

COMPUESTOS ANTIFÚNGICOS

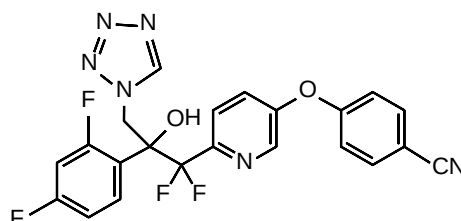
INTRODUCCIÓN

[0001] La presente invención se relaciona con compuestos antifúngicos. La presente invención también se relaciona con procesos para la preparación de estos compuestos, con composiciones agronómicas y farmacéuticas que comprenden a los mismos, y con su uso en el tratamiento y el control de enfermedades o trastornos causados por hongos, en especial en la agricultura.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] Los fungicidas son compuestos, de origen natural o sintético, que actúan en la protección y cura de las plantas contra daños causados por hongos de importancia agronómica. En general, no hay un fungicida individual que sea de utilidad en todas las situaciones y, como consecuencia, existe la necesidad de nuevos agentes fungicidas que tengan un mejor desempeño, que sean fáciles de usar y/o que sea más efectivo en cuanto al costo.

[0003] En la Patente de los EE.UU. N°: 8.748.461 se describe una serie de compuestos fungicidas que funcionan como moduladores (por ejemplo, como inhibidores) de la actividad de una metaloenzima. Un compuesto particular divulgado en la Patente de los EE.UU. N°: 8.748.461 es 4-(6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-iloxi)benzonitrilo (Ejemplo 5 de US 8.748.461), cuya estructura se muestra a continuación.



Ejemplo 5 de US 8.748.461

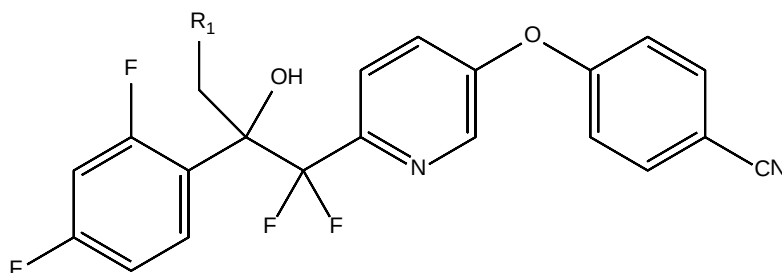
[0004] A pesar de los compuestos promisorios que se describen en la Patente de los EE.UU. N°: 8.748.461, todavía persiste la necesidad de compuestos antifúngicos que demuestren una actividad fungicida mejorada contra hongos relevantes en la agricultura (por ejemplo, una actividad fungicida mejorada contra la mancha de la hoja de trigo causada por *Septoria tritici*).

[0005] Además, persiste la necesidad de compuestos antifúngicos con propiedades fisicoquímicas favorables (por ejemplo, una buena solubilidad en agua y un valor de coeficiente de partición (Log D) favorable).

[0006] Por lo tanto, un objeto de la presente invención consiste en proveer compuestos dirigidos a una o más de las necesidades mencionadas.

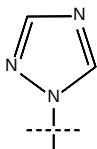
RESUMEN DE LA INVENCION

[0007] En un aspecto, la presente invención provee un compuesto de la Fórmula (I):

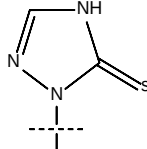


(I)

en donde R_1 es un grupo seleccionado entre una de las Fórmulas (II) o (III) que se muestran a continuación:



(II)



(III)

o una sal, un solvato o un hidrato aceptable del mismo.

[0008] En otro aspecto, la presente invención provee una composición

agronómica que comprende un compuesto de la Fórmula (I) definido en la presente, o una sal, un solvato o un hidrato aceptable del mismo, y uno o más excipientes agronómicamente aceptables.

[0009] En otro aspecto, la presente invención provee un compuesto de la Fórmula (I) definido en la presente, o una sal, un solvato o un hidrato aceptable del mismo, o una composición agronómica definida en la presente, de utilidad en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno mediado por una metaloenzima. Convenientemente, los compuestos de la Fórmula (I) son de utilidad en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno mediado por una metaloenzima en o sobre una planta.

[0010] En otro aspecto, la presente invención provee el uso de un compuesto de la Fórmula (I) definido en la presente, o una sal, un solvato o un hidrato aceptable del mismo, o una composición agronómica definida en la presente, para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno mediado por una metaloenzima. Convenientemente, los compuestos de la Fórmula (I) son de utilidad en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno mediado por una metaloenzima en o sobre una planta.

[0011] En otro aspecto, la presente invención provee un método para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno mediado por una metaloenzima, donde dicho método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula (I) definido en la presente, o una sal, un solvato o un hidrato aceptable del mismo, o una composición agronómica definida en la presente. Convenientemente, el método es un método para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno mediado por una metaloenzima en o sobre una planta.

[0012] En otro aspecto, la presente invención provee un compuesto de la Fórmula (I) definido en la presente, o una sal, un solvato o un hidrato aceptable del mismo, o una composición agronómica definida en la presente, de utilidad en el tratamiento o la prevención de enfermedades o trastornos por hongos. Convenientemente, los compuestos de la Fórmula (I) son de utilidad en el tratamiento o la prevención de enfermedades o trastornos por hongos en o sobre una planta.

[0013] En otro aspecto, la presente invención provee el uso de un compuesto de la Fórmula (I) definido en la presente, o una sal, un solvato o un hidrato aceptable del mismo, o una composición agronómica definida en la presente, de utilidad en el tratamiento o la prevención de enfermedades o trastornos por hongos. Convenientemente, el uso de un compuesto de la Fórmula (I) es en el tratamiento o la prevención de enfermedades o trastornos por hongos en o sobre una planta.

[0014] En otro aspecto, la presente invención provee un método para tratar o prevenir una enfermedad o un trastorno por hongos, donde dicho método comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula (I) definido en la presente, o una sal, un solvato o un hidrato aceptable del mismo, o una composición agronómica definida en la presente. Convenientemente, el método es un método para tratar o prevenir una enfermedad o un trastorno por hongos en o sobre una planta.

[0015] En otro aspecto, la presente invención provee un compuesto de la Fórmula (I) definido en la presente, o una sal, un solvato o un hidrato aceptable del mismo, o una composición agronómica definida en la presente, de utilidad para inhibir la actividad de una metaloenzima. Convenientemente, el compuesto de

la Fórmula (I) es de utilidad para inhibir la actividad de una metaloenzima en una célula fúngica que reside en o sobre una planta.

[0016] En otro aspecto, la presente invención provee el uso de un compuesto de la Fórmula (I) definido en la presente, o una sal, un solvato o un hidrato aceptable del mismo, o una composición agronómica definida en la presente, para inhibir la actividad de una metaloenzima. Convenientemente, el uso de un compuesto de la Fórmula (I) es para inhibir la actividad de una metaloenzima en una célula fúngica que reside en o sobre una planta.

[0017] En otro aspecto, la presente invención provee un método para inhibir la actividad de una metaloenzima en o sobre una planta, donde dicho método comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula (I) definido en la presente, o una sal, un solvato o un hidrato aceptable del mismo, o una composición agronómica definida en la presente. Convenientemente, el método es un método para inhibir la actividad de una metaloenzima en una célula fúngica que reside en o sobre una planta.

[0018] En otro aspecto, la presente invención provee un compuesto de la Fórmula (I) definido en la presente, o una sal, un solvato o un hidrato aceptable del mismo, o una composición agronómica definida en la presente, de utilidad para inhibir la actividad de la lanosterol desmetilasa (CYP51). Convenientemente, el compuesto de la Fórmula (I) es de utilidad para inhibir la actividad de la lanosterol desmetilasa (CYP51) en una célula fúngica que reside en o sobre una planta.

[0019] En otro aspecto, la presente invención provee el uso de un compuesto de la Fórmula (I) definido en la presente, o una sal, un solvato o un hidrato aceptable del mismo, o una composición agronómica definida en la

presente, para inhibir la actividad de la lanosterol desmetilasa (CYP51). Convenientemente, el uso de un compuesto de la Fórmula (I) es para inhibir la actividad de la lanosterol desmetilasa (CYP51) en una célula fúngica que reside en o sobre una planta.

[0020] En otro aspecto, la presente invención provee un método para inhibir la actividad de la lanosterol desmetilasa (CYP51) en o sobre una planta, donde dicho método comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula (I) definido en la presente, o una sal, un solvato o un hidrato aceptable del mismo, o una composición agronómica definida en la presente. Convenientemente, el método es un método para inhibir la actividad de la lanosterol desmetilasa (CYP51) en una célula fúngica que reside en o sobre una planta.

[0021] En otro aspecto, la presente invención provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (I) definido en la presente, o una sal, solvato, profármaco o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

[0022] En otro aspecto, la presente invención provee un compuesto de la Fórmula (I) definido en la presente, o una sal, un solvato, un profármaco o un hidrato aceptable del mismo, o una composición farmacéutica definida en la presente, de utilidad en terapias.

[0023] En otro aspecto, la presente invención provee una composición farmacéutica definida en la presente, de utilidad en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno mediado por una metaloenzima.

[0024] En otro aspecto, la presente invención provee un método para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno mediado por una metaloenzima,

donde dicho método comprende administrar una cantidad eficaz de una composición farmacéutica definida en la presente.

[0025] En otro aspecto, la presente invención provee una composición farmacéutica definida en la presente, de utilidad en el tratamiento o la prevención de enfermedades causadas por patógenos fúngicos.

[0026] En otro aspecto, la presente invención provee un método para tratar o prevenir enfermedades causadas por patógenos fúngicos, donde dicho método comprende la administración de una cantidad eficaz de una composición farmacéutica definida en la presente.

[0027] En otro aspecto, la presente invención provee un compuesto de la Fórmula (I) definido en la presente, o una sal, un solvato, un profármaco o un hidrato aceptable del mismo, o una composición farmacéutica definida en la presente, de utilidad para inhibir la actividad de una metaloenzima en o sobre un sujeto humano o animal.

[0028] En otro aspecto, la presente invención provee el uso de un compuesto de la Fórmula (I) definido en la presente, o una sal, un solvato, un profármaco o un hidrato aceptable del mismo, o una composición farmacéutica definida en la presente, para inhibir la actividad de una metaloenzima en o sobre un sujeto humano o animal.

[0029] En otro aspecto, la presente invención provee un método para inhibir la actividad de una metaloenzima en o sobre un sujeto humano o animal, donde dicho método comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula (I) definido en la presente, o una sal, un solvato, un profármaco o un hidrato aceptable del mismo, o una composición farmacéutica definida en la presente.

[0030] La presente invención provee además un método para sintetizar un compuesto, o una sal, un solvato, un profármaco o un hidrato aceptable del mismo, definido en la presente.

[0031] En otro aspecto, la presente invención provee un compuesto, o una sal, un solvato, un profármaco o un hidrato aceptable del mismo, que se puede obtener o que se obtiene o que se obtiene directamente mediante un método de síntesis definido en la presente.

[0032] En otro aspecto, la presente invención provee intermediarios nuevos definidos en la presente que son adecuados para su uso en cualquiera de los métodos de síntesis que se describen en la presente.

[0033] Las características preferidas, adecuadas y opcionales de cualquier aspecto particular de la presente invención también son características preferidas, adecuadas y opcionales de cualquier otro aspecto.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Definiciones

[0034] A menos que se defina de otra manera, los siguientes términos usados en la Descripción y en las reivindicaciones tienen el significado que se indica a continuación.

[0035] Según se usa en la presente, el término "tratar" un trastorno abarca prevenir, aliviar, mitigar y/o manejar el trastorno y/o las condiciones que pueden causar al trastorno. Los términos "tratar" y "tratamiento" hacen referencia a un método para aliviar o suprimir una enfermedad y/o los síntomas correspondientes. De acuerdo con la presente invención, "tratar" incluye prevenir, bloquear, inhibir, atenuar, proteger contra, modular, revertir los efectos y reducir la aparición de, por ejemplo, los efectos nocivos de un

trastorno.

[0036] El término "administración" o "administrar" incluye las rutas para introducir el o los compuestos en la planta para que cumplan su función pretendida.

[0037] Según se usa en la presente, "inhibir" abarca prevenir, reducir y detener la progresión. Nótese que se distingue el término "inhibición de una enzima" (por ejemplo, la inhibición de una metaloenzima) y se describirá más adelante.

[0038] El término "modular" se refiere a aumentos o disminuciones de la actividad de una enzima como respuesta a la exposición a un compuesto de la invención.

Los términos "aislado", "purificado" o "biólogicamente puro" se refieren a un material que está sustancialmente o esencialmente libre de los componentes que normalmente los acompañan tal como se encuentran en su estado nativo. La pureza y la homogeneidad se determinan típicamente usando técnicas de química analítica, tales como electroforesis sobre gel de poliacrilamida o cromatografía líquida de alta presión. En particular, en formas de realización el compuesto es al menos un 85% puro, más preferentemente al menos un 90% puro, más preferentemente al menos un 95% puro y con mayor preferencia es al menos un 99% puro.

El término "cantidad agronómicamente eficaz" se refiere a aquella cantidad de compuesto administrado que sea suficiente para prevenir el desarrollo o para aliviar hasta un cierto grado uno o más de los síntomas de la condición o trastorno bajo tratamiento.

El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad

de no superponerse con el miembro de imagen especular, en tanto el término "aquiral" se refiere a moléculas que se superponen con su miembro de imagen especular.

El término "diastereómeros" se refiere a estereoisómeros con dos o más centros de disimetría y cuyas moléculas no son imágenes especulares entre sí.

El término "enantiómeros" se refiere a dos estereoisómeros de un compuesto que no son imágenes especulares entre sí. Una mezcla equimolar de dos enantiómeros se denomina "mezcla racémica" o un "racemato".

El término "isómeros" o "estereoisómeros" se refiere a compuestos que tienen una constitución química idéntica, pero difieren con respecto a la disposición de los átomos o grupos en el espacio.

El término "prodroga" incluye compuestos con grupos que pueden ser metabolizados *in vivo*. En general, las prodrogas son metabolizadas *in vivo* por esterasas o mediante otros mecanismos para activar drogas. Los ejemplos de prodrogas y sus usos son bien conocidos en el arte (Véase, por ejemplo, Berge *et al.*, (1977) "Pharmaceutical Salts", *J. Pharm. Sci.* 66: 1-19). Las prodrogas se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos o por separados haciendo reaccionar al compuesto purificado en su forma de ácido libre o hidroxilo con un agente de esterificación adecuado. Los grupos hidroxilo se pueden convertir en ésteres mediante tratamiento con un ácido carboxílico. Los ejemplos de grupos de prodrogas incluyen grupos de ésteres de alquilo inferior sustituidos y no sustituidos, ramificados o no ramificados, (por ejemplo, ésteres del ácido propiónico), ésteres de alquenilo inferior, ésteres de di-alquilo inferior-amino alquilo inferior (por ejemplo, dimetilaminoetil éster), ésteres de acilamino alquilo inferior (por ejemplo,

acetiloximetil éster), ésteres de aciloxi alquilo inferior (por ejemplo, pivaloiloiloximetil éster), arilésteres (feniléster), ésteres de aril-alquilo inferior (por ejemplo, éster bencílico), ésteres de arilo y aril-alquilo inferior sustituidos (por ejemplo, con sustituyentes de metilo, halo o metoxi), amidas, alquilo inferior amidas, di-alquilo inferior amidas e hidroxí amidas. Los grupos preferidos de prodrogas son los ésteres del ácido propiónico y ésteres de acilo. También están incluidas las prodrogas que son convertidas en las formas activas mediante otros mecanismos *in vivo*. En aspectos, los compuestos de la invención son prodrogas de cualquiera de las fórmulas de la presente.

Los términos “un”, “una” “él” y “la” se refieren a “uno o más” cuando se usan en esta solicitud, incluyendo las reivindicaciones. Así, por ejemplo, la referencia a “una muestra” incluye una pluralidad de muestras, a menos que el contexto claramente indique lo contrario (por ejemplo, una pluralidad de muestras) y semejantes.

En toda esta Descripción y en las reivindicaciones, las palabras “comprenden”, “comprende” y “que comprende” se usan en un sentido no excluyente, excepto donde el contexto indique lo contrario.

Según se usa en la presente, el término “aproximadamente”, con referencia a un valor, abarca variaciones de, en algunas formas de realización $\pm 20\%$, en algunas formas de realización $\pm 10\%$, en algunas formas de realización $\pm 5\%$, en algunas formas de realización $\pm 1\%$, en algunas formas de realización $\pm 0,5\%$ y en algunas formas de realización $\pm 0,1\%$ con respecto a la cantidad especificada, ya que tales variaciones son apropiadas para conducir los métodos divulgados o para emplear las composiciones divulgadas.

[0039] El uso de la palabra “inhibidor” en la presente se refiere a una molécula que presenta actividad para inhibir una metaloenzima. El término

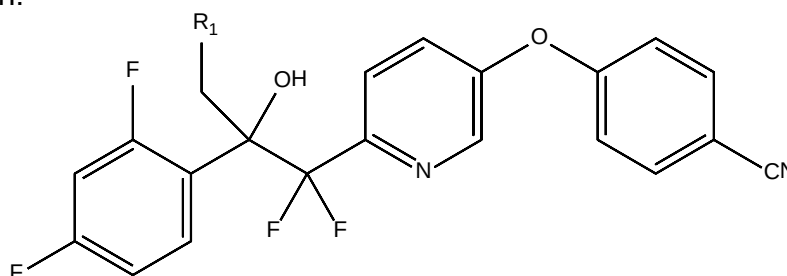
“inhibir” se usa en la presente para indicar una disminución de la actividad de una metaloenzima, en comparación con la actividad de una metaloenzima en la ausencia del inhibidor. En algunas formas de realización, el término “inhibir” significa una disminución en la actividad de la metaloenzima de al menos aproximadamente 5%, al menos aproximadamente 10%, al menos aproximadamente 20%, al menos aproximadamente 25%, al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 90% o al menos aproximadamente 95%. En otras formas de realización, inhibir significa una disminución en la actividad de la metaloenzima de aproximadamente 5% y aproximadamente 25%, aproximadamente 25% y aproximadamente 50%, aproximadamente 50% y aproximadamente 75% o de entre aproximadamente 75% y 100%. En algunas formas de realización, inhibir significa una disminución en la actividad de la metaloenzima de entre aproximadamente 95% y 100%, por ejemplo, una disminución en la actividad del 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100%. Dichas disminuciones se pueden medir usando una variedad de técnicas que son familiares para un especialista en el arte. Los ensayos particulares para medir la actividad individual se describirán más adelante.

[0040] Las referencias a los “compuestos de la invención” o a los “compuestos que se describen en la presente” se utilizan indistintamente para hacer referencia a los compuestos de la Fórmula I definidos en la presente.

Compuestos de la invención

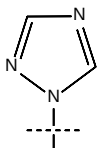
[0041] Según se definió anteriormente, en un aspecto, la presente invención provee un compuesto de la Fórmula (I) que se muestra a

continuación:

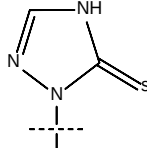


(I)

en donde R_1 es un grupo seleccionado entre una de las Fórmulas (II) o (III) que se muestran a continuación:



(II)



(III)

o una sal, un solvato, un profármaco o un hidrato aceptable del mismo.

[0042] En la definición del grupo R_1 precedente, el símbolo ----- indica el punto de unión del grupo R_1 al grupo $-CH_2-$ en el compuesto de la Fórmula (I) que se mostró anteriormente.

[0043] En una forma de realización, el grupo R_1 es un grupo de la Fórmula (II), es decir, el compuesto es:

4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil)piridin-3-il)oxi)benzonitrilo, o una sal, un solvato, un profármaco o un hidrato aceptable del mismo.

[0044] En una forma de realización, el grupo R_1 es un grupo de la Fórmula (III), es decir, el compuesto es:

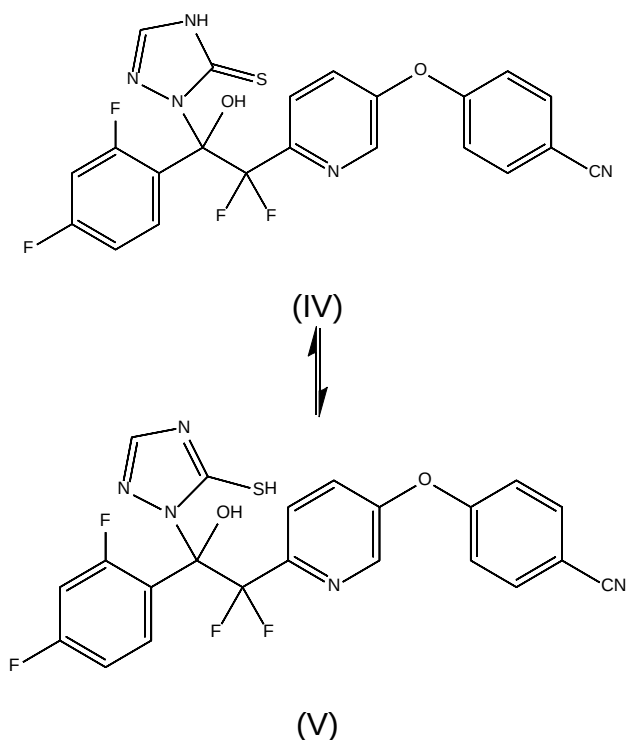
4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(5-tioxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)propil)piridin-3-il)oxi)benzonitrilo, o una sal, un solvato, un profármaco o un hidrato aceptable del mismo.

[0045] En comparación con el compuesto del ejemplo 5 que se describe en la Patente de los EE.UU. N°: 8.748.461, (4-(6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-iloxi)benzonitrilo), los compuestos descritos en los Ejemplos 1 y 2 de la presente invención demuestran una actividad fungicida mejorada contra el hongo responsable de la mancha de la hoja de trigo (*Septoria tritici*).

[0046] Además, los compuestos de la presente invención poseen una buena solubilidad en agua y valores favorables de coeficientes de partición (Log D).

[0047] Los compuestos de la invención también pueden contener enlaces (por ejemplo, enlaces carbono-carbono) en donde la rotación del enlace está restringido alrededor de dicho enlace particular, por ejemplo, por una restricción resultante de la presencia de un anillo o un enlace doble. Por lo tanto, cualquier isómero *cis/trans* y *E/Z* está incluido expresamente en la presente invención.

[0048] Los compuestos de la invención también pueden estar presentes en múltiples formas tautoméricas. Cuando existe una o más formas tautoméricas, la invención incluye expresamente todas las formas tautoméricas de los compuestos que se describen en la presente, aún cuando solamente se ha representado una sola forma tautomérica. Por ejemplo, los compuestos de la invención en los cuales R₁ es de la Fórmula (III) pueden existir en diferentes formas tautoméricas y las referencias a los compuestos de la invención incluyen todas dichas formas. Las formas tautoméricas del compuesto en el cual R₁ es de la Fórmula (III) se muestran en las Fórmulas (IV) y (V) que se ilustran a continuación.



[0049] Los compuestos de la presente invención pueden existir en una o más formas isoméricas. Todas las formas isoméricas de los compuestos de la invención están incluidos expresamente en la presente invención.

[0050] El término “isómeros” o “formas isoméricas” pretende incluir diastereoisómeros, enantiómeros, regioisómeros, isómeros estructurales, isómeros de rotación, tautómeros y semejantes. En el caso de los compuestos que contienen uno o más centros estereogénicos, por ejemplo, compuestos quirales, los métodos de la invención se pueden conducir con un compuesto enantioméricamente enriquecido, un racemato o una mezcla de diastereómeros.

[0051] Los compuestos enantioméricamente enriquecidos preferidos tienen un exceso enantiomérico del 50% o más, más preferentemente el compuesto tiene un exceso enantiomérico del 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98% o 99% o más. En formas de realización preferidas, se prefiere un solo

enantiómero o diastereómero de un compuesto quiral de la invención para el tratamiento de una enfermedad sobre una planta.

[0052] Los compuestos de la presente invención pueden existir en una o más formas cristalinas o polimórficas. Todas las formas cristalinas y los polimorfos de los compuestos de la invención están incluidos expresamente en la presente invención.

[0053] La presente invención también abarca extractos y fracciones que comprenden los compuestos de la invención.

[0054] Una sal aceptable adecuada de un compuesto de la invención es, por ejemplo, una sal de adición ácida de un compuesto de la invención que es suficientemente básica, por ejemplo, una sal de adición ácida, por ejemplo con un ácido inorgánico u orgánico, tal como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, trifluoroacético, cítrico, acético o maleico.

[0055] Se comprenderá asimismo que determinados compuestos de la invención pueden existir tanto en una forma solvatada como no solvatada tal como, por ejemplo, en una forma hidratada. Se comprenderá que la invención abarca todas dichas formas solvatadas que tienen actividad fungicida.

[0056] Los compuestos de la invención que contienen una función amina adecuada también puede formar N-óxidos. Una referencia en la presente a un compuesto de la fórmula (I) que contiene una función amina también incluye el N-óxido. Si un compuesto contiene varias funciones amina, uno o más de los átomos de nitrógeno puede estar oxidado para formar un N-óxido. Los ejemplos particulares de N-óxidos son los N-óxidos de un átomo de nitrógeno de un heterociclo que contiene nitrógeno. Los N-óxidos se pueden formar por tratamiento de la amina correspondiente con un agente oxidante como por

ejemplo peróxido de hidrógeno o un per-ácido (por ejemplo un ácido peroxicarboxílico), véase por ejemplo *Advanced Organic Chemistry*, de Jerry March, 4^a Edición, Wiley Interscience, páginas. Más particularmente, los N-óxidos se pueden obtener mediante el procedimiento de L. W. Deady (*Syn. Comm.* 1977, 7, 509-514) donde el compuesto amina se hace reaccionar con ácido meta-cloroperoxibenzoico (MCPBA), por ejemplo, en un solvente inerte como por ejemplo diclorometano.

[0057] Los compuestos de la invención se pueden administrar en la forma de un profármaco que es degradado (por ejemplo, en la célula fúngica o en una planta) para liberar un compuesto de la presente invención. Una forma de profármaco puede ser deseable a fin de alterar las propiedades físicas y/o las propiedades farmacocinéticas de un compuesto de la invención. Se puede formar un profármaco cuando el compuesto de la invención contiene un grupo o sustituyente adecuado al cual se puede unir un grupo modificador de una propiedad.

[0058] Por lo tanto, la presente invención incluye los compuestos de la Fórmula (I) definidos precedentemente cuando se pueden obtener mediante síntesis orgánica y cuando se pueden obtener por medio del clivaje de un profármaco del mismo. Por lo tanto, la presente invención incluye los compuestos de la Fórmula (I) que fueron producidos mediante síntesis orgánica y también los compuestos que fueron producidos, por ejemplo, una célula fúngica o en una planta a través del metabolismo de un compuesto precursor, es decir, un compuesto de la Fórmula (I) puede ser un compuesto producido mediante síntesis o un compuesto producido metabólicamente.

[0059] Se han descrito diversas formas de profármacos, por ejemplo, en

los siguientes documentos:

- a) Methods in Enzymology, Vol. 42, páginas 309-396, editado por K. Widder, *et al.*, (Academic Press, 1985);
- b) Design of Pro-drugs, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);
- c) *A Textbook of Drug Design and Development*, editado por Krogsgaard-Larsen y H. Bundgaard, capítulo 5 "Design and Application of Pro-drugs", de H. Bundgaard páginas 113-191 (1991);
- d) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992);
- e) H. Bundgaard, *et al.*, Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988);
- f) N. Kakeya, *et al.*, Chem. Pharm. Bull., 32, 692 (1984);
- g) T. Higuchi y V. Stella, "Pro-Drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Symposium Series, volumen 14; y
- h) E. Roche (editor), "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987.

Síntesis

[0060] La presente invención provee además un método para sintetizar un compuesto, o una sal o un solvato aceptable del mismo, definido en la presente.

[0061] En otro aspecto, la presente invención provee un compuesto, o una sal o un solvato aceptable del mismo, que se puede obtener o que se obtiene o que se obtiene directamente mediante un método de síntesis definido en la presente.

[0062] En otro aspecto, la presente invención provee intermediarios nuevos definidos en la presente que son adecuados para su uso en cualquiera

de los métodos de síntesis que se describen en la presente.

[0063] Los compuestos de la invención se pueden obtener mediante cualquier medio conocido en el arte de la síntesis orgánica. Por ejemplo, un especialista en el arte podrá sintetizar el compuesto utilizando los ejemplos que se describen en la presente y/o mediante una adaptación apropiada de las técnicas de síntesis descritas en la Patente de los EE.UU. N°: 8.748.461.

[0064] Los métodos para optimizar las condiciones de reacción, si fuera necesario minimizar productos secundarios competitivos, son conocidos en el arte. La optimización y aumento de escala de una reacción puede emplear ventajosamente un equipo de síntesis en paralelo de gran velocidad y microrreactores controlados por computadora (por ejemplo, *Design And Optimization in Organic Synthesis*, 2ª edición, Carlson R, Ed, 2005; Elsevier Science Ltd.; Jähnisch, K. *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2004, 43, 406; y las referencias citadas en las mismas). El especialista puede determinar esquemas y protocolos de reacción adicionales utilizando un software de bases de datos para búsqueda de estructuras disponible comercialmente, por ejemplo, SciFinder® (*Chemical Abstracts Service (CAS®) division of the American Chemical Society*) y CrossFire Beilstein® (Elsevier MDL), o mediante búsquedas con palabras clave apropiadas usando una máquina de búsqueda en Internet, tal como Google®, o bases de datos con palabras clave, tal como la base de datos de la Oficina de Marcas y Patentes de los EE.UU..

[0065] También se comprenderá que todas las condiciones de reacción que se describen en los ejemplos adjuntos, que incluyen la elección del solvente, la atmósfera de reacción, la temperatura de reacción, la duración del experimento y los procedimientos de aislamiento y purificación, se pueden

modificar o adaptar según corresponda por un especialista en el arte.

[0066] El especialista en el arte de la síntesis orgánica también comprenderá que la funcionalidad presente en distintas porciones de la molécula debe ser compatible con los reactivos y las condiciones de reacción utilizadas.

[0067] Los materiales de partida necesarios se pueden obtener comercialmente o empleando procedimientos convencionales de química orgánica. La preparación de los materiales de partida relevantes se describe en la sección de Ejemplos adjunta. Como alternativa, los materiales de partida necesarios se pueden obtener empleando procedimientos análogos a aquellos ilustrados, conocidos por los especialistas en el arte de la química orgánica.

[0068] Se podrá apreciar que durante la síntesis de los compuestos de la invención en los procesos definidos en la presente, o durante la síntesis de determinados materiales de partida, puede ser deseable proteger a algunos grupos de sustituyentes para prevenir su reacción indeseada. El especialista en química podrá apreciar cuándo será necesaria dicha protección, y la manera en que dichos grupos protectores se pueden introducir y eliminar en un momento posterior.

[0069] Por ejemplos de grupos protectores véase uno de los numerosos textos sobre el tema, por ejemplo, 'Protective Groups in Organic Synthesis' de Theodora Green (editor: John Wiley & Sons). Los grupos protectores pueden eliminarse mediante cualquier método conveniente según se describe en la bibliografía o conocidos por el químico especialista como apropiados para la eliminación del grupo protector en cuestión, donde dichos métodos se eligen de

manera de realizar la eliminación del grupo protector con una perturbación mínima de los demás grupos en la molécula.

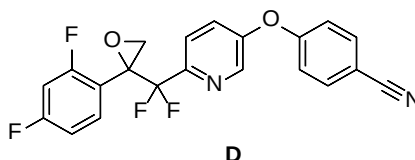
[0070] Por consiguiente, si determinados reactivos incluyen, por ejemplo, grupos tales como amino, carboxilo o hidroxilo, puede ser deseable proteger el grupo en algunas de las reacciones mencionadas en la presente.

[0071] Los ácidos y las bases adecuadas que son de utilidad en los métodos de la presente son conocidos en el arte. Los catalizadores ácidos comprenden cualquier sustancia química ácida, que puede ser de naturaleza inorgánica (por ejemplo, los ácidos clorhídrico, sulfúrico, nítrico, tricloruro de aluminio) u orgánica (por ejemplo, ácido alcanforsulfónico, ácido *p*-toluensulfónico, ácido acético, triflato de iterbio). Los ácidos pueden ser de utilidad ya sea en cantidades catalíticas o estequiométricas para facilitar las reacciones químicas. Las bases son cualquier sustancia química básica, que puede ser de naturaleza inorgánica (por ejemplo, bicarbonato de sodio, hidróxido de potasio) u orgánica (por ejemplo, trietilamina, piridina). Las bases pueden ser de utilidad ya sea en cantidades catalíticas o estequiométricas para facilitar las reacciones químicas.

[0072] Los agentes alquilantes son cualquier reactivo capaz de alquilar un grupo funcional en cuestión (por ejemplo, un átomo de oxígeno de un alcohol, un átomo de nitrógeno de un grupo amino). Los agentes alquilantes son conocidos en el arte, inclusive en las referencias citadas en la presente, e incluyen haluros de alquilo (por ejemplo, ioduro de metilo, bromuro o cloruro de bencilo), sulfatos de alquilo (por ejemplo, sulfato de metilo) u otras combinaciones de grupos salientes de grupos alquilo que son conocidas en el arte.

[0073] Los grupos salientes comprenden cualquier especie estable que se pueda desprender de una molécula durante una reacción (por ejemplo, una reacción de eliminación, una reacción de sustitución) y son conocidos en el arte, inclusive en las referencias citadas en la presente, e incluyen haluros (por ejemplo, I-, Cl-, Br-, F-), hidroxilo, alcoxi (por ejemplo, -OMe, -O-*t*-Bu), aniones aciloxi (por ejemplo, -OAc, -OC(O)CF₃), sulfonatos (por ejemplo, mesilo, tosilo), acetamidas (por ejemplo, -NHC(O)Me), carbamatos (por ejemplo, N(Me)C(O)O*t*-Bu), fosfonatos (por ejemplo, -OP(O)(OEt)₂), agua o alcoholes (condiciones próticas) y semejantes.

[0074] En un aspecto particular, la presente invención provee un proceso para sintetizar un compuesto de la Fórmula (I) en el cual R₁ es un grupo de la Fórmula (II), donde dicho proceso comprende el contacto de un compuesto de la Fórmula D:



con 1*H*-1,2,4-triazol en la presencia de una base y un solvente adecuado.

[0075] Se puede usar cualquier base adecuada en la reacción. En una forma de realización, la base es carbonato de potasio.

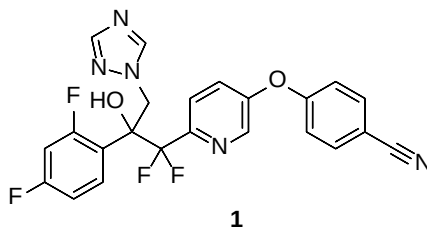
[0076] Se puede usar cualquier solvente adecuado en la reducción. En una forma de realización, el solvente es dimetilsulfóxido.

[0077] Un especialista en el arte podrá seleccionar una temperatura adecuada para su uso en esta reacción. En una forma de realización, la reacción tiene lugar a una temperatura en el rango de entre 15 y 60 °C.

[0078] Convenientemente, la reacción se lleva a cabo en una atmósfera inerte.

[0079] Los compuestos de la Fórmula D se pueden preparar mediante los procedimientos que se describen en el Ejemplo 1 en la presente.

[0080] En otro aspecto, la presente invención provee un proceso para sintetizar un compuesto de la Fórmula (I) en el cual R₁ es un grupo de la Fórmula (III), donde dicho proceso comprende el contacto de un compuesto de la Fórmula 1 que se muestra a continuación:



con azufre en la presencia de un solvente adecuado.

[0081] Se puede usar cualquier solvente adecuado en la reducción. En una forma de realización, el solvente es N-metil-2-pirrolidinona.

[0082] Un especialista en el arte podrá seleccionar una temperatura adecuada para usar en esta reacción. En una forma de realización, la reacción tiene lugar a una temperatura en el rango de entre 50 y 200°C.

[0083] Convenientemente, la reacción se lleva a cabo en una atmósfera inerte.

Composiciones agronómicas

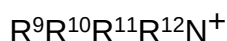
[0084] Los compuestos de la Fórmula (I) se pueden formular en sales de adición ácida agronómicamente aceptables. A modo de ejemplo no taxativo, una función amina puede formar sales con los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, benzoico, cítrico, malónico, salicílico, málico,

fumárico, oxálico, succínico, tartárico, láctico, glucónico, ascórbico, maleico, aspártico, bencensulfónico, metansulfónico, etansulfónico, hidroximetansulfónico e hidroxietansulfónico.

[0085] Adicionalmente, a modo de ejemplo no taxativo, una función ácida puede formar sales que incluyen las que derivan de metales alcalinos o alcalino-térreos y las que derivan de amoníaco y aminas. Los ejemplos de cationes preferidos incluyen sodio, potasio y magnesio.

[0086] Los compuestos de la Fórmula (I) se pueden formular en derivados de sales. A modo de ejemplo no taxativo, un derivado de sal se puede preparar por contacto de una base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir una sal. La base libre se puede regenerar tratando la sal con una solución básica acuosa diluida adecuada, tal como una solución acuosa diluida de hidróxido de sodio (NaOH), carbonato de potasio, amoníaco y bicarbonato de sodio. A modo de ejemplo, en muchos casos, un plaguicida, tal como 2,4-D, se puede volver más soluble en agua con la conversión del mismo en su sal dimetilamina.

[0087] Las sales adecuadas incluyen las que derivan de metales alcalinos o alcalino-térreos y las que derivan de amoníaco y aminas. Los cationes preferidos incluyen cationes de sodio, potasio, magnesio y aminio de la fórmula:



en donde R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12} representa, cada uno de manera independiente, hidrógeno o C_1 - C_{12} alquilo, C_3 - C_{12} alquenilo o C_3 - C_{12} alquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, C_1 - C_4 alcoxi, C_1 - C_4 alquiltio o fenilo, siempre que R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12}

sean estéricamente compatibles. Adicionalmente, cualquiera entre dos de R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² pueden representar juntos una unidad alifática difuncional que contiene uno a doce átomos de carbono y hasta dos átomos de oxígeno o azufre. Las sales de los compuestos de la Fórmula (I) se pueden preparar mediante tratamiento de los compuestos de la Fórmula (II) con un hidróxido de metal, tal como hidróxido de sodio, con una amina, tales como amoníaco, trimetilamina, dietanolamina, 2-metiltiopropilamina, bisalilamina, 2-butoxietilamina, morfolina, ciclododecilamina o bencilamina o con un hidróxido de tetraalquilamonio, tales como hidróxido de tetrametilamonio o hidróxido de colina. Las sales de amina son a menudo las formas preferidas de los compuestos de la Fórmula (I) porque son solubles en agua y se prestan para la preparación de las composiciones herbicidas de base acuosa deseables.

[0088] Preferiblemente, los compuestos de la presente divulgación se aplican en la forma de una composición o formulación agronómica, que comprende uno o más de los compuestos de la Fórmula (I), o una sal, un solvato o un hidrato de los mismos, con un excipiente o vehículo agronómicamente o fitológicamente aceptable.

[0089] Las composiciones que comprenden los compuestos de la presente invención se pueden emplear, por ejemplo, en la forma de soluciones acuosas directamente rociables, polvos, suspensiones, también suspensiones o dispersiones acuosas, oleosas u otras altamente concentradas, emulsiones, dispersiones de aceite, pastas, polvillos, materiales para dispersión o gránulos, por medio de rociado, atomización, pulverización, dispersión o para verter.

La presente divulgación contempla todos los vehículos con lo cuales se pueden formular uno o más de los compuestos para la administración y el uso

como un fungicida. Típicamente, las formulaciones se aplican como suspensiones o emulsiones acuosas. Las formas acuosas se pueden preparar a partir de concentrados en emulsión, suspensiones, pastas, polvos humectables o gránulos dispersables en agua por adición de agua. Para preparar las emulsiones, pastas o dispersiones de aceite, las sustancias, como tales o disueltas en un aceite o solvente, se pueden homogeneizar en agua por medio de un agente humectante, un espesante, un dispersante o un emulsionante. Sin embargo, también es posible preparar concentrados compuestos por la sustancia activa, un agente humectante, un espesante, un dispersante o un emulsionante y, si fuera apropiado, un solvente o un aceite, y estos concentrados son adecuados para su dilución con agua.

Los polvos humectables, que se pueden compactar para formar gránulos dispersables en agua, comprenden una mezcla íntima de uno o más de los compuestos de la Fórmula I, un vehículo inerte y agentes tensioactivos. La concentración del compuesto en el polvo humectable puede ser de entre aproximadamente un 10 por ciento y aproximadamente un 90 por ciento en peso en base al peso total del polvo humectable, más preferentemente entre aproximadamente un 25 por ciento en peso y aproximadamente un 75 por ciento en peso. En la preparación de las formulaciones de polvos humectables, los compuestos se pueden componer con cualquier sólido finamente dividido, tales como profilita, talco, tiza, yeso, tierra de Fuller, bentonita, atapulgita, almidón, caseína, glúten, arcillas de montmorillonita, tierras de diatomeas, silicatos purificados o semejantes. En tales operaciones, el vehículo finamente dividido y los agentes tensioactivos típicamente se mezclan con los compuestos y se muelen.

Los gránulos, por ejemplo gránulos recubiertos, gránulos impregnados y gránulos homogéneos, se pueden preparar por unión de los ingredientes activos (por ejemplo, los compuestos de la presente) con vehículos sólidos. Los vehículos sólidos son tierras minerales tales como sílices, geles de sílice, silicatos, talco, caolín, cal, lime, tiza, bole, loess, arcilla, dolomita, tierra de diatomeas, sulfato de calcio, sulfato de magnesio, óxido de magnesio, material sintético molido, fertilizantes tales como sulfato de amonio, fosfato de amonio, nitrato de amonio, ureas y productos de origen vegetal tales como harina de cereales, harina de corteza de árboles, harina de madera y harina de cáscaras de nuez, polvos de celulosa u otros vehículos sólidos.

Los compuestos de la presente se pueden formular como tabletas, cápsulas, sólidos, líquidos, emulsiones, lechadas, aceites, gránulos finos o polvos, que son adecuados para una administración a plantas, campos u otras áreas de la agricultura. En formas de realización preferidas, la preparación incluye entre 1 y 95% (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 25%, 75%, 80%, 90%, 95%) del compuesto de la presente en un vehículo o diluyente. Las composiciones definidas en la presente incluyen los compuestos de las fórmulas definidas en la presente, así como agentes agronómicos adicionales si están presentes, en cantidades eficaces para controlar (por ejemplo, modular, inhibir) una enfermedad o trastorno agronómico mediado por una metaloenzima.

En un enfoque, el compuesto de la presente se provee en una formulación encapsulada (líquida o en polvo). Los materiales específicos adecuados para su uso en materiales de cápsulas incluyen, pero en un sentido no limitativo, particulados o sustratos porosos tales como silica, perlita, talco, arcilla, pirofilita, tierra de diatomeas,

gelatina y geles, polímeros (por ejemplo, poliurea, poliuretano, poliamida, poliéster, etc.), partículas poliméricas o celulosa. Estos incluyen, por ejemplo, fibras huecas, tubos huecos o tuberías que liberan un compuesto especificado en la presente por las paredes, tuberías capilares que libera el compuesto por una abertura en dicha tubería, bloques poliméricos de diferentes formas, por ejemplo, tiras, bloques, tabletas, discos, que liberan el compuesto fuera de la matriz polimérica, sistemas de membranas que retienen al compuesto dentro de un recipiente impermeable y lo libera a través de una membrana permeable medida, y combinaciones de los anteriores. Los ejemplos de dichas composiciones para suministro son laminados de polímeros, pélets de cloruro de polivinilo y microcapilares.

Los procesos de encapsulamiento se clasifican típicamente como químicos o mecánicos. Los ejemplos de procesos químicos para el encapsulamiento incluyen, pero en un sentido no limitativo, coacervación compleja, incompatibilidad polímero-polímero, polimerización de interfases en un medio líquido, polimerización *in situ*, secado en líquido, gelificación térmica y iónica en un medio líquido, desolvatación en un medio líquido, procesos químicos basados en almidón, atropamiento en ciclodextrinas y formación de liposomas. Los ejemplos de procesos mecánicos para el encapsulamiento incluyen, pero en un sentido no limitativo, secado por aspersion, enfriamiento por aspersion, lecho fluido, deposición electrostática, extrusión centrífuga, separación de una suspensión con disco giratorio o de rotación, encapsulamiento por chorro anular, polimerización en la interfase líquido-gas o sólido-gas, evaporación de solvente, extrusión a presión o rociado en un baño de extracción con solvente.

Las microcápsulas también son adecuadas para la liberación a largo plazo del compuesto activo de la presente. Las microcápsulas son pequeñas partículas que contienen un material de núcleo o ingrediente activo rodeado por un recubrimiento o

una cubierta. El tamaño de la microcápsula típicamente varía entre 1 y 1000 micrones, donde las cápsulas menores que 1 micrón se clasifican como nanocápsulas y las cápsulas mayores que 1000 micrones como macrocápsulas. La carga del núcleo habitualmente varía entre 0,1 y 98 por ciento en peso. Las microcápsulas pueden presentar una variedad de estructuras (núcleo/cubierta continua, multinuclear o monolítica) y puede ser de forma irregular o geométrica.

En otro enfoque, el compuesto de la presente se provee en un sistema de administración basado en aceite. Los sustratos de liberación de incluyen aceites vegetales y/o minerales. En una forma de realización, el sustrato también contiene un agente activo en superficie que vuelve a la composición fácilmente dispersable en agua; dichos agentes incluyen agente humectantes, agentes emulsionantes, agentes dispersantes y semejantes.

Los compuestos de la invención también se pueden proveer como emulsiones. Las formulaciones en emulsión pueden ser de agua en aceite (ag/ac) o de aceite en agua (ac/ag). El tamaño de la gota puede variar desde la escala nanométrica (dispersión coloidal) hasta varios cientos de micrones. Habitualmente se incorpora una variedad de agentes tensioactivos y espesantes en la formulación para modificar el tamaño de las gotas, estabilizar la emulsión y modificar la liberación.

Los concentrados emulsionables de los compuestos de la Fórmula I pueden comprender una concentración conveniente, tal como entre aproximadamente 10 por ciento en peso y aproximadamente 50 por ciento en peso del compuesto, en un líquido adecuado, en base al peso total del concentrado. Los compuestos se pueden disolver en un vehículo inerte, ya sea en un solvente miscible en agua o en una mezcla de solventes orgánicos inmisible en agua, y emulsionantes. Los concentrados se pueden diluir con agua y aceite para formar mezclas de rociado en la forma de emulsiones de

aceite-en-agua. Los solventes orgánicos útiles incluyen aromáticos, en especial las porciones de petróleo naftalénicas y olefínicas de alto punto de ebullición, tal como nafta aromática pesada. También se pueden usar otros solventes orgánicos, por ejemplo, solventes terpénicos, incluyendo derivados de colofonia, cetonas alifáticas, tal como ciclohexanona y alcoholes complejos, tal como 2-etoxietanol.

Los emulsionantes que ventajosamente se pueden emplear en la presente pueden ser determinados fácilmente por los especialistas en el arte e incluyen diversos emulsionantes no iónicos, aniónicos, catiónicos y anfotéricos, o una mezcla de dos o más emulsionantes. Los ejemplos de emulsionantes no iónicos que son de utilidad en la preparación de los concentrados emulsionables incluyen los éteres de polialquilenglicol y productos de condensación de alquilo y arilfenoles, alcoholes alifáticos, aminas alifáticas o ácidos grasos con óxido de etileno, óxidos de propileno tales como los alquilfenoles etoxilados y ésteres carboxílicos solubilizados con el poliol o el polioxialquileo. Los emulsionantes catiónicos incluyen compuestos de amonio cuaternario y sales de amina grasa. Los emulsionantes aniónicos incluyen las sales solubles en aceite (por ejemplo, calcio) de ácidos alquilarilsulfónicos, sales solubles en aceite o poliglicol éteres sulfatados y sales apropiadas de poliglicol éter fosfatado.

Los líquidos orgánicos representativos que se pueden emplear en la preparación de los concentrados emulsionables de los compuestos de la presente invención son líquidos aromáticos, tales como xileno, fracciones de propilbenceno; o fracciones mixtas de naftaleno, aceites minerales, líquidos orgánicos aromáticos sustituidos tal como ftalato de dioctilo; queroseno; dialquilamidas de diversos ácidos grasos, en particular las dimetil amidas de glicoles grasos y derivados de glicol tales como éter *n*-butílico, éter etílico o éter metílico de dietilenglicol, el éter metílico de trietilenglicol, fracciones de petróleo o hidrocarburos tales como aceite mineral,

solventes aromáticos, aceites parafínicos y semejantes; aceites vegetales tales como aceite de soja, aceite de semillas de colza, aceite de oliva, aceite de ricino, aceite de semillas de girasol, aceite de coco, aceite de maíz, aceite de semillas de algodón, aceite de linaza, aceite de palma, aceite de maní, aceite de alazor, aceite de sésamo, aceite de tung y semejantes; ésteres de los aceites vegetales anteriores; y semejantes. También se pueden emplear mezclas de dos o más líquidos orgánicos en la preparación del concentrado emulsionable. Los líquidos orgánicos incluyen xileno, y fracciones de propilbenceno, siendo xileno el más preferido en algunos casos. Típicamente se emplean agentes dispersantes activos en superficie en las formulaciones líquidas y en una cantidad de entre 0,1 y 20 por ciento en peso en base al peso combinado del agente de dispersión con uno o más de los compuestos. Las formulaciones también pueden contener otros aditivos compatibles, por ejemplo, reguladores del crecimiento vegetal y otros compuestos biológicamente activos usados en la agricultura.

Las suspensiones acuosas comprenden suspensiones de uno o más compuestos de la Fórmula I insolubles en agua, dispersos en un vehículo acuoso a una concentración en el rango de entre aproximadamente 5 y aproximadamente 50 por ciento en peso, en base al peso total de la suspensión acuosa. Las suspensiones se preparan moliendo finamente uno o más de los compuestos, y mezclando vigorosamente el material molido en un vehículo compuesto por agua y agentes tensioactivos seleccionados entre los mismos tipos descritos previamente. También se pueden agregar otros componentes, tales como sales inorgánicas y gomas sintéticas o naturales, para aumentar la densidad y la viscosidad del vehículo acuoso. A menudo es más efectivo moler y mezclar al mismo tiempo por preparación de la mezcla acuosa y luego homogeneizarla en un implemento tal como un molino de arena, un molino de

bolas o un homogeneizador.

Las emulsiones acuosas comprenden emulsiones de uno o más ingredientes activos como pesticidas insolubles en agua emulsionados en un vehículo acuoso, típicamente a una concentración en el rango de entre aproximadamente 5 y aproximadamente 50 por ciento en peso, en base al peso total de la emulsión acuosa. Si el ingrediente activo como pesticida es un sólido, debe disolverse en un solvente inmiscible en agua adecuado antes de la preparación de la emulsión acuosa. Las emulsiones se preparan emulsionando el ingrediente activo como pesticida líquido o una solución inmiscible en agua del mismo en un medio acuoso, típicamente con inclusión de agentes tensioactivos que ayudan en la formación y estabilización de la emulsión como se describió previamente. A menudo esto se logra con la ayuda de un mezclado vigoroso provisto por mezcladores de gran cizalla u homogeneizadores.

Los compuestos de la Fórmula I también se pueden aplicar como formulaciones granuladas, que son de particular utilidad para aplicaciones al suelo. Las formulaciones granuladas generalmente contienen entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 10 por ciento en peso, en base al peso total de la formulación granulada de los compuestos, dispersos en un vehículo inerte que consiste por completo o en gran parte de un material inerte dividido en trozos gruesos tales como atapulgita, bentonita, diatomita, arcilla o una sustancia económica similar. Dichas formulaciones habitualmente se preparan por disolución de los compuestos en un solvente adecuado y aplicación a un vehículo granulado preformado con el tamaño de apropiado partícula apropiado, en el rango de entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 3 mm. Un solvente adecuado es un solvente en el cual el compuesto es sustancialmente o completamente soluble. Dichas formulaciones también se pueden preparar elaborando una masa o pasta del vehículo y el

compuesto y solvente, y luego se tritura y seca para obtener la partícula granulada deseada.

Como alternativa, los compuestos de la invención también se pueden formular en una tableta sólida y comprenden (y preferentemente consisten esencialmente de) un aceite, un material de proteínas/carbohidratos (preferentemente basado en vegetales), un edulcorante y un ingrediente activo de utilidad en la prevención o el tratamiento de una enfermedad o un trastorno agronómico mediado por una metaloenzima. En una forma de realización la invención provee una tableta sólida y comprende (y preferentemente consiste esencialmente de) un aceite, un material de proteínas/carbohidratos (preferentemente basado en vegetales), un edulcorante y un ingrediente activo de utilidad en la prevención o el tratamiento de una enfermedad o un trastorno agronómico mediado por una metaloenzima. Las tabletas contienen típicamente un 4-40% aproximadamente (por ejemplo, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%) en peso de un aceite (por ejemplo, un aceite vegetal, tales como aceites de maíz, de girasol, de maní, de oliva, de semillas de uva, de tung, de nabo, de soja, de semillas de algodón, de nuez, de palma, de ricino, de almendra de tierra, de avellana, de palta, de sésamo, de *Croton tiglium*, de cacao, de linaza, de semillas de colza y de canola y sus derivados hidrogenados; aceites derivados de petróleo (por ejemplo, parafinas y jalea de petróleo), y otros hidrocarburos inmiscibles en agua (por ejemplo, parafinas). Las tabletas contienen además entre 5-40% aproximadamente (por ejemplo, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%) en peso de un material de proteínas/carbohidratos basado en vegetales. El material contiene tanto una porción de carbohidratos (por ejemplo, derivada de granos de cereales, tales como trigo, centeno, cebada, avena, maíz, arroz, mijo, sorgo, semillas para pájaros, trigo sarraceno, alfalfa, mielga, harina de maíz, harina de soja, fécula de granos, sémola de trigo, salvado de trigo, harina de

glúten de maíz, harina de algas, levadura seca, habas, arroz) y una porción de proteínas.

Opcionalmente, se pueden utilizar diversos excipientes y aglutinantes con el fin de asistir en el suministro del ingrediente activo o para proporcionar la estructura apropiada a la tableta. Los excipientes y aglutinantes preferidos incluyen lactosa anhidra, celulosa microcristalina, almidón de maíz, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y mezclas de los mismos.

Los polvillos que contienen los compuestos de la Fórmula I se pueden preparar mezclando exhaustivamente uno o más de los compuestos en forma de polvo con una vehículo agronómico pulverulento adecuado, tales como, por ejemplo, arcilla de caolín, roca volcánica molida y semejantes. Los polvillos pueden contener convenientemente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10 por ciento en peso de los compuestos, en base al peso total del polvillo.

Las formulaciones pueden contener adicionalmente agentes tensioactivos adyuvantes para mejorar la deposición, humectación y penetración de los compuestos sobre el cultivo y organismo blanco. Estos agentes tensioactivos adyuvantes se pueden emplear opcionalmente como un componente de la formulación o como una mezcla de tanque. La cantidad de agente tensioactivo adyuvante típicamente varía entre 0,01 y 1,0 por ciento en volumen, en base a un volumen de rociado de agua, preferentemente entre 0,05 y 0,5 por ciento en volumen. Los agentes tensioactivos adyuvantes adecuados incluyen, pero en un sentido no limitativo, nonil fenoles etoxilados, alcoholes sintéticos o naturales etoxilados, sales de los ésteres de ácidos sulfosuccínicos, organosiliconas etoxiladas, aminas grasas etoxiladas, mezclas de agentes tensioactivos con aceites minerales o vegetales, aceite de cultivos

concentrado (aceite mineral (85%) + emulsionantes (15%)); nonilfenol etoxilato; sal de bencilcocoalquildimetil amonio cuaternario; mezcla de hidrocarburos de petróleo, alquilésteres, ácidos orgánicos y agentes tensioactivos aniónicos; C9-C11 alquilpoliglicósido; etoxilato de alcohol fosfatado; etoxilato de alcohol primario natural (C12-C16); copolímero de bloques de EO-PO di-sec-butilfenol; grupo de polisiloxano-metilo; etoxilato de nonilfenol + urea nitrato de amonio; aceite de semillas metilado emulsionado; etoxilato de alcohol tridecílico (sintético) (8EO); etoxilato de sebo amina (15 EO); PEG(400) dioleato-99. Las formulaciones también pueden incluir emulsiones de aceite-en-agua tales como las divulgadas en la Solicitud de Patente de los EE.UU. N° Acta: 11/495.228, cuya divulgación se incorpora expresamente en la presente a modo de referencia.

Las formulaciones pueden incluir opcionalmente combinaciones que contienen otros compuestos plaguicidas. Dichos compuestos plaguicidas adicionales pueden ser fungicidas, insecticidas, herbicidas, nematocidas, miticidas, artropodicidas, bactericidas o combinaciones de los mismos que sean compatibles con los compuestos de la presente invención en el medio seleccionado para la aplicación y no antagonicen la actividad de los compuestos de la presente. Por lo tanto, en dichas formas de realización, el otro compuesto plaguicida se emplea como un tóxico suplementario para el mismo uso plaguicida o para uno diferente. Los compuestos de la Fórmula I y el compuesto plaguicida combinados generalmente pueden estar presentes en una relación de peso de entre 1:100 y 100:1.

Aplicaciones y usos en la agricultura

[0090] La presente invención se relaciona además con el uso de los compuestos y las composiciones agronómicas definidas en la presente para el tratamiento o la prevención de un trastorno o enfermedad mediada por una

metaloenzima, en especial en la agricultura o instalaciones agrarias.

[0091] Por consiguiente, la presente invención provee un compuesto de la Fórmula (I) definido en la presente, o una sal, un solvato o un hidrato aceptable del mismo, o una composición agronómica definida en la presente, de utilidad en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno mediado por una metaloenzima. Convenientemente, los compuestos de la Fórmula (I) son de utilidad en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno mediado por una metaloenzima en o sobre una planta.

[0092] En otro aspecto, la presente invención provee el uso de un compuesto de la Fórmula (I) definido en la presente, o una sal, un solvato o un hidrato aceptable del mismo, o una composición agronómica definida en la presente, para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno mediado por una metaloenzima. Convenientemente, los compuestos de la Fórmula (I) son de utilidad en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno mediado por una metaloenzima en o sobre una planta.

[0093] En otro aspecto, la presente invención provee un método para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno mediado por una metaloenzima, donde dicho método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula (I) definido en la presente, o una sal, un solvato o un hidrato aceptable del mismo, o una composición agronómica definida en la presente. Convenientemente, el método es un método para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno mediado por una metaloenzima en o sobre una planta.

[0094] Los compuestos y las composiciones de la presente invención se pueden utilizar en métodos para modular la actividad de la metaloenzima en un

microorganismo sobre una planta que comprende poner un compuesto (o una composición) de la presente invención en contacto con la planta (por ejemplo, semilla, plántula, pasto, maleza, grano). Los compuestos y las composiciones de la presente invención se pueden utilizar para tratar una planta, un campo u otro área de agricultura (por ejemplo, como herbicidas, plaguicidas, reguladores del crecimiento, etc.) por administración del compuesto o de la composición (por ejemplo, contacto, aplicación, rociado, atomización, pulverización, etc.) a la planta, el campo u otro área de agricultura de interés. La administración puede ser de pre- o post-emergencia del hongo en cuestión. La administración puede ser como un régimen de tratamiento o preventivo.

[0095] Un aspecto es un método de tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno fúngico en o sobre una planta que comprende poner un compuesto (o composición) de la presente invención en contacto con la planta. Otro aspecto es un método de tratamiento o prevención del crecimiento de hongos en o sobre una planta que comprende poner un compuesto (o composición) de la presente invención en contacto con la planta. Otro aspecto es un método para inhibir microorganismos en o sobre una planta que comprende poner un compuesto (o composición) de la presente invención en contacto con la planta.

[0096] Los compuestos y las composiciones de la presente invención se pueden usar en métodos para prevenir o controlar enfermedades inducidas por patógenos sobre una planta que comprende poner un compuesto de la presente invención en contacto con la planta (por ejemplo, semilla, plántula, pasto, maleza, grano) o con un área adyacente a la planta. Los compuestos y las composiciones de la presente se pueden utilizar para tratar una planta, un

campo u otro área de agricultura por administración del compuesto o de la composición (por ejemplo, contacto, aplicación, rociado, atomización, pulverización, etc.) a la planta, el campo u otro área de agricultura de interés. La administración puede ser de pre- o post-emergencia. La administración puede ser como un régimen de tratamiento o de prevención. Como tales, los compuestos, las composiciones y los usos en la agricultura de la presente incluyen pastos, céspedes, vegetación ornamental, aplicaciones de casa y jardín, granjas, ganadería y pastura. El patógeno puede ser cualquiera sobre una planta e incluye los indicados en la presente.

[0097] Una forma de realización de la presente divulgación es el uso de un compuesto de la Fórmula (I), para la protección de una planta contra el ataque por un organismo fitopatogénico o el tratamiento de una planta infestada por un organismo fitopatogénico, que comprende la aplicación de un compuesto de la Fórmula (I), o una composición que comprende el compuesto, al suelo, a una planta, a una parte de una planta, al follaje y/o a semillas.

[0098] Adicionalmente, otra forma de realización de la presente divulgación es una composición de utilidad para proteger a una planta contra el ataque por un organismo fitopatogénico y/o para el tratamiento de una planta infestada por un organismo fitopatogénico que comprende un compuesto de la Fórmula (I) y un material de vehículo fitológicamente aceptable.

[0099] Los compuestos de la presente divulgación se pueden aplicar mediante cualquiera entre una variedad de técnicas conocidas, ya sea como compuestos o como formulaciones que comprenden a los compuestos. Por ejemplo, los compuestos se pueden aplicar a las raíces, las semillas o el follaje de las plantas para controlar diversos hongos, sin dañar el valor comercial de

las plantas.

[00100] Otra forma de realización de la presente divulgación es un método para el control o la prevención de un ataque por hongos. Este método comprende aplicar al suelo, a plantas, a raíces, al follaje, a semilla o al locus del hongo, o a un locus en dónde se desea prevenir la infestación (por ejemplo, aplicación a plantas de cereales), una cantidad eficaz como fungicida de uno o más de los compuestos de la Fórmula (I). Los compuestos son adecuados para el tratamiento de diversas plantas a niveles fungicidas, al mismo tiempo que exhiben una baja fitotoxicidad. Los compuestos pueden ser de utilidad en una modalidad protectora y/o de erradicación.

[00101] Se ha encontrado que los compuestos tienen un efecto fungicida significativo, en particular para su uso en la agricultura. Muchos de los compuestos son particularmente efectivos para su uso con cultivos agronómicos y plantas de horticultura. Los beneficios adicionales pueden incluir, pero en un sentido no taxativo, mejorar la salud de una planta; mejorar el rendimiento de una planta (por ejemplo, un aumento de biomasa y/o un aumento del contenido de ingredientes valiosos); mejorar el vigor de una planta (por ejemplo, un crecimiento mejorador de las plantas y/u hojas más verdes); mejorar la calidad de una planta (por ejemplo, un contenido o composición mejorada de determinados ingredientes); y mejorar la tolerancia a un estrés abiótico y/o biótico de la planta.

[00102] Las composiciones de la Fórmula (I) pueden ser efectivos contra enfermedades inducidas por patógenos donde el patógeno fúngico de la planta pertenece por lo menos a un género seleccionado entre *Blumeria*, *Podosphaera*, *Sphaerotheca*, *Uncinula*, *Erysiphe*, *Puccinia*, *Phakopsora*,

Gymnosporangium, Hemileia, Uromyces, Alternaria, Cercospora, Cladosporium, Cochliobolus, Colletotrichum, Magnaporthe, Mycosphaerella, Phaeosphaeria, Pyrenophora, Ramularia, Rhyncosporium, Septoria, Venturia, Ustilago, Aspergillus, Penicillium, Drechslera, Fusarium, Botrytis, Gibberella, Rhizoctonia, Pseudocercospora, Sclerotinia, Helminthosporium, Stagonospora, Exserohilum y Pyricularia. Los patógenos, tales como *Venturia inaequalis, Septoria tritici, Cercospora beticola, Cercospora arachidicola, Colletotrichum lagenarium, Puccinia graminis f. sp tritici, Uncinula necator, Blumeria graminis y Mycosphaerella fijiensis*, pueden ser controlados mediante las composiciones de la Fórmula (I). Adicionalmente, las composiciones de la Fórmula (I) pueden ser eficaces en la prevención o el control de enfermedades que incluyendo sarna del manzano, mancha moteada de la hoja del trigo, mancha de la hoja de la remolacha azucarera, la mancha foliar del maní, antracnosis del pepino, roya foliar del trigo, moho pulverulento de la uva, mildiú pulverulento del trigo y sigatoka negra.

[00103] La invención provee conjuntos de elementos para el tratamiento o la prevención de enfermedades o trastornos agronómicos o de plantas. En una forma de realización, el conjunto de elementos incluye una composición que contiene una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención en una forma adecuada para su administración a un sitio de una planta. En algunas formas de realización, el conjunto de elementos comprende un recipiente que contiene un compuesto de la presente invención que se describe aquí (por ejemplo, de cualquiera de las Fórmulas de la presente); dichos recipientes pueden ser cajas, ampollas, botellas, viales, tubos, bolsas, bolsillos, paquetes de blísteres u otras formas de recipientes adecuadas

conocidas en el arte. Dichos recipientes pueden ser de plástico, vidrio, papel laminado, papel metalizado u otros materiales adecuados para contener a los compuestos.

[00104] Si se desea, los compuestos de la invención se proveen junto con instrucciones para administrarlos a una planta, un campo u otro área de la agricultura. Las instrucciones generalmente incluirán información acerca del uso de la composición para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o un trastorno agronómico mediado por una metaloenzima. En otras formas de realización, las instrucciones incluyen por lo menos uno de los siguientes: descripción del compuesto; programa de dosificación y administración para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno agronómico mediado por una metaloenzima; precauciones; advertencias; descripción de estudios de investigación; y/o referencias. Las instrucciones se pueden imprimir directamente sobre el recipiente (cuando está presente) o como una etiqueta aplicada al recipiente o como una hoja, panfleto, tarjeta o carpeta separada suministrada en o con el recipiente.

[00105] Los compuestos de la presente divulgación pueden ser efectivos para su uso con plantas en una cantidad “eficaz” o “que inhiba la enfermedad y sea fitológicamente aceptable”. Los términos cantidad “eficaz” o “que inhibe la enfermedad y sea fitológicamente aceptable” se refieren a una cantidad de un compuesto o una composición de la presente invención que mata o inhibe la enfermedad de la planta que se desea controlar, pero que no es significativamente tóxica para la planta. Esta cantidad generalmente comprenderá entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 1000 ppm (partes por millón), siendo preferida entre 1 y 500 ppm. La cantidad exacta de

un compuesto requerido varía con la enfermedad fúngica a controlar, el tipo de formulación empleado, el método de aplicación, la especie vegetal particular, las condiciones climáticas y semejantes. La dosis de aplicación adecuada típicamente se encuentra en el rango entre aproximadamente 0,10 y aproximadamente 4 libras/acre (aproximadamente entre 0,01 y 0,45 gramos por metro cuadrado, g/m²).

[00106] Cualquier rango o valor deseado indicado en la presente se puede extender o alterar sin perder los efectos buscados, como resultará evidente para que el especialista pueda comprender de las enseñanzas de la presente.

Tratamientos combinados

[00107] Los compuestos de la presente se pueden utilizar solos o en combinación con otros agentes agronómicamente activos. El uso de los compuestos o las composiciones (y las composiciones) definidas en la presente pueden comprender además un agente activo adicional tal como, por ejemplo, un fungicida de azol, seleccionado entre epoxiconazol, tebuconazol, fluquinconazol, flutriafol, metconazol, miclobutanilo, ciproconazol, protioconazol y propiconazol.

[00108] Dicho tratamiento conjunto se puede lograr por administrando una dosificación simultánea, consecutiva o separada de los componentes individuales del tratamiento. Dichos productos de combinación emplean los compuestos de esta invención dentro del rango de dosificación descrito previamente en este documento y el otro agente agronómicamente activo dentro del correspondiente rango de dosificación aprobado.

[00109] Por lo tanto, la presente invención provee además una

combinación adecuada que es de utilidad en el tratamiento de enfermedades o trastornos por hongos en o sobre plantas, que comprende un compuesto de la invención definido precedentemente, o una sal, un solvato o un hidrato aceptable del mismo, y otro agente agronómicamente activo.

[00110] En un aspecto adicional de la invención, se provee un compuesto de la invención o una sal, un solvato o un hidrato aceptable del mismo, de utilidad en los tratamientos definidos en la presente en combinación con otro agente agronómicamente activo.

[00111] En la presente, cuando se usa el término “combinación” se comprenderá que hace referencia a una administración simultánea, separada o sucesiva. En un aspecto de la invención, una “combinación” se refiere a una administración simultánea. En otro aspecto de la invención, una “combinación” se refiere a una administración separada. En un aspecto adicional de la invención, una “combinación” se refiere a una administración sucesiva. Cuando la administración es sucesiva o separada, el retraso en la administración del segundo componente debe ser tal que no se pierda el efecto beneficioso de la combinación.

[00112] De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se provee una composición agronómica que comprende un compuesto de la invención, o una sal, un solvato o un hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con otro agente agronómicamente activo, asociado con un diluyente o vehículo agronómicamente aceptable.

[00113] El uso de los compuestos o las composiciones definidas en la presente pueden comprender además un agente activo adicional tal como un fungicida seleccionado del grupo de trifloxistrobina, piraclostrobina,

orisastrobina, fluoxastrobina y azoxistrobina.

Los compuestos de la presente divulgación también se pueden combinar con otros fungicidas para formar mezclas fungicidas y mezclas sinérgicas de los mismos. Los compuestos fungicidas de la presente divulgación a menudo se aplican junto con uno o más fungicidas adicionales para controlar una variedad más amplia de enfermedades indeseables. Cuando se usan junto con otros fungicidas, los compuestos reivindicados en la presente se pueden formular con dichos fungicidas adicionales, se pueden mezclar en tanque con los otros fungicidas o se pueden aplicar sucesivamente con los otros fungicidas. Dichos otros fungicidas pueden incluir 2-(tiocianatometil)-benzotiazol, 2-fenilfenol, sulfato de 8-hidroxiquinolina, ametocradina, amisulbrom, antimicina, *Ampelomyces quisqualis*, azaconazol, azoxistrobina, *Bacillus subtilis*, benalaxilo, benomilo, bentiavalicarb-isopropilo, sal de bencilaminobencen-sulfonato (BABS), bicarbonatos, bifenilo, bismertiazol, bitertanol, bixafeno, blasticidina-S, bórax, mezcla Bordeaux, boscalid, bromuconazol, bupirinato, polisulfuro de calcio, captafol, captano, carbendazim, carboxina, carpropamid, carvona, cloroneb, clorotalonilo, clozolinato, *Coniothyrium minitans*, hidróxido de cobre, octanoato de cobre, oxiclورو de cobre, sulfato de cobre, sulfato de cobre (tribásico), óxido cuproso, ciazofamid, ciflufenamid, cimoxanilo, ciproconazol, ciprodinilo, dazomet, debacarb, etilenbis-(ditiocarbamato) de diamonio, diclofluanid, diclorofeno, diclocimet, diclomezina, diclorán, dietofencarb, difenoconazol, ion de difenzoquat, diflumetorim, dimetomorf, dimoxistrobina, diniconazol, diniconazol-M, dinobutón, dinocap, difenilamina, ditianón, dodemorf, dodemorf acetato, dodina, dodina base libre, edifenfos, enestrobina, epoxiconazol, etaboxam, etoxiquina, etridiazol, famoxadona, fenamidona, fenarimol, fenbuconazol, fenfuram, fenhexamida, fenoxanilo, fencpiclonilo, fenpropidina, fenpropimorf, fenpirazamina, fentina, acetato de fentina, hidróxido de

fentina, ferbam, ferimzona, fluazinam, fludioxonilo, flumorf, fluopicolida, fluopiram, fluoroimida, fluoxastrobina, fluquinconazol, flusilazol, flusulfamida, flutianilo, flutolanilo, flutriafol, fluxapiraxad, folpet, formaldehído, fosetilo, fosetil-aluminio, fuberidazol, furalaxilo, furametpir, guazatina, acetato de guazatina, GY-81, hexaclorobenceno, hexaconazol, himexazol, imazalilo, sulfato de imazalilo, imibenconazol, iminoctadina, triacetato de iminoctadina, tris(albesilato) de iminoctadina, iodocarb, ipconazol, ipfenpirazolona, iprobenfos, iprodiona, iprovalicarb, isoprotiolano, isopirazam, isotianilo, laminarina, kasugamicina, clorhidrato de kasugamicina hidrato, kresoxim-metilo, mancopper, mancozeb, mandipropamid, maneb, mefenoxam, mepanipirim, mepronilo, meptil-dinocap, cloruro mercúrico, óxido mercúrico, cloruro mercurioso, metalaxilo, metalaxilo-M, metam, metam-amonio, metam-potasio, metam-sodio, metconazol, metasulfocarb, ioduro de metilo, isotiocianato de metilo, metiram, metominostrobina, metrafenona, mildiomicina, miclobutanilo, nabam, nitrotal-isopropilo, nuarimol, octilinona, ofurace, ácido oleico (ácidos grasos), orisastrobina, oxadixilo, oxina-cobre, fumarato de oxpoconazol, oxicarboxina, pefurazoato, penconazol, pencicurón, penflufeno, pentaclorofenol, laurato de pentaclorofenilo, pentiopirad, acetato de fenilmercurio, ácido fosfónico, ftalida, picoxistrobina, polioxina B, polioxinas, polioxorim, bicarbonato de potasio, hidroxiquinolina sulfato de potasio, probenazol, procloraz, procimidona, propamocarb, propamocarb clorhidrato, propiconazol, propineb, proquinazid, protioconazol, piraclostrobina, pirametostrobina, piraoxistrobina, pirazofos, piribencarb, piributicarb, pirifenox, pirimetanilo, piriofenona, piroquilona, quinoclamina, quinoxifeno, quintozeno, extracto de *Reynoutria sachalinensis*, sedaxano, siltiofam, simeconazol, 2-fenilfenóxido de sodio, bicarbonato de sodio, pentaclorofenóxido de sodio, espiroxamina, azufre, SYP-Z071, SYP-Z048, aceites bituminosos, tebuconazol, tebufloquina, tecnazeno, tetraconazol, tiabendazol,

tifluzamida, tiofanato-metilo, tiram, tiadinilo, tolclofos-metilo, tolilfluaniid, triadimefon, triadimenol, triazóxido, triciclazol, tridemorf, trifloxistrobina, triflumizol, triforina, triticonazol, validamicina, valifenalato, valifenal, vinclozolina, zineb, ziram, zoxamida, *Candida oleophila*, *Fusarium oxisporum*, *Gliocladium* spp., *Phlebiopsis gigantea*, *Streptomyces griseoviridis*, *Trichoderma* spp., (RS)-N-(3,5-diclorofenil)-2-(metoximetil)-succinimida, 1,2-dicloropropano, 1,3-dicloro-1,1,3,3-tetrafluoroacetona hidrato, 1-cloro-2,4-dinitronaftaleno, 1-cloro-2-nitropropano, 2-(2-heptadecil-2-imidazolin-1-il)etanol, 1,1,4,4-tetraóxido de 2,3-dihidro-5-fenil-1,4-diti-ina, acetato de 2-metoxietilmercurio, cloruro de 2-metoxietilmercurio, silicato de 2-metoxietilmercurio, 3-(4-clorofenil)-5-metilrodanina, 4-(2-nitroprop-1-enil)fenilo tiocianateme, ampropilfos, anilazina, azitiram, polisulfuro de bario, Bayer 32394, benodanilo, benquinox, bentalurón, benzamacril; benzamacril-isobutilo, benzamorf, binapacril, sulfato de bis(metilmercurio), óxido de bis(tributilestaño), butiobato, cromato sulfato de cadmio calcio cobre zinc, carbamorf, CECA, clobentiazona, cloraniformetano, clorfenazol, clorquinox, climbazol, ciclafuramid, cipendazol, ciprofuram, decafentina, diclona, diclozolina, diclobutrazol, dimetirimol, dinocron, dinosulfona, dinoterbon, dipiritiona, ditalimfos, dodicina, drazoxolon, EBP, ESBP, etaconazol, etem, etirim, fenaminosulf, fenapanilo, fenitropano, fluotrimazol, furcarbanilo, furconazol, furconazol-cis, furmeciclox, furofanato, gliodina, griseofulvina, halacrinato, Hercules 3944, hexiltiofos, ICIA0858, isopamfos, isovalediona, mebenilo, mecarbinzida, metazoxolona, metfuroxam, diciandiamida de metilmercurio, metsulfovax, milneb, anhídrido mucoclórico, miclozolina, N-3,5-diclorofenil-succinimida, N-3-nitrofenilitaconimida, natamicina, N-etilmercurio-4-toluensulfonanilida, bis(dimetilditiocarbamato) de níquel, OCH, fenilmercurio dimetilditiocarbamato, nitrato de fenilmercurio, fosdifeno, picolinamida UK-2A y derivados de la misma, protiocarb; protiocarb clorhidrato, piracarbolid,

piridinitrilo, piroxiclor, piroxifur, quinacetol, quinacetol sulfato, quinazamid, quinconazol, rabenzazol, salicilanilida, SSF-109, sultropen, tecoram, tiadifluor, ticiofeno, tioclorfenfim, tiofanato, tioquinox, tioximid, triamifos, triarimol, triazbutilo, triclamida, urbacid y zarilamida, y cualquier combinación de los mismos.

Adicionalmente, los compuestos de la presente invención se pueden combinar con otros plaguicidas, incluyendo insecticidas, nematocidas, miticidas, artropodicidas, bactericidas o combinaciones de los mismos que sean compatibles con los compuestos de la presente invención en el medio seleccionado para la aplicación, y que no antagonicen la actividad de los compuestos de la presente para formar mezclas plaguicidas y mezclas sinérgicas de los mismos. Los compuestos fungicidas de la presente divulgación se pueden aplicar junto con uno o más plaguicidas adicionales para controlar una variedad más amplia de plagas indeseables. Cuando se usan junto con otros plaguicidas, los compuestos reivindicados en la presente se pueden formular con dichos plaguicidas adicionales, se pueden mezclar en tanque con los otros plaguicidas o se pueden aplicar sucesivamente con los otros plaguicidas. Los insecticidas típicos incluyen, pero en un sentido no limitativo: 1,2-dicloropropano, abamectina, acefato, acetamiprid, acetion, acetoprole, acrinatrina, acrilonitrilo, alanycarb, aldicarb, aldoxicarb, aldrina, aletrina, alosamidina, alixicarb, alfa-cipermetrina, alfa-ecdisona, alfa-endosulfán, amidition, aminocarb, amitón, amitón oxalato, amitraz, anabasina, atidation, azadiractina, azametifos, azinfos-etilo, azinfos-metilo, azotoato, hexafluorosilicato de bario, bartrina, bendiocarb, benfuracarb, bensultap, beta-ciflutrina, beta-cipermetrina, bifentrina, bioaletrina, bioetanometrina, biopermetrina, bistriflurón, bórax, ácido bórico, bromfenvinfos, bromociclono, bromo-DDT, bromofos, bromofos-etilo, bufencarb, buprofezina, butacarb, butatíofos, butocarboxim, butonato, butoxicarboxim, cadusafos, arsenato de calcio, polisulfuro de

calcio, camfeclor, carbanolato, carbarilo, carbofurano, disulfuro de carbono, tetracloruro de carbono, carbofenotión, carbosulfán, cartap, cartap clorhidrato, clorantraniliprol, clorbiclen, clordane, clordecona, clordimeform, clordimeform clorhidrato, cloretoxifos, clorfenapir, clorfenvinfos, clorfluazurón, clormefos, cloroformo, cloropicrina, clorfoxim, clorprazofos, clorpirifos, clorpirifos-metilo, clortiofos, cromafenozida, cinerina I, cinerina II, cinerinas, cismetrina, cloetocarb, closantel, clotianidina, acetoarsenita de cobre, arsenato de cobre, naftenato de cobre, oleato de cobre, coumafos, coumitoato, crotamitón, crotoxifos, cruformato, criolita, cianofenfos, cianofos, ciantoato, ciantraniliprole, cicetrina, cicloprotrina, ciflutrina, cihalotrina, cipermetrina, cifenotrina, ciromazina, citioato, DDT, decarbofurano, deltametrina, demefión, demefión-O, demefión-S, demetón, demetón-metilo, demetón-O, demetón-O-metilo, demetón-S, demetón-S-metilo, demetón-S-metilsulfona, diafentiurón, dialifos, tierra de diatomeas, diazinona, dicapton, diclofention, diclorvos, dicresilo, dicrotofos, diciclanilo, dieldrina, diflubenzurón, dilor, dimeflutrina, dimefox, dimetano, dimetoato, dimetrina, dimetilvinfos, dimetilano, dinex, dinex-diclexina, dinoprop, dinosam, dinotefurano, diofenolano, dioxabenzofos, dioxacarb, dioxatión, disulfotón, diticrofos, d-limoneno, DNOC, DNOC-amonio, DNOC-potasio, DNOC-sodio, doramectina, ecdisterona, emamectina, emamectina benzoato, EMPC, empentrina, endosulfán, endotión, endrina, EPN, epofenonano, eprinomectina, Esdepallétrinae, esfenvalerato, etafofos, etiofencarb, etiión, etiprole, etoato-metilo, etoprofos, formato de etilo, etil-DDD, dibromuro de etileno, dicloruro de etileno, óxido de etileno, etofenprox, etrimfos, EXD, fampur, fenamifos, fenazaflor, fenclorfos, fenetacarb, fenflutrina, fenitrotión, fenobucarb, fenoxacrim, fenoxicarb, fenpiritrina, fenpropatrina, fensulfotión, fentiión, fentiión-etilo, fenvalerato, fipronilo, flometoquina, flonicamida, flubendiamida, flucofurón, flucicloxurón, flucitrinato, flufenerim, flufenoxurón, flufenprox, flufiprole, flupiradifurona,

fluvalinato, fonofos, formetanato, formetanato clorhidrato, formotión, formparanato, formparanato clorhidrato, fosmetilano, fospirato, fostietano, furatiocarb, furetrina, gamma-cihalotrina, gamma-HCH, halfenprox, halofenozida, HCH, HEOD, heptaclor, heptenofos, heterofos, hexaflumurón, HHDN, hidrametilnón, cianuro de hidrógeno, hidropreno, hiquincarb, imidacloprid, imiprotrina, indoxacarb, iodometano, IPSP, isazofos, isobenzano, isocarbofos, isodrina, isofenfos, isofenfos-metilo, isoprocab, isoprotiolane, isotioato, isoxatién, ivermectina, jasmolina I, jasmolina II, jodfenfos, hormona juvenil I, hormona juvenil II, hormona juvenil III, kelevan, kinoprene, lambda-cihalotrina, arsenato de plomo, lepimectina, leptofos, lindane, lirimfos, lufenurón, litidatién, malatién, malonoben, mazidox, mecarbam, mecarfón, menazón, meperflutrina, mefosfolano, cloruro mercurioso, mesulfenfos, metaflumizona, metacrifos, metamidofos, metidatién, metiocarb, metocrotofos, metomilo, metoprene, metoxiclor, metoxifenozida, bromuro de metilo, isotiocianato de metilo, metilcloroformo, cloruro de metileno, metoflutrina, metolcarb, metoxadiazona, mevinfos, mexacarbato, milbemectina, milbemicina oxima, mipafox, mirex, molosultap, monocrotofos, monomehipo, monosultap, morfotión, moxidectina, naftalofos, naled, naftaleno, nicotina, nifluridida, nitenpiram, nitiazina, nitrilacarb, novalurón, noviflumurón, ometoato, oxamilo, oxidemetón-metilo, oxideprofos, oxidisulfotón, para-diclorobenceno, paratién, paration-metilo, penflurón, pentaclorofenol, permetrina, fenkapton, fenotrina, fentoato, forato, fosadona, fosfolan, fosmet, fosniclor, fosfamidona, fosfina, foxim, foxim-metilo, pirimetafos, pirimicarb, pirimifos-etilo, pirimifos-metilo, arsenita de potasio, tiocianato de potasio, pp'-DDT, praletrina, precoceno I, precoceno II, precoceno III, primidofos, profenofos, profluralina, promacilo, promecarb, propafos, propetamfos, propoxur, protidation, protiofos, protoato, protifenbuto, piraclofos, pirafluprole, pirazofos, piresmetrina, piretrina I, piretrina II, piretrinas, piridabeno,

piridalilo, piridafention, pirifluquinazona, pirimidifeno, pirimitato, piriprole, piriproxifeno, quassia, quinalfos, quinalfos-metilo, quinotión, rafoxanida, resmetrina, rotenona, riania, sabadilla, escradano, selamectina, silafluofeno, gel de sílice, arsenita de sodio, fluoruro de sodio, hexafluorosilicato de sodio, tiocianato de sodio, sofamida, espinetoram, espinosad, espiromesifeno, espirotetramat, sulcofurón, sulcofurón-sodio, sulfluramid, sulfotep, sulfoxaflor, fluoruro de sulfurilo, sulprofos, tau-fluvalinato, tazimcarb, TDE, tebufenozida, tebufenpirad, tebupirimfos, teflubenzurón, teflutrina, temefos, TEPP, teraletrina, terbufos, tetracloroetano, tetraclorvinfos, tetrametrina, tetrametilflutrina, theta-cipermetrina, tiacloprid, tiametoxam, ticrofos, tiocarboxima, tiociclam, tiociclam oxalato, tiodicarb, tiofanox, tiometón, tiosultap, tiosultap-disodio, tiosultap-monosodio, turingiensina, tolfenpirad, tralometrina, transflutrina, transpermetrina, triaratenó, triazamato, triazofos, triclorfón, triclormetafos-3, tricloronat, trifenofos, triflumurón, trimetacarb, tripreno, vamidotión, vaniliprole, XMC, xililcarb, zeta-cipermetrina, zolaprofos y cualquier combinación de los mismos.

Adicionalmente, los compuestos de la presente invención se pueden combinar con herbicidas que sean compatibles con los compuestos de la presente invención en el medio seleccionado para la aplicación, y que no antagonicen la actividad de los compuestos de la presente para formar mezclas plaguicidas y mezclas sinérgicas de los mismos. Los compuestos fungicidas de la presente divulgación se pueden aplicar junto con uno o más herbicidas para controlar una amplia variedad de plantas indeseables. Cuando se usan junto con herbicidas, los compuestos reivindicados en la presente se pueden formular con los herbicidas, se pueden mezclar en tanque con los herbicidas o se pueden aplicar sucesivamente con los herbicidas. Los herbicidas típicos incluyen, pero en un sentido no limitativo: 4-CPA; 4-CPB; 4-CPP; 2,4-D; 3,4-DA; 2,4-DB; 3,4-DB; 2,4-DEB; 2,4-DEP; 3,4-DP; 2,3,6-TBA; 2,4,5-T; 2,4,5-TB;

acetoclor, acifluorfen, aclonifeno, acroleína, alaclor, alidoclor, aloxidim, alcohol alílico, alorac, ametrídona, ametrina, amibuzina, amicarbazona, amidosulfurón, aminociclopiraclo, aminopiridil, amiprofos-metilo, amitrole, sulfamato de amonio, anilofos, anisurón, asulam, atratón, atrazina, azafenidina, azimsulfurón, aziprotrina, barbano, BCPC, beflubutamida, benazolina, bencarbazona, benfluralina, benfuresato, bensulfurón, bensulida, bentazona, benzadox, benzfendizona, benzipram, benzobiciclón, benzofenap, benzoilprop, benztiazurón, biciclopirona, bifenox, bilanafos, bispiribac, bórax, bromacilo, bromobonilo, bromobutida, bromofenoxim, bromoxinilo, brompirazona, butaclor, butafenacilo, butamifos, butenaclo, butidazol, butiurón, butralina, butroxidim, buturón, butilato, ácido cacodílico, cafenstrolo, clorato de calcio, cianamida de calcio, cambendiclor, carbasulam, carbetamida, carboxazol clorprocarb, carfentrazona, CDEA, CEPC, clometoxifeno, cloramben, cloranocilo, clorazifop, clorazina, clorbromurón, clorbufam, cloreturón, clorfenac, clorfenprop, clorflurazol, clorflurenol, cloridazona, clorimurón, clornitrofen, cloropón, clorotolurón, cloroxurón, cloroxinilo, clorprofam, clorsulfurón, clortal, clortiamid, cinidona-etilo, cinmetilina, cinosulfurón, cisanilida, cletodim, cliodinato, clodinafop, clofop, clomazona, clomeprop, cloprop, cloproxidim, clopiralida, cloransulam, CMA, sulfato de cobre, CPMF, CPPC, credazina, cresol, cumilurón, cianatrina, cianazina, cicloato, ciclosulfamurón, cicloxidim, ciclurón, cihalofop, ciperquat, ciprozina, ciprozol, cipromida, daimurón, dalapón, dazomet, delaclor, desmedifam, desmetrina, di-alato, dicamba, diclobenilo, dicloralurea, diclormato, diclorprop, diclorprop-P, diclofop, diclosulam, dietamquat, dietatilo, difenopenteno, difenoxurón, difenzoquat, diflufenican, diflufenzopir, dimefurón, dimepiperato, dimetaclor, dimetametrina, dimetenamida, dimetenamida-P, dimexano, dimidazón, dinitramina, dinofenato, dinoprop, dinosam, dinoseb, dinoterb, difenamid, dipropetrina,

diquat, disul, ditiopir, diurón, DMPA, DNOC, DSMA, EBEP, eglinazina, endotal, epronaz, EPTC, erbona, esprocarb, etalfluralina, etametsulfurón, etidimurón, etiolato, etofumesato, etoxifeno, etoxisulfurón, etinofeno, etnipromid, etobenzanida, EXD, fenasulam, fenoprop, fenoxaprop, fenoxaprop-P, fenoxasulfona, fenteracol, fentiaprop, fentrazamida, fenurón, sulfato ferroso, flamprop, flamprop-M, flazasulfurón, florasulam, fluazifop, fluazifop-P, fluazolato, flucarbazona, flucetosulfurón, flucloralina, flufenacet, flufenican, flufenpir, flumetsulam, flumezina, flumiclorac, flumioxazina, flumipropina, fluometurón, fluorodifeno, fluoroglicofeno, fluoromidina, fluoronitrofenno, fluotiurón, flupoxam, flupropacilo, flupropanato, flupirsulfurón, fluridona, flurocloridona, fluoxipir, flurtamona, flutiacet, fomesafeno, foramsulfurón, fosamina, furiloxifeno, glufosinato, glufosinato-P, glifosato, halosafeno, halosulfurón, haloxidina, haloxifop, haloxifop-P, hexacloroacetona, hexaflurato, hexazinona, imazametabenz, imazamox, imazapic, imazapir, imazaquina, imazetapir, imazosulfurón, indanofano, indaziflam, iodobonilo, iodometano, iodosulfurón, iofensulfurón, ioxinilo, ipazina, ipfencarbazona, iprimidam, isocarbamid, isocilo, isometiozina, isonorurón, isopolinato, isopropalina, isoproturón, isourón, isoxabeno, isoxaclortole, isoxaflutole, isoxapirifop, karbutilato, ketospiradox, lactofeno, lenacilo, linurón, MAA, MAMA, MCPA, MCPA-tioetilo, MCPB, mecoprop, mecoprop-P, medinoterb, mefenacet, mefluidida, mesoprazina, mesosulfurón, mesotriona, metam, metamifop, metamitrón, metazaclor, metazosulfurón, metflurazon, metabenzthiazurón, metalpropalina, metazol, metiobencarb, metiozolina, metiurón, metometón, metoprotina, bromuro de metilo, isotiocianato de metilo, metildimrón, metobenzurón, metobromurón, metolaclor, metosulam, metoxurón, metribuzina, metsulfurón, molinato, monalida, monisourón, ácido monocloroacético, monolinurón, monurón, morfamquat, MSMA, naproanilida, napropamida, naptalam, neburón, nicosulfurón, nipiraclofeno, nitalina, nitrofenno, nitrofluorfenno, norflurazón, norurón,

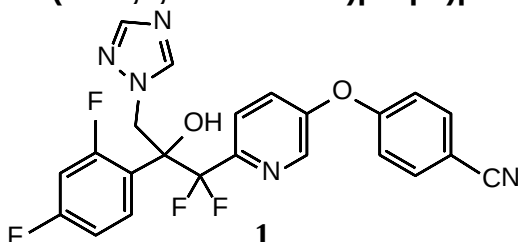
OCH, orbencarb, *orto*-diclorobenceno, ortosulfamurón, orizalina, oxadiargilo, oxadiazona, oxapirazona, oxasulfurón, oxaziclomefona, oxifluorfenó, paraflurón, paraquat, pebulato, ácido pelargónico, pendimetalina, penoxsulam, pentaclorofenol, pentanoclor, pentoxazona, perfluidona, petoxamida, fenisofam, fenmedifam, fenmedifam-etilo, fenobenzurón, acetato de fenilmercurio, picloram, picolinafeno, pinoxadeno, piperofos, arsenita de potasio, azida de potasio, cianato de potasio, pretilaclor, primisulfurón, prociazina, prodiamina, profluazol, profluralina, profoxidim, proglinazina, prometón, prometrina, propaclor, propanilo, propaquizafop, propazina, profam, propisoclor, propoxicarbazona, propirisulfurón, propizamida, prosulfalina, prosulfocarb, prosulfurón, proxan, prinaclor, pidanona, piraclonilo, piraflufeno, pirasulfotole, pirazolinato, pirazosulfurón, pirazoxifeno, piribenzoxim, piributicarb, piriclor, piridafol, piridato, piriftalida, piriminobac, pirimisulfán, piritiobac, piroxasulfona, piroxsulam, quincloxac, quinmerac, quincloamina, quinonamida, quizalofop, quizalofop-P, rodetanilo, rimsulfurón, saflufenacilo, S-metolaclor, sebutilazina, secbumetón, setoxidim, sidurón, simazina, simetona, simetrina, SMA, arsenita de sodio, azide sódica, clorato de sodio, sulcotriona, sulfalato, sulfentrazona, sulfometurón, sulfosulfurón, ácido sulfúrico, sulglicapina, Swep, TCA, tebutam, tebutiurón, tefuriltriona, tembotriona, tepraloxidim, terbacilo, terbucarb, terbuclor, terbumetón, terbutilazina, terbutrina, tetraflurón, tenilclor, tiazafurón, tiazopir, tidiazimin, tidiazurón, tiencarbazona-metilo, tifensulfurón, tiobencarb, tiocarbazilo, tioclorim, topamezona, tralcoxidim, triafamona, tri-alato, triasulfurón, triaziflam, tribenurón, tricamba, triclopir, tridifano, trietazina, trifloxisulfurón, trifluralina, triflusulfurón, trifop, trifopsime, trihidroxitriazina, trimeturón, tripropindan, tritac tritosulfurón, vernolato y xilaclo.

EJEMPLOS

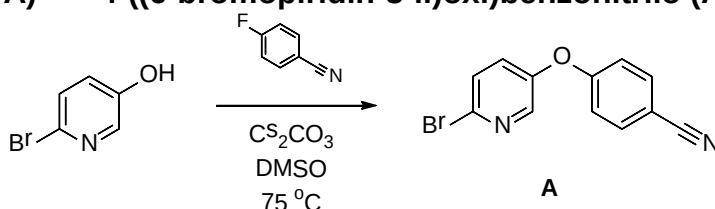
[00114] La presente invención se demostrará ahora usando

ejemplos específicos que no deben considerarse como limitantes.

Ejemplo 1: Preparación de 4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil)piridin-3-il)oxi)benzonitrilo (1)

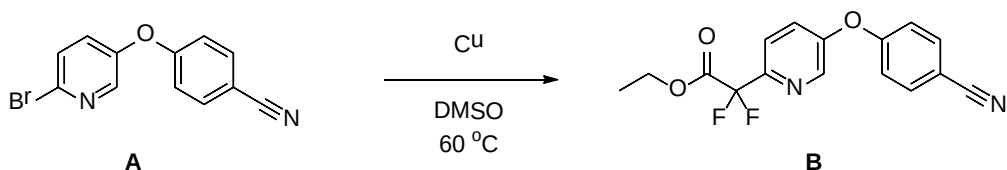


A) 4-((6-bromopiridin-3-il)oxi)benzonitrilo (A):



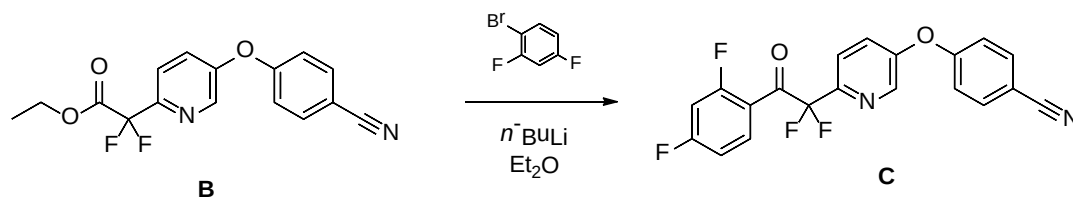
[00115] A una solución agitada de 6-bromopiridin-3-ol (5,0 g, 28,7 mmol) y 4-fluorobenzonitrilo (3,48 g, 28,7 mmol) en DMSO seco (57,5 ml) bajo nitrógeno se agregó carbonato de cesio (14,04 g, 43,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 18 hs. La reacción se vertió en agua helada. Se ajustó el pH para volver la solución ligeramente ácida (pH = 6) usando HCl 1 N. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua, se lavó con un poco de éter (producto de lavado inicial) y se secó (MgSO₄) para dar 4-((6-bromopiridin-3-il)oxi)benzonitrilo (6,292 g, 21,73 mmol, 76% de rendimiento) como un sólido marrón (95% de pureza). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,22 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,70 - 7,63 (m, 2H), 7,56 - 7,51 (m, 1H), 7,28 (dd, J = 8,5, 2,9 Hz, 1H), 7,10 - 7,02 (m, 2H).

B) Preparación de 2-(5-(4-cianofenoxi)piridin-2-il)-2,2-difluoroacetato de etilo (B):



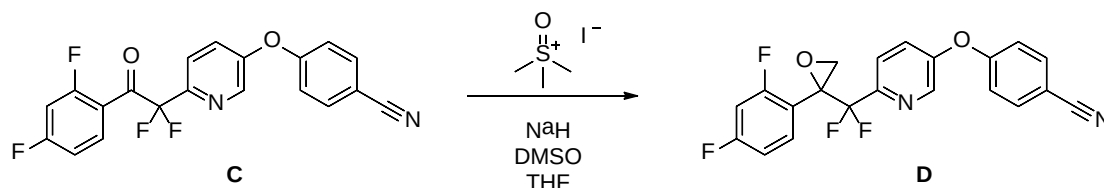
[00116] Se secó azeotrópicamente el benzonitrilo crudo **A** con tolueno para eliminar toda traza posible de agua del material de partida. Se agitó una mezcla agitada magnéticamente de 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (3,08 ml, 23,99 mmol) y cobre (2,98 g, 46,9 mmol) en DMSO seco (33,7 ml) durante 1 h a rt, luego se agregó 4-((6-bromopiridin-3-il)oxi)benzonitrilo (5,57 g, 20,25 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 3 días. La reacción se consideró completa por TLC. Se retiró del calor, se diluyó con 100 ml de EtOAc y se agitó durante 20 minutos. Se filtró a través de un cartucho corto de Celite, lavándose con EtOAc. El filtrado se lavó 3x con NH₄Cl saturado para eliminar todo el cobre remanente. La solución se secó y el solvente se eliminó bajo presión reducida para producir el producto crudo deseado como un aceite marrón (5,95 g; ~90% de pureza; 83% de rendimiento). El residuo fue sometido a cromatográfica (0-20% de EtOAc/hexanos) para dar el 2-(5-(4-cianofenoxi)piridin-2-il)-2,2-difluoroacetato de etilo **B** (3.897 g, 12,12 mmol, 59,9% de rendimiento) como un aceite claro. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,44 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,73 - 7,64 (m, 2H), 7,49 (dd, J = 8,6, 2,7 Hz, 1H), 7,16 - 7,07 (m, 2H), 4,39 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,35 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

C) Preparación de 4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-oxoetil)piridin-3-il)-oxi)benzonitrilo (C):



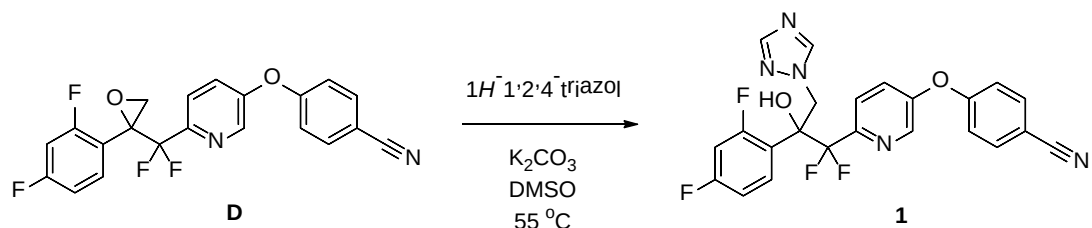
[00117] A una mezcla agitada magnéticamente de 1-bromo-2,4-difluorobenceno (0,923 ml, 8,17 mmol) en Et₂O (20,95 ml) bajo atmósfera de N₂ a -78 °C se agregó lentamente N-butil-litio 2,5 M (3,27 ml, 8,17 mmol) en hexanos. Una vez completada la adición, se agregó 2-(5-(4-cianofenoxi)piridin-2-il)-2,2-difluoroacetato de etilo **B** (2,00 g, 6,28 mmol) en Et₂O (15 ml) y la reacción se agitó a una temperatura de entre -60 y -50 °C durante 1 hora. La reacción se neutralizó con HCl 2 N hasta que la mezcla de reacción se volvió ácida. Se dejó que la reacción se calentara hasta alcanzar rt y luego se alcalinizó la mezcla con NaHCO₃ ac. sat. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con Et₂O. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El producto crudo se secó con un evaporador rotatorio bajo vacío durante 4 horas para dar 4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-oxoetil)piridin-3-il)oxi)benzonitrilo **C** (2,515 g, 5,53 mmol, 88%) (85% de pureza) como un aceite amarillo, que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,36 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,15 - 8,02 (m, 1H), 7,86 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,74 - 7,65 (m, 2H), 7,53 (dd, J = 8,6, 2,7 Hz, 1H), 7,16 - 7,06 (m, 2H), 7,05 - 6,96 (m, 1H), 6,84 (ddd, J = 10,9, 8,6, 2,4 Hz, 1H).

(D) Preparación de 4-((6-((2-(2,4-difluorofenil)oxiran-2-il)difluorometil)piridin-3-il)-oxi)benzonitrilo (D):



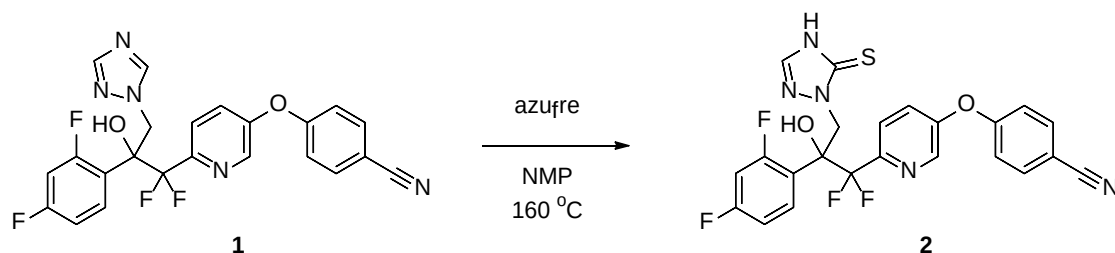
[00118] A una solución agitada magnéticamente de ioduro de trimetilsulfoxonio (1,574 g, 7,15 mmol) en THF/DMSO seco (1:1, 18 ml de cada uno) se agregó hidruro de sodio (0,286 g, 7,15 mmol) bajo atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó a rt durante 1 h, luego se enfrió a 0 °C. Se agregó lentamente 4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-oxoetil)piridin-3-il)oxi)benzonitrilo **C** (2,500 g, 5,50 mmol) en THF (18 ml) para mantener la temperatura por debajo 1,5 °C (~-1-1,5 °C; sonda de temperatura interna). La reacción se mantuvo a 0 °C durante 30 min (TLC indicó una conversión completa en el producto), y se agregó bicarbonato de sodio saturado para neutralizar. Se agregó salina y la mezcla se extrajo con Et₂O. Las fases orgánicas combinadas se diluyeron con hexanos y se lavaron con salina (2x) y agua (1x), se secaron (MgSO₄) y se concentraron para dar un aceite lechoso color ámbar. La ¹H-NMR de la mezcla de reacción cruda indicó ~90% de pureza. La cromatografía sobre sílice (0-10% de EtOAc/hexanos) permitió obtener 4-((6-((2-(2,4-difluorofenil)-oxiran-2-il)difluorometil)piridin-3-il)oxi)benzonitrilo **D** (1,789 g, 4,47 mmol, 81% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,46 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,73 - 7,62 (m, 2H), 7,52 (dd, J = 8,6, 0,6 Hz, 1H), 7,48 - 7,35 (m, 2H), 7,13 - 7,02 (m, 2H), 6,92 - 6,80 (m, 1H), 6,75 (ddd, J = 10,0, 8,9, 2,5 Hz, 1H), 3,46 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,03 - 2,96 (m, 1H).

(E) Preparación de 4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil)piridin-3-il)oxi)benzonitrilo (1):



[00119] A una mezcla agitada magnéticamente de 4-((6-((2-(2,4-difluorofenil)oxiran-2-il)difluorometil)piridin-3-il)oxi)benzonitrilo **D** (77 mg, 0,192 mmol) en DMSO seco (1,923 ml) se agregó 1H-1,2,4-triazol (39,9 mg, 0,577 mmol) y K₂CO₃ (133 mg, 0,962 mmol) en un vial de 25 ml seco bajo atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 16 horas, se enfrió hasta RT y se diluyó con agua helada. Se ajustó el pH en neutro con HCl 2 N y la mezcla se extrajo con DCM (2x). Los extractos orgánicos combinados se filtraron a través de un separador de fases y se evaporaron. El material crudo se purificó sobre sílice (ISCO, columna de 24 gramos, gradiente hasta 70% de EA/Hex sobre el transcurso de 20 min) para obtener 68 mg (71,6 %) del compuesto del título **1** como una resina blancuzca. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,36 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,73 - 7,67 (m, 2H), 7,62 - 7,56 (m, 1H), 7,50 - 7,44 (m, 1H), 7,41 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 7,13 - 7,04 (m, 2H), 6,76 (ddd, J = 13,9, 8,0, 5,1 Hz, 2H), 6,23 (s, 1H), 5,39 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,87 (d, J = 14,7 Hz, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -105,22 - -105,54 (m), -107,11 (d, J = 19,1 Hz), -107,79 (d, J = 19,1 Hz), -108,45 - -108,72 (m), -109,27 (d, J = 26,2 Hz). ESIMS m/z 470,4 ([M+H]⁺).

Ejemplo 2: Preparación de 4-((6-((2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(5-tioxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)propil)piridin-3-il)oxi)benzonitrilo (2):



[00120] A una mezcla agitada magnéticamente de 4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil)piridin-3-il)oxi)benzonitrilo 1 (500 mg, 1,065 mmol) en N-metil-2-pirrolidinona seca (5,326 ml) se agregó azufre elemental (342 mg, 10,65 mmol) en un balón de 50 ml seco bajo atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó a 160 °C (monitoreo de temperatura externa) durante 1 hora cuando la temperatura se había reducido a 140 °C cuando la mezcla de reacción parecía estar a reflujo. La TLC indicó que se había consumido el SM. La mezcla de reacción se enfrió a RT y se vertió en hielo y se diluyó con agua y EtOAc. La mezcla bifásica oscura se filtró a través de un lecho de Celite y se separaron las capas. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de sodio y se filtró a través de un separador de fases y se evaporó. El material crudo se cargó sobre un cartucho de 25 gramos de carga seca de sílice y se purificó sobre silicio (ISCO, columna de 40 gramos, 10% de EA/Hex durante 5 min, luego un gradiente a 50% de EA/Hex sobre un período de 15 min, retención) que permitió obtener un material de producto de pureza insuficiente. Se corrió una segunda columna (ISCO, 40 gramos, 35% de EA/Hex isocrático), que no permitió resolver de manera suficiente las impurezas del producto deseado. Según TLC, fueron necesarias varias eluciones de placa (placa de 5 x 10 cm, 40% de EA/Hex) para identificar 2 manchas que corrían próximas entre sí. Se intentaron varios sistemas de solventes de elución, donde un 35% de éter/DCM parecía ofrecer

la mejor resolución de los componentes. El material se verificó mediante 2D-TLC en este sistema de solventes y el producto principal parecía estable a la sílice con este análisis. Se corrió una tercera columna (ISCO, 40 gramos, 33% de éter/DCM isocrático) que permitió resolver de manera suficiente las impurezas del producto deseado, dando 197 mg (35,0%) del compuesto del título **2** como un sólido beige. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11,59 (s, 1H), 8,48 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,71 - 7,66 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,56 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,49 - 7,37 (m, 2H), 7,07 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,85 - 6,67 (m, 2H), 5,96 (s, 1H), 5,28 (dd, $J = 17,4, 2,5$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 164,39, 164,29, 162,39, 162,29, 161,11, 161,01, 159,57, 159,10, 159,01, 153,06, 148,08, 147,85, 147,62, 140,77, 134,56, 131,88, 131,84, 131,80, 131,76, 127,15, 123,81, 119,39, 119,37, 119,30, 119,27, 119,20, 118,90, 118,21, 111,10, 110,94, 107,96, 104,54, 104,34, 104,31, 104,11, 51,37, 30,96. ESIMS m/z 502,5 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 3: Evaluación de la actividad fungicida: Mancha de la hoja de Trigo (*Mycosphaerella graminicola*; Anamorfo: *Septoria tritici*; Código de Bayer SEPTTR)

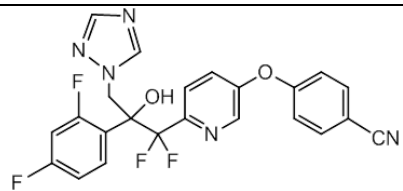
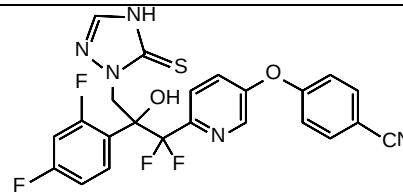
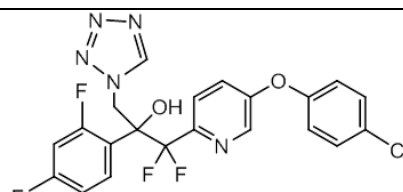
[00121] Se disolvieron grados técnicos de materiales en acetona, y luego se mezclaron con nueve volúmenes de agua que contiene 110 ppm de Triton X-100. Las soluciones fungicidas se aplicaron sobre plántulas de trigo usando un pulverizador de cabina automática hasta escurrimiento. Todas las plantas rociadas se dejaron secar al aire antes de su manejo posterior.

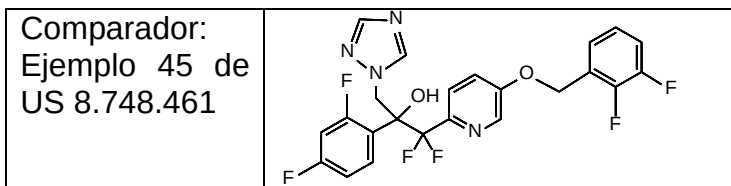
[00122] Se cultivaron plantas de trigo (variedad Yuma) a partir de semillas en invernadero en 50% de tierra mineral/50% de mezcla Metro sin tierra hasta la emergencia completa de la primera hoja, con 7-10 plántulas por

maceta. Estas plantas fueron inoculadas con una suspensión acuosa de esporas de *Septoria tritici* ya sea antes o después de los tratamientos con el fungicida. Después de la inoculación, la plantas se mantuvieron en 100% de humedad relativa (un día en una cámara de rocío oscura seguido por dos a tres días en una cámara de rocío con luz a 20 °C) para permitir la germinación de las esporas y la infección de la hoja. Las plantas fueron transferidas luego a un invernadero definido en 20 °C para el desarrollo de la enfermedad. Cuando los síntomas de enfermedad se expresaban por completo en las 1^{as} hojas de las plantas no tratadas, se evaluaron los niveles de infección en una escala de 0 a 100 por ciento de severidad de la enfermedad. El porcentaje de control de la enfermedad se calculó usando la proporción entre la severidad de la enfermedad en plantas tratadas con relación a las plantas no tratadas.

[00123] Se evaluaron los siguientes compuestos usando el procedimiento descrito previamente:

Tabla 1: Estructuras de los compuestos evaluados

Compuesto	Estructura
Ejemplo 1	
Ejemplo 2	
Comparador: Ejemplo 5 de US 8.748.461	



Resultados:

[00124] Los resultados se muestran a continuación en la Tabla 2.

Tabla 2: Actividad biológica: Control de la enfermedad por *Septoria tritici* (SEPTTR)

Compuesto	3DP % de control				3CP % de control			
	100 g/ha	25 g/ha	6,25 g/ha	1,56 g/ha	100 g/ha	25 g/ha	6,25 g/ha	1,56 g/ha
1	100	96	96	96	100	100	100	99
2	100	100	98	94	100	99	94	80
Ejemplo 5*	64	50	36	22	58	47	34	22
Ejemplo 45*	95	93	89	58	86	85	86	78

* Ejemplos de la Patente de los EE.UU. N°: US 8.748.461

[00125] Los compuestos de la presente invención demuestran un control mejorado de la enfermedad en comparación con los compuestos del Ejemplo 5 y del Ejemplo 45 de US 8.748.461.

Ejemplo 4: Evaluación de las propiedades fisicoquímicas: solubilidad en H₂O y coeficiente de partición (LogD)

[00126] Se midió la solubilidad en agua termodinámica de los compuestos indicados en la Tabla 1 precedente.

[00127] El coeficiente de partición LogD se midió usando el método CHI.

Resultados:

[00128] Los resultados se muestran a continuación en la Tabla 3.

Tabla 3: Propiedades físicas de compuestos seleccionados

Compuesto	Solubilidad en H ₂ O (ppm) (termodinámica)	LogD (Método CHI)
-----------	--	-------------------

Ejemplo 1	37,33	2,90
Ejemplo 2	23,04	2,83
Ejemplo 5*	28,39	3,02
Ejemplo 45*	5,15	3,32

* Ejemplos de la Patente de los EE.UU. N°: US 8.748.461