H-pirazol	4-fluoro-fenilo	CHF_2	isobutilo	4,91	365,0
[VI-c-1]	2-[4-bromo-5-(difluoro-metoxi)-1-metil-1H-pirazol-3-il]-5-fluorofenol	4-fluoro-fenilo	CHF_2	metilo	3,48	336,9

Los compuestos en los que $R^{3/301}$ = H, CH_3 o $C(CH_3)_3$ se exceptúan.

Los compuestos de la fórmula **[X]**



[X]

en los que R^2, $R^{4/401}$, R^5 , R^6 y X^1 tienen los significados generales citados en lo que antecede de preferidos, particularmente preferidos, bastante particularmente preferidos, más preferidos o especialmente preferidos, son nuevos.

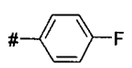
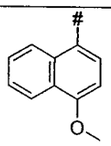
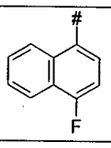
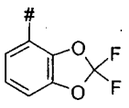
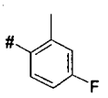
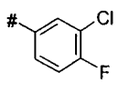
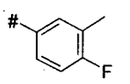
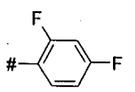
Por ejemplo, los compuestos:

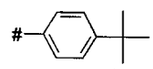
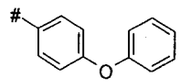
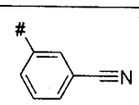
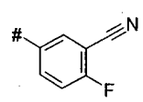
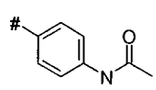
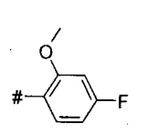
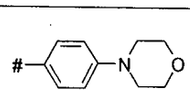
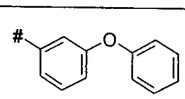
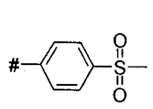
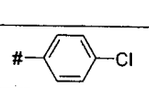
en los que

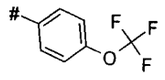
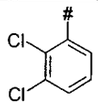
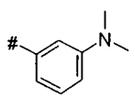
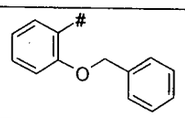
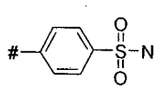
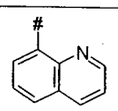
R^2, $R^{4/401}$, R^5, R^6 representan H,

X^1 representa = C-H y

PG representa tetrahidro-2H-piran-2-ilo ,son nuevos

Nº	Nombre	R^1	LogP (pH 2,3)[1]	Pico[2] $[M+H]^+$
[X-1]	4-[5-(4-fluorofenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridina		1,23	324,18
[X-2]	4-[5-(4-metoxi-1-naftilo)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridina		1,61	386,04
[X-3]	4-[5-(4-fluoro-1-naftilo)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridina		1,72	374,01
[X-4]	4-[5-(2,2-difluoro-1,3-benzodiosol-4-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridina		1,64	386,10
[X-5]	4-[5-(4-fluoro-2-metilfenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]pirid		1,40	338,05
[X-6]	4-[5-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridina		1,57	357,95
[X-7]	4-[5-(4-fluoro-3-metilfenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]pirid		1,47	338,05
[X-8]	4-[5-(2,4-difluorofenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridina		1,35	342,04

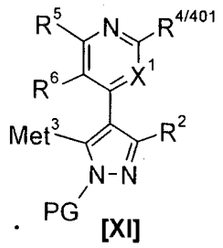
Nº	Nombre	R^1	LogP (pH 2,3)[1]	Pico[2] [M+H]+
[X-9]	4-[5-(4-terc-butilfenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridina		2,02	362,17
[X-10]	4-[5-(4-fenoxifenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridina		1,88	398,13
[X-11]	3-[4-(piridin-4-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]benzonitrilo		1,23	331,06
[X-12]	2-fluoro-5-[4-(piridin-4-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]benzonitrilo		1,45	349,01
[X-13]	N-{4-[4-(piridin-4-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]fenil}acetamida		0,97	363,11
[X-14]	4-[5-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridina		1,26	354,05
[X-15]	4-{4-[4-(piridin-4-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]fenil}morfolina		1,26	391,14
[X-16]	4-[5-(3-fenoxifenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridina		1,88	398,13
[X-17]	4-[{5-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il}piridina		0,96	384,02
[X-18]	4-[5-(4-clorofenil)-1-(tetrahidro-2H-		1,52	340,15

Nº	Nombre	R^1	LogP (pH 2,3)[1]	Pico[2] [M+H]+
	piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridina			
[X-19]	4-{1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il}piridina		1,78	390,07
[X-20]	4-[5-(2,3-clorofenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridina		1,66	374,07
[X-21]	N,N-dimetil-3-[4-(piridin-4-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]anilina		1,33	349,20
[X-22]	4-[{5-[2-(benciloxi)fenil]-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il}piridina		1,64	412,17
[X-23]	4-[4-(piridin-4-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]bencenosulfonamida		0,92	385,03
[X-24]	8-[4-(piridin-4-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]quinolina		1,09	357,13

[1] En la determinación de los valores logP, se usaron los procedimientos que se describen a continuación.

[2] La masa indicada es el pico del patrón de isótopos de ion $[M+H]^+$ con la intensidad más elevada; si se detectó el ion $[M+H]^-$, el valor de la masa está marcado con un 2.

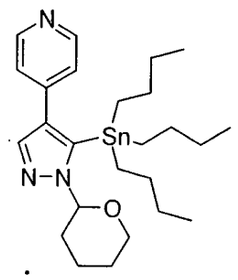
Los compuestos de la fórmula **[XI]**



[XI]

en los que los símbolos R^2, $R^{4/401}$, R^5, R^6 y X^1 tienen los significados generales citados en lo que antecede de preferidos, particularmente preferidos, bastante particularmente preferidos, más preferidos o especialmente preferidos, PG representa un grupo protector, tal como, por ejemplo, tetrahidro-2H-piran-2-ilo o 2-(trimetilsilil)etoxi]metilo, Met^3 representa un átomo metálico sustituido, tal como por ejemplo tributilestannilo o 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo, y sus sales, son nuevos

por ejemplo **[XI-1]**:



[XI-I]

El compuesto 1-({4-[1-(2,2-difluoroetil)-3-(trimetilestannilo)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}-amino)propan-2-ol se exceptúa.

La producción de los compuestos con la fórmula general **[I]** mediante el procedimiento A se puede efectuar del siguiente modo:

Un compuesto con la fórmula general **[XIV]** se broma y, después, se le proporciona un grupo protector con el fin de obtener un compuesto con la formula **[XIII]**. Se puede hacer reaccionar este compuesto con un sustrato de la fórmula **[XV-a]** en una reacción de acoplamiento C-C, de modo que se forma un compuesto con la formula **[XII]**. Este

compuesto se puede convertir en un compuesto de la fórmula **[XI]** mediante la reacción con una base fuerte y la posterior reacción con un compuesto de boro o de estaño. Este compuesto se convierte en compuestos de la fórmula **[X]** en una reacción de acoplamiento C-C con sustratos de la fórmula general **[XVII]**. A continuación, este compuesto se desprotege, de modo que se obtiene un compuesto de la fórmula general **[IX]**. El pirazol de la fórmula **[IX]** obtenido ahora se hace reaccionar con sustratos del tipo **[XVI]**, de modo que se obtienen los arilpirazoles de acuerdo con la invención de la formula **[I]** (Esquema 1).

Como alternativa se puede seleccionar otra vía de procedimiento. Se broma un compuesto con la fórmula general **[VIII]** y se obtiene un compuesto de la formula **[VII]**. Este se convierte en un compuesto del tipo **[VI]** mediante reacción con sustratos del tipo **[XVI]**, de modo que se pueden formar mezclas de regioisómeros de pirazol. Éstos se pueden separar en los regioisómeros individuales mediante procedimientos habituales, por ejemplo procedimientos cromatográficos. Los compuestos de la fórmula general **[VI]** se pueden hacer reaccionar con sustratos de la formula **[XV-a]** en una reacción de acoplamiento C-C, de modo que se obtienen compuestos de la formula **[I]** (Esquema 1).

Como alternativa, los compuestos de pirazol de la fórmula general **[VI]** se pueden convertir en compuestos del tipo **[V]** mediante la reacción con un éster de ácido borónico. Éstos se pueden convertir en compuestos de la fórmula **[I-c]** mediante la reacción con un sustrato de la formula **[IV-c]** en una reacción de acoplamiento C-C (Esquema 1).

Como alternativa, los compuestos del tipo **[V]** se pueden convertir en compuestos de la fórmula **[III]** mediante la reacción con un sustrato de la formula **[IV-a]** en una reacción de acoplamiento C-C. Asimismo, estos compuestos se convierten en los compuestos del tipo **[I-c]** mediante reacción con sustratos de la formula **[II]**.

Además, los compuestos del tipo **[V]** se pueden convertir en los arilpirazoles de acuerdo con la invención de la fórmula **[I]** mediante reacción con un sustrato de la formula **[IV-b]** en una reacción de acoplamiento C-C (Esquema 1).

La producción de los compuestos de la fórmula general **[I-d]** en la que $R^{4b/401b}$ representa hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, -NH-C(O)-alquilo o -NH-C(O)O-alquilo se puede efectuar del siguiente modo mediante el procedimiento B:

Los compuestos de la fórmula general **[XXIV]** o están disponibles comercialmente o se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en la bibliografía.

Los compuestos de la fórmula general **[XXIV]** se hacen reaccionar con un éster de ácido carboxílico, nitrilo, dialquilamida o N,O-dialquilamida de la fórmula general R^1-COZ^5, de modo que se obtienen compuestos de la formula general **[XXV].** Estos compuestos **[XXV]** se convierten en compuestos de la formula general **[XXVI]** mediante reacción con DMF dialquil acetal. A partir de los compuestos de la fórmula general **[XXVI],** después se obtienen los compuestos de la formula **[XXVII]** mediante reacción con hidrazina o hidrato de hidrazina. Los pirazoles de la fórmula **[XXVII]** obtenidos ahora se hacen reaccionar con sustratos del tipo **[XVI]**, de modo que se obtienen los arilpirazoles de acuerdo con la invención de la formula **[I-d]**.

En el caso en el que $R^{3/301}$= ciclopropilo, también se puede obtener un compuesto de la formula **[I-d]** mediante reacción de acoplamiento C-C de un sustrato de la formula **[XXVII]** con un ácido ciclopropilborónico.

Los compuestos de la fórmula general **[I-d]** también se pueden obtener mediante reacción directa de un derivado de hidrazina con sustratos de la formula **[XXVI]**.

La producción de los compuestos con la fórmula general **[I-e]** se puede efectuar del siguiente modo mediante el procedimiento C:

Los compuestos de la fórmula general **[IX-a]** o están disponibles comercialmente o se

pueden preparar mediante el procedimiento A. Los compuestos de la formula **[IX-a]** se convierten en compuestos de la formula **[XXVIII]** mediante una reacción de halogenación. Los pirazoles de la fórmula **[XXVIII]** obtenidos ahora se hacen reaccionar con sustratos del tipo **[XVI]**, de modo que se obtienen compuestos de la formula **[XXIX]**. Estos compuestos se pueden convertir en productos intermedios de la fórmula **[IX-b]** mediante reacción de acoplamiento C-C con un derivado de ácido borónico de la formula **[XXX]** y la posterior reacción de desprotección mediante eliminación del resto $R^{3/301}$ (p. ej., en el caso del resto de p-metoxibencilo). Estos pueden funcionalizarse en el átomo de nitrógeno del pirazol mediante los procedimientos descritos en los procedimientos A y B, de modo que se obtienen los pirazoles de acuerdo con la invención de la fórmula **[I-e]**.

Como alternativa, los productos intermedios de la fórmula **[XXIX]** también se pueden convertir directamente en los pirazoles de acuerdo con la invención de la fórmula **[I-e]** mediante reacción de acoplamiento C-C con un derivado de ácido borónico de la fórmula **[XXX]**.

La producción de los productos intermedios con la fórmula general **[VI-a]** se puede efectuar del siguiente modo mediante el procedimiento D:

Los compuestos de pirazol de la fórmula general **[VIII]** se pueden convertir en compuestos del tipo **[XX]** mediante reacción con un éster de ácido borónico. Estos compuestos se convierten en productos intermedios de la fórmula general **[VI-a]** mediante bromación.

La producción de los productos intermedios con la fórmula general **[VI-b]** y **[VI-c** se puede efectuar del siguiente modo mediante el procedimiento E:

De acuerdo con los procedimientos conocidos en la bibliografía (documentos WO1996/015115, US5928999) se producen pirazolinonas **[XXXII]** a partir de los

correspondientes esteres □-ceto **[XXXI]** mediante reacción con hidrazinas. Estas pirazolononas se convierten en compuestos del tipo **[XXXIII]** mediante difluorometilación de acuerdo con procedimientos conocidos en la bibliografía (*Org. Lett.* **2006**, 8, 17, 3805-3808). A continuación, los compuestos de la fórmula **[XXXIII]** se convierten en compuestos de la fórmula **[VI-b]** mediante una reacción de halogenación. Los compuestos del tipo **[VI-b]** en los que R^1 representa 4-fluoro-2-metoxifenilo se pueden convertir en compuestos del tipo **[VI-c]** en los que R^{1a} representa 4-fluoro-2-hidroxifenilo mediante reacción con BBr_3.

La producción de los productos intermedios con la fórmula general **[III]** se puede también efectuar de forma alternativa del siguiente modo mediante el procedimiento F:

En una reacción de acoplamiento C-C, los productos intermedios del tipo **[VI]** se hacen reaccionar con sustratos de la fórmula general **[XV-aa]**, en la que Met^2 representa un éster de ácido borónico. En el curso de la reacción, la amina libre se forma mediante eliminación del grupo protector amino, de modo que se obtienen los productos intermedios de la fórmula general **[III]**.

La producción de los productos intermedios con la fórmula general **[XV-a]** se puede efectuar del siguiente modo mediante el procedimiento G:

Los compuestos de la fórmula general **[XXXIV]** se convierten en compuestos de la fórmula **[XXXV]** mediante una reacción de acilación. A continuación, estos compuestos se convierten en esteres de ácido borónico de la fórmula **[XV-a1]** en una reacción de acoplamiento.

La producción de los compuestos con la fórmula general **[I-f]** y **[I-g]** se puede efectuar del siguiente modo mediante el procedimiento H:

Los compuestos de la fórmula general **[XXXVI]** se hacen reaccionar de acuerdo con procedimientos conocidos en la bibliografía (*J. Med. Chem.* **1999**, 42, 12, 2180 - 2190)

con un éster de ácido carboxílico, nitrilo, dialquilamida o N,O-dialquilamida de la fórmula general R^1-COZ^5, de modo que se obtienen compuestos de la formula general **[XXXVII].** En el presente documento, los compuestos de la fórmula general R^1-COZ^5 no deben contener grupos con protones ácidos, tal como, por ejemplo, grupos NH u OH. Estos compuestos **[XXXVII]** se convierten en compuestos de la formula general **[XXXVIII]** mediante reacción con DMF dialquil acetal. A partir de los compuestos de la fórmula general **[XXVIII],** después se obtienen los compuestos de la formula **[XXIX]** mediante reacción con hidrazina o hidrato de hidrazina. Los pirazoles de la fórmula **[XXIX]** obtenidos ahora se hacen reaccionar con sustratos del tipo **[XVI]**, de modo que se obtienen compuestos de la formula general **[XL]**. Éstos se convierten en compuestos de la fórmula **[XLI]** mediante reacción con agentes oxidantes, por ejemplo ácido m-cloroperbenzoico. Los arilpirazoles de acuerdo con la invención de la fórmula **[I-f]** se obtienen a partir de éstos mediante una reacción de sustitución en presencia de aminas primarias o secundarias. En caso necesario, estos compuestos se pueden convertir en compuestos de la fórmula general **[III-a]** mediante la eliminación de los sustituyentes amina (p. ej., en el caso de las bencilaminas mediante una reacción de hidrogenación). Estos compuestos **[III-a]** se convierten en los arilpirazoles de acuerdo con la invención de la fórmula **[I-g]** mediante reacción con sustratos de la fórmula **[II]**.

La producción de los compuestos con la fórmula general **[I-h]** se puede efectuar del siguiente modo mediante el procedimiento I:

Los compuestos de la fórmula general **[XLII]** se hacen reaccionar de acuerdo con procedimientos conocidos en la bibliografía (*Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 21, 2552 - 2554) con un éster de ácido carboxílico de la fórmula general R^1-COZ^5, de modo que se obtienen los compuestos de la fórmula general **[XLIII]**. En el presente documento, los compuestos de la fórmula general R^1-COZ^5 no deben contener grupos con protones

ácidos, tal como, por ejemplo, grupos NH u OH. Los compuestos de la fórmula **[XLIV]** se obtienen a partir de éstos mediante una reacción de sustitución en presencia de aminas primarias o secundarias. Estos compuestos **[XLIV]** se convierten en compuestos de la formula general **[XLV]** mediante reacción con DMF dialquil acetal. A continuación, los compuestos de la fórmula **[XLVI]** se obtienen a partir de compuestos de la fórmula general **[XLV]** mediante reacción con hidrazina o hidrato de hidrazina. Los pirazoles de la fórmula **[XLVI]** obtenidos ahora se hacen reaccionar con sustratos del tipo **[XVI]**, de modo que se obtienen los arilpirazoles de acuerdo con la invención de la formula general **[I-h]**.

Etapa (V1)

En el Esquema 1 se muestra una posibilidad para la síntesis de compuestos de la fórmula **[VI]**.

Los compuestos de la fórmula **[VI]**, en la que $R^{3/301}$ no representa hidrógeno, se pueden sintetizar de forma análoga a los procedimientos descritos en la bibliografía (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, 10, 1351-1356 o *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 26, 8064-8065), mediante reacción de compuestos del tipo **[VII]** con un sustrato de la fórmula general **[XVI]** (en la que Z^1 representa un grupo saliente, tal como, por ejemplo, Cl, Br, I, -OTos, -OMs o similares), si es necesario en presencia de un disolvente y un secuestrante de ácidos/base.

Los compuestos de la fórmula **[VI]**, en la que $R^{3/301}$ no representa hidrógeno, se pueden además sintetizar de forma análoga a los procedimientos descritos en la bibliografía (Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1-28), mediante, por ejemplo, reacción de compuestos del tipo **[VII]** con un sustrato de la fórmula general **[XVI]** (en la que Z^1 representa –OH) en presencia de un fosfano (p. ej., trifenilfosfano) y un azodicarboxilato (p. ej., azodicarboxilato de dietilo) y un disolvente (p. ej., THF).

Los pirazoles sustituidos con bromo de la fórmula **[VII]** están disponibles comercialmente o se pueden producir mediante procedimientos de la bibliografía. Un procedimiento para la producción de bromopirazoles adecuados es, por ejemplo, la bromación de los correspondientes pirazoles **[VIII]** (p. ej., como se describe en el documento EP-A 1382 603) mediante reacción con N-bromosuccinimida en ácido acético.

Los compuestos del tipo **[VIII]**, tal como, por ejemplo, 3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol, 3-(4-cloro-fenil)-1H-pirazol o 3-(3-clorofenil)-1H-pirazol están disponibles comercialmente o se pueden producir mediante, por ejemplo, procedimientos conocidos en la bibliografía (*Tetrahedron*, **2003**, 59, 555-560) a partir de acetofenonas comerciales mediante reacción con dimetilformamida dimetilacetal e hidrazina.

Los compuestos de la fórmula **[XVI]** requeridos para la reacción están disponibles comercialmente o se pueden producir mediante procedimientos de la bibliografía (R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, 2ª Edición, **1999**, Wiley-VCH, p. 690 y siguientes y p. 1929 y siguientes Y la bibliografía citada en ellos).

Un procedimiento para la producción de compuestos adecuados de la fórmula **[XVI]** (en la que $R^{3/301}$, en el caso de una reacción de alquilación representa, por ejemplo, un resto de alquilo o cicloalquilo sustituido o insustituido), es, por ejemplo, la reacción de alcoholes con cloruro de metanosulfonilo y trietilamina (*Org. Lett.* **2008**, 10, 4425-4428) o mediante reacción de Appel con trifenilfosfina y CCl_4 (p. ej., como se describe en *Tetrahedron* **2008**, 64, 7247-7251).

La producción de compuestos adecuados de la fórmula **[XVI]** (en la que en $R^{3/301}$ en el caso de una reacción de acilación, un grupo carbonilo está directamente unido a Z^1), se efectúa mediante procedimientos conocidos en la bibliografía (p, ej., Jerry March, Advanced Organic Chemistry, 4ª Edición, John Wiley & Sons, p. 437 y siguientes y en la

bibliografía citada en éste).

A partir de la estructura química de los sustratos de la fórmula general **[XVI]**, se pueden encontrar ciertas combinaciones preferidas en la selección de un disolvente adecuado y una base adecuada.

En el caso de una reacción de alquilación con sustratos de la fórmula **[XVI]** (en la que $R^{3/301}$ en el caso de una reacción de alquilación representa, por ejemplo, un resto de alquilo o de cicloalquilo sustituido o insustituido), se pueden usar todos los disolventes habituales inertes en las condiciones de la reacción, tales como, por ejemplo, éteres cíclicos y acíclicos (p. ej., éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano), hidrocarburos aromáticos (p. ej., benceno, tolueno, xileno), hidrocarburos halogenados (p. ej., diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono), hidrocarburos aromáticos halogenados (p. ej., clorobenceno, diclorobenceno), nitrilos (p. ej., acetonitrilo), esteres de ácido carboxílico (p. ej., acetato de etilo), amidas (p. ej., N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida), dimetilsulfóxido o 1,3-dimetil-2-imidazolinona, o la reacción se puede efectuar en mezclas de dos o más de estos disolventes. Los disolventes preferidos son dimetilformamida y acetonitrilo.

En el caso de una reacción de alquilación con sustratos de la fórmula **[XVI]** (en la que $R^{3/301}$ en el caso de una reacción de alquilación representa, por ejemplo, un resto cicloalquilo sustituido o insustituido), las bases que se pueden usar para esta reacción son, por ejemplo, hexametildisilazida de litio (LiHMDS), carbonato potásico, carbonato de cesio e hidruro sódico. La base preferida es hidruro sódico. Como norma, se usa al menos 1 equivalente de base.

En el caso de una reacción de acilación con sustratos de la fórmula **[XVI]** (en la que en $R^{3/301}$ un grupo carbonilo está directamente unido a Z^1) se pueden usar todos los disolventes habituales inertes en las condiciones de la reacción, tales como, por

ejemplo, éteres cíclicos y acíclicos (p. ej., éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano), hidrocarburos aromáticos (p. ej., benceno, tolueno, xileno), hidrocarburos halogenados (p. ej., diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono), hidrocarburos aromáticos halogenados (p. ej., clorobenceno, diclorobenceno), nitrilos (p. ej., acetonitrilo), y amina heterocíclica aromática (piridina) o la reacción se puede efectuar en mezclas de dos o más de estos disolventes. Los disolventes preferidos son tetrahidrofurano y diclorometano.

En el caso de una reacción de acilación con sustratos de la fórmula **[XVI]** (en la que en $R^{3/301}$ un grupo carbonilo está directamente unido a Z^1) se puede usar, por ejemplo, un equivalente de un secuestrante de ácidos/base (p. ej., piridina, diisopropiletilamina, trietilamina o secuestrantes de ácido polimérico disponibles comercialmente) respecto al material de partida de la fórmula general **[VII].** Si el material de partida es una sal se necesitan al menos dos equivalentes del secuestrante de ácido. Si como el disolvente se usa piridina, de forma análoga a lo descrito en la bibliografía, la adición de una base adicional puede, en algunos casos, omitirse (documento EP-A-1 000 062).

Normalmente, la reacción se efectúa a temperaturas de 0ºC-100ºC y, preferentemente , a 20ºC-30ºC, pero también se puede efectuar a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción. El tiempo de reacción varía en función de la escala de la reacción y la temperatura de la reacción, pero generalmente reside entre unos minutos y 48 horas.

Después de la realización de la reacción, los compuestos **[VI]** se separan de la mezcla de reacción mediante una de las técnicas habituales de separación. En función de la naturaleza del sustrato de la fórmula **[XVI]** usado y las condiciones de reacción, los compuestos de la fórmula **[VI]**, en la que $R^{3/301}$ no representa hidrógeno, se pueden obtener en forma de regioisómeros puros o en forma de una mezcla de ambos regioisómeros posibles (en los que el grupo $R^{3/301}$ puede ocupar ambas posiciones en el

átomo N del pirazol). En el caso en el que se obtienen mezclas de regioisómeros, éstos se pueden purificar mediante procedimientos físicos (tales como, por ejemplo, procedimientos de cristalización o de cromatografía) u, opcionalmente, se pueden usar en la etapa siguiente sin previa purificación.

Etapa (V2)

En el Esquema 1 se muestra una posibilidad para la síntesis de compuestos de la fórmula **[V]**.

Los compuestos de la fórmula **[V]** se pueden producir mediante procedimientos descritos a través de, por ejemplo, reacción de los bromopirazoles **[VI]** con esteres de ácido borónico, tales como, por ejemplo, bispinacolatodiboro (4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano) en presencia de un catalizador, tal como, por ejemplo, dicloruro de 1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno-paladio (II) en presencia de una base y un disolvente adecuado (véase el documento US 0.018.156 A, el documento WO 07/024843 o el documento EP-A-1 382 603).

Como disolvente, se pueden usar todos los disolventes habituales inertes en las condiciones de reacción, tales como

por ejemplo, sulfóxidos (p. ej., dimetilsulfóxido), éteres cíclicos (p. ej., dioxano) y amidas (p. ej., N,N-dimetilformamida) y la reacción se puede efectuar en mezclas de dos o más de estos disolventes. Los disolventes preferidos son dimetilsulfóxido y dioxano.

Normalmente, la reacción se efectuará a temperaturas de 80°C – 120°C, y la temperatura de reacción preferida es de aproximadamente 85°C – 90°C. El tiempo de reacción varía en función de la escala de la reacción y la temperatura de la reacción pero, en general, reside entre una hora y 16 horas.

Asimismo, para la producción de los compuestos de la fórmula **[V]** se pueden usar otros procedimientos sintéticos descritos en la bibliografía. Por ejemplo, los compuestos de la

fórmula [V] se pueden producir mediante metalación de los bromopirazoles **[VI]** con bases tales como, por ejemplo, n-butillitio y reacción con esteres de ácido borónico, tales como, por ejemplo, borato de trimetilo y la posterior reacción del pirazol-ácido borónico obtenido con pinacol (véase, por ejemplo, *J. het. Chem.* **2004**, 41, 931-940 o EP-A-1 382 603 y el documento WO2007/16392).

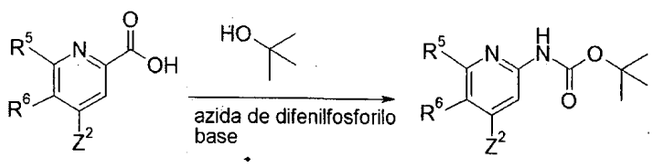
Etapa (V3)

En el Esquema 1 se muestra una posibilidad para la síntesis de compuestos de la fórmula **[III]**.

Los compuestos de la fórmula **[III]** se pueden producir mediante, por ejemplo, acoplamiento de los ácidos pirazoloborónicos **[V]** con heterociclos de la fórmula **[IV-a]** (en la que Z^2 representa un grupo saliente tal como, por ejemplo, Cl o Br) en presencia de un catalizador, una base y un disolvente adecuado a temperaturas adecuadas mediante procedimientos conocidos en la bibliografía (*Top. Curr. Chem.* **2002**, 219, 11; *Organomet. Chem.* **1999**, 28, 147 y la bibliografía citada en éste).

Los compuestos de la fórmula **[IV-a]** (en la que X^1 representa C-H) están comercialmente disponibles o se pueden producir mediante procedimientos de la bibliografía (Esquema 10). Un procedimiento para la producción de N-Boc-haloheterociclilo **[IV-a-1]** adecuados es la reacción de ácidos adecuados (p. ej., ácido 4-bromo-picolónico) **[L]** con difenilfosforil azida y terc-butanol (*Aust. J. Chem.* **1982**, 35, 2025-2034, *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 15, 2761-2768 o el documento US 5.112.837 A).

Esquema 10

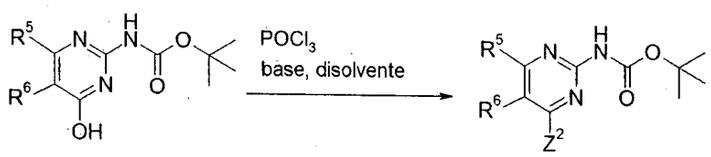


[L] **[IV-a-1]**

Los ácidos carboxílicos **[L]** se conocen o se pueden producir a partir de precursores comercialmente disponibles mediante procedimientos descritos en la bibliografía (véase, por ejemplo, el documento EP-A-1 650 194), por ejemplo a partir de ácido piridin-2-carboxílico mediante la reacción con cloruro de tionilo en dimetilformamida. Como alternativa, los compuestos de la fórmula general **[L]** también se pueden producir mediante oxidación de derivados de 4-halo-2-metil-piridina disponibles mediante procedimientos conocidos en la bibliografía (*Aust. J. Chem.* **1982**, 35, 2025-2034).

Los compuestos de la fórmula **[IV-a]** (en la que X^1 representa N) están comercialmente disponibles o se pueden producir mediante procedimientos de la bibliografía (Esquema 11). Un procedimiento para la producción de N-Boc-haloheterociclos adecuados **[IV-a-2]** es la cloración de los compuestos hidroxi (p. ej., (4-hidroxi-pirimidin-2-il)carbamato) con oxicloruro de fósforo (*Chem. Pharm. Bull.* **2003**, 51, 8, 975-977).

Esquema 11



[LI] **[IV-a-2]**

Los compuestos hidroxi **[LI]** se conocen o se pueden producir a partir de precursores disponibles comercialmente mediante procedimientos descritos en la bibliografía (*Chem. Pharm. Bull.* **2003**, 51, 8, 975-977).

Como disolvente para la síntesis de compuestos de la fórmula **[III]** se pueden usar todos los disolventes habituales inertes en las condiciones de la reacción, tales como, por ejemplo, alcoholes (p. ej., metanol, 1-propanol, 2-propanol, etilenglicol, 1-butanol, 2-butanol, terc-butanol), éteres cíclicos y acíclicos (p. ej., éter dietílico, dimetoximetano, dietilenglicol éter dimetílico, tetrahidrofurano, dioxano, éter diisopropílico, éter de terc-

butilmetilo)), hidrocarburos aromáticos (p. ej., benceno, tolueno, xileno), hidrocarburos (p. ej., hexano, isohexano, heptano, ciclohexano), cetonas (p. ej., acetona, etilmetilcetona, isobutilmetilcetona), nitrilos (p. ej., acetonitrilo, propionitrilo, butironitrilo) y amidas (p. ej., dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona) y agua o la reacción se puede efectuar en mezclas de dos o más de estos disolventes. El disolvente preferido es dioxano.

Bases que preferentemente se usan en el procedimiento de acuerdo con la invención son hidróxidos de metales alcalinos y de metales alcalino térreos, carbonatos de metales alcalinos y de metales alcalino térreos, hidrógeno carbonatos de metales alcalinos, acetatos de metales alcalinos y de metales alcalino térreos, alcoholatos de metales alcalinos y de metales alcalino térreos, aminas secundarias y terciarias. Bases preferidas son carbonatos de metales alcalinos, tales como, por ejemplo, carbonato de cesio, carbonato de sodio y carbonato de potasio.

En el procedimiento de acuerdo con la invención, la base se usa, preferentemente, en una proporción de 100 a 1000 % mol, sobre la base del ácido borónico aromático. La proporción preferida es de 600 a 800 % mol.

Como catalizadores se pueden usar, por ejemplo, metal paladio, compuestos de paladio y/o compuestos de níquel. Los catalizadores también se pueden aplicar sobre un transportador sólido, tal como carbón activado u óxido de aluminio. Se prefieren los catalizadores de paladio en los que el paladio está presente en el estado de oxidación (0) o (II), tal como tetraquis(trifenilfosfona)-paladio, dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio, dicloruro de bis(difenil-fosfino)ferrocenepaladio, cetonatos de paladio, acetilacetonatos de paladio (tales como, por ejemplo, bisacetilacetonato de paladio), haluros de nitrilopaladio (tales como, por ejemplo, dicloruro de bis-(benzonitril)paladio, dicloruro de bis(acetonitrilo)-paladio), haluros de paladio ($PdCl_2$, Na_2PdCl_4, Na_2PdCl_6), haluros de

alilpaladio, biscarboxilatos de paladio (tales como, por ejemplo acetato de paladio II) y ácido tetracloropaládico. Catalizadores particularmente preferidos son tetraquis(trifenilfosfina)-paladio, dicloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio y dicloruro de bis-(difenilfosfino)ferrocenpaladio. El compuesto de paladio también se puede generar in situ, tal como, por ejemplo, acetato de paladio (II) a partir de cloruro de paladio (II) y acetato sódico.

La cantidad de catalizador, basada en los heteroaromáticos **[IV-a]** que portan el grupo saliente Z^2, es, preferentemente, de 0,001 a 0,5 %mol y, particularmente preferentemente, de 0,01 a 0,2 %mol.

El catalizador puede contener ligandos que contienen fósforo o se pueden añadir a la mezcla de reacción ligandos que contienen fósforo por separado. Preferentemente adecuados como ligandos que contienen fósforo son tri-n-alquilfosfanos, triarilfosfanos, dialquilarilfosfanos, alquildiarilfosfanos y/o heteroarilfosfanos, tales como tripiridilfosfano y trifurilfosfano, en los que los tres sustituyentes en el fósforo pueden ser iguales o diferentes y en los que uno o más sustituyentes pueden unir los grupos de fósforo de varios fosfanos, en los que una parte de este enlace también puede ser un átomo metálico. Particularmente preferidos son fosfanos tales como trifenilfosfano, tri-terc-butilfosfano y triciclohexilfosfano.

La concentración total de ligandos que contienen fósforo, basada en los heteroaromáticos **[IV-a]** que portan el grupo saliente Z^2, es, preferentemente, de hasta 1 mol", particularmente preferentemente, de 0,01 a 0,5 %mol.

Para efectuar el procedimiento de acuerdo con la invención, convenientemente los eductos, el disolvente, la base, el catalizador y, si es adecuado, el ligando, se mezclan exhaustivamente y, preferentemente, se hacen reaccionar a una temperatura de 0°C-200°C, particularmente preferentemente a 100-170°C. El tiempo de reacción varía en

función de la escala de la reacción y la temperatura de la reacción, pero, en general, reside entre unos minutos y 48 horas. Aparte de una reacción en un único recipiente, la reacción también se puede efectuar de modo que durante el curso de la reacción se miden varios reactantes de un modo controlado, siendo posibles diferentes variantes de medición.

La proporción reactante molar entre el heteroaromático **[IV-a]** y el compuesto de organoboro **[V]** es, preferentemente, de 0,9 a 1,5.

Los procedimientos de acuerdo con la invención se realizan, en general, a presión normal. No obstante, también es posible funcionar a una presión mayor o reducida. En general, la reacción se realiza con el uso de una manta de gas, tal como, por ejemplo, argón o nitrógeno. Después de finalizar la reacción, el catalizador que aparece como un sólido se elimina mediante filtración, se libera el producto bruto del disolvente o disolventes y, después, se purifica mediante procedimientos conocidos para los expertos en la técnica y adecuados para el producto concreto mediante, por ejemplo, recristalización, destilación, sublimación, fusión en zona, cristalización por fusión o cromatografía.

Etapa (V4)

En el Esquema 1 se muestra una posibilidad para la síntesis de compuestos de la fórmula **[I-c]**.

Un compuesto con la fórmula general **[I-c]** se puede sintetizar de forma análoga a los procedimientos descritos en la bibliografía (véase, por ejemplo, el documento WO 04/052880 y en, por ejemplo, T.W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, **1999**, John Wiley & Sons, Inc.), mediante una reacción de acoplamiento de un compuesto con la correspondiente fórmula general **[III]** con un sustrato de fórmula general **[II]** (con Z^3 p.ej., = Cl, Br, F o -OH) si es necesario en presencia de un

secuestrante de ácidos/base, en el que las definiciones de los restos R^1, R^2, $R^{3/301}$, $R^{4a/401a}$, R^5, R^6 y X^1 en los esquemas anteriores corresponden a las definiciones citadas en lo que antecede.

Los haluros ácidos **[II]** (Z^3 = Cl) o los correspondientes ácidos carboxílicos **[II]** (Z^3 = OH) están disponibles comercialmente o se pueden preparar mediante procedimientos descritos en la bibliografía. Además, un sustrato con la fórmula general **[II]**, con Z^3 = Cl, se puede preparar a partir del ácido correspondiente (Z^3 = OH) o mediante cloración usando procedimientos conocidos en la bibliografía (R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, 2ª Edición, **1999**, Wiley-VCH, página 1929 y siguientes y la bibliografía citada en éste).

Como disolvente se pueden usar todos los disolventes habituales inertes en las condiciones de la reacción, tales como, por ejemplo, éteres cíclicos y acíclicos (p. ej., éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano), hidrocarburos aromáticos (p. ej., benceno, tolueno, xileno), hidrocarburos halogenados (p. ej., diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono), hidrocarburos aromáticos halogenados (p. ej., clorobenceno, diclorobenceno) y nitrilos (p. ej., acetonitrilo) o la reacción se puede efectuar en mezclas de dos o más de estos disolventes. Los disolventes preferidos son tetrahidrofurano y diclorometano.

Se usa al menos un equivalente de un secuestrante de ácidos/una base (p. ej., base de Hünig, trietilamina o secuestrantes de ácido polimérico disponibles comercialmente) con respecto al material de partida de la fórmula general **[III]**. Si el material de partida es una sal se necesitan al menos dos equivalentes del secuestrante de ácido.

Normalmente, la reacción se efectúa a temperaturas de 0ºC-100ºC y, preferentemente , a 20ºC-30ºC, pero también se puede efectuar a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción. El tiempo de reacción varía en función de la escala de la reacción y la

temperatura de la reacción, pero generalmente reside entre unos minutos y 48 horas.

Para efectuar el procedimiento **(V4)** de acuerdo con la invención para la producción de los compuestos de la fórmula **[I-c]**, en general, se usan de 0,2 a 2 moles, preferentemente de 0,5 a 0,9 moles, del derivado amino de la fórmula **[III]** por mol del haluro de ácido carboxílico de la fórmula **[II]**. El trabajo se realiza mediante evaporación de los componentes volátiles al vacío y tratamiento del material bruto con solución de metanol amoniacal (7 molar).

Después de la realización de la reacción, los compuestos **[I-c]** se separan de la mezcla de reacción mediante una de las técnicas habituales de separación. En caso necesario, los compuestos se purifican mediante recristalización, destilación o cromatografía.

Como alternativa, también se puede sintetizar un compuesto de la fórmula **[I-c]** a partir del correspondiente compuesto de la fórmula **[III]** con un sustrato de la fórmula **[II]** con Z^3 = -OH en presencia de un reactivo de acoplamiento de forma análoga a los procedimientos descritos en la bibliografía (p. ej., *Tetrahedron* **2005**, 61, 10827-10852, y en las referencias citadas en éste).

Reactivos de acoplamiento adecuados son, por ejemplo, reactivos de acoplamiento peptídico (por ejemplo, N-(3-dimetil-aminopropil)-N'-etil-carbodiimida mezclada con 4-dimetilamino-piridina, N-(3-dimetilamino-propil)-N'-etil-carbodiimida mezclada con 1-hidroxi-benzotriazol, bromo-tripirrolidino-fosfonio hexafluorofosfato, O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato, etc.).

En caso necesario, en la reacción se puede usar una base, tal como, por ejemplo, trietilamina o base de Hünig.

Como disolvente se pueden usar todos los disolventes habituales inertes en las condiciones de la reacción, tales como, por ejemplo, alcoholes (p. ej., metanol, etanol, propanol), éteres cíclicos y acíclicos (p. ej., éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano),

hidrocarburos aromáticos (p. ej., benceno, tolueno, xileno), hidrocarburos halogenados (p. ej., diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono), hidrocarburos aromáticos halogenados (p. ej., clorobenceno, diclorobenceno), nitrilos (p. ej., acetonitrilo) y amidas (p. ej., N,N-dimetilformamida, N-N-dimetilacetamida) o la reacción se puede realizar en mezclas de dos o más de estos disolventes. El disolvente preferido es diclorometano. Normalmente, la reacción se efectúa a temperaturas de 0ºC-100ºC y, preferentemente , a 0ºC-30ºC, pero también se puede efectuar a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción. El tiempo de reacción varía en función de la escala de la reacción y la temperatura de la reacción, pero generalmente reside entre unos minutos y 48 horas.

Después de la realización de la reacción, los compuestos **[I-c]** se separan de la mezcla de reacción mediante una de las técnicas habituales de separación. En caso necesario, los compuestos se purifican mediante recristalización, destilación o cromatografía.

Los compuestos de la fórmula general **[I-c]** en la que $R^{4a/401a}$ representa $-NR^{12}R^{12'}$ (aminopiridinas bisaciladas simétrica o asimétricamente) se pueden producir directamente mediante el procedimiento citado en lo que antecede a partir de compuestos de la fórmula general **[I-c]**, en la que $R^{4a/401a}$ representa $-NHR^{12}$ (aminopiridinas monoaciladas), mediante reacción con haluros ácidos de la fórmula **[II]** (Z3= p.ej. Cl, F).

Etapa (V5)

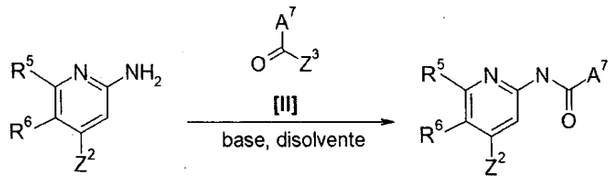
En el Esquema 1 se muestra otra posibilidad para la síntesis de compuestos de la fórmula **[I-c]**.

Los compuestos de la fórmula **[I-c]** se pueden producir mediante, por ejemplo, acoplamiento de los ácidos pirazoloborónicos **[V]** con heterociclos de la fórmula **[IV-c]** (en la que Z^2 representa un grupo saliente tal como, por ejemplo, Cl o Br) en presencia de un catalizador, una base y un disolvente adecuado a temperaturas adecuadas

mediante procedimientos conocidos en la bibliografía (*Top. Curr. Chem.* **2002**, 219, 11; *Organomet. Chem.* **1999**, 28, 147 y la bibliografía citada en éste).

Los compuestos de la fórmula **[IV-c]** (en la que X^1 representa C-H) están comercialmente disponibles o se pueden producir mediante procedimientos de la bibliografía (Esquema 12). Un procedimiento para la producción de haloheterociclos adecuados **[IV-c-1]** es la reacción de aminoheterociclos de la fórmula **[XX]** con cloruros ácidos en presencia de una base y un disolvente (*Synth. Commun.* **1997**, 27, 5, 861-870). La selección de disolvente, base y temperatura puede variar en función del sustrato **[XX]** usado y comprende las posibles variaciones descritas en la etapa **(V4)** para la reacción de los aminoheterociclos de la fórmula **[III]** con sustratos de la fórmula **[II]** para la producción de compuestos de la fórmula **[I-c]**

Esquema 12



[XX] **[IV-c-1]**

Los aminoheterociclos **[XX]** (en los que X^1 representa C-H) se conocen o se pueden producir mediante eliminación del grupo protector N–BOC a partir de los compuestos de la fórmula **[IV-a]** mediante procedimientos descritos en la bibliografía (*Aust. J. Chem.* **1982**, 35, 10, 2025-2034 y las referencias contenidas en éste).

Los aminoheterociclos **[XX]** (en los que X^1 representa N) se conocen o se pueden producir mediante halogenación de los compuestos hidroxi (Z^2= -OH) mediante procedimientos descritos en la bibliografía (p. ej., *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 14, 4409-4424).

La selección de disolvente, base, temperatura, catalizadores y ligandos añadidos en caso necesario puede variar en función del sustrato **[IV-c]** usado y comprende las posibles variaciones descritas en la etapa **(V3)** para la reacción de acoplamiento C-C del compuesto de fórmula **[V]**.

Después de finalizar la reacción, el catalizador que aparece como un sólido se elimina mediante filtración, se libera el producto bruto del disolvente o disolventes y, después, se purifica mediante procedimientos conocidos para los expertos en la técnica y adecuados para el producto concreto mediante, por ejemplo, recristalización, destilación, sublimación, fusión en zona, cristalización por fusión o cromatografía.

Etapa (V6)

En el Esquema 1 se muestra otra posibilidad para la síntesis de compuestos de la fórmula **[I]**.

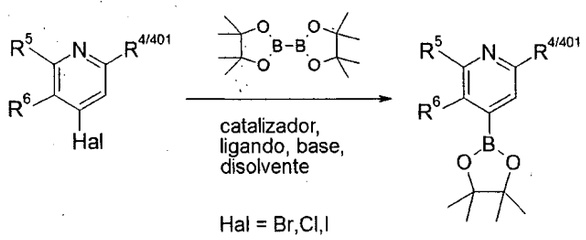
Los compuestos de la fórmula **[I]** se pueden producir mediante, por ejemplo, acoplamiento de los halopirazoles **[VI]** con heterociclos metalados de la fórmula **[XV-a]** (en la que Met^1 representa un éster de borato o ácido borónico tal como, por ejemplo, $B(OiPr)_3$, $B(OH)_2$) en presencia de un catalizador, una base, en caso necesario un ligando y un disolvente adecuado a temperaturas adecuadas mediante procedimientos conocidos en la bibliografía (*Top. Curr. Chem.* **2002**, 219, 11; *Organomet. Chem.* **1999**, 28, 147 y la bibliografía citada en éste, **2005**, 7, 21, 4753-4756). (Esquema 13)

Los compuestos de la fórmula **[I]** también se pueden producir mediante, por ejemplo, acoplamiento de los halopirazoles **[VI]** con heterociclos metalados de la fórmula **[XV-a]** en presencia de un catalizador, en caso necesario una sal haluro inorgánica u orgánica, si es necesario un ligando y un disolvente adecuado a temperaturas adecuadas mediante procedimientos conocidos en la bibliografía (véase, *Synthesis* **1992**, 803-815).

Los compuestos de la fórmula **[XV-a1]** (en la que X^1 representa C-H) están

comercialmente disponibles o se pueden producir mediante procedimientos de la bibliografía. Un procedimiento para la producción de haloheterociclos adecuados **[XV-a1]** es la reacción de haloheterociclos de la fórmula **[XXI]** con bispinacolatodiboro en presencia de un catalizador (tal como, por ejemplo, $Pd(OAc)_2$ o $PdCl_2(dppf)$), si es necesario un ligando (tal como, por ejemplo, cloruro de 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)-4,5-dihidroimidazolio), una base (tal como, por ejemplo, acetato potásico o acetato sódico) y un disolvente (tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano o dimetilsulfóxido) mediante procedimientos descritos en la bibliografía (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 5, 1277-1281 y el documento WO 04/014913) (Esquema13).

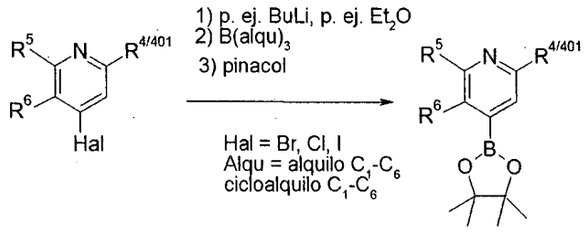
Esquema 13



[XXI] **[XV-a1]**

Como alternativa, los compuestos de la fórmula **[XV-a1]** (en la que X^1 representa C-H) también se pueden preparar mediante otros procedimientos conocidos en la bibliografía. Un procedimiento para la producción de haloheterociclos adecuados **[XV-a1]** es la metalación de la halopiridina **[XXI]** con una base (tal como, por ejemplo, n-butillitio) en un disolvente (tal como, por ejemplo, éter dietílico o tetrahidrofurano) y la posterior reacción con un éster de ácido borónico (tal como, por ejemplo, $B(i\text{-}PrO)_3$ o $B(OMe)_3$) y pinacol mediante procedimientos descritos en la bibliografía (*Synthesis* **2004**, 4, 469-483 y la bibliografía descrita en éste) (Esquema14).

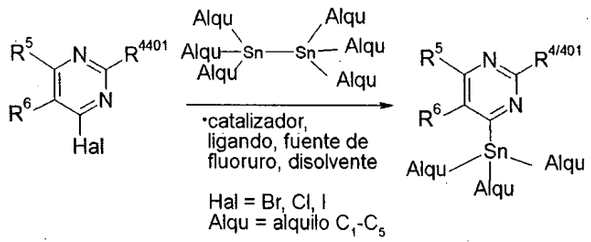
Esquema 14



[XXII] **[XV-a1]**

Los compuestos de la fórmula **[XV-a2]** (en la que X^1 representa N) están comercialmente disponibles o se pueden producir mediante procedimientos de la bibliografía. Un procedimiento para la producción de haloheterociclos adecuados **[XV-a2]** es la reacción de haloheterociclos de la fórmula **[XXII]** con compuestos de hexaalquildiestaño (tales como, por ejemplo, 1,1,1,2,2,2-hexabutildiestaño) en presencia de un catalizador (tal como, por ejemplo, acetato de bis(trifenilfosfina)paladio(II)), si es necesario una fuente de ion fluoruro (tal como, por ejemplo, fluoruro de tetrabutilamonio) y un disolvente (tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano o éter dietílico) mediante procedimientos descritos en la bibliografía (documento WO 03/095455 o documento WO 07/104538) (Esquema 15).

Esquema 15

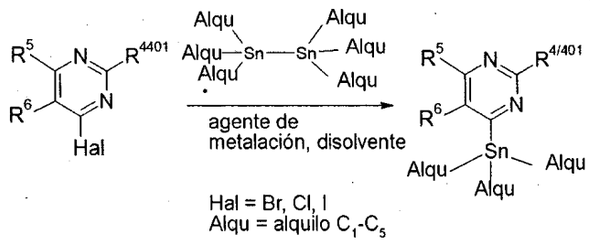


[XXII] **[XV-a2]**

Como alternativa, los compuestos de la fórmula **[XV-a2]** (en la que X^1 representa N) también se pueden preparar mediante otros procedimientos conocidos en la bibliografía.

Un procedimiento para la producción de haloheterociclos adecuados **[XV-a2]** es la metalación de la halopiridina **[XXII]** usando un reactivo de metalación (un compuesto de alquiltio tal como, por ejemplo, n-butillitio o reactivo de Grignard tal como, por ejemplo, cloruro de isopropilmagnesio) en un disolvente (tal como, por ejemplo, éter dietílico o tetrahidrofurano) y la posterior reacción con un compuesto de halógeno trialquilestaño (tal como, por ejemplo, Bu_3SnCl) mediante procedimientos descritos en la bibliografía documento WO 08/008747 o *Tetrahedron* **1994**, 275-284 y la bibliografía descrita en éste) (Esquema 16).

Esquema 16



[XXII] **[XV-a2]**

Los compuestos de la fórmula **XXI]** y **[XXII]** están comercialmente disponibles o se pueden preparar mediante, por ejemplo, acilación de la amina correspondiente (en el caso $R^{4/401}$ = $-NH_2$) procedimientos conocidos en la bibliografía (p. ej., *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 543-548). Otro procedimiento para la preparación de los compuestos del tipo **[XXI]** y **[XXII]** consta de la halogenación de los correspondientes hidroxiheterociclos de forma análoga a los procedimientos de halogenación indicados para la síntesis de los compuestos **[XX]** y **[IV-b]**.

En el acoplamiento de los halopirazoles **[VI]** con heterociclos metalados de la fórmula **[XV-a]** (en la que Met representa un éster borato o ácido borónico tales como, por ejemplo, $B(OiPr)_3$ o $B(OH)_2$), la selección de disolvente, base, temperatura, catalizadores

y ligandos añadidos en caso necesario puede variar en función del sustrato de éster borato usado y comprende las posibles variaciones descritas en la etapa **(V3)** para la reacción de acoplamiento C-C del compuesto de la fórmula **[V]** con sustratos de la fórmula **[IV-a]**.

En el acoplamiento de los halopirazoles **[VI]** con heterociclos metalados de la fórmula **[XV-a]** (en la que Met representa un grupo portador de alquilestaño tal como, por ejemplo, $Sn(Bu)_3$), la selección de un catalizador, en caso necesario una sal de haluro inorgánico u orgánico, en caso necesario un ligando y un disolvente adecuado a temperaturas adecuadas, puede variar en función del sustrato de alquilestaño usado.

Como disolvente para la reacción de compuestos de la fórmula **[XV-a]** se pueden usar todos los disolventes habituales inertes en las condiciones de la reacción, tales como, por ejemplo, éteres cíclicos y acíclicos (éter dietílico, dimetoximetano, dietilenglicol éter dimetílico, tetrahidrofurano, dioxano, éter diisopropílico, éter de terc-butilmetilo), hidrocarburos aromáticos (p. ej., benceno, tolueno, xileno), amidas (p. ej., dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona) y sulfóxidos (p. ej., dimetilsulfóxido) o la reacción se puede efectuar en mezclas de dos o más de estos disolventes El disolvente preferido es dimetilformamida.

Las sales de haluro para la reacción de compuestos de la fórmula **[XV-a]** que se usan preferentemente en el procedimiento de acuerdo con la invención son, por ejemplo, haluros de cobre (p. ej., CuBr o CuI), haluros de cesio (CsF) y haluros de tetraalquilamonio (TBAF).

Preferentemente, las sales de haluro se usan en el procedimiento de acuerdo con la invención en una proporción de 1 a 400 %mol, sobre la base del compuesto de estaño orgánico. No obstante, las mezclas de las sales de haluro también se pueden usar en proporciones de 1-400 % mol. La adición de una mezcla de yoduro de cobre y fluoruro

de cesio en proporciones de 1-200 %mol es particularmente preferible.

Como catalizadores de la reacción de los compuestos de la fórmula **[XV-a]** se pueden usar los mismos catalizadores que se han descrito en lo que antecede para la producción de los compuestos de la fórmula **[III],** mediante la reacción de los compuestos de la fórmula **[V]** y **[IV-a]**.

La cantidad de catalizador, basada en los heteroaromáticos **[XV-a]** que portan el grupo saliente Met^1, es, preferentemente, de 0,001 a 0,5%mol y, particularmente preferentemente, de 0,01 a 0,2 %mol.

El catalizador puede contener ligandos que contienen fósforo o que contienen arsénico o ligandos que contienen fósforo o que contienen arsénico se pueden añadir a la mezcla de reacción por separado. Como ligandos que contienen fósforo, son adecuados, preferentemente, tri-n-alquilfosfanos, triarilfosfanos, dialquilarilfosfanos, alquildiarilfosfanos y/o heteroarilfosfanos, tales como tripiridilfosfano y trifurilfosfano, en los que los tres sustituyentes en el fósforo pueden ser iguales o diferentes, pueden ser quirales o aquirales y en los que uno o más sustituyentes pueden unir los grupos de fósforo de varios fosfanos, en los que una parte de este enlace también puede ser un átomo metálico. Particularmente preferidos son fosfanos tales como trifenilfosfano, tri-terc-butilfosfano y triciclohexilfosfano. Como ligandos que contienen arsénico son adecuados, por ejemplo, tri-n-alquilarsanos y triarilarsanos, en los que los tres sustituyentes en el arsénico pueden ser iguales o diferentes.

La concentración total de ligandos, basada en los heteroaromáticos **[XV-a]** que portan el grupo saliente Met^1, es, preferentemente, de hasta 1 mol%, particularmente preferentemente, de 0,01 a 0,5 %mol.

Para efectuar el procedimiento de acuerdo con la invención, de forma ventajosa los eductos, el disolvente, la base, la sal de haluro, el catalizador y, si es necesario, el

ligando, se mezclan exhaustivamente y, preferentemente, se hacen reaccionar a una temperatura de 0ºC-200ºC, particularmente preferentemente a 60-150ºC. El tiempo de reacción varía en función de la escala de la reacción y la temperatura de la reacción, pero, en general, reside entre unos minutos y 48 horas. Aparte de una reacción en un único recipiente, la reacción también se puede efectuar de modo que durante el curso de la reacción se miden varios reactantes de un modo controlado, de modo que son posibles diferentes variantes de medición.

Los procedimientos de acuerdo con la invención se realizan, en general, a presión normal. No obstante, también es posible funcionar a una presión mayor o reducida. En general, la reacción se realiza con el uso de una manta de gas, tal como, por ejemplo, argón o nitrógeno.

La proporción reactante molar entre el halopirazol **[VI]** y el compuesto de organoestaño **[XV-a2]** es, preferentemente, de 0,9 a 2.

Después de finalizar la reacción, el catalizador que aparece como un sólido se elimina mediante filtración, se libera el producto bruto del disolvente o disolventes y, después, se purifica mediante procedimientos conocidos para los expertos en la técnica y adecuados para el producto concreto mediante, por ejemplo, recristalización, destilación, sublimación, fusión en zona, cristalización por fusión o cromatografía.

Etapa (V7)

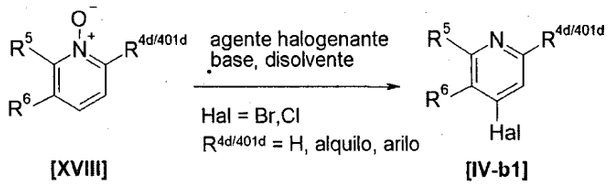
En el Esquema 1 se muestra otra posibilidad para la síntesis de compuestos de la fórmula **[I]**.

Los compuestos de la fórmula **[I]** se pueden producir mediante, por ejemplo, acoplamiento de los ácidos pirazoloborónicos **[V]** con heterociclos de la fórmula **[IV-b]** (en la que Z^2 representa un grupo saliente tal como, por ejemplo, Cl o Br) en presencia de un catalizador, una base y un disolvente adecuado a temperaturas adecuadas

mediante procedimientos conocidos en la bibliografía (*Top. Curr. Chem.* **2002**, 219, 11; b - A. Suzuki, *Organomet. Chem.* **1999**, 28, 147 y la bibliografía citada en éste).

Los compuestos de la fórmula **[IV-b1]** (en la que X^1 representa C-H) están comercialmente disponibles o se pueden producir mediante procedimientos de la bibliografía (Esquema 17). Un procedimiento para la producción de haloheterociclos adecuados **[IV-b1]** es la reacción de los N-óxidos de piridina con agentes de halogenación (p. ej., PCl_3, $POCl_3$, $SOCl_2$ o cloruro de metanosulfonilo) (véase, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 7, 1934-1937).

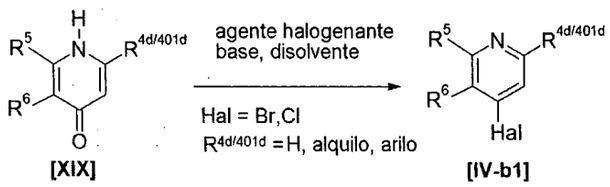
Esquema 17



Los N-óxidos de piridina **[XVIII]** son conocidos o pueden producirse mediante oxidación de las piridinas correspondientes (p. ej., con H_2O_2, H_2O_2 + metiltrioxorhenio, ácido m-cloroperoxibenzoico, dimetil-dioxirano o H_2O_2 + tetraquis(2,6-diclorofenil)porfirina de manganeso) por procedimientos descritos en la bibliografía (*ARKIVOC* **2001** (i) 242-268 y las referencias contenidas en el mismo.

Otro procedimiento para la producción de haloheterociclos adecuados **[IV-b1]** es la reacción de los compuestos de 4-hidroxipiridina **[XIX]** con agentes de halogenación (p. ej., PCl_3, $POCl_3$) mediante procedimientos conocidos en la bibliografía (*Pol. J. Chem.* **1981**, 55, 4, 925 - 929) (Esquema 18).

Esquema 18

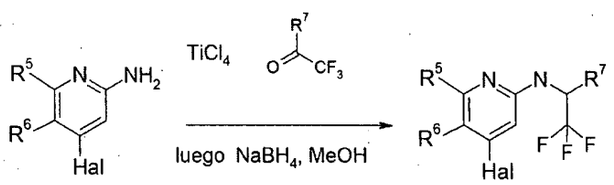


[XIX] **[IV-b1]**

Las hidroxipiridinas **[XIX]** son conocidas.

Los compuestos de la fórmula **[IV-b2]** (en la que X^1 representa C-H) se pueden producir mediante procedimientos de la bibliografía (Esquema 19). Un procedimiento para la producción de haloheterociclos adecuados **[IV-b2]** es la reacción de aminoheterociclos de la fórmula **[XX]** con trifluorometil cetonas en presencia de cloruro de titanio IV, una base y un disolvente (*J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 7134-7138). La imina que aparece durante el curso de esta reacción se puede convertir en la amina **[IV-b2]** mediante reducción mediante los procedimientos de la bibliografía (*Tetrahedron* **2009**, 65, 9807–9813).

Esquema 19



[XX] **[IV-b2]**

Los aminoheterociclos **[XX]** (en los que X^1 representa C-H) son conocidos (documento US2006/189617).

La selección de disolvente, base, temperatura, catalizadores y ligandos añadidos en caso necesario puede variar en función del sustrato **[IV-b]** usado y comprende las posibles variaciones descritas en la etapa **(V3)** para la reacción de acoplamiento C-C del

compuesto de fórmula **[V]**.

Después de finalizar la reacción, el catalizador que aparece como un sólido se elimina mediante filtración, se libera el producto bruto del disolvente o disolventes y, después, se purifica mediante procedimientos conocidos para los expertos en la técnica y adecuados para el producto concreto mediante, por ejemplo, recristalización, destilación, sublimación, fusión en zona, cristalización por fusión o cromatografía.

Etapa V8

En el Esquema 1 se muestra una posibilidad para la síntesis de compuestos de la fórmula **[XIII]**.

Los compuestos con la fórmula general **[XIII]** se conocen (R^2 = H) o se pueden sintetizar de forma análoga a los procedimientos descritos en la bibliografía (véase, por ejemplo, *Acta Chem. Scand., Series B: Organic Chemistry and Biochemistry* **1982**, 36, 2, 101-108 y el documento EP-A-1 382 603). Una posibilidad para la producción de los compuestos **[XIII]** es la halogenación de los pirazoles **[XIV]** con un agente de halogenación en un disolvente adecuado al pirazol **[XXIV]**, seguida de la conversión del halopirazol obtenido en compuestos de la fórmula **[XIII]** con un grupo protector adecuado PG (p. ej., 3,4-dihidro-2H-pirano) (Esquema 20).

Esquema 20

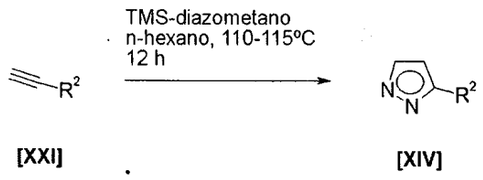


[XIV] **[XXIV]** **[XIII]**

Los pirazoles de la fórmula general **[XIV]** (R^2 = H, CH_3) están disponibles comercialmente o se pueden preparar mediante procedimientos descritos en la bibliografía. Procedimientos para la producción de pirazoles adecuados **[XIV]** son, por

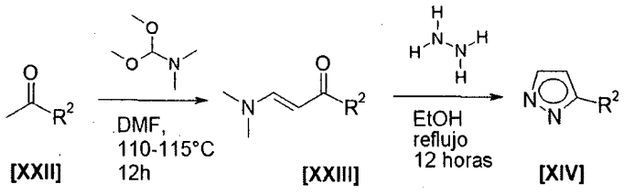
ejemplo, la reacción de alquinos con TMS-diazometano (Esquema 21) o la reacción de metilcetonas con dimetilformamida dimetilacetal e hidrazina (Esquema 22) mediante los procedimientos descritos (documento US 0.063.744 A).

Esquema 21



[XXI] [XIV]

Esquema 22



[XXII] [XXIII] [XIV]

Como agente de halogenación se pueden usar, por ejemplo, N-bromosuccinimida y bromo.

Como disolvente para la reacción de halogenación, se pueden usar todos los disolventes habituales inertes en las condiciones de la reacción, tales como, por ejemplo, amidas (p. ej., dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona), hidrocarburos halogenados (p. ej., diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono) y ácido acético o la reacción se puede efectuar en mezclas de dos o más de estos disolventes. La selección del disolvente puede variar en función del reactivo de halogenación usado. Los disolventes preferidos son ácido acético y dimetilformamida. Normalmente, la reacción de halogenación se realiza a temperaturas de 0°C – 100°C y, preferentemente, a 20°C – 30°C. El tiempo de reacción varía en función de la escala de la reacción y la temperatura de la reacción, pero generalmente reside entre unos

minutos y 48 horas.

Después de la realización de la reacción de halogenación, los productos brutos se separan de la mezcla de reacción mediante una de las técnicas habituales de separación. En caso necesario, los compuestos se purifican mediante recristalización, destilación o cromatografía, o pueden usarse también, opcionalmente, directamente para su conversión adicional sin purificación previa.

Los bromopirazoles **[XXIV]** obtenidas se protegen en el átomo de nitrógeno mediante calentamiento en 3,4-dihidro-2H-pirano en presencia de una cantidad catalítica de ácido de Lewis (p. ej., ácido p-toluenosulfónico). Los productos obtenidos pueden aparecer como regioisómeros. En caso necesario, los compuestos se purifican mediante destilación o cromatografía, o pueden usarse también, opcionalmente, directamente para su conversión adicional sin purificación previa.

Etapa V9

En el Esquema 1 se muestra una posibilidad para la síntesis de compuestos de la fórmula **[XII]**.

Los compuestos de la fórmula **[XII]** se pueden producir mediante, por ejemplo, acoplamiento de los halopirazoles **[XIII]** con heterociclos metalados de la fórmula **[XV-a]** (en la que Met representa un éster de borato o ácido borónico tal como, por ejemplo, $B(OiPr)_3$ o $B(OH)_2$) en presencia de un catalizador, una base, en caso necesario un ligando y un disolvente adecuado a temperaturas adecuadas mediante procedimientos conocidos en la bibliografía (*Top. Curr. Chem.* **2002**, 219, 11; *Organomet. Chem.* **1999**, 28, 147 y la bibliografía citada en éste, *Org. Lett.* **2005**, 7, 21, 4753-4756).

Los compuestos de la fórmula **[XII]** se pueden producir además mediante, por ejemplo, acoplamiento de los halopirazoles **[XIII]** con heterociclos metalados de la fórmula **[XV-a]** en presencia de un catalizador, en caso necesario una sal haluro inorgánica u orgánica,

si es necesario un ligando y un disolvente adecuado a temperaturas adecuadas mediante procedimientos conocidos en la bibliografía (véase, *Synthesis* **1992**, 803-815).

La producción de los compuestos del tipo **[XV-a]** se describe en la etapa **(V6)** para la reacción análoga de los halopirazoles **[VI]**.

La selección de disolvente, base o sal de haluro, si es necesario, temperatura, catalizadores y ligandos añadidos en caso necesario puede variar en función del sustrato **[XV-a]** usado y comprende las posibles variaciones descritas en la etapa **(V6)** para la reacción de acoplamiento C-C del compuesto de fórmula **[VI]**. En el presente documento, en la reacción de compuestos de la fórmula **[XV-a]**, en la que Met^1 representa un grupo portador de alquilestaño (tal como, por ejemplo, $Sn(Bu)_3$), normalmente se omite la adición de una base y, en lugar de ésta se añade una sal de haluro, tal como se describe en la etapa **(V6)**.

Etapa (V10)

En el Esquema 1 se muestra una posibilidad para la síntesis de compuestos de la fórmula **[XI]**.

Un procedimiento para la producción de los compuestos de la fórmula **[XI]** es la metalación del pirazol protegido **[XII]** con una base (tal como, por ejemplo, n-butillitio) en un disolvente (tal como, por ejemplo, éter dietílico o tetrahidrofurano) y la posterior reacción con un éster de ácido borónico (tal como, por ejemplo, $B(i\text{-}PrO)_3$ o $B(OMe)_3$) y pinacol mediante procedimientos descritos en la bibliografía (véase, *Tetrahedron Letters* **2006**, 47; 27; 2006; 4665-4669 y la bibliografía descrita en éste) o con un compuesto de halógeno de trialquilestaño (tal como, por ejemplo, Bu_3SnCl) de forma análoga a procedimientos conocidos en la bibliografía (documento WO 06/108591).

Como disolvente se pueden usar todos los disolventes habituales inertes en las condiciones de la reacción, tales como, por ejemplo, éteres cíclicos y acíclicos (p. ej.,

éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano) o la reacción se puede efectuar en mezclas de dos o más de estos disolventes. El disolvente preferido es tetrahidrofurano.

Normalmente, la reacción se realiza a temperaturas de -80°C a 0°C y, preferentemente, de -78°C a -20°C. En el transcurso de la reacción, un cambio en la temperatura de reacción (p. ej., tras la etapa de metalación) puede ser beneficioso o necesario, con el fin de garantizar la reacción con la segunda pareja de reacción (p. ej., el haluro de alquilestaño o el éster borato). El tiempo de reacción varía en función de la escala de la reacción y la temperatura de la reacción, pero generalmente reside entre unos minutos y 48 horas.

Normalmente, el trabajo se realiza mediante la adición de una fuente de protones (p. ej., solución de cloruro amónico acuoso saturado) y la posterior separación de fases. A continuación, los compuestos **[XI]** se separan de la mezcla de reacción mediante una de las técnicas de separación habituales.

No obstante, como alternativa, la mezcla de reacción también se puede concentrar sin trabajo acuoso y los productos brutos **[XI]** se pueden destilar directamente de la mezcla de reacción.

En caso necesario, los compuestos obtenidos de este modo se purifican mediante recristalización, destilación o cromatografía.

Etapa V11

En el Esquema 1 se muestra una posibilidad para la síntesis de compuestos de la fórmula **[X]**.

Los compuestos de la fórmula **[X]** se pueden producir mediante, por ejemplo, acoplamiento de los pirazoles de la fórmula **[XI]** (en la que Met representa un éster de borato o ácido borónico tal como, por ejemplo, $B(OiPr)_3$ o $B(OH)_2$) con compuestos de la fórmula **[XVII]** (en la que Z^4 representa un grupo saliente, tal como, por ejemplo Cl, Br, I,

mesilato o triflato) en presencia de un catalizador, una base, en caso necesario un ligando y un disolvente adecuado a temperaturas adecuadas mediante procedimientos conocidos en la bibliografía (*Top. Curr. Chem.* **2002**, 219, 11; *Organomet. Chem.* **1999**, 28, 147 y la bibliografía citada en éste, *Org. Lett.* **2005**, 7, 21, 4753-4756).

Los compuestos de la fórmula **[X]** se pueden producir, además, por ejemplo, mediante acoplamiento de los pirazoles de la fórmula **[XI]** (en el que Met^3 representa un grupo portador de alquilestaño tal como, por ejemplo, $-Sn(Bu)_3$) con los compuestos de la fórmula **[XVII]** (en la que Z^4 representa un grupo saliente, tal como, por ejemplo, Cl, Br, I, mesilato o triflato) en presencia de un catalizador, si es necesario una sal de haluro inorgánico u orgánico, si es necesario un disolvente adecuado a temperaturas adecuadas mediante procedimientos conocidos en la bibliografía (véase *Synthesis* **1992**, 803-815).

Los compuestos de la fórmula **[XVII]**, tales como, por ejemplo, 4-bromo-1-fluorobenceno se conocen y están comercialmente disponibles.

En el acoplamiento de los pirazoles **[XI]** con compuestos de la fórmula **[XVII]**, la selección de disolvente, base, temperatura, catalizadores y ligando añadido en caso necesario puede variar en función del pirazol **[XI]** usado y comprende las posibles variaciones descritas en la etapa **(V6).**

En el acoplamiento de los pirazoles **[XI]** con compuestos de la fórmula **[XVII]**, la selección de un catalizador, si es necesario una sal de haluro inorgánica u orgánica, si es necesario un ligando, y un disolvente adecuado a temperaturas adecuadas puede variar en función del pirazol **[XI]** usado y comprende las posibles variaciones descritas en la etapa **(V3).**

Los procedimientos de acuerdo con la invención se realizan, en general, a presión normal. No obstante, también es posible funcionar a una presión mayor o reducida.

En general, la reacción se realiza con el uso de una manta de gas, tal como, por ejemplo, argón o nitrógeno.

La proporción reactante molar entre el pirazol **[XI]** y el compuesto de la fórmula **[XVII]** es, preferentemente, de 0,9 a 2.

Después de finalizar la reacción, el catalizador que aparece como un sólido se elimina mediante filtración, se libera el producto bruto del disolvente o disolventes y, después, se purifica mediante procedimientos conocidos para los expertos en la técnica y adecuados para el producto concreto mediante, por ejemplo, recristalización, destilación, sublimación, fusión en zona, cristalización por fusión o cromatografía.

Etapa (V12)

En el Esquema 1 se muestra una posibilidad para la síntesis de compuestos de la fórmula **[IX]**.

Un compuesto de la fórmula **[X]** se convierte en un compuesto de la fórmula general **[IX]** mediante procedimientos adecuados para la eliminación grupos protectores, que se describen en la bibliografía (*Protective Groups in Organic Synthesis*", Tercera Edición; Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts; **1999**, Wiley-VCH, p. 494-653, y a bibliografía citada en el mismo).

Por ejemplo, los grupos protectores 2-(trimetilsilil-etoxi)metilo y tetrahidropiran-2-ilo se pueden eliminar en un medio ácido (p. ej., con HCl metabólico o ácido trifluoroacético) mediante procedimientos conocidos en la bibliografía (documento WO 03/099822 y *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 4309–4312 y la bibliografía contenida en los mismos). Los grupos protectores bencílicos se pueden eliminar hidrogenolíticamente con una fuente de hidrógeno (p. ej., hidrógeno, formiato amónico, ácido fórmico o ciclohexeno) en presencia de un catalizador (p. ej., paladio sobre carbón activado o hidróxido de paladio sobre carbón activado) mediante procedimientos conocidos en la bibliografía

(documento EP-A-1 228 067).

Como disolvente se pueden usar todos los disolventes habituales inertes en las condiciones de la reacción, tales como, por ejemplo, alcoholes (p. ej., metanol, etanol, propanol), éteres cíclicos y acíclicos (p. ej., éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano), hidrocarburos aromáticos (p. ej., benceno, tolueno, xileno), hidrocarburos halogenados (p. ej., diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono), hidrocarburos aromáticos halogenados (p. ej., clorobenceno, diclorobenceno), nitrilos (p. ej., acetonitrilo), éster de carboxilato (p. ej., acetato de etilo), amidas (p. ej., N,N-dimetilformamida, N-N-dimetilacetamida), dimetilsulfóxido, 1,3-dimetil-2-imidazolinona, agua y ácido acético o la reacción se puede realizar en mezclas de dos o más de estos disolventes.

Normalmente, la reacción se efectúa a temperaturas de 0ºC-150ºC y, preferentemente, a temperatura ambiente, pero también se puede efectuar a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción. El tiempo de reacción varía en función de la escala de la reacción y la temperatura de la reacción, pero generalmente reside entre media hora y 72 horas.

Después de la realización de la reacción, los compuestos **[IX]** se separan de la mezcla de reacción mediante una de las técnicas habituales de separación. En caso necesario, los compuestos se purifican mediante recristalización, destilación o cromatografía, o, si se desea, pueden usarse también en la etapa siguiente sin purificación previa. Además, es posible aislar el compuesto de la fórmula general **[IX]** como una sal, por ejemplo como una sal del ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético.

Etapa (V13)

En el Esquema 1 se muestra otra posibilidad para la síntesis de compuestos de la fórmula **[I]**.

Los compuestos de la fórmula **[IX]** se pueden convertir en compuestos de la fórmula **[I]** de forma análoga a los procedimientos descritos en la etapa **(V1)** (Esquema 1), para los

que en el compuesto de la fórmula **[IX]** en $R^{4/401}$ no se debe contener ninguna funcionalidad con átomos de H ácidos reactivos.

La selección de disolvente, base y temperatura puede variar en función del sustrato **[IX]** usado y comprende las posibles variaciones descritas en la etapa **(V1)**.

Después de la realización de la reacción, los compuestos **[I]** se separan de la mezcla de reacción mediante una de las técnicas habituales de separación. En función de la naturaleza del sustrato de la fórmula **[XVI]** usado y las condiciones de reacción, los compuestos de la fórmula **[I]**, en la que R^3 no representa hidrógeno, se pueden obtener en forma de regioisómeros puros o en forma de una mezcla de ambos regioisómeros posibles (en los que el grupo $R^{3/301}$ puede ocupar ambas posiciones en el átomo N del pirazol). En el caso de que se obtengan mezclas de regioisómeros, éstos se pueden purificar mediante procedimientos físicos (tales como, por ejemplo, procedimientos de cristalización o de cromatografía).

La síntesis de los pirazoles **[I-d]** descritos en el Esquema 2 y la síntesis de los pirazoles **[I-e]** y **[XXIX]** descrita en el Esquema 3 se puede realizar de forma análoga, para los que en los compuestos de la fórmula **[IX-b]**, **[XXVII]** y **[XXVIII]** no se debe contener ninguna funcionalidad con átomos de H ácidos reactivos en R^4.

Etapa (V14)

En el Esquema 2 se muestra una posibilidad para la síntesis de compuestos de la fórmula **[XXV]**.

Mediante procedimientos conocidos en la bibliografía (*J. Med. Chem.* **2007**, 50, 2732-2736, documento WO 05/040155, documento WO 01/74811, documento US 6.342.608 A), un éster de ácido carboxílico, nitrilo, dialquilamida o –N,O-dialquilamida reacciona con una alquilpiridina o alquilpirimidina de la fórmula **[XXIV]** en presencia de una base fuerte.

Las bases que se usan de forma preferente en el procedimiento de acuerdo con la invención son alcóxidos de metales alcalinos (tales como, por ejemplo, KOtBu o NaOtBu), amidas de litio (tales como, por ejemplo, LDA o LiHMDS) o hidruros metálicos (tales como, por ejemplo, KH o NaH).

Como disolvente se pueden usar todos los disolventes habituales inertes en las condiciones de la reacción, tales como, por ejemplo, éteres cíclicos y acíclicos (p. ej., éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano), amidas (p. ej., N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida), dimetilsulfóxido o HPMT la reacción se puede efectuar en mezclas de dos o más de estos disolventes. Se prefiere el uso de disolventes polares tales como N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido o HPMT.

Normalmente, la reacción se realiza a temperaturas de -78ºC hasta el punto de ebullición del disolvente, preferentemente en el intervalo de -20ºC a 40ºC. El tiempo de reacción varía en función de la escala de la reacción y de la temperatura de la reacción, pero, en general, reside entre media hora y 72 horas.

Después de la realización de la reacción, los compuestos **[XXV]** se separan de la mezcla de reacción mediante una de las técnicas habituales de separación. En caso necesario, los compuestos se purifican mediante recristalización, destilación o cromatografía, o, si se desea, pueden usarse también en la etapa siguiente sin purificación previa.

Las alquilpiridinas o alquilpirimidinas de la fórmula **[XXIV]** están disponibles comercialmente o se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en la bibliografía (p. ej., el documento WO 04/058776 o el documento WO 04/035545).

La síntesis de los compuestos de la fórmula **[XXXVII]** descrita en el Esquema 8 y la síntesis de los compuestos de la fórmula **[XLIII]** descrita en el Esquema 9 se puede realizar de forma análoga, para los que en los compuestos de la fórmula **[XXXVI]** y

[XLII] no se debe contener ninguna funcionalidad con átomos de H ácidos reactivos en R^5 y R^6.

Etapa (V15)

En el Esquema 2 se muestra una posibilidad para la síntesis de compuestos de la fórmula **[XXVI]**.

Los compuestos de la fórmula general **[XXVI]** se obtienen mediante procedimientos conocidos en la bibliografía (*J. Med. Chem.* **2007**, 50, 2732-2736 y el documento WO 05/040155, para $R^{4b/401b}$ = NHC(O)Oalquilo, p. ej., el documento EP-A-1 553 096) mediante reacción de un compuesto de la fórmula **[XXV]** con DMF dialquilacetal. La reacción se puede realizar en presencia de un disolvente, disolventes adecuados son alcoholes (tales como, por ejemplo, etanol), esteres (tales como, por ejemplo, acetato de etilo), éteres cíclicos (tales como, por ejemplo, tetrahidrofurano) o amidas (p. ej., N,N-dimetilformamida o N-metilpirrolidona). La reacción se puede realizar en presencia de una base (p. ej., trietilamina).

Normalmente, la reacción se realiza a temperaturas de -78ºC hasta el punto de ebullición del disolvente.

La síntesis de los compuestos de la fórmula **[XXXVIII]** descritos en el Esquema 8 y la síntesis de los compuestos de la fórmula **[XLV]** descritos en el Esquema 9 se pueden realizar de forma análoga.

Etapa (V16)

En el Esquema 2 se muestra una posibilidad para la síntesis de compuestos de la fórmula **[XXVII]**.

Los compuestos de la fórmula general **[XXVII]** se obtienen mediante la reacción de compuestos de la fórmula general **[XXVI]** con hidrazina o hidrato de hidrazina mediante procedimientos conocidos en la bibliografía (p. ej., el documento EP-A-1 553

096, el documento EP-A-1 188 754). En el presente documento, el grupo Z^6 citado en el Esquema 2 representa un grupo saliente, tal como, por ejemplo, NMe_2.

La reacción se puede realizar en presencia de una base (tal como, por ejemplo, trietilamina).

Como disolvente se pueden usar todos los disolventes habituales inertes en las condiciones de la reacción, tales como, por ejemplo, éteres cíclicos y acíclicos (p. ej., , tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano) o alcoholes (p. ej., etanol, metanol) la reacción se puede efectuar en mezclas de dos o más de estos disolventes. Se prefiere el uso de disolventes polares tales como, por ejemplo, etanol.

Normalmente, la reacción se realiza a temperaturas de 0ºC hasta el punto de ebullición del disolvente, preferentemente en la región de 25ºC. El tiempo de reacción varía en función de la escala de la reacción y de la temperatura de la reacción, pero, en general, reside entre media hora y 72 horas. La reacción se puede realizar en un aparato de microondas (p. ej., CEM Explorer) a temperatura elevada, de modo que el tiempo de reacción requerido se puede acortar.

La síntesis de los compuestos de la fórmula **[XXXIX]** descritos en el Esquema 8 y la síntesis de los compuestos de la fórmula **[XLVI]** descritos en el Esquema 9 se pueden realizar de forma análoga.

Etapa (V17)

En el Esquema 2 se muestra una posibilidad para la síntesis de compuestos de la fórmula **[I-d]**.

Los compuestos de la fórmula general **[I-d]** se obtienen mediante reacción de los compuestos de la fórmula general **[XXVI]** con aquilhidrazinas de la fórmula mediante $R^{3/301}$-NH-NH_2 mediante procedimientos conocidos en la bibliografía (p. ej., el documento US 6.335.336 A). En el presente documento, el grupo Z^6 citado en el

Esquema 2 representa un grupo saliente, tal como, por ejemplo, NMe_2.

La reacción se puede realizar en presencia de una base (tal como, por ejemplo, trietilamina).

Como disolvente se pueden usar todos los disolventes habituales inertes en las condiciones de la reacción, tales como, por ejemplo, éteres cíclicos y acíclicos (p. ej., tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano) o alcoholes (p. ej., etanol, metanol) la reacción se puede efectuar en mezclas de dos o más de estos disolventes. Se prefiere el uso de disolventes polares tales como, por ejemplo, etanol.

Normalmente, la reacción se realiza a temperaturas de 0ºC hasta el punto de ebullición del disolvente, preferentemente en la región de 25ºC. El tiempo de reacción varía en función de la escala de la reacción y de la temperatura de la reacción, pero, en general, reside entre media hora y 72 horas. La reacción se puede realizar en un aparato de microondas (p. ej., CEM Explorer) a temperatura elevada, de modo que el tiempo de reacción requerido se puede acortar.

Etapa (V18)

Una posibilidad para la síntesis de compuestos de la fórmula **[I-d]** en la que $R^{3/301}$ representa ciclopropilo es la reacción de pirazoles de la fórmula **[XXVII]** con un ácido ciclopropilborónico mediante procedimientos conocidos en la bibliografía (*J. Org. Chem.* **2008**, 73, 6441-6444 o el documento WO 08/088692).

La reacción se realiza en presencia de una base (tal como, por ejemplo, trietilamina, piridina, carbonato sódico, fosfato potásico o carbonato de cesio) y una sal de Cu(II) (tal como, por ejemplo, $Cu(OAc)_2$ o $CuCl_2$).

Además, la reacción puede tener lugar con adición de un ligando adecuado (tal como, por ejemplo, piridina o 2,2-bipiridina, N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina o 1,10-fenantridina).

Como disolvente se pueden usar todos los disolventes habituales inertes en las condiciones de la reacción, tales como, por ejemplo, éteres cíclicos y acíclicos (p. ej., tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano), halogenoalcano (p. ej., dicloroetano) o hidrocarburos aromáticos (p. ej., benceno, tolueno) o la reacción se puede efectuar en mezclas de dos o más de estos disolventes. Se prefiere el uso de haloalcanos tales como, por ejemplo, dicloroetano.

Normalmente, la reacción se realiza a temperaturas de 50ºC hasta el punto de ebullición del disolvente, preferentemente en la región de 70ºC. El tiempo de reacción varía en función de la escala de la reacción y de la temperatura de la reacción, pero, en general, reside entre media hora y 72 horas. La reacción se puede realizar en un aparato de microondas (p. ej., CEM Explorer) a temperatura elevada, de modo que el tiempo de reacción requerido se puede acortar.

De forma análoga a la síntesis de los pirazoles **[I-d]** descritos en el Esquema 2, la síntesis de los pirazoles **[I-e]** descrita en el Esquema 3 y la síntesis de los pirazoles **[XX]** descrita en el Esquema 4 se pueden efectuar con este procedimiento.

Etapa (V19)

En el Esquema 3 se muestra una posibilidad para la síntesis de compuestos de la fórmula **[XXVIII]**.

Los compuestos de la fórmula general **[XXVIII]** se obtienen mediante halogenación de pirazoles de la fórmula **[XXVII]** mediante procedimientos conocidos en la bibliografía (p. ej., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008, 18, 509-512).

Como agentes de halogenación se pueden usar, por ejemplo, N-bromosuccinimida y bromo.

Como disolventes para la reacción de halogenación, se pueden usar todos los disolventes habituales inertes en las condiciones de la reacción, tales como, por

ejemplo, amidas (p. ej., dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona), hidrocarburos halogenados (p. ej., diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono) y ácido acético o la reacción se puede efectuar en mezclas de dos o más de estos disolventes. La selección del disolvente puede variar en función del reactivo de halogenación usado. Los disolventes preferidos son ácido acético y dimetilformamida. Normalmente, la reacción de halogenación se realiza a temperaturas de 0°C – 100°C y, preferentemente, a 20°C – 80°C. El tiempo de reacción varía en función de la escala de la reacción y la temperatura de la reacción, pero generalmente reside entre unos minutos y 48 horas.

Después de la realización de la reacción de halogenación, los productos brutos se separan de la mezcla de reacción mediante una de las técnicas habituales de separación. En caso necesario, los compuestos se purifican mediante recristalización, destilación o cromatografía, o pueden usarse también, opcionalmente, directamente para reacción adicional sin purificación previa.

Etapa (V20)

En el Esquema 3 se muestra una posibilidad para la síntesis de compuestos de la fórmula **[IX-b]**.

Los compuestos de la fórmula **[IX-b]** en la que R^{2a} representa alquilo o cicloalquilo se pueden producir mediante acoplamiento C-C de pirazoles de la fórmula **[XXIX]** con ácidos borónicos o esteres de ácido bórico (p. ej., trimetilboroxina o esteres de ácido ciclopropilborónico) mediante procedimientos conocidos en la bibliografía (documento US 0.018.132).

La reacción se realiza en presencia de una base (tal como, por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidrógeno carbonato sódico, carbonato sódico o carbonato de cesio) y un catalizador de paladio (tal como, por ejemplo, dicloro[1.1'-

ferrocenilbis(difenilfosfano)]-paladio (II)*CH_2Cl_2).

Como disolvente se pueden usar todos los disolventes habituales inertes en las condiciones de la reacción, tales como, por ejemplo, éteres cíclicos y acíclicos (p. ej., tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano) o la reacción se puede efectuar en mezclas de dos o más de estos disolventes.

Normalmente, la reacción se realiza a temperaturas de 50ºC hasta el punto de ebullición del disolvente, preferentemente en la región de 90ºC. El tiempo de reacción varía en función de la escala de la reacción y de la temperatura de la reacción, pero, en general, reside entre media hora y 72 horas. La reacción se puede realizar en un aparato de microondas (p. ej., CEM Explorer) a temperatura elevada, de modo que el tiempo de reacción requerido se puede acortar.

En el acoplamiento C-C de los pirazoles de la fórmula **[XXIX]** con compuestos de **[XXX]** (en los que Met^2 representa un éster de borato o ácido borónico, tal como, por ejemplo, $B(OiPr)_3$ o $B(OH)_2$), la selección de un catalizador, una base, un ligando y un disolvente adecuado a temperaturas adecuadas puede variar en función del pirazol **[XXIX]** usado y, asimismo, comprende las posibles variaciones descritas en la etapa **(V3).**

Para el trabajo, la mezcla de reacción se trata con agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se separa y el disolvente se elimina al vacío.

El producto bruto obtenido se hace reaccionar con ácido trifluoroacético mediante procedimientos conocidos en la bibliografía (p. ej., *"Protective Groups in Organic Synthesis"*; Tercera Edición; Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts; **1999**, Wiley-VCH, p. 639-640, y la bibliografía citada en el mismo) con el fin de retirar el grupo R^3 situado en el pirazol (por ejemplo, en el caso de que R^3 = p-metoxibencilo) por lo que se obtienen los compuestos de la fórmula **[IX-b]**.

Después de la realización de la reacción, los compuestos **[IX-b]** se separan de la mezcla

de reacción mediante una de las técnicas habituales de separación. En caso necesario, los compuestos se purifican mediante recristalización, destilación o cromatografía.

Etapa (V21)

En el Esquema 3 se muestra una posibilidad para la síntesis de compuestos de la fórmula **[I-e]**.

Los compuestos de la fórmula **[I-e]** en la que R^{2a} representa alquilo o cicloalquilo se pueden producir mediante acoplamiento C-C de pirazoles de la fórmula **[XXIX]** con ácidos borónicos o esteres de ácido bórico (p. ej., trimetilboroxina o esteres de ácido ciclopropilborónico) mediante procedimientos conocidos en la bibliografía (documento US 0.018.132A).

Las condiciones de acoplamiento corresponden a las condiciones indicadas en el procedimiento anterior **(V20)** sin la eliminación del grupo $R^{3/301}$ mediante una reacción de desprotección.

Después de la realización de la reacción, los compuestos **[I-e]** se separan de la mezcla de reacción mediante una de las técnicas habituales de separación. En caso necesario, los compuestos se purifican mediante recristalización, destilación o cromatografía.

Etapa (V22)

En el Esquema 4 se muestra una posibilidad para la síntesis de compuestos de la fórmula **[XXXII]**.

Los compuestos de la fórmula general **[XXXII]** se obtienen mediante la reacción de compuestos de la fórmula general **[XXXI]** con alquilhidrazinas de la fórmula $R^{3/301}$-NH-NH_2 mediante procedimientos conocidos en la bibliografía (p. ej., el documento US5744426).

La reacción se puede realizar en presencia de un ácido, tal como, por ejemplo, ácido acético.

Como disolvente se pueden usar todos los disolventes habituales inertes en las condiciones de la reacción, tales como, por ejemplo, éteres cíclicos y acíclicos (p. ej., tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano) o alcoholes (p. ej., etanol, metanol) o esteres (esteres de acetato) la reacción se puede efectuar en mezclas de dos o más de estos disolventes. Se prefiere el uso de disolventes polares tales como, por ejemplo, etanol. Normalmente, la reacción se realiza a temperaturas de 0ºC hasta el punto de ebullición del disolvente, preferentemente a reflujo. El tiempo de reacción varía en función de la escala de la reacción y la temperatura de la reacción, pero generalmente reside entre media hora y 72 horas. La reacción se puede realizar en un aparato de microondas (p. ej., CEM Explorer) a temperatura elevada, de modo que el tiempo de reacción requerido se puede acortar.

Etapa (V23)

En el Esquema 4 se muestra una posibilidad para la síntesis de compuestos de la fórmula **[XXXIII]**.

Los compuestos de la fórmula general **[XXXIII]** se obtienen mediante la reacción de compuestos de la fórmula general **[XXXII]** con compuestos de halodifluorometano (tales como, por ejemplo, clorodifluoro-metano o clorodifluoroacetato sódico) mediante procedimientos conocidos en la bibliografía (p. ej., el documento US5861359, *Org. Lett.* **2006**, 8, 17, 3805-3808).

La reacción se realiza en presencia de una base tal como, por ejemplo, carbonato potásico.

Como disolvente se pueden usar todos los disolventes habituales inertes en las condiciones de la reacción, tales como, por ejemplo, amidas (p. ej., dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona), éteres cíclicos y acíclicos (p. ej., tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano) o nitrilos (p. ej., acetonitrilo).

Normalmente, la reacción se realiza a temperaturas de 25ºC hasta el punto de ebullición del disolvente. El tiempo de reacción varía en función de la escala de la reacción y la temperatura de la reacción, pero generalmente reside entre media hora y 72 horas.

Etapa (V24)

En el Esquema 4 se muestra una posibilidad para la síntesis de compuestos de la fórmula **[VI-b]**.

Los compuestos de la fórmula general **[VI-b]** se obtienen mediante halogenación de los pirazoles de la fórmula **[XXXIII]** mediante procedimientos conocidos en la bibliografía (p. ej., el documento US6482774).

Como agente de halogenación se pueden usar, por ejemplo, N-bromosuccinimida o bromo.

Como disolvente para la reacción de halogenación, se pueden usar todos los disolventes habituales inertes en las condiciones de la reacción, tales como, por ejemplo, amidas (p. ej., dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona), hidrocarburos halogenados (p. ej., diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono) o ácido acético o la reacción se puede efectuar en mezclas de dos o más de estos disolventes. La selección del disolvente puede variar en función del reactivo de halogenación usado. Los disolventes preferidos son diclorometano y tetraclorometano.

Normalmente, la reacción de halogenación se realiza a temperaturas de 0°C – 100°C y, preferentemente, a 20°C – 80°C. El tiempo de reacción varía en función de la escala de la reacción y la temperatura de la reacción, pero generalmente reside entre unos minutos y 48 horas.

Después de la realización de la reacción de halogenación, los productos brutos se separan de la mezcla de reacción mediante una de las técnicas habituales de separación. En caso necesario, los compuestos se purifican mediante recristalización,

destilación o cromatografía, o pueden usarse también, opcionalmente, directamente para reacción adicional sin purificación previa.

Etapa (V25)

En el Esquema 4 se muestra una posibilidad para la síntesis de compuestos de la fórmula **[VI-c]**.

Los compuestos de la fórmula general **[VI-c]** se obtienen mediante escisión con éter de los pirazoles de la fórmula **[VI-b], en la que** R^2 representa 4-fluoro-2-metoxifenilo, mediante procedimientos conocidos en la bibliografía (p. ej., el documento WO2007/105058).

La reacción se realiza en presencia de un ácido de Lewis, por ejemplo tribromuro de boro, y un disolvente inerte en las condiciones de reacción (p. ej., diclorometano). Normalmente, la reacción se realiza a temperaturas de -20°C +20°C, preferentemente a -5°C a 0°C.

Etapa (V26)

En el Esquema 6 se muestra una posibilidad para la síntesis de compuestos de la fórmula **[III]**.

Los compuestos de la fórmula **[III]** se pueden producir mediante, por ejemplo, acoplamiento de los halopirazoles **[VI]** con heterociclos metalados de la fórmula **[XV-a]** (en la que Met representa un éster de borato o ácido borónico tal como, por ejemplo, $B(OiPr)_3$ o $B(OH)_2$) en presencia de un catalizador, una base, en caso necesario un ligando y un disolvente adecuado a temperaturas adecuadas mediante procedimientos conocidos en la bibliografía (*Top. Curr. Chem.* **2002**, 219, 11; *Organomet. Chem.* **1999**, 28, 147 y la bibliografía citada en éste, *Org. Lett.* **2005**, 7, 21, 4753-4756).

La producción de los compuestos del tipo **[VI]** se describe en la etapa **(V6)**.

La selección de disolvente, la base añadida, temperatura y ligandos añadidos en caso

necesario puede variar en función del sustrato **[VI]** usado y comprende las posibles variaciones descritas en la etapa **(V6)** para la reacción de acoplamiento C-C del compuesto de fórmula **[VI]**.

Etapa (V27)

En el Esquema 8 se muestra una posibilidad para la síntesis de compuestos de la fórmula **[XLI]**.

Los compuestos de la fórmula general **[XLI]** se obtienen mediante oxidación de tioalquilpirimidinas de la fórmula **[XL]** mediante procedimientos conocidos en la bibliografía (el documento WO2009/16460 o el documento WO2007/24843).

Como agentes oxidantes, se pueden usar, por ejemplo, ácido m-cloroperbenzoico (m-CPBA) u Oxona (peroxomonosulfato potásico).

Como disolvente para la reacción de oxidación, se pueden usar todos los disolventes habituales inertes en las condiciones de la reacción, tales como, por ejemplo, hidrocarburos halogenados (p. ej., diclorometano), éteres (p. ej., tetrahidrofurano), alcoholes (p. ej., metanol) o agua o la reacción se puede efectuar en mezclas de dos o más de estos disolventes. La selección del disolvente puede variar en función del reactivo de oxidación usado. Los disolventes preferidos son diclorometano (m-CPBA) y mezclas de agua/THF (Oxona).

Normalmente, la reacción de oxidación se realiza a temperaturas de 0°C - 20°C. El tiempo de reacción varía en función de la escala de la reacción y la temperatura de la reacción, pero generalmente reside entre unas horas y 48 horas.

Después de la realización de la reacción de oxidación, los productos brutos se separan de la mezcla de reacción mediante una de las técnicas habituales de separación. En caso necesario, los compuestos se purifican mediante recristalización, destilación o cromatografía, o pueden usarse también, opcionalmente, directamente para reacción

adicional sin purificación previa.

Etapa (V28)

En el Esquema 8 se muestra una posibilidad para la síntesis de compuestos de la fórmula **[I-f]**.

Los compuestos de la fórmula general **[I-f]** se obtienen mediante reacción de los compuestos de la fórmula general **[XLI]** con aminas primarias o secundarias mediante procedimientos conocidos en la bibliografía (p. ej., el documento WO2007/105058 o el documento US6423713).

La reacción se realiza, en caso necesario, en presencia de una sal tal como, por ejemplo, fluoruro de cesio.

Como disolvente se pueden usar todos los disolventes habituales inertes en las condiciones de la reacción, tales como, por ejemplo, amidas (p. ej., dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona), éteres cíclicos y acíclicos (p. ej., tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano), nitrilos (p. ej., acetonitrilo), sulfóxidos (p. ej., dimetilsulfóxido) o alcoholes (p. ej., n-butanol). Como alternativa, la reacción se puede realizar sin disolvente, por ejemplo con el uso de un exceso de amina.

Normalmente, la reacción se realiza a temperaturas de 50°C hasta el punto de ebullición del disolvente. El tiempo de reacción varía en función de la escala de la reacción y la temperatura de la reacción, pero generalmente reside entre media hora y 72 horas. La reacción se puede realizar en un aparato de microondas (p. ej., CEM Explorer) a temperatura elevada, de modo que el tiempo de reacción requerido se puede acortar.

De forma análoga a la síntesis de los pirazoles **[I-f]** descritos en el Esquema 8, la síntesis de los pirazoles **[XLIV]** de los compuestos del tipo **[XLIII]** descrita en el Esquema 9 se puede efectuar con este procedimiento.

Etapa (V29)

En el Esquema 8 se muestra una posibilidad para la síntesis de compuestos de la fórmula **[III-a]**.

Los compuestos de la fórmula general **[III-a]** se obtienen mediante desalquilación de compuestos de la fórmula general **[I-f]** en la que

R^{x1} representa H, y

R^{x2} representa bencilo, 4-metoxibencilo o 3,4-dimetoxibencilo,

mediante procedimientos conocidos en la bibliografía (p. ej., *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 12, 2180-2190 o *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 14, 4006-4010).

Normalmente, la reacción se realiza en presencia de un ácido fuerte, por ejemplo ácido sulfúrico, ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético.

Normalmente, la reacción se realiza a temperaturas de 0°C hasta 120°C. El tiempo de reacción varía en función de la escala de la reacción y la temperatura de la reacción, pero generalmente reside entre media hora y 72 horas. La reacción se puede realizar en un aparato de microondas (p. ej., CEM Explorer) a temperatura elevada, de modo que el tiempo de reacción requerido se puede acortar.

Otro sujeto de la invención se refiere al uso no medicinal de los fenilpiri(mi)dinazoles de acuerdo con la invención o mezclas de los mismos para el control de microorganismos no deseados y para la reducción de micotoxinas en plantas y partes de plantas.

Otro sujeto de la invención se refiere a un agente para el control de microorganismos no deseados y para la reducción de micotoxinas en plantas y partes de plantas, que comprende al menos un fenilpiri(mi)dinilazol de acuerdo con la presente invención.

Además, la invención se refiere a un procedimiento para el control de microorganismos no deseados y para la reducción de micotoxinas en plantas y partes de plantas, que se caracteriza porque los fenilpiri(mi)dinilazoles de acuerdo con la invención se aplican sobre los microorganismos y/o en su hábitat.

Las sustancias de acuerdo con la invención exhiben una fuerte acción microbicida y se pueden usar para el control de microorganismos no deseados, tales como hongos y bacterias, en la protección de plantas y en la protección de materiales.

Los fenilpiri(mi)dinilazoles de acuerdo con la invención de la fórmula **(Ia)** y **(Ib)** poseen muy buenas propiedades fungicidas y se pueden usar en la protección de plantas para, por ejemplo, el control de Plasmodioforomicetos, Oomicetos, Citridiomicetos, Zigomicetos, Ascomicetos, Basidiomicetos y Deuteromicetos.

Se pueden usar bactericidas en la protección de plantas para, por ejemplo, el control de Pseudomonadaceae, Rhizobiaceae, Enterobacteriaceae, Corynebacteriaceae y Streptomycetaceae.

Los agentes fungicidas de acuerdo con la invención se pueden usar de forma curativa o protectora para el control de hongos fitopatógenos. Por tanto, la invención también se refiere a procedimientos curativos y protectores para el control de hongos fitopatógenos a través del uso de las sustancias o agentes activos de acuerdo con la invención, que se aplica sobre las semillas, la planta o las partes de plantas, el fruto o el suelo en el que crecen las plantas.

Los agentes de acuerdo con la invención para el control de hongos fitopatógenos en la protección de plantas comprenden una cantidad eficaz pero no fitotóxica de las sustancias activas de acuerdo con la invención. "Cantidad eficaz pero no fitotóxica" significa una cantidad del agente de acuerdo con la invención que es suficiente para controlar de forma adecuada o matar totalmente la enfermedad fúngica de la planta y que, al mismo tiempo, no conlleva ningún síntoma significativo de fitotoxicidad. Esta tasa de aplicación puede, en general, variar en un intervalo considerable. Depende de varios factores, por ejemplo del hongo que se va a controlar, la planta, las condiciones climáticas y los ingredientes de los agentes de acuerdo con la invención.

De acuerdo con la invención se pueden tratar todas las plantas y las partes de plantas. En el presente documento, se entiende que plantas significa todas las plantas y poblaciones de plantas como plantas salvajes deseadas y no deseadas o plantas de cosecha, (incluidas las plantas de cosecha naturales). Las plantas de cosecha pueden ser plantas que se pueden obtener mediante procedimientos de cultivo y optimización convencionales o mediante procedimientos biotecnológicos y de ingeniería genética o combinaciones de estos procedimientos, incluidas las plantas transgénicas e incluidas las variedades de plantas que pueden estar protegidas o pueden no estar protegidas por los derechos de los cultivadores de plantas. Debe entenderse que partes de plantas significa todas las partes de las plantas encima del suelo y debajo del suelo, y los órganos de las plantas, tales como brotes, hojas, flores y raíces, en los que se mencionan, por ejemplo, hojas, agujas, pedúnculos, tallos, flores, cuerpos de los frutos, frutos y semillas y raíces, tubérculos y rizomas. Las partes de plantas también incluyen material cosechado y material reproductor vegetativo y generador, por ejemplo esquejes, tubérculos, rizomas, guías y semillas.

Como plantas que se pueden tratar de acuerdo con la invención se pueden mencionar las siguientes: algodón, lino, vid, frutas y vegetales, tales como *Rosaceae sp.* (por ejemplo, pomáceas como manzana y pera, pero también drupas tales como albaricoques, cerezas, almendras y melocotones y frutas de baya tales como fresas), *Ribesioidae sp.*, *Juglandaceae sp.*, *Betulaceae sp.*, *Anacardiaceae sp.*, *Fagaceae sp.*, *moraceae sp.*, *Oleaceae sp.*, *Actinidaceae sp.*, *Lauraceae sp.*, *Musaceae sp.* (por ejemplo árboles y plantaciones de plátanos), *Rubiaceae sp.* (por ejemplo café),), *Theaceae sp.*, *Sterculiceae sp.*, *Rutaceae sp.* (por ejemplo limones, naranjas y pomelo); *Solanaceae sp.* (por ejemplo tomates), *Liliaceae sp.*, *Asteraceae sp.* (por ejemplo lechuga), *Umbelliferae sp.*, *Cruciferae sp.*, *Chenopodiaceae sp.*, *Cucurbitaceae sp.* (por ejemplo pepino), *Alliaceae sp.* (por

ejemplo puerro), *Papilionaceae sp.* (por ejemplo guisantes), plantas de uso principal, tales como *Gramineae sp.* (por ejemplo maíz, gramas, cereales tales como trigo, centeno, arroz, cebada, avena, mijo y triticale), *Asteraceae sp.* (por ejemplo girasol), *Brassicaceae sp.* (por ejemplo, repollo, lombarda, brécol, coliflor, coles de Bruselas, col china, colirrábano, rábanos y colza, mostaza, rábano picante y mastuerzo), *Fabacae sp.* (por ejemplo judía, cacahuete), *Papilionaceae sp.* (por ejemplo soja), *Solanaceae sp.* (por ejemplo patatas), *Chenopodiaceae sp.* (por ejemplo remolacha azucarera, forraje, acelga, remolacha); plantas útiles y plantas ornamentales en jardines y bosques; y especies genéticamente modificadas de cada una de estas plantas. Preferentemente, plantas de cereales se tratan de acuerdo con la invención.

Por ejemplo, sin limitaciones, se pueden mencionar algunos patógenos de enfermedades fúngicas que se pueden tratar de acuerdo con la invención.

Enfermedades causadas por patógenos del mildíu verdadero, tales como, por ejemplo, especies de Blumeria, tales como, por ejemplo, Blumeria graminis; especies de Podosphaera, tales como, por ejemplo, Podosphaera leucotricha; especies de Sphaerotheca tales como, por ejemplo, Sphaerotheca fuliginea; especies de Uncinula tales como, por ejemplo, Uncinula necator;

Enfermedades causadas por patógenos de enfermedades de podredumbre, tales como, por ejemplo, especies de Gymnosporangium, tales como, por ejemplo, Gymnosporangium sabinae; especies de Hemileia, tales como, por ejemplo, Hemileia vastatrix; especies de Phakopsora, tales como, por ejemplo, Phakopsora pachyrhizi y Phakopsora meibomiae; especies de Puccinia, tales como, por ejemplo, Puccinia recondita o Puccinia triticina; especies de Uromyces, tales como, por ejemplo, Uromyces appendiculatus;

Enfermedades causadas por el grupo de Oomicetos, tales como, por ejemplo, especies de

Bremia, tales como, por ejemplo, Bremia lactucae; especies de Peronospora, tales como, por ejemplo, Peronospora pisi o P. brassicae; especies de Phytophthora, tales como, por ejemplo Phytophthora infestans; especies Plasmopara, tales como, por ejemplo Plasmopara viticola; especies de Pseudoperonospora, tales como, por ejemplo Pseudoperonospora humuli o Pseudoperonospora cubensis; especies de Pythium, tales como, por ejemplo Pythium ultimum;

Enfermedades de las manchas en las hojas y tizón foliar causadas, por ejemplo, por especies de Alternaria, tales como, por ejemplo, Alternaria solani; especies de Cercospora, tales como, por ejemplo, Cercospora beticola; especies de Cladiosporum, tales como, por ejemplo, Cladiosporium cucumerinum; especies de Cochliobolus, tales como, por ejemplo, Cochliobolus sativus (forma conidial Drechslera, Sin: Helminthosporium); especies de Colletotrichum, tales como, por ejemplo, Colletotrichum lindemuthanium; especies de Cycloconium, tales como, por ejemplo, Cycloconium oleaginum; especies de Diaporthe, tales como, por ejemplo, Diaporthe citri; especies de Elsinoe, tales como, por ejemplo, Elsinoe fawcettii; especies de Gloeosporium, tales como, por ejemplo, Gloeosporium laeticolor; especies de Glomerella, tales como, por ejemplo, Glomerella cingulata; especies de Guignardia, tales como, por ejemplo Guignardia bidwelli; especies de Leptosphaeria, tales como, por ejemplo, Leptosphaeria maculans; especies de Magnaporthe, tales como, por ejemplo, Magnaporthe grisea; especies de Microdochium, tales como, por ejemplo, Microdochium nivale; especies de Mycosphaerella, tales como, por ejemplo, Mycosphaerella graminicola y M. fijiensis; especies de Phaeosphaeria, tales como, por ejemplo, Phaeosphaeria nodorum; especies de Pyrenophora, tales como, por ejemplo, Pyrenophora teres; especies de Ramularia, tales como, por ejemplo, Ramularia collo-cygni; especies de Rhynchosporium, tales como, por ejemplo, Rhynchosporium secalis; especies de Septoria, tales como, por ejemplo,

Septoria apii; especies de Typhula, tales como, por ejemplo Typhula incarnata; especies de Venturia, tales como, por ejemplo Venturia inaequalis;

Enfermedades de la raíz y el tallo, causadas, por ejemplo, por especies de Corticium, tales como, por ejemplo, Corticium graminearum; especies de Fusarium, tales como, por ejemplo, Fusarium oxysporum; especies de Gaeumannomyces, tales como, por ejemplo, Gaeumannomyces graminis; especies de Rhizoctonia, tales como, por ejemplo, Rhizoctonia solani; especies de Tapesia, tales como, por ejemplo, Tapesia acuformis; especies de Thielaviopsis, tales como, por ejemplo, Thielaviopsis basicola;

Enfermedades de la oreja y el panículo (incluidas las mazorcas de maíz), causadas, por ejemplo, por especies de Alternaria, tales como, por ejemplo, Alternaria spp.; especies de Aspergillus, tales como, por ejemplo, Aspergillus flavus; especies de Cladosporium, tales como, por ejemplo, Cladosporium cladosporioides; especies de Claviceps, tales como, por ejemplo, Claviceps purpurea; especies de Fusarium, tales como, por ejemplo, Fusarium culmorum; especies de Gibberella, tales como, por ejemplo, Gibberella zeae; especies de Monographella, tales como, por ejemplo, Monographella nivalis; especies de Septoria, tales como, por ejemplo, Septoria nodorum;

Enfermedades provocadas por hongos del carbón, tales como, por ejemplo, especies de Sphacelotheca, tales como, por ejemplo, Sphacelotheca reiliana; especies de Tilletia, tales como, por ejemplo Tilletia caries; T. controversa; especies de Urocystis, tales como, por ejemplo Urocystis occulta; especies de Ustilago, tales como, por ejemplo, Ustilago nuda; U. nuda tritici;

Enfermedades de las raíces de los frutos causadas por, por ejemplo, especies de Aspergillus, tales como, por ejemplo, Aspergillus flavus; especies de Botrytis, tales como, por ejemplo, Botrytis cinerea; especies de Penicillium, tales como, por ejemplo, Penicillium expansum y P. purpurogenum; especies de Sclerotinia, tales como, por

ejemplo, Sclerotinia sclerotiorum;

especies de Verticilium, tales como, por ejemplo, Verticilium alboatrum;

Enfermedades de las semillas y transmitidas por el suelo y plagas y enfermedades de las plántulas causadas por, por ejemplo, especies de Fusarium, tales como, por ejemplo, Fusarium culmorum; especies de Phytophthora, tales como, por ejemplo, especies de Phytophthora cactorum; especies de Pythium, tales como, por ejemplo, Pythium ultimum; especies de Rhizoctonia, tales como, por ejemplo, Rhizoctonia solani; especies de Sclerotium , tales como, por ejemplo, Sclerotium rolfsii;

Chancro, escoba de bruja y agallas, causadas por, por ejemplo especies de Nectria, tales como, por ejemplo Nectria galligena;

Enfermedades del tizón causadas por, por ejemplo, especies de Monilinia, tales como, por ejemplo, Monilinia laxa;

Deformaciones de las hojas, las flores y los frutos causadas por, por ejemplo, especies de Taphrina, tales como, por ejemplo, Taphrina deformans;

Enfermedades degenerativas de plantas leñosas causadas por, por ejemplo, especies de Esca, tales como, por ejemplo, Phaemoniella clamydospora y Phaeoacremonium aleophilum y Fomitiporia mediterranea;

Enfermedades de flores y semillas causadas por, por ejemplo, especies de Botrytis, tales como, por ejemplo, Botrytis cinerea;

Enfermedades de los tubérculos de las plantas, causadas por, por ejemplo, especies de Rhizoctonia, tales como, por ejemplo, Rhizoctonia solani; especies de Helminthosporium, tales como, por ejemplo, Helminthosporium solani;

Enfermedades causadas por patógenos bacterianos, tales como, por ejemplo, especies de Xanthomonas, tales como, por ejemplo, Xanthomonas campestris pv. oryzae; especies de Pseudomonas, tales como, por ejemplo, Pseudomonas syringae pv.

lachrymans; especies Erwinia, tales como, por ejemplo, Erwinia amylovora;

Preferentemente se pueden controlar las siguientes enfermedades de la soja:

Enfermedades fúngicas de las hojas, los tallos, los brotes y las semillas causadas por, por ejemplo, mancha de la hoja por Alternaria (Alternaria spec. atrans tenuissima), antracnosis (Colletotrichum gloeosporoides dematium var. truncatum), mancha marrón (Septoria glycines), tizón y mancha de la hoja por Cercospora (Cercospora kikuchii), podredumbre blanda por coanephora (Choanephora infundibulifera trispora (Syn.)), mancha foliar de Dactuliophora (Dactuliophora glycines), mildíu lanoso (Peronospora manshurica), tizón del tallo por Drechslera (Drechslera glycini), mancha ojo de rana (Cercospora sojina), mancha foliar de Leptosphaerulina (Leptosphaerulina trifolii), mancha foliar por Phyllosticta (Phyllosticta sojaecola), tizón del tallo y de la vaina (Phomopsis sojae), mildíu pulverulento (Microsphaera diffusa), mancha roja de la hoja por Pyrenochaeta (Pyrenochaeta glycines), rizoctonia aérea, follaje y sarna negra de la patata (Rhizoctonia solani), roya asiática (Phakopsora pachyrhizi, Phakopsora meibomiae), sarna (Sphaceloma glycines), mancha foliar por Stemphylium (Stemphylium botryosum), mancha anillada (Corynespora cassiicola).

Enfermedades fúngicas de las raíces y de la base del tallo causadas por, por ejemplo, podredumbre negra de la raíz (Calonectria crotalariae), podredumbre carbonosa (Macrophomina phaseolina), fusariosis, enfermedad de panamá, podredumbre de la raíz, podredumbre de la vaina y del collar (Fusarium oxysporum, Fusarium orthoceras, Fusarium semitectum, Fusarium equiseti), Podredumbre de la raíz por Mycoleptodiscus (Mycoleptodiscus terrestris), pudrición de la raíz por Neocosmospora (Neocosmopspora vasinfecta), tizón de la vaina y el tallo (Diaporthe phaseolorum), cancro del tallo (Diaporthe phaseolorum var. caulivora), gomosis o podredumbre del cuello (Phytophthora megasperma), podredumbre marrón del tallo (Phialophora gregata), podredumbre por

lachrymans; especies Erwinia, tales como, por ejemplo, Erwinia amylovora;

Preferentemente se pueden controlar las siguientes enfermedades de la soja:

Enfermedades fúngicas de las hojas, los tallos, los brotes y las semillas causadas por, por ejemplo, mancha de la hoja por Alternaria (Alternaria spec. atrans tenuissima), antracnosis (Colletotrichum gloeosporoides dematium var. truncatum), mancha marrón (Septoria glycines), tizón y mancha de la hoja por Cercospora (Cercospora kikuchii), podredumbre blanda por coanephora (Choanephora infundibulifera trispora (Syn.)), mancha foliar de Dactuliophora (Dactuliophora glycines), mildíu lanoso (Peronospora manshurica), tizón del tallo por Drechslera (Drechslera glycini), mancha ojo de rana (Cercospora sojina), mancha foliar de Leptosphaerulina (Leptosphaerulina trifolii), mancha foliar por Phyllosticta (Phyllosticta sojaecola), tizón del tallo y de la vaina (Phomopsis sojae), mildíu pulverulento (Microsphaera diffusa), mancha roja de la hoja por Pyrenochaeta (Pyrenochaeta glycines), rizoctonia aérea, follaje y sarna negra de la patata (Rhizoctonia solani), roya asiática (Phakopsora pachyrhizi, Phakopsora meibomiae), sarna (Sphaceloma glycines), mancha foliar por Stemphylium (Stemphylium botryosum), mancha anillada (Corynespora cassiicola).

Enfermedades fúngicas de las raíces y de la base del tallo causadas por, por ejemplo, podredumbre negra de la raíz (Calonectria crotalariae), podredumbre carbonosa (Macrophomina phaseolina), fusariosis, enfermedad de panamá, podredumbre de la raíz, podredumbre de la vaina y del collar (Fusarium oxysporum, Fusarium orthoceras, Fusarium semitectum, Fusarium equiseti), Podredumbre de la raíz por Mycoleptodiscus (Mycoleptodiscus terrestris), pudrición de la raíz por Neocosmospora (Neocosmopspora vasinfecta), tizón de la vaina y el tallo (Diaporthe phaseolorum), cancro del tallo (Diaporthe phaseolorum var. caulivora), gomosis o podredumbre del cuello (Phytophthora megasperma), podredumbre marrón del tallo (Phialophora gregata), podredumbre por

pythium (Pythium aphanidermatum, Pythium irregulare, Pythium debaryanum, Pythium myriotylum, Pythium ultimum), podredumbre de la raíz, podredumbre del tallo o caída de plántula por Rhizoctonia (Rhizoctonia solani), podredumbre del tallo por sclerotinia (podredumbre blanda) (Sclerotinia sclerotiorum), tizón sureño por sclerotinia (Sclerotinia rolfsii) y podredumbre de la raíz por Thielaviopsis(Thielaviopsis basicola).

En el caso presente, se entiende que microorganismos no deseados significa hongos y bacterias fitopatógenos. Las sustancias de acuerdo con la invención pueden usarse, de este modo, para proteger plantas dentro de un cierto periodo después del tratamiento contra infecciones producidas por dichas plagas de patógenos. El periodo durante el cual se ejerce su protección se extiende, en general, de 1 a 10 días, preferentemente de 1 a 7 días tras el tratamiento de las plantas con las sustancias activas

La buena tolerabilidad de las plantas a las sustancias activas den las concentraciones necesarias para el control de enfermedades de las plantas permite el tratamiento de las partes de las planta situadas encima del suelto, del material de la planta y las semillas y del suelo.

Al mismo tiempo, las sustancias activas de acuerdo con la invención se pueden usar con resultados particularmente buenos para el control de enfermedades de los cereales, tales como, por ejemplo, contra especies de Erysiphe, contra especies de Puccinia y contra especies de Fusaria, de enfermedades del arroz, tales como, por ejemplo, contra especies Pyricularia y Rhizoctonia y de enfermedades en viticultura, cultivos de frutos y vegetales en crecimiento, tales como, por ejemplo contra especies de Botrytis-, Venturia-, Sphaerotheca-y Podosphaera.

Las sustancias activas de acuerdo con la invención también son adecuadas para incrementar el rendimiento de la cosecha. Además, son de toxicidad baja y muestran una buena tolerabilidad a las plantas.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden también usarse en ciertas concentraciones o dosificaciones de aplicación como herbicidas, fotoprotectores, reguladores del crecimiento o agentes para mejorar las propiedades de las plantas, o como microbicidas, por ejemplo fungicidas, antimicóticos, bactericidas, viricidas (incluidos agentes contra tiroides) o como agentes contra OTM (organismos de tipo micoplasma) y OTR (organismo de tipo Rickettsia). Opcionalmente pueden también usarse como insecticidas. Opcionalmente pueden también usarse como productos intermedios o precursores para la síntesis de otras sustancias activas.

Las sustancias activas de acuerdo con la invención también pueden usarse opcionalmente a ciertas concentraciones y tasas de aplicación como herbicidas, para influir sobre el crecimiento de la planta y para el control de plagas animales. Opcionalmente pueden también usarse como intermedios o precursores para la síntesis de otras sustancias activas.

Las sustancias activas de acuerdo con la invención, con buena tolerabilidad de las plantas, baja toxicidad para los mamíferos y buena tolerabilidad ambiental, son adecuadas para la protección de plantas y órganos de plantas, para aumentar el rendimiento de las cosechas y mejorar la calidad del material cosechado. Preferentemente se pueden usar como pesticidas. Son activos contra especies normalmente sensibles y resistentes y contra todos o algunos estadios de desarrollo.

El tratamiento de las plantas y partes de plantas con las sustancias activas o agentes de acuerdo con la invención se efectúa directamente o mediante acción sobre su ambiente, hábitat o espacio de almacenamiento mediante los procedimientos de tratamiento habituales, por ejemplo mediante inmersión, pulverización, rociado, irrigación, vaporización, espolvoreo, formación de niebla, dispersión, formación de espuma, recubrimiento, diseminación, empapamiento, irrigación con gotas y, también, para material

reproductor, en particular para semillas, mediante vestido en seco, vestido en húmedo, vestido con suspensión espesa, incrustación, recubrimiento con una o múltiples capas etc. También es posible aplicar las sustancias activas mediante el procedimiento de ultra volumen o inyectar la preparación de la sustancia activa o la propia sustancia activa en el suelo.

La cantidad de sustancia activa aplicada puede variar en un intervalo considerable. Esencialmente depende de la naturaleza del efecto deseado. En general, las dosificaciones de aplicación están entre 1 g y 10 kg de sustancia activa por hectárea de área de suelo, preferentemente entre 5 g y 5 kg por ha.

En general, el efecto ventajoso de la tolerabilidad de la planta del cultivo de las sustancias activas de acuerdo con la invención es particularmente marcado con ciertas proporciones de concentración. No obstante, las proporciones en peso de las sustancias activas en las combinaciones de sustancia activa pueden variar en intervalos relativamente grandes. En general, se usan de 0,001 a 1000 partes en peso, preferentemente de 0,01 a 100 partes en peso, particularmente preferentemente de 0,05 a 20 partes en peso, de uno de los compuestos a mejorar de la tolerabilidad de la planta de la cosecha (antídotos/fitoprotectores) citados en lo que antecede en (b') por 1 parte en peso de la sustancia activa de la fórmula (I).

Las sustancias activas de acuerdo con la invención se usan, en general, en forma de formulaciones terminadas. No obstante, las sustancias activas contenidas en las combinaciones de sustancia activa también se pueden mezclar en formulaciones unitarias de una aplicación, es decir se pueden aplicar en forma de mezclas en tanque.

Además mediante el tratamiento de acuerdo con la invención se puede reducir el contenido en micotoxinas en el material cosechado y los alimentos y productos alimentarios producidos a partir del mismo. En el presente documento se citan

particularmente, pero no exclusivamente, las siguientes micotoxinas: desoxinivalenol (DON), nivalenol, 15-Ac-DON, 3-Ac-DON, toxina T2 y HT2, fumonisina, zearalenona, moniliformina, fusarina, diaceotoxiscirpenol (DAS), beauvericina, enniatina, fusaroproliferina, fusarenol, ocratoxina, patulina, alcaloides de ergotamina y aflatoxinas, producidas, por ejemplo, por los hongos siguientes: Fusarium spp., tales como Fusarium acuminatum, F. avenaceum, F. crookwellense, F. culmorum, F. graminearum (Gibberella zeae), F. equiseti, F. fujikoroi, F. musarum, F. oxysporum, F. proliferatum, F. poae, F. pseudograminearum, F. sambucinum, F. scirpi, F. semitectum, F. solani, F. sporotrichoides, F. langsethiae, F. subglutinans, F. tricinctum, F. verticillioides entre otros y, también, por Aspergillus spp., Penicillium spp., Claviceps purpurea o Stachybotrys spp. entre otros.

Las sustancias activas o agentes de acuerdo con la invención pueden además usarse en protección de material para la protección de materiales industriales contra infecciones y destrucciones pori microorganismos no deseados, tales como, por ejemplo, hongos.

A este respecto, se debe entender que materiales industriales significan materiales no vivos que se preparan para usar en la industria. Por ejemplo, materiales técnicos que están destinados a protegerse mediante sustancias activas de acuerdo con la invención contra destrucción o deterioro microbiano pueden ser adhesivos, colas, papel y cartón, textiles, piel, madera, materiales de revestimiento y artículos plásticos, lubricantes refrigerantes y otros materiales que se pueden infectar o degradar por acción de microorganismos. En el contexto de los materiales que se van a proteger, se pueden mencionar partes de las plantas de producción, por ejemplo bucles de agua de refrigeración, que se pueden deteriorar mediante la multiplicación de microorganismos. En el contexto de la presente invención, se pueden mencionar como materiales industriales, preferentemente, adhesivos, colas, papeles y cartón, piel, madera,

materiales de refrigeración, lubricantes de refrigeración y fluidos de transferencia de calor, particularmente preferentemente madera. Las sustancias activas o agentes de acuerdo con la invención pueden evitar efectos adversos tales como podredumbre, deterioro, decoloración, descoloración o aparición de hongos.

El procedimiento de acuerdo con la invención para el control de hongos no deseados también se puede usar para la protección de los denominados productos para almacenamiento. En el presente documento, se entiende que "productos para almacenamiento" significan sustancias naturales o de origen animal o vegetal, o productos procesados a partir de ellos, que se han recogido en la naturaleza y para los que se desea protección a largo plazo. Los productos de almacenamiento de origen vegetal, tal como, por ejemplo, plantas o partes de plantas, tales como tallos, hojas, tubérculos, semillas, frutos o granos, se pueden proteger en estado recién recogido o después de procesar mediante (pre)secado, humidificación, molturación, trituración, presión o tueste. Los productos de almacenamiento también comprenden madera, no procesada como madera entera, mástiles de líneas de alimentación y cajas, o en forma de productos terminados tales como muebles. Los productos de almacenamiento de origen animal son, por ejemplo, pieles, cuero, lanas y pelo. Las sustancias activas de acuerdo con la invención evitan efectos adversos tales como podredumbre, deterioro, decoloración, descoloración o aparición de hongos.

Como microorganismos que pueden producir una degradación o alteración de los materiales industriales pueden citarse, por ejemplo, bacterias, hongos, levaduras, algas y limo. Preferentemente, las sustancias activas de acuerdo con la invención actúan contra hongos, en particular mohos, hongos que decoloran la madera y que destruyen la madera (basidiomicetos) y contra organismos del limo y algas. Por ejemplo, se pueden citar microorganismos de los géneros siguientes: Alternaria, tal como Alternaria tenuis;

Aspergillus, tal como Aspergillus niger; Chaetomium, tal como Chaetomium globosum; Coniophora, tal como Coniophora puetana; Lentinus, tal como Lentinus tigrinus; Penicillium, tal como Penicillium glaucum; Polyporus, tal como Polyporus versicolor; Aureobasidium, tal como Aureobasidium pullulans; Sclerophoma, tal como Sclerophoma pityophila; Trichoderma, tal como Trichoderma viride; Escherichia, tal como Escherichia coli; Pseudomonas, tal como Pseudomonas aeruginosa; Staphylococcus, tal como Staphylococcus aureus

La presente invención se refiere además a un agente para el control de microorganismos no deseados, que comprende al menos una de las tienilaminopirimidinas de acuerdo con la invención. Preferentemente son agentes fungicidas que contienen aditivos, disolventes, sustancias transportadoras, sustancias tensioactivas o diluyentes agrícolamente útiles.

De acuerdo con la invención, sustancia transportadora significa una sustancia natural o sintética, orgánica o inorgánica con la que las sustancias activas se mezclan o combinan para una aplicabilidad mejor, sobre todo para la aplicación sobre plantas o partes de plantas o semillas. La sustancia transportadora, que puede ser sólida o líquida, es, en general, inerte y debe ser útil en la agricultura.

Posibles sustancias transportadoras son, por ejemplo: sales de amonio y polvos minerales naturales, tales como caolinas, alúminas, talco, tiza, cuarzo, atapulgita, montmorillonita o tierras de diatomeas y polvos minerales sintéticos, tales como sílice de alta dispersión, óxidos y silicatos de aluminio, posibles sustancias transportadoras para gránulos son, por ejemplo: minerales naturales rotos y fraccionados, tales como calcita, mármol, pómez, sepiolita, espuma de mar, dolomita y gránulos sintéticos a partir de gránulos y polvos inorgánicos y orgánicos, y gránulos de material orgánico tal como papel, serrín, cáscaras de coco, mazorcas de maíz, y tallos de tabaco; posibles emulsionantes o

agentes formadores de espuma son, por ejemplo: Emulsionantes no ionogénicos y aniónicos, tales como ésteres de ácido graso de polioxietileno, éteres de alcohol graso de polioxietileno, por ejemplo éteres de alquilarilpoliglicol, alquilsulfonatos, sulfatos de alquilo, arilsulfonatos e hidrolizados de proteínas; posibles dispersantes son sustancias no iónicas y/o iónicas, por ejemplo de las clases del éteres de alcohol POE y/o POP, ésteres de ácidos y/o POP-POE, alquil-arilo y/o éteres de POP POE, aductos grasos y/o de POP POE, derivados de poliol POE y/o POP, aductos de sorbitano de POE y/o POP o azúcar, sulfatos de alquilo o arilo, sulfonatos y fosfatos o los correspondientes aductos de éter PO. También adecuados son oligo o polímeros, por ejemplo a partir de monómeros vinílicos, a partir de ácido acrílico, a partir de EO y/o PO solos o en combinación con, por ejemplo, (poli)alcoholes o (poli)aminas. Además, se pueden usar lignina y derivados de ácido sulfónico de la misma, celulosas simples y modificadas, ácidos sulfónicos aromáticos y/o alifáticos y aductos de los mismos con formaldehído.

Las sustancias activas se pueden convertir en las formulaciones habituales, tales como soluciones, emulsiones, polvos humectables, suspensiones a base de agua y aceite, polvos, agentes de formación de polvo, pastas, polvos solubles, gránulos solubles, gránulos para disemina, concentrados de emulsión en suspensión, sustancias naturales impregnadas de sustancia activa, sustancias sintéticas impregnadas de sustancia activa, fertilizantes y encapsulaciones superfinas en sustancias poliméricas.

Las sustancias activas se pueden aplicar como tales en forma de formulaciones de las mismas o las formas de uso preparadas a partir de ellas, tales como soluciones listas para usar, emulsiones, polvos humectables, suspensiones a base de agua o aceite, polvos, polvos humectables, pastas, polvos solubles, agentes de formación de polvo, gránulos solubles, gránulos para disemina, concentrados de emulsión en suspensión, sustancias naturales impregnadas de sustancia activa, sustancias sintéticas impregnadas de

sustancia activa, fertilizantes y encapsulaciones superfinas en sustancias poliméricas. La aplicación se efectúa del modo habitual, por ejemplo mediante empapado, rociado, pulverización, dispersión, espolvoreado, formación de espuma, recubrimiento etc. También es posible aplicar las sustancias activas mediante el procedimiento de volumen ultrabajo o para inyectar la preparación de la sustancia activa o la propia sustancia activa en el suelo. Las semillas de las plantas también se pueden tratar.

Dichas formulaciones se pueden preparar de un modo conocido, por ejemplo mezclando las sustancias activas con al menos un diluyente, disolvente o diluyente, emulsionante, dispersante y/o aglutinante o agente de fijación, agente humectante, repelente de agua, en caso necesario desecantes y estabilizantes de UV y, en caso necesario, colorantes y pigmentos, desespumantes, conservantes, espesantes secundarios, colas, giberelinas y otros aditivos de procesamiento habitual.

Los agentes de acuerdo con la invención no sólo comprenden formulaciones que ya están listas para usar y que se puedan aplicar sobre la planta o las semillas con un aparato adecuado, sino también concentrados comerciales que deben diluirse con agua antes de usar.

Las sustancias activas de acuerdo con la invención pueden presentarse como tales o en sus formulaciones (normales comerciales) y en las formas de uso preparadas a partir de estas formulaciones mezcladas con otras sustancias activas (conocidas), tales como insecticidas, atrayentes, esterilizantes, bactericidas, acaricidas, nematicidas, fungicidas, reguladores del crecimiento, herbicidas, fertilizantes, fitoprotectores o semioquímicos.

Como aditivos se pueden usar sustancias que son adecuadas para impartir propiedades concretas al propio agente y/o las preparaciones derivadas de las mismas (p. ej., polvos humectables, vestidos de semillas), tales como ciertas propiedades técnicas y/o incluso propiedades biológicas concretas. Los diluyentes, disolventes y sustancias

sustancia activa, fertilizantes y encapsulaciones superfinas en sustancias poliméricas. La aplicación se efectúa del modo habitual, por ejemplo mediante empapado, rociado, pulverización, dispersión, espolvoreado, formación de espuma, recubrimiento etc. También es posible aplicar las sustancias activas mediante el procedimiento de volumen ultrabajo o para inyectar la preparación de la sustancia activa o la propia sustancia activa en el suelo. Las semillas de las plantas también se pueden tratar.

Dichas formulaciones se pueden preparar de un modo conocido, por ejemplo mezclando las sustancias activas con al menos un diluyente, disolvente o diluyente, emulsionante, dispersante y/o aglutinante o agente de fijación, agente humectante, repelente de agua, en caso necesario desecantes y estabilizantes de UV y, en caso necesario, colorantes y pigmentos, desespumantes, conservantes, espesantes secundarios, colas, giberelinas y otros aditivos de procesamiento habitual.

Los agentes de acuerdo con la invención no sólo comprenden formulaciones que ya están listas para usar y que se puedan aplicar sobre la planta o las semillas con un aparato adecuado, sino también concentrados comerciales que deben diluirse con agua antes de usar.

Las sustancias activas de acuerdo con la invención pueden presentarse como tales o en sus formulaciones (normales comerciales) y en las formas de uso preparadas a partir de estas formulaciones mezcladas con otras sustancias activas (conocidas), tales como insecticidas, atrayentes, esterilizantes, bactericidas, acaricidas, nematicidas, fungicidas, reguladores del crecimiento, herbicidas, fertilizantes, fitoprotectores o semioquímicos.

Como aditivos se pueden usar sustancias que son adecuadas para impartir propiedades concretas al propio agente y/o las preparaciones derivadas de las mismas (p. ej., polvos humectables, vestidos de semillas), tales como ciertas propiedades técnicas y/o incluso propiedades biológicas concretas. Los diluyentes, disolventes y sustancias

sustancia activa, fertilizantes y encapsulaciones superfinas en sustancias poliméricas. La aplicación se efectúa del modo habitual, por ejemplo mediante empapado, rociado, pulverización, dispersión, espolvoreado, formación de espuma, recubrimiento etc. También es posible aplicar las sustancias activas mediante el procedimiento de volumen ultrabajo o para inyectar la preparación de la sustancia activa o la propia sustancia activa en el suelo. Las semillas de las plantas también se pueden tratar.

Dichas formulaciones se pueden preparar de un modo conocido, por ejemplo mezclando las sustancias activas con al menos un diluyente, disolvente o diluyente, emulsionante, dispersante y/o aglutinante o agente de fijación, agente humectante, repelente de agua, en caso necesario desecantes y estabilizantes de UV y, en caso necesario, colorantes y pigmentos, desespumantes, conservantes, espesantes secundarios, colas, giberelinas y otros aditivos de procesamiento habitual.

Los agentes de acuerdo con la invención no sólo comprenden formulaciones que ya están listas para usar y que se puedan aplicar sobre la planta o las semillas con un aparato adecuado, sino también concentrados comerciales que deben diluirse con agua antes de usar.

Las sustancias activas de acuerdo con la invención pueden presentarse como tales o en sus formulaciones (normales comerciales) y en las formas de uso preparadas a partir de estas formulaciones mezcladas con otras sustancias activas (conocidas), tales como insecticidas, atrayentes, esterilizantes, bactericidas, acaricidas, nematicidas, fungicidas, reguladores del crecimiento, herbicidas, fertilizantes, fitoprotectores o semioquímicos.

Como aditivos se pueden usar sustancias que son adecuadas para impartir propiedades concretas al propio agente y/o las preparaciones derivadas de las mismas (p. ej., polvos humectables, vestidos de semillas), tales como ciertas propiedades técnicas y/o incluso propiedades biológicas concretas. Los diluyentes, disolventes y sustancias

transportadoras son típicos posibles aditivos.

Agua, líquidos químicos orgánicos polares y no polares, por ejemplo de las clases de los hidrocarburos aromáticos y no aromáticos (tales como parafinas, alquilbencenos, alquilnaftalenos, clorobencenos), los alcoholes y polioles (que también pueden estar sustituidos, eterificados y/o esterificados opcionalmente), las cetonas (tales como acetona, ciclohexanona), ésteres (también grasas y aceites) y (poli)éteres, las aminas unitarias y sustituidas, amidas, lactamas (tales como N-alquilpirrolidona) y lactosas, las sulfonas y sulfóxidos (tales como dimetilsulfóxido) son, por ejemplo, adecuados como diluyentes.

Con diluyentes o sustancias transportadoras gaseosos licuados se quiere decir los líquidos que son gaseosos a temperatura normal y bajo presión normal, por ejemplo gases propelentes en aerosol, tales como halohidrocarburos y butano, propano, nitrógeno y dióxido de carbono.

En las formulaciones se pueden usar agentes adhesivos tales como carboximetilcelulosa, polco natural y sintético, polímeros granulares o de látex, tales como goma arábiga, alcohol polivinílico, acetato de polivinilo, y fosfolípidos naturales, tales como cefalinas y lecitinas, y fosfolípidos sintéticos. Otros aditivos pueden ser aceites minerales y vegetales.

En el caso de que se use agua como diluyente, también se pueden usar, por ejemplo, disolventes orgánicos como disolventes auxiliares. Esencialmente, posibles disolventes líquidos son: aromáticos tales como xileno, tolueno o alquilnaftalenos, hidrocarburos aromáticos clorados o alifáticos clorados tales como clorobencenos, cloroetilenos o cloruro de metileno, hidrocarburos alifáticos tales como ciclohexano o parafinas, por ejemplo fracciones de petróleo, alcoholes tales como butanol o glicol y sus éteres y ésteres, cetonas tales como acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona o ciclohexanona, disolventes fuertemente polares tales como dimetilformamida y dimetilsulfóxido y agua.

Los agentes de acuerdo con la invención pueden además contener otros componentes,

tales como, por ejemplo, sustancias tensioactivas. Posibles sustancias tensioactivas son agentes emulsionantes y/o espumantes, dispersantes o agentes humectantes, con propiedades iónicas o no iónicas, o mezclas de estas sustancias tensioactivas. Ejemplos de éstos son sales de ácido poliacrílico, sales de ácido lignosulfónico, sales de ácido fenolsulfónico o ácido naftalensulfónico, policondensados de óxido de etileno con alcoholes grasos o con ácidos grasos o con aminas grasas, fenoles sustituidos (preferentemente alquilfenoles o arilfenoles), sales de ésteres de ácidos sulfosuccínicos, derivados de taurina (preferentemente tauratos de alquilo), ésteres fosfóricos de alcoholes o fenoles polietoxilados, ésteres grasos de polioles, y derivados de los compuestos que contienen sulfatos, sulfonatos y fosfatos, por ejemplo alquilarilpoliglicoléteres, alquilsulfonatos, alquilsulfatos, arilsulfonatos, hidrolizados de proteínas, lejías de lignosulfito y metilcelulosa. La presencia de una sustancia tensioactiva es necesaria cuando una de las sustancias activas y/o una de las sustancias transportadoras inertes no es soluble en agua y cuando la aplicación se efectúa en agua. La proporción de sustancias tensioactivas está entre 5 y 40 por ciento en peso del agente de acuerdo con la invención.

Se pueden usar colorantes tales como pigmentos inorgánicos, por ejemplo óxido de hierro, óxido de titanio, azul de Prusia y colorantes orgánicos tales como alizarina, colorantes azo y metalftalocianina y oligonutrientes, tales como sales de hierro, manganeso, boro, cobre, cobalto, molibdeno y cinc.

Otros aditivos pueden ser perfumes, aceites minerales o vegetales opcionalmente modificados, ceras y nutrientes (incluidos oligonutrientes) tales como sales de hierro, manganeso, boro, cobre, cobalto, molibdeno y cinc

También se pueden contener estabilizantes tales como estabilizantes fríos, conservantes, antioxidantes, agentes de protección lumínica u otros agentes que mejoran la estabilidad

química y/o física.

Opcionalmente también pueden contener otros componentes adicionales, por ejemplo coloides protectores, aglutinantes, adhesivos, espesantes, sustancias tixotrópicas, potenciadores de la penetración, estabilizantes, agentes secuestrantes y agentes de formación de complejos. En general, las sustancias activas se pueden combinar con cualquier aditivo sólido o líquido que normalmente se usa con fines de formulación.

En general, las formulaciones contienen entre 0,05 y 99% en peso, 0,01 y 98% en peso, preferentemente 0,1 y 95% en peso, particularmente preferentemente entre 0,5 y 90% de la sustancia activa, bastante particularmente preferentemente entre 10 y 70 por ciento en peso.

Las formulaciones descritas en lo que antecede se pueden usar en un procedimiento de acuerdo con la invención para el control de microorganismos no deseados, en las que las tienilaminopirimidinas de acuerdo con la invención se aplican sobre los microorganismos y/o en su hábitat.

Las sustancias activas de acuerdo con la invención también pueden usarse como tales o en sus formulaciones mezcladas con fungicidas, bactericidas, acaricidas, nematicidas o insecticidas, con el fin de, por ejemplo, ampliar el espectro de actividad o evitar el desarrollo de resistencias.

Posibles parejas de mezcla son, por ejemplo, fungicidas, insecticidas, acaricidas, nematicidas o también bactericidas conocidos (véase también, Pesticide Manual, decimotercera edición.).

También es posible una mezcla con otras sustancias activas conocidas, tales como herbicidas o con fertilizantes y reguladores del crecimiento, fotoprotectores o semioquímicos.

La aplicación se efectúa de un modo adecuado a las formas de uso.

El control de los hongos nocivos patogénicos de plantas se efectúa, primero y más importante, mediante el tratamiento con pesticidas del suelo y de las partes de las plantas situadas encima del suelo. Dados los problemas sobre posibles efectos de los pesticidas sobre el ambiente y la salud de personas y animales, se están realizando esfuerzos para reducir la cantidad de las sustancias activas aplicadas.

Las sustancias activas se pueden aplicar como tales, en forma de formulaciones de las mismas o las formas de uso preparadas a partir de ellas, tales como soluciones listas para usar, suspensiones, polvos humectables, pastas, polvos solubles, agentes de formación de polvo y gránulos. La aplicación se efectúa del modo habitual, por ejemplo mediante empapado, rociado, pulverización, dispersión, espolvoreado, formación de espuma, recubrimiento etc. También es posible aplicar la preparación de la sustancia activa o la propia sustancia activa mediante el procedimiento de volumen ultrabajo o inyectar la preparación de la sustancia activa o la propia sustancia activa en el suelo. Las semillas de las plantas también se pueden tratar.

En el uso de las sustancias activas de acuerdo con la invención como fungicidas, dependiendo del modo de aplicación, las tasas de aplicación pueden variar dentro de un intervalo considerable. La tasa de aplicación de las sustancias activas de acuerdo con la invención es:

- en el tratamiento de partes de plantas, por ejemplo hojas: de 0,1 a 10.000 g/ha, preferentemente de 10 a 1.000 g/ha, particularmente preferentemente de 50 a 300 g/ha (para aplicación mediante empapado o goteo, la tasa de aplicación puede reducirse, particularmente cuando se usan sustancias inertes tales como lana de roca o perlita);
- en el tratamiento de semillas: de 2 a 200 g por 100 kg de semillas, preferentemente de 3 a 150 g por 100 kg de semillas, particularmente

preferentemente de 2,5 a 25 g por 100 kg de semillas, bastante particularmente preferentemente de 2,5 a 12,5 g por 100 kg de semillas;

- en el tratamiento de suelos: entre 0,1 y 10.000 g/ha, preferentemente entre 1 y 5.000 g/ha.

Estas tasas de aplicación sólo se indican, por ejemplo y de forma no restrictiva, en el sentido de la invención.

Al mismo tiempo, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar para protección contra crecimiento sobre objetos, en particular sobre casos de barcos, filtros, redes, edificios, muelles e instalaciones de señales que entran en contacto con agua de mar o agua salobre.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar solos o en combinación con otras sustancias activas como agentes desincrustantes.

El procedimiento de tratamiento de la invención puede usarse para tratar organismos modificados genéticamente (GMO), por ejemplo plantas o semillas. Las plantas modificadas genéticamente (o plantas transgénicas) son plantas en las que se ha integrado un gen heterólogo en el genoma de manera estable. El término "gen heterólogo" significa, esencialmente, un gen que se prepara o monta fuera de la planta y que, al introducirlo en el genoma del núcleo de la célula, el genoma del cloroplasto o el genoma hipocondrial, imparte a la planta transformada nuevas o mejores propiedades agronómicas o de otro tipo, que expresa una proteína o polipéptido de interés o que regula por disminución o apaga otro gen que está presente en la planta, u otros genes que están presentes en la planta (por ejemplo por medio de tecnología antisentido, tecnología de cosupresión o tecnología RNAi [Interferencia de ARN]). Un gen heterólogo que está presente en el genoma también se describe como transgen. Un transgen que está definido por su presencia específica en el genoma de la planta se describe como un

acontecimiento de transformación o transgénico.

Dependiendo de la especie de planta o de la variedad de la planta, su localización y sus condiciones de crecimiento (suelos, clima, periodos de vegetación, nutrición), el tratamiento de acuerdo con la invención también puede conducir a efectos superaditivos ("sinérgicos". Por tanto, por ejemplo, los siguientes efectos son posibles, que van más allá de los efectos previstos estrictamente hablando: disminución de las tasas de aplicación y/o extensión del espectro de la actividad y/o incremento de la eficacia de las sustancias y composiciones activas que se pueden usar de acuerdo con la invención, mejor crecimiento de plantas, incremento de la tolerancia contra temperaturas altas o bajas, incremento de la tolerancia contra la sequedad o contenido en agua o sales del suelo, incremento de la floración, mayor facilidad de cosecha, aceleración de la maduración, mayores rendimientos, frutos más grandes, mayor altura de la planta, color de la hoja verde más intenso, mayor floración, mayor calidad y/o mayor valor nutricional de los productos cosechados, mayor concentración de azúcar en el fruto y mejor capacidad de almacenamiento y/o procesabilidad de los productos cosechados.

En el presente caso, se entiende que los hongos y/o microorganismos y/o virus fitopatogénicos significan hongos, bacterias y virus fitopatogénicos. Por tanto, las sustancias de acuerdo con la invención pueden usarse para la protección de plantas contra infecciones por dichos patógenos dentro de un cierto periodo después del tratamiento. El periodo durante el cual se alcanza una acción protectora en general se extiende, en general, de 1 a 10 días, preferentemente de 1 a 7 días tras el tratamiento de las plantas con las sustancias activas

Las plantas y variedades de plantas que se tratan, preferentemente, de acuerdo con la invención incluyen todas las plantas que tienen material genético que imparte a estas plantas características útiles particularmente ventajosas (con independencia de si se

consiguió mediante cultivo y/p biotecnología).

Las plantas y variedades de plantas que asimismo se tratan, preferentemente, de acuerdo con la invención son resistentes contra uno o más factores de tensión biótica, es decir estas plantas tienen mejores defensas contra plagas animales y microbianas tales como nematodos, insectos, ácaros, hongos fitopatogénicos, bacterias, virus y/o viroides.

Las plantas y variedades de plantas que también se pueden tratar de acuerdo con la invención son plantas que son resistentes contra uno o más factores de tensión abiótica. Los factores de tensión abiótica pueden incluir, por ejemplo, aridez, condiciones de calor y frío, tensión osmótica, anegación, incremento del contenido en sales del suelo, incremento de la exposición a minerales, condiciones de ozono, condiciones de mucha luz, disponibilidad limitada de nutrientes nitrogenados, disponibilidad limitada de nutrientes de fósforo o evitación de sombra.

Las plantas y variedades de plantas que también se pueden tratar de acuerdo con la invención son plantas que se caracterizan por un incremento de las propiedades de rendimiento. En estas plantas, un mayor rendimiento puede deberse a, por ejemplo, mejora de la fisiología de la planta, mejora del crecimiento de la planta y mejora del desarrollo de la planta, tal como eficiencia en la utilización del agua, eficiencia en la retención del agua, mejor utilización del nitrógeno, incremento de la asimilación de carbono, mejora de la fotosíntesis, mayor vitalidad y aceleración de la maduración. El rendimiento puede además estar influido (en condiciones de tensión y sin tensión) por la mejor arquitectura de la planta, incluyendo floración temprana, control de la floración para la producción de semillas híbridas, vigor de la plántula, tamaño de la planta, número y distancia entre nodos, crecimiento de las raíces, tamaño de la semilla, tamaño del fruto, tamaño de la vaina, número de vainas u orejas, masa de la semilla, carga de la

semilla intensificada, disminución de la pérdida de semillas, disminución de la rotura de vainas y resistencia al alojamiento. Otras características del rendimiento incluyen la composición de la semilla, tal como el contenido en hidratos de carbono, el contenido en proteínas, el contenido en aceite y la composición del aceite, el valor nutricional, la reducción de compuestos antinutrientes, mejora de la procesabilidad y mejora de la capacidad de almacenamiento.

Las plantas que se pueden tratar de acuerdo con la invención son plantas híbridas que ya expresan las propiedades de la heterosis o efecto híbrido, que, en general, tiene como resultado mayor rendimiento, mayor vigor, mejor salud y mejor resistencia contra los factores de tensión biótica y abiótica. Normalmente, dichas plantas se crean cruzando una línea parental de polen estéril endogámico (la pareja hembra de cruzamiento) con otra línea parental de polen fértil endogámico (la pareja macho de cruzamiento). Normalmente, la semilla híbrida se cosecha de las plantas de polen estéril y se vende a los cultivadores. Las plantas de polen estéril pueden producirse, en ocasiones (p. ej., para maíz) mediante despenachado (es decir, eliminación mecánica de los órganos sexuales masculinos de las plantas macho); no obstante, es más habitual que la esterilidad del polen se deba a determinantes genéticos en el genoma de la planta. En este caso, en particular cuando el producto deseado es la semilla, ya que se desea recoger de la planta híbrida, normalmente es beneficioso garantizar que la fertilidad del polen se ha restablecido completamente en las plantas híbridas que contienen los determinantes genéticos responsables de la esterilidad del polen. Esto se consigue asegurándose de que las parejas de cruzamiento macho poseen los correspondientes genes de restablecimiento de la fertilidad que son capaces de restaurar la fertilidad del polen en plantas híbridas que contienen los determinantes genéticos responsables de la esterilidad del polen. Los determinantes genéticos

semilla intensificada, disminución de la pérdida de semillas, disminución de la rotura de vainas y resistencia al alojamiento. Otras características del rendimiento incluyen la composición de la semilla, tal como el contenido en hidratos de carbono, el contenido en proteínas, el contenido en aceite y la composición del aceite, el valor nutricional, la reducción de compuestos antinutrientes, mejora de la procesabilidad y mejora de la capacidad de almacenamiento.

Las plantas que se pueden tratar de acuerdo con la invención son plantas híbridas que ya expresan las propiedades de la heterosis o efecto híbrido, que, en general, tiene como resultado mayor rendimiento, mayor vigor, mejor salud y mejor resistencia contra los factores de tensión biótica y abiótica. Normalmente, dichas plantas se crean cruzando una línea parental de polen estéril endogámico (la pareja hembra de cruzamiento) con otra línea parental de polen fértil endogámico (la pareja macho de cruzamiento). Normalmente, la semilla híbrida se cosecha de las plantas de polen estéril y se vende a los cultivadores. Las plantas de polen estéril pueden producirse, en ocasiones (p. ej., para maíz) mediante despenachado (es decir, eliminación mecánica de los órganos sexuales masculinos de las plantas macho); no obstante, es más habitual que la esterilidad del polen se deba a determinantes genéticos en el genoma de la planta. En este caso, en particular cuando el producto deseado es la semilla, ya que se desea recoger de la planta híbrida, normalmente es beneficioso garantizar que la fertilidad del polen se ha restablecido completamente en las plantas híbridas que contienen los determinantes genéticos responsables de la esterilidad del polen. Esto se consigue asegurándose de que las parejas de cruzamiento macho poseen los correspondientes genes de restablecimiento de la fertilidad que son capaces de restaurar la fertilidad del polen en plantas híbridas que contienen los determinantes genéticos responsables de la esterilidad del polen. Los determinantes genéticos

responsables de la esterilidad del polen se pueden localizar en el citoplasma. Ejemplos de esterilidad del polen citoplásmico (CMS) se han descrito para, por ejemplo, especies de Brassica. No obstante, los determinantes genéticos responsables de la esterilidad del polen también se pueden localizar en el genoma del núcleo. Plantas con polen estéril también se pueden obtener mediante procedimientos de biotecnología, tales como ingeniería genética. Un medio particularmente favorable para la creación de plantas con polen estéril se describe en el documento WO 89/10396, en el que, por ejemplo, una ribonucleasa tal como una barnasa se expresa de forma selectiva en las células del tapeto en los estambres. La fertilidad se puede restaurar mediante la expresión de un inhibidor de la ribonucleasa, tal como un Barstar en las células del tapeto.

Las plantas o variedades de plantas (que se obtienen mediante procedimientos de biotecnología, tales como ingeniería genética), que se pueden tratar de acuerdo con la invención, son plantas tolerantes a herbicidas, es decir plantas que se han convertido en tolerantes a uno o más herbicidas especificados. Tales plantas pueden obtenerse bien mediante transformación genética o bien mediante selección de plantas que contengan una mutación que confiera tal tolerancia a herbicidas.

Plantas tolerantes a herbicidas son, por ejemplo, plantas tolerantes a glifosato, es decir plantas que se han convertido en tolerantes al herbicida glifosato o sales del mismo. Por tanto, por ejemplo, plantas tolerantes a glifosato se pueden obtener mediante transformación de la planta con un gen que codifica la enzima 5-enol-piruvolshilimato-3-fosfato sintasa (EPSPS). Ejemplos de dichos genes de EPSPS son el gen AroA (mutante CT7) de la bacteria *Salmonella typhimurium,* el gen CP4 de la bacteria *Agrobacterium sp.*, y los genes que codifican una EPSPS de la petunia, una EPSPS del tomate, una EPSPS de eleusina. Puede ser también una EPSPS mutada. También se pueden obtener plantas tolerantes a glifosato mediante la expresión de un gen que

codifica una enzima glifosato oxidoreductasa. También se pueden obtener plantas tolerantes a glifosato mediante la expresión de un gen que codifica una enzima glifosato acetiltransferasa. Se pueden obtener plantas tolerantes a glifosato mediante la selección de plantas con mutaciones naturales de los genes citados en lo que antecede.

Otras plantas resistentes a herbicidas son, por ejemplo, plantas que se han hecho tolerantes a herbicidas que inhiben la enzima glutaminsintasa, tales como bialafos, fosfinotricina o glufosinato. Dichas plantas se pueden obtener mediante expresión de una enzima que destoxifica el herbicida o es un mutante de la enzima glutamina sintasa que es resistente a la inhibición. Dicha enzima destoxificante eficaz es, por ejemplo, una enzima que codifica una fosfinotricina acetiltransferasa (tal como, por ejemplo, la proteína bar o pat de especies de Streptomyces). Se han descrito plantas que expresan fosfinotricina acetiltransferasa exógena.

Otras plantas tolerantes a herbicidas son también plantas que se han hecho tolerantes a los herbicidas que inhiben la enzima hidroxifenilpiruvato dioxigenasa (HPPD). Las hidroxifenilpiruvato dioxigenasas son enzimas que catalizan la reacción en la que el hidroxifenilpiruvato (HPP) se convierte en homogentisato. Las plantas que son tolerantes a los inhibidores de HPPD se pueden transformar con un gen, que codifica una HPPD resistente natural, o un gen que codifica una enzima HPPD mutada. Una tolerancia a los inhibidores de la HPPD también se puede conseguir transformando plantas con genes que codifican ciertas enzimas que permiten la formación de homogentisato a pesar de la inhibición de la enzima HPPD nativa mediante el inhibidor de HPPD. La tolerancia a los inhibidores de la HPPD también se puede mejorar transformando plantas con un gene que codifica una enzima prefenato deshidrogenasa además de un gen que codifica una enzima HPPD tolerante.

Otras plantas resistentes a herbicidas son plantas que se han hecho tolerantes a los

inhibidores de la acetolactato sintasa (ALS). Los inhibidores de la ALS conocidos incluyen, por ejemplo, herbicidas de sulfonilurea, imidazolinona, triazolopirimidinas, pirimidiniloxi(tio)benzoatos y/o herbicidas de sulfonilaminocarboniltriazolinonas Se sabe que varias mutaciones en la enzima ALS (también conocida como acetohidroxi ácido sintasa, AHAS) imparten una tolerancia a diferentes herbicidas o grupos de herbicidas. La producción de plantas tolerantes a sulfonilurea y plantas tolerantes a imidazolinona se describe en la publicación internacional WO 96/033270. Otras plantas tolerantes a sulfonilurea y plantas tolerantes a imidazolinona también se describen en, por ejemplo, el documento WO 07/024782.

Otras plantas tolerantes a imidazolinona y/o tolerantes a sulfonilurea se pueden obtener mediante mutagénesis inducida, selección en cultivos celulares en presencia del herbicida o mediante siembra de la mutación.

Las plantas o variedades de plantas (que se obtuvieron mediante procedimientos de biotecnología, tales como ingeniería genética), que también se pueden tratar de acuerdo con la invención, son plantas transgénicas resistentes a insectos, es decir plantas que se han convertido en resistentes contra las infecciones por ciertos insectos diana. Tales plantas pueden obtenerse mediante transformación genética o bien mediante selección de plantas que contengan una mutación que confiera tal resistencia a insectos.

A este respecto, el término "planta transgénica resistente a insectos" comprende cualquier planta que contiene al menos un transgen que contiene una secuencia codificadora que codifica los siguientes:

1) Una proteína cristalina insecticida de *Bacillus thuringiensis* o una parte insecticida de la misma, tal como las proteínas cristalinas insecticidas que se han descrito, se han recopilado online en: http://www.lifesci.sussex.ac.uk/Home/Neil_Crickmore/Bt/, o porciones

insecticidas de las mismas, por ejemplo proteínas de las clases de proteínas Cry: Cry1Ab, Cry1Ac, Cry1F, Cry2Ab, Cry3Ae o Cry3Bb o sus porciones insecticidas; o

2) Una proteína cristalina de *Bacillus thuringiensis* o una parte de la misma, que en presencia de una segunda proteína cristalina distinta de *Bacillus thuringiensis* o una parte de la misma, tiene acción insecticida, tal como la toxina binaria, que consta de las proteínas cristalinas Cy34 y Cy35; o

3) Una proteína híbrida insecticida que comprende partes de dos proteínas cristalinas insecticidas diferentes de *Bacillus thuringiensis*, tales como, por ejemplo, un híbrido de las proteínas de 1) anterior o un híbrido de las proteínas de 2) anterior, por ejemplo la proteína Cry1A.105, que se produce mediante el acontecimiento en maíz MON98034 (documento WO 07/027777); o

4) Una proteína de acuerdo con uno de los puntos 1) a 3) anteriores, en los que algunos, en particular 1 a 10 aminoácidos, se han reemplazado con otros aminoácidos con el fin de alcanzar mayor actividad insecticida contra una especie de insecto diana y/o con el fin de ampliar el espectro de la especie de insecto diana relevante y/o por los cambios que se indujeron en el ADN codificador durante la clonación o la transformación, tal como la proteína Cry3Bb1 en acontecimientos de maíz MON863 o MON88017 o la proteína Cry3A en el acontecimiento de maíz MIR 604;

5) Una proteína insecticida secretada de *Bacillus thuringiensis* o *Bacillus cereus* o una parte insecticida de la misma, tal como las proteínas tóxicas para los insectos de acción vegetativa (proteínas insecticidas vegetativas, VIP), que se enumeran en http://www.lifesci.sussex.ac.uk/Home/Neil_Crickmore/Bt/vip.html, por ejemplo proteínas de la clase proteica VIP3Aa; o

6) Una proteína insecticida secretada de *Bacillus thuringiensis* o *Bacillus cereus* que, en presencia de una segunda proteína secretada de *Bacillus thuringiensis* o *Bacillus cereus* tiene acción insecticida, tal como la toxina binaria, que consta de las proteínas VIP1A y VIP2A.

7) Una proteína híbrida insecticida que comprende partes de varias proteínas secretadas de *Bacillus thuringiensis* o *Bacillus cereus*, tales como híbridos de las proteínas de 1) o un híbrido de las proteínas de 2) anteriores; o

8) Una proteína de acuerdo con uno de los puntos 1) a 3) anteriores, en los que algunos, en particular 1 a 10 aminoácidos, se han reemplazado con otros aminoácidos con el fin de alcanzar mayor actividad insecticida contra una especie de insecto diana y/o con el fin de ampliar el espectro de la especie de insecto diana relevante y/o por los cambios que se indujeron en el ADN codificador durante la clonación o la transformación, (en la que la codificación de una proteína insecticida se conserva) tal como la proteína VIP3Aa en el acontecimiento de algodón COT 102.

De forma natural, las plantas transgénicas resistentes a insectos al presente respecto también incluyen cualquier planta que contiene una combinación de genes que codifican las proteínas de una de las clases anteriores 1 a 8. En una forma de realización, una planta resistente a insectos contiene más de un transgen que codifica una proteína de acuerdo con uno de los anteriores 1 a 8, con el fin de ampliar el espectro de la especie de insecto diana relevante o con el fin de retrasar el desarrollo de una resistencia de los insectos contra las plantas mediante la inserción de varias proteínas que son insecticidas para la misma especie de insecto diana, pero tienen un modo de acción diferente, tal como la unión a diferentes sitios de unión al receptor en el insecto.

Plantas o variedades de plantas (que se obtuvieron mediante procedimientos de

biotecnología de plantas, tales como ingeniería genética), que también se pueden tratar de acuerdo con la invención son tolerantes a los factores de tensión abiótica. Tales plantas pueden obtenerse mediante transformación genética o bien mediante selección de plantas que contengan una mutación que confiera tal resistencia a la tensión. Plantas particularmente útiles con tolerancia a la tensión incluyen las siguientes:

a. Plantas que contienen un transgen que es capaz de reducir la expresión y/o actividad del gen de la poli(ADP-ribosa)polimerasa (PARP) en las células de plantas o las plantas.

b. Las plantas que contienen un transgen de estimulación de la tolerancia a la tensión que es capaz de reducir la expresión y/o actividad de los genes de las células de plantas o las plantas que codifican PARG;

c. Las plantas que contienen un transgen de estimulación de la tolerancia a la tensión que codifica una enzima de la vía de la biosíntesis de la nicotinamida adenina dinucleótido de rescate funcional en plantas, incluidas nicotinamidasa, nicotinato fosforibosiltransferasa, ácido nicotínico mononucleótido adeniltransferasa, nicotinamida adenina dinucleótido sintetasa o nicotinamida fosforibosiltransferasa.

Las plantas o variedades de plantas (que se obtuvieron mediante procedimientos de biotecnología de plantas, tales como ingeniería genética), que también se pueden tratar de acuerdo con la invención exhiben una cantidad, calidad y/o capacidad de almacenamiento modificada del producto cosechado y/o propiedades modificadas de ciertos componentes del producto cosechado, tal como, por ejemplo:

1) Plantas transgénicas que sintetizan un almidón modificado que se modifica en lo que respecta a sus propiedades físicas y químicas, en particular al contenido de amilasa o a la proporción de amilasa/amilopectina, el grado de ramificación, la

longitud media de la cadena, la distribución de las cadenas laterales, el comportamiento de viscosidad, la resistencia del gel, el tamaño del grano de maíz Y/o la morfología del almidón en comparación con el almidón sintetizado en las células o las plantas de tipo salvaje, de modo que este almidón modificado es más adecuado para ciertas aplicaciones.

2) Plantas transgénicas que sintetizan polímeros de hidrato de carbono distintos a almidón o polímeros de hidrato de carbono distintos a almidón cuyas propiedades están modificadas en comparación con las plantas de tipo salvaje sin modificación genética. Ejemplos son plantas que producen polifructosa, en particular de los tipos inulina y levano, plantas que producen 1,4-alfa-glucanos, plantas que producen 1,4-alfa-glucano 1,6-alfa ramificado y plantas que producen alternano.

3) Plantas transgénicas que producen hialuronano.

Plantas o variedades de plantas (que se obtuvieron mediante procedimientos de biotecnología de plantas, tales como ingeniería genética), que también se pueden tratar de acuerdo con la invención son plantas tales como plantas de algodón con propiedades de fibra modificadas. Tales plantas pueden obtenerse mediante transformación genética o bien mediante selección de plantas que contengan una mutación que confiera tales propiedades de fibra modificadas; estas incluyen:

a) Plantas, tales como plantas de algodón, que contienen una forma modificada o genes de la celulosa sintasa,

b) Plantas, tales como plantas de algodón, que contienen una forma modificada de ácidos nucleicos homólogos a rsw2- o rsw3;

c) Plantas, tales como plantas de algodón, con mayor expresión de la sacarosa fosfato sintasa;

d) Plantas, tales como plantas de algodón, con mayor expresión de la sacarosa sintasa;

e) Plantas, tales como plantas de algodón, en las que el momento del control de la permeabilidad de la plasmodesmata se modifica sobre la base de la célula de fibra, por ejemplo mediante regulación por disminución de la β-1,3-glucanasa selectiva de fibras;

f) Plantas, tales como plantas de algodón, con fibras con reactividad modificada, por ejemplo mediante la expresión del gen de la N-acetilglucosamina transferasa, que también incluye los genes nodC y de la quitina sintasa.

Plantas o variedades de plantas (que se obtuvieron mediante procedimientos de biotecnología de plantas, tales como ingeniería genética), que también se pueden tratar de acuerdo con la invención son plantas tales como plantas de colza o Brassicas relacionadas, con propiedades modificadas de la composición del aceite. Tales plantas pueden obtenerse mediante transformación genética o bien mediante selección de plantas que contengan una mutación que confiera tales propiedades de aceite modificadas; estas incluyen:

a) Plantas tales como plantas de colza que producen aceite con un alto contenido en ácido oleico;

b) Plantas tales como plantas de colza que producen aceite con un bajo contenido en ácido linolénico;

c) Plantas tales como plantas de colza que producen aceite con un bajo contenido en ácido graso saturado,

Plantas transgénicas particularmente útiles que se pueden tratar de acuerdo con la invención son plantas con uno o más genes que codifican una o más toxinas, son las plantas transgénicas que se comercializan con los nombres comerciales siguientes:

d) Plantas, tales como plantas de algodón, con mayor expresión de la sacarosa sintasa;

e) Plantas, tales como plantas de algodón, en las que el momento del control de la permeabilidad de la plasmodesmata se modifica sobre la base de la célula de fibra, por ejemplo mediante regulación por disminución de la β-1,3-glucanasa selectiva de fibras;

f) Plantas, tales como plantas de algodón, con fibras con reactividad modificada, por ejemplo mediante la expresión del gen de la N-acetilglucosamina transferasa, que también incluye los genes nodC y de la quitina sintasa.

Plantas o variedades de plantas (que se obtuvieron mediante procedimientos de biotecnología de plantas, tales como ingeniería genética), que también se pueden tratar de acuerdo con la invención son plantas tales como plantas de colza o Brassicas relacionadas, con propiedades modificadas de la composición del aceite. Tales plantas pueden obtenerse mediante transformación genética o bien mediante selección de plantas que contengan una mutación que confiera tales propiedades de aceite modificadas; estas incluyen:

a) Plantas tales como plantas de colza que producen aceite con un alto contenido en ácido oleico;

b) Plantas tales como plantas de colza que producen aceite con un bajo contenido en ácido linolénico;

c) Plantas tales como plantas de colza que producen aceite con un bajo contenido en ácido graso saturado,

Plantas transgénicas particularmente útiles que se pueden tratar de acuerdo con la invención son plantas con uno o más genes que codifican una o más toxinas, son las plantas transgénicas que se comercializan con los nombres comerciales siguientes:

YIELD GARD® (por ejemplo, maíz, algodón, 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). Plantas tolerantes a herbicidas que deben mencionarse son, por ejemplo, variedades de maíz, variedades de algodón y variedades de soja, que se comercializan con los nombres comerciales siguientes: Roundup Ready® (tolerancia a glifosato, por ejemplo maíz, algodón, soja), Liberty Link® (tolerancia a fosfinotricina, por ejemplo colza), IMI® (tolerancia a imidazolinonas) y SCS® (tolerancia a sulfonilurea), por ejemplo maíz. Las plantas resistentes a herbicidas (plantas tradicionalmente cultivadas para tolerancia a herbicida) que deben mencionarse incluyen las variedades comercializadas con el nombre Clearfield® (por ejemplo maíz).

Plantas transgénicas particularmente útiles que se pueden tratar de acuerdo con la invención son plantas que contienen acontecimientos de transformación, o una combinación de acontecimientos de transformación, y que se enumeran en, por ejemplo, las bases de datos de varias autoridades nacionales o regionales (véase, por ejemplo, http://gmoinfo.jrc.it/gmp_browse.aspx y http://www.agbios.com/dbase.php).

Las plantas enumeradas pueden tratarse de forma particularmente ventajosa de acuerdo con la invención con los compuestos de la fórmula general **(I)**. Los intervalos de preferencia indicados en lo que antecede para las sustancias activas o mezclas también se aplican para el tratamiento de estas plantas. El tratamiento de plantas con los compuestos o mezclas enumeradas específicamente en el presente texto puede destacarse particularmente.

Las sustancias activas o agentes de acuerdo con la invención también pueden usarse para la protección de plantas contra infecciones por dichas plagas dentro de un cierto periodo después del tratamiento. El periodo dentro del cual se imparte protección en

general se extiende de 1 a 28 días, preferentemente de 1 a 14 días, particularmente preferentemente de 1 a 10 días y bastante , particularmente preferentemente de 1 a 7 días después del tratamiento de las plantas con las sustancias activas o de hasta 200 días después del tratamiento de la semilla.

La producción y uso de las sustancias activas de acuerdo con la invención de las fórmulas **[I]** y **[I-c]** se sigue a partir de los siguientes ejemplos. Sin embargo, la invención no queda limitada a estos ejemplos.

Producción de materiales de partida de la fórmula [VII]:

4-Bromo-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol [VII-1]

Se disuelven 14,9 g (92 mmol) de 3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol (síntesis descrita en el documento EP-A-1 382 603) en 45 ml de ácido acético. A esta se añade una solución de 5,7 ml de bromo (110 mmol) en 9 ml de ácido acético a 3-5°C. Se forma un precipitado al que se añaden otros 130 ml de ácido acético. Después de esto, la mezcla de reacción se agita durante otras 4 horas a temperatura ambiente. A continuación, se eliminan los componentes volátiles bajo alto vacío. El resto se disuelve en solución 1 molar de carbonato sódico y se extrae varias veces con acetato de etilo. A continuación la fase orgánica se seca (Na_2SO_4) y se concentra. Se obtienen 21,8 g de 4-bromo-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol (rendimiento 98%) como un sólido incoloro. El producto se hace reaccionar posteriormente sin purificación adicional.

logP (pH 2,7): 2,29

EM (ESI): 241,0 ($[M+H]^+$)

RMN de ^1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 13,3 (s, 1H, ancho), 7,82 (m, 3H), 7,30 (m, 2H) ppm

Producción de materiales de partida de la fórmula [VI]:

Mezcla de 4-bromo-3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-pirazol y 4-bromo-5-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-pirazol [VI-1]

Se disuelven 3,6 g (14,9 mmol) de 4-bromo-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol en 6 ml de N,N-dimetilformamida. Se añaden 0,43 g de hidruro sódico (17,9 mmol) como una suspensión al 60% en aceite a esta y la mezcla se agita durante 20 minutos a 25°C. A continuación, se añaden 3,8 g de yoduro de isopropilo (22,4 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante la noche a 25°C. Para el tratamiento, se añade lentamente ácido acético (concentrado) (0,2 eq) y a continuación se eliminan todos los volátiles bajo alto vacío. El resto se disuelve en agua y se extrae varias veces con acetato de etilo. A continuación la fase orgánica se seca (Na_2SO_4) y se concentra. La purificación se efectúa mediante cromatografía sobre gel de sílice con el eluyente ciclohexano (A) / acetato de etilo (B) (0% de B hasta 40% de B). Se obtienen 3,54 g de una mezcla (84:16) de 4-bromo-3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-pirazol y 4-bromo-5-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-pirazol (minoritario) como un sólido incoloro. El producto se hace reaccionar posteriormente sin purificación adicional.

logP (pH 2,7): 3,96 y $3,68^{\text{minoritarioitario}}$

EM (ESI): 285,0 ($[M+H]^+$)

RMN de ^1H (400 MHz, d6-DMSO): δ = 8,04 (s, 1H), 7,85 (dd, 2H), 7,64 (s, $1H^{\text{minoritario}}$), 7,43 (dd, $2H^{\text{minoritario}}$), 7,36 (t, $2H^{\text{minoritario}}$), 7,25 (t, 2H), 4,51 (m, 1H), 4,36 (m, $1H^{\text{minoritario}}$), 1,45 (d, 6H), 1,33 (d, $6H^{\text{minoritario}}$) ppm

4-Bromo-1-etil-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol [VI-2]

4-Bromo-1-etil-5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol [VI-3]

Se disuelven 3,0 g (12,3 mmol) de 4-bromo-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol en 6 ml de N,N-dimetilformamida. Se añaden a esto 0,59 g de hidruro sódico (14,7 mmol) como una suspensión al 60% en aceite y la mezcla se agita durante 20 minutos a 25°C. A

continuación, se añaden 2,9 g de yodoetano (18,4 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante la noche a 25°C. Para el tratamiento, se añade lentamente ácido acético (concentrado) (0,2 eq) y a continuación se eliminan todos los volátiles bajo alto vacío. El resto se disuelve en agua y se extrae varias veces con acetato de etilo. A continuación la fase orgánica se seca (Na_2SO_4) y se concentra. La purificación se efectúa mediante cromatografía sobre gel de sílice con el eluyente ciclohexano (A) / acetato de etilo (B) (0% de B hasta 40% de B). Se obtienen 2,52 g de una mezcla (75:25) de los isómeros de pirazol como un sólido incoloro. La mezcla se separa por HPLC preparativa (Kromasil 100 C18 16µm 250*100 mm, 60/40 de metanol/H_2O isocrático, caudal 800 ml/min) y se obtienen 1,58 g (48% de rendimiento) de 4-bromo-1-etil-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol y 0,41 g (12% de rendimiento) de 4-bromo-1-etil-5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol.

Isómero principal: 4-bromo-1-etil-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol [VI-2]

logP (pH 2,7): 3,37

EM (ESI): 269,0 ($[M+H]^+$)

RMN de ^1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 8,02 (s, 1H), 7,85 (dd, 2H), 7,25 (t, 2H), 4,16 (q, 2H), 1,41 (t, 3H) ppm

Isómero minoritario: 4-bromo-1-etil-5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol [VI-3]

logP (pH 2,7): 3,15

EM (ESI): 269,0 ($[M+H]^+$)

RMN de ^1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 7,62 (s, 1H), 7,48 (dd, 2H), 7,36 (t, 2H), 4,02 (q, 2H), 1,24 (t, 3H) ppm

4-Bromo-3-(4-fluorofenil)-1-isobutil-1H-pirazol [VI-4]

4-Bromo-5-(4-fluorofenil)-1-isobutil-1H-pirazol [VI-5]

Se disuelven 3,62 g (14,9 mmol) de 4-bromo-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol en 6 ml de N,N-dimetilformamida. Se añaden a esto 0,43 g de hidruro sódico (17,9 mmol) como una

suspensión al 60% en aceite y esta mezcla se agita durante 20 minutos a 25°C. A continuación, se añaden a esto 4,1 g de 1-yodo-2-metilpropano (22,4 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante la noche a 25°C. Para el tratamiento, se añade lentamente ácido acético (concentrado) (0,2 eq) y a continuación se eliminan todos los volátiles bajo alto vacío. El resto se disuelve en agua y se extrae varias veces con acetato de etilo. A continuación la fase orgánica se seca (Na_2SO_4) y se concentra. La purificación se efectúa mediante cromatografía sobre gel de sílice con el eluyente ciclohexano (A) / acetato de etilo (B) (0% de B hasta 40% de B). Se obtienen 3,74 g de una mezcla (71:29) de los isómeros de pirazol como un sólido incoloro. La mezcla se separa por HPLC preparativa (Kromasil 100 C18 16 µm 250*100 mm, 70/30 de metanol/H_2O isocrático, caudal 800 ml/min) y se obtienen 2,51 g (56%) de 4-bromo-3-(4-fluorofenil)-1-isobutil-1H-pirazol y 0,59 g (13% de rendimiento) de 4-bromo-5-(4-fluorofenil)-1-isobutil-1H-pirazol.

Isómero principal: 4-bromo-3-(4-fluorofenil)-1-isobutil-1H-pirazol [VI-4]

logP (pH 2,7): 4,34

EM (ESI): 299,0 ($[M+H]^+$)

RMN de ^1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 7,99 (s, 1H), 7,85 (dd, 2H), 7,25 (t, 2H), 3,94 (d, 2H), 2,18 (m, 1H), 0,88 (d, 6H) ppm

Isómero minoritario: 4-bromo-5-(4-fluorofenil)-1-isobutil-1H-pirazol [VI-5]

logP (pH 2,7): 4,04

EM (ESI): 299,0 ($[M+H]^+$)

RMN de ^1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 7,64 (s, 1H), 7,48 (dd, 2H), 7,36 (t, 2H), 3,84 (d, 2H), 1,98 (m, 1H), 0,69 (d, 6H) ppm

4-Bromo-3-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol [VI-6]

4-Bromo-5-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol [VI-7]

Se disuelven 3,62 g (14,9 mmol) de 4-bromo-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol en 6 ml de N,N-dimetil-formamida. Se añaden a esto 0,43 g de hidruro sódico (17,9 mmol) como una suspensión al 60% en aceite y la mezcla se agita durante 20 minutos a 25°C. A continuación, se añaden 3,1 g de 1-bromo-2-metoxietano (22,4 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante la noche a 25°C. Para el tratamiento, se añade lentamente ácido acético (concentrado) (0,2 eq) y a continuación se eliminan todos los volátiles bajo alto vacío. El resto se disuelve en agua y se extrae varias veces con acetato de etilo. A continuación la fase orgánica se seca (Na_2SO_4) y se concentra. La purificación se efectúa mediante cromatografía sobre gel de sílice con el eluyente ciclohexano (A) / acetato de etilo (B) (0% de B hasta 40% de B). Se obtienen 2,91 g de a (76:23) Mezcla de los isómeros de pirazol como un sólido incoloro. La mezcla se separa por HPLC preparativa (Kromasil 100 C18 16 µm 250*100 mm, 62/38 metanol/H_2O isocrático, caudal 800 ml/min) y se obtienen 2,92 g (61% de rendimiento) de 4-bromo-3-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol y 0,43 g (9% de rendimiento) de 4-bromo-5-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol.

Isómero principal: 4-bromo-3-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol [VI-6]

logP (pH 2,7): 3,08

EM (ESI): 299,0 ($[M+H]^+$)RMN de ^1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 7,98 (s, 1H), 7,85 (dd, 2H), 7,23 (t, 2H), 4,29 (t, 2H), 3,73 (t, 2H), 3,26 (s, 3H) ppm

Isómero minoritario: 4-bromo-5-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol [VI-7]

logP (pH 2,7): 2,90

EM (ESI): 299,0 ($[M+H]^+$)

RMN de ^1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 7,65 (s, 1H), 7,48 (dd, 2H), 7,36 (t, 2H), 4,13 (t, 2H), 3,63 (t, 2H), 3,10 (s, 3H) ppm

Los siguientes se pueden producir por el mismo procedimiento

4-Bromo-3-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol [VI-8]

logP (pH 2,7): 2,86

EM (ESI): 257,0 ($[M+H]^+$)

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3CN): δ = 7,88-7,84 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,21-7,16 (m, 2H), 3,87 (s, 3H) ppm

4-Bromo-3-(4-fluorofenil)-1-[1-(2-fluorofenil)etil]-1H-pirazol [VI-9]

logP (pH 2,7): 3,63

EM (ESI): 477,0 ($[M+H]^+$)

RMN de ^1H (400 MHz, CD3CN): δ = 8,15 (s, 1H), 7,88-7,78 (m, 2H), 7,38-7,28 (m, 2H), 4,37 (dd, 1H), 4,31 (dd, 1H), 2,33 (m, 1H), 1,87 (dd, 1H), 1,65 (t, 1H) ppm

4-Bromo-1-[(2,2-diclorociclopropil)metil]-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol [VI-10]

logP (pH 2,7): 4,43

EM (ESI): 364,9 ($[M+H]^+$)

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3CN): δ = 7,88-7,83 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,31-7,29 (m, 2H), 7,27-7,10 (m, 4H), 5,86 (q, 1H), 1,88 (d, 3H) ppm

5-(4-Bromo-1-isobutil-1H-pirazol-3-il)-2-fluorobenzonitrilo [VI-11]

logP (pH 2,7): 4,15

EM (ESI): 324,1 ($[M+H]^+$)

RMN de ^1H (400 MHz, d6-DMSO): δ = 8,23-8,22 (m, 1H), 8,20-8,17 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,65 (t, 1H), 3,97 (d, 2H), 2,15 (q, 1H) ppm

3-{[4-Bromo-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]metil}benzonitrilo [VI-12]

logP (pH 2,7): 3,93

EM (ESI): 358,0 ($[M+H]^+$)

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3CN): δ = 7,88-7,81 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,70-7,65 (m, 2H),

7,60-7,51 (m, 2 H), 7,22-7,16 (m, 2H), 5,35 (s, 2H) ppm

4-Bromo-1-(2-fluorobencil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol [VI-13]

logP (pH 2,7): 4,39

EM (ESI): 349,0 ($[M+H]^+$)

RMN de ^1H (400 MHz, d6-DMSO): δ = 8,18 (s, 1H), 7,83-7,43 (m, 2H), 7,42-7,33 (m, 1H), 7,31-7,19 (m, 5H), 5,43 (s, 2H) ppm

4-Bromo-3-(4-fluorofenil)-1-propil-1H-pirazol [VI-14]

logP (pH 2,7): 3,89

EM (ESI): 283,0 ($[M+H]^+$)

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3CN): δ = 7,89-7,84 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,21-7,15 (m, 2H), 4,08 (t, 2 H), 1,90-1,81 (m, 2H), 0,89 (t, 3 H) ppm

4-Bromo-3-(4-fluorofenil)-1-[2-(metilsulfanil)etil]-1H-pirazol [VI-15]

logP (pH 2,7): 3,63

EM (ESI): 315,0 ($[M+H]^+$)

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3CN): δ = 7,89-7,84 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,22-7,16 (m, 2H), 4,31 (t, 2 H), 2,95 (t, 2H), 2,04 (s, 3H) ppm

2-[4-Bromo-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]-3-metilbutanoato de metilo [VI-16]

logP (pH 2,7): 4,27

EM (ESI): 357,0 ($[M+H]^+$)

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3CN): δ = 7,88 (s, 1H), 7,87-7,84 (m, 2H), 7,22-7,17 (m, 2H), 4,70 (d, 1 H), 3,73 (s, 1H), 2,53 (m, 1H), 1,01 (d, 3H), 0,86 (d, 3,03) ppm

4-Bromo-1-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol [VI-17]

logP (pH 2,7): 3,01

EM (ESI): 329,0 ($[M+H]^+$)

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3CN): δ = 7,89-7,84 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,22-7,16 (m, 2H),

5,20 (t, 1H), 4,26 (d, 2H), 3,87 (m, 4H) ppm

4-Bromo-1-(ciclopropilmetil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol [VI-18]

logP (pH 2,7): 3,90

EM (ESI): 297,0 ($[M+H]^+$)

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3CN): δ = 7,90-7,85 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,28-7,16 (m, 2H), 3,98 (d, 2H), 1,27 (m,1H), 0,62 (m, 2H), 0,40 (m, 2H) ppm

4-Bromo-1-sec-butil-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol [VI-19]

logP (pH 2,7): 4,39

EM (ESI): 299,0 ($[M+H]^+$)

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3CN): δ = 7,90-7,85 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,21-7,15 (m, 2H), 4,2 (m, 1 H), 1,94-1,86 (m, 1H), 1,84-1,74 (m, 1H), 1,45 (d, 3H), 0,70 (t, 3H) ppm

4-Bromo-1-(2-etoxietil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol [VI-20]

logP (pH 2,7): 3,51

EM (ESI): 313,0 ($[M+H]^+$)

RMN de ^1H (400 MHz, d6-DMSO): δ = 8,04 (s, 1H), 7,87-7,82 (m, 2H), 7,32-7,26 (m,2H), 4,28 (t, 2H), 3,78 (t, 2H), 3,44 (q, 2H), 1,08 (t, 3H) ppm

3-[4-Bromo-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo [VI-21]

logP (pH 2,7): 3,08

EM (ESI): 310,1 ($[M+H]^+$)

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3CN): δ = 7,91-7,88 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,23-7,19 (m, 2H), 4,72-4,69 (m, 1H), 3,03-2,95 (m, 2H), 1,60-1,59 (d, 3H) ppm

4-[4-Bromo-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo [VI-27]

logP (pH 2,7): 4,77

EM (ESI): 368,0 ($[M-C_4H_9]^+$)

RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3CN): δ = 7,88-7,86 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,20-7,17 (m, 2H), 4,35-4,30 (m, 1H), 4,20-4,10 (m, 2H), 3,00-2,85 (m, 2H, ancho), 2,08-2,05 (m, 2H), 1,88-1,83 (m, 2H), 1,44 (s, 9H) ppm

Otros procedimientos para la producción de materiales de partida de la fórmula [VI]:

4-Bromo-1-(1-ciclopropiletil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol [VI-22]

Se disuelven 21,7 g (0,082 mol, 3 eq) de trifenilfosfina en 70 ml de tetrahidrofurano y se enfría hasta 0°C mediante enfriamiento en hielo. Bajo argon se añaden lentamente 25 ml de una solución de 23,8 g (2 eq, 0,055 mol) de azodicarboxilato de dietilo (DEAD) en tolueno, durante lo cual la temperatura interna no supera los 20°C. Despues de 10 minutos de agitación, se añaden lentamente a 0°C 6,9 g (1 eq, 0,027 mol) de 4-bromo-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol y 4,9 g (2 eq, 0,055 mol) de ciclopropilmetilcarbinol, disuelto en 20 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agita durante la noche a TA, luego se evapora y se purifica por cromatografía en columna. Se obtienen 1,92 g (22,7%) de 4-bromo-1-(1-ciclo-propiletil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol.

logP (pH 2,7): 4,43

EM (ESI): 309,0 ($[M+H]^+$)

RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3CN): δ = 7,91-7,85 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,22-7,16 (m, 2H), 3,64 (m, 1 H), 1,57 (d, 3H), 1,25 (m, 1H) 0,67 (m ,1H), 0,50 (m, 1H), 0,44 (m, 2H) ppm

3-[4-Bromo-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo [VI-23]

A una solución de 2,5 g de 4-bromo-5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol (10,4 mmol) en 25 ml DMF se añaden 5,07 g de Cs_2CO_3 (15,6 mmol) y 3-bromopropanonitrilo (2,08 g, 15,6 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante la noche a 70°C. Después de esto, la mezcla se enfría hasta temperatura ambiente, se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca, evapora y purifica por HPLC preparativa. Se obtienen

2,60 g (85%) de 3-[4-bromo-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo.

logP (pH 2,7): 2,69

EM (ESI): 296,0 ($[M+H]^+$)

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3CN): δ = 7,91-7,86 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,23-7,17 (m, 2H), 4,38 (t, 2H), 3,73 (t, 2H) ppm

4-Bromo-3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol [VI-24]

A una solución de 1,4 g (4,5 mmol) de 4-bromo-3-(4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol en 5 ml DMF se añaden 0,63 g (4,5 mmol) de K_2CO_3 y 0,66 g (5,4 mmol) de 3-bromopropanonitrilo y la mezcla de reacción se agita durante la noche a 80°C. Después de esto, la mezcla se enfría hasta temperatura ambiente, se vierte en agua y se extrae con éter dietílico. La fase orgánica se seca, evapora y purifica por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente éter de petróleo). Se obtienen 0,5 g (32%) de 4-bromo-3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol.

logP (pH 2,7): 5,51

EM (ESI): 353,1 ($[M+H]^+$)

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3CN): δ = 7,84-7,82 (m, 2H), 7,25-7,22 (m, 2H), 4,78 (q, 1H), 1,51 (d, 6H) ppm

4-Bromo-3-(4-fluorofenil)-1-isopropoxi-1H-pirazol [VI-25]

A una suspensión de 1,26 g (52,7 mmol) de hidruro sódico en DMF, se añaden 7,5 g (29,3 mmol) de 4-bromo-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-ol disuelto en 30 ml DMF a 0°C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agita durante 20 minutos a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se enfría hasta 0°C y se añaden 4,1 ml (43,9 mmol) de 2-bromopropano. Después de esto, la mezcla de reacción se agita durante 15 horas a temperatura ambiente, luego se vierte en 500 ml de hielo-agua y se extrae 3x con 150 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavan con agua, se secan sobre

Na_2SO_4 y se evapora a vacío. El material bruto se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente 2% de acetato de etilo / éter de petróleo) y luego por HPLC preparativa. Se obtienen 1,2 g de 4-bromo-3-(4-fluorofenil)-1-isopropoxi-1H-pirazol (13,7%).

logP (pH 2,7): 4,11

EM (ESI): 301,1 ($[M+H]^+$)

RMN de ^1H (400 MHz, d6-DMSO): δ = 8,23 (s, 1H), 7,84-7,80 (m, 2H), 7,32-7,28 (m, 2H), 4,68 (q, 1H), 1,27 (d, 6H) ppm

4-Bromo-1-ciclopropil-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol [VI-26]

A una suspensión de 4,8 g (27,2 mmol) de N-bromosuccinimida en 250 ml diclorometano, se añaden 5 g (20,2 mmol) de 1-ciclopropil-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol a 10°C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de esto, la mezcla de reacción se trata con agua y se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con agua, se secan sobre Na_2SO_4 y se evaporan a vacío. El material bruto se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Se obtienen 5 g de 4-bromo-1-ciclopropil-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol (73%).

logP (pH 2,7): 3,59

EM (ESI): 281,0 ($[M+H]^+$)

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3CN): δ = 7,88-7,84 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,20-7,16 (m, 2H), 3,68-3,65 (m, 1H), 1,12-1,09 (m, 2H), 1,04-1,01 (m, 2H) ppm

Producción de materiales de partida de la fórmula [V] por el procedimiento V2:

3-(4-Fluorofenil)-1-isopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol [V-1]

Se disuelven 3,0 g (10,5 mmol) de 4-bromo-3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-pirazol y 5,38 g (21,1 mmol) de bis-(pinacolato)-diborano en 30 ml dimetil sulfóxido. A esto se añaden 3,1 g de acetato potásico (31,8 mmol) y 0,86 g (1,06 mmol) de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio(II) *CH_2Cl_2 y la mezcla de reacción se calienta bajo una corriente de argón durante 5 horas a 85°C. Después de volver calentar nuevamente durante 2 horas a 80°C se enfría la mezcla de reacción y se elimina el dimetil sulfóxido bajo alto vacío. El resto se disuelve en agua y se extrae varias veces con acetato de etilo. A continuación la fase orgánica se seca (Na_2SO_4) y se concentra. La purificación se efectúa mediante cromatografía sobre gel de sílice con el eluyente ciclohexano (A) / acetato de etilo al 20% en ciclohexano (B) (0% de B hasta 70% de B). Se obtienen 3,85 g de 3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol como un sólido incoloro (40% de pureza por RMN). El compuesto se hace reaccionar posteriormente sin purificación adicional.

logP (pH 2,7): 4,51

EM (ESI): 331,20 ($[M+H]^+$)

RMN de ^1H (400 MHz, d_3-CD_3CN): δ = 7,90 (dd, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,10 (dd, 1H), 4,52 (m, 1H), 1,49 (d, 6H), 1,25 (s, 12H) ppm

3-(4-Fluorofenil)-1-(2-metoxietil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol [V-2]

Se disuelven 1,0 g (3,3 mmol) de 4-bromo-3-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol y 1,69 g (2 eq, 6,7 mmol) de bis-(pinacolato)-diborano en 15 ml de dimetil sulfóxido. A esto se añaden 0,98 g de acetato potásico (10 mmol) y 0,27 g (0,3 mmol) de 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloro-paladio(II)*CH_2Cl_2 y la mezcla de reacción se calienta

bajo una corriente de argon durante 7 horas a 85°C. Después de esto, se enfría la mezcla de reacción y el dimetil sulfóxido se elimina bajo alto vacío. El resto se disuelve en agua y se extrae varias veces con acetato de etilo. A continuación la fase orgánica se seca (Na_2SO_4) y se concentra. La purificación se efectúa mediante cromatografía sobre gel de sílice con el eluyente ciclohexano (A) / acetato de etilo al20% en ciclohexano (B) (0% de B hasta 70% de B). Se obtienen 0,39 g de 3-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol como un sólido incoloro (60% de pureza por RMN). El compuesto se hace reaccionar posteriormente sin purificación adicional.

logP (pH 2,7): 3,58

EM (ESI): 347,21 ($[M+H]^+$)

RMN de ^1H (400 MHz, d_3-CD_3CN): δ = 7,80 (dd, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,15 (dd, 1H), 4,30 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 1,28 (s, 12H) ppm

3-(4-Fluorofenil)-1-isobutil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol [V-3]

Se disuelven 2,0 g (6,7 mmol) de 4-bromo-3-(4-fluorofenil)-1-isobutil-1H-pirazol y 3,4 g (13,4 mmol) de bis-(pinacolato)-diborano en 30 ml de dimetil sulfóxido. A esto se añaden 1,98 g de acetato potásico (20 mmol) y 0,55 g (0,67 mmol) de 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio(II)*CH_2Cl_2 y la mezcla de reacción se calienta bajo una corriente de argon durante 7 horas a 85°C. Después de esto, la mezcla de reacción se enfría y el dimetil sulfóxido se elimina bajo alto vacío. El resto se disuelve en agua y se extrae varias veces con acetato de etilo. A continuación la fase orgánica se seca (Na_2SO_4) y se concentra. La purificación se efectúa mediante cromatografía sobre gel de sílice con el eluyente ciclohexano (A) / acetato de etilo al 20% en ciclohexano (B) (0% de B hasta 70% de B). Se obtienen 1,1 g de 3-(4-fluorofenil)-1-isobutil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-

dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol como un sólido incoloro (23% de pureza por RMN). El compuesto se hace reaccionar posteriormente sin purificación adicional.

logP (pH 2,7): 4,76

EM (ESI): 345,17 ($[M+H]^+$)

RMN de ^1H (400 MHz, d3-CD_3CN): δ = 7,90 (dd, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,10 (dd, 1H), 3,95 (d, 2H), 2,20 (m, 1H), 1,30 (s, 12H), 0,90 (d, 6H) ppm

De forma análoga al procedimiento descrito antes, se pueden preparar también los siguientes compuestos del tipo **[III]**:

1-(2,2-Difluoroetil)-3-(4-fluorofenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol [V-4]

logP (pH 2,7): 3,84

EM (ESI): 353,2 ($[M+H]^+$)

RMN de ^1H (400 MHz, d6-DMSO): δ = 8,06 (s, 1H), 7,90-7,87 (m, 2H), 7,21 (m,2H), 6,41(m, 1H), 4,68 (m, 2H), 1,27 (s, 12H) ppm

3-(4-Fluorofenil)-1-isopropoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol [V-5]

logP (pH 2,7): 4,81

EM (ESI): 347,2 ($[M+H]^+$)

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3CN): δ = 7,89-7,85 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,15-7,10 (m, 2H), 4,71 (m, 1H), 1,29 (m, 18H) ppm

1-(Ciclopentiloxi)-3-(4-fluorofenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol [V-6]

logP (pH 2,7): 5,51

EM (ESI): 373,2 ($[M+H]^+$)

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3CN): δ = 7,89-7,85 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,15-7,10 (m, 2H),

1,95-1,93 (m, 7H), 1,80-1,79(m, 2H) ppm

1-Ciclopropil-3-(4-fluorofenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol [V-7]

A una solución de 2 g (7,11 mmol) de 4-bromo-1-ciclopropil-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol y 1,98 g (10,67 mmol) de 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano en tetrahidrofurano seco (40 ml) bajo argon se añade lentamente a -78ºC una solución de n-butil litio en n-hexano (1 eq). La mezcla de reacción se agita durante 5 minutos a -78°C y luego se trata con solución acuosa de NH_4Cl. Después de calentar de la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se secan y se evaporan a vacío. El material bruto obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente n-hexano/diclorometano 2:1). Se obtienen 900 mg (39%) de 1-ciclopropil-3-(4-fluorofenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol.

logP (pH 2,7): 3,47

EM (ESI): 329,2 ($[M+H]^+$)

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3CN): δ = 7,89-7,86 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,13-7,09 (m, 2H), 3,65 (m, 1H), 1,28 (s, 12H), 1,10 (m, 2H), 1,00 (m, 2H) ppm

De forma análoga al procedimiento descrito antes, se pueden preparar también los siguientes compuestos del tipo **[III]** mediante metalación del pirazol:

1-(Ciclopropilmetil)-3-(4-fluorofenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol [V-8]

logP (pH 2,7): 4,42

EM (ESI): 343,2 ($[M+H]^+$)

RMN de ^1H (400 MHz, d6-DMSO): δ = 8,01 (s, 1H), 7,90-7,87 (m, 2H), 7,19 (m,2H), 4,00(d, 2H), 0,39-0,55 (m, 5H) ppm

3-(4-Fluorofenil)-1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol [V-9]

logP (pH 2,7): 3,47

EM (ESI): 303,2 ($[M+H]^+$)

RMN de ^1H (400 MHz, d6-DMSO): δ = 7,95 (s, 1H), 7,90-7,86 (m, 2H), 7,19 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 1,26 (s, 12H) ppm

1-(2-Cloroetil)-3-(4-fluorofenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol [V-10]

logP (pH 2,7): 4,06

EM (ESI): 351,1 ($[M+H]^+$)

RMN de ^1H (400 MHz, d6-DMSO): δ = 8,06 (s, 1H), 7,91-7,87 (m, 2H), 7,22-7,18 (m, 2H), 4,49 (t, 2H), 4,03 (t, 2H), 1,27 (s, 12H) ppm

Producción de materiales de partida de la fórmula [IV-c]:

4-[3-(4-Fluorofenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-amina [IV-c-1]

Se disuelven 500 mg (2,9 mmol) de 4-bromopiridin-2-amina y 450 µl (3,2 mmol) de trietilamina en 25 ml de tetrahidrofurano. A esto se añaden 338 µl de cloruro de 2-metilpropanoilo (2,9 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. A continuación, se eliminan los componentes volátiles a vacío y el material bruto se trata con 3 ml de NH_3 en metanol (7 molar). La mezcla se agita durante 16 horas a temperatura ambiente y luego se evapora. El producto bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de etilo). Se obtienen 382 mg (47% de rendimiento) de N-(4-bromopiridin-2-il)-2-metilpropanamida como un sólido incoloro.

logP (pH 2,7): 2,09

EM (ESI): 244,9 ($[M+H]^+$)

RMN de ^{1}H (400 MHz, d_3-CD_3CN): δ = 8,70 (s, 1H, ancho), 8,40 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,25 (dd, 1H), 2,65 (m, 1H), 1,15 (d, 6H) ppm

Producción de materiales de partida de la fórmula [III] por el procedimiento (V3):

4-[3-(4-Fluorofenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-amina [III-1]

Se disuelven 200 mg (0,6 mmol) de 3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol y 166 mg (0,72 mmol) de (4-cloropiridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo en 3 ml 1,4-dioxano. A esto se añaden 44,7 mg de dicloruro de bis(triciclohexilfosfina)paladio(II) (0,06 mmol) y 2 ml de solución de carbonato sódico (2 molar). La mezcla de reacción se llena con argon durante 5 minutos y luego se sella. A continuación la mezcla se calienta durante 12 minutos a 150°C en el microondas (CEM Explorer). Después de enfriar, se separan por filtración los componentes insolubles y el resto salino se lava con 1,4-dioxano. La fase orgánica se evapora y el producto bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de etilo). Se obtienen 45,4 mg (25% de rendimiento) de 4-[3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-amina como un sólido incoloro.

logP (pH 2,7): 1,22

EM (ESI): 297,13 ($[M+H]^+$)

RMN de ^{1}H (400 MHz, d_3-CD_3CN): δ = 7,80 (m, 2H), 7,50 (dd, 2H), 7,10 (dd, 1H), 6,47 (d, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,10 (s, 2H, ancho), 4,53 (m, 1H), 1,20 (d, 6H) ppm

Producción de materiales de partida de la fórmula [III] por el procedimiento (V26):

4-[3-(4-Fluorofenil)-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-amina [III-2]

Se disuelven 257 mg (0,86 mmol) de 4-bromo-3-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol y 303 mg (0,94 mmol) de [4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il] carbamato de terc-butilo en 4 ml 1,4-dioxano. A esto se añaden 50,8 mg de dicloruro de bis(triciclohexilfosfina)-paladio(II) (0,04 mmol) y 2 ml de solución de carbonato sódico (2

M en H_2O). La mezcla de reacción se llena durante 5 minutos con argon y luego se sella. A continuación la mezcla se calienta durante 12 minutos a 150°C en el microondas (CEM Explorer). Después de enfriar, se separan por filtración los componentes insolubles y el resto salino se lava con 1,4-dioxano. La fase orgánica se evapora y el producto bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente diclorometano / metanol al 10% - diclorometano). Se obtienen 255 mg (86% de rendimiento) de 4-[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-amina como un sólido incoloro.

logP (pH 2,7): 0,98

EM (ESI): 313,15 ($[M+H]^+$)

RMN de ^1H (400 MHz, d3-CD_3CN): δ = 7,85 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,48-7,46 (m, 2H), 7,12-7,09 (m, 2H), 6,44 (dd, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,79 (s, 2H, ancho), 4,29 (t, 2H), 3,77 (t, 2H), 3,31 (s, 3H) ppm

De forma análoga al procedimiento descrito, también se pueden preparar los siguientes compuestos del tipo **[III]**:

4-[1-Etil-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-amina [III-3]

logP (pH 2,7): 0,97

EM (ESI): 283,32 ($[M+H]^+$)

RMN de ^1H (400 MHz, d3-CD_3CN): δ = 7,85 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,48-7,46 (m, 2H), 7,12-7,09 (m, 2H), 6,45 (dd, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,82 (s, 2H, ancho), 4,20 (q, 2H), 1,49 (t, 3H) ppm

4-[1-(2,2-Difluoroetil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-amina [III-4]

logP (pH 2,7): 1,03

EM (ESI): 319,48 ($[M+H]^+$)

RMN de ^1H (400 MHz, d3-CD_3CN): δ = 7,86 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,48-7,46 (m, 2H), 7,12-7,09 (m, 2H), 6,44 (dd, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,26 (td, 1H), 4,87 (s, 1H), ancho), 4,57

(dt, 2H) ppm

4-[3-(4-Fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-amina [III-5]

logP (pH 2,7): 0,71

EM (ESI): 269,2 ($[M+H]^+$)

RMN de ^1H (400 MHz, d6-DMSO): δ = 7,95 (s, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,45-7,42 (m, 2H), 7,21-7,18 (m, 2H), 6,31-6,29 (m, 2H), 5,80 (s, 2H, ancho), 3,90 (s, 3H) ppm

Producción de intermedios de la fórmula [XV-a] :

2-Metoxi-N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]acetamida [XV-a-1]

Se disuelven 2,0 g (8,5 mmol) de N-(4-bromopiridin-2-il)-2-metoxiacetamida y 2,4 g (9,3 mmol) de bis-(pinacolato)-diborano en 50 ml dioxano seco. A esto se añaden 2,50 g de acetato potásico (25,5 mmol) y 0,31 g (0,38 mmol) de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro-paladio(II)*CH_2Cl_2 y la mezcla de reacción se calienta bajo una corriente de argon durante 3 horas a 80°C. Después de esto, la mezcla de reacción se enfría, se añade agua y se extrae varias veces con acetato de etilo. A continuación la fase orgánica se seca (Na_2SO_4) y se concentra. La purificación se efectúa mediante cromatografía sobre gel de sílice con el eluyente hexano / éter (3:1). Se obtienen 1,32 g (53% de rendimiento) de 2-metoxi-N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]acetamida como un sólido incoloro.

logP (pH 2,7): -0,18

EM (ESI): 211,13 ($[M(-pinacol)+H]^+$)

RMN de ^1H (400 MHz, d_3-CD_3CN): δ = 8,75 (s, 1H, ancho), 8,38 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,33 (m, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 1,34 (s, 12H) ppm

N-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]propanamida [XV-a-2]

Se disuelven 1,80 g (7,9 mmol) de N-(4-bromopiridin-2-il)propanamida y 2,19 g (8,6 mmol) de bis-(pinacolato)-diborano en 50 ml dioxano seco. A esto se añaden 2,31 g de acetato potásico (23,6 mmol) y 0,35 g (0,43 mmol) de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro-paladio(II)*CH_2Cl_2 y la mezcla de reacción se calienta bajo una corriente de argon durante 3 horas a 80°C. Después de esto, la mezcla de reacción se enfría, se añade agua y se extrae varias veces con acetato de etilo. A continuación la fase orgánica se seca (Na_2SO_4) y se concentra. La purificación se efectúa mediante cromatografía sobre gel de sílice con el eluyente hexano / éter (3:1). Se obtienen 0,870 g (36% de rendimiento) de N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]propanamida como un sólido incoloro.

RMN de ^1H (400 MHz, d_3-CD_3CN): δ = 8,55 (s, 1H, ancho), 8,37 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,27 (m, 1H), 2,43 (q, 2H), 1,34 (s, 12H), 1,15 (t, 3H) ppm

2-Fenil-N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]acetamida [XV-a-3]

Se disuelven 1,40 g (4,81mmol) de N-(4-bromopiridin-2-il)-2-fenilacetamida y 1,34 g (5,3 mmol) de bis-(pinacolato)-diborano en 50 ml dioxano seco. A esto se añaden 1,42 g de acetato potásico (14,3 mmol) y 0,18 g (0,22 mmol) de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro-paladio-(II)*CH_2Cl_2 y la mezcla de reacción se calienta bajo una corriente de argon durante 3 horas a 80°C. Después de esto, la mezcla de reacción se enfría, se añade agua y se extrae varias veces con acetato de etilo. A continuación la fase orgánica se seca (Na_2SO_4) y se concentra. La purificación se efectúa triturando el producto con hexano / éter (3:1). Se obtienen 0,87 g (54% de rendimiento) de 2-fenil-N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]acetamida como un sólido incoloro.

RMN de ^1H (400 MHz, d_3-CD_3CN): δ = 8,68 (s, 1H, ancho), 8,33 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,36 (m, 5H), 7,27 (m, 1H), 3,72 (s, 2H), 1,32 (s, 12H) ppm

De forma análoga, también se pueden producir los siguientes intermedios del tipo **[XV-a]**:

2-Metil-N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]propanamida [XV-a-4]

logP (pH 2,7): 0,04

EM (ESI): 209,1 ($[M-C6H12]^+$)

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3CN): δ = 8,39 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,34 (s, 12H), 1,17 (d, 6H) ppm

2-Ciclopropil-N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]acetamida [XV-a-5]

logP (pH 2,7): 0,27

EM (ESI): 221,1 ($[M-C6H12]^+$)

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3CN): δ = 8,60 (s, 1H, ancho), 8,39 (s, 1H), 8,29(d, 1H), 7,28 (d, 1H) 2,29 (d, 2H), 1,34 (s, 12H), 1,10 (m, 1H), 0,57 (m, 2H), 0,25 (m, 2H) ppm

[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]carbamato de etilo [XV-a-6]

logP (pH 2,7): 0,00

EM (ESI): 211,1 ($[M-C6H12]^+$)

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3CN): δ = 8,28 (m, 2H), 8,18(s, 1H), 7,24(d, 1H), 1,94(m, 1H), 4,21 (q, 2H), 1,34 (s, 12H), 1,29 (t, 3H) ppm

N-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]ciclopropanocarboxamida [XV-a-7]

logP (pH 2,7): 0,00

EM (ESI): 207,1 ($[M-C6H12]^+$)

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3CN): δ = 8,36 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 1,80(m, 1H),

1,33 (s, 12H), 0,93 (m, 3H), 0,84 (m, 2H) ppm

Producción de intermedios de la fórmula [XIII] :

4-Bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol [XIII-1]

Se añaden gota a gota 234,7 g de bromo (75,26 ml, 1,473 mol) a una solución de pirazol (100 g, 1,47 mol) en H_2O (400 ml) previamente calentado hasta 40°C. La solución de reacción se calienta y se agita durante 30 minutos a reflujo (TLC, hexano:EtOAc 1:1, R_f = 0,6). Después de enfriar, la solución de reacción (pH = 3) hasta temperatura ambiente, $NaOH_{(ac)}$ concentrado se añade gota a gota y se ajusta el pH hasta 8 (deposición de un precipitado blando). La suspensión obtenida se filtra, y el resto se lava con H_2O enfriada con hielo (150 ml) y luego se seca a vacío. Se obtienen 195,47 g del intermedio 4-bromo-1H-pirazol (91% de rendimiento, nivel de pureza 99%) como un sólido blanco que se hace reaccionar posteriormente sin purificación adicional.

Se calienta una suspensión de 4-bromo-1H-pirazol (181 g, 1,23 mol), 3,4-dihidro-*2H*-pirano (155,5 g, 168,6 ml, 1,85 mol) y ácido trifluoracético (0,84 g, 0,57 ml, 7,40 mmol) y se agita a reflujo durante 5 horas. A continuación, el producto bruto obtenido después de la adición de NaH (1,18 g, 0,05 mol) se somete a destilación fraccionada. Se obtienen 253 g de 4-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol (89%) como un líquido incoloro (Punto de ebullición 88-90°C a p= 2,66 Pa).

Los datos espectroscópicos corresponden a los datos descritos en la bibliografía (*Acta Chem. Scand. Series B: Organic Chemistry and Biochemistry* **1982**, 36, 2, 101-108)

RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD_3CN): δ = 7,78 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 5,33 (dd, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 2,10-2,00 (m, 2H), 1,70-1,50 (m, 4H) ppm

Producción de intermedios de la fórmula [XII] :

4-[1-(Tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridina [XII-1]

Se añaden 4,88 g de $Pd(PPh_3)_4$ (4,22 mmol, 2,5 % mol) a una suspensión de 39,0 g de 4-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol (0,17 mol), 675 ml de Na_2CO_3 acuoso (2,0 molar en H_2O, 1,35 mol) y 25,1 g de ácido 4-piridinborónico (0,21 mol) en dioxano (2000 ml). La mezcla de reacción se calienta a 80°C bajo una atmósfera de capa de gas y bajo reflujo y se agita durante 41 horas. A continuación, la reacción se trató con H_2O (50 ml). La solución de reacción se concentra hasta ¼ del volumen y se extrae con acetato de etilo (3 x 300 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavan con solución saturada de NaCl y luego se seca con $MgSO_4$. El producto bruto obtenido se purifica por destilación de Kugelrohr (Punto de ebullición 130-135°C a p = 2,66 Pa). Se obtienen 26,37 g (se podría conseguir hasta un nivel de pureza de 97,3%. Se obtuvieron 26,37 g de 4-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridina (68%) como un aceite amarillo muy viscoso.

logP (pH 2,7): 0,38

EM (ESI): 230,1 ($[M+H]^+$)

RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD_3CN): δ = 8,49 (d, 2H), 8,20 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,48 (d, 2H), 5,39 (dd, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 2,10-2,00 (m, 2H), 1,70-1,50 (m, 4H) ppm

Producción de intermedios de la fórmula [XI] :

4-[1-(Tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-(tributilestannil)-1H-pirazol-4-il]piridina [XI-1]

Se añaden 13,5 ml de n-butil litio (2,5 molar en n-hexano, 33,75 mmol) a una solución de 7,0 g de 4-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridina (30,5 mmol) en THF seco (200 ml) a -70°C bajo una atmósfera de capa de gas y con agitación. Después de completarse la adición, la mezcla se agita durante otra hora a esta temperatura. Después de esto, se añaden 9,5 g de cloruro de tri-n-butilestaño (29,2 mmol). A continuación, se deja calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y

luego se agita durante otros 15 minutos a esta temperatura. Se evaporan todos los volátiles a vacío y el resto se destila bajo alto vacío (<0,1 mbar). La fracción con punto de ebullición superior a 130°C se aísla y se purifica adicionalmente por cromatografía (n-hexano/éter dietílico = 1:4 como eluyente). Se obtienen 7,5 g de 4-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-(tributilestannil)-1H-pirazol-4-il]piridina (45%).

logP (pH 2,7): 5,09

EM (ESI): 520,1 ($[M+H]^+$)

RMN de ^1H (400 MHz, d_3-CD_3CN): δ = 8,50 (d, 2H), 8,20 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,48 (d, 2H), 5,40 (dd, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 2,10-2,00 (m, 2H), 1,70-1,50 (m, 10H), 1,40-1,30 (m, 6H), 1,10-1,00 (m, 6H), 0,89 (t, 9H) ppm

Producción de intermedios de la fórmula [X] :

4-[5-(4-Fluorofenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridina [X-1]

Se agitan 250 mg (0,48 mmol) de 4-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-(tributilestannil)-1H-pirazol-4-il]piridina y 126 mg (0,72 mmol) de 4-bromofluorobenceno en 3 ml de dimetilformamida. A esto se añaden 146 mg de fluoruro de cesio (0,96 mmol), 84 mg de tetraquis(trifenilfosfina)-paladio(0) (0,07 mmol, 15 % mol) y 9 mg de yoduro de cobre(I) (0,05 mmol, 10 % mol) y la mezcla se desgasifica durante 5 minutos con una capa de gas. Después de esto, la mezcla se calienta a 150°C durante 20 minutos en el microondas (CEM Discover). A continuación, la mezcla bruta se filtra a través de un cartucho con Celite y los componentes volátiles se eliminan a vacío. El producto bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano /acetato de etilo) y se obtienen 47,4 mg de 4-[5-(4-fluorofenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridina (30%) y 41 mg del producto escindido 4-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridina **[IX-1]** (35%) como un aceite incoloro.

4-[5-(4-fluorofenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridina [X-1]

logP (pH 2,7): 1,23

EM (ESI): 324,18 ($[M+H]^+$)

RMN de ^1H (400 MHz, d_3-CD_3CN): δ = 8,36 (dd, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,42 (dd, 2H), 7,26 (dd, 2H), 7,09 (dd, 2H), 5,01 (dd, 1H), 3,96 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,70-1,45 (m, 3H), 1,35-1,25 (m, 1H) ppm

Producción de intermedios de la fórmula [IX] :

4-[3-(4-Fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridina [IX-1]

Los intermedios producidos en el procedimiento general V11 también se pueden usar en la reacción de desprotección sin purificación adicional.

De forma análoga al procedimiento descrito antes (V11), se hacen reaccionar 750 mg (1,45 mmol) de 4-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-(tributilestannil)-1H-pirazol-4-il]piridina, 380 mg (2,17 mmol) de 4-bromofluoro-benceno, 440 mg de fluoruro de cesio (2,89 mmol), 250 mg de tetraquis(trifenilfosfina)-paladio(0) (0,28 mmol, 15 % mol) y 28 mg de yoduro de cobre(I) (0,15 mmol, 10 % mol). Después de separar los componentes insolubles por filtración sobre Celite y eliminar los componentes volátiles a vacío, se obtienen 950 mg de un producto bruto.

El producto bruto se disuelve en 5 ml de metanol y se trata con 5,8 ml de HCl en dioxina (4 molar). La solución se agita a temperatura ambiente durante 1,5 horas y luego se concentra. El sólido obtenido se tritura varias veces con éter dietílico y se obtienen 387 mg de clorhidrato de 4-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridina (75%) como sólido blanco.

A partir de este, se puede obtener la 4-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridina libre en forma de un pirazol exento de sal disolviendo el clorhidrato en acetato de etilo y lavando con carbonato sódico.

Clorhidrato de 4-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridina [IX-1]

logP (pH 2,7): 0,65

EM (ESI): 240,11 ($[M+H]^+$)

RMN de ^1H (400 MHz, d_3-CD_3CN): δ = 11,3 (s, 0,5H), 8,44 (dd, 2H), 7,89 (s, 1H, ancho), 7,45 (dd, 2H), 7,40 (s, 0,5H, ancho), 7,23 (dd, 2H), 7,15 (m, 2H) ppm

Producción de compuestos de la fórmula [I] por el procedimiento (V7):

4-[3-(4-Fluorofenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il]quinolina [I-1]

Se disuelven 79 mg (0,24 mmol) de 3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol y 59 mg (0,36 mmol) de 4-cloroquinolina en 2,5 ml de 1,4-dioxano. A esto se añaden 17,7 mg de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)*CH_2Cl_2 (0,01 mmol) y 0,5 ml de solución de carbonato sódico (2 molar). La mezcla de reacción se llena con argon durante 5 minutos y luego se sella. A continuación la mezcla se calienta durante 12 minutos a 150°C en el microondas (CEM Explorer). Después de enfriar, se separan por filtración los componentes insolubles sobre Celite y el resto se lava con 1,4-dioxano. La fase orgánica se evapora y el producto bruto se purifica por HPLC preparativa (XTerra 125x19mm, 5 µm, gradiente: 0-1,5 minutos con 80% de agua, 15% de metanol, 5% de solución acuosa al 10% de NH_4HCO_3, 1,5-10,0 minutos con gradiente lineal hasta 0% de agua, 95% de metanol, 5% solución acuosa al 10% de NH_4HCO_3, 10,0-15,0 minutos con 0% de agua, 95% de metanol, 5% de solución acuosa al 10% de NH_4HCO_3). Se obtienen 25 mg (22%) de 4-[3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il]quinolina como un sólido incoloro.

logP (pH 2,7): 2,23

EM (ESI): 332,07 ($[M+H]^+$)

RMN de ^1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 8,86 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,75-7,70 (m, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,28 (dd, 2H), 7,03 (t, 2H), 4,65 (m, 1H), 1,56 (d, 6H)

ppm

Producción de compuestos de la fórmula [I] por el procedimiento (V6):

N-{4-[3-(4-Fluorofenil)-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}propanamida [I-2]

Se disuelven 50 mg (0,18 mmol) de N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]propanamida y 42 mg (0,13 mmol) de 4-bromo-3-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol en 2,5 ml 1,4-dioxano. A esto se añaden 11,3 mg de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio(II)*CH_2Cl_2 (0,01 mmol) y 1 ml de solución de carbonato de cesio (2 molar). La mezcla de reacción se llena durante 5 minutos con argon y luego se sella. A continuación la mezcla se calienta durante 25 minutos a 90°C en el microondas (CEM Explorer). Después de enfriar, se separan por filtración los componentes insolubles sobre Celite y el resto se lava con 1,4-dioxano. La fase orgánica se evapora y el producto bruto se purifica por HPLC preparativa (Macherey Nagel, Nucleodur C18 100-5 ec, VP50x21 mm, gradiente: 0-1,5 minutos con 90% de agua, 10% de metanol, 1,5-10,0 minutos con gradiente lineal hasta 5% de agua, 95% de metanol, 10,0-15,0 minutos con 0% de agua, 95% de metanol, modificador 20% de HCOOH en H_2O, adición del modificador a 2,0 ml/min a lo largo de la separación). Se obtienen 46 mg (69%) de N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}propanamida como un sólido incoloro.

logP (pH 2,7): 1,61

EM (ESI): 369,22 ($[M+H]^+$)

RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD_3CN): δ = 8,54 (s, 1H, ancho), 8,10 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,46 (dd, 2H), 7,09 (t, 2H), 6,87 (dd, 1H), 4,31 (t, 2H), 3,78 (t, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,38 (q, 2H), 1,11 (t, 2H) ppm

Producción de compuestos de la fórmula [I] por el procedimiento (V13):

3-{[3-(4-Fluorofenil)-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]metil}benzonitrilo [I-3]

3-{[5-(4-Fluorofenil)-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]metil}benzonitrilo [I-4]

Se disuelven 60 mg (0,25 mmol) de 4-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridina en 2 ml de dimetilformamida. A esto se añaden 12,7 mg de hidruro sódico (0,32 mol) como una suspensión al 60% en aceite mineral y esta se agita durante 10 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se añaden 74 mg (0,38 mmol) de 3-(bromometil)benzonitrilo y la mezcla de reacción se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. Para el tratamiento, se añaden aproximadamente 2 µl de ácido acético (0,03 mmol). La suspensión obtenida se filtra y el producto bruto se purifica por HPLC preparativa (XTerra 125x19 mm, 5 µm, gradiente: 0-1,5 minutos con 80% de agua, 15% de metanol, 5% de solución acuosa al 10% de NH_4HCO_3, 1,5-10,0 minutos con gradiente lineal hasta 15% de agua, 80% de metanol, 5% de solución acuosa al 10% de NH_4HCO_3, 10,0-15,0 minutos con 15% de agua, 80% de metanol, 5% de solución acuosa al 10% de NH_4HCO_3). Se obtienen 27 mg (30%) del isómero principal 3-{[3-(4-fluorofenil)-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]metil}benzonitrilo **[I-3]** como una mezcla (en la relación 58:37) con el regioisómero minoritario 3-{[5-(4-fluorofenil)-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]metil}benzonitrilo **[I-4]** como sólido incoloro.

logP (pH 2,7): 1,51 isómero principal

logP (pH 2,7): 1,38 isómero minoritario

EM (ESI): 355,2 ($[M+H]^+$) para ambos isómeros

RMN de ^1H (400 MHz, d_3-CD_3CN): δ = 8,47 (dd), 8,37 (m), 8,16 (s), 7,86 (s), 7,81 (d), 7,70 (m), 7,50 (t), 7,45-7,30 (m), 7,25-7,10 (m), 7,12 (dd), 5,47 (s, 2H, CH_2 isómero principal), 5,27 (s, 2H, CH_2 isómero secundario) ppm

De forma análoga al ejemplo anterior y de acuerdo con las descripciones generales del procedimiento de acuerdo con la invención, se pueden obtener los compuestos de la

fórmula **[I]** definidos en la Tabla 1 siguiente. Estos se pueden formar en forma de una mezcla isomérica, en la que la proporción del isómero principal y minoritario puede variar dependiendo del sustrato usado.

Producción de compuestos de la fórmula [I-c] por el procedimiento (V4):

N-{4-[3-(4-Fluorofenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}ciclopropanocarboxamida [I-c-1]

Se disuelven 22 mg (0,077 mmol) de 4-[3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-amina y 12 µl (0,084 mmol) de trietilamina en 2 ml de tetrahidrofurano. A esto se añaden 8,8 mg de cloruro de ácido ciclopropanocarboxílico (0,084 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 días. A continuación, se eliminan los componentes volátiles a vacío y el material bruto se trata con 3 ml de NH_3 en metanol (7 molar). La mezcla se agita durante 2 horas a temperatura ambiente y luego se evapora. El producto bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de etilo). Se obtienen 11,2 mg (40%) de N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}ciclopropanocarboxamida como un sólido incoloro.

logP (pH 2,7): 2,07

EM (ESI): 365,13 ($[M+H]^+$)

RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD_3CN): δ = 8,82 (s, 1H, ancho), 8,11 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,44 (dd, 2H), 7,06 (t, 2H), 6,86 (dd, 1H), 4,54 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,51 (d, 6H), 0,90-0,80 (m, 4H) ppm

Producción de compuestos de la fórmula [I-c] por el procedimiento (V5):

4-[3-(4-Fluorofenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il]quinolina [I-c-2]

Se disuelven 80 mg (0,18 mmol) de 3-(4-fluorofenil)-1-isobutil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol y 68 mg (0,27 mmol) de N-(4-bromopiridin-2-il)-2-metilpropanamida en 2,5 ml 1,4-dioxano. A esto se añaden 15 mg de 1,1'-

bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloro-paladio-(II)*CH_2Cl_2 (0,01 mmol) y 0,5 ml de solución de carbonato sódico (2 molar). La mezcla de reacción se llena durante 5 minutos con argon y luego se sella. A continuación la mezcla se calienta durante 25 minutos a 80°C en el microondas (CEM Explorer). Después de enfriar, se separan por filtración los componentes insolubles sobre Celite y el resto se lava con 1,4-dioxano. La fase orgánica se evapora y el producto bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de etilo). Se obtienen 29 mg (40% de rendimiento) de N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-isobutil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-metilpropanamida como un sólido incoloro.

logP (pH 2,7): 2,89

EM (ESI): 381,19 ($[M+H]^+$)

RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD_3CN): δ = 8,59 (s, 1H, ancho), 8,10 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,46 (dd, 2H), 7,09 (dd, 2H), 6,86 (m, 1H), 3,96 (d, 2H), 2,62 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 1,13 (d, 6H), 0,93 (d, 6H) ppm

Producción de compuestos de la fórmula [I-d] por el procedimiento (V17):

4-[3-(2,6-Difluorofenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il]piridina [I-d-1] y

4-[5-(2,6-Difluorofenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il]piridina [I-d-2]

Se irradia durante 15 minutos a 120° en el microondas una mezcla de 1-(2,6-difluorofenil)-3-(dimetilamino)-2-(piridin-4-il)prop-2-en-1-ona (0,86 mmol), isopropilhidrazina (1,3 mmol) y trietilamina (1,3 mmol) en 5 ml de etanol. El disolvente se evapora a vacío y el resto se somete a cromatografía sobre gel de sílice (gradiente heptano/EA 20:1 hasta 5:1). Se obtienen 69 mg de 4-[3-(2,6-difluoro-fenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il]piridina (25% de rendimiento) y 34 mg (12% de rendimiento) de 4-[5-(2,6-difluorofenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il]piridina.

4-[3-(2,6-Difluorofenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il]piridina

logP (pH 2,7): 1,40

EM (ESI): 300,2 ($[M+H]^+$)

RMN de ^1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 8,43 (d, 2H), 8,21 (s, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,30 (t, 2H), 7,10 (d, 2H), 4,19 (m, 1H), 1,38 (d, 6H) ppm

4-[5-(2,6-Difluorofenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il]piridina

logP (pH 2,7): 1,54

EM (ESI): 300,3 ($[M+H]^+$)

RMN de ^1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 8,53 (s, 1H), 8,42 (d, 2H), 7,60 (m, 1H), 7,24 (t, 2H), 7,15 (d, 2H), 4,60 (m, 1H), 1,51 (d, 6H) ppm

Producción de compuestos de la fórmula [XX] por el procedimiento (V18):

1-Ciclopropil-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol [XX-1]

Se calienta a reflujo durante 18 horas una mezcla de 10 g de 3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol (62 mmol), 10,59 g de ácido ciclopropilborónico (123 mmol), 44 ml de trietilamina (308 mmol) y 40 ml de piridina (493 mmol) en THF seco. A continuación la mezcla de reacción se enfría, se filtra sobre Celite y se concentra. El resto se suspende en acetato de etilo, se lava con solución de Na2CO3, se seca y se evapora a vacío. El producto bruto se somete a cromatografía sobre gel de sílice y se obtienen 5 g (40%) de 1-ciclopropil-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol.

EM (ESI): 203,0 ([M+H]+)

RMN de 1H (400MHz, CDCl3) δ = 7,76-7,73 (m, 2H) 7,435 (d, J=2,04Hz, 1H), 7,05 (t, J=8,6Hz, 2H), 6,44 (s, 1H), 3,64-3,58 (m, 1H), 1,24-1,14 (m, 2H), 1,06-1,01 (m, 2H) ppm

Producción de compuestos de la fórmula [XXVII] por el procedimiento (V16):

4-[3-(2,6-Difluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridina [XXVII-1]

Se irradia durante 15 minutos a 120º en el microondas una mezcla de de 1-(2,6-difluorofenil)-3-(dimetilamino)-2-(piridin-4-il)prop-2-en-1-ona (0,86 mmol), hidrato de

hidrazina (1,3 mmol) y trietilamina (1,3 mmol) en 5 ml de etanol. El disolvente se evapora a vacío, el resto se suspende en diclorometano (DCM) y se filtra la suspensión. El sólido se seca en el horno de vacío a 50° C. Se obtienen 0,18 g (76% de rendimiento) de 4-[3-(2,6-difluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridina.

logP (pH 2,7): 1,54

EM (ESI): 258,1 ($[M+H]^+$)

RMN de ^1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 13,59 (s ancho, 1H), 8,46 (m, 3H), 7,60(m, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,18 (m, 2H) ppm .

Producción de compuestos de la fórmula [XXVI] por el procedimiento (V15):

1-(2,6-Difluorofenil)-3-(dimetilamino)-2-(piridin-4-il)prop-2-en-1-ona [XXVI-1]

Se trata una suspensión de 4-(2,6-difluorofenil)-2-pirid-4-iletanona (17,7 mmol) en 20 ml de N,N-dimetil-formamida (DMF) con N,N-dimetilformamida dimetil acetal (60,3 mmol) y se calienta durante 3 horas a reflujo. Después de enfriar hasta temperatura ambiente se evapora el disolvente a vacío, el resto se suspende en acetato de etilo y se extrae la fase acuosa tres veces con EA. Los extractos reunidos se secan sobre $MgSO_4$ y se evapora a vacío. El resto se somete a cromatografía sobre gel de sílice (gradiente heptano/EA 2:1 hasta 0:1). Se obtienen 3,1 g (58%) de 1-(2,6-difluorofenil)-3-(dimetilamino)-2-(piridin-4-il)prop-2-en-1-ona.

logP (pH 2,7): 0,60

EM (ESI): 289,2 ($[M+H]^+$) .

Producción de compuestos de la fórmula [XXV] por el procedimiento (V14):

1-(2,6-Difluorofenil)-2-(piridin-4-il)etanona [XXV-1]

Una solución de 4-metilpiridina (24,6 mmol) y 2,6-difluorobenzoato de etilo (27,1 mmol) en 58 ml de tetrahidrofurano anhidro (THF) se enfría hasta 0°C y se trata gota a gota con 24,6 ml de bistrimetilsililamida de litio (LiHMDS, solución 1 molar en hexano).

Después de 3 horas a 5-10ºC, se añade agua y la mezcla se extrae con acetato de etilo (éster etílico del ácido acético). La fase orgánica se lava con solución saturada de cloruro sódico (NaCl saturado), se seca sobre sulfato de magnesio ($MgSO_4$) y se evapora a vacío. El resto se somete a cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de heptano/EA 3:1 hasta 1:1). Se obtienen 4,1 g (54% de rendimiento) de 4-(2,6-difluorofenil)-2-pirid-4-iletanona.

logP (pH 2,7): 0,62

EM (ESI): 234,1 ($[M+H]^+$)

RMN de ^1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 8,53 (d, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,27 (m, 4H), 4,34 (s, 2H) ppm

Producción de compuestos de la fórmula [XXVIII] por el procedimiento (V19):

4-[5-Bromo-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridina [XXVIII-1]

Una solución de 4-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridina (0,58 mmol) en 2 ml de *N,N*-dimetil-formamida y N-bromosuccinimida (0,58 mmol) se calienta durante 2 horas a 80°C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, esta se trata con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre $MgSO_4$ y, después de filtración, se evapora a vacío. El resto se suspende en éter diisopropílico, se filtra y se seca en el horno de vacío a 50°C. Se obtienen 0,13 g (64% de rendimiento) de 4-[5-bromo-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridina.

logP (pH 2,7): 0,92

EM (ESI): 318,0 ($[M+H]^+$)

RMN de ^1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 13,88 (s ancho, 1H), 8,60 (d, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,29 (m, 4H) ppm

Producción de compuestos de la fórmula [IX-b] por el procedimiento (V20):

4-[3-(4-Fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridina [IX-b-1]

Bajo argon, se añade una solución desgasificada de 4-[5-bromo-3-(4-fluorofenil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il]piridina y 4-[3-bromo-5-(4-fluorofenil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il]-piridina (Mezcla de dos regioisómeros, 1:1, 0,68 mmol) en 10,5 ml de dimetoxietano y 3 ml de agua a una solución de hidrógeno carbonato sódico ($NaHCO_3$, 2,1 mmol) y dicloro[1,1'-ferrocenilbis(difenilfosfano)]paladio(II)diclorometano (0,03 mmol). Esto se sigue por la adición de una solución al 50% de trimetilboroxina (1,36 mmol) en THF. La mezcla se calienta durante 3 horas a 90ºC, se enfría hasta temperatura ambiente y se trata con agua y acetato de etilo. La solución acuosa se extrae con acetato de etilo, y la fase orgánica se lava con solución acuosa saturada de NaCl, se seca sobre $MgSO_4$ y se evapora a vacío.

Eliminación del sustituyente en N del pirazol: el resto se suspende en 3 ml de ácido trifluoroacético (TFA) y se agita durante 2 horas a 65°C. Después de la adición de agua y acetato de etilo, la fase orgánica se extrae con acetato de etilo, se lava con solución acuosa saturada de NaCl, se seca $MgSO_4$ y se evapora a vacío.

El resto se somete a cromatografía sobre gel de sílice (gradiente DCM/metanol (MeOH) 20:1 hasta 10:1). Se obtienen 88 mg (43% de rendimiento) de 4-[3-(4-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridina.

logP (pH 2,7): 0,60

EM (ESI): 254,1 ($[M+H]^+$)

RMN de ^1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 13,03 (s, 1H), 8,52 (d, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,16 (m, 4H), 2,29 (s, 3H) ppm

4-[3-(4-Fluorofenil)-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-il]piridina [IX-b-2]

Bajo argon, se añade una solución desgasificada de 4-[5-bromo-3-(4-fluorofenil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il]piridina y 4-[3-bromo-5-(4-fluorofenil)-1-(4-metoxibencil)-1H-

pirazol-4-il]-piridina (Mezcla de dos regioisómeros, 1:1, 0,68 mmol) en 10,5 ml de dimetoxietano y 3 ml de agua a una solución de hidrógeno carbonato sódico ($NaHCO_3$, 2,1 mmol), dicloro[1,1'-ferrocenil-bis(difenilfosfano)]paladio(II)diclorometano (0,03 mmol) y ácido ciclopropilborónico (1,63 mmol). La mezcla se caliente durante 3 horas a 90°C y 16 horas a 65°C, se enfría hasta temperatura ambiente y se trata con agua y acetato de etilo. La solución acuosa se extrae con acetato de etilo, la fase orgánica se lava con NaCl saturado, se seca sobre $MgSO_4$ y se evapora a vacío.

Eliminación del sustituyente en N del pirazol: el resto se suspende en 3 ml de ácido trifluoroacético (TFA) y se agita durante 2 horas a 65°C. Después de la adición de agua y acetato de etilo, la fase orgánica se extrae con acetato de etilo, se lava con solución acuosa saturada de NaCl, se seca $MgSO_4$ y se evapora a vacío.

El resto se somete a cromatografía sobre gel de sílice (gradiente DCM/metanol (MeOH) 20:1 hasta 10:1). Se obtuvieron 75,8 mg (38% de rendimiento) de 4-[3-(4-fluorofenil)-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-il]piridina.

logP (pH 2,7): 0,920

EM (ESI): 280 ($[M+H]^+$)

Producción de compuestos de la fórmula [XXXII] por el procedimiento (V22):

5-(4-Fluorofenil)-2-metil-2,4-dihidro-3H-pirazol-31-ona [XXXII-1]

A una solución de 8,00 g de 3-(4-fluorofenil)-3-oxopropanoato de metilo (40,8 mol) en 45 ml de acetato de etilo, se añaden lentamente 2,43 g (53,0 mmol) de metilhidrazina. A continuación la mezcla de reacción se calienta a reflujo hasta que se completa la reacción del material de partida. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se trata con éter dietílico y agua. El precipitado formado se separa por filtración en la bomba, se lava con mezcla de éter de petróleo/éter dietílico (60 ml, 1:1) y se seca. Se obtienen 5,33 g (68%) de 5-(4-fluorofenil)-2-metil-2,4-dihidro-3H-

pirazol-3-ona.

RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,69-7,63 (m, 2 H); 7,12 (t, 2 H); 3,59 (s, 2 H), 3,41 (s, 3H) ppm

Producción de compuestos de la fórmula [XXXIII] por el procedimiento (V23):

5-(Difluorometoxi)-3-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol [XXXIII-1]

A una solución de 4,40 g (22,9 mmol) de 5-(4-fluorofenil)-2-metil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona en acetonitrilo anhidro (100 ml) se añaden 3,16 g (22,9 mmol) de K_2CO_3 y 4,19 g (27,5 mmol) de clorodifluoracetato sódico y la mezcla se calienta a reflujo durante 5 horas en una atmósfera de N_2 a reflujo. Después de enfriar la mezcla de reacción, se añade solución acuosa de NH4Cl (85 ml) y la fase orgánica se extrae con acetato de etilo (3x50 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavan con solución de NaCl, se secan y se evaporan a vacío. El producto bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente éter de petróleo/acetato de etilo 8/2). Se obtienen 1,26 g (23%) de 5-(difluoro-metoxi)-3-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol.

RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,74-7,68 (m, 2 H); 7,08 (t, 2 H); 6,56 (t, 2JHF = 72,2 Hz, 1 H, CHF2); 6,14 (s, 1H); 3,78 (s, 3 H) ppm

Producción de compuestos de la fórmula [VI-b] por el procedimiento (V24):

4-Bromo-5-(difluorometoxi)-3-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol [VI-b-1]

Se añaden 0,914 g (5,72 mmol) de bromo, gota a gota a una solución de 1,16 g (7,28 mmol) de 5-(difluoro-metoxi)-3-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol en diclorometano (14 ml). La mezcla de reacción se agita durante 26 horas a temperatura ambiente. A continuación la mezcla de reacción se lava con solución de $Na_2S_2O_3$ (3x 20 ml) y con solución de NaHCO3 (3x30 ml). La fase orgánica se seca y se evapora a vacío. Se obtienen 1,34 g (80%) de 4-bromo-5-(difluorometoxi)-3-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol.

logP (pH 2,7): 3,52

EM (ESI): 321,1 ($[M+H]^+$)

RMN de ^1H (400 MHz, d6-DMSO): δ = 7,86-7,81 (m, 2H), 7,50-7,15 (m, 3H), 3,80 (s, 3H) ppm

De forma análoga a los ejemplos anteriores, se pueden obtener también los siguientes compuestos de la fórmula **[VI-b]**:

4-Bromo-5-(difluorometoxi)-3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-pirazol [VI-b-2]

logP (pH 2,7): 4,61

EM (ESI): 351,0 ($[M+H]^+$)

RMN de ^1H (400 MHz, d6-DMSO): δ = 7,87-7,82 (m, 2H), 7,52-7,16 (m, 3H), 4,64-4,57 (m, 1H), 1,42 (d, 6H) ppm

4-Bromo-5-(difluorometoxi)-3-(4-fluorofenil)-1-isobutil-1H-pirazol [VI-b-3]

logP (pH 2,7): 4,91

EM (ESI): 365,0 ($[M+H]^+$)

RMN de ^1H (400 MHz, d6-DMSO): δ = 7,87-7,83 (m, 2H), 7,51-7,16 (m, 3H), 3,90 (d, 2H), 2,22-2,15 (m, 6H) ppm

4-Bromo-5-(difluorometoxi)-3-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazol [VI-b-4]

logP (pH 2,7): 3,15

EM (ESI): 353,0 ($[M+H]^+$)

RMN de ^1H (400 MHz, d6-DMSO): δ = 7,50-7,13 (m, 3H), 7,05-7,02 (m, 1H), 6,86-6,81 (m, 1H) 3,80 (s, 3H), 3,78 (s, 3H) ppm

Producción de compuestos de la fórmula [VI-c] por el procedimiento (V25):

2-[4-Bromo-5-(difluorometoxi)-1-metil-1H-pirazol-3-il]-5-fluorofenol [VI-c-1]

Se añaden gota a gota a 0ºC 5,8 ml de BBr_3 (solución 1M en diclorometano, 5,8 mmol) a una solución de 3,0 g (8,6 mmol) de 4-bromo-5-(difluorometoxi)-3-(4-fluoro-2-

metoxifenil)-1-metil-1H-pirazol en diclorometano (68 ml). La mezcla de reacción se calienta lentamente hasta temperatura ambiente y se agita durante 23 horas. A continuación, se añaden 150 ml de éter dietílico y la mezcla obtenida se reparte entre solución saturada de $NaHCO_3$ (100 ml) y acetato de etilo (200 ml). El precipitado obtenido se disuelve por adición de 100 ml agua y se separan las fases. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo (3x 200 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavan con agua y solución saturada de NaCl y se secan. Después de eliminar el disolvente a vacío, el producto bruto obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente éter de petróleo/acetato de etilo 95/5). Se obtienen 1,6 g (55%) de 2-[4-bromo-5-(difluorometoxi)-1-metil-1H-pirazol-3-il]-5-fluorofenol.

logP (pH 2,7): 3,48

EM (ESI): 336,9 ($[M+H]^+$)

RMN de 1H (400 MHz, d6-DMSO): δ = 7,49-7,13 (m, 2H), 6,74-6,68 (m, 2H), 3,78 (s, 3H) ppm

Producción de materiales de partida de la fórmula [XXXVII] por el procedimiento V14:

1-(4-Fluorofenil)-2-[2-(metilsulfanil)pirimidin-4-il]etanona [XXXVII-1]

Se enfría hasta 0ºC una solución de 4-metil-2-(metilsulfanil)pirimidina (1 eq, 41 mmol) y 4-fluorobenzoato de etilo (1,1 eq, 45 mmol) en 50 ml de tetrahidrofurano anhidro (THF) y se trata gota a gota con bistrimetilsililamida de litio (2 eq, 82 mmol, solución 1 molar de LiHMDS en n-hexano). Después de 3 horas a 5-10°C, se añade agua y la mezcla se extrae con acetato de etilo (éster etílico del ácido acético). La fase orgánica se lava con solución saturada de cloruro sódico (NaCl), se seca sobre sulfato de magnesio ($MgSO_4$) y se evapora a vacío. El resto se purifica por cristalización en 100 ml de ciclohexano y se seca a vacío. Se obtienen 8,9 g (83% de rendimiento) de 1-(4-fluoro-fenil)-2-[2-

(metilsulfanil)pirimidin-4-il]etanona.

Producción de materiales de partida de la fórmula [XXXVIII] por el procedimiento V15:

3-(Dimetilamino)-1-(4-fluorofenil)-2-[2-(metilsulfanil)pirimidin-4-il]prop-2-en-1-ona [XXXVIII-1]

Se calienta durante 1 hora a 75-80ºC una solución de 1-(4-fluorofenil)-2-[2-(metilsulfanil)pirimidin-4-il]etanona (1 eq, 30 mmol) en 40 ml de N,N-dimetilformamida dimetil acetal. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el disolvente se elimina a vacío y el resto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de heptano/acetato de etilo 1:1 hasta 2:8). Se obtienen 9,3 g (97%) de (2Z)-3-(dimetilamino)-1-(4-fluorofenil)-2-[2-(metilsulfanil)pirimidin-4-il]prop-2-en-1-ona.

Producción de materiales de partida de la fórmula [XXXIX] por el procedimiento V16:

4-[3-(4-Fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]-2-(metilsulfanil)pirimidina [XXXIX-1]

Se calienta durante 3 horas a reflujo una mezcla de 3-(dimetilamino)-1-(4-fluorofenil)-2-[2-(metilsulfanil)pirimidin-4-il]prop-2-en-1-ona (1 eq, 29 mmol), hidrato de hidrazina (1,5 eq, 44 mmol) y trietilamina (1,5 eq, 44 mmol) en 186 ml de etanol. El disolvente se evapora a vacío, se añade agua y la mezcla se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se separa, se seca ($MgSO_4$) y se evapora a vacío. Se obtienen 7,9 g (94% de rendimiento) de 4-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]-2-(metilsulfanil)pirimidina.

logP (pH 2,7): 2,28

EM (ESI): 287,0 ($[M+H]^+$)

RMN de ^1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 13,48 (s ancho, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,38 (s ancho, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,27 (t, 2H), 7,12 (d, 1H), 2,21 (s, 3H) ppm

Producción de materiales de partida de la fórmula [XL] por el procedimiento V13:

4-[3-(4-Fluorofenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il]-2-(metilsulfanil)pirimidina [XL-1]

Se añaden Cs_2CO_3 (2,5 eq, 73,3 mmol) y 2-yodopropano (1,5 eq, 44 mmol) a una solución de 4-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]-2-(metilsulfanil)pirimidina (1 eq, 29,3 mol) en 75 ml de N,*N*-dimetilformamida y la mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente. Después de esto, se trata la mezcla con agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca, evapora y purifica por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente diclorometano/acetato de etilo 20:1 hasta 5:1). Se obtienen 6,5 g (64%) de 4-[3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il]-2-(metilsulfanil)-pirimidina.

logP (pH 2,7): 3,62

EM (ESI): 329,0 ($[M+H]^+$)

RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8,28 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,11 (t, 2H), 6,73 (d, 1H), 4,57 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 1,60 (d, 6H) ppm

Producción de materiales de partida de la fórmula [XLI] por el procedimiento V27:

4-[3-(4-Fluorofenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il]-2-(metilsulfonil)pirimidina [XLI-1]

Se agita durante la noche a temperatura ambiente una solución de 4-[3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il]-2-(metilsulfanil)pirimidina (1 eq, 19,7 mmol) y ácido m-cloroperbenzoico (2 eq, 40 mmol, 70%) en 520 ml de diclorometano. Después de esto, la mezcla de reacción se trata con agua y sulfito sódico (2,1 eq, 41,5 mmol) y se separan las fases. La fase orgánica se lava 2x con una solución 2M de K_2CO_3, se seca y se evapora a vacío. Se obtienen 6,3 g (84%) de 4-[3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il]-2-(metilsulfonil)pirimidina.

logP (pH 2,7): 2,90

EM (ESI): 375,1 ([M+H]+)

RMN de ^1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 8,87 (d, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,25 (t, 2H), 4,05 (d, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,22 (m, 1H), 0,92 (d, 6H) ppm

Producción de compuestos de la fórmula [I-f] por el procedimiento V28:

N-Bencil-4-[3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina [I-f-1]

Se agita durante 4 horas a temperatura ambiente una mezcla de 4-[3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il]-2-(metilsulfonil)pirimidina (1 eq, 9,15 mmol) en 43 ml de bencilamina. A continuación, se elimina la bencilamina a vacío y el producto bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente diclorometano/acetato de etilo 20:1 hasta 5:1). Se obtienen 1,77 g (47%) de N-bencil-4-[3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina.

logP (pH 2,7): 3,31

EM (ESI): 385,1 ($[M+H]^+$)

Producción de materiales de partida de la fórmula [III-a] por el procedimiento V29:

4-[3-(4-Fluorofenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina [III-a-1]

Se agita durante la noche a temperatura ambiente una solución de N-bencil-4-[3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina (1 eq, 5,21 mmol) en ácido sulfúrico (100 eq, 521 mmol) . A continuación la mezcla de reacción se trata primero con hielo, luego con agua y se neutraliza cuidadosamente hasta pH=9 con NaOH al 30%. La fase acuosa se extrae varias veces con diclorometano. Los extractos orgánicos reunidos se secan y se evapora a vacío. Se obtienen 1,1 g (67%) de 4-[3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina.

logP (pH 2,7): 1,54

EM (ESI): 298,2 ([M+H]+)

RMN de ^1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 8,23 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,23 (t, 2H), 6,47 (s, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,35 (d, 1H), 4,57 (m, 1H), 1,48 (d, 6H) ppm

Producción de compuestos de la fórmula [I-g] por el procedimiento V4:

N-{4-[3-(4-Fluorofenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}propanamida [I-g-1]

Se añade cloruro de propionilo (2 eq, 0,67 mmol) a una solución de 4-[3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina (4 eq, 1,34 mmol) y trietilamina (4 eq, 1,34 mmol) en 6 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, se eliminan los compuestos volátiles a vacío y el material bruto se trata con 6 ml de NH_3 en metanol (7 molar). La mezcla se agita durante 2 horas a temperatura ambiente y luego se evapora. El producto bruto se trata con agua y se extrae 2x con diclorometano. Los extractos orgánicos se secan y se evaporan a vacío. El producto bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente heptano/acetato de etilo). Se obtienen 70 mg (59%) de N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}propanamida.

logP (pH 2,7): 2,35

EM (ESI): 354,2 ($[M+H]^+$)

RMN de ^1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,27 (s ancho, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,23 (t, 2H), 6,94 (m, 1H), 4,61 (m, 1H), 2,40 (q, 2H), 1,50 (d, 6H), 0,98 (t, 3H) ppm

Producción de materiales de partida de la fórmula [XLIII] por el procedimiento V14:

2-(2-Cloropirimidin-4-il)-1-(4-fluorofenil)etanona [XLIII-1]

Se enfría hasta 0°C una solución de 2-cloro-4-metilpirimidina (1 eq, 15,5 mmol) y 4-fluorobenzoato de etilo (1,1 eq, 17,1 mmol) en 17 ml de tetrahidrofurano anhidro (THF) y se trata gota a gota con bistrimetilsililamida de litio (2 eq, 31 mmol, solución 1 molar de LiHMDS en n-hexano). Después de 3 horas a 5-10°C, se añade agua y la mezcla se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava con solución saturada de cloruro sódico (NaCl), se seca sobre sulfato de magnesio ($MgSO_4$) y se evapora a vacío. Se

obtienen 3,8 g (83% de rendimiento) de 2-(2-cloropirimidin-4-il)-1-(4-fluorofenil)-etanona (mezcla 4/9 de forma ceto y enol).

logP (pH 2,7): 2,27

EM (ESI): 251,0 ($[M+H]^+$)

RMN de ^1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 13,58 (s, 1H, enol), 8,75 (d, 1H), 8,57 (s ancho, 1H, enol), 8,11 (m, 2H), 7,92 (m, 2H, enol), 7,60 (d, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,34 (m, 3H, enol), 6,51 (s ancho, 1H, enol), 4,70 (s, 2H) ppm

Producción de materiales de partida de la fórmula [XLIV] por el procedimiento V28:

N-Bencil-4-[3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina [XLIV-1]

Se calienta durante 10 minutos a 110ºC en el horno de microondas (CEM Explorer) una mezcla de 2-(2-cloropirimidin-4-il)-1-(4-fluorofenil)etanona (1 eq, 16 mmol) en 27 ml de isopropilamina. A continuación, la amina se elimina a vacío y el producto bruto se trata con diclorometano (25 ml) y HCl 1M (7 ml). La solución se agita durante la noche a temperatura ambiente y luego se neutraliza con NaOH 1M. Se separan las fases y la fase acuosa se extrae 2x con diclorometano. Los extractos orgánicos reunidos se secan (MgSO4) y se evaporan a vacío. Se obtienen 4,0 g (77%) de 1-(4-fluorofenil)-2-[2-(isopropilamino)pirimidin-4-il]etanona.

logP (pH 2,7): 2,05

EM (ESI): 274,2 ($[M+H]^+$)

Producción de materiales de partida de la fórmula [XLV] por el procedimiento V15:

3-(Dimetilamino)-1-(4-fluorofenil)-2-[2-(isopropilamino)pirimidin-4-il]prop-2-en-1-ona [XLV-1]

Se calienta durante 2,5 horas a 100ºC una solución de 1-(4-fluorofenil)-2-[2-(isopropilamino)pirimidin-4-il]etanona (1eq, 14,6 mmol) en una mezcla de 6,5 ml de N,N-

dimetilformamida y 6,5 ml de N,N-dimetilformamida dimetil acetal. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el disolvente se elimina a vacío. Se obtienen 5,4 g (65%) de 3-(dimetilamino)-1-(4-fluorofenil)-2-[2-(isopropilamino)pirimidin-4-il]prop-2-en-1-ona.

logP (pH 2,7): 1,45

EM (ESI): 329,2 ($[M+H]^+$)

Producción de materiales de partida de la fórmula [XLVI] por el procedimiento V16:

4-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]-N-isopropilpirimidin-2-amina [XLVI-1]

Se agita durante 16 horas a temperatura ambiente una mezcla de 3-(dimetilamino)-1-(4-fluorofenil)-2-[2-(isopropilamino)pirimidin-4-il]prop-2-en-1-ona (1 eq, 16,4 mmol), hidrato de hidrazina (1,1 eq, 18 mmol) en 100 ml de etanol. El disolvente se evapora a vacío y el resto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de heptano/acetato de etilo 1:0 hasta 6:4). Se obtienen 3,5 g (65% de rendimiento) de 4-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]-N-isopropilpirimidin-2-amina.

logP (pH 2,7): 1,37

EM (ESI): 298,2 ($[M+H]^+$)

RMN de ^1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 13,28 (s ancho, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,59(s ancho, 2H), 7,28 (s ancho, 2H), 6,77 (d, 1H), 6,52 (s ancho, 1H), 3,81 (s ancho, 1H), 1,09 (s ancho, 6H) ppm.

Producción de compuestos de la fórmula [I-h] por el procedimiento V13:

4-[3-(4-fluorofenil)-1-isobutil-1H-pirazol-4-il]-N-isopropilpirimidin-2-amina [I-h-1]

Se añaden Cs_2CO_3 (1,1 eq, 0,9 mmol) y 2-yodopropano (1,5 eq, 1,23 mmol) a una solución de 4-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]-N-isopropilpirimidin-2-amina (1 eq, 0,82 mmol) en 8 ml de *N,N*-dimetilformamida y la mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente y luego se calienta durante 4 horas a 80°C. Después de

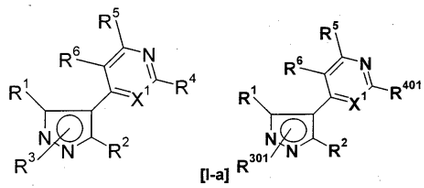
esto, se elimina el disolvente y el producto bruto se trata con agua y se extrae 3x con diclorometano. La fase orgánica se seca, evapora y purifica por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de heptano/acetato de etilo 1:0 hasta 1:1). Se obtienen 124 mg (40%) de 4-[3-(4-fluorofenil)-1-isobutil-1H-pirazol-4-il]-N-isopropilpirimidin-2-amina.

logP (pH 2,7): 1,81

EM (ESI): 312,2 ($[M+H]^+$)

RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8,01 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,02 (t, 2H), 6,36 (d, 1H), 4,94 (s ancho, 2H), 3,89 (d, 2H), 2,23 (m, 1H), 0,91 (d, 6H) ppm

Los compuestos de las fórmulas **[I-a]** y **[I-b]** citados en las Tablas I-III siguientes también se obtienen por los procedimientos anteriormente citados.



[I-a] [I-b]

Tabla 1

Ej.	X^1	R^1	R^2	$R^{3/301}$	$R^{4/401}$	R^5	R^6
1	CH	4-fluorofenilo	H	2-metilpropilo	H	H	H
2	CH	2,6-difluorofenilo	H	2-metilpropilo	H	H	H
3	CH	2,6-difluorofenilo	H	butan-2-ilo	H	H	H
4[s]	CH	4-fluorofenilo	H	H	H	H	H
5	N	3-clorofenilo	H	2-metilpropilo	H	H	H
6	CH	2,6-difluorofenilo	H	2,2-dimetilpropilo	H	H	H
7	CH	2,6-difluorofenilo	H	3-metilbut-2-en-1-ilo	H	H	H
8	CH	2,6-difluorofenilo	H	ciclobutilo	H	H	H
9	CH	4-fluorofenilo	H	tetrahidro-2H-piran-2-ilo	H	H	H
10	CH	2,6-difluorofenilo	H	propan-2-ilo	H	H	H
11	CH	2,6-difluorofenilo	H	2,2-dimetilpropilo	H	H	H
12	CH	2,6-difluorofenilo	H	2,2,2-trifluoroetilo	H	H	H
13	CH	2,6-difluorofenilo	H	2-metilpropilo	H	H	H

212

Ej.	X^1	R^1	R^2	$R^{3/301}$	$R^{4/401}$	R^5	R^6
14	CH	2,6-difluorofenilo	H	propan-2-ilo	H	H	H
15	CH	2,6-difluorofenilo	H	ciclobutilo	H	H	H
16	CH	2,6-difluorofenilo	H	ciclopentilo	H	H	H
17	CH	2,6-difluorofenilo	H	ciclopentilo	H	H	H
18[s]	N	4-fluorofenilo	H	H	CH_3	H	H
19	CH	4-fluorofenilo	H	tetrahidro-2H-piran-2-ilo	propanoilamino	H	H
20	CH	4-fluorofenilo	H	tetrahidro-2H-piran-2-ilo	H	-NHCH=CH-	
21	CH	4-fluorofenilo	H	tetrahidro-2H-piran-2-ilo	(2-metilpropanoil)-amino	H	H
22	CH	2,6-difluorofenilo	H	3-metilbut-2-en-1-ilo	H	H	H
23	CH	4-fluorofenilo	H	tetrahidro-2H-piran-2-ilo	(metoxiacetil)-amino	H	H
24	CH	4-fluorofenilo	H	2-metilpropilo	H	H	H
25	CH	4-fluorofenilo	H	3-metilbut-2-en-1-ilo	H	H	H
26	CH	2,6-difluorofenilo	H	tetrahidrofuran-2-ilmetilo	H	H	H
27	CH	2,6-difluorofenilo	H	tetrahidrofuran-2-ilmetilo	H	H	H
28	CH	3-clorofenilo	H	tetrahidro-2H-piran-2-ilo	H	H	H
29	N	4-fluorofenilo	H	tetrahidro-2H-piran-2-ilo	CH_3	H	H
30	CH	4-fluorofenilo	H	3-metilbut-2-en-1-ilo	H	H	H
31	CH	4-fluorofenilo	H	tetrahidro-2H-piran-2-ilo	CH_3	H	H
32	CH	3-clorofenilo	H	tetrahidro-2H-piran-2-ilo	H	-NHCH=CH-	
33	CH	2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-ilo	H	tetrahidro-2H-piran-2-ilo	H	H	H
34	N	3-clorofenilo	H	3-metilbut-2-en-1-ilo	H	H	H
35	CH	4-fluorofenilo	bromo	tetrahidro-2H-piran-2-ilo	H	H	H
36	N	3-(trifluorometil)-fenilo	H	tetrahidro-2H-piran-2-ilo	morfolin-4-ilo	H	H

Ej.	X^1	R^1	R^2	$R^{3/301}$	$R^{4/401}$	R^5	R^6
37	CH	4-fluoro-2-metil-fenilo	H	tetrahidro-2H-piran-2-ilo	H	H	H
38	CH	2,6-difluorofenilo	H	butan-2-ilo	H	H	H
39	CH	4-fluorofenilo	H	tetrahidro-2H-piran-2-ilo	amino	H	H
40	CH	4-fluorofenilo	H	propan-2-ilo	(metoxiacetil)-amino	H	H
41	CH	4-fluorofenilo	H	tetrahidro-2H-piran-2-ilo	(2,2-dimetil-propanoil)amino	H	H
42	CH	3-(trifluorometil)-fenilo	H	tetrahidro-2H-piran-2-ilo	H	H	H
43	CH	4-metoxifenilo	H	tetrahidro-2H-piran-2-ilo	H	H	H
44	CH	4-fluorofenilo	H	propan-2-ilo	H	(1Z,3Z)-buta-1,3-dien-1,4-diilo	
45	CH	4-metoxinaftalen-1-ilo	H	tetrahidro-2H-piran-2-ilo	H	H	H
46	CH	4-fluorofenilo	H	propan-2-ilo	amino	H	H
47	CH	4-fluorofenilo	H	propan-2-ilo	H	-(prop-2-in-1-il)N-CH=CH-	
48	CH	3-(trifluorometil)-fenilo	H	tetrahidro-2H-piran-2-ilo	(2,2-dimetil-propanoil)amino	H	H
49	CH	4-fluorofenilo	H	tetrahidro-2H-piran-2-ilo	H	-(prop-2-in-1-il)N-CH=CH-	
50	CH	3-(trifluorometil)-fenilo	H	tetrahidro-2H-piran-2-ilo	H	-NHCH=CH-	
51	CH	3-cloro-4-fluorofenilo	H	tetrahidro-2H-piran-2-ilo	H	H	H
52	N	4-fluorofenilo	H	tetrahidro-2H-piran-2-ilo	morfolin-4-ilo	H	H
53	CH	4-fluorofenilo	H	propan-2-ilo	metilcarbamoilo	H	H

Ej.	X^1	R^1	R^2	$R^{3/301}$	$R^{4/401}$	R^5	R^6
54	CH	4-fluorofenilo	H	tetrahidro-2H-piran-2-ilo	H	(1Z,3Z)-buta-1,3-dien-1,4-diilo	
55	CH	4-fluoro-3-metil-fenilo	H	tetrahidro-2H-piran-2-ilo	H	H	H
56	CH	2,4-difluorofenilo	H	tetrahidro-2H-piran-2-ilo	H	H	H
57	CH	4-terc-butilfenilo	H	tetrahidro-2H-piran-2-ilo	H	H	H
58	CH	4-fluorofenilo	H	terc-butilo	H	H	H
59	CH	4-fenoxifenilo	H	tetrahidro-2H-piran-2-ilo	H	H	H
60	CH	3-cianofenilo	H	tetrahidro-2H-piran-2-ilo	H	H	H
61	CH	3-ciano-4-fluorofenilo	H	tetrahidro-2H-piran-2-ilo	H	H	H
62	N	4-metoxifenilo	H	tetrahidro-2H-piran-2-ilo	1H-pirazol-1-ilo	H	H
63	N	4-fluorofenilo	H	tetrahidro-2H-piran-2-ilo	etilamino	H	H
64	CH	4-fluoro-2-metoxi-fenilo	H	tetrahidro-2H-piran-2-ilo	H	H	H
65	N	4-metoxifenilo	H	tetrahidro-2H-piran-2-ilo	H	-NHCH=CH-	
66	N	4-fluorofenilo	H	tetrahidro-2H-piran-2-ilo	H	-NHCH=CH-	
67	CH	3-fenoxifenilo	H	tetrahidro-2H-piran-2-ilo	H	H	H
68	CH	4-(metilsulfonil)-fenilo	H	tetrahidro-2H-piran-2-ilo	H	H	H
69	CH	4-metoxifenilo	H	tetrahidro-2H-piran-2-ilo	amino	H	H
70	CH	4-clorofenilo	H	tetrahidro-2H-piran-2-ilo	H	H	H
71	CH	4-(trifluorometoxi)-fenilo	H	tetrahidro-2H-piran-2-ilo	H	H	H
72	CH	4-fluorofenilo	H	propan-2-ilo	(2,2-dimetil-propanoil)amino	H	H
73	CH	4-metoxifenilo	H	tetrahidro-2H-piran-2-ilo	CH_3	H	H

Ej.	X^1	R^1	R^2	$R^{3/301}$	$R^{4/401}$	R^5	R^6
74	N	4-fluorofenilo	H	tetrahidro-2H-piran-2-ilo	metilsulfanilo	H	H
75	N	4-fluorofenilo	H	tetrahidro-2H-piran-2-ilo	1H-pirazol-1-ilo	H	H
76	CH	2,3-diclorofenilo	H	tetrahidro-2H-piran-2-ilo	H	H	H
77	N	4-metoxifenilo	H	tetrahidro-2H-piran-2-ilo	CH_3	H	H
78	N	4-metoxifenilo	H	tetrahidro-2H-piran-2-ilo	etilamino	H	H
79	CH	4-fluorofenilo	H	5-(trifluorometil)piridin-2-ilo	H	H	H
80	CH	4-metoxifenilo	H	tetrahidro-2H-piran-2-ilo	H	-NHCH=CH-	
81	CH	4-fluorofenilo	H	tetrahidro-2H-piran-2-ilo	H	-N($COCH_3$)-CH=CH-	
82	CH	3-(trifluorometil)-fenilo	H	tetrahidro-2H-piran-2-ilo	(2,2-dimetil-propanoil)amino	H	H
83	CH	3-clorofenilo	H	tetrahidro-2H-piran-2-ilo	metilcarbamoilo	H	H
84	CH	4-fluorofenilo	H	propan-2-ilo	(2-metilpropanoil)-amino	H	H
85	CH	4-fluorofenilo	H	propan-2-ilo	propanoilamino	H	H
86	CH	4-fluorofenilo	H	propan-2-ilo	(ciclopropil-carbonil)amino	H	H
87	CH	4-fluorofenilo	H	2-metilpropilo	(2-metilpropanoil)-amino	H	H
88	CH	4-fluorofenilo	H	2-metoxietilo	H	H	H
89	CH	4-fluorofenilo	H	propan-2-ilo	H	H	H
90	CH	4-fluorofenilo	H	tetrahidro-2H-piran-2-ilo	metilcarbamoilo	H	H
91	CH	4-fluorofenilo	H	butan-2-ilo	H	H	H
92	CH	4-fluorofenilo	H	ciclopentilo	H	H	H
93	CH	4-fluorofenilo	H	tetrahidro-2H-piran-2-ilo	carbamoilo	H	H
94	CH	4-fluorofenilo	H	tetrahidro-2H-piran-2-ilo	fenilcarbamoilo	H	H
95	CH	3-clorofenilo	H	tetrahidro-2H-piran-2-ilo	carbamoilo	H	H
96	CH	3-clorofenilo	H	tetrahidro-2H-piran-2-ilo	fenilcarbamoilo	H	H
97	CH	4-fluorofenilo	H	propan-2-ilo	amino	H	H

Ej.	X^1	R^1	R^2	$R^{3/301}$	$R^{4/401}$	R^5	R^6
98	CH	2-(benciloxi)fenilo	H	tetrahidro-2H-piran-2-ilo	H	H	H
99	CH	quinolin-8-ilo	H	tetrahidro-2H-piran-2-ilo	H	H	H
100	CH	4-fluorofenilo	H	piridin-3-ilmetilo	H	H	H
101	CH	4-fluorofenilo	H	1-(3-clorofenil)etilo	H	H	H
102	CH	4-fluorofenilo	H	1-(2-clorofenil)etilo	H	H	H
103	CH	4-fluorofenilo	H	2,2,2-trifluoroetilo	H	H	H
104	CH	4-fluorofenilo	H	2,3-difluorobencilo	H	H	H
105	CH	4-fluorofenilo	H	2-terc-butoxi-2-oxoetilo	H	H	H
106	CH	4-fluorofenilo	H	1-metoxi-3-metil-1-oxobutan-2-ilo	H	H	H
107	CH	4-fluorofenilo	H	1-metoxi-1-oxopropan-2-ilo	H	H	H
108	CH	4-fluorofenilo	H	2-cloro-6-fluorobencilo	H	H	H
109	CH	4-fluorofenilo	H	4-(difluorometoxi)bencilo	H	H	H
110	CH	4-fluorofenilo	H	(2-cloro-1,3-tiazol-5-il)-metilo	H	H	H
111	CH	4-fluorofenilo	H	5-(trifluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-ilo	H	H	H
112	CH	4-fluorofenilo	H	6-(trifluorometil)pirimidin-4-ilo	H	H	H
113	CH	4-fluorofenilo	H	2-ciclohexil-2-oxoetilo	H	H	H
114	CH	4-fluorofenilo	H	2-ciclopentil-2-oxoetilo	H	H	H
115	CH	4-fluorofenilo	H	piridin-2-ilmetilo	H	H	H
116	CH	4-fluorofenilo	H	(2,2-diclorociclopropil)-metilo	H	H	H
117	CH	4-fluorofenilo	H	2-(metilsulfanil)etilo	H	H	H

277

Ej.	X^1	R^1	R^2	$R^{3/301}$	$R^{4/401}$	R^5	R^6
118	CH	4-fluorofenilo	H	2-(3-clorofenil)etilo	H	H	H
119	CH	4-fluorofenilo	H	2-(2-clorofenil)etilo	H	H	H
120	CH	4-fluorofenilo	H	1-(4-clorofenil)etilo	H	H	H
121	CH	4-fluorofenilo	H	piridin-4-ilmetilo	H	H	H
122	CH	4-fluorofenilo	H	2-(trifluorometoxi)etilo	H	H	H
123	CH	4-fluorofenilo	H	tetrahidrofuran-2-ilmetilo	H	H	H
124	CH	4-fluorofenilo	H	2,3-dihidroxipropilo	H	H	H
125	CH	4-fluorofenilo	H	bifenil-3-ilmetilo	H	H	H
126	CH	4-fluorofenilo	H	ciclopropilmetilo	H	H	H
127	CH	4-fluorofenilo	H	bencilo	H	H	H
128	CH	4-fluorofenilo	H	2-fluorobencilo	H	H	H
129	CH	4-fluorofenilo	H	3-fluorobencilo	H	H	H
130	CH	4-fluorofenilo	H	4-fluorobencilo	H	H	H
131	CH	4-fluorofenilo	H	bifenil-4-ilmetilo	H	H	H
132	CH	4-fluorofenilo	H	3-etoxi-3-oxopropilo	H	H	H
133	CH	4-fluorofenilo	H	2-[2-(2-metoxietoxi)-etoxi]etilo	H	H	H
134	CH	4-fluorofenilo	H	2-(2-metoxietoxi)etilo	H	H	H
135	CH	4-fluorofenilo	H	bifenil-2-ilmetilo	H	H	H
136	CH	4-fluorofenilo	H	2-cianobencilo	H	H	H
137	CH	4-fluorofenilo	H	naftalen-1-ilmetilo	H	H	H
138	CH	4-fluorofenilo	H	3-fenoxibencilo	H	H	H
139	CH	4-fluorofenilo	H	4-fluoro-3-fenoxibencilo	H	H	H
140	CH	4-fluorofenilo	H	3-cianobencilo	H	H	H
141	CH	4-fluorofenilo	H	4-cianobencilo	H	H	H
142	CH	4-fluorofenilo	H	2-oxotetrahidrofuran-3-ilo	H	H	H

Ej.	X^1	R^1	R^2	$R^{3/301}$	$R^{4/401}$	R^5	R^6
143	CH	4-fluorofenilo	H	1H-imidazol-2-ilmetilo	H	H	H
144	CH	4-fluorofenilo	H	2-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-2-oxoetilo	H	H	H
145	CH	4-fluorofenilo	H	2-(acetiloxi)etilo	H	H	H
146	CH	4-fluorofenilo	H	2-cianoetilo	H	H	H
147	CH	4-fluorofenilo	H	2-metilpropilo	H	-NHCOCH$_2$-	
148	CH	4-fluorofenilo	H	2-metilpropilo	H	-N(CH$_3$)COC(CH$_3$)$_2$-	
149	N	4-fluorofenilo	H	2-metilpropilo	prop-2-en-1-ilamino	H	H
150	N	4-fluorofenilo	H	2-metilpropilo	prop-2-en-1-ilamino	H	H
151[s]	CH	4-metoxifenilo	H	H	H	H	H
152[s]	CH	3-(trifluorometil)-fenilo	H	H	H	H	H
153	CH	4-fluorofenilo	H	2-metoxietilo	propanoilamino	H	H
154	CH	3-ciano-4-fluorofenilo	H	2-metilpropilo	H	H	H
155	CH	4-fluorofenilo	H	2-metilpropilo	propanoilamino	H	H
156	CH	4-fluorofenilo	H	propan-2-ilo	(ciclobutilcarbonil)-amino	H	H
157	CH	4-fluorofenilo	H	butan-2-ilo	(2-metilpropanoil)-amino	H	H
158	CH	4-fluorofenilo	H	2-metilpropilo	(ciclopropilacetil)-amino	H	H
159	CH	4-fluorofenilo	H	butan-2-ilo	(ciclopropilacetil)-amino	H	H
160	CH	4-fluorofenilo	H	propan-2-ilo	(3-metilbutanoil)-amino	H	H
161	CH	4-fluorofenilo	H	propan-2-ilo	acetilamino	H	H
162	CH	4-fluorofenilo	H	butan-2-ilo	(metoxiacetil)-amino	H	H
163	CH	4-fluorofenilo	H	2-metoxietilo	(metoxiacetil)-amino	H	H
164	CH	4-fluorofenilo	H	butan-2-ilo	propanoilamino	H	H
165	CH	4-fluorofenilo	H	2-metilpropilo	(ciclopropil-carbonil)amino	H	H

Ej.	X^1	R^1	R^2	$R^{3/301}$	$R^{4/401}$	R^5	R^6
166	CH	4-fluorofenilo	H	2-metilpropilo	(metoxiacetil)-amino	H	H
167	CH	4-fluorofenilo	H	butan-2-ilo	(ciclopropil-carbonil)amino	H	H
168	CH	4-fluorofenilo	H	ciclohexilo	H	H	H
169	CH	4-fluorofenilo	H	2,2-difluoroetilo	H	H	H
170	CH	4-fluorofenilo	H	2-etoxi-2-oxoetilo	H	H	H
171	CH	4-fluorofenilo	CH_3	prop-2-in-1-ilo	H	H	H
172	N	4-fluorofenilo	H	H	propan-2-ilamino	H	H
173	N	4-fluorofenilo	H	H	prop-2-in-1-ilamino	H	H
174	N	4-fluorofenilo	H	2-metilpropilo	propan-2-ilamino	H	H
175	CH	4-fluorofenilo	ciano	H	H	H	H
176	CH.	4-fluorofenilo	H	1-(2-cloro-1,3-tiazol-5-il)-etilo	H	H	H
177	CH	4-fluorofenilo	H	1,3-difluoropropan-2-ilo	H	H	H
178	CH	4-fluorofenilo	H	3-metil-2-oxobutilo	H	H	H
179	CH	4-fluorofenilo	H	2-etoxietilo	H	H	H
180	CH	4-fluorofenilo	H	cianometilo	H	H	H
181	CH	4-fluorofenilo	H	propan-2-ilo	[(propan-2-iloxi)-carbonil]amino	H	H
182	N	4-fluorofenilo	H	2-metilpropilo	bencilamino	H	H
183	N	4-fluorofenilo	H	2-metilpropilo	prop-2-in-1-ilamino	H	H
184	N	4-fluorofenilo	H	2-metilpropilo	amino	H	H
185	N	4-fluorofenilo	H	2-metilpropilo	(2-metilpropanoil)-(propan-2-il)amino	H	H
186	N	4-fluorofenilo	H	2-metilpropilo	propan-2-ilo(2,2,4-trimetil-3-oxo-pentanoil)amino	H	H
187	CH	4-fluorofenilo	H	2-metilpropilo	2-oxopirrolidin-1-ilo	H	H

Ej.	X^1	R^1	R^2	$R^{3/3'01}$	$R^{4/4'01}$	R^5	R^6
188	N	4-fluorofenilo	H	2-metilpropilo	bis(2-metil-propanoil)amino	H	H
189	N	4-fluorofenilo	H	2-metilpropilo	(2-metil-propanoil)amino	H	H
190	CH	4-fluorofenilo	H	etilo	(fenilacetil)amino	H	H
191	CH	4-fluorofenilo	H	2-metilpropilo	(fenilacetil)amino	H	H
192	CH	4-fluorofenilo	H	propan-2-ilo	[(2S)-2-hidroxi-propanoil]amino	H	H
193	CH	4-fluorofenilo	H	1-(terc-butoxicarbonil)-piperidin-4-ilo	propanoilamino	H	H
194	CH	4-ciano-2,5-difluorofenilo	difluorometoxi	CH_3	propanoilamino	H	H
195	CH	4-cloro-2-fluorofenilo	metilsulfanilo	CH_3	propanoilamino	H	H
196	CH	4-fluoro-2-hidroxifenilo	difluorometoxi	CH_3	propanoilamino	H	H
197	CH	4-cloro-2-fluorofenilo	CF_3	CH_3	propanoilamino	H	H
198	CH	4-fluorofenilo	H	etilo	propanoilamino	H	H
199	CH	4-ciano-2,5-difluorofenilo	difluorometoxi	CH_3	(metoxiacetil)-amino	H	H
200	CH	4-cloro-2-fluorofenilo	metilsulfanilo	CH_3	(metoxiacetil)-amino	H	H
201	CH	4-fluoro-2-hidroxifenilo	difluorometoxi	CH_3	(metoxiacetil)-amino	H	H
202	CH	4-cloro-2-fluorofenilo	CF_3	CH_3	(metoxiacetil)-amino	H	H
203	CH	4-fluorofenilo	H	etilo	(metoxiacetil)-amino	H	H

Ej.	X^1	R^1	R^2	$R^{3/301}$	$R^{4/401}$	R^5	R^6
204	CH	4-fluorofenilo	H	1-(terc-butoxicarbonil)-piperidin-4-ilo	(metoxiacetil)-amino	H	H
205	CH	4-fluorofenilo	H	propan-2-ilo	benzoilamino	H	H
206	CH	4-fluorofenilo	H	propan-2-ilo	(tiofen-2-il-carbonil)amino	H	H
207	CH	4-fluorofenilo	H	propan-2-ilo	(tiofen-3-il-carbonil)amino	H	H
208	CH	4-fluorofenilo	H	propan-2-ilo	[(2-metoxietoxi)-acetil]amino	H	H
209	CH	4-fluorofenilo	H	propan-2-ilo	(2-hidroxi-2-metil-propanoil)amino	H	H
210	CH	4-fluorofenilo	H	propan-2-ilo	(2,3-dihidroxi-propanoil)amino	H	H
211	CH	4-fluorofenilo	H	propan-2-ilo	(etilcarbamoil)-amino	H	H
212	CH	4-fluorofenilo	H	2-metoxietilo	(fenilacetil)amino	H	H
213	CH	4-fluorofenilo	H	2-fluorobencilo	propanoilamino	H	H
214	CH	4-fluorofenilo	H	ciclopropilmetilo	propanoilamino	H	H
215	CH	4-fluorofenilo	H	2,2-difluoroetilo	propanoilamino	H	H
216	CH	4-fluorofenilo	H	2,2-difluoroetilo	(metoxiacetil)-amino	H	H
217	CH	4-fluorofenilo	H	2,2-difluoroetilo	(ciclopropil-carbonil)amino	H	H
218	CH	4-fluorofenilo	H	2,2-difluoroetilo	(2-metilpropanoil)-amino	H	H
219	CH	4-fluorofenilo	H	2-cloroetilo	propanoilamino	H	H
220	CH	4-fluorofenilo	H	2-cloroetilo	(metoxiacetil)-amino	H	H
221	CH	4-fluorofenilo	H	2-cloroetilo	(ciclopropil-carbonil)amino	H	H
222	CH	4-fluorofenilo	H	2-cloroetilo	(2-metilpropanoil)-amino	H	H
223	CH	4-fluorofenilo	H	ciclopropilmetilo	(metoxiacetil)-amino	H	H
224	CH	4-fluorofenilo	H	ciclopropilmetilo	(ciclopropil-carbonil)amino	H	H
225	CH	4-fluorofenilo	H	ciclopropilmetilo	(2-metilpropanoil)-amino	H	H

222

Ej.	X^1	R^1	R^2	$R^{3/301}$	$R^{4/401}$	R^5	R^6
226	CH	4-fluorofenilo	H	propan-2-iloxi	propanoilamino	H	H
227	CH	4-fluorofenilo	H	propan-2-iloxi	H	H	H
228	CH	4-fluorofenilo	H	2-metilpropilo	H	H	4-fluoro-fenilo
229	CH	4-fluorofenilo	H	2-metilpropilo	H	H	3-fluoro-fenilo
230	CH	3-ciano-4-fluorofenilo	H	2-metilpropilo	propanoilamino	H	H
231	CH	4-fluorofenilo	H	2,2-difluoroetilo	(etilcarbamoil)-amino	H	H
232	CH	4-fluorofenilo	H	1-(2-fluorofenil)etilo	(2-metilpropanoil)-amino	H	H
233	CH	4-fluorofenilo	H	propan-2-ilo	(dimetilcarbamoil)amino	H	H
234	CH	4-fluorofenilo	H	2,2-difluoroetilo	(propan-2-il-sulfonil)amino	H	H
235	CH	4-fluorofenilo	H	2,2-difluoroetilo	(tiofen-3-il-carbonil)amino	H	H
236	CH	4-fluorofenilo	H	2,2-difluoroetilo	(tiofen-2-il-carbonil)amino	H	H
237	CH	4-fluorofenilo	H	2,2-difluoroetilo	(fenilcarbonil)-amino	H	H
238	CH	4-fluorofenilo	H	2,2-difluoroetilo	(3-metilbutanoil)-amino	H	H
239	CH	4-fluorofenilo	H	2,2-difluoroetilo	(2-metilbutanoil)-amino	H	H
240	CH	4-fluorofenilo	H	2,2-difluoroetilo	(ciclobutilcarbonil)-amino	H	H
241	CH	4-fluorofenilo	H	2,2-difluoroetilo	(etoxicarbonil)-amino	H	H
242	CH	4-fluorofenilo	H	2,2-difluoroetilo	acetilamino	H	H
243	CH	4-fluorofenilo	H	2,2-difluoroetilo	(2-hidroxi-2-metil-propanoil)amino	H	H
244	CH	4-fluorofenilo	H	1-(2-fluorofenil)etilo	(metoxiacetil)-amino	H	H
245	CH	4-fluorofenilo	H	(2,2-diclorociclopropil)-metilo	(metoxiacetil)-amino	H	H
246	CH	3-ciano-4-fluorofenilo	H	2-metilpropilo	(metoxiacetil)-amino	H	H
247	CH	4-fluorofenilo	H	2-fluorobencilo	(metoxiacetil)-amino	H	H

Ej.	X^1	R^1	R^2	$R^{3/301}$	$R^{4/401}$	R^5	R^6
248	CH	4-fluorofenilo	H	1-(2-fluorofenil)etilo	propanoilamino	H	H
249	CH	4-fluorofenilo	H	(2,2-diclorociclopropil)-metilo	propanoilamino	H	H
250	CH	4-fluorofenilo	H	1-(2-fluorofenil)etilo	(ciclopropilacetil)-amino	H	H
251	CH	4-fluorofenilo	H	(2,2-diclorociclopropil)-metilo	(ciclopropilacetil)-amino	H	H
252	CH	3-ciano-4-fluorofenilo	H	2-metilpropilo	(ciclopropilacetil)-amino	H	H
253	CH	4-fluorofenilo	H	2-fluorobencilo	(ciclopropilacetil)-amino	H	H
254	CH	4-fluorofenilo	H	(2,2-diclorociclopropil)-metilo	(2-metilpropanoil)-amino	H	H
255	CH	3-ciano-4-fluorofenilo	H	2-metilpropilo	(2-metilpropanoil)-amino	H	H
256	CH	4-fluorofenilo	H	2-fluorobencilo	(2-metilpropanoil)-amino	H	H
257	CH	4-fluoro-2-hidroxifenilo	difluorometoxi	CH_3	(2-metilpropanoil)-amino	H	H
258	CH	4-fluoro-2-hidroxifenilo	difluorometoxi	CH_3	(ciclopropil-carbonil)amino	H	H
259	CH	4-fluorofenilo	H	1-(2-fluorofenil)etilo	(ciclopropil-carbonil)amino	H	H
260	CH	4-fluorofenilo	H	(2,2-diclorociclopropil)-metilo	(ciclopropil-carbonil)amino	H	H
261	CH	3-ciano-4-fluorofenilo	H	2-metilpropilo	(ciclopropil-carbonil)amino	H	H
262	CH	4-fluorofenilo	H	2-fluorobencilo	(ciclopropil-carbonil)amino	H	H
263	CH	4-fluorofenilo	H	1-(2-fluorofenil)etilo	(etoxicarbonil)-amino	H	H
264	CH	4-fluorofenilo	H	(2,2-diclorociclopropil)-metilo	(etoxicarbonil)-amino	H	H

224

Ej.	X^1	R^1	R^2	$R^{3/301}$	$R^{4/401}$	R^5	R^6
265	CH	3-ciano-4-fluorofenilo	H	2-metilpropilo	(etoxicarbonil)-amino	H	H
266	CH	4-fluorofenilo	H	2-fluorobencilo	(etoxicarbonil)-amino	H	H
267	CH	4-fluorofenilo	H	2-metilpropilo	(etoxicarbonil)-amino	H	H
268	CH	4-fluorofenilo	H	butan-2-ilo	(etoxicarbonil)-amino	H	H
269	CH	4-fluorofenilo	H	ciclopentiloxi	(ciclopropil-carbonil)amino	H	H
270	CH	4-fluorofenilo	H	ciclopentiloxi	(2-metilpropanoil)-amino	H	H
271	CH	4-fluorofenilo	H	propan-2-iloxi	(ciclopropil-carbonil)amino	H	H
272	CH	4-fluorofenilo	H	propan-2-iloxi	(2-metilpropanoil)-amino	H	H
273	N	4-fluorofenilo	H	2-metilpropilo	(ciclopropilmetil)-amino	H	H
274	CH	4-fluorofenilo	H	1-metoxi-3-metil-1-oxobutan-2-ilo	propanoilamino	H	H
275	CH	4-fluorofenilo	H	1,3-dioxolan-2-ilmetilo	H	H	H
276	CH	4-fluorofenilo	H	1,3-dioxolan-2-ilmetilo	(2-metilpropanoil)-amino	H	H
277	CH	4-fluorofenilo	H	1-metoxi-3-metil-1-oxobutan-2-ilo	(2-metilpropanoil)-amino	H	H
278	CH	4-fluorofenilo	H	1,3-dioxolan-2-ilmetilo	propanoilamino	H	H
279	N	4-fluorofenilo	H	2-metilpropilo	oxetan-3-ilamino	H	H
280	CH	4-fluorofenilo	H	propan-2-ilo	H	-NHCH=N-	
281	N	4-fluorofenilo	H	2-metilpropilo	ciclopropilamino	H	H
282	N	4-fluorofenilo	H	propan-2-ilo	H	-NHCH=N-	
283	CH	4-fluorofenilo	H	propan-2-ilo	4-metil-1H-imidazol-1-ilo	H	H
284	N	4-fluorofenilo	H	2-metilpropilo	terc-butilamino	H	H
285	N	4-fluorofenilo	H	2-metilpropilo	(1-metoxipropan-2-il)amino	H	H
286	N	4-fluorofenilo	H	2-metilpropilo	butan-2-ilamino	H	H
287	N	4-fluorofenilo	H	2-metilpropilo	metilsulfonilo	H	H

205

Ej.	X^1	R^1	R^2	$R^{3/301}$	$R^{4/401}$	R^5	R^6
288	N	4-fluorofenilo	H	2-metilpropilo	H	-C(CH_3)=CHS-	
289	N	4-fluorofenilo	H	ciclopropilmetilo	H	-C(CH_3)=CHS-	
290	CH	4-fluorofenilo	H	etilo	(2-metilpropanoil)-amino	H	H
291	CH	4-fluorofenilo	H	etilo	(ciclopropilacetil)-amino	H	H
292	CH	4-fluorofenilo	H	propilo	propanoilamino	H	H
293	CH	4-fluorofenilo	H	propilo	(metoxiacetil)-amino	H	H
294	CH	4-fluorofenilo	H	propilo	(2-metilpropanoil)-amino	H	H
295	CH	4-fluorofenilo	H	propilo	(ciclopropilacetil)-amino	H	H
296	CH	4-fluorofenilo	H	CH_3	propanoilamino	H	H
297	CH	4-fluorofenilo	H	CH_3	(metoxiacetil)-amino	H	H
298	CH	4-fluorofenilo	H	CH_3	(2-metilpropanoil)-amino	H	H
299	CH	4-fluorofenilo	H	CH_3	(ciclopropilacetil)-amino	H	H
300	CH	4-fluorofenilo	H	2-(metilsulfanil)etilo	propanoilamino	H	H
301	CH	4-fluorofenilo	H	1-ciclopropiletilo	propanoilamino	H	H
302	CH	4-fluorofenilo	H	3-cianobencilo	propanoilamino	H	H
303	CH	4-fluorofenilo	H	2-cianoetilo	propanoilamino	H	H
304	CH	4-fluorofenilo	CF_3	propan-2-ilo	propanoilamino	H	H
305	CH	4-fluorofenilo	H	1-ciclopropiletilo	H	H	H
306	CH	4-fluorofenilo	H	2-(metilsulfanil)etilo	(2-metilpropanoil)-amino	H	H
307	CH	4-fluorofenilo	H	1-ciclopropiletilo	(2-metilpropanoil)-amino	H	H
308	CH	4-fluorofenilo	H	3-cianobencilo	(2-metilpropanoil)-amino	H	H
309	CH	4-fluorofenilo	H	2-cianoetilo	(2-metilpropanoil)-amino	H	H
310	N	4-fluorofenilo	H	propan-2-ilo	H	-NHCH=CH-	
311	N	4-fluorofenilo	H	propan-2-ilo	H	-$NHCH_2CH_2CH_2$-	
312	CH	4-fluorofenilo	H	1-cianopropan-2-ilo	propanoilamino	H	H
313	CH	4-fluorofenilo	H	1-cianopropan-2-ilo	(metoxiacetil)-amino	H	H

Ej.	X^1	R^1	R^2	$R^{3/3'01}$	$R^{4/4'01}$	R^5	R^6
314	CH	4-fluorofenilo	H	1-cianopropan-2-ilo	(2-metilpropanoil)-amino	H	H
315	CH	4-fluorofenilo	H	1-cianopropan-2-ilo	(ciclopropilacetil)-amino	H	H
316	CH	4-fluorofenilo	difluorometoxi	CH_3	propanoilamino	H	H
317	CH	4-fluorofenilo	H	ciclopropilmetilo	(1,1,1-trifluoro-propan-2-il)amino	H	H
318	CH	4-fluorofenilo	H	propan-2-ilo	(1,1,1-trifluoro-propan-2-il)amino	H	H
319	CH	4-fluorofenilo	H	CH_3	(1,1,1-trifluoro-propan-2-il)amino	H	H
320	CH	4-fluorofenilo	H	ciclopropilo	propanoilamino	H	H
321	CH	4-fluorofenilo	H	ciclopropilo	(metoxiacetil)-amino	H	H
322	CH	4-fluorofenilo	H	ciclopropilo	(2-metilpropanoil)-amino	H	H
323	CH	4-fluorofenilo	H	ciclopropilo	(ciclopropilacetil)-amino	H	H
324	CH	4-fluorofenilo	H	propan-2-ilo	[2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorofenil)etil]-amino	H	H
325	CH	4-fluorofenilo	H	propan-2-ilo	(2,2,2-trifluoro-1-feniletil)amino	H	H
326	CH	4-fluorofenilo	H	2-etoxietilo	propanoilamino	H	H
327	CH	4-fluorofenilo	H	2-etoxietilo	(metoxiacetil)-amino	H	H
328	CH	4-fluorofenilo	H	2-etoxietilo	(2-metilpropanoil)-amino	H	H
329	CH	4-fluorofenilo	H	2-etoxietilo	(ciclopropilacetil)-amino	H	H
330	CH	4-fluorofenilo	H	etilo	(6-metoxi-6-oxo-hexanoil)amino	H	H
331	CH	4-fluorofenilo	H	etilo	(5-metoxi-5-oxo-pentanoil)amino	H	H

Ej.	X^1	R^1	R^2	$R^{3/301}$	$R^{4/401}$	R^5	R^6
332	CH	4-fluorofenilo	H	etilo	(5-etoxi-3-etil-5-oxopentanoil)amino	H	H
333	CH	4-fluorofenilo	H	etilo	{[3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]carbonil}amino	H	H
334	CH	4-fluorofenilo	H	etilo	{[2-(difluorometil)-tiofen-3-il]-carbonil}amino	H	H
335	CH	4-fluorofenilo	H	etilo	[(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-il)-carbonil]amino	H	H
336	CH	4-fluorofenilo	H	etilo	[3-(4-clorofenil)-propanoil]amino	H	H
337	CH	4-fluorofenilo	H	etilo	{[(1R,2R)-2-fenil-ciclopropil]-carbonil}amino	H	H
338	CH	4-fluorofenilo	H	etilo	(ciclopentilacetil)-amino	H	H
339	CH	4-fluorofenilo	H	etilo	(3-metilbutanoil)-amino	H	H
340	CH	4-fluorofenilo	H	etilo	(2-metilbutanoil)-amino	H	H
341	CH	4-fluorofenilo	H	etilo	[(2-metilciclo-propil)carbonil]-amino	H	H
342	CH	4-fluorofenilo	H	etilo	acetilamino	H	H
343	CH	4-fluorofenilo	H	CH_3	(3-fenilpropanoil)-amino	H	H
344	CH	4-fluorofenilo	H	CH_3	(4-fluorobenzoil)-amino	H	H
345	CH	4-fluorofenilo	H	CH_3	[(2-metoxietoxi)-acetil]amino	H	H
346	CH	4-fluorofenilo	H	CH_3	(fenilcarbonil)-amino	H	H
347	CH	4-fluorofenilo	H	CH_3	(3-metilbutanoil)-amino	H	H
348	CH	4-fluorofenilo	H	CH_3	(2-metilbutanoil)-amino	H	H

Ej.	X^1	R^1	R^2	$R^{3/301}$	$R^{4/401}$	R^5	R^6
349	CH	4-fluorofenilo	H	CH_3	(ciclobutilcarbonil)-amino	H	H
350	CH	4-fluorofenilo	H	CH_3	acetilamino	H	H
351	CH	4-fluorofenilo	H	etilo	[amino(oxo)acetil]-amino	H	H
352	CH	4-fluorofenilo	H	etilo	[(2S)-2-hidroxi-propanoil]amino	H	H
353	CH	4-fluorofenilo	H	CH_3	[(2S)-2-hidroxi-propanoil]amino	H	H
354	N	4-fluorofenilo	H	propan-2-ilo	(metoxiacetil)-amino	H	H
355	N	4-fluorofenilo	H	propan-2-ilo	(2-metilpropanoil)-amino	H	H
356	N	4-fluorofenilo	H	propan-2-ilo	(ciclopropil-carbonil)amino	H	H
357	N	4-fluorofenilo	H	2-metilpropilo	acetilamino	H	H
358	N	4-fluorofenilo	H	2-metoxietilo	propan-2-ilamino	H	H
359	N	4-fluorofenilo	H	2-cloroetilo	propan-2-ilamino	H	H
360	N	4-fluorofenilo	H	butan-2-ilo	propan-2-ilamino	H	H
361	N	4-fluorofenilo	H	CH_3	propan-2-ilamino	H	H
362	N	4-fluorofenilo	H	2-cianoetilo	propan-2-ilamino	H	H
363	N	4-fluorofenilo	H	prop-2-in-1-ilo	propan-2-ilamino	H	H
364	N	4-fluorofenilo	H	2,2-difluoroetilo	propan-2-ilamino	H	H
365	N	4-fluorofenilo	H	2-metilpropilo	propanoilamino	H	H
366	N	4-fluorofenilo	H	propan-2-ilo	amino	H	H
367	CH	4-fluorofenilo	CH_3	2,2-difluoroetilo	H	H	H
368	CH	4-fluorofenilo	CH_3	2-metilpropilo	H	H	H
369	N	4-fluorofenilo	H	propan-2-ilo	bencilamino	H	H
370	N	4-fluorofenilo	H	etilo	propan-2-ilamino	H	H
371	N	4-fluorofenilo	H	propan-2-ilo	propan-2-ilamino	H	H
372	N	4-fluorofenilo	H	2-metilpropilo	(1-ciclopropiletil)-amino	H	H

[s] Los siguientes ejemplos se presentan en la forma de las siguientes sales: Ejemplo 4: clorhidrato; Ejemplo 18: triclorhidrato; Ejemplo 151: clorhidrato; Ejemplo 152: clorhidrato.

Tabla 2 Datos de RMN de los compuestos del tipo **[I-a]** y **[I-b]**

Nº	Nombre	RMN	Relación de isómeros[1]
1	4-[3-(4-fluorofenil)-1-(2-. metilpropil)-1H-pirazol-4-il]piridina	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 8,47 (d, 2H), 8,22 (s, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,22 (m, 4H), 3,99 (d, 2H), 2,20 (m, 1H), 0,92 (d, 6H) ppm	-
2	4-[5-(2,6-difluorofenil)-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]piridina	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 8,47 (s, 1H), 8,42 (d, 2H), 7,59 (m, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,13 (m, 2H), 4,03 (d, 2H), 2,19 (m, 1H), 0,91 (d, 6H) ppm	-
3	4-[1-(butan-2-il)-3-(2,6-difluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridina	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 8,53 (s, 1H), 8,42 (d, 2H), 7,59 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,14 (d, 2H), 4,36 (m, 1H), 1,84 (m, 2H), 1,50 (d, 3H), 0,79 (d, 3H) ppm	-
5	4-[3-(3-clorofenil)-1-isobutil-1H-pirazol-4-il]pirimidina	RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 9,12 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,36 (m, 3H), 7,10 (d, 1H), 3,99 (d, 2H), 2,32 (m, 1H), 0,99 (d, 6H) ppm	-
6	4-[5-(2,6-difluorofenil)-1-(2,2-dimetilpropil)-1H-pirazol-4-il]piridina	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 8,43 (s, 1H), 8,42 (d, 2H), 7,58 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,13 (d, 2H), 4,02 (s, 2H), 0,96 (s, 9H) ppm	-

230

Nº	Nombre	RMN	Relación de isómeros[†]
7	4-[3-(2,6-difluorofenil)-1-(3-metilbut-2-en-1-il)-1H-pirazol-4-il]piridina	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 8,42 (d, 2H), 8,17 (s, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,13 (m, 2H), 5,14 (m, 1H), 4,59 (d, 2H), 1,59 (s, 3H), 1,36 (s, 3H) ppm	-
8	4-[1-ciclobutil-3-(2,6-difluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridina	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 8,42 (d, 2H), 8,24 (s, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,13 (d, 2H), 4,50 (m, 1H), 2,58 (m, 2H), 2,23 (m, 2H), 1,75 (m, 2H) ppm	-
9	4-[3-(4-fluorofenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridina	RMN de 1H (400 MHz, d3-CD3CN): δ = 8,45 (dd, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,44 (dd, 2H), 7,20 (dd, 2H), 7,10 (t, 2H), 5,44 (dd, 1H), 4,05-4,00 (m, 1H), 3,75-3,70 (m, 1H), 2,20-2,10 (m, 1H), 2,05-1,95 (m, 2H), 1,70-1,50 (m, 3H) ppm	-
10	4-[5-(2,6-difluorofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridina	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 8,53 (s, 1H), 8,42 (d, 2H), 7,59 (m, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 4,60 (m, 1H), 1,51 (d, 6H) ppm	-
11	4-[3-(2,6-difluorofenil)-1-(2,2-dimetilpropil)-1H-pirazol-4-il]piridina	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 8,42 (d, 2H), 8,20 (s, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,12 (d, 2H), 3,33 (s, 2H), 0,79 (s, 9H) ppm	-
13	4-[3-(2,6-difluorofenil)-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]piridina	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 8,42 (d, 2H), 8,21 (s, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,13 (d, 2H), 3,75 (d, 2H), 2,05 (m, 1H), 0,73 (d, 6H) ppm	-
15	4-[1-ciclobutil-5-(2,6-difluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridina	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 8,59 (s, 1H), 8,42 (d, 2H), 7,60 (m, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,14 (d, 2H), 4,94 (m, 1H), 2,60-2,45 (m, 4H), 1,83 (m, 2H) ppm	-
16	4-[1-ciclopentil-3-(2,6-difluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridina	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 8,42 (d, 2H), 8,20 (s, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,11 (d, 2H), 4,37 (m, 1H), 1,95 (m, 4H), 1,84 (m, 2H), 1,58 (m, 2H) ppm	-

Nº	Nombre	RMN	Relación de isómeros[1]
19	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}propanamida	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,38 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,44 (dd, 2H), 7,20 (t, 2H), 6,85 (dd, 1H), 5,49 (dd, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 2,35 (q, 2H), 2,18 (m, 2H), 2,00-1,90 (m, 2H), 1,70 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,03 (t, 3H) ppm	-
20	4-[3-(4-fluorofenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 9,70 (s, 1H, ancho), 8,16 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,42 (dd, 2H), 7,25 (m, 1H), 6,99 (t, 2H), 6,89 (d, 1H), 6,15 (d, 1H), 5,46 (dd, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 2,25-2,15 (m, 1H), 2,10-2,00 (m, 2H), 1,80-1,60 (m, 3H) ppm	-
33	4-[5-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridina	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,39 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,70-7,60 (m, 1H), 7,53-7,50 (m, 1H), 7,35-7,30 (m, 2H), 7,12 (m, 2H), 5,10 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 2,50-2,40 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,60-1,40 (m, 3H) ppm	-
38	4-[1-(butan-2-il)-5-(2,6-difluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridina	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 8,42 (d, 2H), 8,23 (s, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,41 (t, 2H), 7,13 (d, 2H), 3,85 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,38 (d, 3H), 0,59 (t, 3H) ppm	
39	4-[3-(4-fluorofenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-amina	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD_3CN): δ = 7,91 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,47 (dd, 2H), 7,10 (t, 2H), 6,45 (dd, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,42 (dd, 1H), 4,79 (s, 2H, ancho), 4,05-4,00 (m, 1H), 3,75-3,65 (m, 1H), 2,20-2,10 (m, 1H), 2,05-1,95 (m, 2H), 1,70-1,50 (m, 3H) ppm	-
40	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-metoxiacetamida	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 9,90 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,44 (dd, 2H), 7,20 (t, 2H), 6,93 (d, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,30 (m, 2H), 1,50 (d, 6H) ppm	-
43	4-[3-(4-metoxifenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridina	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD_3CN): δ = 8,44 (dd, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,20 (dd, 2H), 6,92 (d, 2H), 5,43 (dd, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,60 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,05-2,00 (m, 2H), 1,70-1,50 (m, 3H) ppm	-

232

Nº	Nombre	RMN	Relación de isómeros[1]
44	4-[3-(4-fluorofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]quinolina	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 8,86 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,75-7,70 (m, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,28 (dd, 2H), 7,03 (t, 2H), 4,65 (m, 1H), 1,56 (d, 6H) ppm	-
46	4-[3-(4-fluorofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-amina	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD_3CN): δ = 7,80 (m, 2H), 7,50 (dd, 2H), 7,10 (dd, 1H), 6,47 (d, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,10 (s, 2H, ancho), 4,53 (m, 1H), 1,20 (d, 6H) ppm	-
47	4-[3-(4-fluorofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-1-(prop-2-in-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD_3CN): δ = 8,18 (d, 1H), 8,05 (d, 1H, isómero), 7,96 (s, 1H, isómero), 7,93 (s, 1H), 7,43 (m, 3H), 7,38 (dd, 2H, isómero), 7,19 (t, 2H, isómero), 7,01 (t, 2H), 6,89 (d, 1H), 6,64 (d, 1H, isómero), 6,48 (d, 1H, isómero), 6,29 (d, 1H), 5,08 (d, 1H), 5,04 (d, 1H, isómero), 4,60 (m, 1H), 4,48 (m, 1H, isómero), 2,63 (t, 1H), 2,60 (t, 1H, isómero), 1,56 (d, 6H), 1,42 (d, 6H, isómero) ppm	80:20
53	4-[3-(4-fluorofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-N-metilpiridin-2-carboxamida	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 8,74 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,45-7,40 (dd, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,25-7,20 (t, 2H), 4,57 (m, 1H), 2,79 (d, 3H), 1,51 (d, 6H) ppm	-
70	4-[5-(4-clorofenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridina	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD_3CN): δ = 8,37 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,09 (m, 2H), 5,02 (dd, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 2,50-2,35 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,60-1,40 (m, 3H) ppm	-
76	4-[5-(2,3-diclorofenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridina	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD_3CN): δ = 8,37 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,50-7,45 (m, 1H), 7,43-7,38 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 5,08 (dd, 1H), 4,90 (dd, 1H, isómero), 3,90-3,80 (m, 1H), 3,40-3,30 (m, 1H), 2,50-2,40 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,60-1,40 (m, 3H) ppm	40:60

Nº	Nombre	RMN	Relación de isómeros[1]
81	1-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il}etanona	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD_3CN): δ = 8,29 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,40-7,35 (dd, 2H), 7,09 (d, 1H), 7,02 (t, 2H), 6,34 (d, 1H), 5,49 (dd, 1H), 4,05-4,00 (m, 1H), 3,75-3,70 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,30-2,00 (m, 3H), 1,80-1,60 (m, 3H) ppm	-
84	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-metilpropanamida	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,36 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,44 (dd, 2H), 7,19 (t, 2H), 6,80 (dd, 1H), 4,57 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 1,50 (d, 6H), 1,06 (d, 6H) ppm	-
85	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}propanamida	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD_3CN): δ = 8,55 (s, 1H, ancho), 8,10 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,46 (dd, 2H), 7,09 (t, 2H), 6,87 (dd, 1H), 4,55 (m, 1H), 2,38 (q, 2H), 1,51 (d, 6H), 1,10 (t, 2H) ppm	-
86	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}ciclopropanocarboxamida	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD_3CN): δ = 8,82 (s, 1H, ancho), 8,11 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,44 (dd, 2H), 7,06 (t, 2H), 6,86 (dd, 1H), 4,54 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,51 (d, 6H), 0,90-0,80 (m, 4H) ppm	-
87	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-metilpropanamida	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD_3CN): δ = 8,59 (s, 1H, ancho), 8,12 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,45 (dd, 2H), 7,09 (t, 2H), 6,86 (dd, 1H), 3,96 (d, 2H), 2,62 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 1,14 (d, 6H), 0,93 (d, 6H) ppm	-
88	4-[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il]piridina	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 8,45 (d, 2H), 8,37 (d, 2H, isómero), 8,20 (s, 1H), 8,08 (s, 1H, isómero), 7,48-7,38 (m, 2H), 7,25-7,20 (m, 4H), 7,08 (d, 2H, isómero), 4,33 (t, 2H), 4,06 (t, 2H, isómero), 3,77 (t, 2H), 3,65 (t, 2H, isómero), 3,27 (s, 3H), 3,11 (s, 3H, isómero) ppm	70:30

Nº	Nombre	RMN	Relación de isómeros[1]
92	4-[1-ciclopentil-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridina	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 8,45 (d, 2H), 8,36 (d, 2H, isómero), 8,28 (s, 1H), 8,07 (s, 1H, isómero), 7,48-7,38 (m, 2H), 7,25-7,20 (m, 4H), 7,07 (d, 2H, isómero), 4,75 (m, 1H), 4,38 (m, 1H, isómero), 2,15-2,10 (m, 2H), 2,05-2,00 (m, 2H), 2,00-1,90 (m, 2H, isómero), 1,80 (m, 2H), 1,70-1,65 (m, 2H), 1,55 (m, 2H, isómero) ppm	85:15
92	4-[1-ciclopentil-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridina	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 8,45 (d, 2H), 8,36 (d, 2H, isómero), 8,28 (s, 1H), 8,07 (s, 1H, isómero), 7,48-7,38 (m, 2H), 7,25-7,20 (m, 4H), 7,07 (d, 2H, isómero), 4,75 (m, 1H), 4,38 (m, 1H, isómero), 2,15-2,10 (m, 2H), 2,05-2,00 (m, 2H), 2,00-1,90 (m, 2H, isómero), 1,80 (m, 2H), 1,70-1,65 (m, 2H), 1,55 (m, 2H, isómero) ppm	80:20
100	3-{[3-(4-fluorofenil)-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]metil}piridina	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 8,63 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,47 (d, 2H), 8,38 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,25-7,20 (m, 4H), 5,46 (s, 2H) ppm	-
101	4-{1-[1-(3-clorofenil)etil]-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il}piridina	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 8,47 (d, 2H), 8,38 (d, 2H, isómero), 7,50-7,10 (m, 11H), 7,11 (m, 2H, isómero), 5,72 (m, 1H), 5,30 (m, 1H, isómero), 1,88 (d, 3H), 1,79 (d, 3H, isómero) ppm	80:20
102	4-{1-[1-(2-clorofenil)etil]-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il}piridina	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 8,46 (m, 3H), 8,37 (d, 2H, isómero), 7,50 (d, 1H), 7,40-7,20 (m, 10H), 7,11 (d, 2H, isómero), 6,03 (q, 2H), 5,65 (q, 2H, isómero), 1,88 (d, 3H), 1,79 (d, 3H, isómero) ppm	91:9
103	4-[3-(4-fluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il]piridina	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 8,50 (d, 2H), 8,40 (d, 2H, isómero), 8,33 (s, 1H), 8,23 (s, 1H, isómero), 7,48-7,38 (m, 2H), 7,25-7,20 (m, 4H), 7,11 (d, 2H, isómero), 5,25 (q, 2H), 4,89 (q, 2H, isómero) ppm	91:9

235

Nº	Nombre	RMN	Relación de isómeros[1]
104	4-[1-(2,3-difluorobencil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridina	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 8,47 (d, 2H), 8,38 (d, 2H, isómero), 8,35 (s, 1H), 8,14 (s, 1H, isómero), 7,45-7,30 (m, 4H), 7,25-7,20 (m, 5H), 7,11 (d, 2H, isómero), 5,52 (s, 2H), 5,29 (s, 1H, isómero) ppm	75:25
105	[3-(4-fluorofenil)-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]acetato de terc-butilo	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 8,48 (d, 2H), 8,39 (d, 2H, isómero), 8,21 (s, 1H), 8,10 (s, 1H, isómero), 7,40 (m, 2H), 7,25-7,20 (m, 4H), 7,12 (d, 2H, isómero), 5,04 (s, 2H), 4,79 (s, 2H, isómero), 1,45 (s, 9H), 1,30 (s, 9H, isómero) ppm	78:22
106	2-[3-(4-fluorofenil)-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-metilbutanoato de metilo	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 8,48 (d, 2H), 8,37 (d, 2H, isómero), 8,36 (s, 1H), 8,17 (s, 1H, isómero), 7,43 (m, 2H), 7,25-7,20 (m, 4H), 7,09 (d, 2H, isómero), 4,89 (d, 1H), 4,30 (d, 1H, isómero), 3,72 (s, 3H), 3,64 (s, 3H, isómero), 1,00 (d, 3H), 0,87 (d, 3H), 0,71 (d, 3H, isómero) ppm	93:7
107	2-[3-(4-fluorofenil)-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanoato de metilo	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 8,48 (d, 2H), 8,36 (s, 1H), 7,43 (dd, 2H), 7,25-7,20 (m, 4H), 5,36 (q, 1H), 3,70 (s, 3H), 1,75 (d, 3H) ppm	-
108	4-[1-(2-cloro-6-fluorobencil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridina	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 8,46 (d, 2H), 8,37 (d, 2H, isómero), 8,29 (s, 1H), 8,00 (s, 1H, isómero), 7,55-7,45 (m, 1H), 7,40-7,30 (m, 3H), 7,25-7,20 (m, 4H), 7,09 (d, 2H, isómero), 5,53 (s, 2H), 5,26 (s, 1H, isómero) ppm	87:13
109	4-{1-[4-(difluorometoxi)bencil]-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il}piridina	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 8,46 (d, 2H), 8,38 (d, 2H, isómero), 8,35 (s, 1H), 8,14 (s, 1H, isómero), 7,45-7,35 (m, 4H), 7,25-7,20 (m, 6H), 7,15 (m, 1H), 7,05 (d, 2H, isómero), 5,39 (s, 2H), 5,18 (s, 1H, isómero) ppm	74:26

Nº	Nombre	RMN	Relación de isómeros[1]
110	4-{1-[(2-cloro-1,3-tiazol-5-il)metil]-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il}piridina	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 8,47 (d, 2H), 8,32 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,45-7,40 (dd, 2H), 7,25-7,20 (m, 4H), 5,66 (s, 2H) ppm	-
111	4-{3-(4-fluorofenil)-1-[5-(trifluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1H-pirazol-4-il}piridina	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 9,32 (s, 1H), 8,58 (d, 2H), 7,53 (dd, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,34 (t, 2H) ppm	-
112	4-[3-(4-fluorofenil)-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-6-(trifluorometil)pirimidina	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 9,39 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,57 (d, 2H), 8,35 (s, 1H), 7,59 (dd, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,33 (t, 2H) ppm	-
113	1-ciclohexil-2-[3-(4-fluorofenil)-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etanona	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 8,47 (d, 2H), 8,38 (d, 2H, isómero), 8,12 (s, 1H), 8,09 (s, 1H, isómero), 7,43-7,35 (m, 2H), 7,25-7,20 (m, 4H), 7,11 (d, 2H, isómero), 5,32 (s, 2H), 5,09 (s, 1H, isómero), 2,60 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,65-1,60 (m, 2H), 1,30-1,10 (m, 4H) ppm	80:20
114	1-ciclopentil-2-[3-(4-fluorofenil)-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etanona	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 8,47 (d, 2H), 8,38 (d, 2H, isómero), 8,15 (s, 1H), 8,10 (s, 1H, isómero), 7,43-7,35 (m, 2H), 7,25-7,20 (m, 4H), 7,11 (d, 2H, isómero), 5,30 (s, 2H), 5,08 (s, 1H, isómero), 3,05 (m, 1H), 2,90 (m, 1H, isómero), 1,90-1,20 (m, 8H) ppm	75:25
115	2-{[3-(4-fluorofenil)-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]metil}piridina	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 8,56 (d, 1H), 8,47 (d, 2H), 8,22 (s, 1H), 7,88 (t, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,46 (dd, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,25-7,20 (m, 2H), 5,63 (s, 2H) ppm	-
115	2-{[3-(4-fluorofenil)-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]metil}piridina	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 8,57 (d, 1H), 8,47 (d, 2H), 8,38 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,72 (m, 1H, isómero), 7,45-7,40 (m, 3H), 7,30 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,11 (d, 2H, isómero), 5,51 (s, 2H), 5,27 (s, 1H, isómero) ppm	75:25

239

Nº	Nombre	RMN	Relación de isómeros[1]
116	4-{1-[(2,2-diclorociclopropil)metil]-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il}piridina	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 8,48 (d, 2H), 8,39 (d, 2H, isómero), 8,30 (s, 1H), 8,15 (s, 1H, isómero), 7,50 (m, 2H, isómero), 7,48-7,40 (m, 2H), 7,25-7,20 (m, 4H), 7,11 (d, 2H, isómero), 4,44 (dd, 1H), 4,34 (dd, 1H), 4,13 (m, 2H, isómero), 2,38 (m, 1H), 2,21 (m, 1H, isómero), 1,89 (dd, 1H), 1,77 (dd, 1H, isómero), 1,70 (dd, 1H), 1,37 (dd, 1H, isómero) ppm	75:25
117	4-{3-(4-fluorofenil)-1-[2-(metilsulfanil)etil]-1H-pirazol-4-il}piridina	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 8,46 (d, 2H), 8,38 (d, 2H, isómero), 8,28 (s, 1H), 8,10 (s, 1H, isómero), 7,48-7,38 (m, 2H), 7,25-7,20 (m, 4H), 7,08 (d, 2H, isómero), 4,37 (t, 2H), 4,10 (t, 2H, isómero), 2,98 (t, 2H), 2,82 (t, 2H, isómero), 2,07 (s, 3H), 1,81 (s, 3H, isómero) ppm	80:20
120	4-{1-[1-(4-clorofenil)etil]-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il}piridina	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 8,46 (d, 2H), 8,42 (s, 1H), 8,37 (d, 2H, isómero), 8,17 (s, 1H, isómero), 7,45-7,35 (m, 6H), 7,25-7,20 (m, 4H), 7,08 (m, 2H, isómero), 5,70 (q, 1H), 5,30 (q, 1H, isómero), 1,86 (d, 3H), 1,78 (d, 3H, isómero) ppm	80:20
121	4-[3-(4-fluorofenil)-1-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridina	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 8,62 (d, 2H), 8,59 (d, 2H), 8,32 (s, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,27 (t, 2H), 5,59 (s, 2H) ppm	-
122	4-{3-(4-fluorofenil)-1-[2-(trifluorometoxi)etil]-1H-pirazol-4-il}piridina	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 8,48 (d, 2H), 8,38 (d, 2H, isómero), 8,29 (s, 1H), 8,16 (s, 1H, isómero), 7,43 (m, 2H), 7,25-7,20 (m, 4H), 7,10 (d, 2H, isómero), 4,51 (m, 4H), 4,40 (t, 2H, isómero), 4,24 (t, 2H, isómero) ppm	88:12
122	4-{3-(4-fluorofenil)-1-[2-(trifluorometoxi)etil]-1H-pirazol-4-il}piridina	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 8,48 (d, 2H), 8,38 (d, 2H, isómero), 8,29 (s, 1H), 8,16 (s, 1H, isómero), 7,43 (m, 2H), 7,25-7,20 (m, 4H), 7,10 (d, 2H, isómero), 4,51 (m, 4H), 4,40 (t, 2H, isómero), 4,24 (t, 2H, isómero) ppm	66:33

Nº	Nombre	RMN	Relación de isómeros[1]
123	4-[3-(4-fluorofenil)-1-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridina	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 8,45 (d, 2H), 8,37 (d, 2H, isómero), 8,18 (s, 1H), 8,07 (s, 1H, isómero), 7,40 (m, 2H), 7,25-7,20 (m, 4H), 7,08 (d, 2H, isómero), 4,25 (m, 2H), 4,20 (m, 1H), 3,99 (dd, 1H, isómero), 3,89 (dd, 1H, isómero), 3,79 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,55 (m, 1H, isómero), 2,00 (m, 1H), 1,83 (m, 2H), 1,56 (m, 1H) ppm	89:11
124	3-[3-(4-fluorofenil)-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propan-1,2-diol	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 8,65 (d, 2H), 8,51 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,53 (m, 2H), 7,30 (t, 2H), 5,70 (s, 1H, ancho), 5,15 (s, 1H, ancho), 4,57 (dd, 1H), 4,28 (dd, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,48 (m, 2H) ppm	-
128	4-[1-(2-fluorobencil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridina	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 8,47 (d, 2H), 8,38 (d, 2H, isómero), 8,32 (s, 1H), 8,13 (s, 1H, isómero), 7,40-7,30 (m, 5H), 7,25-7,20 (m, 5H), 7,12 (m, 2H, isómero), 5,47 (s, 2H), 5,24 (s, 2H, isómero) ppm	80:20
134	4-{3-(4-fluorofenil)-1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1H-pirazol-4-il}piridina	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD_3CN): δ = 8,44 (d, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,12 (t, 2H), 4,31 (t, 2H), 3,86 (t, 2H), 3,57 (t, 2H), 3,46 (t, 2H), 3,26 (s, 3H) ppm	-
140	3-{[3-(4-fluorofenil)-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]metil}benzonitrilo	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD_3CN): δ = 8,47 (dd), 8,37 (m), 8,16 (s), 7,86 (s), 7,81 (d), 7,70 (m), 7,50 (t), 7,45-7,30 (m), 7,25-7,10 (m), 7,12 (dd), 5,47 (s, 2H), 5,27 (s, 2H, isómero) ppm	60:40
141	4-{[3-(4-fluorofenil)-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]metil}benzonitrilo	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 8,48 (d, 2H), 8,39 (d, 2H, isómero), 8,37 (s, 1H), 8,17 (s, 1H, isómero), 7,84 (d, 2H), 7,74 (d, 2H, isómero), 7,50 (d, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,25-7,20 (m, 2H), 7,08 (m, 2H, isómero), 5,52 (s, 2H), 5,30 (s, 2H, isómero) ppm	70:30
142	3-[3-(4-fluorofenil)-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]dihidrofuran-2(3H)-ona	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD_3CN): δ = 8,46 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,46 (dd, 2H), 7,24 (dd, 2H), 7,10 (t, 2H), 5,33 (t, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 2,90-2,80 (m, 2H) ppm	-

231

Nº	Nombre	RMN	Relación de isómeros[1]
143	4-[3-(4-fluorofenil)-1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridina	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD_3CN): δ = 8,43 (d, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,44 (dd, 2H), 7,17 (d, 2H), 7,10 (t, 2H), 6,99 (s, 2H), 5,40 (s, 2H), 2,90 (s, 1H, ancho) ppm	-
144	1-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-2-[3-(4-fluorofenil)-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etanona	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD_3CN): δ = 8,45 (d, 2H), 8,35 (d, 2H, isómero), 7,94 (s, 1H, isómero), 7,91 (s, 1H), 7,44 (dd, 2H), 7,36 (dd, 2H, isómero), 7,20 (m, 2H), 7,10 (m, 2H), 6,57 (s, 1H), 6,47 (s, 1H, isómero), 5,62 (s, 2H), 5,40 (s, 2H, isómero), 3,85 (s, 3H), 3,77 (s, 3H, isómero), 2,31 (s, 3H), 2,26 (s, 3H, isómero) ppm	62:38
144	1-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-2-[3-(4-fluorofenil)-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etanona	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD_3CN): δ = 8,45 (d, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,44 (dd, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,10 (t, 2H), 6,57 (s, 1H), 5,62 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,31 (s, 3H) ppm	-
145	acetato de 2-[3-(4-fluorofenil)-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etilo	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD_3CN): δ = 8,50 (m, 2H, ancho), 7,89 (s, 1H), 7,45 (dd, 2H), 7,28 (m, 2H, ancho), 7,10 (t, 2H), 4,46 (m, 2H), 4,39 (m, 2H), 4,28 (t, 2H, isómero), 3,90 (t, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,90 (s, 3H, isómero) ppm	91:9
146	3-[3-(4-fluorofenil)-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD_3CN): δ = 8,50 (m, 2H, ancho), 7,94 (s, 1H), 7,46 (dd, 2H), 7,28 (m, 2H, ancho), 7,14 (t, 2H), 4,45 (t, 2H), 3,02 (t, 2H) ppm	-
147	4-[3-(4-fluorofenil)-1-isobutil-1H-pirazol-4-il]-1,3-dihidro-2H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona	RMN de ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 11,02 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,21 (m, 2H), 6,60 (d, 1H), 4,00 (d, 2H), 3,42 (s, 2H), 2,20 (m, 1H), 0,92 (d, 6H) ppm	-
148	4-[3-(4-fluorofenil)-1-isobutil-1H-pirazol-4-il]-1,3,3-trimetil-1,3-dihidro-2H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona	RMN de ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 8,06 (d, 1H), 7,30 (m, 3H), 6,85 (t, 2H), 6,67 (d, 1H), 3,92 (d, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,26 (m, 1H), 1,13 (s, 6H), 0,92(d, 6H) ppm	-

240

Nº	Nombre	RMN	Relación de isómeros[1]
149	4-[5-(4-fluorofenil)-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-N-(prop-2-en-1-il)pirimidin-2-amina	RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8,11 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,19 (t, 2H), 6,18 (s ancho, 1H), 5,87 (m, 1H), 5,20 (d, 1H), 5,09 (d, 1H), 5,02 (m, 1H), 3,85 (s ancho, 2H), 3,74 (d, 2H), 2,18 (m, 1H), 0,79 (d, 6H) ppm	-
150	4-[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-N-(prop-2-en-1-il)pirimidin-2-amina	RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8,10 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,07 (t, 2H), 6,39 (d, 1H), 5,95 (m, 1H), 5,26 (d, 1H), 5,12 (d, 2H), 4,04 (s ancho 1H), 3,96 (d, 2H), 2,30 (m, 1H), 0,98 (d, 6H) ppm	-
153	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}propanamida	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD_3CN): δ = 8,54 (s, 1H, ancho), 8,10 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,46 (dd, 2H), 7,09 (t, 2H), 6,87 (dd, 1H), 4,31 (t, 2H), 3,78 (t, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,38 (q, 2H), 1,11 (t, 2H) ppm	-
154	2-fluoro-5-[1-(2-metilpropil)-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]benzonitrilo	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,47-8,46 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,81-7,79 (m, 1H), 7,73-7,71 (m, 1H), 7,33-7,30 (m, 1H), 7,19-7,18 (m, 2H), 3,99 (d, 2H), 2,23 (m, 1H), 0,94 (d, 6H) ppm	-
155	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}propanamida	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,40 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,42-7,40 (m, 2H), 7,20-7,18 (m, 2H), 6,82 (dd, 1H), 3,98 (d, 2H), 2,38 (q, 2H), 2,20 (m, 1H), 1,05 (t, 3H), 0,92 (d, 6H) ppm	-
156	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}ciclobutanocarboxamida	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,35 (s, 1H, ancho), 8,12 (s, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,48-7,45 (m, 2H), 7,12-7,08 (m, 2H), 6,86 (dd, 1H), 4,55 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 2,03-2,15 (m, 6H), 1,53 (d, 6H) ppm	-
157	N-{4-[1-(butan-2-il)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-2-il}-2-metilpropanamida	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,39 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,15 (m, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,44-7,42 (m, 2H), 7,20-7,18 (m, 2H), 6,82-6,81 (dd, 1H), 4,35 (m, 1H), 2,74 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,48 (d, 2H), 1,06 (d, 6H), 0,80 (t, 3H) ppm	-

Nº	Nombre	RMN	Relación de isómeros[1]
158	2-ciclopropil-N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}acetamida	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,32 (s, 1H), 8,16-8,14 (m, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,44-7,42 (m, 2H), 7,20-7,18 (m, 2H), 6,83-6,82 (dd, 1H), 3,99 (d, 2H), 2,24 (d, 2H), 2,20 (m, 1H), 1,05 (m, 1H), 0,91 (d, 6H), 0,45 (m, 2H), 0,16 (m, 2H) ppm	-
159	N-{4-[1-(butan-2-il)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-ciclopropilacetamida	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,31 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,44-7,42 (dd, 2H), 7,20-7,18 (m, 2H), 6,84-6,83 (dd, 1H), 4,33 (m, 1H), 2,23 (d, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,48 (d, 3H), 1,05 (m, 1H), 0,80 (t, 3H), 0,45 (m, 2H), 0,17 (m, 2H) ppm	-
160	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-3-metilbutanamida	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,50 (s, 1H, ancho), 8,10 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,47-7,45 (m, 2H), 7,09-7,08 (m, 2H), 6,88 (dd, 1H), 4,55 (m, 1H), 2,21 (d, 2H), 2,10 (m, 1H), 1,53 (d, 6H), 0,95 (d, 6H) ppm	-
161	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}acetamida	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,59 (s, 1H, ancho), 8,11 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,47-7,45 (m, 2H), 7,11-7,08 (m, 2H), 6,88 (dd, 1H), 4,55 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,52 (d, 6H) ppm	-
162	N-{4-[1-(butan-2-il)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-metoxiacetamida	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 9,93 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,44-7,40 (m, 2H), 7,22-7,19 (m, 2H), 6,94 (d, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,03 (s, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,49 (d, 3H), 1,04 (t, 3H), 0,80 (t, 3H) ppm	-
163	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-metoxiacetamida	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,70 (s, 1H, ancho), 8,15 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,47-7,45 (m, 2H), 7,12-7,10 (m, 2H), 6,95 (dd, 1H), 4,32 (t, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,78 (t, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,32 (s, 3H) ppm	-

242

Nº	Nombre	RMN	Relación de isómeros[1]
164	N-{4-[1-(butan-2-il)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}propanamida	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,39 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,44-7,42 (m, 2H), 7,22-7,19 (m, 2H), 6,84-6,83 (dd, 1H), 4,34 (m, 1H), 2,38 (q, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,49 (d, 3H), 1,04 (t, 3H), 0,80 (t, 3H) ppm	-
165	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}ciclopropanocarboxamida	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,76 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,44-7,42 (m, 2H), 7,22-7,19 (m, 2H), 6,83-6,81 (dd, 1H), 3,99 (d, 2H), 2,20 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 0,91 (m, 6H), 0,78 (m, 4H) ppm	-
166	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-metoxiacetamida	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 9,94 (s, 1H), 8,21-8,19 (m, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,45-7,43 (m, 2H), 7,22 (m, 2H), 6,83-6,81 (dd, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,99 (d, 2H), 2,20 (m, 1H), 0,91 (m, 6H) ppm	-
167	N-{4-[1-(butan-2-il)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}ciclopropanocarboxamida	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,76 (s, 1H), 8,17 (m, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,44-7,42 (dd, 2H), 7,24-7,20 (m, 2H), 6,83-6,82 (dd, 1H), 4,35 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,40 (d, 3H), 0,80 (m, 7H) ppm	-
169	4-[1-(2,2-difluoroetil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridina	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,46 (dd, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,46-7,44 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 7,14-7,10 (m, 2H), 6,27 (tt, 2J(H,F)= 55Hz, 1H), 4,59 (dt, 3J(H,F)= 15Hz, 2H) ppm	-
170	[3-(4-fluorofenil)-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]acetato de etilo	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,45 (d, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,21 (d, 2H), 7,14-7,08 (m, 2H), 4,99 (s, 2H), 4,21 (q, 2H), 1,28 (t, 3H) ppm	-
171	4-[3-(4-fluorofenil)-5-metil-1-(prop-2-in-1-il)-1H-pirazol-4-il]piridina	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 8,56 (d, 2H), 8,46 (d, 2H, isómero), 7,58 (t, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,17 (m, 2H), 5,77 (d, 2H), 5,50 (d, 2H, isómero), 2,34 (s, 3H), 2,30 (s, 1H) ppm	62/19

2403

Nº	Nombre	RMN	Relación de isómeros[1]
172	4-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]-N-(propan-2-il)pirimidin-2-amina	RMN de ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 13,28 (s ancho, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,59(s ancho, 2H), 7,28 (s ancho, 2H), 6,77 (d, 1H), 6,52 (s ancho, 1H), 3,81 (s ancho, 1H), 1,09 (s ancho, 6H) ppm.	-
173	4-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]-N-(prop-2-in-1-il)pirimidin-2-amina	RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8,15 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,09 (t, 2H), 6,49 (d, 1H), 4,05 (s ancho, 2H), 2,15 (s, 1H) ppm	-
174	4-[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-N-(propan-2-il)pirimidin-2-amina	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 8,11 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,33 (t, 2H), 6,65 (d, 1H), 6,40 (s ancho, 1H), 3,70 (d, 2H), 2,02 (m, 1H), 0,98 (s ancho, 6H), 0,72 (d, 6H) ppm	-
175	3-(4-fluorofenil)-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-5-carbonitrilo	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 8,62 (d, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,631 (m, 4H) ppm	-
176	4-{1-[1-(2-cloro-1,3-tiazol-5-il)etil]-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il}piridina	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,45 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,48-7,43 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 7,14-7,08 (m, 2H), 5,88 (q, 1H), 2,15 (m, 3H) ppm	-
178	1-[3-(4-fluorofenil)-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-metilbutan-2-ona	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,45 (m, 2H), 8,10 (s, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 1,75 (d, 6H) ppm	-
179	4-[1-(2-etoxietil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridina	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,45 (d, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,14-7,08 (m, 2H), 4,30 (t, 2H), 3,82 (t, 2H), 3,49 (q, 2H), 1,12 (t, 3H) ppm	-
180	[3-(4-fluorofenil)-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]acetonitrilo	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,46 (dd, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,47-7,44 (m, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,14-7,11 (m, 2H), 5,23 (s, 2H) ppm	-
181	propan-2-il-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}carbamato	RMN de 1H (400 MHz, d7-DMF): δ = 8,16 (d, 1H), 8,02 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,57-7,53 (m, 2H), 7,25-7,21 (m, 2H), 6,92 (dd, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,67 (m, 1H), 3,20 (m, 6H), 1,57 (d, 6H) ppm	-

Nº	Nombre	RMN	Relación de isómeros[1]
182	N-bencil-4-[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 8,30 (s ancho, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,56 (m, 3H), 7,25 (t, 7H), 6,49 (s ancho, 1H), 4,37 (s ancho, 2H), 4,01 (d, 2H), 2,18 (m, 1H), 0,89 (d, 6H) ppm	-
184	4-[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina	RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8,01 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,02 (t, 2H), 6,36 (d, 1H), 4,94 (s ancho, 2H), 3,89 (d, 2H), 2,23 (m, 1H), 0,91 (d, 6H) ppm	-
185	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}-2-metil-N-(propan-2-il)propanamida	RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8,37 (d, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,87 (d, 1H), 4,85 (m, 1H), 3,92 (d, 2H), 2,48 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 1,18 (d, 6H), 1,03 (d, 6H), 0,92 (d, 6H) ppm	-
186	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}-2,2,4-trimetil-3-oxo-N-(propan-2-il)pentanamida	RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8,09 (s ancho, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,05 (t, 2H), 6,8 (d, 1H), 4,85 (m, 1H), 3,92 (d, 2H), 3,05 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 1,23 (d, 6H), 1,1 (d, 6H), 1,04 (s, 6H), 0,93 (d, 6H) ppm	-
187	1-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}pirrolidin-2-ona	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 8,26 (d, 2H), 8,16 (s, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,20 (t, 2H), 6,93 (m, 1H), 3,98 (m, 4H), 2,54 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 2,02 (m, 2H), 0,91 (d, 6H) ppm	-
188	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}-2-metil-N-(2-metilpropanoil)propanamida	RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8,44 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,06 (m, 2H), 6,95 (d, 1H), 3,90 (d, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,23 (m, 1H), 1,14 (d, 12H), 0,91 (d, 6H) ppm	-
189	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}-2-metilpropanamida	RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8,25 (d, 2H), 8,05 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,98 (d, 1H), 3,90 (d, 2H), 2,9 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 1,2 (d, 6H), 0,91 (d, 6H) ppm	-

245

Nº	Nombre	RMN	Relación de isómeros[1]
191	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-fenilacetamida	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,61 (s, 1H, ancho), 8,10 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,45-7,43 (m, 2H), 7,35-7,28 (m, 5H), 7,09-7,06 (m, 2H), 6,88 (d, 1H), 3,96 (d, 2H), 3,69 (s, 2H), 2,20 (m, 1H), 0,93 (d, 6H) ppm	-
192	(2S)-N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-hidroxipropanamida	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,98 (s, 1H, ancho), 8,15-8,10 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,48-7,45 (m, 2H), 7,11-7,08 (m, 2H), 6,92 (dd, 1H), 4,56 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 4,05 (s, 1H), 1,53 (d, 6H) ppm	-
193	4-{3-(4-fluorofenil)-4-[2-(propanoilamino)piridin-4-il]-1H-pirazol-1-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,50 (s, 1H, ancho), 8,10 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,47-7,45 (m, 2H), 7,11-7,08 (m, 2H), 6,92 (dd, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,18 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,37 (q, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,10 (t, 3H) ppm	-
195	N-{4-[3-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-metil-5-(metilsulfanil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}propanamida	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,53 (s, 1H, ancho), 8,15-8,13 (m, 3H), 7,42-7,40 (m, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,85 (dd, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,38 (q, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,10 (t, 3H) ppm	-
196	N-{4-[5-(difluorometoxi)-3-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}propanamida	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 10,2 (s, 1H), 8,63 (s, 1H, ancho), 8,26 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,03 (dd, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,70 (m, 1H), 6,55 (t, 1H), 6,45 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,41 (q, 2H), 1,12 (t, 3H) ppm	-
197	N-{4-[3-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}propanamida	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,55 (s, 1H, ancho), 8,17 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,82 (dd, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,37 (q, 2H), 1,09 (t, 3H) ppm	-
198	N-{4-[1-etil-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}propanamida	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,50 (s, 1H, ancho), 8,10 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,47-7,45 (m, 2H), 7,11-7,08 (m, 2H), 6,86 (dd, 1H), 4,21 (q, 2H), 2,38 (q, 2H), 1,49 (t, 3H), 1,10 (t, 3H) ppm	-

Nº	Nombre	RMN	Relación de isómeros[1]
199	N-{4-[3-(4-ciano-2,5-difluorofenil)-5-(difluorometoxi)-1-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-metoxiacetamida	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,70 (s, 1H, ancho), 8,20 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,50-7,45 (m, 2H), 6,94 (dd, 1H), 6,65 (t, 2J(H,F), 1H), 3,96 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,44 (s, 3H) ppm	-
200	N-{4-[3-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-metil-5-(metilsulfanil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-metoxiacetamida	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,73 (s, 1H, ancho), 8,18-8,15 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,90 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,97 (s, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,30 (s, 3H) ppm	-
201	N-{4-[5-(difluorometoxi)-3-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-metoxiacetamida	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,80 (s, 1H, ancho), 8,30 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,03-7,00 (m, 2H), 6,70 (m, 1H), 6,58 (t, 2J(H,F), 1H), 6,48 (m, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,46 (s, 3H) ppm	-
202	N-{4-[3-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-metoxiacetamida	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,78 (s, 1H, ancho), 8,21 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 6,89 (dd, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,96 (s, 2H), 3,45 (s, 3H) ppm	-
203	N-{4-[1-etil-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-metoxiacetamida	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,70 (s, 1H, ancho), 8,14 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,47-7,45 (m, 2H), 7,12-7,10 (m, 2H), 6,94 (dd, 1H), 4,21 (q, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,45 (s, 3H), 1,50 (t, 3H) ppm	-
204	4-[3-(4-fluorofenil)-4-{2-[(metoxiacetil)amino]piridin-4-il}-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,70 (s, 1H, ancho), 8,12 (d, 1H), 8,07(s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,45-7,41 (m, 2H), 7,08 (m, 2H), 6,95 (d, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,1 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,45 (s, 9H) ppm	-

247

Nº	Nombre	RMN	Relación de isómeros[1]
205	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}benzamida	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,95 (s, 1H, ancho), 8,26 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,93 (m, 3H), 7,60 (m, 1H), 7,51-7,49 (m, 4H), 7,13-7,10 (m, 1H), 6,96-6,95 (dd, 1H), 4,57 (m, 1H), 1,54 (d, 6H) ppm	-
206	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}tiofen-2-carboxamida	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,93 (s, 1H, ancho), 8,18 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,50-7,48 (m, 2H), 7,18-7,16 (dd, 1H), 7,12-7,10 (m, 2H), 6,95 (dd, 1H), 4,56 (m, 1H), 1,54 (d, 6H) ppm	-
207	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}tiofen-3-carboxamida	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,80 (s, 1H, ancho), 8,21 (s, 1H), 8,18 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,50-7,48 (m, 3H), 7,12-7,09 (m, 2H), 6,94 (dd, 1H), 4,55 (m, 1H), 1,53 (d, 6H) ppm	-
208	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-(2-metoxietoxi)acetamida	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 9,18 (s, 1H, ancho), 8,16 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,48-7,46 (m, 2H), 7,11-7,08 (m, 2H), 6,94 (dd, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,71 (t, 2H), 3,56 (t, 2H), 3,38 (s, 3H), 1,53 (d, 6H) ppm	-
209	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-hidroxi-2-metilpropanamida	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 9,12 (s, 1H, ancho), 8,13 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,48-7,46 (m, 2H), 7,11-7,09 (m, 2H), 6,91 (dd, 1H), 4,55 (m, 1H), 3,90 (s, 1H, ancho), 1,53 (d, 6H), 1,40 (s, 6H) ppm	-
210	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2,3-dihidroxipropanamida	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 9,01 (s, 1H, ancho), 8,14 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,48-7,46 (m, 2H), 7,11-7,09 (m, 2H), 6,93 (dd, 1H), 4,56 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 4,10 (s, 1H, ancho), 3,74 (m, 2H), 3,10 (s, 1H, ancho), 1,53 (d, 6H) ppm	-

Nº	Nombre	RMN	Relación de isómeros[1]
211	1-etil-3-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}urea	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,82 (s, 1H, ancho), 8,05 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,49-7,45 (m, 2H), 7,13-7,10 (m, 2H), 6,81 (s, 1H), 6,78 (m, 1H), 4,56 (m, 1H), 3,25 (q, 2H), 1,52 (d, 6H), 1,15 (t, 3H) ppm	-
212	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-fenilacetamida	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,60 (s, 1H, ancho), 8,10 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,45 (dd, 2H), 7,38-7,30 (m, 5H), 7,10 (t, 2H), 6,88 (d, 1H), 4,29 (t, 2H), 3,77 (t, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,30 (s, 3H) ppm	-
213	N-{4-[1-(2-fluorobencil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}propanamida	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,41 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,43-7,37 (m, 4H), 7,30-7,18 (m, 4H), 6,83 (dd, 1H), 5,48 (s, 2H), 2,38 (q, 2H), 1,05 (t, 3H) ppm	-
214	N-{4-[1-(ciclopropilmetil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}propanamida	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,57 (s, 1H, ancho), 8,10 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,48-7,45 (m, 2H), 7,12-7,09 (m, 2H), 6,87 (dd, 1H), 4,03 (d, 2H), 2,38 (q, 2H), 1,36 (m, 1H), 1,11 (t, 3H), 0,62 (m, 2H), 0,44 (m, 2H) ppm	-
215	N-{4-[1-(2,2-difluoroetil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}propanamida	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,60 (s, 1H, ancho), 8,12-8,10 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,48-7,45 (m, 2H), 7,13-7,10 (m, 2H), 6,86 (dd, 1H), 6,28 (tt, 2J(F,H)=54 Hz, 1H), 4,59 (dt, 3J(F,H)=14Hz, 2H), 2,39 (q, 2H), 1,11 (t, 3H) ppm	-
216	N-{4-[1-(2,2-difluoroetil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-metoxiacetamida	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,76 (s, 1H, ancho), 8,17 (d, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,48-7,46 (m, 2H), 7,13-7,10 (m, 2H), 6,95 (dd, 1H), 6,28 (tt, 2J(F,H)=54 Hz, 1H), 4,59 (dt, 3J(F,H)=14Hz, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,45 (s, 3H) ppm	-

Nº	Nombre	RMN	Relación de isómeros[1]
217	N-{4-[1-(2,2-difluoroetil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}ciclopropanocarboxamida	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,91 (s, 1H, ancho), 8,13 (dd, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,47-7,44 (m, 2H), 7,11-7,08 (m, 2H), 6,85 (dd, 1H), 6,27 (tt, 2J(F,H)=59 Hz, 1H), 4,59 (dt, 3J(F,H)=14Hz, 2H), 1,77 (m, 1H), 0,90-0,80 (m, 4H) ppm	-
218	N-{4-[1-(2,2-difluoroetil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-metilpropanamida	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,58 (s, 1H, ancho), 8,12 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,47-7,45 (m, 2H), 7,12-7,09 (m, 2H), 6,86 (dd, 1H), 6,27 (tt, 2J(F,H)=55 Hz, 1H), 4,58 (dt, 3J(F,H)=14Hz, 2H), 2,62 (m, 1H), 1,14 (d, 6H) ppm	-
219	N-{4-[1-(2-cloroetil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}propanamida	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,58 (s, 1H, ancho), 8,11 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,49-7,45 (m, 2H), 7,15-7,08 (m, 2H), 6,86 (dd, 1H), 4,48 (t, 2H), 4,02 (t, 2H), 2,38 (q, 2H), 1,11 (t, 3H) ppm	-
220	N-{4-[1-(2-cloroetil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-metoxiacetamida	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,74 (s, 1H, ancho), 8,16 (dd, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,49-7,46 (m, 2H), 7,12-7,09 (m, 2H), 6,95 (dd, 1H), 4,49 (t, 2H), 4,02 (t, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,45 (s, 3H) ppm	-
221	N-{4-[1-(2-cloroetil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}ciclopropanocarboxamida	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,90 (s, 1H, ancho), 8,12 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,47-7,45 (m, 2H), 7,12-7,08 (m, 2H), 6,86 (dd, 1H), 4,48 (t, 2H), 4,01 (t, 2H), 1,77 (m, 1H), 0,88-0,81 (m, 4H) ppm	-
222	N-{4-[1-(2-cloroetil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-metilpropanamida	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,58 (s, 1H, ancho), 8,13-8,11 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,48-7,46 (m, 2H), 7,12-7,09 (m, 2H), 6,86 (dd, 1H), 4,49 (t, 2H), 4,02 (t, 2H), 2,62 (m, 1H), 1,14 (d, 6H) ppm	-

150

Nº	Nombre	RMN	Relación de isómeros[1]
223	N-{4-[1-(ciclopropilmetil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-metoxiacetamida	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,73 (s, 1H, ancho), 8,15 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,48-7,46 (m, 2H), 7,12-7,09 (m, 2H), 6,96 (dd, 1H), 4,03 (d, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,45 (s, 3H), 1,36 (m, 1H), 0,63 (m, 2H), 0,43 (m, 2H) ppm	-
224	N-{4-[1-(ciclopropilmetil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}ciclopropanocarboxamida	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,92 (s, 1H, ancho), 8,11 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,47-7,45 (m, 2H), 7,11-7,08 (m, 2H), 6,86 (dd, 1H), 4,02 (d, 2H), 1,78 (m, 1H), 1,34 (m, 1H), 0,85-0,80 (m, 4H), 0,62 (m, 2H), 0,43 (m, 2H) ppm	-
225	N-{4-[1-(ciclopropilmetil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-metilpropanamida	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,60 (s, 1H, ancho), 8,12 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,48-7,45 (m, 2H), 7,11-7,08 (m, 2H), 6,86 (dd, 1H), 4,03 (d, 2H), 2,63 (m, 1H), 1,38 (m, 1H), 1,14 (d, 6H), 0,62 (m, 2H), 0,43 (m, 2H) ppm	-
226	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-(propan-2-iloxi)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}propanamida	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,54 (s, 1H, ancho), 8,13 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,47-7,44 (m, 2H), 7,11-7,08 (m, 2H), 6,89 (dd, 1H), 4,74 (m, 1H), 2,38 (q, 2H), 1,33 (d, 6H), 1,10 (t, 3H) ppm	-
227	4-[3-(4-fluorofenil)-1-(propan-2-iloxi)-1H-pirazol-4-il]piridina	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,45 (dd, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,45-7,43 (m, 2H), 7,20-7,19 (dd, 2H), 7,13-7,10 (m, 2H), 4,77 (m, 1H), 1,33 (d, 6H) ppm	-
228	3-(4-fluorofenil)-4-[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]piridina	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 8,51 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,04-7,03 (dd, 2H), 6,94-6,91 (dd, 2H), 6,90-6,80 (m, 4H), 3,89 (d, 2H), 2,20 (m, 1H), 0,87 (d, 6H) ppm	-
229	3-(3-fluorofenil)-4-[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]piridina	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 8,54-8,53 (d, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 6,90-6,86 (m, 2H), 6,75 (m, 1H), 6,65 (m, 1H), 3,89 (d, 2H), 2,20 (m, 1H), 0,87 (d, 6H) ppm	-

251

Nº	Nombre	RMN	Relación de isómeros[1]
230	N-{4-[3-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}propanamida	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,41 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,20 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,56 (t, 1H), 6,92 (m, 1H), 4,02 (d, 2H), 2,39 (q, 2H), 2,20 (m, 1H), 1,05 (t, 3H), 0,92 (d, 6H) ppm	-
231	1-{4-[1-(2,2-difluoroetil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-3-etilurea	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,80 (s, 1H, ancho), 8,06 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,53-7,45 (m, 3H), 7,14-7,10 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,77 (m, 1H), 6,27 (tt, 2J(F,H)=55 Hz, 1H), 4,59 (dt, 3J(F,H)=14Hz, 2H), 3,27 (q, 2H), 1,14 (t, 3H) ppm	-
232	N-(4-{3-(4-fluorofenil)-1-[1-(2-fluorofenil)etil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-il)-2-metilpropanamida	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,40 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,45-7,35 (m, 4H), 7,25-7,18 (m, 4H), 6,82 (dd, 1H), 5,96 (q, 1H), 2,72 (m, 1H), 1,06 (d, 6H) ppm	-
233	3-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-1,1-dimetilurea	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,05 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,48-7,46 (m, 2H), 7,36 (s, 1H, ancho), 7,11-7,09 (m, 2H), 6,77 (dd, 1H), 4,55 (m, 1H), 2,95 (s, 6H), 1,53 (d, 6H) ppm	-
234	N-{4-[1-(2,2-difluoroetil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}propan-2-sulfonamida	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,01 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,50-7,45 (m, 3H), 7,13-7,05 (m, 2H), 6,35 (m, 1H), 6,27 (tt, 1H), 4,60 (m, 2H), 3,05 (m, 1H), 1,34 (d, 6H) ppm	-
235	N-{4-[1-(2,2-difluoroetil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}tiofen-3-carboxamida	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,91 (s, 1H, ancho), 8,23-8,17 (m, 3H), 7,97 (s, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,49-7,48 (m, 2H), 7,13-7,11 (m, 2H), 6,94 (dd, 1H), 6,28 (tt, 2J(F,H)=55 Hz, 1H), 4,60 (dt, 3J(F,H)=14Hz, 2H) ppm	-
236	N-{4-[1-(2,2-difluoroetil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}tiofen-2-carboxamida	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 9,04 (s, 1H, ancho), 8,24 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,53-7,51 (m, 2H), 7,21-7,20 (dd, 1H), 7,17-7,14 (m, 2H), 6,98 (dd, 1H), 6,31 (tt, 2J(F,H)=55 Hz, 1H), 4,63 (dt, 3J(F,H)=14Hz, 2H) ppm	-

Nº	Nombre	RMN	Relación de isómeros[1]
237	N-{4-[1-(2,2-difluoroetil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}benzamida	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 9,08 (s, 1H, ancho), 8,30 (m, 1H), 8,24 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,97 (d, 2H), 7,64 (m, 1H), 7,56-7,50 (m, 4H), 7,17-7,14 (m, 2H), 6,98 (dd, 1H), 6,32 (tt, 2J(F,H)=55 Hz, 1H), 4,64 (dt, 3J(F,H)=14Hz, 2H) ppm	-
238	N-{4-[1-(2,2-difluoroetil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-3-metilbutanamida	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,57 (s, 1H, ancho), 8,13-8,10 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,47-7,45 (m, 2H), 7,12-7,09 (m, 2H), 6,88 (dd, 1H), 6,27 (tt, 2J(F,H)=55 Hz, 1H), 4,58 (dt, 3J(F,H)=14Hz, 2H), 2,22 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 0,95 (d, 6H) ppm	-
239	N-{4-[1-(2,2-difluoroetil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-metilbutanamida	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,57 (s, 1H, ancho), 8,13-8,10 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,47-7,45 (m, 2H), 7,12-7,09 (m, 2H), 6,86 (dd, 1H), 6,27 (tt, 2J(F,H)=55 Hz, 1H), 4,59 (dt, 3J(F,H)=14Hz, 2H), 2,42 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,45 (m, 1H), 1,12 (d, 3H), 0,89 (t, 3H) ppm	-
240	N-{4-[1-(2,2-difluoroetil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}ciclobutanocarboxamida	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,44 (s, 1H, ancho), 8,16-8,14 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,51-7,49 (m, 2H), 7,16-7,13 (m, 2H), 6,89 (dd, 1H), 6,31 (tt, 2J(F,H)=55 Hz, 1H), 4,62 (dt, 3J(F,H)=14Hz, 2H), 2,30-2,20 (m, 6H), 1,85 (m, 1H) ppm	-
241	{4-[1-(2,2-difluoroetil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}carbamato de etilo	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,16 (s, 1H, ancho), 8,12 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,48-7,46 (m, 2H), 7,12-7,10 (m, 2H), 6,86 (dd, 1H), 6,27 (tt, 2J(F,H)=55 Hz, 1H), 4,59 (dt, 3J(F,H)=14Hz, 2H), 4,14 (q, 2H), 1,24 (t, 3H) ppm	-
242	N-{4-[1-(2,2-difluoroetil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}acetamida	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,63 (s, 1H, ancho), 8,13 (dd, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,48-7,46 (m, 2H), 7,13-7,09 (m, 2H), 6,88 (dd, 1H), 6,27 (tt, 2J(F,H)=55 Hz, 1H), 4,59 (dt, 3J(F,H)=14Hz, 2H), 2,10 (s, 3H) ppm	-

Nº	Nombre	RMN	Relación de isómeros[1]
243	N-{4-[1-(2,2-difluoroetil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-hidroxi-2-metilpropanamida	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 9,20 (s, 1H, ancho), 8,12 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,51-7,49 (m, 2H), 7,15-7,13 (m, 2H), 6,94 (dd, 1H), 6,30 (tt, 2J(F,H)=55 Hz, 1H), 4,62 (dt, 2H), 1,43 (s, 6H) ppm	-
244	N-(4-{3-(4-fluorofenil)-1-[1-(2-fluorofenil)etil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-il)-2-metoxiacetamida	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 9,95 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,20 (dd, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,43-7,36 (m, 4H), 7,25-7,15 (m, 4H), 6,96 (dd, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,40 (s, 3H), 1,90 (d, 3H) ppm	-
245	N-(4-{1-[(2,2-diclorociclopropil)metil]-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il}piridin-2-il)-2-metoxiacetamida	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 9,96 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 6,91 (dd, 1H), 4,45 (dd, 1H), 4,34 (dd, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,40 (m, 1H), 1,90 (dd, 1H), 1,70 (dd, 1H) ppm	-
246	N-{4-[3-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-metoxiacetamida	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 9,97 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,55 (t, 1H), 6,99 (d, 1H), 4,03 (m, 4H), 3,40 (s, 3H), 2,20 (m, 1H), 0,91 (d, 6H) ppm	-
247	N-{4-[1-(2-fluorobencil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-metoxiacetamida	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 9,96 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,45-7,38 (m, 4H), 7,30-7,18 (m, 4H), 6,92 (dd, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,4 (s, 3H) ppm	-
248	N-(4-{3-(4-fluorofenil)-1-[1-(2-fluorofenil)etil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-il)propanamida	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,40 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,42-7,35 (m, 4H), 7,25-7,18 (m, 4H), 6,86 (dd, 1H), 5,96 (q, 1H), 2,38 (q, 2H), 1,90 (d, 3H), 1,05 (t, 3H) ppm	-
249	N-(4-{1-[(2,2-diclorociclopropil)metil]-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il}piridin-2-il)propanamida	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,42 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 6,84 (dd, 1H), 4,45 (dd, 1H), 4,33 (dd, 1H), 2,40-2,35 (m, 3H), 1,90 (dd, 1H), 1,70 (dd, 1H), 1,04 (q, 3H) ppm	-

Nº	Nombre	RMN	Relación de isómeros[1]
250	2-ciclopropil-N-(4-{3-(4-fluorofenil)-1-[1-(2-fluorofenil)etil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-il)acetamida	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,33 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,09 (s), 7,42-7,35 (m, 4H), 7,25-7,15 (m, 4H), 6,84 (dd, 1H), 5,95 (q, 1H), 2,23 (d, 2H), 1,90 (d, 3H), 1,00 (m, 1H), 0,45 (m, 2H), 0,16 (m, 2H) ppm	-
251	2-ciclopropil-N-(4-{1-[(2,2-diclorociclopropil)metil]-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il}piridin-2-il)acetamida	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,35 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,18 (dd, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,22 (m, 2H), 6,83 (dd, 1H), 4,45 (dd, 1H), 4,33 (dd, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,23 (d, 2H), 1,90 (dd, 1H), 1,70 (dd, 1H), 1,00 (m, 1H), 0,45 (d, 2H), 0,17 (d, 2H) ppm	-
252	N-{4-[3-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-ciclopropilacetamida	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,34 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,56 (t, 1H), 6,92 (dd, 1H), 4,00 (d, 2H), 2,23 (d, 2H), 2,20 (m, 1H), 1,05 (m, 1H), 0,91 (d, 6H), 0,45 (d, 2H), 0,16 (d, 2H) ppm	-
253	2-ciclopropil-N-{4-[1-(2-fluorobencil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}acetamida	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,33 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,16 (dd, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,42-7,35 (m, 4H), 7,25-7,15 (m, 4H), 6,82-6,80 (dd, 1H), 5,47 (s, 2H), 2,24 (d, 2H), 1,00 (m, 1H), 0,44 (m, 2H), 0,18 (m, 2H) ppm	-
254	N-(4-{1-[(2,2-diclorociclopropil)metil]-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il}piridin-2-il)-2-metilpropanamida	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,41 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,45 (dd, 2H), 7,22 (m, 2H), 6,81 (dd, 1H), 4,45 (dd, 1H), 4,35 (dd, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 1,89 (dd, 1H), 1,70 (dd, 1H), 1,05 (d, 6H) ppm	-
255	N-{4-[3-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-metilpropanamida	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,41 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,55 (t, 1H), 6,90 (dd, 1H), 4,00 (d, 2H), 2,72 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,05 (d, 6H), 0,91 (d, 6H) ppm	-

Nº	Nombre	RMN	Relación de isómeros[1]
256	N-{4-[1-(2-fluorobencil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-metilpropanamida	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,40 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,16 (dd, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,45-7,35 (m, 3H), 7,25-7,15 (m, 5H), 6,80-6,79 (dd, 1H), 5,47 (s, 2H), 2,61 (m, 1H), 1,05 (d, 6H) ppm	-
258	N-{4-[5-(difluorometoxi)-3-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}ciclopropanocarboxamida	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,69 (s, 1H), 9,92 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,13 (t, 2J(H,F)=71 Hz, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,67-6,64 (m, 1H), 6,58-6,55 (dd, 1H), 3,79 (s, 3H), 1,95 (m, 1H), 0,76 (m, 4H) ppm	-
259	N-(4-{3-(4-fluorofenil)-1-[1-(2-fluorofenil)etil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,76 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,07 (s), 7,44-7,42 (m, 4H), 7,25-7,15 (m, 4H), 6,83 (dd, 1H), 5,95 (q, 1H), 2,00 (m, 2H), 1,80 (d, 3H), 0,80 (m, 4H) ppm	-
260	N-(4-{1-[(2,2-diclorociclopropil)metil]-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il}piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,78 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,44 (dd, 2H), 7,23 (m, 2H), 6,82 (dd, 1H), 4,45 (dd, 1H), 4,34 (dd, 1H), 2,40 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,70 (dd, 1H), 0,78 (m, 4H) ppm	-
261	N-{4-[3-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}ciclopropano-carboxamida	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,78 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,55 (t, 1H), 6,90 (dd, 1H), 4,00 (d, 2H), 2,20 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 0,90 (d, 6H), 0,78 (m, 4H) ppm	-
262	N-{4-[1-(2-fluorobencil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}ciclopropanocarboxamida	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,78 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,45-7,30 (m, 3H), 7,30-7,15 (m, 5H), 6,81 (m, 1H), 5,47 (s, 2H), 1,98 (m, 1H), 0,78 (m, 4H) ppm	-
263	(4-{3-(4-fluorofenil)-1-[1-(2-fluorofenil)etil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-il)carbamato de etilo	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,05 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,45-7,35 (m, 3H), 7,25-7,15 (m, 5H), 6,83 (dd, 1H), 5,94 (q, 1H), 1,90 (d, 3H), 1,22 (t, 3H) ppm	-

256

Nº	Nombre	RMN	Relación de isómeros[(1)]
264	(4-{1-[(2,2-diclorociclopropil)metil]-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il}piridin-2-il)carbamato de etilo	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,07 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,47-7,45 (dd, 2H), 7,22 (dd, 2H), 6,83 (dd, 1H), 4,47-4,44 (dd, 1H), 4,35-4,32 (dd, 1H), 4,09 (q, 2H), 2,40 (m, 1H), 1,90 (dd, 1H), 1,70 (dd, 1H), 1,22 (t, 3H) ppm	-
265	{4-[3-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}carbamato de etilo	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,08 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,16 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,78-7,70 (m, 2H), 7,56-7,53 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 6,90 (dd, 1H), 4,09 (q, 2H), 4,00 (d, 2H), 2,20 (m, 1H), 1,22 (m, 6H), 0,80 (d, 3H) ppm	-
266	{4-[1-(2-fluorobencil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}carbamato de etilo	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,06 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,14-8,13 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,44-7,42 (m, 4H), 7,35 (m, 1H), 7,25-7,15 (m, 4H), 5,47 (s, 2H), 4,10 (q, 2H), 1,22 (t, 3H) ppm	-
267	{4-[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}carbamato de etilo	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,05 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,44-7,42 (m, 2H), 7,22-7,19 (dd, 2H), 6,83-6,82 (dd, 1H), 4,10 (q, 2H), 3,99 (d, 2H), 2,18 (m, 1H), 1,22 (m, 6H), 0,80 (d, 3H) ppm	-
268	{4-[1-(butan-2-il)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}carbamato de etilo	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,04 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,45-7,42 (m, 2H), 7,22 (dd, 2H), 6,84-6,83 (dd, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,09 (q, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,22 (m, 6H), 0,80 (t, 3H) ppm	-
269	N-{4-[1-(ciclopentiloxi)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}ciclopropano-carboxamida	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,86 (s, 1H, ancho), 8,14 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,47-7,43 (m, 2H), 7,10-7,06 (m, 2H), 6,88 (dd, 1H), 5,09 (m, 1H), 1,85-1,78 (m, 5H), 1,70-1,63 (m, 2H), 0,85-0,75 (m, 4H) ppm	-

Nº	Nombre	RMN	Relación de isómeros[1]
270	N-{4-[1-(ciclopentiloxi)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-metilpropanamida	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,53 (s, 1H, ancho), 8,13-8,11 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,47-7,44 (m, 2H), 7,11-7,08 (m, 2H), 6,87 (dd, 1H), 5,11 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 1,85-1,78 (m, 4H), 1,70-1,63 (m, 2H), 1,13 (d, 6H) ppm	-
271	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-(propan-2-iloxi)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}ciclopropanocarboxamida	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,87 (s, 1H, ancho), 8,13-8,12 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,46-7,44 (m, 2H), 7,10-7,08 (m, 2H), 6,87 (dd, 1H), 4,75 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,32 (d, 6H), 0,87-0,81 (m, 4H) ppm	-
272	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-(propan-2-iloxi)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-metilpropanamida	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,53 (s, 1H, ancho), 8,13-8,11 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,47-7,44 (m, 2H), 7,10-7,08 (m, 2H), 6,87 (dd, 1H), 4,75 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 1,32 (d, 6H), 1,13 (d, 6H) ppm	-
273	N-(ciclopropilmetil)-4-[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 8,30 (s ancho, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,21 (t, 2H), 7,00 (m, 1H), 6,47 (s ancho, 1H), 3,99 (d, 2H), 2,94 (s ancho, 2H), 2,18 (m, 1H), 0,90 (d, 6H), 0,35 (m, 2H), 0,10 (m, 2H) ppm	-
274	2-{3-(4-fluorofenil)-4-[2-(propionilamino)piridin-4-il]-1H-pirazol-1-il}-3-metilbutanoato de metilo	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,41 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,18 (dd, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,44-7,41 (m, 2H), 7,22-7,20 (m, 2H), 6,85 (dd, 1H), 4,92 (d, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,60 (m, 1H), 2,37 (q, 2H), 1,03 (t, 3H), 1,00 (d, 3H), 0,86 (d, 3H) ppm	-
275	4-[1-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridina	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 8,47 (dd, 2H), 8,19 (s, 1H), 7,44-7,42 (m, 2H), 7,25-7,15 (m, 4H), 5,27 (t, 1H), 4,32 (d, 2H), 3,95-3,85 (m, 4H) ppm	-

Nº	Nombre	RMN	Relación de isómeros[1]
276	N-{4-[1-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-metilpropanamida	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,41 (s, 1H), 8,16 (dd, 1H), 8,12 (s, 2H), 7,44-7,42 (m, 2H), 7,22-7,19 (m, 2H), 6,78 (dd, 1H), 5,27 (t, 1H), 4,32 (d, 2H), 3,95-3,80 (m, 4H), 2,72 (m, 1H), 1,06 (d, 6H) ppm	-
277	2-{3-(4-fluorofenil)-4-[2-(isobutirilamino)piridin-4-il]-1H-pirazol-1-il}-3-metilbutanoato de metilo	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,42 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,18 (dd, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,44-7,41 (m, 2H), 7,22-7,20 (m, 2H), 6,83 (dd, 1H), 4,92 (d, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,73 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 1,06 (d, 6H), 1,00 (d, 3H), 0,86 (d, 3H) ppm	-
278	N-{4-[1-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}propanamida	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,41 (s, 1H), 8,16 (dd, 1H), 8,11-8,09 (m, 2H), 7,44-7,42 (m, 2H), 7,22-7,19 (m, 2H), 6,81 (dd, 1H), 5,27 (t, 1H), 4,32 (d, 2H), 3,95-3,80 (m, 4H), 2,37 (q, 2H), 1,04 (t, 3H) ppm	-
279	4-[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-N-(oxetan-3-il)pirimidin-2-amina	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 8,31 (s ancho, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,27 (t, 2H), 6,52 (s ancho, 1H), 4,54 (s ancho, 2H), 4,43 (s ancho, 2H), 3,99 (d, 2H), 3,75 (s ancho, 1H), 2,18 (m, 1H), 0,90 (d, 6H) ppm	-
280	7-[3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridina	RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 12,35 (s ancho, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,00 (t, 2H), 4,58 (m, 1H), 1,57 (d, 6H) ppm	-
281	N ciclopropil-4-[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 8,26 (s ancho, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,21 (t, 2H), 6,48 (d, 1H), 4,0 (d, 2H), 2,62 (m, 1H), 2,018 (m, 1H), 0,9 (d, 6H), 0,55 (m, 2H), 0,43 (m, 2H) ppm	-
282	6-[3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il]-9H-purina	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 11,00 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,74-7,73 (m, 2H), 7,12-7,09 (m, 2H), 4,65 (m, 1H), 1,57 (d, 6H) ppm	-

Nº	Nombre	RMN	Relación de isómeros[1]
283	4-[3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il]-2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridina	RMN de 1H (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 8,24 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,06-6,98 (m, 4H), 4,52 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,54 (d, 6H) ppm	-
284	N-terc-butil-4-[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 8,18 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,5 (m, 2H), 7,22 (t, 2H), 6,45 (s, 1H), 6,33 (d, 1H), 4,0 (d, 2H), 2,17 (m, 1H), 1,3 (s ancho, 9H), 0,9 (d, 6H) ppm	-
285	4-[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-N-(1-metoxipropan-2-il)pirimidin-2-amina	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 8,04 (s ancho, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,31 (m, 2H), 6,97 (t, 2H), 6,48 (d, 1H), 6,19 (s ancho, 1H), 3,76 (m, 3H), 3,10 (s, 3H), 2,96 (s ancho, 2H), 1,94 (m, 1H), 0,80 (s ancho, 3H), 0,66 (d, 6H) ppm	-
286	N-(butan-2-il)-4-[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 8,25 (s ancho, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,20 (t, 2H), 6,72 (d, 1H), 3,99 (d, 2H), 2,18 (m, 1H), 1,00 (s ancho, 2H), 0,9 (d, 6H), 0,78 (s ancho, 2H) ppm	-
287	4-[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-2-(metilsulfonil)pirimidina	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 8,87 (d, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,25 (t, 2H), 4,05 (d, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,22 (m, 1H), 0,92 (d, 6H) ppm	-
288	4-[3-(4-fluorofenil)-1-isobutil-1H-pirazol-4-il]-7-metiltieno[3,2-d]pirimidina	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 9,02 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,52-7,50 (m, 2H), 7,05-7,02 (m, 2H), 4,06 (d, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,27 (m, 1H), 0,96 (d, 6H) ppm	-
289	4-[1-(ciclopropilmetil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]-7-metiltieno[3,2-d]pirimidina	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 9,02 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,53-7,50 (m, 2H), 7,06-7,02 (m, 2H), 4,10 (d, 2H), 2,46 (d, 3H), 1,42-1,37 (m, 1H), 0,66-0,64 (m, 2H), 0,48-0,43 (m, 2H) ppm	-

Nº	Nombre	RMN	Relación de isómeros[1]
290	N-{4-[1-etil-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-metilpropanamida	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,61 (s, 1H, ancho), 8,11-8,09 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,47-7,45 (m, 2H), 7,11-7,09 (m, 2H), 6,86 (dd, 1H), 4,20 (q, 2H), 2,62 (m, 1H), 1,50 (t, 3H), 1,14 (d, 6H) ppm	-
291	2-ciclopropil-N-{4-[1-etil-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}acetamida	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,60 (s, 1H, ancho), 8,11 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,47-7,45 (m, 2H), 7,11-7,08 (m, 2H), 6,88 (dd, 1H), 4,21 (q, 2H), 2,26 (d, 2H), 1,50 (t, 3H), 1,05 (m, 1H), 0,54 (m, 2H), 0,21 (m, 2H) ppm	-
292	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-propil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}propanamida	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,61 (s, 1H, ancho), 8,10 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,47-7,45 (m, 2H), 7,11-7,08 (m, 2H), 6,87 (dd, 1H), 4,12 (t, 2H), 2,37 (q, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,11 (t, 3H), 0,93 (t, 3H) ppm	-
293	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-propil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-metoxiacetamida	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,72 (s, 1H, ancho), 8,14 (dd, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,47-7,45 (m, 2H), 7,11-7,09 (m, 2H), 6,93 (dd, 1H), 4,13 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 0,93 (t, 3H) ppm	-
294	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-propil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-metilpropanamida	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,60 (s, 1H, ancho), 8,12-8,10 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,47-7,45 (m, 2H), 7,11-7,08 (m, 2H), 6,86 (dd, 1H), 4,12 (t, 2H), 2,62 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 1,14 (d, 6H), 0,93 (t, 3H) ppm	-
295	2-ciclopropil-N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-propil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}acetamida	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,60 (s, 1H, ancho), 8,11 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,47-7,45 (m, 2H), 7,11-7,08 (m, 2H), 6,87 (dd, 1H), 4,13 (t, 2H), 2,26 (d, 2H), 1,05 (m, 1H), 0,93 (t, 3H), 0,54 (m, 2H), 0,21 (m, 2H) ppm	-

Nº	Nombre	RMN	Relación de isómeros[1]
296	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}propanamida	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,61 (s, 1H, ancho), 8,10 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,47-7,45 (m, 2H), 7,11-7,08 (m, 2H), 6,85 (dd, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,37 (q, 2H), 1,11 (t, 3H) ppm	-
297	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-metoxiacetamida	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,72 (s, 1H, ancho), 8,14 (dd, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,47-7,45 (m, 2H), 7,11-7,09 (m, 2H), 6,93 (dd, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,45 (s, 3H) ppm	-
298	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-metilpropanamida	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,60 (s, 1H, ancho), 8,10 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,47-7,45 (m, 2H), 7,11-7,09 (m, 2H), 6,95 (dd, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,62 (m, 1H), 1,14 (d, 6H) ppm	-
299	2-ciclopropil-N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}acetamida	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,60 (s, 1H, ancho), 8,11 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,47-7,45 (m, 2H), 7,11-7,08 (m, 2H), 6,86 (dd, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,33 (d, 2H), 1,05 (m, 1H), 0,54 (m, 2H), 0,21 (m, 2H) ppm	-
300	N-(4-{3-(4-fluorofenil)-1-[2-(metilsulfanil)etil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-il)propanamida	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,40 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,16 (dd, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,44-7,42 (m, 2H), 7,22-7,19 (m, 2H), 6,81-6,80 (dd, 1H), 4,37 (t, 2H), 2,98 (t, 2H), 2,36 (q, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,03 (t, 3H) ppm	-
301	N-{4-[1-(1-ciclopropiletil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}propanamida	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,39 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,16 (dd, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,45-7,43 (m, 2H), 7,21-7,18 (m, 2H), 6,84-6,83 (dd, 1H), 3,71 (m, 1H), 2,36 (q, 2H), 1,58 (d, 3H), 1,32 (m, 1H), 1,03 (t, 3H), 0,63 (m, 1H), 0,50 (m, 1H), 0,42-0,38 (m, 2H) ppm	-
302	N-{4-[1-(3-cianobencil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}propanamida	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,40 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,17 (dd, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,62-7,58 (m, 1H), 7,43-7,41 (m, 2H), 7,21-7,19 (m, 2H), 6,83-6,82 (dd, 1H), 5,48 (s, 2H), 2,36 (q, 2H), 1,03 (t, 3H) ppm	-

Nº	Nombre	RMN	Relación de isómeros[1]
303	N-{4-[1-(2-cianoetil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}propanamida	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,42 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,18 (dd, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,46-7,43 (m, 2H), 7,25-7,21 (m, 2H), 6,82-6,81 (dd, 1H), 4,48 (t, 2H), 3,13 (t, 2H), 2,38 (q, 2H), 1,04 (t, 3H) ppm	-
304	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}propanamida	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,58 (s, 1H), 8,32 (dd, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,33-7,30 (m, 2H), 7,18-7,15 (m, 2H), 7,00 (dd, 1H), 4,75 (m, 1H), 2,38 (q, 2H), 1,56 (d, 6H), 1,02 (t, 3H) ppm	-
305	4-[1-(1-ciclopropiletil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridina	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 8,46 (dd, 2H), 8,31 (s, 1H), 7,45-7,43 (m, 2H), 7,24-7,21 (m, 4H), 3,71 (m, 1H), 1,57 (d, 3H), 1,32 (m, 1H), 0,63 (m, 1H), 0,50 (m, 1H), 0,42-0,38 (m, 2H) ppm	-
306	N-(4-{3-(4-fluorofenil)-1-[2-(metilsulfanil)etil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-il)-2-metilpropanamida	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,41 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,16 (dd, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,44-7,42 (m, 2H), 7,22-7,19 (m, 2H), 6,78 (dd, 1H), 4,37 (t, 2H), 2,98 (t, 2H), 2,73 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,06 (d, 6H) ppm	-
307	N-{4-[1-(1-ciclopropiletil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-metilpropanamida	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,40 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,16 (dd, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,45-7,42 (m, 2H), 7,21-7,18 (m, 2H), 6,81 (dd, 1H), 3,71 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 1,58 (d, 3H), 1,32 (m, 1H), 1,05 (d, 6H), 0,63 (m, 1H), 0,50 (m, 1H), 0,42-0,38 (m, 2H) ppm	-
308	N-{4-[1-(3-cianobencil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-metilpropanamida	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,41 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,17 (dd, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,62-7,58 (m, 1H), 7,43-7,41 (m, 2H), 7,21-7,18 (m, 2H), 6,81-6,79 (dd, 1H), 5,48 (s, 2H), 2,73 (m, 1H), 1,06 (d, 6H) ppm	-
309	N-{4-[1-(2-cianoetil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-metilpropanamida	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,42 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,18 (dd, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,46-7,44 (m, 2H), 7,24-7,21 (m, 2H), 6,79 (dd, 1H), 4,48 (t, 2H), 3,17 (t, 2H), 2,73 (m, 1H), 1,07 (d, 6H) ppm	-

Nº	Nombre	RMN	Relación de isómeros[1]
310	4-[3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 9,90 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,55-7,53 (m, 2H), 7,28 (dd, 1H), 7,05-7,02 (m, 2H), 6,27 (dd, 1H), 4,62 (m, 1H), 1,57 (d, 6H) ppm	-
311	4-[3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,15 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,47-7,44 (m, 2H), 7,05-7,02 (m, 2H), 5,89 (s, 1H), 4,55 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 2,35 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,52 (d, 6H) ppm	-
312	N-{4-[1-(1-cianopropan-2-il)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}propanamida	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,54 (s, 1H, ancho), 8,12-8,10 (m, 2H), 7,50-7,47 (m, 2H), 7,13-7,10 (m, 2H), 7,13-7,7,10 (m, 1H), 6,87 (dd, 1H), 4,77-4,74 (m, 1H), 3,08-2,98 (m, 2H), 2,39 (q, 2H), 1,64 (d, 3H),1,10 (t, 3H) ppm	-
313	N-{4-[1-(1-cianopropan-2-il)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-metoxiacetamida	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,71 (s, 1H, ancho), 8,17-8,10 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,50-7,48 (m, 2H), 7,13-7,7,10 (m, 1H), 6,96 (dd, 1H), 4,78-4,75 (m, 1H), 3,08-2,99 (m, 2H), (m, 1H), 2,27 (d, 2H),1,64 (d, 3H), 1,14 (d, 2H) ppm	-
314	N-{4-[1-(1-cianopropan-2-il)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-metilpropanamida	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,56 (s, 1H, ancho), 8,15-8,11 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,50-7,47 (m, 2H), 7,13-7,10 (m, 1H), 6,86 (dd, 1H), 4,76 (m, 2H), 3,08-2,99 (m, 2H), 2,65-2,60 (m, 1H), 2,27 (d, 2H),1,64 (d, 3H), 1,19 (d, 1H), 0,56 (m, 6H) ppm	-
315	N-{4-[1-(1-cianopropan-2-il)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-ciclopropilacetamida	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,56 (s, 1H, ancho), 8,15-8,13 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,51-7,48 (m, 2H), 7,14-7,11 (m, 2H), 6,90 (dd, 1H), 5,29 (m, 1H), 4,78-4,75 (m, 1H), 3,09-3,00 (m, 2H), 2,27 (d, 2H),1,65 (d, 3H), 1,12-1,05 (m, 1H), 0,56 (m, 2H), 0,22 (m, 2H) ppm	-
316	N-{4-[5-(difluorometoxi)-3-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}propanamida	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,58(s, 1H, ancho), 8,09 (s, 1H), 7,42-7,40 (m, 2H), 7,08-7,05 (m, 2H), 6,89 (dd, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,50 (s, 1H), 2,39 (q, 2H), 1,11 (t, 2H) ppm	-

Nº	Nombre	RMN	Relación de isómeros[1]
317	4-[1-(ciclopropilmetil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)piridin-2-amina	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 7,92 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,49-7,44 (m, 2H), 7,10(m, 2H), 6,53 (dd, 1H), 6,42(m, 1H), 5,29 (m, 1H), 4,54 (d, 1H, ancho), 4,95-4,88 (m, 1H), 4,01 (d, 2H),1,36-1,29 (m, 4H), 0,63 (m, 2H), 0,42 (m, 2H) ppm	-
318	4-[3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il]-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)piridin-2-amina	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 7,92 (d, 1H), 7,48-7,46 (m, 1H), 7,13-7,10 (m, 2H), 6,52 (dd, 2H), 6,50 (dd, 1H), 6,41 (m, 1H), 5,28(d, 1H, ancho), 4,90 (m, 1H), 4,54 (m, 1H), 1,50 (d, 6H), 1,31 (d, 3H) ppm	-
319	4-[3-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)piridin-2-amina	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 7,92 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,47-7,44 (m, 2H), 7,12-7,10 (m, 2H), 6,50 (dd, 1H), 6,40 (m, 1H), 5,30 (d, 1H, ancho), 4,91 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 1,30 (d, 2H) ppm	-
320	N-{4-[1-ciclopropil-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}propanamida	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,52 (s, 1H, ancho), 8,11 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,46-7,44 (m, 2H), 7,11-7,08 (m, 2H), 6,86 (dd, 1H), 3,71 (m, 1H), 2,37 (q, 2H), 1,16-1,15 (m, 2H), 1,10 (t, 3H), 1,04-1,02 (m, 2H) ppm	-
321	N-{4-[1-ciclopropil-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-metoxiacetamida	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,70 (s, 1H, ancho), 8,15 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,47-7,44 (m, 2H), 7,12-7,08 (m, 2H), 6,94 (dd, 1H), 3,72(m, 1H), 3,45 (s, 3H), 1,17-1,14 (m, 2H), 1,05-1,02 (m, 2H) ppm	-
322	N-{4-[1-ciclopropil-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-metilpropanamida	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,51 (s, 1H, ancho), 8,11 (d, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,46-7,44 (m, 2H), 7,10-7,07 (m, 2H), 6,85 (dd, 1H), 3,71 (m, 1H), 2,61(m, 1H), 1,17-1,13 (m, 8H), 1,05-1,02 (m, 2H) ppm	-

Nº	Nombre	RMN	Relación de isómeros[1]
323	2-ciclopropil-N-{4-[1-ciclopropil-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}acetamida	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,53 (s, 1H, ancho), 8,12-8,10 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,47-7,44 (m, 2H), 7,11-7,07 (m, 2H), 6,88 (dd, 1H), 3,71 (m, 1H), 2,50(d, 2H), 1,17-1,14 (m, 2H), 1,11-1,60 (m, 3H) 0,55 (m, 2H), 0,22 (m, 2H) ppm	-
324	4-[3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il]-N-[2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorofenil)etil]piridin-2-amina	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 7,90(d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,53-7,50 (m, 2H), 7,46-7,44 (m, 2H), 7,17-7,09 (m, 4H), 6,56-6,53 (m, 2H), 6,09-6,04 (m, 1H), 4,53(q, 1H), 1,51 (d, 6H) ppm	-
325	4-[3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il]-N-(2,2,2-trifluoro-1-feniletil)piridin-2-amina	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 7,91(d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,50-7,38 (m, 7H), 7,12-7,09 (m, 2H), 6,54 (d, 2H), 6,09-6,01 (m, 2H), 4,53 (m, 1H), 1,51(d, 6H), ppm	-
326	N-{4-[1-(2-etoxietil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}propanamida	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,52 (s, 1H, ancho), 8,11 (m, 2H), 7,87 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,48-7,43 (m, 2H), 7,12-7,08 (m, 2H), 6,74 (dd, 1H), 4,30 (t, 2H), 3,83 (t, 2H), 3,83 (t, 2H), 3,47 (q, 2H), 2,37 (q, 2H), 1,14-1,04 (t, 6H) ppm	-
327	N-{4-[1-(2-etoxietil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-metoxiacetamida	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,70 (s, 1H, ancho), 8,15 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,48-7,46 (m, 2H), 7,12-7,09 (m, 2H), 6,94 (dd, 1H), 4,31 (t, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,83 (t, 2H), 3,49 (q, 2H), 3,45 (s, 3H), 1,12 (t, 3H) ppm	-
328	N-{4-[1-(2-etoxietil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-metilpropanamida	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,51 (s, 1H, ancho), 8,11 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,48-7,45 (m, 2H), 7,11-7,09 (m, 2H), 6,86 (dd, 1H), 4,30 (t, 2H), 3,83 (t, 2H), 3,49 (q, 2H), 1,14-1,10 (m, 10H) ppm	-
329	2-ciclopropil-N-{4-[1-(2-etoxietil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}acetamida	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,54 (s, 1H, ancho), 8,11 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,48-7,41 (m, 2H), 7,12-7,09 (m, 2H), 6,77 (dd, 1H), 4,30 (t, 2H), 4,07 (2H, isómero), 3,83 (t, 2H), 3,73 (2H, isómero), 3,49 (q, 2H), 3,32 (2H, isómero), 2,41 (d, 2H), 2,22 (2H, isómero), 1,13 (t, 3H), 1,07 (m, 1H), 0,54 (m, 2H), 0,21 (m, 2H) ppm	-

Nº	Nombre	RMN	Relación de isómeros[1]
330	6-({4-[1-etil-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}amino)-6-oxohexanoato de metilo	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,18-8,16 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,44-7,42 (m, 2H), 7,21-7,18 (m, 2H), 6,77 (dd, 1H), 4,21 (q, 2H), 3,58 (s, 1H), 2,39-2,31 (m, 4H), 1,56-1,52 (m, 4H), 1,45 (t, 3H) ppm	-
331	5-({4-[1-etil-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}amino)-5-oxopentanoato de metilo	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,18-8,16 (m, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,44-7,42 (m, 2H), 7,21-7,18 (m, 2H), 6,83 (dd, 1H), 4,21 (q, 2H), 3,59 (s, 1H), 2,41-2,39 (m, 2H), 2,33 (t, 2H), 1,82-1,77 (t, 3H) ppm	-
332	3-etil-5-({4-[1-etil-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}amino)-5-oxopentanoato de etilo	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,18-8,16 (m, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,44-7,41 (m, 2H), 7,20-7,17 (m, 2H), 6,84 (dd, 1H), 4,21 (q, 2H), 4,03 (q, 2H), 2,33-2,19(m, 4H), 1,45 (t, 3H), 1,34-1,29 (m, 2H), 1,16 (t, 3H), 0,84 (t, 3H) ppm	-
333	3-(difluorometil)-N-{4-[1-etil-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,67 (s, 1H, ancho), 8,23 (m, 2H), 8,14 (m, 1H), 7,46-7,43 (m, 2H), 7,23-7,20 (m, 2H), 6,89-6,88 (dd, 1H), 4,22 (q, 2H), 3,64(s, 3H), 1,46 (t, 3H) ppm	-
334	2-(difluorometil)-N-{4-[1-etil-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}tiofen-3-carboxamida	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,28 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,22 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,55-7,54 (m, 1H), 7,47-7,44 (m, 2H), 7,24-7,21 (m, 2H), 6,94(dd, 1H), 4,24 (q, 2H), 1,46 (t, 3H) ppm	-
335	N-{4-[1-etil-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,27 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,47-7,44 (m, 2H), 7,24-7,21 (m, 2H), 7,00 (dd, 1H), 4,22 (q, 2H), 2,78 (s, 3H), 1,46 (t, 3H) ppm	-
336	3-(4-clorofenil)-N-{4-[1-etil-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}propanamida	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,17 (m, 2H), 8,06 (s, 1H, ancho), 7,44-7,41 (m, 2H), 7,43-7,32 (m, 2H), 7,26 (m, 2H), 7,22-7,19 (m, 2H), 6,85 (dd, 1H), 4,21 (q, 2H), 2,87 (t, 2H), 2,64 (t, 2H), 1,45 (t, 3H) ppm	-

269

Nº	Nombre	RMN	Relación de isómeros[1]
337	(1R,2R)-N-{4-[1-etil-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-fenilciclopropanocarboxamida	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 8,18-8,15 (m, 2H), 8,10 (s, 1H), 7,44-7,41 (m, 2H), 7,32-7,28 (m, 2H), 7,23-7,15 (m, 5H), 6,82-6,81 (dd, 1H), 4,23-4,19 (q, 2H), 2,35 (m, 1H), 1,43 (t, 3H), 1,43 (m, 1H), 1,35 (m, 1H) ppm	-
338	2-ciclopentil-N-{4-[1-etil-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}acetamida	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 8,18 (s, 1H), 8,16-8,15 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,43-7,41 (m, 2H), 7,21-7,18 (m, 2H), 6,83-6,82 (dd, 1H), 4,22-4,18 (m, 2H), 2,32 (d, 2H), 2,18 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 1,43 (t, 3H), 1,15 (m, 1H) ppm	-
339	N-{4-[1-etil-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-3-metilbutanamida	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,18-8,16 (m, 2H), 8,08 (s, 1H, ancho), 7,44-7,41 (m, 2H), 7,21-7,18 (m, 2H), 6,84 (dd, 1H), 4,21 (m, 2H), 2,23 (d, 2H), 2,05-2,00 (m, 1H), 1,45 (t, 3H), 0,90 (d, 6H) ppm	-
340	N-{4-[1-etil-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-metilbutanamida	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,19-8,16 (m, 2H), 8,12 (s, 1H, ancho), 7,44-7,41 (m, 2H), 7,22-7,18 (m, 2H), 6,82 (dd, 1H), 4,21 (m, 1H), 1,45 (t, 3H), 1,38-1,34 (m, 1H), 1,21 (m, 1H), 1,04 (d, 3H), 0,83 (t, 3H) ppm	-
341	N-{4-[1-etil-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-metilciclopropanocarboxamida	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,67 (m, 1H), 8,17-8,14 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,43-7,40 (m, 2H), 7,21-7,17 (m, 2H), 6,82-6,79 (dd, 1H), 4,22-4,18 (m, 2H), 1,72 (m, 1H), 1,45 (m, 2H), 1,20 (m, 1H), 1,07 (d, 3H), 0,90 (m, 1H), 0,60 (m, 1H) ppm	-
342	N-{4-[1-etil-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}acetamida	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,17 (m, 2H), 8,03(s, 1H, ancho), 7,44-7,41 (m, 2H), 7,22-7,18 (m, 2H), 6,86 (dd, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,21 (q, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,45 (t, 3H) ppm	-
343	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-3-fenilpropanamida	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,16 (d, 1H), 8,13(s, 1H), 8,07 (s, 1H, ancho), 7,44-7,41 (m, 2H), 7,29-7,26 (m, 2H), 7,23-7,17 (m, 5H), 6,82 (dd, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,86 (t, 2H), 2,67 (t, 2H) ppm	-

Nº	Nombre	RMN	Relación de isómeros[1]
344	4-fluoro-N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}benzamida	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,27 (d, 1H), 8,19(s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,09-8,06 (m, 2H), 7,47-7,45 (m, 2H), 7,35-7,32 (m, 2H), 7,24-7,21 (m, 2H), 6,92 (dd, 1H), 3,94 (s, 3H) ppm	-
345	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-(2-metoxietoxi)acetamida	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,20 (d, 1H), 8,19(s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,05 (s, 1H, ancho), 7,44-7,41 (m, 2H), 7,22-7,20 (m, 2H), 6,90 (dd, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,66-3,64 (m, 2H), 3,51-3,50 (m, 2H), 3,29 (s, 3H) ppm	-
346	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}benzamida	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,24 (m, 1H), 8,18(s, 2H), 8,00 (m, 2H), 7,60-7,58 (m, 1H), 7,52-7,45 (m, 4H), 7,23-7,21 (m, 2H), 6,92 (dd, 1H), 3,94 (s, 3H) ppm	-
347	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-3-metilbutanamida	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,17 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,07 (s, 1H, ancho), 7,43-7,41 (m, 2H), 7,21-7,18 (m, 2H), 6,83 (dd, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,23 (d, 2H), 2,05-2,00 (m, 1H) ppm	-
348	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-metilbutanamida	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,16 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,44-7,41 (m, 2H), 7,21-7,18 (m, 2H), 6,80 (dd, 1H), 3,92 (s, 3H), 1,59-1,55 (m, 1H), 1,38-1,35 (m, 1H), 1,23 (s, 1H, ancho), 1,04(d, 3H), 0,84 (t, 3H) ppm	-
349	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}ciclobutanocarboxamida	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,27 (s, 1H), 8,15-8,11 (m, 3H), 7,43-7,41 (m, 2H), 7,22-7,19 (m, 2H), 6,80-6,78 (dd, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,15 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,23 (m, 2H) ppm	-
350	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}acetamida	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,12 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,03 (s, 1H,ancho), 7,43-7,41 (m, 2H), 7,21-7,18 (m, 2H), 6,84 (dd, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,05 (s, 3H) ppm	-

Nº	Nombre	RMN	Relación de isómeros[1]
351	N-{4-[1-etil-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}etanodiamina	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,42 (s, 1H, ancho), 8,28 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,12 (s, 1H, ancho), 7,99 (s, 1H, ancho), 7,47-7,43 (m, 2H), 7,23-7,20 (m, 2H), 7,05-7,04 (m, 1H), 4,22(q, 2H), 1,46 (t, 3H) ppm	-
352	(2S)-N-{4-[1-etil-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-hidroxipropanamida	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 9,56 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,07 (s, 1H, ancho), 7,45-7,42 (m, 2H), 7,22-7,19 (m, 2H), 6,90 (dd, 1H), 5,90 (d, 1H), 4,23-4,16(m, 3H), 1,45 (t, 3H), 1,28 (d, 3H) ppm	-
353	(2S)-N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-hidroxipropanamida	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 9,56 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,07 (s, 1H, ancho), 7,44-7,41 (m, 2H), 7,22-7,19 (m, 2H), 6,90 (dd, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,92 (s, 1H), 1,45 (t, 3H), 1,28 (d, 3H) ppm	-
354	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}-2-metoxiacetamida	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,15 (s ancho, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,24 (t, 1H), 6,99 (d, 1H), 4,61 (m, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 1,51 (d, 6H) ppm	-
355	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}-2-metilpropanamida	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,33 (s ancho, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,23 (t, 1H), 6,92 (d, 1H), 4,62 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 1,50 (d, 6H), 1,05 (d, 6H) ppm	-
356	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}ciclopropanocarboxamida	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,63 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,22 (t, 2H), 6,94 (d, 1H), 4,61 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 1,5 (d, 6H), 0,8 (m, 2H), 0,74 (m, 2H) ppm	-
357	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}acetamida	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,25 (d, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,05 (t, 2H), 6,69 (d, 1H), 3,92 (d, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,24 (m, 1H), 0,92 (d, 6H), ppm	-

Nº	Nombre	RMN	Relación de isómeros[1]
358	4-[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il]-N-(propan-2-il)pirimidin-2-amina	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 8,26 (s ancho, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,22 (t, 2H), 6,78 (d, 1H), 6,41 (s ancho, 1H), 4,34 (t, 2H), 4,01 (t, 2H, isómero), 3,76 (t, 2H), 3,65 (t, 2H, isómero), 3,28 (s, 3H), 3,12 (s, 3H, isómero), 1,06 (s ancho, 6H), 0,96 (s ancho, 6H, isómero) ppm	76/23
359	4-[1-(2-cloroetil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]-N-(propan-2-il)pirimidin-2-amina	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 8,36 (s ancho, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,23 (t, 2H), 6,80 (d, 1H), 6,40 (s ancho, 1H), 4,54 (t, 2H), 4,20 (t, 2H, isómero), 4,08 (t, 2H), 3,97 (t, 2H, isómero), 1,06 (s ancho, 6H), 0,95 (s ancho, 6H, isómero) ppm	70/30
360	4-[1-(butan-2-il)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]-N-(propan-2-il)pirimidin-2-amina	RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,99 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,01 (t, 2H), 6,26 (d, 1H), 4,87 (d ancho, 1H), 4,19 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 1,79(m, 2H), 1,49 (d, 3H), 1,15 (d, 6H), 0,83 (t, 3H) ppm	-
361	4-[3-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-(propan-2-il)pirimidin-2-amina	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 8,25 (s ancho, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,21 (t, 2H), 6,76 (d, 1H), 6,38 (s ancho, 1H), 3,23 (s, 3H), 1,06 (s ancho, 6H) ppm	-
362	3-{3-(4-fluorofenil)-4-[2-(propan-2-ilamino)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il}propanonitrilo	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 8,38 (s ancho, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,24 (t, 2H), 6,82 (d, 1H), 6,39 (s ancho, 1H), 4,48 (t, 2H), 3,75 (s ancho, 1H), 3,16 (t, 2H), 1,07 (s ancho, 6H) ppm	-
363	4-[3-(4-fluorofenil)-1-(prop-2-in-1-il)-1H-pirazol-4-il]-N-(propan-2-il)pirimidin-2-amina	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 8,34 (s ancho, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,23 (t, 2H), 6,83 (d, 1H), 6,38 (s ancho, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,59 (m, 1H), 1,07 (s ancho, 6H) ppm	-
364	4-[1-(2,2-difluoroetil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]-N-(propan-2-il)pirimidin-2-amina	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 8,34 (s ancho, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,24 (t, 2H), 6,84 (d, 1H), 6,46 (tt, 1H), 6,40 (s ancho, 1H), 4,73 (td, 2H), 3,85 (s ancho, 1H), 1,07 (s ancho, 6H) ppm	-

Nº	Nombre	RMN	Relación de isómeros[1]
365	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}propanamida	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 10,30 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,24 (t, 2H), 6,91 (d, 1H), 4,03 (d, 2H), 2,41 (q, 2H), 2,28 (m, 1H), 0,99 (t, 3H), 0,91 (d, 6H) ppm	-
366	4-[3-(4-fluorofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 8,23 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,23 (t, 2H), 6,47 (s, 1H)6,76 (d, 1H), 6,35 (d, 1H), 4,57 (m, 1H), 1,48 (d, 6H) ppm	-
367	4-[1-(2,2-difluoroetil)-3-(4-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridina	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 8,55 (d, 2H), 8,44 (d, 2H, isómero), 7,35 (m, 4H), 7,17 (m, 2H), 7,07 (dd, 2H, isómero), 6,47 (tt, 1H), 4,72 (td, 2H), 4,38 (td, 2H, isómero), 2,31 (s, 3H) ppm	66/23
368	4-[3-(4-fluorofenil)-5-metil-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]piridina	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 8,53 (d, 2H), 8,41 (d, 2H, isómero), 7,33 (m, 4H), 7,15 (m, 4H), 7,03 (d, 2H, isómero), 3,96 (d, 2H), 3,74 (d, 2H, isómero), 2,28 (m, 4H), 0,94 (d, 6H), 0,72 (d, 6H,isómero) ppm	64/28
369	N-bencil-4-[3-(4-fluorofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 8,47 (s ancho, 1H), 8,18 (s ancho, 1H), 7,57 (m, H), 7,22 (m, 8H), 6,72 (s ancho, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,32 (s ancho, 2H), 1,47 (d, 6H) ppm	-
370	4-[1-etil-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]-N-(propan-2-il)pirimidin-2-amina	RMN de 1H (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 8,29 (s ancho, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,21 (t, 2H), 6,76 (d, 1H), 6,41 (s ancho, 1H), 4,21 (q, 2H), 3,90 (q, 2H, isómero), 3,68 (s ancho, 1H), 1,44 (t, 3H), 1,24 (t, 3H, isómero), 1,06 (s ancho, 6H), 0,95 (s ancho, 6H, isómero) ppm	-
371	4-[3-(4-fluorofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-N-(propan-2-il)pirimidin-2-amina	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,06 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,08 (t, 2H), 6,33 (d, 1H), 4,95 (d, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 1,58 (d, 6H), 1,22 (d, 6H), ppm	-

Nº	Nombre	RMN	Relación de isómeros[1]
372	N-(1-ciclopropiletil)-4-[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina	RMN de 1H (400 MHz, d_3-CD3CN): δ = 8,08 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,11 (t, 2H), 6,36 (d, 1H), 5,25 (s ancho, 1H), 3,98 (d, 2H), 3,45 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 127 (d, 3H),1,02 (d, 6H), 0,92 (m, 1H), 0,5 (m, 2H), 0,37 (m, 1H), 0,26 (m, 1H) ppm	-

[1] La relación de isómeros se basa en una mezcla de diversos isómeros de pirazol obtenida en algunos casos (el isómero principal es el 3-aril-1H-pirazol sustituido en 1, el isómero minoritario es el 5-aril-1H-pirazol sustituido en 1 correspondiente). Si no se indica la relación de isómeros, solo está presente el isómero principal.

Tabla 3 - Datos de espectroscopía de masas / logP para los compuestos producidos del tipo **[I-a]** y **[I-b]**

Nº	Nombre	$LogP_A$ [1]	$[M+H]_A^+$ [2]	$LogP_B$ [3]	$[M+H]_B^+$ [2]	Relación de isómeros[4]	Procedimiento[5]
1	4-[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]piridina	1,63	296	-	-	-	C
2	4-[5-(2,6-difluorofenil)-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]piridina	1,86	314	-	-	-	C
3	4-[1-(butan-2-il)-3-(2,6-difluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridina	1,82	314	-	-	-	C
5	4-[3-(3-clorofenil)-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]pirimidina	3,27	313	-	-	-	C
6	4-[5-(2,6-difluorofenil)-1-(2,2-dimetilpropil)-1H-pirazol-4-il]piridina	1,79	328	-	-	-	C
7	4-[3-(2,6-difluorofenil)-1-(3-metilbut-2-en-1-il)-1H-pirazol-4-il]piridina	1,69	326	-	-	-	C
8	4-[1-ciclobutil-3-(2,6-difluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridina	1,56	312	-	-	-	C
9	4-[3-(4-fluorofenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridina	1,29	324	-	-	-	B
10	4-[5-(2,6-difluorofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridina	1,54	300	-	-	-	C
11	4-[3-(2,6-difluorofenil)-1-(2,2-dimetilpropil)-1H-pirazol-4-il]piridina	1,84	328	-	-	-	C
12	4-[3-(2,6-difluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il]piridina	1,39	340	-	-	-	C

Nº	Nombre	$LogP_A$ [1]	$[M+H]_A^+$ [2]	$LogP_B$ [3]	$[M+H]_B^+$ [2]	Relación de isómeros [4]	Procedimiento [5]
13	4-[3-(2,6-difluorofenil)-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]piridina	1,62	314	-	-	-	C
14	4-[3-(2,6-difluorofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridina	1,4	300	-	-	-	C
15	4-[1-ciclobutil-5-(2,6-difluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridina	1,49	312	-	-	-	C
16	4-[1-ciclopentil-3-(2,6-difluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridina	1,79	326	-	-	-	C
17	4-[1-ciclopentil-5-(2,6-difluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridina	1,74	326	-	-	-	C
19	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}propanamida	2,32	395	-	-	-	A
20	4-[3-(4-fluorofenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	2,08	363	-	-	-	B
21	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-metilpropanamida	2,76	409	-	-	-	B
22	4-[5-(2,6-difluorofenil)-1-(3-metilbut-2-en-1-il)-1H-pirazol-4-il]piridina	1,72	326	-	-	-	C
23	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-metoxiacetamida	2,64	411	-	-	-	B
24	4-[5-(4-fluorofenil)-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]piridina	1,59	296	-	-	-	C

Nº	Nombre	$LogP_A$ [1]	$[M+H]_A^+$ [2]	$LogP_B$ [3]	$[M+H]_B^+$ [2]	Relación de isómeros[4]	Procedimiento[5]
25	4-[5-(4-fluorofenil)-1-(3-metilbut-2-en-1-il)-1H-pirazol-4-il]piridina	2,68	308	-	-	-	C
26	4-[3-(2,6-difluorofenil)-1-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridina	1,16	342	-	-	-	C
27	4-[5-(2,6-difluorofenil)-1-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridina	1,21	342	-	-	-	C
28	4-[3-(3-clorofenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridina	1,55	340	-	-	-	B
29	4-[3-(4-fluorofenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]-2-metilpirimidina	2,53	339	-	-	-	B
30	4-[3-(4-fluorofenil)-1-(3-metilbut-2-en-1-il)-1H-pirazol-4-il]piridina	2,11	308	-	-	-	C
31	4-[3-(4-fluorofenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]-2-metilpiridina	1,38	338	-	-	-	B
32	4-[3-(3-clorofenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	2,46	379	-	-	-	B
33	4-[5-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridina	1,64	386	-	-	-	B
34	4-[3-(3-clorofenil)-1-(3-metilbut-2-en-1-il)-1H-pirazol-4-il]pirimidina	3,5	325	-	-	-	C
36	4-(6-{1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-4-il}pirimidin-4-il)morfolina	2,1	460	-	-	-	B

Nº	Nombre	$LogP_A$ [1]	$[M+H]_A^+$ [2]	$LogP_B$ [3]	$[M+H]_B^+$ [2]	Relación de isómeros[4]	Procedimiento[5]
37	4-[5-(4-fluoro-2-metilfenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridina	1,40	338	-	-	-	B
38	4-[1-(butan-2-il)-5-(2,6-difluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridina	1,9	314	-	-	-	C
39	4-[3-(4-fluorofenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-amina	1,38	339	-	-	-	B
40	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-metoxiacetamida	2,59	369	-	-	-	A
41	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2,2-dimetilpropanamida	3,19	423	-	-	-	B
42	4-{1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-4-il}piridina	1,84	374	-	-	-	B
43	4-[3-(4-metoxifenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridina	1,24	336	-	-	-	B
44	4-[3-(4-fluorofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]quinolina	2,24	332	-	-	-	B
45	4-[5-(4-metoxinaftalen-1-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridina	1,69	386	-	-	-	B
46	4-[3-(4-fluorofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-amina	1,18	297	-	-	-	A
47	4-[3-(4-fluorofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-1-(prop-2-in-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	3,63	359	-	-	80:20	B

Nº	Nombre	$LogP_A$ [1]	$[M+H]_A^+$ [2]	$LogP_B$ [3]	$[M+H]_B^+$ [2]	Relación de isómeros[4]	Procedimiento[5]
48	2,2-dimetil-N-(4-{1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-il)propanamida	4,1	473	-	-	-	B
49	4-[3-(4-fluorofenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]-1-(prop-2-in-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	3,47	401	-	-	-	B
50	4-{1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-4-il}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	2,93	413	-	-	-	B
51	4-[5-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridina	1,57	359	-	-	-	B
52	4-{6-[3-(4-fluorofenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-4-il}morfolina	1,49	410	-	-	-	B
53	4-[3-(4-fluorofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-N-metilpiridin-2-carboxamida	2,74	339	-	-	-	A
54	4-[3-(4-fluorofenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]quinolina	2,46	374	-	-	-	B
55	4-[5-(4-fluoro-3-metilfenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridina	1,47	338	-	-	-	B
56	4-[5-(2,4-difluorofenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridina	1,35	342	-	-	-	B
57	4-[5-(4-terc-butilfenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridina	2,02	362	-	-	-	B
58	4-[1-terc-butil-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridina	2,62	296	-	-	-	C

Nº	Nombre	$LogP_A$ [1]	$[M+H]_A^+$ [2]	$LogP_B$ [3]	$[M+H]_B^+$ [2]	Relación de isómeros[4]	Procedimiento[5]
59	4-[5-(4-fenoxifenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridina	1,88	398	-	-	-	B
60	3-[4-(piridin-4-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]benzonitrilo	1,23	331	-	-	-	B
61	2-fluoro-5-[4-(piridin-4-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]benzonitrilo	1,45	349	-	-	-	B
62	4-[3-(4-metoxifenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]-6-(1H-pirazol-1-il)pirimidina	3,32	403	-	-	-	B
63	N-etil-6-[3-(4-fluorofenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-4-amina	1,42	368	-	-	-	B
64	4-[5-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridina	1,26	354	-	-	-	B
65	4-[3-(4-metoxifenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina	1,54	376	-	-	-	B
66	4-[3-(4-fluorofenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina	1,69	364	-	-	-	B
67	4-[5-(3-fenoxifenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridina	1,88	398	-	-	-	B
68	4-{5-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il}piridina	0,96	384	-	-	-	B
69	4-[3-(4-metoxifenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-amina	1,31	351	-	-	-	B

228

Nº	Nombre	$LogP_A$ [1]	$[M+H]_A^+$ [2]	$LogP_B$ [3]	$[M+H]_B^+$ [2]	Relación de isómeros[4]	Procedimiento[5]
70	4-[5-(4-clorofenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridina	1,52	340	-	-	-	B
71	4-{1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il}piridina	1,78	390	-	-	-	B
72	N-{4-[5-(4-fluorofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2,2-dimetilpropanamida	2,99	381	-	-	-	B
73	4-[3-(4-metoxifenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]-2-metilpiridina	1,33	350	-	-	-	B
74	4-[3-(4-fluorofenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]-2-(metilsulfanil)pirimidina	3,58	371	-	-	-	B
75	4-[3-(4-fluorofenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]-6-(1H-pirazol-1-il)pirimidina	3,58	391	-	-	-	B
76	4-[5-(2,3-diclorofenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridina	1,66	374	1,60	374	40:60	B
77	4-[3-(4-metoxifenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]-2-metilpirimidina	2,27	351	-	-	-	B
78	N-etil-6-[3-(4-metoxifenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-4-amina	1,28	380	-	-	-	B
79	2-[3-(4-fluorofenil)-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-5-(trifluorometil)piridina	2,64	385	-	-	-	B

Nº	Nombre	$LogP_A$ [1]	$[M+H]_A^+$ [2]	$LogP_B$ [3]	$[M+H]_B^+$ [2]	Relación de isómeros [4]	Procedimiento [5]
80	4-[3-(4-metoxifenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	1,87	375	-	-	-	B
81	1-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il}etanona	3,85	405	-	-	-	B
82	2,2-dimetil-N-(4-{1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-il)propanamida	3,84	473	-	-	-	B
83	4-[3-(3-clorofenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]-N-metilpiridin-2-carboxamida	3,15	397	-	-	-	B
84	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-metilpropanamida	2,50	367	-	-	-	A
85	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}propanamida	2,15	353	-	-	-	A
86	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}ciclopropanocarboxamida	2,07	365	-	-	-	B
87	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-metilpropanamida	2,89	381	-	-	-	B
88	4-[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il]piridina	1,11	298	1,05	298	70:30	A

Nº	Nombre	$LogP_A$ [1]	$[M+H]_A^+$ [2]	$LogP_B$ [3]	$[M+H]_B^+$ [2]	Relación de isómeros[4]	Procedimiento[5]
89	4-[3-(4-fluorofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridina	1,16	282	-	-	-	B
90	4-[3-(4-fluorofenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]-N-metilpiridin-2-carboxamida	2,72	381	-	-	-	B
91	4-[1-(butan-2-il)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridina	1,5	296	-	-	-	A
92	4-[1-ciclopentil-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridina	1,65	308	1,65	308	85:15	A
92	4-[1-ciclopentil-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridina	1,65	308	1,65	308	80:20	A
93	4-[3-(4-fluorofenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxamida	2,46	367	-	-	-	B
94	4-[3-(4-fluorofenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]-N-fenilpiridin-2-carboxamida	4,34	443	-	-	-	B
95	4-[3-(3-clorofenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-carboxamida	2,93	383	-	-	-	B
96	4-[3-(3-clorofenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]-N-fenilpiridin-2-carboxamida	4,89	459	-	-	-	B
97	4-[5-(4-fluorofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-amina	1,25	297	-	-	-	B
98	4-{5-[2-(benciloxi)fenil]-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il}piridina	1,64	412	-	-	-	B

Nº	Nombre	$LogP_A$ [1]	$[M+H]_A^+$ [2]	$LogP_B$ [3]	$[M+H]_B^+$ [2]	Relación de isómeros[4]	Procedimiento[5]
99	8-[4-(piridin-4-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]quinolina	1,09	357	-	-	-	B
100	3-{[3-(4-fluorofenil)-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]metil}piridina	0,78	331	-	-	-	B
101	4-{1-[1-(3-clorofenil)etil]-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il}piridina	2,17	378	2,1	378	80:20	A
102	4-{1-[1-(2-clorofenil)etil]-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il}piridina	2,16	378	2,13	378	91:9	A
103	4-[3-(4-fluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il]piridina	1,41	322	1,33	322	91:9	A
104	4-[1-(2,3-difluorobencil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridina	1,80	366	1,7	366	75:25	A
105	[3-(4-fluorofenil)-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]acetato de terc-butilo	1,67	354	1,59	354	78:22	A
106	2-[3-(4-fluorofenil)-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-metilbutanoato de metilo	1,67	354	1,6	354	93:7	A
107	-2-[3-(4-fluorofenil)-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanoato de metilo	1,20	326	-	-	-	A
108	4-[1-(2-cloro-6-fluorobencil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridina	1,90	382	1,82	382	87:13	A
109	4-{1-[4-(difluorometoxi)bencil]-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il}piridina	1,88	396	1,79	396	74:26	A
110	4-{1-[(2-cloro-1,3-tiazol-5-il)metil]-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il}piridina	1,54	371	-	-	-	A
111	4-{3-(4-fluorofenil)-1-[5-(trifluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1H-pirazol-4-il}piridina	2,90	392	-	-	-	A

Nº	Nombre	LogP$_A$ [1]	[M+H]$_A^+$ [2]	LogP$_B$ [3]	[M+H]$_B^+$ [2]	Relación de isómeros [4]	Procedimiento [5]
112	4-[3-(4-fluorofenil)-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-6-(trifluorometil)pirimidina	2,73	386	-	-	-	A
113	1-ciclohexil-2-[3-(4-fluorofenil)-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etanona	1,86	364	1,76	364	80:20	A
114	1-ciclopentil-2-[3-(4-fluorofenil)-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etanona	1,63	350	1,54	350	75:25	A
115	2-{[3-(4-fluorofenil)-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]metil}piridina	0,99	331	-	-	-	A
115	2-{[3-(4-fluorofenil)-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]metil}piridina	1,08	331	0,97	331	75:25	A
116	4-{1-[(2,2-diclorociclopropil)metil]-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il}piridina	1,76	362	1,68	362	75:25	A
117	4-{3-(4-fluorofenil)-1-[2-(metil-sulfanil)etil]-1H-pirazol-4-il}piridina	1,29	314	1,25	314	80:20	A
118	4-{1-[2-(3-clorofenil)etil]-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il}piridina	2,04	378	1,9	378	70:30	A
119	4-{1-[2-(2-clorofenil)etil]-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il}piridina	2,04	378	1,9	378	72:28	A
120	4-{1-[1-(4-clorofenil)etil]-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il}piridina	2,18	378	2,12	378	80:20	A
121	4-[3-(4-fluorofenil)-1-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridina	0,25	331	-	-	-	B
122	4-{3-(4-fluorofenil)-1-[2-(trifluoro-metoxi)etil]-1H-pirazol-4-il}piridina	1,66	352	1,59	352	88:12	A
122	4-{3-(4-fluorofenil)-1-[2-(trifluoro-metoxi)etil]-1H-pirazol-4-il}piridina	1,66	352	1,59	352	66:33	A

Nº	Nombre	$LogP_A$ [1]	$[M+H]_A^+$ [2]	$LogP_B$ [3]	$[M+H]_B^+$ [2]	Relación de isómeros[4]	Procedimiento[5]
123	4-[3-(4-fluorofenil)-1-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridina	1,19	324	1,16	324	89:11	A
124	3-[3-(4-fluorofenil)-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propan-1,2-diol	0,17	314	-	-	-	A
125	4-[1-(bifenil-3-ilmetil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridina	2,38	406	2,25	406	91:9	A
126	4-[1-(ciclopropilmetil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridina	1,33	294	-	-	-	A
127	4-[1-bencil-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridina	1,63	330	1,57	330	77:23	A
128	4-[1-(2-fluorobencil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridina	1,84	348	1,76	348	80:20	A
129	4-[1-(3-fluorobencil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridina	1,71	348	1,61	348	75:25	A
130	4-[1-(4-fluorobencil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridina	1,69	348	1,61	348	75:25	A
131	4-[1-(bifenil-4-ilmetil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridina	2,39	406	2,3	406	95:5	A
132	3-[3-(4-fluorofenil)-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanoato de etilo	1,29	340	-	-	-	A
133	4-[3-(4-fluorofenil)-1-{2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etil}-1H-pirazol-4-il]piridina	1,11	386	1,06	386	70:30	A
134	4-{3-(4-fluorofenil)-1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1H-pirazol-4-il}piridina	1,04	342	-	-	-	A

Nº	Nombre	$LogP_A$ [1]	$[M+H]_A^+$ [2]	$LogP_B$ [3]	$[M+H]_B^+$ [2]	Relación de isómeros[4]	Procedimiento[5]
134	4-{3-(4-fluorofenil)-1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1H-pirazol-4-il}piridina	1,11	342	-	-	-	A
135	4-[1-(bifenil-2-ilmetil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridina	2,34	406	-	-	-	B
136	2-{[3-(4-fluorofenil)-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]metil}benzonitrilo	1,49	355	-	-	-	A
137	4-[3-(4-fluorofenil)-1-(naftalen-1-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridina	2,12	380	1,99	380	84:16	A
138	4-[3-(4-fluorofenil)-1-(3-fenoxibencil)-1H-pirazol-4-il]piridina	2,36	422	-	-	-	A
139	4-[1-(4-fluoro-3-fenoxibencil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridina	2,40	440	-	-	-	A
140	3-{[3-(4-fluorofenil)-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]metil}benzonitrilo	1,50	355	-	-	-	A
140	3-{[3-(4-fluorofenil)-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]metil}benzonitrilo	1,51	355	1,38	355	60:40	A
141	4-{[3-(4-fluorofenil)-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]metil}benzonitrilo	1,48	355	-	-	-	A
141	4-{[3-(4-fluorofenil)-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]metil}benzonitrilo	1,50	355	1,38	355	70:30	A
142	3-[3-(4-fluorofenil)-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]dihidrofuran-2(3H)-ona	0,95	324	-	-	-	A
143	4-[3-(4-fluorofenil)-1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridina	0,41	320	-	-	-	B

Nº	Nombre	$LogP_A$ [1]	$[M+H]_A^+$ [2]	$LogP_B$ [3]	$[M+H]_B^+$ [2]	Relación de isómeros[4]	Procedimiento[5]
144	1-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-2-[3-(4-fluorofenil)-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etanona	1,31	376	1,18	376	62:38	A
144	1-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-2-[3-(4-fluorofenil)-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etanona	1,30	376	-	-	-	A
145	acetato de 2-[3-(4-fluorofenil)-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etilo	1,05	326	0,97	326	91:9	A
146	3-[3-(4-fluorofenil)-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	0,81	293	-	-	-	A
147	4-[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-1,3-dihidro-2H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona	2,6	351	-	-	-	C
148	4-[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-1,3,3-trimetil-1,3-dihidro-2H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona	3,68	393	-	-	-	C
149	4-[5-(4-fluorofenil)-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-N-(prop-2-en-1-il)pirimidin-2-amina	2,37	352	-	-	-	C
150	4-[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-N-(prop-2-en-1-il)pirimidin-2-amina	2,46	352	-	-	-	C
153	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}propanamida	1,61	369	-	-	-	B
154	2-fluoro-5-[1-(2-metilpropil)-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]benzonitrilo	1,65	321	-	-	-	A

Nº	Nombre	$LogP_A$ [1]	$[M+H]_A^+$ [2]	$LogP_B$ [3]	$[M+H]_B^+$ [2]	Relación de isómeros[4]	Procedimiento[5]
155	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}propanamida	2,51	367	-	-	-	A
156	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}ciclobutanocarboxamida	2,57	379	-	-	-	A
157	N-{4-[1-(butan-2-il)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-metilpropanamida	2,82	381	-	-	-	B
158	2-ciclopropil-N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}acetamida	3,03	393	-	-	-	B
159	N-{4-[1-(butan-2-il)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-ciclopropilacetamida	3	393	-	-	-	B
160	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-3-metilbutanamida	2,82	381	-	-	-	A
161	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}acetamida	1,85	339	-	-	-	A
162	N-{4-[1-(butan-2-il)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-metoxiacetamida	2,95	383	-	-	-	B
163	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-metoxiacetamida	2,05	385	-	-	-	A
164	N-{4-[1-(butan-2-il)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}propanamida	2,46	367	-	-	-	B

Nº	Nombre	$LogP_A$ [1]	$[M+H]_A^+$ [2]	$LogP_B$ [3]	$[M+H]_B^+$ [2]	Relación de isómeros[4]	Procedimiento[5]
165	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}ciclopropanocarboxamida	2,6	379	-	-	-	B
166	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-metoxiacetamida	2,96	383	-	-	-	B
167	N-{4-[1-(butan-2-il)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}ciclopropanocarboxamida	2,56	379	-	-	-	B
168	4-[1-ciclohexil-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridina	1,91	322	1,82	322	69:31	A
169	4-[1-(2,2-difluoroetil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridina	1	304	-	-	-	A
170	[3-(4-fluorofenil)-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]acetato de etilo	1,31	326	-	-	-	B
171	4-[3-(4-fluorofenil)-5-metil-1-(prop-2-in-1-il)-1H-pirazol-4-il]piridina	2,51	292	2,33	292	62:19	C
172	4-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]-N-(propan-2-il)pirimidin-2-amina	1,37	298	-	-	-	A
173	4-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]-N-(prop-2-in-1-il)pirimidin-2-amina	1,44	294	-	-	-	A
174	4-[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-N-(propan-2-il)pirimidin-2-amina	2,39	354	-	-	-	C
175	3-(4-fluorofenil)-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-5-carbonitrilo	1,08	265	-	-	-	A

Nº	Nombre	$LogP_A$ [1]	$[M+H]_A^+$ [2]	$LogP_B$ [3]	$[M+H]_B^+$ [2]	Relación de isómeros[4]	Procedimiento[5]
176	4-{1-[1-(2-cloro-1,3-tiazol-5-il)etil]-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il}piridina	1,82	385	-	-	-	B
177	4-[1-(1,3-difluoropropan-2-il)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridina	1,16	318	-	-	-	B
178	1-[3-(4-fluorofenil)-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-metilbutan-2-ona	1,37	324	-	-	-	A
179	4-[1-(2-etoxietil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridina	1,25	312	-	-	-	B
180	[3-(4-fluorofenil)-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]acetonitrilo	0,89	279	-	-	-	A
181	{4-[3-(4-fluorofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}carbamato de propan-2-ilo	2,99	383	-	-	-	A
182	N-bencil-4-[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina	3,15	402	-	-	-	C
183	4-[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-N-(prop-2-in-1-il)pirimidin-2-amina	2,76	350	-	-	-	C
184	4-[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina	1,81	312	-	-	-	C
185	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}-2-metil-N-(propan-2-il)propanamida	4,25	424	-	-	-	C

Nº	Nombre	$LogP_A$ [1]	$[M+H]_A^+$ [2]	$LogP_B$ [3]	$[M+H]_B^+$ [2]	Relación de isómeros[4]	Procedimiento[5]
186	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}-2,2,4-trimetil-3-oxo-N-(propan-2-il)pentanamida	3,02	494	-	-	-	A
187	1-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}pirrolidin-2-ona	3,19	379	-	-	-	C
188	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}-2-metil-N-(2-metilpropanoil)propanamida	4,74	452	-	-	-	C
189	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}-2-metilpropanamida	2,92	382	-	-	-	C
190	N-{4-[1-etil-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-fenilacetamida	2,72	401	-	-	-	B
191	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-fenilacetamida	3,54	429	-	-	-	A
192	(2S)-N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-hidroxipropanamida	2,14	369	-	-	-	B
193	4-{3-(4-fluorofenil)-4-[2-(propanoilamino)piridin-4-il]-1H-pirazol-1-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo	3,03	494	-	-	-	B
194	N-{4-[3-(4-ciano-2,5-difluorofenil)-5-(difluorometoxi)-1-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}propanamida		0	-	-	-	B

Nº	Nombre	$LogP_A$ [1]	$[M+H]_A^+$ [2]	$LogP_B$ [3]	$[M+H]_B^+$ [2]	Relación de isómeros[4]	Procedimiento[5]
195	N-{4-[3-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-metil-5-(metilsulfanil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}propanamida	2,70	405	-	-	-	A
196	N-{4-[5-(difluorometoxi)-3-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}propanamida	2,12	407	-	-	-	A
197	N-{4-[3-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}propanamida	3,32	427	-	-	-	A
198	N-{4-[1-etil-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}propanamida	1,82	339	-	-	-	B
199	N-{4-[3-(4-ciano-2,5-difluorofenil)-5-(difluorometoxi)-1-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-metoxiacetamida	2,59	450	-	-	-	B
200	N-{4-[3-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-metil-5-(metilsulfanil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-metoxiacetamida	3,00	421	-	-	-	B
201	N-{4-[5-(difluorometoxi)-3-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-metoxiacetamida	2,38	423	-	-	-	B
202	N-{4-[3-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-metoxiacetamida	3,45	443	-	-	-	B
203	N-{4-[1-etil-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-metoxiacetamida	2,20	355	-	-	-	A

282

Nº	Nombre	$LogP_A$ [1]	$[M+H]_A^+$ [2]	$LogP_B$ [3]	$[M+H]_B^+$ [2]	Relación de isómeros[4]	Procedimiento[5]
204	4-[3-(4-fluorofenil)-4-{2-[(metoxiacetil)amino]piridin-4-il}-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo	3,51	510	-	-	-	A
205	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}benzamida	3,20	401	-	-	-	A
206	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}tiofen-2-carboxamida	3,14	407	-	-	-	A
207	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}tiofen-3-carboxamida	2,96	407	-	-	-	A
208	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-(2-metoxietoxi)acetamida	2,62	413	-	-	-	A
209	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-hidroxi-2-metilpropanamida	2,42	383	-	-	-	A
210	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2,3-dihidroxipropanamida	1,76	385	-	-	-	A
211	1-etil-3-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}urea	2,02	368	-	-	-	A
212	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-fenilacetamida	2,6	431	-	-	-	A

Nº	Nombre	$LogP_A$ [1]	$[M+H]_A^+$ [2]	$LogP_B$ [3]	$[M+H]_B^+$ [2]	Relación de isómeros[4]	Procedimiento[5]
213	N-{4-[1-(2-fluorobencil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}propanamida	2,69	419	-	-	-	B
214	N-{4-[1-(ciclopropilmetil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}propanamida	2,20	366	-	-	-	B
215	N-{4-[1-(2,2-difluoroetil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}propanamida	1,99	375	-	-	-	B
216	N-{4-[1-(2,2-difluoroetil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-metoxiacetamida	2,27	391	-	-	-	B
217	N-{4-[1-(2,2-difluoroetil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}ciclopropanocarboxamida	2,07	388	-	-	-	B
218	N-{4-[1-(2,2-difluoroetil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-metilpropanamida	2,29	389	-	-	-	B
219	N-{4-[1-(2-cloroetil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}propanamida	2,01	373	-	-	-	B
220	N-{4-[1-(2-cloroetil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-metoxiacetamida	2,36	389	-	-	-	B
221	N-{4-[1-(2-cloroetil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}ciclopropanocarboxamida	2,10	385	-	-	-	B
222	N-{4-[1-(2-cloroetil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-metilpropanamida	2,33	387	-	-	-	B

Nº	Nombre	$LogP_A$ [1]	$[M+H]_A^+$ [2]	$LogP_B$ [3]	$[M+H]_B^+$ [2]	Relación de isómeros[4]	Procedimiento[5]
223	N-{4-[1-(ciclopropilmetil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-metoxiacetamida	2,61	382	-	-	-	B
224	N-{4-[1-(ciclopropilmetil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}ciclopropanocarboxamida	2,29	377	-	-	-	B
225	N-{4-[1-(ciclopropilmetil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-metilpropanamida	2,54	380	-	-	-	B
226	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-(propan-2-iloxi)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}propanamida	2,58	369	-	-	-	A
227	4-[3-(4-fluorofenil)-1-(propan-2-iloxi)-1H-pirazol-4-il]piridina	1,58	298	-	-	-	A
228	3-(4-fluorofenil)-4-[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]piridina	2,96	390	-	-	-	B
229	3-(3-fluorofenil)-4-[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]piridina	3,13	390	-	-	-	B
230	N-{4-[3-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}propanamida	2,67	392	-	-	-	B
231	1-{4-[1-(2,2-difluoroetil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-3-etilurea	1,91	390	-	-	-	A
232	N-(4-{3-(4-fluorofenil)-1-[1-(2-fluorofenil)etil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-il)-2-metilpropanamida	3,41	447	-	-	-	B

Nº	Nombre	$LogP_A$ [1]	$[M+H]_A^+$ [2]	$LogP_B$ [3]	$[M+H]_B^+$ [2]	Relación de isómeros[4]	Procedimiento[5]
233	3-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-1,1-dimetilurea	1,60	368	-	-	-	A
234	N-{4-[1-(2,2-difluoroetil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}propan-2-sulfonamida	3,96	425	-	-	-	B
235	N-{4-[1-(2,2-difluoroetil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}tiofen-3-carboxamida	2,69	429	-	-	-	B
236	N-{4-[1-(2,2-difluoroetil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}tiofen-2-carboxamida	2,82	429	-	-	-	B
237	N-{4-[1-(2,2-difluoroetil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}benzamida	2,90	423	-	-	-	B
238	N-{4-[1-(2,2-difluoroetil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-3-metilbutanamida	2,63	403	-	-	-	B
239	N-{4-[1-(2,2-difluoroetil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-metilbutanamida	2,62	403	-	-	-	B
240	N-{4-[1-(2,2-difluoroetil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}ciclobutanocarboxamida	2,42	401	-	-	-	B
241	{4-[1-(2,2-difluoroetil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}carbamato de etilo	2,45	391	-	-	-	B
242	N-{4-[1-(2,2-difluoroetil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}acetamida	1,74	361	-	-	-	B

Nº	Nombre	$LogP_A$ [1]	$[M+H]_A^+$ [2]	$LogP_B$ [3]	$[M+H]_B^+$ [2]	Relación de isómeros[4]	Procedimiento[5]
243	N-{4-[1-(2,2-difluoroetil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-hidroxi-2-metilpropanamida	2,18	405	-	-	-	B
244	N-(4-{3-(4-fluorofenil)-1-[1-(2-fluorofenil)etil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-il)-2-metoxiacetamida	3,50	449	-	-	-	B
245	N-(4-{1-[(2,2-diclorociclopropil)metil]-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il}piridin-2-il)-2-metoxiacetamida	3,22	449	-	-	-	B
246	N-{4-[3-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-metoxiacetamida	2,98	408	-	-	-	B
247	N-{4-[1-(2-fluorobencil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-metoxiacetamida	3,09	435	-	-	-	B
248	N-(4-{3-(4-fluorofenil)-1-[1-(2-fluorofenil)etil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-il)propanamida	3,03	433	-	-	-	B
249	N-(4-{1-[(2,2-diclorociclopropil)metil]-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il}piridin-2-il)propanamida	2,80	433	-	-	-	B
250	2-ciclopropil-N-(4-{3-(4-fluorofenil)-1-[1-(2-fluorofenil)etil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-il)acetamida	3,54	459	-	-	-	B

Nº	Nombre	$LogP_A$ [1]	$[M+H]_A^+$ [2]	$LogP_B$ [3]	$[M+H]_B^+$ [2]	Relación de isómeros[4]	Procedimiento[5]
251	2-ciclopropil-N-(4-{1-[(2,2-diclorociclopropil)metil]-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il}piridin-2-il)acetamida	3,30	459	-	-	-	B
252	N-{4-[3-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-ciclopropilacetamida	3,14	418	-	-	-	B
253	2-ciclopropil-N-{4-[1-(2-fluorobencil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}acetamida	3,17	445	-	-	-	B
254	N-(4-{1-[(2,2-diclorociclopropil)metil]-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il}piridin-2-il)-2-metilpropanamida	3,17	447	-	-	-	B
255	N-{4-[3-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-metilpropanamida	3,03	406	-	-	-	B
256	N-{4-[1-(2-fluorobencil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-metilpropanamida	3,03	433	-	-	-	B
257	N-{4-[5-(difluorometoxi)-3-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-metilpropanamida	2,44	421	-	-	-	B
258	N-{4-[5-(difluorometoxi)-3-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}ciclopropanocarboxamida	2,22	419	-	-	-	B

Nº	Nombre	$LogP_A$ [1]	$[M+H]_A$ *[2]	$LogP_B$ [3]	$[M+H]_B$ *[2]	Relación de isómeros[4]	Procedimiento[5]
259	N-(4-{3-(4-fluorofenil)-1-[1-(2-fluorofenil)etil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	*3,13*	445	-	-	-	B
260	N-(4-{1-[(2,2-diclorociclopropil)metil]-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il}piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	*2,67*	445	-	-	-	B
261	N-{4-[3-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}ciclopropanocarboxamida	*2,77*	404	-	-	-	B
262	N-{4-[1-(2-fluorobencil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}ciclopropanocarboxamida	*2,77*	431	-	-	-	B
263	(4-{3-(4-fluorofenil)-1-[1-(2-fluorofenil)etil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-il)carbamato de etilo	*3,65*	449	-	-	-	B
264	(4-{1-[(2,2-diclorociclopropil)metil]-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il}piridin-2-il)carbamato de etilo	*3,37*	451	-	-	-	B
265	{4-[3-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}carbamato de etilo	*3,19*	408	-	-	-	B
266	{4-[1-(2-fluorobencil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}carbamato de etilo	*3,24*	435	-	-	-	B
267	{4-[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}carbamato de etilo	3,11	383	-	-	-	B

Nº	Nombre	$LogP_A$ [1]	$[M+H]_A^{*2}$	$LogP_B$ [3]	$[M+H]_B^{*2}$	Relación de isómeros[4]	Procedimiento[5]
268	{4-[1-(butan-2-il)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}carbamato de etilo	3,08	383	-	-	-	B
269	N-{4-[1-(ciclopentiloxi)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}ciclopropanocarboxamida	3,35	407	-	-	-	A
270	N-{4-[1-(ciclopentiloxi)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-metilpropanamida	3,65	409	-	-	-	A
271	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-(propan-2-iloxi)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}ciclopropanocarboxamida	2,73	381	-	-	-	A
272	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-(propan-2-iloxi)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-metilpropanamida	3,01	383	-	-	-	A
273	N-(ciclopropilmetil)-4-[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina	2,55	366	-	-	-	C
274	2-{3-(4-fluorofenil)-4-[2-(propionilamino)piridin-4-il]-1H-pirazol-1-il}-3-metilbutanoato de metilo	2,67	425	-	-	-	A
275	4-[1-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridina	1,02	326	-	-	-	A
276	N-{4-[1-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-metilpropanamida	1,99	411	-	-	-	A

Nº	Nombre	$LogP_A$ [1]	$[M+H]_A^+$ [2]	$LogP_B$ [3]	$[M+H]_B^+$ [2]	Relación de isómeros[4]	Procedimiento[5]
277	2-{3-(4-fluorofenil)-4-[2-(isobutirilamino)piridin-4-il]-1H-pirazol-1-il}-3-metilbutanoato de metilo	3,05	439	-	-	-	A
278	N-{4-[1-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}propanamida	1,59	397	-	-	-	B
279	4-[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-N-(oxetan-3-il)pirimidin-2-amina	2,35	368	-	-	-	C
280	7-[3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridina	1,82	322	-	-	-	C
281	N-ciclopropil-4-[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina	2,41	352	-	-	-	C
282	6-[3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il]-9H-purina	1,79	323	-	-	-	B
283	4-[3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il]-2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridina	2,05	362	-	-	-	C
284	N-terc-butil-4-[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina	2,94	368	-	-	-	C
285	4-[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-N-(1-metoxipropan-2-il)pirimidin-2-amina	2,39	384	-	-	-	C

Nº	Nombre	$LogP_A$ [1]	$[M+H]_A^+$ [2]	$LogP_B$ [3]	$[M+H]_B^+$ [2]	Relación de isómeros[4]	Procedimiento[5]
286	N-(butan-2-il)-4-[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina	2,68	368	-	-	-	C
287	4-[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-2-(metilsulfonil)pirimidina	2,90	375	-	-	-	C
288	4-[3-(4-fluorofenil)-1-isobutil-1H-pirazol-4-il]-7-metiltieno[3,2-d]pirimidina	3,85	367	-	-	-	B
289	4-[1-(ciclopropilmetil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]-7-metiltieno[3,2-d]pirimidina	3,45	365	-	-	-	B
290	N-{4-[1-etil-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-metilpropanamida	2,14	353	-	-	-	B
291	2-ciclopropil-N-{4-[1-etil-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}acetamida	2,29	365	-	-	-	B
292	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-propil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}propanamida	2,15	353	-	-	-	B
293	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-propil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-metoxiacetamida	2,58	369	-	-	-	B
294	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-propil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-metilpropanamida	2,49	367	-	-	-	B
295	2-ciclopropil-N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-propil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}acetamida	2,66	379	-	-	-	B
296	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}propanamida	1,56	325	-	-	-	B
297	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-metoxiacetamida	1,89	341	-	-	-	B

Nº	Nombre	LogP$_A$ [1]	[M+H]$_A^+$ [2]	LogP$_B$ [3]	[M+H]$_B^+$ [2]	Relación de isómeros [4]	Procedimiento [5]
286	N-(butan-2-il)-4-[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina	2,68	368	-	-	-	C
287	4-[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-2-(metilsulfonil)pirimidina	2,90	375	-	-	-	C
288	4-[3-(4-fluorofenil)-1-isobutil-1H-pirazol-4-il]-7-metiltieno[3,2-d]pirimidina	3,85	367	-	-	-	B
289	4-[1-(ciclopropilmetil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]-7-metiltieno[3,2-d]pirimidina	3,45	365	-	-	-	B
290	N-{4-[1-etil-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-metilpropanamida	2,14	353	-	-	-	B
291	2-ciclopropil-N-{4-[1-etil-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}acetamida	2,29	365	-	-	-	B
292	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-propil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}propanamida	2,15	353	-	-	-	B
293	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-propil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-metoxiacetamida	2,58	369	-	-	-	B
294	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-propil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-metilpropanamida	2,49	367	-	-	-	B
295	2-ciclopropil-N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-propil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}acetamida	2,66	379	-	-	-	B
296	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}propanamida	1,56	325	-	-	-	B
297	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-metoxiacetamida	1,89	341	-	-	-	B

Nº	Nombre	$LogP_A$ [1]	$[M+H]_A^+$ [2]	$LogP_B$ [3]	$[M+H]_B^+$ [2]	Relación de isómeros[4]	Procedimiento[5]
298	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-metilpropanamida	1,83	339	-	-	-	B
299	2-ciclopropil-N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}acetamida	1,98	351	-	-	-	B
300	N-(4-{3-(4-fluorofenil)-1-[2-(metilsulfanil)etil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-il)propanamida	2,12	385	-	-	-	B
301	N-{4-[1-(1-ciclopropiletil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}propanamida	2,54	379	-	-	-	B
302	N-{4-[1-(3-cianobencil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}propanamida	2,38	426	-	-	-	B
303	N-{4-[1-(2-cianoetil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}propanamida	1,63	364	-	-	-	B
304	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}propanamida	4,07	421	-	-	-	B
305	4-[1-(1-ciclopropiletil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridina	1,59	308	-	-	-	B
306	N-(4-{3-(4-fluorofenil)-1-[2-(metilsulfanil)etil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-il)-2-metilpropanamida	2,44	399	-	-	-	B
307	N-{4-[1-(1-ciclopropiletil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-metilpropanamida	2,90	393	-	-	-	B

Nº	Nombre	LogP$_A$ [1]	[M+H]$_A$ *[2]	LogP$_B$ [3]	[M+H]$_B$ *[2]	Relación de isómeros[4]	Procedimiento[5]
308	N-{4-[1-(3-cianobencil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-metilpropanamida	2,69	440	-	-	-	B
309	N-{4-[1-(2-cianoetil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-metilpropanamida	1,91	378	-	-	-	B
310	4-[3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina	1,61	322	-	-	-	B
311	4-[3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina	1,29	338	-	-	-	B
312	N-{4-[1-(1-cianopropan-2-il)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}propanamida	1,87	378	-	-	-	B
313	N-{4-[1-(1-cianopropan-2-il)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-metoxiacetamida	2,17	394	-	-	-	B
314	N-{4-[1-(1-cianopropan-2-il)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-metilpropanamida	1,29	392	-	-	-	B
315	N-{4-[1-(1-cianopropan-2-il)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-ciclopropilacetamida	2,28	404	-	-	-	B
316	N-{4-[5-(difluorometoxi)-3-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}propanamida	2,33	391	-	-	-	B

Nº	Nombre	$LogP_A$ [1]	$[M+H]_A^+$ [2]	$LogP_B$ [3]	$[M+H]_B^+$ [2]	Relación de isómeros[4]	Procedimiento[5]
317	4-[1-(ciclopropilmetil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)piridin-2-amina	2,33	405	-	-	-	B
318	4-[3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il]-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)piridin-2-amina	2,26	393	-	-	-	B
319	4-[3-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)piridin-2-amina	1,73	365	-	-	-	B
320	N-{4-[1-ciclopropil-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}propanamida	1,97	351	-	-	-	B
321	N-{4-[1-ciclopropil-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-metoxiacetamida	2,37	367	-	-	-	B
322	N-{4-[1-ciclopropil-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-metilpropanamida	2,32	365	-	-	-	B
323	2-ciclopropil-N-{4-[1-ciclopropil-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}acetamida	2,48	377	-	-	-	B
324	4-[3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il]-N-[2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorofenil)etil]piridin-2-amina	3,88	473	-	-	-	B
325	4-[3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il]-N-(2,2,2-trifluoro-1-feniletil)piridin-2-amina	3,66	455	-	-	-	B

Nº	Nombre	$LogP_A$ [1]	$[M+H]_A^+$ [2]	$LogP_B$ [3]	$[M+H]_B^+$ [2]	Relación de isómeros[4]	Procedimiento[5]
326	N-{4-[1-(2-etoxietil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}propanamida	2,01	383	-	-	-	B
327	N-{4-[1-(2-etoxietil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-metoxiacetamida	2,38	399	-	-	-	B
328	N-{4-[1-(2-etoxietil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-metilpropanamida	2,32	397	-	-	-	B
329	2-ciclopropil-N-{4-[1-(2-etoxietil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}acetamida	2,48	409	-	-	-	B
330	6-({4-[1-etil-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}amino)-6-oxohexanoato de metilo	2,16	425	-	-	-	A
331	5-({4-[1-etil-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}amino)-5-oxopentanoato de metilo	2,02	411	-	-	-	A
332	3-etil-5-({4-[1-etil-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}amino)-5-oxopentanoato de etilo	2,90	453	-	-	-	A
333	3-(difluorometil)-N-{4-[1-etil-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida	2,47	441	-	-	-	A
334	2-(difluorometil)-N-{4-[1-etil-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}tiofen-3-carboxamida	3,27	443	-	-	-	A

Nº	Nombre	$LogP_A$ [1]	$[M+H]_A^+$ [2]	$LogP_B$ [3]	$[M+H]_B^+$ [2]	Relación de isómeros[4]	Procedimiento[5]
335	N-{4-[1-etil-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida	2,72	409	-	-	-	A
336	3-(4-clorofenil)-N-{4-[1-etil-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}propanamida	3,32	449	-	-	-	A
337	(1R,2R)-N-{4-[1-etil-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-fenilciclopropanocarboxamida	3,06	427	-	-	-	A
338	2-ciclopentil-N-{4-[1-etil-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}acetamida	3,87	393	-	-	-	A
339	N-{4-[1-etil-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-3-metilbutanamida	3,47	367	-	-	-	A
340	N-{4-[1-etil-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-metilbutanamida	2,42	367	-	-	-	A
341	N-{4-[1-etil-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-metilciclopropanocarboxamida	2,16	365	-	-	-	A
342	N-{4-[1-etil-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}acetamida	1,57	325	-	-	-	A
343	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-3-fenilpropanamida	2,54	401	-	-	-	A
344	4-fluoro-N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}benzamida	2,61	391	-	-	-	A

Nº	Nombre	$LogP_A$ [1]	$[M+H]_A^+$ [2]	$LogP_B$ [3]	$[M+H]_B^+$ [2]	Relación de isómeros[4]	Procedimiento[5]
345	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-(2-metoxietoxi)acetamida	1,96	385	-	-	-	A
346	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}benzamida	2,42	373	-	-	-	A
347	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-3-metilbutanamida	2,12	353	-	-	-	A
348	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-metilbutanamida	2,14	353	-	-	-	A
349	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}ciclobutanocarboxamida	1,93	351	-	-	-	A
350	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}acetamida	1,32	311	-	-	-	A
351	N-{4-[1-etil-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}etanodiamina	1,99	354	-	-	-	A
352	(2S)-N-{4-[1-etil-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-hidroxipropanamida	1,83	354	-	-	-	A
353	(2S)-N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2-hidroxipropanamida	1,57	341	-	-	-	A
354	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}-2-metoxiacetamida	2,37	370	-	-	-	C

Nº	Nombre	$LogP_A$ [1]	$[M+H]_A^+$ [2]	$LogP_B$ [3]	$[M+H]_B^+$ [2]	Relación de isómeros [4]	Procedimiento [5]
355	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}-2-metilpropanamida	2,55	368	-	-	-	C
356	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}ciclopropanocarboxamida	2,49	366	-	-	-	C
357	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}acetamida	2,44	354	-	-	-	C
358	4-[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il]-N-(propan-2-il)pirimidin-2-amina	1,79	356	1,76	356	76:23	C
359	4-[1-(2-cloroetil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]-N-(propan-2-il)pirimidin-2-amina	2,05	360	2,01	360	70:30	C
360	4-[1-(butan-2-il)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]-N-(propan-2-il)pirimidin-2-amina	2,41	354	-	-	-	C
361	4-[3-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-N-(propan-2-il)pirimidin-2-amina	1,65	312	-	-	-	C
362	3-{3-(4-fluorofenil)-4-[2-(propan-2-ilamino)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il}propanonitrilo	1,74	351	-	-	-	C
363	4-[3-(4-fluorofenil)-1-(prop-2-in-1-il)-1H-pirazol-4-il]-N-(propan-2-il)pirimidin-2-amina	1,99	336	-	-	-	C

Nº	Nombre	$LogP_A$ [1]	$[M+H]_A$ *[2]	$LogP_B$ [3]	$[M+H]_B$ *[2]	Relación de isómeros[4]	Procedimiento[5]
364	4-[1-(2,2-difluoroetil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]-N-(propan-2-il)pirimidin-2-amina	2,05	362	-	-	-	C
365	N-{4-[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}propanamida	2,70	368	-	-	-	C
366	4-[3-(4-fluorofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina	1,54	298	-	-	-	C
367	4-[1-(2,2-difluoroetil)-3-(4-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridina	1,49	318	1,43	318	66:23	C
368	4-[3-(4-fluorofenil)-5-metil-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]piridina	2,07	310	1,98	310	64:28	C
369	N-bencil-4-[3-(4-fluorofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina	3,31	388	-	-	-	C
370	4-[1-etil-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]-N-(propan-2-il)pirimidin-2-amina	1,91	326	-	-	-	C
371	4-[3-(4-fluorofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-N-(propan-2-il)pirimidin-2-amina	2,92	340	-	-	-	C
372	N-(1-ciclopropiletil)-4-[3-(4-fluorofenil)-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina	2,73	380	-	-	-	C

[1] El valor indicado de logP es el valor para el compuesto indicado o, si hay una mezcla presente, para el isómero principal (3-aril-1H-pirazol sustituido en 1).

[2] La masa indicada es el pico del modelo isotópico del ion [M+H]+ con la mayor intensidad; si se detectó ion [M-H]-, el valor de masa está marcado con un 6.

[3] Un valor de logP indicado es el valor para el isómero minoritario (5-aril-1H-pirazol sustituido en 1) presente en una mezcla de isómeros (basado en la sustitución del pirazol).

[4] La relación de isómeros se basa en una mezcla de diversos pirazoles obtenidos en algunos casos (el isómero principal es el 3-aril-1H-pirazol sustituido en 1, el isómero minoritario 5-aril-1H-pirazol sustituido en 1 correspondiente). Si no se indica relación de isómeros, solo está presente el isómero principal. La relación de isómeros se basa en las áreas del cromatograma UV (a una longitud de onda de 210 nm) del espectro de CL-ES medido con el procedimiento A, B o C.

[5] En la determinación de los valores de logP, se usaron los procedimientos descritos a continuación.

[6] La masa indicada es el pico del modelo isotópico del ion [M-H]- con la mayor intensidad.

Procedimiento A Nota sobre la determinación de los valores de logP y detección de masas: Los valores de logP indicados se determinaron de acuerdo con la Directiva CEE 79/831 Anexo V.A8 por HPLC (Cromatografía Líquida de Alta Resolución) en una columna de fase inversa (C18). Sistema de CL Agilent 1100 LC; 50*4,6 Zorbax Eclipse Plus C18 1,8 micrómetros; eluyente A: acetonitrilo (ácido fórmico al 0,1%); eluyente B: agua (ácido fórmico al 0,09%); gradiente lineal desde 10% de acetonitrilo hasta 95% de acetonitrilo en 4,25 minutos, luego 95% de acetonitrilo durante otros 1,25 minutos; temperatura del horno 55°C; caudal: 2,0 ml/min. La detección de masas se efectuó con un sistema Agilend MSD.

Procedimiento B Nota sobre la determinación de los valores de logP y detección de masas: Los valores de logP indicados se determinaron de acuerdo con la Directiva CEE 79/831 Anexo V.A8 por HPLC (Cromatografía Líquida de Alta Resolución) en una columna de fase inversa (C18). HP1100; 50*4,6 Zorbax Eclipse Plus C18 1,8 micrómetros; eluyente A: acetonitrilo (ácido fórmico al 0,1%); eluyente B: agua (ácido fórmico al 0,08%); gradiente lineal desde 5% de acetonitrilo hasta 95% de acetonitrilo en 1,70 min, luego 95% de acetonitrilo durante otro 1,00 min; temperatura del horno 55°C; caudal: 2,0 ml/min. La detección de masas se efectuó con el detector de masas Micromass ZQ2000 de Waters.

Procedimiento C Nota sobre la determinación de los valores de logP y detección de masas: Los valores de logP indicados se determinaron de acuerdo con la Directiva CEE 79/831 Anexo V.A8 por UPLC (Cromatografía Líquida de Ultra Resolución) en una columna de fase inversa (C18). HP1100; 50*2,1 Zorbax Eclipse Plus C18 1,8 micrómetros; eluyente A: acetonitrilo (ácido fórmico al 0,09%); eluyente B: agua (ácido fórmico al 0,1%); gradiente lineal desde 10% de A hasta 95% de A en 3,25 min; temperatura del horno 40°C; caudal: 0,8 ml/min. La detección de masas se efectuó con

el detector de masas LCT Premier o SQD de Waters.

La calibración se llevó a cabo con alcan-2-onas no ramificadas (con 3 a 16 átomos de carbono), cuyos valores de logP son conocidos (determinación de los valores de logP en base a los tiempos de retención por interpolación lineal entre dos alcanonas sucesivas).

Los valores de lambda-max se determinaron en base al espectro UV desde 200 nm hasta 400 nm en los máximos de las señales cromatográficas.

Ejemplos de uso

Ejemplo A: Ensayo in vivo en *Peronospora parasitica* (mildíu lanoso en el repollo):

Se preparó una suspensión acuosa de la sustancia activa mediante homogeneización de una mezcla de acetona/Tween (dispersante)/dimetilsulfóxido (DMSO) y la posterior dilución con agua hasta la concentración deseada. Plantas de repollo (variedad: Eminence) se cultivan en placas de cultivo en un sustrato de tierra de turba-pozolánica (50/50) a 18-20°C y se rocían en la etapa de cotiledón con la suspensión acuosa descrita en lo que antecede. Como control, las plantas se rocían con una solución acuosa sin sustancia activa. Tras 24 horas, las plantas se inoculan mediante rociado con una suspensión acuosa de esporas de Peronospora parasitica (50.000 esporas por ml). Las esporas derivan de plantas infectadas. Las plantas de repollo inoculadas se incuban durante 5 días a aprox. 20°C en atmósfera húmeda. Tras 5 días se puntúan en comparación con las plantas control. En estas condiciones, a una tasa de 500 ppm se observó una inhibición buena (nivel de actividad del 70%) o completa para los compuestos siguientes:

Nº compuesto ejemplo	% de actividad	Nº compuesto ejemplo	% de actividad	Nº compuesto ejemplo	% de actividad
1	**100**	44	**78**	122	**93**
2	**85**	46	**94**	123	**83**
3	**97**	81	**89**	126	**89**
6	**70**	84	**100**	127	**78**

10	**85**	85	**100**	129	**78**
15	**75**	86	**100**	133	**89**
19	**100**	88	**83**	134	**94**
21	**100**	91	**89**	136	**94**
22	**97**	102	**70**	137	**72**
23	**100**	103	**100**	140	**78**
28	**97**	106	**100**	141	**89**
32	**79**	113	**73**	150	**100**
33	**93**	116	**97**	171	**91**
40	**98**	117	**93**		
41	**72**	120	**85**		

Ejemplo B: Ensayo in vivo en *Botrytis cinerea* (moho gris de los pepinos):

Se preparó una suspensión acuosa de la sustancia activa mediante homogeneización de una mezcla de acetona/Tween/dimetilsulfóxido y la posterior dilución con agua hasta la concentración deseada. Plantas de pepino (variedad) Vert petit de Paris) se cultivan en placas de cultivo en un sustrato de tierra de turba-pozolánica (50/50) a 18-20ºC y se rocían en la etapa de cotiledón Z11 con la suspensión acuosa descrita en lo que antecede. Como control, las plantas se rocían con una solución acuosa sin sustancia activa. Tras 24 horas, las plantas se inoculan mediante la aplicación gota a gota de una suspensión acuosa de esporas de Botrytis cinerea (150.000 esporas por ml) en la superficie de la hoja. Las esporas derivan de un cultivo de 15 días que se suspenden en la siguiente solución de nutrientes:

- 20 g/l gelatina
- 50 g/l D-fructosa
- 2 g/l NH_4NO_3
- 1 g/l KH_2PO_4

Las plantas de pepino inoculadas se conservan durante 5-7 días en una cámara climática a 15-11ºC (día/noche) con una humedad atmosférica del 80%. Tras 5-7 días se puntúan en comparación con las plantas control. En estas condiciones, a una tasa de 500 ppm se observó una inhibición buena (nivel de actividad del 70%) o completa para

los compuestos siguientes:

Nº compuesto ejemplo	% de actividad	Nº compuesto ejemplo	% de actividad
1	**100**	40	**100**
2	**74**	44	**71**
8	**94**	84	**100**
10	**73**	85	**100**
13	**100**	86	**100**
14	**100**	171	**71**
17	**83**		

Ejemplo C: Ensayo in vivo con *Alternaria brassicae* (enfermedad de la mancha de la hoja en rábanos):

Se preparó una suspensión acuosa de la sustancia activa mediante homogeneización de una mezcla de acetona/Tween/dimetilsulfóxido y la posterior dilución con agua hasta la concentración deseada. Plantas de rábano (variedad: Pernot) se cultivan en placas de cultivo en un sustrato de tierra de turba-pozolánica (50/50) a 18-20ºC y se rocían en la etapa de cotiledón con la suspensión acuosa descrita en lo que antecede. Como control, las plantas se rocían con una solución acuosa sin sustancia activa. Tras 24 horas, las plantas se inoculan mediante rociado con una suspensión acuosa de esporas de Alternaria brassicae (40.000 esporas por ml). Las esporas derivan de un cultivo de 12 a 13 días de edad. Las plantas de rábano inoculadas se incuban durante 6-7 días a aprox. 18ºC en atmósfera húmeda. Tras 6-7 días se puntúan en comparación con las plantas control. En estas condiciones, a una tasa de 500 ppm se observó una inhibición buena (nivel de actividad del 70%) o completa para los compuestos siguientes:

Nº compuesto ejemplo	% de actividad
1	**94**
2	**77**
3	**88**
10	**85**
84	**75**
86	**75**

Ejemplo D: Ensayo in vivo con *Sphaerotheca fuliginea* (mildíu lanoso del pepino):

Se preparó una suspensión acuosa de la sustancia activa mediante homogeneización de una mezcla de acetona/Tween/dimetilsulfóxido y la posterior dilución con agua hasta la concentración deseada. Plantas de pepino (variedad) Vert petit de Paris) se cultivan en placas de cultivo en un sustrato de tierra de turba-pozolánica (50/50) a 20/23ºC y se rocían en la etapa de cotiledón Z10 con la suspensión acuosa descrita en lo que antecede. Como control, las plantas se rocían con una solución acuosa sin sustancia activa. Tras 24 horas, las plantas se inoculan mediante rociado con una suspensión acuosa de esporas de Sphaerotheca fuliginea (100.000 esporas por ml). Las esporas derivan de una planta contaminada. Las plantas inoculadas de pepino se incuban a aprox. 20/25ºC a una humedad atmosférica relativa de 60/70%. Tras 12 días se puntúan en comparación con las plantas control. En estas condiciones, a una tasa de 500 ppm se observó una inhibición buena (nivel de actividad del 70%) o completa para los compuestos siguientes:

Nº compuesto ejemplo	% de actividad	Nº compuesto ejemplo	% de actividad	Nº compuesto ejemplo	% de actividad
1	**100**	41	**98**	114	**79**
2	**93**	44	**98**	116	**89**
3	**93**	46	**81**	117	**93**
6	**95**	53	**98**	122	**99**
9	**75**	81	**77**	123	**86**
10	**80**	84	**100**	126	**85**

Nº compuesto ejemplo	% de actividad	Nº compuesto ejemplo	% de actividad	Nº compuesto ejemplo	% de actividad
11	**93**	85	**100**	127	**85**
12	**95**	86	**100**	129	**92**
13	**90**	88	**86**	132	**82**
14	**80**	91	**88**	133	**95**
15	**87**	92	**93**	133	**91**
17	**80**	102	**71**	134	**85**
22	**71**	103	**100**	136	**91**
24	**88**	105	**82**	138	**77**
26	**80**	106	**100**	141	**77**
27	**73**	107	**91**	150	**96**
33	**71**	108	**82**	171	**100**
37	**78**	110	**79**		
40	**100**	113	**82**		

Ejemplo E: Ensayo in vivo con *Pyrenophora teres* (enfermedad de la mancha en red de la cebada):

Se preparó una suspensión acuosa de la sustancia activa mediante homogeneización de una mezcla de acetona/Tween/dimetilsulfóxido y la posterior dilución con agua hasta la concentración deseada. Plantas de cebada (variedad: Plaisant) se cultivan en placas de cultivo en un sustrato de tierra de turba-pozolánica (50/50) a 12ºC y se rocían en la etapa de la primera hoja (tamaño de 10 cm) con la suspensión acuosa descrita en lo que antecede. Como control, las plantas se rocían con una solución acuosa sin sustancia activa. Tras 24 horas, las plantas se inoculan mediante rociado con una suspensión acuosa de esporas de Pyrenophora teres (12.000 esporas por ml). Las esporas derivan de un cultivo de 12 días de edad. Las plantas de cebada inoculadas se incuban primero durante 24 horas a aprox. 20 ºC y una humedad atmosférica relativa del 100% y, después, durante 12 días a una humedad atmosférica relativa del 80%. Tras 12 días se puntúan en comparación con las plantas control. En estas condiciones, a una tasa de 500 ppm se observó una inhibición buena (nivel de actividad del 70%) o completa para los compuestos siguientes:

Nº compuesto ejemplo	% de actividad	Nº compuesto ejemplo	% de actividad
1	96	85	75
7	73	86	81
19	83	136	71
21	73	140	71
24	92	150	86

Ejemplo F: Ensayo in vivo con *Puccinia recondita* (roya marrón del trigo)

Se preparó una suspensión acuosa de la sustancia activa mediante homogeneización de una mezcla de acetona/Tween/dimetilsulfóxido y la posterior dilución con agua hasta la concentración deseada. Plantas de trigo (variedad: Scipion) se cultivan en placas de cultivo en un sustrato de tierra de turba-pozolánica (50/50) a 12ºC y se rocían en la etapa de la primera hoja (tamaño de 10 cm) con la suspensión acuosa descrita en lo que antecede. Como control, las plantas se rocían con una solución acuosa sin sustancia activa. Tras 24 horas, las plantas se inoculan mediante rociado con una suspensión acuosa de esporas de Puccinia recondita (100.000 esporas por ml). Las esporas derivan de una cosecha de trigo infectada de 10 días de vida y están suspendidas en agua con 2,5 ml/l de Tween. Las plantas de trigo inoculadas se incuban primero durante 24 horas a y una humedad atmosférica relativa del 100% y, después, durante 10 días a 20ºC y una humedad atmosférica relativa del 70%. Tras 10 días se puntúan en comparación con las plantas control. En estas condiciones, a una tasa de 500 ppm se observó una inhibición buena (nivel de actividad del 70%) o completa para los compuestos siguientes:

Nº compuesto ejemplo	**% de actividad**	Nº compuesto ejemplo	**% de actividad**	Nº compuesto ejemplo	**% de actividad**
1	**89**	84	**78**	126	**75**
40	**86**	91	**94**	171	**94**
44	**71**	93	**83**		

Ejemplo G: Ensayo in vivo con *Mycosphaerella graminicola* (enfermedad de la mancha foliar del trigo):

Se preparó una suspensión acuosa de la sustancia activa mediante homogeneización de una mezcla de acetona/Tween/dimetilsulfóxido y la posterior dilución con agua hasta la concentración deseada. Plantas de trigo (variedad: Scipion) se cultivan en placas de cultivo en un sustrato de tierra de turba-pozolánica (50/50) a 12ºC y se rocían en la etapa de la primera hoja (tamaño de 10 cm) con la suspensión acuosa descrita en lo que antecede. Como control, las plantas se rocían con una solución acuosa sin sustancia activa. Tras 24 horas, las plantas se inoculan mediante rociado con una suspensión acuosa de esporas de Mycosphaerella graminicola (500.000 esporas por ml). Las esporas derivan de un cultivo de 7 días de vida. Las plantas de trigo inoculadas se incuban primero durante 72 horas a y una humedad atmosférica relativa del 100% y, después, durante de 21 a 28 días a una humedad atmosférica relativa del 90%. Tras 21-28 días se puntúan en comparación con las plantas control. En estas condiciones, a una tasa de 500 ppm se observó una inhibición buena (nivel de actividad del 70%) o completa para los compuestos siguientes:

Nº compuesto ejemplo	**% de actividad**	Nº compuesto ejemplo	**% de actividad**	Nº compuesto ejemplo	**% de actividad**
2	**98**	16	**97**	81	**97**
3	**95**	17	**88**	84	**98**
6	**85**	26	**88**	86	**94**

8	**92**	27	**97**	92	**75**
10	**95**	40	**81**	103	**75**
12	**77**	44	**81**	122	**88**
13	**95**	47	**77**	132	**86**
14	**88**	53	**91**	171	**93**
15	**97**	72	**83**		

Ejemplo H: Ensayo in vivo con *Pyricularia grisea* (añublo del arroz en arroz):

Se preparó una suspensión acuosa de la sustancia activa mediante homogeneización de una mezcla de acetona/Tween/dimetilsulfóxido y la posterior dilución con agua hasta la concentración deseada. Plantas de arroz (variedad: Koshihikari) se cultivan en placas de cultivo en un sustrato de tierra de turba-pozolánica (50/50) a 25ºC y se rocían en la etapa de la segunda hoja (tamaño de 13-15 cm) con la suspensión acuosa descrita en lo que antecede. Como control, las plantas se rocían con una solución acuosa de acetona/Tween/DMSO sin sustancia activa. Tras 24 horas, las plantas se inoculan mediante rociado con una suspensión acuosa de esporas de Pyricularia grisea (30.000 esporas por ml). Las esporas derivan de un cultivo de 17 días de vida y se suspenden en agua que contiene 2,5 g/l de gelatina. Las plantas de arroz inoculadas se incuban primero durante 3 horas a aprox. 25ºC y una humedad atmosférica relativa del 100% y, después, 3 días a 25ºC y una humedad atmosférica relativa del 80% durante el día y a una humedad atmosférica relativa del 20% por la noche. Tras 6 días se puntúan en comparación con las plantas control. En estas condiciones, a una tasa de 500 ppm se observó una inhibición buena (nivel de actividad del 70%) o completa para los compuestos siguientes:

Nº compuesto ejemplo	**% de actividad**
1	**82**
91	**75**
148	**71**

Ejemplo I: Producción de fumonisina FB1 por *Fusarium proliferatum*

Los compuestos se analizaron en placas de microtitulación en un medio líquido inductor de fumonisina (0,5 g de extracto de malta, 1 g de extracto de levadura, 1 g de bactopeptona, 20 g de fructosa, 1 g de KH_2PO_4, 0,3 g de $MgSO_4x7H_2O$, 0,3 g de KCl, 0,05 g de $ZnSO_4x7H_2O$ y 0,01 g de $CuSO_4x5H_2O$ por litro) con DMSO (0,5%). La inoculación se efectuó con una suspensión concentrada de esporas de *Fusarium proliferatum* con una concentración final de 2000 esporas/ml.

La placa se incubó a una humedad atmosférica elevada durante 5 días a 20°C.

Al principio y después de 5 días se realizó una medición de la DO a una DO 620 (medición múltiple: 3 x 3 mediciones por pocillo) para calcular la inhibición del crecimiento.

Tras 5 días se tomó una muestra del medio líquido y se diluyó 1:1000 en 50% de acetonitrilo. La concentración de FB1 de las muestras diluidas se analizaron mediante HPLC-MS/MS y los valores medidos se usaron para el cálculo de la inhibición de la producción de fumonisina FB1 en comparación con un control sin sustancia activa.

La HPLC-MS/MS se realizó con los parámetros siguientes:

Tipo de ionización: IES positiva

Voltaje de pulverización de iones: 5500 V

Temperatura del gas de pulverización: 500°C

Potencial de clúster: 114 V

Energía de colisión: 51 eV

Gas de colisión: N_2

Traza RMN: 722,3 > 352,3; tiempo de permanencia 100 ms

Columna HPLC: Waters Atlantis T3 (trifuncional C18 de unión, sellada)

Tamaño de partícula: 3 µm

Dimensiones de la columna> 50 x 2 mm

Temperatura: 40°C

Disolvente A: agua+0,1% de HCOOH (v/v)

Disolvente B: acetonitrilo+0,1% de HCOOH (v/v)

Caudal: 400 µl/minuto

Volumen de inyección: 5 µL

Gradiente:

Tiempo [min]	A%	B%
0	90	10
2	5	95
4	5	95
4,1	90	10
9	90	10

Ejemplos de la inhibición de la producción de fumonisina FB1

Los ejemplos enumerados a continuación mostraron inhibición >80% de la producción de fumonisina FB1 a una concentración de 50 µM. La inhibición del crecimiento de *Fusarium proliferatum* en dichos ejemplos varió de 0 a 99% a 50 µM.

Nº compuesto ejemplo	**% Inhibición de la producción de FB1 a 50 µM**	**% Inhibición del crecimiento de los hongos a 50 µM**
19	100	68
20	100	65
21	100	55
23	100	73
29	82	34
33	99	99
40	100	98
41	100	56
44	100	33
47	98	0

Nº compuesto ejemplo	% Inhibición de la producción de FB1 a 50 µM	% Inhibición del crecimiento de los hongos a 50 µM
50	89	8
53	96	0
54	100	47
58	89	42
59	95	0
60	100	92
66	85	40
70	92	0
84	100	88
85	100	95
86	100	96
87	100	83
146	100	41
153	100	48
155	100	97
156	100	93
163	100	72
164	100	97
165	100	90
166	100	98
189	90	0
191	96	1
193	85	0
195	100	17
196	100	25
198	100	99
200	99	1
203	100	99
213	100	56
214	100	96
215	100	94
216	100	97
217	100	97
218	100	79
219	100	97
220	100	99
221	100	99
222	100	96
223	100	96
224	100	99
225	100	93
5	100	79
9	96	40

Ejemplo J: Producción de DON/acetil-DON por *Fusarium graminearum*

Los compuestos se analizaron en placas de microtitulación en un medio líquido inductor de DON (1 g de $(NH_4)_2HPO_4$, 0,2 g de $MgSO_4x7H_2O$, 3 g de KH_2PO_4, 10 g de glicerina, 5 g de NaCl y 40 g de sacarosa por litro) y DMSO (0,5%) La inoculación se efectuó con una suspensión concentrada de esporas de *Fusarium graminearum* con una concentración final de 2000 esporas/ml.

La placa se incubó a una humedad atmosférica elevada durante 7 días a 28ºC.

Al principio y después de 3 días se realizó una medición de la DO a una DO 620 (medición múltiple: 3 x 3 mediciones por pocillo) para calcular la inhibición del crecimiento.

Después de 7 días, se añadió 1 volumen de una mezcla de acetonitrilo/agua 84/16, y se retiró después una muestra del medio líquido de cada pocillo y se diluyó 1:100 en acetonitrilo al 10% . La concentración de DON y acetil-DON de las muestras se analizaron mediante HPLC-MS/MS y los valores medidos se usaron para el cálculo de la inhibición de la producción de fumonisina DON/AcDON en comparación con un control sin sustancia activa.

Las mediciones de HPLC-MS/MS se realizaron con los parámetros siguientes:

Tipo de ionización: IES negativa

Voltaje de la pulverización de iones: - 4500 V

Temperatura del gas de pulverización: 500°C

Potencial de clúster: - 40 V

Energía de colisión: -22 eV

Gas de colisión: N_2

Spur RMN: 355,0 >264,9;

Columna de HPLC: Waters Atlantis T3 (trifuncional C18 de unión, sellada)

Tamaño de partícula: 3 µm

Dimensiones de la columna: 50 x 2 mm

Temperatura: 40°C

Disolvente A: agua/NH_4OAc 2,5 mM + CH_3COOH al 0,05% (v/v)

Disolvente B: metanol/NH_4OAc 2,5 mM + CH_3COOH al 0,05% (v/v)

Caudal: 400 µl/minuto

Volumen de inyección: 11 µL

Gradiente:

Tiempo [min]	A%	B%
0	100	0
0,75	100	0
1,5	5	95
4	5	95
5	100	0
10	100	0

Ejemplos de inhibición DON

Los ejemplos enumerados a continuación mostraron inhibición >=80% de la producción de DON/AcDON a una concentración de 50 µM. La inhibición del crecimiento de *Fusarium graminearum* en dichos ejemplos varió de 0 a 100% a 50 µM.

Nº compuesto ejemplo	% Inhibición de la producción de DON/AcDON a 50 µM	% Inhibición del crecimiento de los hongos a 50 µM
5	100	97
20	87	21
37	80	13
40	100	100
54	85	31
84	99	92

Nº compuesto ejemplo	% Inhibición de la producción de DON/AcDON a 50 µM	% Inhibición del crecimiento de los hongos a 50 µM
85	99	100
86	98	94
87	100	97
142	89	0
146	100	97
150	99	97
153	100	56
154	93	0
155	100	97
156	81	99
157	100	100
159	99	102
160	100	100
161	100	104
162	99	99
163	100	100
164	99	100
165	100	64
166	100	84
167	99	100
169	100	101
183	99	65
195	80	0
198	100	100
203	100	100
206	99	75
207	100	75
208	100	101
210	100	85
211	99	16
213	100	0
214	93	100
219	100	97
220	99	100
221	100	100
222	82	99
223	97	99
224	92	100
225	89	92
226	100	85
227	100	100
229	97	0
230	97	0

Nº compuesto ejemplo	% Inhibición de la producción de DON/AcDON a 50 µM	% Inhibición del crecimiento de los hongos a 50 µM
232	80	0
233	100	100
245	99	95
246	99	88
247	99	96
252	99	0
254	99	16
255	96	0
257	94	0
258	98	79
260	99	5
261	99	39
262	99	35
264	99	17
265	98	9
267	97	59
268	90	32
271	99	71
272	99	33
326	100	107
327	100	105
328	100	101
329	100	104

Ejemplo K: Producción de aflatoxinas por *Aspergillus parasiticus*

Los compuestos se analizaron en placas de microtitulación (placas negras de 96 pocillos con base plana y transparente) en un medio líquido inductor de aflatoxina (20 g de sacarosa, 4 g de extracto de levadura, 1 g de KH_2PO_4 y 0,5 g de $MgSO_4x7H_2O$ por litro) tratadas con Cavasol 20 mM (hidroxipropil-beta-ciclodextrina) y 1% de DMSO. La inoculación se efectuó con una suspensión concentrada de esporas de *Aspergillus parasiticus* con una concentración final de 1000 esporas/ml.

La placa se incubó a una humedad atmosférica elevada durante 7 días a 20ºC.

Tras 7 días se realizó una medición de la DO a DO 620 (medición múltiple: 4 x 4 medidas por pocillo) para calcular la inhibición del crecimiento. Al mismo tiempo, a

través de la base de la laca se midió la fluorescencia Em_{360nm} y Ex_{426nm} (medición múltiple: 3x3 medidas por pocillo) para calcular la inhibición de la producción de aflatoxina en comparación con un control sin sustancia activa.

Ejemplos de inhibición de la producción de aflatoxina

Los ejemplos enumerados a continuación mostraron inhibición >80% de la producción de aflatoxina a una concentración de 50 µM. La inhibición del crecimiento de *Aspergillus parasiticus* a 50 µM en estos ejemplos también fue > 80%.

Nº compuesto ejemplo	**% Inhibición de la producción de aflatoxina a 50 µM**	**% Inhibición del crecimiento de los hongos a 50 µM**
40	99	88
84	100	98
85	100	98
86	100	97
87	100	97
146	100	99
155	100	100
203	100	100

Ejemplo L: Ensayo in vivo con *Sphaerotheca fuliginea* (mildíu lanoso del pepino/de protección):

Disolvente: 49 partes en peso de N-N-dimetilformamida

Emulsionante: 1 parte en peso de alquilarilpoliglicoléteres

Para la preparación de una preparación de sustancia activa adecuada, 1 parte en peso de la sustancia activa se mezcla con las cantidades indicadas de disolvente y emulsionante y el concentrado se diluye hasta la concentración deseada con agua.

Para analizar la actividad protectora, planas jóvenes de pepino se rocían con la preparación de sustancia activa a la tasa de aplicación indicada. Un día después del

tratamiento se inocula a las plantas una suspensión de esporas de ***Sphaerotheca fuliginea.*** Después, las plantas se introducen en un invernadero a una humedad atmosférica relativa del 70% y a una temperatura de 23ºC.

7 días después de la inoculación se realiza la evaluación. En el presente documento, 0% significa un nivel de actividad que corresponde al del control, mientras que un nivel de actividad del 100% significa que no se observa infección.

En este análisis, los compuestos de acuerdo con la invención de las fórmulas siguientes a una concentración de sustancia activa del 500 ppm muestran un nivel de actividad del 70% o mayor.

Tabla

Ensayo de Sphaerotheca (pepino) / de protección

Nº compuesto ejemplo	% de actividad	Nº compuesto ejemplo	% de actividad	Nº compuesto ejemplo	% de actividad
5	**70**	217	**100**	299	**84**
9	**90**	218	**100**	298	**100**
31	**70**	219	**100**	297	**90**
29	**70**	220	**97**	296	**84**
15	**95**	221	**100**	295	**94**
11	**73**	222	**100**	294	**98**
85	**100**	223	**91**	293	**94**
86	**100**	224	**99**	292	**95**
84	**100**	225	**100**	291	**95**
89	**88**	165	**86**	290	**100**
136	**73**	226	**95**	371	**94**
91	**100**	228	**75**	369	**88**
126	**95**	229	**94**	368	**94**
150	**93**	232	**93**	367	**84**
122	**95**	233	**95**	366	**94**
92	**94**	236	**86**	307	**100**
116	**93**	237	**88**	306	**94**
104	**70**	238	**100**	301	**95**
103	**100**	239	**95**	300	**90**
146	**95**	240	**96**	309	**100**
87	**100**	242	**97**	303	**95**
171	**100**	243	**95**	312	**100**
174	**100**	245	**88**	313	**98**

Nº compuesto ejemplo	% de actividad	Nº compuesto ejemplo	% de actividad	Nº compuesto ejemplo	% de actividad
169	**89**	162	**99**	314	**100**
178	**75**	249	**92**	315	**95**
179	**74**	250	**84**	316	**75**
156	**94**	251	**96**	320	**94**
181	**85**	253	**92**	320	**89**
183	**94**	158	**97**	320	**95**
184	**95**	159	**97**	322	**95**
192	**85**	254	**92**	323	**86**
198	**99**	256	**92**	326	**94**
155	**95**	157	**100**	328	**100**
203	**95**	258	**80**	329	**94**
166	**97**	260	**95**	331	**94**
163	**93**	167	**100**	335	**74**
161	**100**	267	**98**	337	**88**
160	**100**	268	**100**	338	**91**
205	**100**	271	**79**	339	**95**
206	**94**	272	**94**	340	**95**
207	**100**	286	**89**	341	**100**
208	**100**	285	**89**	342	**94**
209	**100**	284	**91**	346	**95**
210	**100**	283	**78**	347	**95**
211	**93**	281	**94**	348	**95**
212	**96**	280	**93**	349	**95**
213	**74**	279	**100**	350	**94**
164	**100**	278	**89**	351	**80**
214	**100**	277	**94**	352	**73**
215	**100**	276	**99**		
216	**89**	274	**94**		

Ejemplo M: Ensayo in vivo con *Alternaria solani* (enfermedad de la mancha foliar/tomate/de protección):

Disolvente: 49 partes en peso de N-N-dimetilformamida

Emulsionante: 1 parte en peso de alquilarilpoliglicoléteres

Para la preparación de una preparación de sustancia activa adecuada, 1 parte en peso de la sustancia activa se mezcla con las cantidades indicadas de disolvente y emulsionante y el concentrado se diluye hasta la concentración deseada con agua.

Para analizar la actividad protectora, planas jóvenes de tomate se rocían con la preparación de sustancia activa a la tasa de aplicación indicada. Un día después del tratamiento se inocula a las plantas una suspensión de esporas de ***Alternaria solani*** y se dejan reposar durante 24 horas a una humedad relativa del 100% y 22ºC. Después, las plantas reposan a humedad atmosférica relativa del 96% y a una temperatura de 20ºC.

7 días después de la inoculación se realiza la evaluación. En el presente documento, 0% significa un nivel de actividad que corresponde al del control, mientras que un nivel de actividad del 100% significa que no se observa infección.

En este análisis, los compuestos de acuerdo con la invención de las fórmulas siguientes a una concentración de sustancia activa del 500 ppm muestran un nivel de actividad del 70% o mayor.

Ejemplo

Ensayo con Alternaria (tomate)/de protección

Nº compuesto ejemplo	% de actividad	Nº compuesto ejemplo	% de actividad	Nº compuesto ejemplo	% de actividad
30	**90**	164	**95**	298	**80**
25	**90**	214	**95**	297	**100**
5	**90**	215	**94**	296	**100**
9	**89**	216	**95**	295	**100**
81	**95**	218	**95**	294	**100**
29	**78**	220	**95**	293	**100**
2	**100**	222	**90**	292	**100**
15	**95**	223	**90**	291	**100**
11	**80**	224	**70**	290	**100**
72	**95**	225	**95**	371	**95**
85	**100**	165	**95**	370	**95**
84	**95**	226	**95**	369	**90**
89	**89**	227	**95**	310	**95**
136	**95**	228	**70**	368	**95**
135	**78**	229	**95**	367	**95**

Nº compuesto ejemplo	% de actividad	Nº compuesto ejemplo	% de actividad	Nº compuesto ejemplo	% de actividad
134	100	231	95	366	80
91	95	232	95	365	80
126	95	233	90	307	100
150	95	235	94	306	95
122	95	236	94	305	100
92	90	237	100	302	95
116	95	238	94	301	95
113	89	239	100	300	80
108	80	240	88	309	100
106	95	241	94	364	95
104	90	242	88	363	90
103	90	243	100	303	100
102	95	244	94	362	80
146	100	245	94	361	70
144	94	247	94	312	100
142	94	162	94	313	95
170	78	248	94	314	100
87	95	249	94	315	95
153	90	250	94	316	100
171	95	251	94	317	70
173	94	253	94	318	80
174	100	158	94	319	90
176	100	159	94	320	95
178	94	254	94	321	70
179	100	256	94	322	95
156	94	157	94	323	95
181	94	257	94	326	95
183	100	258	95	327	95
184	95	259	90	328	95
189	95	260	90	329	95
192	100	262	95	332	90
193	93	267	95	337	95
195	80	268	80	338	80
196	100	269	89	339	95
198	93	271	89	340	95
155	100	272	94	341	95
200	93	273	90	342	95
203	93	286	90	347	95
166	95	285	95	348	95
163	93	284	100	349	80
161	95	283	95	350	95
160	95	282	70	351	95
205	95	281	95	352	95

Nº compuesto ejemplo	% de actividad	Nº compuesto ejemplo	% de actividad	Nº compuesto ejemplo	% de actividad
206	**90**	280	**95**	353	**80**
207	**90**	279	**70**	164	**95**
208	**80**	278	**95**	214	**95**
209	**95**	277	**100**	215	**94**
210	**80**	276	**95**	216	**95**
211	**70**	275	**90**	218	**95**
212	**95**	274	**95**	220	**95**
213	**90**	299	**100**	298	**80**
297	**100**	296	**100**	295	**100**
294	**100**	293	**100**		

Ejemplo N: Análisis in vivo con *Plasmopara viticola* (mildíu lanoso, vino /de protección):

Disolvente: 24,5 partes en peso de acetona

24,5 partes en peso de dimetilacetamida

Emulsionante: 1 parte en peso de alquilarilpoliglicoléteres

Para la preparación de una preparación de sustancia activa adecuada, 1 parte en peso de la sustancia activa se mezcla con las cantidades indicadas de disolvente y emulsionante y el concentrado se diluye hasta la concentración deseada con agua.

Para analizar la actividad protectora, planas jóvenes se rocían con la preparación de sustancia activa a la tasa de aplicación indicada. Después de secado el recubrimiento por pulverización, se inocula a las plantas una suspensión de esporas de ***Plasmopara viticola*** y se dejan durante 1 día en una cabina de incubación a aprox. 20ºC y humedad atmosférica relativa del 100%. A continuación, las plantas se introducen durante 4 días en el invernadero a aprox. 21ºC y a una humedad atmosférica de aprox. 90%. Las plantas se humedecieron después y se situaron después en una cabina de incubación durante 1 día.

6 días después de la inoculación se realiza la evaluación. En el presente documento, 0% significa un nivel de actividad que corresponde al del control, mientras que un nivel de

actividad del 100% significa que no se observa infección.

En este análisis, los compuestos siguientes de acuerdo con la invención a una concentración de sustancia activa del 100 ppm muestran un nivel de actividad del 70% o mayor.

Nº compuesto ejemplo	% de actividad	Nº compuesto ejemplo	% de actividad	Nº compuesto ejemplo	% de actividad
1	**100**	169	**96**	219	**95**
40	**72**	183	**86**	225	**90**
85	**94**	192	**94**	236	**76**
86	**84**	198	**92**	237	**84**
84	**98**	161	**95**	238	**88**
89	**73**	160	**79**	239	**88**
126	**81**	207	**71**	240	**90**
92	**73**	212	**83**	260	**70**
174	**70**	214	**88**		

Ejemplo O: Ensayo in vivo con *Venturia inaequalis* (sarna de la manzana / de protección):

Disolvente: 24,5 partes en peso de acetona

24,5 partes en peso de dimetilaminoacetamida

Emulsionante: 1 parte en peso de alquilarilpoliglicoléteres

Para la preparación de una preparación de sustancia activa adecuada, 1 parte en peso de la sustancia activa se mezcla con las cantidades indicadas de disolvente y emulsionante y el concentrado se diluye hasta la concentración deseada con agua.

Para analizar la actividad protectora, planas jóvenes se rocían con la preparación de sustancia activa a la tasa de aplicación indicada. Después de secado el recubrimiento por pulverización, se inocula a las plantas una suspensión de conidios del patógeno de la sarna de la manzana ***Venturia inaequalis*** y se dejan durante 1 día a aprox. 20ºC y una humedad atmosférica relativa del 100% en una cabina de incubación.

A continuación, las plantas se introducen en el invernadero a aprox. y a una humedad

atmosférica de aprox. 90% .

10 días después de la inoculación se realiza la evaluación. En el presente documento, 0% significa un nivel de actividad que corresponde al del control, mientras que un nivel de actividad del 100% significa que no se observa infección.

En este análisis, los compuestos siguientes de acuerdo con la invención a una concentración de sustancia activa del 100 ppm muestran un nivel de actividad del 70% o mayor.

Nº compuesto ejemplo	% de actividad	Nº compuesto ejemplo	% de actividad	Nº compuesto ejemplo	% de actividad
1	**99**	160	**94**	236	**94**
40	**97**	205	**91**	237	**95**
85	**88**	206	**83**	238	**98**
86	**96**	207	**86**	239	**98**
84	**100**	208	**78**	240	**96**
89	**100**	209	**89**	242	**89**
126	**98**	210	**78**	243	**98**
92	**93**	211	**92**	162	**96**
87	**95**	212	**85**	249	**96**
174	**100**	164	**97**	251	**84**
169	**99**	214	**88**	159	**97**
179	**100**	215	**96**	254	**73**
180	**96**	217	**98**	157	**94**
156	**91**	218	**95**	260	**94**
183	**73**	219	**96**	167	**89**
184	**92**	220	**96**	268	**98**
189	**84**	221	**91**	271	**81**
192	**95**	222	**95**	272	**89**
198	**96**	224	**71**		
161	**95**	225	**96**		

Ejemplo P: Ensayo in vivo en *Botrytis cinerea* (moho gris de la judía/de protección):

Disolvente: 24,5 partes en peso de acetona

24,5 partes en peso de acetona

Emulsionante: 1 parte en peso de alquilarilpoliglicoléteres

Para la preparación de una preparación de sustancia activa adecuada, 1 parte en peso

de la sustancia activa se mezcla con las cantidades indicadas de disolvente y emulsionante y el concentrado se diluye hasta la concentración deseada con agua.

Para analizar la actividad protectora, planas jóvenes se rocían con la preparación de sustancia activa a la tasa de aplicación indicada. Después de secado el recubrimiento por pulverización, en cada hoja se colocan 2 piezas pequeñas de agar con ***Botrytis cinerea*** en crecimiento. Las plantas inoculadas se colocan en una cámara oscura a aprox. 20ºC y humedad atmosférica relativa del 100%.

2 días después de la inoculación se evalúa el tamaño de las manchas de infección sobre las hojas. En el presente documento, 0% significa un nivel de actividad que corresponde al del control, mientras que un nivel de actividad del 100% significa que no se observa infección.

En este análisis, los compuestos siguientes de acuerdo con la invención a una concentración de sustancia activa del 250 ppm muestran un nivel de actividad del 70% o mayor.

Nº compuesto ejemplo	**% de actividad**	**Nº compuesto ejemplo**	**% de actividad**	**Nº compuesto ejemplo**	**% de actividad**
1	**99**	155	**99**	224	**99**
40	**100**	161	**100**	225	**96**
85	**100**	160	**100**	225	**93**
86	**100**	205	**100**	236	**100**
84	**99**	206	**100**	237	**100**
89	**100**	207	**100**	238	**93**
126	**100**	208	**100**	240	**99**
92	**100**	209	**100**	242	**99**
87	**100**	210	**98**	243	**75**
171	**84**	211	**100**	162	**100**
174	**80**	212	**98**	249	**100**
169	**100**	213	**91**	251	**95**
179	**100**	214	**100**	159	**98**
180	**93**	215	**98**	157	**78**
156	**98**	217	**95**	260	**100**
183	**93**	218	**98**	167	**100**
184	**100**	219	**100**	268	**100**

Nº compuesto ejemplo	% de actividad	Nº compuesto ejemplo	% de actividad	Nº compuesto ejemplo	% de actividad
189	**93**	220	**100**	271	**93**
192	**100**	221	**100**	272	**100**
198	**99**	222	**85**		

Ejemplo Q: Ensayo in vivo con *Leptosphaeria nodorum* (mancha de glume del trigo/de protección):

Disolvente: 49 partes en peso de N-N-dimetilacetamida

Emulsionante: 1 parte en peso de alquilarilpoliglicoléteres

Para la preparación de una preparación de sustancia activa adecuada, 1 parte en peso de la sustancia activa se mezcla con las cantidades indicadas de disolvente y emulsionante y el concentrado se diluye hasta la concentración deseada con agua.

Para analizar la actividad protectora, planas jóvenes se rocían con la preparación de sustancia activa a la tasa de aplicación indicada.

Después del secado del recubrimiento por pulverización se rocía a las plantas con esporas con una suspensión de esporas de *Leptosphaeria nodorum*. Las plantas permanecen durante 48 horas a 20ºC y una humedad atmosférica relativa del 100% en una cabina de incubación.

Las plantas se introducen en un invernadero a una temperatura de aprox. 22ºC y a una humedad atmosférica relativa de aprox. 80%.

8 días después de la inoculación se realiza la evaluación. En el presente documento, 0% significa un nivel de actividad que corresponde al del control, mientras que un nivel de actividad del 100% significa que no se observa infección.

En este análisis, los compuestos siguientes de acuerdo con la invención a una concentración de sustancia activa del 1000 ppm muestran un nivel de actividad del 70% o mayor.

Nº compuesto ejemplo	% de actividad	Nº compuesto ejemplo	% de actividad	Nº compuesto ejemplo	% de actividad
1	**100**	174	**93**	164	**93**
85	**100**	169	**100**	214	**71**
86	**100**	184	**88**	215	**71**
84	**100**	192	**86**	218	**93**
89	**83**	198	**100**	225	**86**
87	**88**	212	**71**	167	**92**

Ejemplo R: Ensayo in vivo con *Septoria tritici* (mancha foliar (mancha negra) del trigo/de protección):

Disolvente : 49 partes en peso de N-N-dimetilacetamida

Emulsionante: 1 parte en peso de alquilarilpoliglicoléteres

Para la preparación de una preparación de sustancia activa adecuada, 1 parte en peso de la sustancia activa se mezcla con las cantidades indicadas de disolvente y emulsionante y el concentrado se diluye hasta la concentración deseada con agua.

Para analizar la actividad protectora, planas jóvenes se rocían con la preparación de sustancia activa a la tasa de aplicación indicada. Después del secado del recubrimiento por pulverización se rocía a las plantas con esporas con una suspensión de *Septoria tritici*. Las plantas permanecen durante 48 horas a 20ºC y una humedad atmosférica relativa del 100% en una cabina de incubación. A continuación, las plantas se introducen durante 60 horas más bajo una campana transparente a 15ºC y una humedad atmosférica relativa del 100%.

Las plantas se introducen en un invernadero a una temperatura de aprox. 15ºC y a una humedad atmosférica relativa de aprox. 80%.

21 días después de la inoculación se realiza la evaluación. En el presente documento, 0% significa un nivel de actividad que corresponde al del control, mientras que un nivel de actividad del 100% significa que no se observa infección.

En este análisis, los compuestos siguientes de acuerdo con la invención a una

concentración de sustancia activa del 1000 ppm muestran un nivel de actividad del 70% o mayor.

Nº compuesto ejemplo	% de actividad	Nº compuesto ejemplo	% de actividad	Nº compuesto ejemplo	% de actividad
1	**100**	169	**100**	215	**94**
85	**100**	184	**100**	218	**100**
86	**100**	192	**100**	224	**100**
84	**100**	198	**100**	225	**100**
89	**100**	212	**71**	240	**75**
87	**100**	164	**100**	159	**100**
174	**90**	214	**100**	157	**100**

Ejemplo S: Ensayo in vivo con *Rhynchosporium secalis* (escaldado de la hoja en la cebada/de protección):

Disolvente: 49 partes en peso de N-N-dimetilacetamida

Emulsionante: 1 parte en peso de alquilarilpoliglicoléteres

Para la preparación de una preparación de sustancia activa adecuada, 1 parte en peso de la sustancia activa se mezcla con las cantidades indicadas de disolvente y emulsionante y el concentrado se diluye hasta la concentración deseada con agua.

Para analizar la actividad protectora, plantas jóvenes se rocían con la preparación de sustancia activa a la tasa de aplicación indicada.

Después del secado del recubrimiento por pulverización se rocía a las plantas con esporas con una suspensión de esporas de *Rhynchosporium secalis*. Las plantas permanecen durante 48 horas a 20ºC y una humedad atmosférica relativa del 100% en una cabina de incubación.

Las plantas se introducen en un invernadero a una temperatura de aprox. 20ºC y a una humedad atmosférica relativa de aprox. 80%.

14 días después de la inoculación se realiza la evaluación. En el presente documento,

0% significa un nivel de actividad que corresponde al del control, mientras que un nivel de actividad del 100% significa que no se observa infección.

En este análisis, los compuestos siguientes de acuerdo con la invención a una concentración de sustancia activa del 1000 ppm muestran un nivel de actividad del 70% o mayor.

Nº compuesto ejemplo	% de actividad	Nº compuesto ejemplo	% de actividad	Nº compuesto ejemplo	% de actividad
86	**86**	184	**71**	214	**100**
84	**90**	192	**71**	215	**90**
87	**88**	198	**90**	218	**100**
169	**100**	164	**100**	225	**90**

Ejemplo Ta: Ensayo in vivo con *Fusarium nivale (var.majus)* (tizón de la cabeza/oreja blanca del trigo/de protección):

Disolvente: 49 partes en peso de N-N-dimetilacetamida

Emulsionante: 1 parte en peso de alquilarilpoliglicoléteres

Para la preparación de una preparación de sustancia activa adecuada, 1 parte en peso de la sustancia activa se mezcla con las cantidades indicadas de disolvente y emulsionante y el concentrado se diluye hasta la concentración deseada con agua.

Para analizar la actividad protectora, plantas jóvenes se rocían con la preparación de sustancia activa a la tasa de aplicación indicada.

Después del secado del recubrimiento por pulverización se rocía a las plantas con esporas con una suspensión de esporas de *Fusarium nivale (var.majus)*.

Las plantas se introducen en una cámara de invernadero bajo una campana de incubación transparente a 10°C y una humedad atmosférica relativa del 100%.

5 días después de la inoculación se realiza la evaluación. En el presente documento, 0% significa un nivel de actividad que corresponde al del control, mientras que un nivel de

actividad del 100% significa que no se observa infección.

En este análisis, los compuestos siguientes de acuerdo con la invención a una concentración de sustancia activa del 1000 ppm muestran un nivel de actividad del 70% o mayor.

Nº compuesto ejemplo	% de actividad	Nº compuesto ejemplo	% de actividad	Nº compuesto ejemplo	% de actividad
1	**92**	192	**100**	225	**100**
85	**100**	198	**100**	238	**75**
86	**100**	212	**75**	240	**75**
84	**100**	164	**100**	159	**75**
89	**92**	214	**100**	157	**88**
87	**92**	215	**100**	167	**100**
169	**71**	218	**92**		
184	**100**	224	**100**		

Ejemplo Tb: Ensayo in vivo con *Fusarium graminearum* (tizón de la cabeza/oreja blanca de la cebada/de protección):

Disolvente: 49 partes en peso de N-N-dimetilacetamida

Emulsionante: 1 parte en peso de alquilarilpoliglicoléteres

Para la preparación de una preparación de sustancia activa adecuada, 1 parte en peso de la sustancia activa se mezcla con las cantidades indicadas de disolvente y emulsionante y el concentrado se diluye hasta la concentración deseada con agua.

Para analizar la actividad protectora, plantas jóvenes se rocían con la preparación de sustancia activa a la tasa de aplicación indicada.

Después del secado del recubrimiento por pulverización se rocía a las plantas con esporas con una suspensión de esporas de *Fusarium graminearum*.

Las plantas se introducen en una cámara de invernadero bajo una campana de incubación transparente a 22°C y una humedad atmosférica relativa del 100%.

5 días después de la inoculación se realiza la evaluación. En el presente documento, 0%

significa un nivel de actividad que corresponde al del control, mientras que un nivel de actividad del 100% significa que no se observa infección.

En este análisis, los compuestos siguientes de acuerdo con la invención a una concentración de sustancia activa del 1000 ppm muestran un nivel de actividad del 70% o mayor.

Nº compuesto ejemplo	% de actividad	Nº compuesto ejemplo	% de actividad	Nº compuesto ejemplo	% de actividad
1	**100**	218	**100**	87	**100**
85	**100**	224	**100**	169	**100**
86	**100**	225	**100**	184	**100**
84	**100**	238	**92**	192	**100**
89	**100**	251	**83**	198	**100**
164	**100**	159	**100**	155	**88**
214	**100**	157	**100**		
215	**100**	167	**100**		

Ejemplo U: Ensayo in vivo con *Pythium ultimum* (podredumbre de la raíz/caída de plántula del algodón /tratamiento de las semillas):

El análisis se realizó en condiciones de invernadero.

Semillas de algodón tratadas con un compuesto activo de acuerdo con la invención o con una combinación de compuestos activos de acuerdo con la invención se cultivaron en vasos de tamaño 6*6 cm en una mezcla de tierra de campo con vapor y arena (1:1). Los compuestos del análisis se disolvieron en N-metil-2-pirrolidona y se diluyeron hasta la concentración deseada con agua. Las plantas se cultivaron a 10ºC.

Se inoculó perlita con micelios de Pythium ultimum. 1 ml de la perlita infectada se distribuyó entre las semillas de algodón tratadas. Las semillas se cubrieron con una capa de cobertura de gránulos de arcilla y se incubaron en el invernadero durante 7 días a 20ºC y una humedad atmosférica relativa del 80%.

La evaluación se realizó contando los crecimientos. En el presente documento, 0% significa un nivel de actividad que corresponde al del control sin tratar, mientras que un nivel de actividad del 100% significa que todas las semillas germinaron.

En este análisis, los siguientes compuestos mostraron una eficacia del 70% y por encima a una dosis de 50 g/dt del compuesto activo de acuerdo con la invención.

Nº compuesto ejemplo	**% de actividad**
198	**88**

Ejemplo V: Ensayo in vivo con *Pyricularia oryzae* (añublo del arroz/de protección):

Disolvente: 28,5 partes en peso de acetona

Emulsionante: 1,5 partes en peso de alquilarilpoliglicoléteres

Para la preparación de una preparación de sustancia activa adecuada, 1 parte en peso de la sustancia activa se mezcla con las cantidades indicadas de disolvente y emulsionante y el concentrado se diluye hasta la concentración deseada con agua.

Para analizar la actividad protectora, plantas jóvenes de arroz se rocían con la preparación de sustancia activa a la tasa de aplicación indicada. Un día después del tratamiento se inocula a las plantas una suspensión acuosa de esporas de *Pyricularia oryzae*. Después, las plantas se introducen en un invernadero a una humedad atmosférica relativa del 100% y a 25ºC.

5 días después de la inoculación se realiza la evaluación. En el presente documento, 0% significa un nivel de actividad que corresponde al del control, mientras que un nivel de actividad del 100% significa que no se observa infección.

En este análisis, los compuestos siguientes de acuerdo con la invención a una concentración de sustancia activa del 250 ppm muestran un nivel de actividad del 80% o mayor.

Ej. Nº	% de actividad
1	**80**
4	**80**
30	**80**
40	**95**
84	**85**
85	**80**
86	**93**
102	**93**
104	**80**
108	**85**
113	**90**
116	**80**
122	**85**
136	**80**
198	**85**
217	**85**
221	**92**

Ejemplo W: Ensayo in vivo con *Rhizoctonia solani* (enfermedad de la vaina del arroz/de protección):

Disolvente: 28,5 partes en peso de acetona

Emulsionante: 1,5 partes en peso de alquilarilpoliglicoléteres

Para la preparación de una preparación de sustancia activa adecuada, 1 parte en peso de la sustancia activa se mezcla con las cantidades indicadas de disolvente y emulsionante y el concentrado se diluye hasta la concentración deseada con agua.

Para analizar la actividad protectora, plantas jóvenes de arroz se rocían con la preparación de sustancia activa a la tasa de aplicación indicada. Un día después del tratamiento, se inocula a las plantas hifas de *Rhizoctonia solani*. Después, las plantas se introducen en un invernadero a una humedad atmosférica relativa del 100% y a 25ºC.

4 días después de la inoculación se realiza la evaluación. En el presente documento, 0% significa un nivel de actividad que corresponde al del control, mientras que un nivel de actividad del 100% significa que no se observa infección.

En este análisis, los compuestos siguientes de acuerdo con la invención a una concentración de sustancia activa del 250 ppm muestran un nivel de actividad del 80% o mayor.

Ej. Nº	% de actividad
1	**100**
4	**100**
30	**95**
84	**100**
85	**97**
86	**100**
89	**92**
101	**95**
102	**98**
104	**95**
108	**92**
113	**93**
116	**97**
120	**93**
122	**97**
136	**97**
169	**100**
174	**93**
176	**97**
198	**88**
217	**100**
221	**100**

Ejemplo X: Ensayo in vivo de *Cochliobolus miyabeanus* (enfermedad de la mancha marrón/arroz/de protección):

Disolvente: 28,5 partes en peso de acetona

Emulsionante: 1,5 partes en peso de alquilarilpoliglicoléteres

Para la preparación de una preparación de sustancia activa adecuada, 1 parte en peso de la sustancia activa se mezcla con las cantidades indicadas de disolvente y emulsionante y el concentrado se diluye hasta la concentración deseada con agua.

Para analizar la actividad protectora, plantas jóvenes de arroz se rocían con la preparación de sustancia activa a la tasa de aplicación indicada. Un día después del tratamiento se inocula a las plantas una suspensión acuosa de esporas de *Cochliobolus miyabeanus*. Después, las plantas se introducen en un invernadero a una humedad atmosférica relativa del 100% y a 25ºC.

4 días después de la inoculación se realiza la evaluación. En el presente documento, 0% significa un nivel de actividad que corresponde al del control, mientras que un nivel de actividad del 100% significa que no se observa infección.

En este análisis, los compuestos siguientes de acuerdo con la invención a una concentración de sustancia activa del 250 ppm mostraron un nivel de actividad del 80% o mayor.

Ej. Nº	% de actividad
1	**85**
40	**85**
84	**93**
85	**90**
86	**80**
89	**85**
104	**80**
108	**80**
116	**94**
122	**90**
198	**90**
217	**85**
221	**80**

Ejemplo Y: Ensayo in vivo con *Gibberella zeae* (tizón de la cabeza del arroz/de protección):

Disolvente: 28,5 partes en peso de acetona

Emulsionante: 1,5 partes en peso de alquilarilpoliglicoléteres

Para la preparación de una preparación de sustancia activa adecuada, 1 parte en peso de la sustancia activa se mezcla con las cantidades indicadas de disolvente y emulsionante y el concentrado se diluye hasta la concentración deseada con agua.

Para analizar la actividad protectora, plantas jóvenes de arroz se rocían con la preparación de sustancia activa a la tasa de aplicación indicada. Un día después del tratamiento se inocula a las plantas una suspensión acuosa de esporas de *Gibberella zeae*. Después, las plantas se introducen en un invernadero a una humedad atmosférica relativa del 100% y a 25ºC.

5 días después de la inoculación se realiza la evaluación. En el presente documento, 0% significa un nivel de actividad que corresponde al del control, mientras que un nivel de actividad del 100% significa que no se observa infección.

En este análisis, los compuestos siguientes de acuerdo con la invención a una concentración de sustancia activa del 250 ppm muestran un nivel de actividad del 80% o mayor.

Ej. Nº	**% de actividad**
198	**80**

Ejemplo Z: Ensayo in vivo con *Phakopsora pachyrhizi* (roya de la soja/de protección):

Disolvente: 28,5 partes en peso de acetona

Emulsionante: 1,5 partes en peso de alquilarilpoliglicoléteres

Para la preparación de una preparación de sustancia activa adecuada, 1 parte en peso de la sustancia activa se mezcla con las cantidades indicadas de disolvente y emulsionante y el concentrado se diluye hasta la concentración deseada con agua.

Para analizar la actividad protectora, plantas jóvenes de arroz se rocían con la preparación de sustancia activa a la tasa de aplicación indicada. Un día después del tratamiento se inocula a las plantas una suspensión acuosa de esporas de *Phakopsora pachyrhizi.* Después, las plantas se introducen en un invernadero a una humedad atmosférica relativa del 80% y a 20°C.

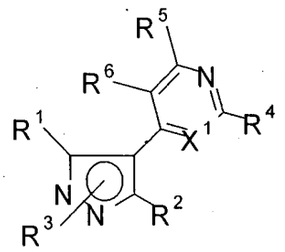
11 días después de la inoculación se realiza la evaluación. En el presente documento, 0% significa un nivel de actividad que corresponde al del control, mientras que un nivel de actividad del 100% significa que no se observa infección.

En este análisis, los compuestos siguientes de acuerdo con la invención a una concentración de sustancia activa del 250 ppm mostraron un nivel de actividad del 80% o mayor.

Ej. Nº	% de actividad
1	**91**
84	**98**

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula **[I-a]**,



[I-a]

en la que los símbolos tienen los significados siguientes:

X^1 representa C-H o N,

R^1 representa fenilo, naftalenilo, quinolin-5-ilo, quinolin-8-ilo, isoquinolin-5-ilo, isoquinolin-8-ilo, 1-benzotiofen-4-ilo, 1-benzotiofen-7-ilo, 1-benzofuran-4-ilo, 1-benzofuran-7-ilo, 1,3-benzodioxol-4-ilo o 1,3-benzodioxol-5-ilo, cada uno sustituidos de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente, con R^7,

R^2 representa ciano, nitro, halógeno, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, halocicloalquilo C_3-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, alquiltio C_1-C_6, heterociclilo C_2-C_9 o hidrógeno,

R^3 representa alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, cicloalquil C_3-C_6-alquilo C_1-C_6, cicloalquiloxi C_3-C_6, alcoxi C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6-alquilo C_1-C_6, aciloxi-alquilo C_1-C_6, heteroaril-alquilo C_1-C_6, aril-alquilo C_1-C_6, alquiltio C_1-C_6-alquilo C_1-C_6, alquil C_1-C_4-C(O)-alquilo C_1-C_6, cicloalquil C_3-C_6-alquilo-C(O)-C_1-C_4, heterociclil C_2-C_9-alquilo C(O)-C_1-C_4, alquil C_1-C_4-C(O)O-alquilo C_1-C_6, alquilo C_1-C_4-C(O)-cicloalquilo C_3-C_6, alquilo C_1-C_4-C(O)O-heterociclilo, heterociclil-alquilo C_1-C_6, heterociclilo, oxoheterociclilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido de

forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente con halógeno, ciano, hidroxi, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi, fenilo o fenoxi

R^4 representa hidrógeno, halógeno, ciano, $-C(O)OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-NR^{12}R^{13}$, $-C(O)NR^{12}R^{13}$ o $-NR^{12}R^{14}$, $-N=C=NR^{22}$, $-N=C(H)OR^{22}$, $-N=C(OR^{22})R^{23}$, $-N=C(SR^{22})R^{23}$, $-C(=NR^{22})NR^{22}R^{23}$, $-SO(=NR^{22})R^{23}$ o $-SO_2R^{20}$,
o alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, alquenilo C_2-C_6, arilo C_6-C_{14}, heterociclilo C_2-C_9 o heteroarilo C_2-C_9, sustituido cada uno opcionalmente de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente, con R^{11},

R^5 y R^6 representan, de forma mutuamente independiente, hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, -OH o -SH,
o alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo C_6-C_{14}, -O-(alquilo C_1-C_4), -O-(arilo C_6-C_{14}), -S-(alquilo C_1-C_4), -S(O)-(alquilo C_1-C_6) o -C(O)-(alquilo C_1-C_6), cada uno opcionalmente sustituido de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente, con R^{11}
o, junto con el átomo de carbono al que están unidos forman además un anillo con de 3 a 8 átomos de anillo, en el que el anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos más de la serie oxígeno, azufre o NR^{19}, opcionalmente sustituidos de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente, con halógeno oxígeno, ciano o alquilo C_1-C_4,

R^7 representa de forma mutuamente independiente uno o más de los grupos siguientes: flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, -OH o -SH,
o alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, tri(alquilo C_1-C_4)sililo, arilo C_6-C_{14}, -O-(alquilo C_1-C_4), -O-(arilo C_6-C_{14}), -S-(alquilo C_1-C_4), -S(O)-(alquilo C_1-C_6), o $-S(O)_2$-(alquilo C_1-C_6), cada uno opcionalmente sustituido de forma unitaria, múltiple, idéntica o diferente,

con flúor, cloro, bromo, -OH, ciano, alquilo C_1-C_6 o -O-(alquilo C_1-C_4)

R^{11} representa -OH, flúor, cloro, bromo, ciano, -NH-C(O)R^{20}, -$NR^{20}R^{21}$, -C(O)R^{20}, -C(O)OR^{20}, -C(O)$NR^{20}R^{21}$ o -SO_2R^{20},

o alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_{11}, cicloalquilo C_3-C_8, -O-(alquilo C_1-C_4), -S-(alquilo C_1-C_4), -O-(cicloalquilo C_3-C_8), -S-(cicloalquilo C_3-C_8), C_6-C_{14}, -O-(arilo C_6-C_{14}), -S-(arilo C_6-C_{14}), heterociclilo C_2-C_9 o heteroarilo C_2-C_9, cada uno opcionalmente sustituido de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente, con flúor, cloro, bromo, -OH, carbonilo, ciano, alquilo C_1-C_6 o -O-(alquilo C_1-C_4),

R^{12} y R^{13} representan de forma mutuamente independiente uno o más de los grupos siguientes: H, -C(S)R^{15}, -C(O)R^{15}, -SO_2R^{15}, -C(O)OR^{15}, -OR^{15} o -C(O)$NR^{15}R^{16}$

o alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{14}, heterociclilo C_2-C_9 o heteroarilo C_2-C_9, cada uno opcionalmente sustituido de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente, con flúor, cloro, bromo, -OH, ciano, alquilo C_1-C_6, -O-C(O)R^{11}, -O-P(O)$(OR^{11})_2$, -O-B$(OR^{11})_2$ o -O-(alquilo C_1-C_4),

R^{14} representa -CH_2-$NR^{22}R^{23}$, piperidin-1-ilmetilo o morfolin-4-ilmetilo,

o alquilo C_1-C_6 o -O-(alquilo C_1-C_4), cada uno opcionalmente sustituido de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente con flúor, cloro, bromo, -OH o ciano,

R^{15} y R^{16} representan de forma mutuamente independiente hidrógeno o -OH

o alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{14}, heterociclilo C_2-C_9 o heteroarilo C_2-C_9, cada uno opcionalmente sustituido de forma unitaria o múltiple, idéntica o

diferente, con R^{11},

junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forma un anillo de 3 a 7 miembros, que puede contener otro heteroátomo de la serie N u O no adyacente al nitrógeno.

R^{17} y R^{18} representan de forma mutuamente independiente uno o más de los grupos siguientes: H o $-C(O)OR^{11}$

o alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{14}, heterociclilo C_2-C_9 o heteroarilo C_2-C_9, cada uno opcionalmente sustituido de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente, con flúor, cloro, bromo, -OH, ciano, alquilo C_1-C_6 y -O-(alquilo C_1-C_4),

R^{19} representa H, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, $-C(S)R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-SO_2R^{15}$ o $-C(O)OR^{15}$,

R^{20} y R^{21} representan de forma mutuamente independiente alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6, cada uno opcionalmente sustituido de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente, con flúor, cloro, bromo, -OH o ciano, o hidrógeno, y

R^{22} y R^{23} representan de forma mutuamente independiente alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6 o hidrógeno,

y sales agroquímicamente activas de los mismos,

en el que se exceptúan los compuestos siguientes:

a) Compuestos en los que,

X^1 representa N,

R^1 representa un fenilo opcionalmente sustituido,

R^3 representa butilo o propini-2-ilo,

R^4 representa -NHR_{12}, y

R^{12} representa un fenilo opcionalmente sustituido,

y b) Compuestos en los que

X^1 representa N

R^2, R^4, R^5, R^6 representan H, y

R^3 representa metilo, etilo, alilo, 2-metoxietilo o bencilo, cuando R^1 representa 4-clorofenilo, o

R^3 representa metilo, cuando R^1 representa fenilo, 4-metoxifenilo o 4-fluorofenilo.

2. Compuestos de la fórmula **[I-a]**, de acuerdo con la reivindicación 1, en la que los símbolos tienen los significados siguientes,

R^1 representa fenilo, opcionalmente sustituido de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente, con R^7,

R^2 representa metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo o hidrógeno,

R^3 representa propan-2-ilo, isobutilo, butan-2-ilo, 2-metilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 3-metilbut-2-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-3-en-2-ilo, propadienilo, prop-2-in-1-ilo, but-2-in-1-ilo, but-3-in-2-ilo, 2-metilbut-3-in-2-ilo, 2-metilbut-3-in-2-ilo, ciano-metilo, 2-cianoetilo, 1-cianopropan-2-ilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, (2,2-diclorociclopropil)metilo, ciclopropilmetilo, 1-ciclopropiletilo, triclorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, 2-fluoropropilo, 3-fluoropropilo, 2-cloropropilo, 3-cloropropilo, 1,3-difluoropropan-2-ilo, 2-fluorobencilo, 3-fluoro-bencilo, 4-fluorobencilo, 2,3-difluorobencilo, 2-cloro-6-fluorobencilo, 1-(2-cloro-fenil)etilo, 1-(3-clorofenil)etilo, 1-(4-clorofenil)etilo, 3-

cianobencilo, 4-cianobencilo, 4-(difluorometoxi)bencilo, 2-cianobencilo, 2-(3-clorofenil)etilo, 2-(2-clorofenil)etilo, 1-naftilmetilo, (piridin-3-ilmetilo, 2-cloro-1,3-tiazol-5-il)metilo, metoximetilo, 2-metoxietilo, 2-(metilsulfanil)etilo, 2-(trifluorometoxi)etilo, 1-metoxipropan-2-ilo, 2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]-etilo, 2-(2-metoxietoxi)etilo, tetrahidrofuran-2-ilometilo, (3-metiloxetan-3-il)metilo, 1H-imidazol-2-ilometilo, tetrahidrofuran-3-ilo, 2-oxotetrahidrofuran-3-ilo, 2-terc-butoxi-2-oxoetilo, 1-metoxi-3-metil-1-oxobutan-2-ilo, 1-metoxi-1-oxopropan-2-ilo o 3-etoxi-3-oxopropilo, propan-2-iloxi, metilo, etilo, n-propilo, 2-etoxietilo o 2-cloroetilo,

R^4 representa hidrógeno o $-NR^{12}R^{13}$ o $-NHR^{13}$,

R^5 y R^6 representan de forma mutuamente independiente hidrógeno, flúor o ciano

o junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo sencillo en el que juntos representan -(CH=CH-CH=CH)-, -(CH=CH-N(R^{19}), -(CH=CH-CH=N)-, -(NH-CH=N)- o -(CH_2-C(O)-N(R^{19})-, sustituido opcionalmente de forma unitaria, múltiple, idéntica o diferente, con R^{11},

R^7 representa de forma mutuamente independiente uno o más de los grupos siguientes: flúor, cloro, ciano o metilo,

R^{11} representa -OH, flúor, cloro, bromo, ciano, $-NH-C(O)R^{20}$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)NR^{20}R^{21}$ o $-SO_2R^{20}$

o alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, -O-(alquilo C_1-C_4), -S-(alquilo C_1-C_4), -O-(cicloalquilo C_3-C_8) o -S-(cicloalquilo C_3-C_8), cada uno sustituido opcionalmente de forma unitaria, múltiple, idéntica o diferente, con flúor, cloro, bromo, -OH, ciano, alquilo C_1-C_6 o -

O-(alquilo C_1-C_4),

R^{12} representa hidrógeno, -C(S)R^{15}, -C(O)R^{15}, -SO_2R^{15}, -C(O)OR^{15}, -OR^{15} o -C(O)$NR^{15}R^{16}$

R^{13} representa alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heterociclilo C_2-C_9 o heteroarilo C_2-C_9 o hidrógeno,

R^{15} representa alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, heterociclilo C_2-C_9 o heteroarilo C_2-C_9, cada uno opcionalmente sustituido de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente, con halógeno, -OH, ciano o alquilo C_1-C_4 ,

o hidrógeno

R^{16} representa hidrógeno, metilo, etilo o propilo,

R^{19} representa H, alquinilo C_2-C_6, C(O)R^{15}, SO_2R^{15} o C(O)OR^{15}, y

R^{20} y R^{21} representan de forma mutuamente independiente metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo o ciclobutilo, cada uno opcionalmente sustituido de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente, con flúor, cloro, bromo, OH o ciano, o hidrógeno, y sales agroquímicamente activas de los mismos

3. Compuestos de la fórmula **[I-a]** de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 2,

en la que los símbolos tienen los significados siguientes,

X^1 representa C-H, y

R^4 representa hidrógeno

y sales agroquímicamente activas de los mismos.

4. Compuestos de la fórmula **[I-a]** de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 2,

en la que los símbolos tienen los significados siguientes,

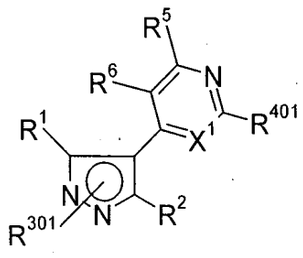
X^1 representa N,

R^4 representa $-NHR^{13}$, y

R^{13} representa alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heterociclilo C_2-C_9 o heteroarilo C_2-C_9, cada uno opcionalmente sustituido de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente, con flúor, cloro, bromo, -OH o ciano,

y sales agroquímicamente activas de los mismos.

5. Compuestos de la fórmula **[I-b]**,



[I-b]

en la que los símbolos tienen los significados siguientes:

X^1 representa C-H o N,

R^1 representa fenilo, naftalenilo, quinolin-5-ilo, quinolin-8-ilo, isoquinolin-5-ilo, isoquinolin-8-ilo, 1-benzotiofen-4-ilo, 1-benzotiofen-7-ilo, 1-benzofuran-4-ilo, 1-benzofuran-7-ilo, 1,3-benzodioxol-4-ilo o 1,3-benzodioxol-5-ilo, cada uno sustituidos de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente, con R^7,

R^2 representa ciano, nitro, halógeno, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, alquiltio C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, halocicloalquilo C_3-C_6, heterociclilo C_2-C_9 o hidrógeno,

R^{301} representa $-C(O)N(R^9R^{10})$, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)_2R^9$ o alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alenilo C_3-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, alcoxi C_1-C_6, heterociclilo C_2-C_9, oxoheterociclilo C_2-C_9, o heteroarilo,

opcionalmente sustituido de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente con R^8,

R^{401} representa $-NR^{12}R^{13}$, $-C(O)NR^{12}R^{13}$ o $-N(R^{12})_2$

R^5 y R^6 representan, de forma mutuamente independiente, hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, -OH o -SH,

o alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo C_6-C_{14}, -O-(alquilo C_1-C_4), -O-(arilo C_6-C_{14}), -S-(alquilo C_1-C_4), -S(O)-(alquilo C_1-C_6) o -C(O)-(alquilo C_1-C_6), cada uno opcionalmente sustituido de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente con R^{11},

o, junto con el átomo de carbono al que están unidos forman además un anillo con de 3 a 8 átomos de anillo, en el que el anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos más de la serie oxígeno, azufre o N-R^{19}, opcionalmente sustituidos de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente, con halógeno oxígeno, ciano o alquilo C_1-C_4,

R^7 representa de forma mutuamente independiente uno o más de los grupos siguientes: flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, -OH o -SH,

o alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, tri(alquilo C_1-C_4)sililo, arilo C_6-C_{14}, -O-(alquilo C_1-C_4), -O-(arilo C_6-C_{14}), -S-(alquilo C_1-C_4), -S(O)-(alquilo C_1-C_6), o $-S(O)_2$-(alquilo C_1-C_6), opcionalmente sustituido de forma unitaria, múltiple, idéntica o diferente, con flúor, cloro, bromo, -OH, ciano, alquilo C_1-C_6 o -O-(alquilo C_1-C_4)

R^8 representa -OH, halógeno, $-NO_2$, ciano, $-NR^9R^{10}$, $-C(O)N(R^9R^{10})$, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-O-C(O)R^9$ o $-(CH_2)_nC(O)O$, en el que n = un número entero entre 1 y 6,

o alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, cicloalquilo C_3-C_8,

haloalquilo C_1-C_6, arilo C_6-C_{14}, heterociclilo C_2-C_9, heteroarilo C_2-C_9, -O-(alquilo C_1-C_4), -S-(alquilo C_1-C_4), -O-(cicloalquilo C_3-C_8) o -S-(cicloalquilo C_3-C_8), cada uno opcionalmente sustituido, de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente, con R^{11},

R^9 y R^{10} representan de forma mutuamente independiente alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{14}, heterociclilo C_2-C_9 o heteroarilo C_2-C_9, cada uno opcionalmente sustituido de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente, con R^{11},
o hidrógeno,

R^{11} representa -OH, flúor, cloro, bromo, ciano, -NH-C(O)R^{20}, -$NR^{20}R^{21}$, -C(O)R^{20}, -C(O)OR^{20}, -C(O)$NR^{20}R^{21}$ o -SO_2R^{20},
o alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_{11}, cicloalquilo C_3-C_8, -O-(alquilo C_1-C_4), -S-(alquilo C_1-C_4), -O-(cicloalquilo C_3-C_8), -S-(cicloalquilo C_3-C_8), arilo C_6-C_{14}, -O-(arilo C_6-C_{14}), -S-(arilo C_6-C_{14}), heterociclilo C_2-C_9 o heteroarilo C_2-C_9, opcionalmente sustituido de forma unitaria o múltiple, idéntico o diferente, con flúor, cloro, bromo, -OH, carbonilo, ciano, alquilo C_1-C_6 o -O-(alquilo C_1-C_4),

R^{12} representa -C(S)R^{15}, -C(O)R^{15}, -SO_2R^{15}, -C(O)OR^{15}, -OR^{15} o -C(O)$NR^{15}R^{16}$

R^{13} representa alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, heterociclilo C_2-C_9 o heteroarilo C_2-C_9, cada uno opcionalmente sustituido de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente, con flúor, cloro, bromo, -OH, ciano, alquilo C_1-C_6 , -O-C(O)-alquilo C_1-C_4, -O-P(O)(O-alquilo C_1-C_4)$_2$, -O-B(O-alquilo C_1-C_4)$_2$ o -O-(alquilo C_1-C_4), o hidrógeno,

R^{15} y R^{16} representan de forma mutuamente independiente hidrógeno o -OH o alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{14}, heterociclilo C_2-C_9 o heteroarilo C_2-C_9, cada uno opcionalmente sustituido de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente, con R^{11},

junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forma un anillo de 3 a 7 miembros, que puede contener otro heteroátomo de la serie N u O no adyacente al nitrógeno.

R^{19} representa H, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, $-C(S)R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-SO_2R^{15}$ o $-C(O)OR^{15}$, y

R^{20} y R^{21} representan de forma mutuamente independiente alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6, cada uno opcionalmente sustituido de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente, con flúor, cloro, bromo, -OH o ciano, o hidrógeno,

y sales agroquímicamente activas de los mismos,

en el que se exceptúan los compuestos siguientes:

a) Compuestos en los que,

R^{301} representa [1,2,4[triazolo[4,3-b]piridazin-6-ilo, 7,8-dihidro-[1,2,4[triazolo[4,3-b]piridazin 6-ilo, 6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-ilo, 6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-ilo o 6-cloropiridazin-3-ilo opcionalmente sustituidos, y

R^5, R^6 representan H, y

b) los compuestos 4-{1-[2-(dimetilamino)etil]-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il}-N,N-dimetil-piridin-2-amina y 1-(4-{4-[1-etil-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridini-6-il}fenil)-N,N-dimetilmetanamina

6. Compuestos de la fórmula **[I-b]**, de acuerdo con la reivindicación 5, en la que los símbolos tienen los significados siguientes,

R^1 representa fenilo, opcionalmente sustituido de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente, con R^7,

R^2 representa metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo o hidrógeno,

R^{301} representa alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alenilo C_3-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_8 o alcoxi C_1-C_6, cada uno opcionalmente sustituido de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente, con R^8,

R^{401} representa $-NR^{12}R^{13}$,

R^5 y R^6 representan de forma mutuamente independiente hidrógeno, flúor o ciano

o junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo sencillo en el que juntos representan -(CH=CH-CH=CH)-, -(CH=CH-N(R^{19}), -(CH=CH-CH=N)- o -(CH_2-C(O)-N(R^{19})-, sustituido opcionalmente de forma unitaria, múltiple, idéntica o diferente, con R^{11},

R^7 representa flúor, cloro, ciano o metilo,

R^8 representa flúor, cloro o ciano, o representa alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{14}, heterociclilo, heteroarilo, -O-(alquilo C_1-C_4), -S-(alquilo C_1-C_4), -O-(cicloalquilo C_3-C_8) o -S-(cicloalquilo C_3-C_8), cada uno opcionalmente sustituido, de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente, con R^{11},

R^{11} representa uno o más de los grupos siguientes: -OH, flúor, cloro, bromo, ciano, $-NH-C(O)R^{20}$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)NR^{20}R^{21}$ o $-SO_2R^{20}$ o alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6l, -O-

(alquilo C_1-C_4), -S-(alquilo C_1-C_4), -O-(cicloalquilo C_3-C_8) o -S-(cicloalquilo C_3-C_8), cada uno sustituido opcionalmente de forma unitaria, múltiple, idéntica o diferente, con flúor, cloro, bromo, -OH, ciano, alquilo C_1-C_6 o -O-(alquilo C_1-C_4),

R^{12} representa: $-C(S)R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-SO_2R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-OR^{15}$ o $-C(O)NR^{15}R^{16}$,

R^{13} representa alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6 o hidrógeno,

R^{15} representa alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, heterociclilo C_2-C_9 o heteroarilo C_2-C_9, cada uno opcionalmente sustituido de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente, con halógeno, -OH, ciano o alquilo C_1-C_4 , o hidrógeno,

R^{16} representa hidrógeno, metilo, etilo o propilo,

R^{19} representa H, alquinilo C_2-C_6, $C(O)R^{15}$, SO_2R^{15} o $C(O)OR^{15}$, y

R^{20} y R^{21} representan de forma mutuamente independiente metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo o ciclobutilo, cada uno opcionalmente sustituido de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente, con flúor, cloro, bromo, OH o ciano,

o hidrógeno,

y sales agroquímicamente activas de los mismos.

7. Compuestos de la fórmula **[I-b]** de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 5 a 6,

en la que los símbolos tienen los significados siguientes,

X^1 representa N,

R^1 representa fenilo, 3-metilfenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-clorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo,

2,6-difluorofenilo, 3-metil-4-fluorofenilo, 3-ciano-4-fluorofenilo o 2,4,6-trifluorofenilo

R^{301} representa metilo, etilo, 1-propilo, propan-2-ilo, isobutilo, butan-2-ilo, 2-metilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 2-(morfolin-4-il)etilo, 2-cianoetilo, cianometilo, 2-ciano-2-metilpropilo, 3-metilbut-2-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-3-en-2-ilo, propadienilo, prop-2-en-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, but-2-in-1-ilo, but-3-in-2-ilo, 2-metilbut-3-in-2-ilo, 2-metilbut-3-in-2-ilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, (2,2-diclorociclopropil)metilo, ciclopropilmetilo, 1-ciclopropiletilo, triclorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, 2-fluoropropilo, 3-fluoropropilo, 2-cloropropilo, 3-cloropropilo, 1,3-difluoropropan-2-ilo, 1,1,1-trifluoropropan-2-ilo, 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-ilo, 3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropilo, 2-fluoro-bencilo, 3-fluorobencilo, 4-fluorobencilo, 2,3-difluorobencilo, 2-cloro-6-fluorobencilo, 1-(2-clorofenil)etilo, 1-(3-clorofenil)etilo, 1-(4-cloro-fenil)etilo, 3-cianobencilo, 4-cianobencilo, 4-(difluorometoxi)bencilo, 2-cianobencilo, 2-(3-clorofenil)etilo, 2-(2-clorofenil)etilo, 1-naftilmetilo, (pridin-3-ilmetilo, 2-cloro-1,3-tiazol-5-il)metilo, metoximetilo, 2-metoxietilo, 2-metoxipropilo, 2-(metilsulfanil)-etilo, 2-(trifluorometoxi)etilo, 1-metoxipropan-2-ilo, 2-[2-(2-metoxi-etoxi)etoxi]etilo, 2-(2-metoxietoxi)etilo, 1,3-dimetoxipropan-2-ilo, 2-(ciclopropiloxi)etilo, tetrahidrofuran-2-ilmetilo, (3-metiloxetan-3-il)metilo, 1H-imidazol-2-ilmetilo, tetrahidrofuran-3-ilo, 2-oxotetrahidro-furan-3-ilo, 2-terc-butoxi-2-oxoetilo, 1-metoxi-3-metil-1-oxobutan-2-ilo, 1-metoxi-1-oxopropan-2-il o 3-etoxi-3-oxopropilo, 1-cianopropan-2-ilo, propan-2-iloxi o 2-etoxietilo,

R^{401} representa $-NHR^{12}$,

R^{11} representa uno o más de los grupos siguientes: -OH, flúor, cloro, ciano, metilo, etilo o ciclopropilo,

R^{12} representa $-C(S)R^{15}$, $-SO_2R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$ o $-C(O)R^{15}$,

R^{15} representa metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, sec-butilo, isobutilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 2-metoxietilo, (2-metoxietoxi)metilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, oxetanilo, tetrahidrofuran-2-ilo, etinilo, prop-1-in-1-ilo, prop-1-en-1-ilo, aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, aminobutilo, aminoisopropilo, aminociclopropilo, aminociclobutilo, aminociclopentilo, dimetilamino, etil-(metil)amino, pirrolidinilo, dietilamino, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, etoxicarbonilo, bencilo, fenilo, 2-tienilo o 3-tienilo, cada uno opcionalmente sustituido de forma unitaria o múltiple, idéntica o diferente, con halógeno, -OH, ciano o alquilo C_1-C_4,

o hidrógeno, y

R^{19} representa H, acetilo, etoxicarbonilo, metoxicarbonilo, prop-2-in-1-ilo o but-2-in-1-ilo,

y sales agroquímicamente activas de los mismos.

8. Compuestos de la fórmula **[I-b]** de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 5 a 6,

en la que los símbolos tienen los significados siguientes,

X^1 representa C-H,

R^1 representa 4-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 2,6-difluorofenilo o 3-metilfenilo,

R^2 representa ciclopropilo, metilo, H o difluorometoxi, y

R^{401} representa acetilamino, n-propionilamino, isobutirilamino,

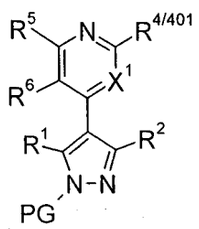
(ciclopropilcarbonil)-amino, (metoxiacetil)amino, 2-metoxipropanoílo, (2-metilbutanoil)amino, but-2-enoilamino, prop-2-inoilamino, 3-(dimetilamino)prop-2-enoil]amino, 3,3,3-tri-fluoropropanoil)amino, 3,3-difluoropropanoil)amino, (ciclopropilacetil)amino, lactoilamino, (ciclobutilcarbonil)amino, (ciclopentilacetil)amino, 2-metilciclo-propil)carbonil]amino, (3-metilbutanoil)amino, (fenilacetil)amino, benzoil-amino, (3-tienilcarbonil)amino, (2-tienilcarbonil)amino (2-hidroxi-2-metil-propanoil)amino, [(2-metoxietoxi)acetil]amino o 2,3-dihidroxipropanoil)-amino,

y sales agroquímicamente activas de los mismos.

9. Procedimiento de control de hongos fitopatogénicos y productotes de micotoxinas, que se caracteriza porque los fenilpiri(mi)dinilazoles de la fórmula **[I-a]** y/o **[I-b],** de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 8, se aplican en los hongos y/o su hábitat.

10. Agente de control de hongos fitopatogénicos y productores de micotoxinas, que se caracteriza por un contenido de al menos un fenilpiri(mi)dinilazol de la fórmula **[I-a]** y/o **[I-b]** de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 8 además de diluyentes y/o sustancias tensioactivas.

11. Los compuestos de la fórmula **[X]**



[X]

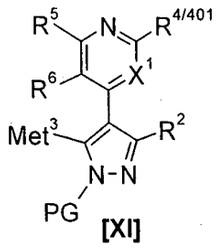
en la que

PG representa tetrahidro-2H-piran-2-ilo, y

R^1, R^2, X^1, R^6, R^5, $R^{4/401}$ representan las mismas definiciones de restos que se han definido para las fórmulas **[I-a]** y **[I-b]** en las reivindicaciones 1 a 8,

y sales agroquímicamente activas de los mismos.

12. Los compuestos de la fórmula **[XI]**



[XI]

en las que

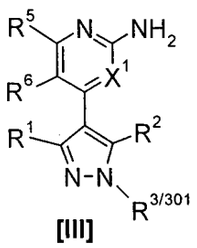
Met^3 representa tributilestannilo, 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo,

PG representa tetrahidro-2H-piran-2-ilo, 2-(trimetilsilil)etoxi]metilo, y

R^1, X^1, R^6, R^5, $R^{4/401}$ representan las mismas definiciones de restos que se han definido para las fórmulas **[I-a]** y **[I-b]** en las reivindicaciones 1 a 8,

y sales agroquímicamente activas de los mismos, en los que el compuesto 1-({4-[1-(2,2-difluoroetil)-3-(trimetilestannilo)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}-amino)propan-2-ol se exceptúa.

13. Los compuestos de la fórmula **[III]**



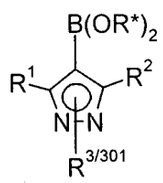
[III]

en la que

R^1, R^2, X^1, R^6, R^5, $R^{3/301}$ representan las mismas definiciones de restos que se han definido para las fórmulas **[I-a]** y **[I-b]** en las reivindicaciones 1 a 8,

y sales agroquímicamente activas de los mismos, en los que se exceptúan los compuestos 4-[3-(4-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-amina, 4-[3-(4-clorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-amina, 4-[3-(4-metoxifenil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridin-2-amina, 4-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-amina, 4-(5-metil-3-fenil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina y [4-(2-aminopirimidin-4-il)-3-(3-cloro-5-hidroxifenil)-1H-pirazol-1-il]acetonitrilo.

14. Los compuestos de la fórmula **[V]**



[V]

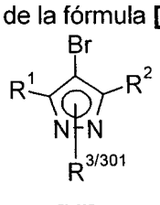
en los que

$B(OR^*)_2$ representa $-B(OiPr)_2$ o $-B(OH)_2$, y

R^1, R^2, $R^{3/301}$ representan las mismas definiciones de restos que se han definido para las fórmulas **[I-a]** y **[I-b]** en las reivindicaciones 1 a 8,

y sales agroquímicamente activas de los mismos, en los que se exceptúa el compuesto 1-metil-3-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol.

15. Los compuestos de la fórmula **[VI]**



[VI]

en los que

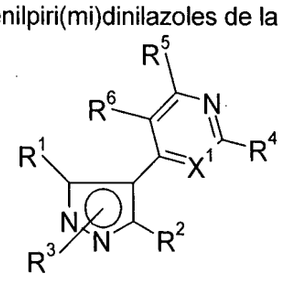
R^1, R^2, $R^{3/301}$ representan las mismas definiciones de restos que se han definido para las fórmulas **[I-a]** y **[I-b]** en las reivindicaciones 1 a 8,

y sales agroquímicamente activas de los mismos, en los que los compuestos en los que $R^{3/301}$ = H, CH_3 o $C(CH_3)_3$ se exceptúan.

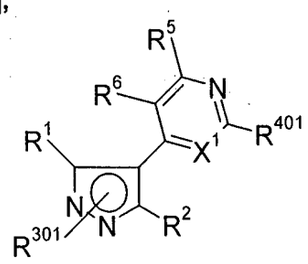
Fenilpiri(mi)dinilazoles

Resumen

Fenilpiri(mi)dinilazoles de la fórmula **[I-a]** y **[I-b]**,



[I-a]



[I-b]

en la que los símbolos tienen los significados indicados en la descripción y sales agroquímicamente activas de los mismos y el uso de los mismos para el control de microorganismos no deseados en la protección de plantas y materiales y para la reducción de micotoxinas en plantas y partes de plantas y procedimientos para la producción de compuestos de las fórmulas **[I-a]** y **[I-b]**.

COLOMBIA 370

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
Corresponsalía a Nivel Mundial

MDE

Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.

Abogados Consultores – Marcas y Patentes

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

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 an 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 tipes of errands an especial procedures for the registration and renewal of all kinds of Product and Service trademarks, deposits of name and commercial logotipe, 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 Intelectual property, being empowered to present and withdraw objections, to present appeals, to request testimonies, to receive documents, to pay legal fees, to aprove 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 gran 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 signanory)_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 know to the Notary due to his having examined the respective documents to wich he, the Notary, attests. ----------
Granted =and = signed, =at ========== on ==========200====

Notary Public.==========

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 Opósiciones, 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 ---------- Rxpedido 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. ==========

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

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

==========

==========

==========

==========

LE..//

AUTENTICACION DE COPIA ORIGINAL
COMO NOTARIO 29 DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.
PRESENTE QUE PREVIO EL COTEJO RESPECTIVO LA
PRESENTE COPIA A LA VISTA, COINCIDE CON EL ORIGINAL
13 MAR 2012
DANIEL R. PALACIOS RUBIO
NOTARIO 29

..//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 RODÍGUEZ** 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.=.

0,15 € SELLO DE LEGITIMACIONES Y LEGALIZACIONES

NOTARIA DE D. SANTIAGO RUBIO LINIERS MADRID

CONSEJO GENERAL DEL NOTARIADO ESPAÑOL NOTARIADO EUROPA NIHIL PRIUS FIDE 0120584385

AUTENTICACION DE COPIA ORIGINAL COTEJO NOTARIO 29 DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C. PRESENTE COPIA QUE PREVIO EL COTEJO RESPECTIVO, LA TENIDO A LA VISTA. COINCIDE CON EL ORIGINAL

13 MAR 2012

E.L.R. PALACIOS RUBIO NOTARIA

COLEGIO NOTARIAL DE MADRID 0120691471 NOTARIADO EUROPA NIHIL PRIUS FIDE 0,20 € CINTIMOS

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

Doña Mª Nieves González de Echávarri Díaz
Firma delegada del Decano

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION _X_ PCT _X_ MODELO DE UTILIDAD ___ DISEÑO INDUSTRIAL ___

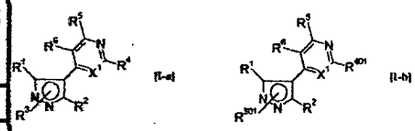
(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:
(51) Clasificación Internacional :

(71)Solicitante(s) **BAYER CROPSCIENCE AG**

(72)Inventor(es): **SUDAU, Alexander; ES-SAYED, Mazen; BRAUN, Christoph Andreas; MEISSNER, Ruth; SIRVEN, Catherine; BENTING, Jürgen; DAHMEN, Peter; PORTZ, Daniela; WACHENDORFF-NEUMANN, Ulrike; DESBORDES, Philippe; BENNABI, Samir; CATHERIN, Christophe; REBSTOCK, Anne-Sophie; GROSJEAN-COURNOYER, Marie-Claire**

(74) Apoderado: **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**

(30) Prioridad	(31) *No. Prioridad*	32) *Fecha*	(33) *País*
	09172677.8	**09/10/2009**	**EP**
	61/250,149	**09/10/2009**	**US**



(85) Fecha límite inicio fase nacional: **09/05/2012**
(86) Datos relativos a la presentación de la solic. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: **04 - 10 -10**
No. de solicitud **PCT/EP2010/0064742**

(87) Publicación internacional:
Fecha: **14 - 04 - 11**
No. Publicación:**WO 2011/0042389 A2**

(54)Titulo: **FENILPIRI(MI)DINILAZOLES**

(57) Resumen: Fenilpiri(mi)dinilazoles de la fórmula **[I-a]** y **[I-b]**, en la que los simbolos tienen los significados indicados en la descripción y sales agroquímicamente activas de los mismos y el uso de los mismos para el control de microorganismos no deseados en la protección de plantas y materiales y para la reducción de micotoxinas en plantas y partes de plantas y procedimientos para la producción de compuestos de las fórmulas **[I-a]** y **[I-b]**.

CONTINUA AL RESPALDO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

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): **SUDAU, Alexander; ES-SAYED, Mazen; BRAUN, Christoph Andreas; MEISSNER, Ruth; SIRVEN, Catherine; BENTING, Jürgen; DAHMEN, Peter; PORTZ, Daniela; WACHENDORFF-NEUMANN, Ulrike; DESBORDES, Philippe; BENNABI, Samir; CATHERIN, Christophe; REBSTOCK, Anne-Sophie; GROSJEAN-COURNOYER, Marie-Claire**

(74) Apoderado: **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**

(30) Prioridad	(31)	*No. Prioridad*	32)	*Fecha*	(33)	*País*
		09172677.8		**09/10/2009**		**EP**
		61/250,149		**09/10/2009**		**US**

(85) Fecha inicio fase nacional: **09/05/2012**

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: **04 - 10 -10**
No. de solicitud **PCT/EP2010/0064742**

(87) Publicación internacional
Fecha: **14 - 04 - 11**(dd/mm/aa)
N° publicación: **WO 2011/0042389 A2**

(54)Titulo **FENILPIRI(MI)DINILAZOLES**

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) N° de solicitud:
22) Fecha de solicitud:

(51) Int Cl:

(71)Solicitante(s) **BAYER CROPSCIENCE AG**

(30)	(31)	No. Prioridad	(32)	Fecha	(33)	País
Prioridad		09172677.8		09/10/2009		EP
		61/250,149		09/10/2009		US

(72) Inventor(es) **SUDAU, Alexander; ES-SAYED, Mazen; BRAUN, Christoph Andreas; MEISSNER, Ruth; SIRVEN, Catherine; BENTING, Jürgen; DAHMEN, Peter; PORTZ, Daniela; WACHENDORFF-NEUMANN, Ulrike; DESBORDES, Philippe; BENNABI, Samir; CATHERIN, Christophe; REBSTOCK, Anne-Sophie; GROSJEAN-COURNOYER, Marie-Claire**

(74) Apoderado: **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**

(85) Fecha límite inicio fase nacional: **09/05/2012**

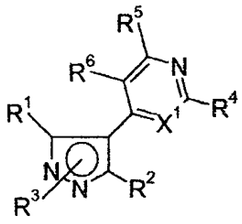
Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: **04 - 10 -10**
No. de solicitud **PCT/EP2010/0064742**

(87)Publicación Internacional
Fecha **14 - 04 - 11** Fecha (dd/mm/aa)
N° publicación: **WO2011/0042389 A2**

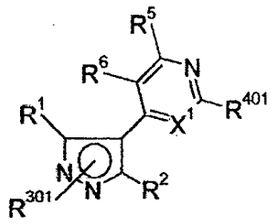
(54) Título: **FENILPIRI(MI)DINILAZOLES**

Resumen:

Fenilpiri(mi)dinilazoles de la fórmula **[I-a]** y **[I-b]**,



[I-a]



[I-b]

en la que los símbolos tienen los significados indicados en la descripción y sales agroquímicamente activas de los mismos y el uso de los mismos para el control de microorganismos no deseados en la protección de plantas y materiales y para la reducción de micotoxinas en plantas y partes de plantas y procedimientos para la producción de compuestos de las fórmulas **[I-a]** y **[I-b]**.

374

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0030218

Bogotá D.C., Marzo 27 de 2012 - 15:11:10

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	467320033	27/03/2012	6.500.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
5	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICICIALES	30.000.00	150.000.00
				$150.000.00

SON: **CIENTO CINCUENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Este recibo debe ser utilizado Únicamente para tramites de Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.

Marca: PC1/EP2010 C00647542

Expediente:

Responsable: _____
-****-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 12-051540- -00000-0000
Fecha: 2012-03-27 16:19:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 375

375

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0030210

Bogotá D.C., Marzo 27 de 2012 - 15:11:10

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	467320033	27/03/2012	6.500.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	590.000.00	590.000.00
				$590.000.00

SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-******-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

Este recibo debe ser utilizado
Unicamente para tramites de
Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.
Marca: PCT/EP2010/000747
Expediente: _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 12-051540- -00000-0000
Fecha: 2012-03-27 16:19:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 375

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

ADI

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-051540- -00000-0000

Fecha: 2012-03-27 16:19:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 375

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ MODELO DE UTILID. ☐

- ☐ 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 INVENCIÓN 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 ☐