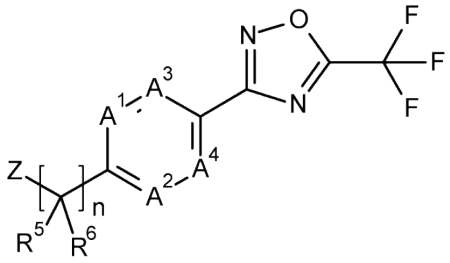
"DERIVADOS DE OXADIAZOL MICROBICIDAS"

La presente invención se refiere a derivados de oxadiazol microbicidas, p. ej., como principios activos, que tienen actividad microbicida, en particular actividad fungicida. La invención se refiere además a composiciones agroquímicas que comprenden al menos uno de los derivados de oxadiazol y a los usos de los derivados de oxadiazol o las composiciones en agricultura u horticultura para controlar o prevenir la infestación de plantas, cultivos alimentarios recolectados, semillas o materiales inertes por parte de microorganismos fitopatógenos, preferentemente hongos.

El documento WO 2015/185485 describe el uso de oxadiazoles sustituidos para combatir hongos fitopatógenos.

De acuerdo con la presente invención se proporciona un compuesto de fórmula (I):



(I)

donde

n es 1 o 2;

A^1 representa N o CR^1, donde R^1 representa hidrógeno, halógeno, metilo, etilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi o difluorometoxi;

A^2 representa N o CR^2, donde R^2 representa hidrógeno, halógeno, metilo, etilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi o difluorometoxi;

A^3 representa N o CR^3, donde R^3 representa hidrógeno o halógeno;

A^4 representa N o CR^4, donde R^4 representa hidrógeno o halógeno; y

donde 0 o 1 o 2 de A^1, A^2, A^3 y A^4 son N;

R^5 y R^6 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-4}, halógeno, ciano, trifluorometilo y difluorometilo o

R^5 y R^6, junto con el átomo de carbono que comparten forman un ciclopropilo;

Z se selecciona entre **Z^1**, **Z^2**, **Z^3**, **Z^4**, **Z^5** o **Z^6**; donde

Z^1 representa un heterociclilo unido a $C(R^5)(R^6)$ mediante un enlace C-C, donde el resto heterociclilo es un anillo no aromático de 5 o 6 miembros que contiene 1 nitrógeno en el sistema anular y, opcionalmente, comprende 1, 2 o 3 miembros anulares adicionales seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por O, S, N, NR^7, C(O) o $S(O)_2$, siempre que el heterociclo no pueda contener 2 átomos contiguos seleccionados entre O y S;

Z^2 representa un heteroarilo unido a $C(R^5)(R^6)$ mediante un enlace C-C, donde el resto heteroarilo es un anillo aromático de 5 o 6 miembros que contiene 1 átomo de nitrógeno en el sistema anular y, opcionalmente, comprende 1, 2 o 3 miembros anulares adicionales seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por O, S, N o NR^7;

R^7 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, formilo, (alquil C_{1-4})carbonilo, (alcoxi C_{1-4})carbonilo, *N*-(alquil C_{1-4})aminocarbonilo, *N,N*-di(alquil C_{1-4})aminocarbonilo, (alquil

C_{1-4})sulfonilo, *N*-(alquil C_{1-2})aminosulfonilo o *N,N*-di(alquil C_{1-2})aminosulfonilo; y

donde para Z^1 y Z^2, el resto heterociclilo o heteroarilo está sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes, que pueden ser idénticos o diferentes, seleccionados entre R^8;

R^8 representa ciano, halógeno, hidroxi, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquenilo C_{2-4}, alcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, alqueniloxi C_{3-4}, alquiniloxi C_{3-4}, *N*-(alquil C_{1-4})amino, *N,N*-di(alquil C_{1-4})amino, (alquil C_{1-4})carbonilo, (alcoxi C_{1-4})carbonilo, (alquil C_{1-4})carbonilamino, *N*-(alquil C_{1-4})aminocarbonilo, *N,N*-di(alquil C_{1-4})aminocarbonilo o (alcoxi C_{1-4})carbonilamino;

Z^3 representa un heterociclilo unido a $C(R^5)(R^6)$ mediante un enlace C-N, donde el resto heterociclilo es un anillo no aromático de 5 o 6 miembros que contiene 1 nitrógeno en el sistema anular y, opcionalmente, comprende 1, 2 o 3 miembros anulares adicionales seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por O, S, N, NR^9 o C(=N-O-alquilo C_{1-4}), siempre que el heterociclo no pueda contener 2 átomos contiguos seleccionados entre O y S;

Z^4 representa un heteroarilo unido a $C(R^5)(R^6)$ mediante un enlace de C-N, donde el resto heteroarilo es un anillo aromático de 5 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno en el sistema anular;

R^9 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, formilo, (alquil C_{1-4})carbonilo, (alcoxi C_{1-4})carbonilo, *N*-(alquil C_{1-4})aminocarbonilo o *N,N*-di(alquil C_{1-4})aminocarbonilo; y

donde para Z^3 y Z^4, el resto heterociclilo o heteroarilo está sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes, que pueden ser idénticos o diferentes, seleccionados entre R^{10};

donde R^{10} representa:

(i) ciano, halógeno, hidroxi, amino, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquenilo C_{2-4}, alcoxi C_{1-4}, (alcoxi C_{1-4})(alquilo C_{1-4}), (alquil C_{1-4})sulfanilo, haloalcoxi C_{1-4}, (alquil C_{1-4})sulfanilo, (alquil C_{1-4})sulfinilo, (alquil C_{1-4})sulfonilo, (haloalquil C_{1-4})sulfanilo, alqueniloxi C_{3-4}, alquiniloxi C_{3-4}, *N*-(alquil C_{1-4})amino, *N,N*-di(alquil C_{1-4})amino, formilo, hidroxicarbonilo, (alquil C_{1-4})carbonilo, (alcoxi C_{1-4})carbonilo, (alquil C_{1-4})carbonilamino, aminocarbonilo, *N*-(alquil C_{1-4})aminocarbonilo, *N*-(alquenil C_{2-4})aminocarbonilo, *N*-(alquinil C_{2-4})aminocarbonilo, *N,N*-di(alquil C_{1-4})aminocarbonilo, *N*-morfolinoaminocarbonilo, *N*-(alcoxi C_{1-4})aminocarbonilo, *N*-(alquil C_{1-4})-*N*-(alcoxi C_{1-4})aminocarbonilo, (alcoxi C_{1-4})carbonilamino, (alcoxi C_{1-4})carbonilamino(alquilo C_{1-4}), *N*-(alcoxi C_{1-4})(alquil C_{1-4})aminocarbonilo, fenilcarboniloxi(alquilo C_{1-4}), fenilcarbonilamino(alquilo C_{1-4}), (alquil C_{1-4})carboniloxi, (haloalquil C_{1-4})carboniloxi, (alquil C_{1-4})carboniloxi(alquilo C_{1-4}), (alquil C_{1-4})carbonilamino(alquilo C_{1-4}), (alquil C_{1-4})$_3$Si-; o

(ii) -C(O)N(R^a)(R^b), donde:

R^a es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, cianoalquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, (alcoxi C_{1-2})(alquilo C_{1-4}), (haloalcoxi C_{1-2})(alquilo C_{1-4}), alquenilo C_{3-5}, alquinilo C_{3-5}, amino(alquilo C_{1-4}), *N*-(alquil C_{1-4})amino(alquilo C_{1-4}), *N,N*-di(alquil C_{1-4})amino(alquilo C_{1-4}), formilo, (alquil C_{1-

$_{4}$)carbonilo, (cicloalquil C_{3-4})carbonilo, (haloalquil C_{1-4})carbonilo, (alquil C_{1-4})carbonil(alquilo C_{1-4}), (alcoxi C_{1-4})carbonil(alquilo C_{1-4}), (alquil C_{1-4})carboniloxi(alquilo C_{1-4}), *N*-(alquil C_{1-4})aminocarbonil(alquilo C_{1-4}), *N,N*-di(alquil C_{1-4})aminocarbonil(alquilo C_{1-4}), (alquil C_{1-4})sulfanil(alquilo C_{1-4}), (alquil C_{1-4})sulfonilo, (alquil C_{1-4})sulfonil(alquilo C_{1-4}), (alquil C_{1-4})sulfonilamino(alquilo C_{1-4}), (alcoxi C_{1-4})carbonilamino(alquilo C_{1-4}), (alquil C_{1-4})carbonilamino(alquilo C_{1-4}), (alcoxi C_{1-4})carbonilamino(alquilo C_{1-4}), o (haloalquil C_{1-4})carbonilamino(alquilo C_{1-4}) y

R^b es hidrógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, cianoalquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, (alcoxi C_{1-2})(alquilo C_{1-4}), alquenilo C_{3-4}, alquinilo C_{3-4}, cicloalquilo C_{3-4}, (cicloalquil C_{3-4})(alquilo C_{1-2}), alcoxi C_{1-4}, alqueniloxi C_{3-4}, haloalqueniloxi C_{3-4}, alquiniloxi C_{3-4}; o

R^a y R^b, junto con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos, forman un ciclo de 4, 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo o grupo adicional seleccionado entre O, S, $S(O)_2$, C(O) y NR^c, donde R^c es hidrógeno, metilo, metoxi, formilo o acilo; o

(iii) $-C(O)O-R^d$, donde:

R^d es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, cianoalquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, (alcoxi C_{1-2})(alquilo C_{1-4}), (alcoxi C_{1-2})(alcoxi C_{1-2})(alquilo C_{1-4}), (haloalcoxi C_{1-2})(alquilo C_{1-4}), alquenilo C_{3-5}, haloalquenilo C_{3-4}, (alqueniloxi C_{3-4})(alquilo C_{1-4}), alquinilo C_{3-5}, (alquiniloxi C_{3-4})(alquilo C_{1-4}), *N*-(alquil C_{1-3})amino(alquilo C_{1-4}), *N,N*-di-(alquil C_{1-3})amino(alquilo C_{1-4}), (alcoxi C_{1-}

$_4$)carbonilamino(alquilo C_{1-4}) o (alquil C_{1-4})carbonilamino(alquilo C_{1-4}); o

donde para Z^4, el resto heteroarilo está sustituido opcionalmente con 1 sustituyente seleccionado entre R^{11} y sustituido además opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes, que pueden ser idénticos o diferentes, seleccionados entre R^{10};

donde R^{11} representa:

(i) cicloalquilo C_{3-8}, (cicloalquil C_{3-8})(alquilo C_{1-2}), *N*-(cicloalquil C_{3-8})aminocarbonilo, *N*-(cicloalquil C_{3-8})(alquil C_{1-2})aminocarbonilo, fenilo, fenil(alquilo C_{1-2}), fenoxi(alquilo C_{1-2}), fenil(alquil C_{1-2})sulfanilo, heteroarilo, heteroaril(alquilo C_{1-2}), heteroariloxi(alquilo C_{1-2}), *N*-heteroarilaminocarbonilo, heterociclilcarbonilo, donde el resto heteroarilo es un anillo aromático de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados individualmente entre N, O y S, heterociclilo, heterociclil(alquilo C_{1-6}) donde el resto heterociclilo es un anillo no aromático de 4 a 6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados individualmente entre N, O y S, benzodioxolilo y donde cualquiera de dichos restos cicloalquilo, fenilo, heteroarilo, heterociclilo y benzodioxolilo están sustituidos opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes, que pueden ser idénticos o diferentes, seleccionados entre R^{12}; o

(ii) -C(O)N(R^e)(R^f), donde:

R^e es cicloalquilo C_{3-5}, (cicloalquil C_{3-5})(alquilo C_{1-2}), fenilo, fenil(alquilo C_{1-2}), heterociclilo, heterociclil(alquilo C_{1-2}), donde el resto heterocililo es un anillo no aromático de 4 a 6 miembros que comprende 1, 2 o 3

miembros anulares seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por O, S, N o $S(O)_2$, siempre que el heterociclo no pueda contener 2 átomos contiguos seleccionados entre O y S, heteroarilo, heteroaril(alquilo C_{1-2}), donde el resto heteroarilo es un anillo aromático de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados individualmente entre N, O y S,

y donde el resto cicloalquilo, fenilo, heterociclilo o heteroarilo está sustituido opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes, que pueden ser idénticos o diferentes, seleccionados entre hidroxilo, amino, formilo, acilo, ciano, halógeno, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi o difluorometoxi, o el resto cicloalquilo o heterociclilo está sustituido opcionalmente con 1 o 2 grupos que son oxo (=O), y

R^f es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, (alcoxi C_{1-4})(haloalquilo C_{1-4}), alquenilo C_{3-4}, alquinilo C_{3-4}, cicloalquilo C_{3-4}, (cicloalquil C_{3-4})(alquilo C_{1-2}); o

(iii) $-C(O)O-R^g$, donde:

R^g es cicloalquilo C_{3-5}, (cicloalquil C_{3-5})(alquilo C_{1-2}), fenilo, fenil(alquilo C_{1-2}), heterociclilo, heterociclil(alquilo C_{1-2}), donde el resto heterocililo es un anillo no aromático de 4 a 6 miembros que comprende 1, 2 o 3 miembros anulares seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por O, S, N o $S(O)_2$, siempre que el heterociclo no pueda contener 2 átomos contiguos seleccionados entre O y S, heteroarilo, heteroaril(alquilo C_{1-2}), donde el resto heteroarilo es un anillo aromático de 5 o

6 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados individualmente entre N, O y S,

y donde el resto cicloalquilo, fenilo, heterociclilo o heteroarilo está sustituido opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes, que pueden ser idénticos o diferentes, seleccionados entre hidroxilo, formilo, acilo, ciano, halógeno, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi o difluorometoxi, o el resto cicloalquilo o heterociclilo está sustituido opcionalmente con 1 o 2 grupos que son oxo (=O); o

(iv) (alquil C_{1-4})-O-N=C(R^h)-, (haloalquil C_{1-4})-O-N=C(R^h)-, (alquinil C_{2-4})-O-N=C(R^h), (alquinil C_{2-4})-O-N=C(R^h)-, bencil-O-N=C(R^h)-, donde R^h es hidrógeno o metilo;

R^{12} es ciano, fluoro, cloro, bromo, metilo, etilo, formilo, metoxi, etoxi, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi o etoxicarbonilo;

Z^5 representa un heterobiciclilo unido a C(R^5)(R^6) mediante un enlace C-N, donde el resto heterobiciclilo es un sistema anular condensado, saturado, parcialmente saturado o parcialmente aromático de 7 a 10 miembros que contiene 1 nitrógeno en el sistema anular y, opcionalmente, comprende 1, 2 o 3 miembros anulares adicionales seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por O, S, N, NR^{13}, C(O) o $S(O)_2$, siempre que el heterobiciclilo no pueda contener 2 átomos contiguos seleccionados entre O y S;

Z^6 representa un heterodiarilo unido a C(R^5)(R^6) mediante un enlace de C-N, donde el resto heterodiarilo es un sistema diaromático de 9 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno en el sistema anular;

R^{13} es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, formilo, (alquil C_{1-4})carbonilo, (alcoxi C_{1-4})carbonilo, *N*-(alquil C_{1-4})aminocarbonilo o *N,N*-di(alquil C_{1-4})aminocarbonilo; y

donde para Z^5 y Z^6, el resto heterobiciclilo o heterodiarilo está sustituido opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes, que pueden ser idénticos o diferentes, seleccionados entre R^{14};

R^{14} es ciano, halógeno, hidroxi, formilo, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, haloalquilo C_{1-4}, cianoalquilo C_{1-4}, haloalquenilo C_{2-4}, alcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, alqueniloxi C_{3-4}, alquiniloxi C_{3-4}, *N*-(alquil C_{1-4})amino, *N,N*-di(alquil C_{1-4})amino, (alquil C_{1-4})carbonilo, (alcoxi C_{1-4})carbonilo, (alquil C_{1-4})carbonilamino, *N*-(alquil C_{1-4})aminocarbonilo, *N,N*-di(alquil C_{1-4})aminocarbonilo, o (alcoxi C_{1-4})carbonilamino, y adicionalmente oxo (=O) para Z^5; o

donde para Z^5 y Z^6, el resto heterobiciclilo o heterodiarilo está sustituido opcionalmente con 1 sustituyente seleccionado entre R^{15} y sustituido además opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes, que pueden ser idénticos o diferentes, seleccionados entre R^{14};

R^{15} es piridinilo, benzodioxoliloxi, fenoxi o fenilsulfanilo, donde fenoxi y fenilsulfanilo están sustituidos opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes, que pueden ser idénticos o diferentes, seleccionados entre cloro, fluoro, bromo, metilo, etilo, metoxi y etoxi; o

una de sus sales o *N*-óxidos.

Sorprendentemente, se ha descubierto que los compuestos novedosos de fórmula (I) tienen, a efectos prácticos, un

nivel muy favorable de actividad biológica para proteger plantas contra enfermedades provocadas por hongos.

De acuerdo con un segundo aspecto de la invención, se proporciona una composición agroquímica que comprende una cantidad eficaz como fungicida de un compuesto de fórmula (I).

De acuerdo con un tercer aspecto de la invención, se proporciona un método para controlar o prevenir la infestación de plantas útiles por parte de microorganismos fitopatógenos, donde una cantidad eficaz como fungicida de un compuesto de fórmula (I), o una composición que comprende este compuesto como principio activo, se aplica a las plantas o sus partes o su emplazamiento.

De acuerdo con un cuarto aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) como un fungicida. De acuerdo con este aspecto particular de la invención, el uso puede excluir métodos para el tratamiento del cuerpo humano o animal por cirugía o terapia.

El término "halógeno" o "halo", tal como se utiliza en la presente, se refiere a flúor (fluoro), cloro, bromo o yodo, preferentemente flúor, cloro o bromo.

Ciano, tal como se utiliza en la presente, se refiere a un grupo -CN.

Amino, tal como se utiliza en la presente, se refiere a un grupo $-NH_2$.

Hidroxi, tal como se utiliza en la presente, se refiere a un grupo -OH.

La expresión "alquilo C_{1-6}", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un radical que es una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada constituido únicamente por átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturaciones, que tiene de uno a seis átomos de carbono y que está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo. Las expresiones "alquilo C_{1-4}" y "alquilo C_{1-2}" se deben interpretar con el mismo sentido. Un grupo "alquileno C_{1-6}", "alquileno C_{1-4}" o "alquileno C_{1-2}" se refiere a la definición correspondiente de alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-2}, respectivamente, excepto que dicho radical esté unido al resto de la molécula por dos enlaces sencillos. Los ejemplos de alquilo C_{1-6} incluyen, sin carácter limitante, metilo, etilo, isopropilo, *n*-propilo y *t*-butilo.

La expresión "alcoxi C_{1-4}", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un radical de la fórmula $-OR_a$ donde R_a es un radical alquilo C_{1-4} como se ha definido anteriormente de manera general. Los ejemplos de alcoxi C_{1-4} incluyen, sin carácter limitante, metoxi, etoxi y propoxi.

La expresión "(alcoxi C_{1-4})(alquilo C_{1-4})", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un radical de fórmula R_b-O-R_a- donde R_b es un radical alquilo C_{1-4} tal como se ha definido anteriormente de manera general y R_a es un radical alquileno C_{1-4} tal como se ha definido anteriormente de manera general.

La expresión "(alquil C_{1-4})sulfanilo", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un radical de fórmula $-SR_a$ donde R_a es un radical alquilo C_{1-4} tal como se ha definido anteriormente de manera general.

La expresión "(alquil C_{1-4})sulfinilo", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un radical de fórmula -$S(O)R_a$ donde R_a es un radical alquilo C_{1-4} como se ha definido anteriormente de manera general.

La expresión "(alquil C_{1}-$_{4}$)sulfonilo", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un radical de fórmula -$S(O)_2R_a$ donde R_a es un radical alquilo C_{1-4} tal como se ha definido anteriormente de manera general.

La expresión "alquenilo C_{2-4}", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un grupo radical que es una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada constituida únicamente por átomos de carbono y de hidrógeno, que contiene al menos un doble enlace que puede tener la configuración (*E*)- o (*Z*), que tiene entre dos y cuatro átomos de carbono y que está unida al resto de la molécula por un enlace sencillo. La expresión "alquenilo C_{3-4}" se debe interpretar con el mismo sentido. Los ejemplos de alquenilo C_{2-4} incluyen, sin carácter limitante, etenilo y prop-1-enilo.

La expresión "alquinilo C_{2-4}", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un grupo radical que es una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada constituida únicamente por átomos de carbono y de hidrógeno, que contiene al menos un triple enlace, que tiene entre dos y cuatro átomos de carbono y que está unida al resto de la molécula por un enlace sencillo. La expresión "alquinilo C_{3-4}" se debe interpretar con el mismo sentido. Los ejemplos de alquinilo C_{2-4} incluyen, sin carácter limitante, etinilo, prop-1-inilo, propargilo, prop-2-inilo y but-1-inilo.

La expresión "alqueniloxi C_{3-4}", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un radical de la fórmula $-OR_a$ donde R_a es un radical alquenilo C_{3-4} tal como se ha definido anteriormente de manera general.

La expresión "alquiniloxi C_{3-4}", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un radical de fórmula $-OR_a$ donde R_a es un radical alquinilo C_{3-4} tal como se ha definido anteriormente de manera general.

La expresión "(alcoxi C_{1-4})carbonilo", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un radical de fórmula $-C(O)OR_a$ donde R_a es un radical alquilo C_1-C_4 tal como se ha definido anteriormente de manera general.

La expresión "(alquil C_{1-4})carbonilo", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un radical de fórmula $-C(O)R_a$ donde R_a es un radical alquilo C_{1-4} tal como se ha definido anteriormente de manera general.

El término “formilo”, tal como se utiliza en la presente, se refiere a un radical de fórmula -C(O)H.

El término “hidroxicarbonilo”, tal como se utiliza en la presente, se refiere a un radical de fórmula -C(O)OH.

La expresión "(alquil C_{1-4})carboniloxi", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un radical de fórmula $-OC(O)R_a$ donde R_a es un radical alquilo C_{1-4} tal como se ha definido anteriormente de manera general.

La expresión "haloalcoxi C_1-$_4$", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un grupo alcoxi C_{1-4} tal como se ha definido anteriormente, sustituido con uno o más átomos de tipo halógeno idénticos o diferentes. Los ejemplos de

haloalcoxi C_{1-4} incluyen, sin carácter limitante, fluorometoxi, fluoroetoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi.

La expresión "haloalquilo C_{1-4}", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un radical alquilo C_{1-4}, tal como se ha definido anteriormente de manera general, sustituido con uno o más átomos de tipo halógeno idénticos o diferentes. Los ejemplos de haloalquilo C_{1-4} incluyen, sin carácter limitante, fluorometilo, fluoroetilo, difluorometilo y trifluorometilo.

La expresión "(haloalquil C_{1-4})sulfanilo", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un radical (alquil C_{1-4})sulfanilo, tal como se ha definido anteriormente de manera general, sustituido con uno o más átomos de tipo halógeno idénticos o diferentes.

La expresión "haloalquenilo C_{2-4}", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un radical alquenilo C_{2-4}, tal como se ha definido anteriormente de manera general, sustituido con uno o más átomos halógenos idénticos o diferentes.

La expresión “cicloalquilo C_{3-8}”, tal como se utiliza en la presente, se refiere a un radical anular monocíclico o bicíclico estable que está saturado o parcialmente insaturado y contiene de 3 a 8 átomos de carbono. La expresión "cicloalquilo C_{3-6}" se debe interpretar con el mismo sentido. Los ejemplos de cicloalquilo C_{3-8} incluyen, sin carácter limitante, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

La expresión "(cicloalquil C_{3-8})(alquilo C_{1-2})", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un anillo cicloalquilo C_{3-8}, tal como se ha definido anteriormente, unido al resto de la molécula mediante un radical alquileno

C_{1-2} tal como se ha definido anteriormente. Las expresiones "(cicloalquil C_{3-6})(alquilo C_{1-2})" y "(cicloalquil C_{3-4})(alquilo C_{1-2})" se deben interpretar con el mismo sentido. Los ejemplos de (cicloalquil C_{3-8})(alquilo C_{1-2}) incluyen, sin carácter limitante, ciclopropilmetilo, ciclobutiletilo y ciclopentilpropilo.

La expresión "(cicloalquil C_{3-8})aminocarbonilo", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un radical de fórmula $-C(O)NR_a$ donde R_a es un radical cicloalquilo C_{3-8} tal como se ha definido anteriormente de manera general.

La expresión "*N*-(cicloalquil C_{3-8})(alquil C_{1-2})aminocarbonilo", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un radical de fórmula $-C(O)NR_a$ donde R_a es un radical (cicloalquil C_{3-8})(alquileno C_{1-2}) tal como se ha definido anteriormente de manera general.

La expresión "(alcoxi C_{1-4})carbonilamino", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un radical de fórmula $-NH-C(O)-O-R_a$ donde R_a es un radical alquilo C_{1-4} tal como se ha definido anteriormente.

La expresión "(alcoxi C_{1-4})carbonilamino(alquilo C_{1-4})", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un radical de fórmula $-R_aC(O)NHR_b$ donde R_a es un radical alcoxi C_{1-4} tal como se ha definido anteriormente y R_b es un radical alquileno C_{1-4} tal como se ha definido anteriormente.

La expresión "(alquil C_{1-4})carboniloxi", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un radical de fórmula $-OC(O)R_a$ donde R_a es un alquilo C_{1-4} tal como se ha definido anteriormente de manera general.

La expresión "(alquil C_{1-4})carboniloxi(alquilo C_{1-4})", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un radical de fórmula $-R_aOC(O)R_b$ donde R_a es un radical alquileno C_1-C_4 tal como se ha definido anteriormente de manera general y R_b es un alquilo C_{1-4} tal como se ha definido anteriormente de manera general.

El término "oxo", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un grupo =O, p. ej., un oxígeno de cetonilo (-C(O)-), sulfinilo (-S(O)-) o sulfonilo ($-S(O)_2-$).

El término "aminocarbonilo", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un radical $-C(O)NH_2$.

La expresión "*N*-(alquil C_{1-4})amino", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un radical de fórmula $-NH-R_a$ donde R_a es un radical alquilo C_1-$_4$ como se ha definido anteriormente.

La expresión "*N,N*-di-(alquil C_{1-4})amino", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un radical de fórmula $-N(R_a)-R_a$ donde cada R_a es un radical alquilo C_{1-4}, que puede ser idéntico o diferente, tal como se ha definido anteriormente.

La expresión "*N,N*-di-(alquil C_{1-4})aminocarbonilo", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un radical de fórmula $-C(O)NR_a(R_a)$ donde cada R_a es un radical alquilo C_{1-4}, que puede ser idéntico o diferente, tal como se ha definido anteriormente de manera general.

La expresión "*N*-(alquil C_{1-4})aminocarbonilo", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un radical de fórmula $-C(O)NHR_a$ donde R_a es un radical alquilo C_{1-4} tal como se ha definido anteriormente de manera general.

La expresión "*N*-(alquenil C_{2-4})aminocarbonilo", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un radical de fórmula -C(O)NHR_a donde R_a es un radical alquenilo C_{2-4} tal como se ha definido anteriormente de manera general.

La expresión "*N*-(alquinil C_{2-4})aminocarbonilo", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un radical de fórmula -C(O)NHR_a donde R_a es un radical alquinilo C_{2-4} tal como se ha definido anteriormente de manera general.

La expresión "*N*-(alcoxi C_{1-4})(alquil C_{1-4})aminocarbonilo", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un radical de fórmula -C(O)NHR_aOR_b donde R_a es un radical alquileno C_{1-4} tal como se ha definido anteriormente de manera general y R_b es un radical alquilo C_{1-4} tal como se ha definido anteriormente de manera general.

La expresión "*N*-(alcoxi C_{1-4})aminocarbonilo", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un radical de fórmula -C(O)NHOR_a donde R_a es un radical alquilo C_{1-4} tal como se ha definido anteriormente de manera general.

La expresión "*N*-(alquil C_{1-4})-*N*-(alcoxi C_{1-4})aminocarbonilo", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un radical de fórmula C(O)N(R_a)OR_b donde R_a es un radical alquilo C_{1-4} tal como se ha definido anteriormente de manera general y R_b es un radical alquilo C_{1-4} (idéntico o diferente de R_a) tal como se ha definido anteriormente de manera general.

La expresión "fenilcarboniloxi(alquil C_{1-4})", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un radical de fórmula R_b-C(O)OR_a- donde R_b es un radical fenilo y R_a es un radical

alquileno C_{1-4} tal como se ha definido anteriormente de manera general.

La expresión "fenilcarbonilamino(alquil C_{1-4})", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un radical de fórmula R_b-C(O)NHR_a- donde R_b es un radical fenilo y R_a es un radical alquileno C_{1-4} tal como se ha definido anteriormente de manera general.

La expresión "(alquil C_{1-4})carbonilamino(alquilo C_{1-4})", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un radical de fórmula R_b-C(O)NHR_a- donde R_b es un radical alquilo C_{1-4} y R_a es un radical alquileno C_{1-4} tal como se han definido anteriormente de manera general.

La expresión "fenil(alquilo C_1-$_2$)", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un anillo fenilo unido al resto de la molécula mediante un radical alquileno C_1-$_2$ tal como se ha definido anteriormente.

La expresión "fenoxi(alquilo C_1-$_2$)", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un anillo fenoxi unido al resto de la molécula mediante un radical alquileno C_1-C2 tal como se ha definido anteriormente.

La expresión "fenil(alquil C_{1-2})sulfanilo", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un radical -SR_a donde R_a es un radical fenil(alquilo C_{1-2}) tal como se ha definido anteriormente.

El término "arilo", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un sistema anular aromático constituido únicamente por átomos de hidrógeno y de carbono que puede ser mono-, bi- o tricíclico. Los ejemplos de tales sistemas

anulares incluyen fenilo, naftalenilo, antracenilo, indenilo o fenantrenilo.

El término "heteroarilo", tal como se utiliza en la presente (a menos que se defina de otra manera), se refiere a un radical anular monocíclico aromático de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados individualmente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. El radical heteroarilo puede estar unido mediante un átomo de carbono o un heteroátomo. Los ejemplos de heteroarilo incluyen, sin carácter limitante, furilo, pirrolilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidilo o piridilo.

La expresión "heteroaril(alquilo C_{1-2})", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un anillo heteroarilo unido al resto de la molécula mediante un radical alquileno C_{1-2} tal como se ha definido anteriormente.

La expresión "heteroariloxi(alquilo C_{1-2})", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un radical de fórmula - R_aOR_b donde R_a es un radical alquileno C_{1-2} tal como se ha definido anteriormente de manera general y R_b es un radical heteroarilo tal como se ha definido anteriormente de manera general.

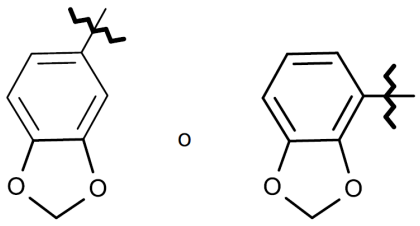
El término "heterodiarilo", tal como se utiliza en la presente (a menos que se defina de otra manera), se refiere a un sistema anular aromático bicíclico de 9 o 10 miembros estable, que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados individualmente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. El radical heterodiarilo puede estar unido al resto de la molécula

mediante un átomo de carbono o un heteroátomo. Los ejemplos de heterodiarilo incluyen, sin carácter limitante, indolilo, indazolilo, bencimidazolilo, pirrolopiridinilo o triazolopiridinilo.

El término "heterociclilo" o "heterocíclico", tal como se utiliza en la presente (a menos que se defina de otra manera), se refiere a un radical anular monocíclico no aromático, de 4, 5 o 6 miembros estable que comprende 1, 2 o 3, heteroátomos seleccionados individualmente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. El radical heterociclilo se puede unir al resto de la molécula mediante un átomo de carbono o un heteroátomo. Los ejemplos de heterociclilo incluyen, sin carácter limitante, azetidinilo, oxetanilo, pirrolinilo, pirrolidilo, tietanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo o perhidroazepinilo.

La expresión "heterociclil(alquilo C_{1-6})", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un anillo heterociclilo unido al resto de la molécula mediante un radical alquileno C_{1-6} tal como se ha definido anteriormente. Las expresiones "heterociclil(alquilo C_{1-4})" y "heterociclil(alquilo C_{1-2})" se deben interpretar con el mismo sentido.

El término “benzodioxolilo”, tal como se utiliza en la presente, se refiere a un radical como los siguientes:



La presencia de uno o más átomos de carbono asimétricos posibles en un compuesto de fórmula (I) significa que los compuestos pueden existir en formas isoméricas quirales, es decir, formas enantioméricas o diastereoméricas. También pueden existir atropoisómeros como resultado de la rotación restringida alrededor de un enlace sencillo. Se pretende que la fórmula (I) incluya todas estas formas isoméricas posibles y sus mezclas. La presente invención incluye todas aquellas formas isoméricas posibles y sus mezclas para un compuesto de fórmula (I). Asimismo, se pretende que la fórmula (I) incluya todos los tautómeros posibles (incluido el tautomerismo lactama-lactima y el tautomerismo ceto-enol) cuando estén presentes. La presente invención incluye todas las posibles formas tautoméricas para un compuesto de fórmula (I).

En cada caso, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención se encuentran en forma libre, en forma hidratada covalentemente, en forma oxidada como un *N*-óxido o en forma salina, p. ej., una forma salina que se puede utilizar agronómicamente o agroquímicamente aceptable.

Los *N*-óxidos son formas oxidadas de aminas terciarias o formas oxidadas de compuestos heteroaromáticos que contienen nitrógeno. Se describen, por ejemplo, en el libro "Heterociclic N-oxides" de A. Albini y S. Pietra, CRC Press, Boca Ratón 1991.

La siguiente lista proporciona definiciones, incluidas las definiciones preferidas, para los sustituyentes n, A^1, A^2, A^3, A^4, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, Z (Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, Z^5, Z^6), R^7, R^8, R^9, R^{10} (incluidos R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h), R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14} y R^{15}, en lo que se refiere a los compuestos de fórmula (I). Para cualquiera de estos sustituyentes, se puede combinar cualquiera de las definiciones que se indican a continuación con cualquier definición de cualquier otro sustituyente que se indique a continuación o en otra sección de este documento.

n es 1 o 2. En una realización de la invención, n es 1. En otra realización de la invención, n es 2.

Cuando n es 2, Z está unido al resto de la molécula mediante el fragmento $C(R^5)(R^6)$ menos próximo al sistema anular A^1 a A^4.

En otra realización de la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (I): donde

A^1 representa N o CR^1, donde R^1 representa hidrógeno, halógeno, metilo, etilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi o difluorometoxi;

A^2 representa N o CR^2, donde R^2 representa hidrógeno, halógeno, metilo, etilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi o difluorometoxi;

A^3 representa N o CR^3, donde R^3 representa hidrógeno o halógeno;

A^4 representa N o CR^4, donde R^4 representa hidrógeno o halógeno; y

donde no más de dos de A^1 a A^4 son N;

R^5 y R^6 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-4}, halógeno, ciano, trifluorometilo y difluorometilo; o R^5 y R^6, junto con el átomo de carbono al que se encuentran unidos, forman un ciclopropilo;

Z se selecciona entre Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, Z^5 o Z^6; donde

Z^1 representa un heterociclo unido a $C(R^5)(R^6)$ mediante un enlace C-C, donde el resto heterociclo es un anillo no aromático de 5 o 6 miembros que contiene 1 nitrógeno en el sistema anular y, opcionalmente, comprende 0, 1, 2 o 3 miembros anulares adicionales seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por O, S, N, NR^7, C(O) o $S(O)_2$, siempre que el heterociclo no pueda contener 2 átomos consecutivos seleccionados entre O y S;

Z^2 representa un heteroarilo unido a $C(R^5)(R^6)$ mediante un enlace C-C, donde el resto heteroarilo es un anillo aromático de 5 o 6 miembros que contiene 1 átomo de nitrógeno en el sistema anular y, opcionalmente, comprende 0, 1, 2 o 3 miembros anulares adicionales seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por O, S, N o NR^7;

R^7 es alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, formilo, (alquil C_{1-4})carbonilo, (alcoxi C_{1-4})carbonilo, *N*-(alquil C_{1-4})aminocarbonilo o *N,N*-di(alquil C_{1-4})aminocarbonilo;

donde para Z^1 y Z^2, el resto heterociclilo o heteroarilo está sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes, que pueden ser idénticos o diferentes, seleccionados entre R^8;

R^8 representa ciano, halógeno, hidroxi, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquenilo C_{2-4}, alcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, alqueniloxi C_{3-4}, alquiniloxi

C_{3-4}, *N*-(alquil C_{1-4})amino, *N,N*-di(alquil C_{1-4})amino, (alquil C_{1-4})carbonilo, (alcoxi C_{1-4})carbonilo, (alquil C_{1-4})carbonilamino, *N*-(alquil C_{1-4})aminocarbonilo, *N,N*-di(alquil C_{1-4})aminocarbonilo o (alcoxi C_{1-4})carbonilamino;

Z^3 representa un heterociclo unido a $C(R^5)(R^6)$ mediante un enlace C-N, donde el resto heterociclilo es un anillo no aromático de 5 o 6 miembros que contiene 1 nitrógeno en el sistema anular y, opcionalmente, comprende 1, 2 o 3 miembros anulares adicionales seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por O, S, N o NR^9, siempre que el heterociclo no pueda contener 2 átomos consecutivos seleccionados entre O y S;

Z^4 representa un heteroarilo unido a $C(R^5)(R^6)$ mediante un enlace de C-N, donde el resto heteroarilo es un anillo aromático de 5 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno en el sistema anular;

R^9 es alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, formilo, (alquil C_{1-4})carbonilo, (alcoxi C_{1-4})carbonilo, *N*-(alquil C_{1-4})aminocarbonilo o *N,N*-di(alquil C_{1-4})aminocarbonilo; y

donde para Z^3 y Z^4, el resto heterociclilo o heteroarilo está sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes, que pueden ser idénticos o diferentes, seleccionados entre R^{10};

R^{10} representa ciano, halógeno, hidroxi, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquenilo C_{2-4}, alcoxi C_{1-4}, (alcoxi C_{1-4})(alquilo C_{1-4}), haloalcoxi C_{1-4}, alqueniloxi C_{3-4}, alquiniloxi C_{3-4}, *N*-(alquil C_{1-4})amino, *N,N*-di(alquil C_{1-4})amino, (alquil C_{1-4})carbonilo, (alcoxi C_{1-4})carbonilo, (alquil C_{1-4})carbonilamino, *N*-(alquil C_{1-4})aminocarbonilo, *N,N*-di(alquil C_{1-4})aminocarbonilo, (alcoxi

C_{1-4})carbonilamino, (alcoxi C_{1-4})carbonilamino(alquilo C_{1-4}), fenilcarboniloxi(alquilo C_{1-4}), fenilcarbonilamino(alquilo C_{1-4}), (alquil C_{1-4})carboniloxi, (alquil C_{1-4})carboniloxi(alquilo C_{1-4}), (alquil C_{1-4})$_3$Si-;

donde para Z^4, cualesquiera restos heteroarilo están sustituidos opcionalmente con 1 sustituyente seleccionado entre R^{11} y están sustituidos además opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre R^{10};

R^{11} representa cicloalquilo C_{3-8}, (cicloalquil C_{3-8})(alquilo C_{1-2}), fenilo, fenil(alquilo C_{1-2}), feniloxi(alquilo C_{1-2}), heteroarilo, heteroaril(alquilo C_{1-2}), heteroariloxi(alquilo C_{1-2}), donde el resto heteroarilo es un anillo aromático de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados individualmente entre N, O y S, heterociclilo, heterociclil(alquilo C_{1-6}) donde el resto heterociclilo es un anillo no aromático de 4 a 6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados individualmente entre N, O y S, y donde cualquiera de dichos restos cicloalquilo, fenilo, heteroarilo y heterociclilo están sustituidos opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes, que pueden ser idénticos o diferentes, seleccionados entre R^{12};

R^{12} representa hidrógeno, ciano, fluoro, cloro, bromo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, difluorometilo, trifluorometilo o difluorometoxi;

Z^5 representa un heterobiciclilo unido a C(R^5)(R^6) mediante un enlace C-N, donde el resto heterobiciclilo es un sistema anular condensado, saturado, parcialmente saturado o parcialmente aromático de 7 a 10 miembros que contiene 1 nitrógeno en el sistema anular y, opcionalmente, comprende 0,

1, 2 o 3 miembros anulares adicionales seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por O, S, N o NR^{13}, C(O) o $S(O)_2$, siempre que el heterobiciclilo no pueda contener 2 átomos consecutivos seleccionados entre O y S;

Z^6 representa un heterodiarilo unido a $C(R^5)(R^6)$ mediante un enlace de C-N, donde el resto heterodiarilo es un sistema diaromático de 9 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno en el sistema anular;

R^{13} es alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, formilo, (alquil C_{1-4})carbonilo, (alcoxi C_{1-4})carbonilo, *N*-(alquil C_{1-4})aminocarbonilo o *N,N*-di(alquil C_{1-4})aminocarbonilo;

donde para Z^5 y Z^6, el resto heterobiciclilo o heterodiarilo está sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes, que pueden ser idénticos o diferentes, seleccionados entre R^{14};

R^{14} representa ciano, halógeno, hidroxi, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquenilo C_{2-4}, alcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, alqueniloxi C_{3-4}, alquiniloxi C_{3-4}, *N*-(alquil C_{1-4})amino, *N,N*-di(alquil C_{1-4})amino, (alquil C_{1-4})carbonilo, (alcoxi C_{1-4})carbonilo, (alquil C_{1-4})carbonilamino, *N*-(alquil C_{1-4})aminocarbonilo, *N,N*-di(alquil C_{1-4})aminocarbonilo o (alcoxi C_{1-4})carbonilamino.

En otras realizaciones de la invención:

A^1 representa N o CR^1, donde R^1 representa hidrógeno, halógeno, metilo, etilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi o difluorometoxi. Preferentemente, A^1 representa CR^1, donde R^1 es hidrógeno, halógeno, metilo, etilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi o

difluorometoxi. Más preferentemente, R^1 es hidrógeno o halógeno y aún más preferentemente, R^1 es hidrógeno.

A^2 representa N o CR^2, donde R^2 representa hidrógeno, halógeno, metilo, etilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi o difluorometoxi. Preferentemente, A^2 representa CR^2, donde R^2 es hidrógeno, halógeno, metilo, etilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi o difluorometoxi. Más preferentemente, R^2 es hidrógeno o halógeno y aún más preferentemente, R^2 es hidrógeno.

A^3 representa N o CR^3, donde R^3 representa hidrógeno o halógeno. Preferentemente, A^3 representa CR^3, donde R^3 es hidrógeno o halógeno. Más preferentemente, R^3 es hidrógeno o fluoro y aún más preferentemente, R^3 es hidrógeno.

A^4 representa N o CR^4, donde R^4 representa hidrógeno o halógeno. Preferentemente, A^4 representa CR^4, donde R^4 es hidrógeno o halógeno. Más preferentemente, R^4 es hidrógeno o fluoro y aún más preferentemente, R^4 es hidrógeno.

En los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I), no más de dos (es decir, 0, 1 o 2) de A^1, A^2, A^3 y A^4 son N.

En algunas realizaciones de la invención, A^1 es N o CR^1 donde R^1 representa hidrógeno, cloro, fluoro, metilo, metoxi o trifluorometilo y A^2, A^3 y A^4 son C-H. Preferentemente, A^1 es N y A^2, A^3 y A^4 son C-H; o A^1 es C-F y A^2, A^3 y A^4 son C-H; o A^1 es C-Cl y A^2, A^3 y A^4 son C-H; o A^1, A^2, A^3 y A^4 son C-H. Más preferentemente, A^1, A^2, A^3 y A^4 son C-H. En otras realizaciones de la invención, A^3 es CR^3 y R^3 es halógeno (p. ej., fluoro o cloro), y A^1, A^2 y A^4 son C-H.

En algunas realizaciones de la invención, el anillo de 6 miembros que comprende A^1 a A^4 es un grupo fenilo (donde A^1,

A^2, A^3 y A^4 son C-H), un piridinilo (donde A^1 es N y A^2, A^3 y A^4 son C-H o A^3 es N y A^1, A^2 y A^4 son C-H), un fluorofenilo (donde A^1 es C-F y A^2, A^3 y A^4 son C-H o A^3 es C-F y A^1, A^2 y A^4 son C-H) o un difluorofenilo (p. ej., donde A^1 y A^2 son C-F y A^3 y A^4 son C-H o A^1 y A^3 son C-F y A^2 y A^4 son C-H).

R^5 y R^6 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-4}, halógeno, ciano, trifluorometilo y difluorometilo, o R^5 y R^6, junto con el átomo de carbono que comparten, forman un ciclopropilo. R^5 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, halógeno, ciano, trifluorometilo y difluorometilo y, preferentemente, hidrógeno, alquilo C_{1-4}, halógeno o ciano. R^6 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, halógeno, ciano, trifluorometilo y difluorometilo y, preferentemente, hidrógeno, alquilo C_{1-4}, halógeno o ciano. Preferentemente, R^5 es hidrógeno y R^6 es alquilo C_{1-4}, preferentemente metilo o etilo. Más preferentemente, R^5 y R^6 son hidrógeno o R^5 es hidrógeno y R^6 es metilo.

Z se selecciona entre Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, Z^5 o Z^6.

En algunas realizaciones de la invención, Z es Z^1. En otras realizaciones de la invención, Z es Z^2.

En otras realizaciones de la invención, Z es Z^3. En otras realizaciones de la invención, Z es Z^4. En otras realizaciones de la invención, Z es Z^5. En otras realizaciones de la invención, Z es Z^6. Preferentemente, Z es Z^4 o Z^6.

Z^1 representa un heterociclilo unido a $C(R^5)(R^6)$ mediante un enlace C-C, donde el resto heterociclilo es un anillo no aromático de 5 o 6 miembros que contiene 1 nitrógeno en el sistema anular y, opcionalmente, comprende 1, 2 o 3 miembros

anulares adicionales seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por O, S, N, NR^7, C(O) o $S(O)_2$, siempre que el heterociclo no pueda contener 2 átomos contiguos seleccionados entre O y S. Z^1 se puede seleccionar entre pirrolidinilo, piperidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperazinilo, oxazolidinilo, isooxazolidinilo, 4,5-dihidrooxazolilo, morfolinilo, tiazolidinilo, tiazolinilo, tiomorfolinilo.

Preferentemente, Z^1 comprende opcionalmente 1 miembro anular adicional seleccionado entre O, S, N, NR^7, C(O) o $S(O)_2$, y más preferentemente, O o S. De acuerdo con una realización de la invención, Z^1 es un resto heterociclilo que comprende un anillo no aromático de 5 o 6 miembros con 1 nitrógeno en el sistema anular.

Z^2 representa un heteroarilo unido a $C(R^5)(R^6)$ mediante un enlace C-C, donde el resto heteroarilo es un anillo aromático de 5 o 6 miembros que contiene 1 átomo de nitrógeno en el sistema anular y, opcionalmente, comprende 1, 2 o 3 miembros anulares adicionales seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por O, S, N o NR^7. Z^2 se puede seleccionar entre pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo. Preferentemente, Z^2 comprende opcionalmente 1 o 2 miembros anulares adicionales seleccionados entre O, S, N o NR^7. Más preferentemente, Z^2 es piridinilo, en particular, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo o piridin-4-ilo.

De acuerdo con una realización de la invención, Z^2 es un resto heteroarilo que es un anillo aromático de 5 o 6 miembros con 1 nitrógeno en el sistema anular.

Para Z^1 y Z^2, el resto heterociclilo o heteroarilo está sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes, que pueden ser idénticos o diferentes, seleccionados entre R^8; Preferentemente, para Z^1 y Z^2, el resto heterociclilo o heteroarilo está sustituido opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes, que pueden ser idénticos o diferentes, seleccionados entre R^8. Más preferentemente, para Z^1 y Z^2, el resto heterociclilo o heteroarilo está sustituido opcionalmente con 1 sustituyente seleccionado entre R^8.

R^7 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, formilo, (alquil C_{1-4})carbonilo, (alcoxi C_{1-4})carbonilo, *N*-(alquil C_{1-4})aminocarbonilo, *N,N*-di(alquil C_{1-4})aminocarbonilo, (alquil C_{1-4})sulfonilo, *N*-(alquil C_{1-2})aminosulfonilo o *N,N*-di(alquil C_{1-2})aminosulfonilo. Preferentemente, R^7 es hidrógeno o metilo.

R^8 representa ciano, halógeno, hidroxi, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquenilo C_{2-4}, alcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, alqueniloxi C_{3-4}, alquiniloxi C_{3-4}, *N*-(alquil C_{1-4})amino, *N,N*-di(alquil C_{1-4})amino, (alquil C_{1-4})carbonilo, (alcoxi C_{1-4})carbonilo, (alquil C_{1-4})carbonilamino, *N*-(alquil C_{1-4})aminocarbonilo, *N,N*-di(alquil C_{1-4})aminocarbonilo o (alcoxi C_{1-4})carbonilamino. Preferentemente, R^8 representa ciano, halógeno, hidroxi, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquenilo C_{2-4}, alcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}. Más preferentemente, R^8 representa ciano, cloro, fluoro, hidroxi,

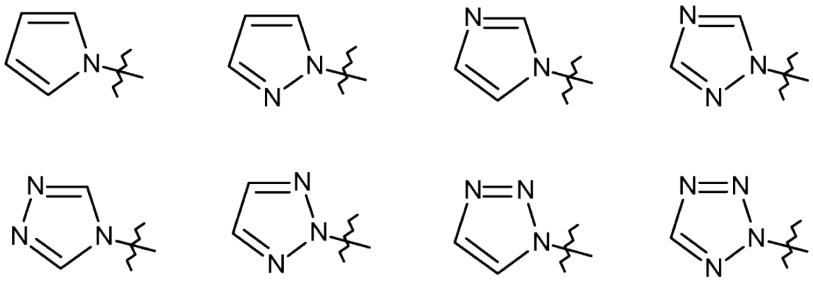
metilo, etilo, difluorometilo, trifluoroetilo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi.

Z^3 representa un heterociclilo unido a $C(R^5)(R^6)$ mediante un enlace C-N, donde el resto heterociclilo es un anillo no aromático de 5 o 6 miembros que contiene 1 nitrógeno en el sistema anular y, opcionalmente, comprende 1, 2 o 3 miembros anulares adicionales seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por O, S, N, NR^9 o C(=N-O-alquilo C_{1-4}), siempre que el heterociclo no pueda contener 2 átomos contiguos seleccionados entre O y S. Preferentemente, Z^3 comprende opcionalmente 1 miembro anular adicional seleccionado entre O, S, N o NR^9. Z^3 se puede seleccionar entre pirrolidinilo, piperidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperazinilo, oxazolidinilo, isooxazolidinilo, 4,5-dihidrooxazolilo, morfolinilo, tiazolidinilo, tiazolinilo, tiomorfolinilo.

De acuerdo con una realización de la invención, Z^3 es un resto heterociclo que comprende un anillo no aromático de 5 o 6 miembros con un nitrógeno en el sistema anular.

Z^4 representa un heteroarilo unido a $C(R^5)(R^6)$ mediante un enlace de C-N, donde el resto heteroarilo es un anillo aromático de 5 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno en el sistema anular. Preferentemente, Z^4 es pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo.

En particular, Z^4 (sustituido opcionalmente de acuerdo con la invención) se puede seleccionar entre:



Más preferentemente, Z^4 es pirazol-1-ilo o triazolilo. Cuando Z^4 es triazolilo, puede ser 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-2-ilo, 1,2,4-triazol-4-ilo o 1,2,4-triazol-1-ilo, y más preferentemente, 1,2,4-triazol-1-ilo o 1,2,3-triazol-1-ilo.

Z^4 puede ser un resto heteroarilo que es un anillo aromático de 5 miembros con un único nitrógeno en el sistema anular. Sin embargo, en algunas realizaciones, Z^4 puede comprender además 1 o 2 miembros anulares adicionales seleccionados entre O, S y N.

Para Z^3 y Z^4, el resto heterociclilo o heteroarilo está sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes, que pueden ser idénticos o diferentes, seleccionados entre R^{10}, o para Z^4, el resto heteroarilo está sustituido opcionalmente con 1 sustituyente seleccionado entre R^{11} y sustituido además opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes, que pueden ser idénticos o diferentes, seleccionados entre R^{10}.

Preferentemente, para Z^4 el resto heteroarilo está sustituido opcionalmente con 1 sustituyente o 2 sustituyentes, que pueden ser idénticos o diferentes, seleccionados entre R^{10}, o el resto heteroarilo está sustituido opcionalmente con 1 sustituyente seleccionado entre R^{11} y sustituido además opcionalmente con 1 sustituyente seleccionado entre R^{10}. Para Z^4, el resto heteroarilo puede

estar sustituido opcionalmente con 1 sustituyente seleccionado entre R^{10} o el resto heteroarilo puede estar sustituido opcionalmente con 1 sustituyente seleccionado entre R^{11}.

R^9 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, formilo, (alquil C_{1-4})carbonilo, (alcoxi C_{1-4})carbonilo, *N*-(alquil C_{1-4})aminocarbonilo o *N,N*-di(alquil C_{1-4})aminocarbonilo. Preferentemente, R^9 es hidrógeno o metilo.

R^{10} representa (i), (ii) o (iii), donde:

(i) ciano, halógeno, hidroxi, amino, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquenilo C_{2-4}, alcoxi C_{1-4}, (alcoxi C_{1-4})(alquilo C_{1-4}), haloalcoxi C_{1-4}, (alquil C_{1-4})sulfanilo, (alquil C_{1-4})sulfinilo, (alquil C_{1-4})sulfonilo, alqueniloxi C_{3-4}, alquiniloxi C_{3-4}, *N*-(alquil C_{1-4})amino, *N,N*-di(alquil C_{1-4})amino, formilo, hidroxicarbonilo, (alquil C_{1-4})carbonilo, (alcoxi C_{1-4})carbonilo, (alquil C_{1-4})carbonilamino, aminocarbonilo, *N*-(alquil C_{1-4})aminocarbonilo, *N*-(alquenil C_{2-4})aminocarbonilo, *N*-(alquinil C_{2-4})aminocarbonilo, *N,N*-di(alquil C_{1-4})aminocarbonilo, *N*-morfolinoaminocarbonilo, *N*-(alcoxi C_{1-4})aminocarbonilo, *N*-(alquil C_{1-4})-*N*-(alcoxi C_{1-4})aminocarbonilo, (alcoxi C_{1-4})carbonilamino, (alcoxi C_{1-4})carbonilamino(alquilo C_{1-4}), *N*-(alcoxi C_{1-4})(alquil C_{1-4})aminocarbonilo, fenilcarboniloxi(alquilo C_{1-4}), fenilcarbonilamino(alquilo C_{1-4}), (alquil C_{1-4})carboniloxi, (haloalquil C_{1-4})carboniloxi, (alquil C_{1-4})carboniloxi(alquilo C_{1-4}), (alquil C_{1-4})carbonilamino(alquilo C_{1-4}), (alquil C_{1-4})$_3$Si-; o

(ii) -C(O)N(R^a)(R^b), donde:

R^a es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, cianoalquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, (alcoxi C_{1-2})(alquilo C_{1-4}), (haloalcoxi C_{1-2})(alquilo C_{1-4}), alquenilo C_{3-5}, alquinilo C_{3-5}, amino(alquilo C_{1-4}), *N*-(alquil C_{1-4})amino(alquilo C_{1-4}), *N,N*-di(alquil C_{1-4})amino(alquilo C_{1-4}), formilo, (alquil C_{1-4})carbonilo, (cicloalquil C_{3-4})carbonilo, (haloalquil C_{1-4})carbonilo, (alquil C_{1-4})carbonil(alquilo C_{1-4}), (alcoxi C_{1-4})carbonil(alquilo C_{1-4}), (alquil C_{1-4})carboniloxi(alquilo C_{1-4}), *N*-(alquil C_{1-4})aminocarbonil(alquilo C_{1-4}), *N,N*-di(alquil C_{1-4})aminocarbonil(alquilo C_{1-4}), (alquil C_{1-4})sulfanil(alquilo C_{1-4}), (alquil C_{1-4})sulfonilo, (alquil C_{1-4})sulfonil(alquilo C_{1-4}), (alquil C_{1-4})sulfonilamino(alquilo C_{1-4}), (alcoxi C_{1-4})carbonilamino(alquilo C_{1-4}), (alquil C_{1-4})carbonilamino(alquilo C_{1-4}), (alcoxi C_{1-4})carbonilamino(alquilo C_{1-4}), (haloalquil C_{1-4})carbonilamino(alquilo C_{1-4}) y

R^b es hidrógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, cianoalquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, (alcoxi C_{1-2})(alquilo C_{1-4}), alquenilo C_{3-4}, alquinilo C_{3-4}, cicloalquilo C_{3-4}, (cicloalquil C_{3-4})(alquilo C_{1-2}), alcoxi C_{1-4}, alqueniloxi C_{3-4}, haloalqueniloxi C_{3-4}, alquiniloxi C_{3-4}; o

R^a y R^b, junto con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos, forman un ciclo de 4, 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo o grupo adicional seleccionado entre O, S, $S(O)_2$, C(O) y NR^c, donde R^c es hidrógeno, metilo, metoxi, formilo o acilo; o

(iii) $-C(O)O-R^d$, donde:

R^d es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, cianoalquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, (alcoxi C_{1-2})(alquilo

C_{1-4}), (alcoxi C_{1-2})(alcoxi C_{1-2})(alquilo C_{1-4}), (haloalcoxi C_{1-2})(alquilo C_{1-4}), alquenilo C_{3-5}, haloalquenilo C_{3-4}, (alqueniloxi C_{3-4})(alquilo C_{1-4}), alquinilo C_{3-5}, (alquiniloxi C_{3-4})(alquilo C_{1-4}), *N*-(alquil C_{1-3})amino(alquilo C_{1-4}), *N,N*-di-(alquil C_{1-3})amino(alquilo C_{1-4}), (alcoxi C_{1-4})carbonilamino(alquilo C_{1-4}) o (alquil C_{1-4})carbonilamino(alquilo C_{1-4}).

Preferentemente, R^{10} (especialmente, cuando Z es Z^4) representa ciano, halógeno, hidroxi, amino, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, (alcoxi C_{1-4})(alquilo C_{1-4}), (alquil C_{1-4})sulfanilo, (haloalquil C_{1-4})sulfanilo, *N,N*-di(alquil C_{1-4})amino, formilo, hidroxicarbonilo, (alquil C_{1-4})carbonilo, (alcoxi C_{1-4})carbonilo, aminocarbonilo, *N*-(alquil C_{1-4})aminocarbonilo, *N*-(alquinil C_{2-4})aminocarbonilo, *N,N*-di(alquil C_{1-4})aminocarbonilo, *N*-morfolinoaminocarbonilo, *N*-(alcoxi C_{1-4})aminocarbonilo, *N*-(alquil C_{1-4})-*N*-(alcoxi C_{1-4})aminocarbonilo, (alcoxi C_{1-4})carbonilamino(alquilo C_{1-4}), *N*-(alcoxi C_{1-4})(alquil C_{1-4})aminocarbonilo, fenilcarbonilamino(alquilo C_{1-4}), (alquil C_{1-4})carboniloxi(alquilo C_{1-4}), (alquil C_{1-4})carbonilamino(alquilo C_{1-4}), (alquil C_{1-4})$_3$Si-.

Más preferentemente, R^{10} (especialmente, cuando Z es Z^4) representa ciano, fluoro, cloro, bromo, yodo, hidroxi, amino, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, etoximetilo, metoxietilo, metilsulfanilo, etilsulfanilo, *n*-propilsulfanilo, difluorometilsulfanilo, trifluorometilsulfanilo, dimetilamino, formilo, hidroxicarbonilo, metilcarbonilo, metoxicarbonilo,

etoxicarbonilo, *n*-propoxicarbonilo, *i*-propoxicarbonilo, *t*-butoxicarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, propinilaminocarbonilo (incluidos propargilaminocarbonilo), morfolinoaminocarbonilo, *N*-metoxiaminocarbonilo, *N*-metil-*N*-metoxiaminocarbonilo, *N,N*-dimetilaminocarbonilo, *N,N*-dietilaminocarbonilo, *t*-butoxicarbonilaminometilo, metoxietilaminocarbonilo, fenilcarbonilamino(dimetil)metilo, metilcarboniloximetilo, metilcarbonilaminoetilo, trimetilsililo.

En algunas realizaciones preferidas de la invención, R^{10} se selecciona entre hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *n*-propoxicarbonilo, *i*-propoxicarbonilo, *t*-butoxicarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, propargilaminocarbonilo, *N*-morfolinoaminocarbonilo, *N,N*-dimetilaminocarbonilo, *N,N*-dietilaminocarbonilo, *N*-metil-*N*-metoxiaminocarbonilo o *N*-metoxiaminocarbonilo. En algunas realizaciones más preferidas, R^{10} se selecciona entre hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *i*-propoxicarbonilo, *t*-butoxicarbonilo, metilaminocarbonilo y etilaminocarbonilo.

En otras realizaciones de la invención, R^{10} es ciano, halógeno, hidroxi, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquenilo C_{2-4}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, alqueniloxi C_{3-4}, alquiniloxi C_{3-4}, *N*-(alquil C_{1-4})amino, *N,N*-di(alquil C_{1-4})amino, (alquil C_{1-4})carbonilo, (alcoxi C_{1-4})carbonilo, (alquil C_{1-4})carbonilamino, *N*-(alquil C_{1-4})aminocarbonilo, *N,N*-di(alquil C_{1-4})aminocarbonilo, (alcoxi C_{1-4})carbonilamino, (alcoxi C_{1-4})carbonilamino(alquilo C_{1-4}), fenilcarboniloxi(alquilo C_{1-4}), fenilcarbonilamino(alquilo C_{1-}

$_4$), (alquil C_{1-4})carboniloxi, (alquil C_{1-4})carboniloxi(alquilo C_{1-4}) o (alquil C_{1-4})$_3$Si-.

R^{11} representa (i), (ii), (iii) o (iv), donde:

(i) cicloalquilo C_{3-8}, (cicloalquil C_{3-8})(alquilo C_{1-2}), *N*-(cicloalquil C_{3-8})aminocarbonilo, *N*-(cicloalquil C_{3-8})(alquil C_{1-2})aminocarbonilo, fenilo, fenil(alquilo C_{1-2}), fenoxi(alquilo C_{1-2}), fenil(alquil C_{1-2})sulfanilo, heteroarilo, heteroaril(alquilo C_{1-2}), heteroariloxi(alquilo C_{1-2}), *N*-heteroarilaminocarbonilo, heterociclilcarbonilo, donde el resto heteroarilo es un anillo aromático de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados individualmente entre N, O y S, heterociclilo, heterociclil(alquilo C_{1-6}) donde el resto heterociclilo es un anillo no aromático de 4 a 6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados individualmente entre N, O y S, benzodioxolilo y donde cualquiera de dichos restos cicloalquilo, fenilo, heteroarilo, heterociclilo y benzodioxolilo están sustituidos opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes, que pueden ser idénticos o diferentes, seleccionados entre R^{12}; o

(ii) -C(O)N(R^e)(R^f), donde:

R^e es cicloalquilo C_{3-5}, (cicloalquil C_{3-5})(alquilo C_{1-2}), fenilo, fenil(alquilo C_{1-2}), heterociclilo, heterociclil(alquilo C_{1-2}), donde el resto heterocililo es un anillo no aromático de 4 a 6 miembros que comprende 1, 2 o 3 miembros anulares seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por O, S, N o $S(O)_2$, siempre que el heterociclo no pueda contener 2 átomos contiguos seleccionados entre O y S, heteroarilo, heteroaril(alquilo C_{1-}

$_2$), donde el resto heteroarilo es un anillo aromático de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados individualmente entre N, O y S,

y donde el resto cicloalquilo, fenilo, heterociclilo o heteroarilo está sustituido opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes, que pueden ser idénticos o diferentes, seleccionados entre hidroxilo, amino, formilo, acilo, ciano, halógeno, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi o difluorometoxi, o el resto cicloalquilo o heterociclilo está sustituido opcionalmente con 1 o 2 grupos que son oxo (=O), y

R^f es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, (alcoxi C_{1-4})(haloalquilo C_{1-4}), alquenilo C_{3-4}, o alquinilo C_{3-4}, cicloalquilo C_{3-4}, (cicloalquil C_{3-4})(alquilo C_{1-2}); o

(iii) -C(O)O-R^g, donde:

R^g es cicloalquilo C_{3-5}, (cicloalquil C_{3-5})(alquilo C_{1-2}), fenilo, fenil(alquilo C_{1-2}), heterociclilo, heterociclil(alquilo C_{1-2}), donde el resto heterocililo es un anillo no aromático de 4 a 6 miembros que comprende 1, 2 o 3 miembros anulares seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por O, S, N o $S(O)_2$, siempre que el heterociclo no pueda contener 2 átomos contiguos seleccionados entre O y S, heteroarilo, heteroaril(alquilo C_{1-2}), donde el resto heteroarilo es un anillo aromático de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados individualmente entre N, O y S,

y donde el resto cicloalquilo, fenilo, heterociclilo o heteroarilo está sustituido opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes, que pueden ser idénticos o diferentes,

seleccionados entre hidroxilo, formilo, acilo, ciano, halógeno, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi o difluorometoxi, o el resto cicloalquilo o heterociclilo está sustituido opcionalmente con 1 o 2 grupos que son oxo (=O); o

(iv) (alquil C_{1-4})-O-N=C(R^h)-, (haloalquil C_{1-4})-O-N=C(R^h)-, (alquinil C_{2-4})-O-N=C(R^h), (alquinil C_{2-4})-O-N=C(R^h)-, bencil-O-N=C(R^h)-, donde R^h es hidrógeno o metilo;

Preferentemente, R^{11} (especialmente cuando Z es Z^4) representa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, ciclopropilaminocarbonilo, ciclopropilmetilaminocarbonilo, fenoximetilo, bencilsulfanilo, pirazolilo, imidazolilo, tienilo, piridinilo, piridiniloximetilo, benzodioxolilo.

Preferentemente, R^{11} es cicloalquilo C_{3-8}, (cicloalquilo C_{3-8})(alquilo C_{1-2}), fenilo, fenil(alquilo C_{1-2}), feniloxi(alquilo C_{1-2}), heteroarilo, heteroaril(alquilo C_{1-2}), heteroariloxi(alquilo C_{1-2}), heterociclilo o heterociclil(alquilo C_{1-6}).

R^{12} representa ciano, fluoro, cloro, bromo, metilo, etilo, formilo, metoxi, etoxi, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi o etoxicarbonilo. Preferentemente, R^{12} es ciano, fluoro, cloro, bromo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, difluorometilo, trifluorometilo o difluorometoxi.

Z^5 representa un heterobiciclilo unido a C(R^5)(R^6) mediante un enlace C-N, donde el resto heterobiciclilo es un sistema anular condensado, saturado, parcialmente saturado o parcialmente aromático de 7 a 10 miembros que contiene 1

nitrógeno en el sistema anular y, opcionalmente, comprende 1, 2 o 3 miembros anulares adicionales seleccionados independientemente a partir del grupo constituido por O, S, N, NR^{13}, C(O) o $S(O)_2$, siempre que el heterobiciclilo no pueda contener 2 átomos contiguos seleccionados entre O y S. Z^5 puede seleccionarse entre ciclopentapirrolilo, tetrahidropurinilo.

Z^6 representa un heterodiarilo unido a $C(R^5)(R^6)$ mediante un enlace de C-N, donde el resto heterodiarilo es un sistema diaromático de 9 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno en el sistema anular. Preferentemente, Z^6 representa un heterodiarilo que contiene 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno en el sistema anular. Z^6 se puede seleccionar entre indolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo (incluidos benzotriazol-1-ilo y benzotriazol-2-ilo), indazolilo, pirrolopiridinilo.

Para Z^5 y Z^6, el resto heterobiciclilo o heterodiarilo está sustituido opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes, que pueden ser idénticos o diferentes, seleccionados entre R^{14}, o para Z^5 y Z^6, el resto heterobiciclilo o heterodiarilo está sustituido opcionalmente con 1 sustituyente seleccionado entre R^{15} y sustituido además opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes, que pueden ser idénticos o diferentes, seleccionados entre R^{14}. Para Z^6, el resto heterodiarilo puede estar sustituido opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes, que pueden ser idénticos o diferentes, seleccionados entre R^{14}, o para Z^6 el resto heterodiarilo puede estar sustituido opcionalmente con 1 sustituyente seleccionado entre R^{15} y

sustituido además opcionalmente con 1 sustituyente seleccionado entre R^{14}.

R^{13} es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, formilo, (alquil C_{1-4})carbonilo, (alcoxi C_{1-4})carbonilo, *N*-(alquil C_{1-4})aminocarbonilo o *N,N*-di(alquil C_{1-4})aminocarbonilo. Preferentemente, R^9 es hidrógeno o metilo.

R^{14} representa ciano, halógeno, hidroxi, formilo, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, haloalquilo C_{1-4}, cianoalquilo C_{1-4}, haloalquenilo C_{2-4}, alcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, alqueniloxi C_{3-4}, alquiniloxi C_{3-4}, *N*-(alquil C_{1-4})amino, *N,N*-di(alquil C_{1-4})amino, (alquil C_{1-4})carbonilo, (alcoxi C_{1-4})carbonilo, (alquil C_{1-4})carbonilamino, *N*-(alquil C_{1-4})aminocarbonilo, *N,N*-di(alquil C_{1-4})aminocarbonilo o (alcoxi C_{1-4})carbonilamino, y adicionalmente oxo (=O) para Z^5. Preferentemente, R^{14} representa fluoro, cloro, bromo, metilo, etilo, formilo, difluorometilo, trifluorometilo, cianometilo, metoxi, etoxi, metilcarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo.

Preferentemente, R^{14} es ciano, halógeno, hidroxi, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalquenilo C_{2-4}, alcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, alqueniloxi C_{3-4}, alquiniloxi C_{3-4}, *N*-(alquil C_{1-4})amino, *N,N*-di(alquil C_{1-4})amino, (alquil C_{1-4})carbonilo, (alcoxi C_{1-4})carbonilo, (alquil C_{1-4})carbonilamino, *N*-(alquil C_{1-4})aminocarbonilo, *N,N*-di(alquil C_{1-4})aminocarbonilo o (alcoxi C_{1-4})carbonilamino.

R^{15} es piridinilo, benzodioxoliloxi, fenoxi o fenilsulfanilo, donde fenoxi y fenilsulfanilo están sustituidos opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes, que

pueden ser idénticos o diferentes, seleccionados entre cloro, fluoro, bromo, metilo, etilo, metoxi y etoxi.

Preferentemente, el compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) se selecciona de un compuesto 1.1 a 1.311 enumerado en la Tabla T1 (más adelante).

Preferentemente, en un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) de la invención:

n es 1;

A^1 es N o CR^1, donde R^1 representa hidrógeno, cloro, fluoro, metilo, metoxi o trifluorometilo;

A^2, A^3 y A^4 son C-H;

R^5 y R^6 son hidrógeno, o R^5 es hidrógeno y R^6 es metilo;

Z es Z^4 seleccionado entre pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo y está sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes, que pueden ser idénticos o diferentes, seleccionados entre R^{10}, o está sustituido opcionalmente con 1 sustituyente seleccionado entre R^{11} y sustituido además opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre R^{10};

R^{10} representa ciano, fluoro, cloro, bromo, yodo, hidroxi, amino, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, etoximetilo, metoxietilo, metilsulfanilo, etilsulfanilo, *n*-propilsulfanilo, difluorometilsulfanilo, trifluorometilsulfanilo, formilo, hidroxicarbonilo, metilcarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *i*-propoxicarbonilo, *t*-butoxicarbonilo, metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, propinilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, *t*-butoxicarbonilaminometilo,

metoxietilaminocarbonilo, fenilcarbonilamino(dimetil)metilo, metilcarboniloximetilo, metilcarbonilaminoetilo, trimetilsililo;

R^{11} es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, ciclopropilaminocarbonilo, ciclopropilmetilaminocarbonilo, fenoximetilo, bencilsulfanilo, imidazolilo, tienilo, piridinilo, piridiniloximetilo, benzodioxolilo, donde cualquiera de dichos restos cicloalquilo, fenilo, heteroarilo y benzodioxolilo están sustituidos opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes, que pueden ser idénticos o diferentes, seleccionados entre R^{12}; y

R^{12} es ciano, fluoro, cloro, bromo, metilo, etilo, formilo, metoxi, etoxi, difluorometilo, trifluorometilo o difluorometoxi.

Más preferentemente,

n es 1;

A^1 es N y A^2, A^3 y A^4 son C-H; o A^1 es C-F y A^2, A^3 y A^4 son C-H; o A^1 es C-Cl y A^2, A^3 y A^4 son C-H; o A^1, A^2, A^3 y A^4 son C-H;

R^5 y R^6 son hidrógeno;

Z es Z^4 seleccionado entre pirazol-1-ilo o triazolilo y está sustituido opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes, que pueden ser idénticos o diferentes, seleccionados entre R^{10}, o está sustituido opcionalmente con 1 sustituyente seleccionado entre R^{11} y sustituido además opcionalmente con 1 sustituyente seleccionado entre R^{10};

R^{10} representa ciano, fluoro, cloro, bromo, yodo, hidroxi, amino, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-

butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, etoximetilo, metoxietilo, metilsulfanilo, etilsulfanilo, *n*-propilsulfanilo, difluorometilsulfanilo, trifluorometilsulfanilo, formilo, hidroxicarbonilo, metilcarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *i*-propoxicarbonilo, *t*-butoxicarbonilo, metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, propinilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, *t*-butoxicarbonilaminometilo, metoxietilaminocarbonilo, fenilcarbonilamino(dimetil)metilo, metilcarboniloximetilo, metilcarbonilaminoetilo, trimetilsililo;

R^{11} es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, ciclopropilaminocarbonilo, ciclopropilmetilaminocarbonilo, fenoximetilo, bencilsulfanilo, imidazolilo, tienilo, piridinilo, piridiniloximetilo, benzodioxolilo, donde cualquiera de dichos restos cicloalquilo, fenilo, heteroarilo y benzodioxolilo están sustituidos opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes, que pueden ser idénticos o diferentes, seleccionados entre R^{12}; y

R^{12} es ciano, fluoro, cloro, bromo, metilo, etilo, formilo, metoxi, etoxi, difluorometilo, trifluorometilo o difluorometoxi.

Aun más preferentemente,

n es 1;

A^1, A^2, A^3 y A^4 son C-H;

R^5 y R^6 son hidrógeno;

Z es Z^4 seleccionado entre pirazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-1-ilo o 1,2,4-triazol-1-ilo, donde pirazol-1-ilo está

sustituido opcionalmente con 1 sustituyente seleccionado entre R^{10} o R^{11}, donde R^{10} es hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *i*-propoxicarbonilo, *t*-butoxicarbonilo, metilaminocarbonilo o etilaminocarbonilo y R^{11} es ciclopropilaminocarbonilo, ciclobutilaminocarbonilo, ciclopentilaminocarbonilo o ciclohexilaminocarbonilo y 1,2,3-triazol-1-ilo o 1,2,4-triazol-1-ilo está sustituido opcionalmente con 1 sustituyente seleccionado entre R^{10} o R^{11}, donde R^{10} es ciano, etinilo, fluoro, cloro, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, etoxicarbonilo o etoximetilo y R^{11} es ciclopropilo.

Preferentemente, en un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) de la invención:

n es 1;

A^1 es N o CR^1, donde R^1 representa hidrógeno, cloro, fluoro, metilo, metoxi o trifluorometilo;

A^2, A^3 y A^4 son C-H;

R^5 y R^6 son hidrógeno, o R^5 es hidrógeno y R^6 es metilo;

Z es Z^6 seleccionado entre indolilo, indazolilo, bencimidazolilo, pirrolopiridinilo o triazolopiridinilo y está sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes, que pueden ser idénticos o diferentes, seleccionados entre R^{14}, o está sustituido opcionalmente con 1 sustituyente seleccionado entre R^{15} y sustituido además opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre R^{14};

R^{14} representa fluoro, cloro, bromo, metilo, etilo, formilo, difluorometilo, trifluorometilo, cianometilo, metoxi, etoxi, metilcarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo; y

R^{15} es piridinilo, benzodioxoliloxi, fenoxi o fenilsulfanilo, donde fenoxi y fenilsulfanilo están sustituidos opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes, que pueden ser idénticos o diferentes, seleccionados entre cloro, fluoro, bromo, metilo, etilo, metoxi y etoxi.

Más preferentemente,

n es 1;

A^1, A^2, A^3 y A^4 son C-H;

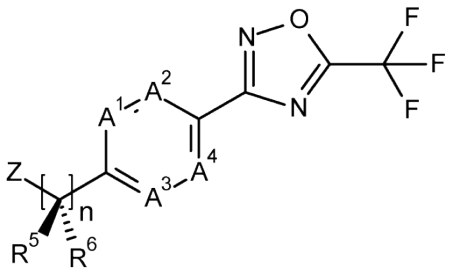
R^5 y R^6 son hidrógeno;

Z es Z^6 seleccionado entre indolilo, indazolilo, bencimidazolilo, pirrolopiridinilo o triazolopiridinilo y está sustituido opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes, que pueden ser idénticos o diferentes, seleccionados entre R^{14}, o está sustituido opcionalmente con 1 sustituyente seleccionado entre R^{15} y sustituido además opcionalmente con 1 sustituyente seleccionado entre R^{14};

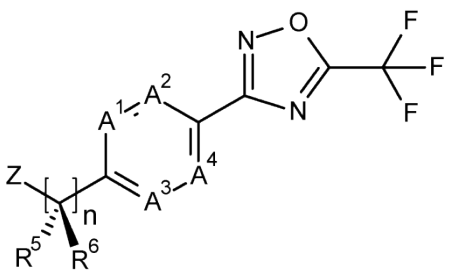
R^{14} representa fluoro, cloro, bromo, metilo, etilo, formilo, difluorometilo, trifluorometilo, cianometilo, metoxi, etoxi, metilcarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo; y

R^{15} es piridinilo, benzodioxoliloxi, fenoxi o fenilsulfanilo, donde fenoxi y fenilsulfanilo están sustituidos opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes, que pueden ser idénticos o diferentes, seleccionados entre cloro, fluoro, bromo, metilo, etilo, metoxi y etoxi.

Los compuestos de la presente invención pueden ser enantiómeros del compuesto de Fórmula (I) (cuando n = 1) según los representa una Fórmula (Ia) o Fórmula (Ib), donde R^5 y R^6 son sustituyentes diferentes.



(Ia)

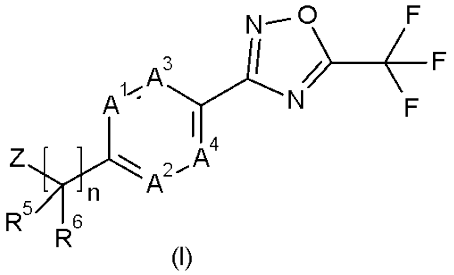


(Ib)

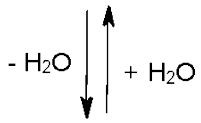
Asimismo, los compuestos de la presente invención pueden ser enantiómeros (cuando n = 2) cuando en una de las posiciones de los dos carbonos unidos a R^5 y R^6, R^5 y R^6 son sustituyentes diferentes y en la posición del otro carbono, R^5 y R^6 son idénticos. Como alternativa, los compuestos de Fórmula (I) pueden ser diastereómeros (cuando n = 2) cuando en cada una de las posiciones de los dos carbonos unidos a R^5 y R^6, R^5 y R^6 son diferentes.

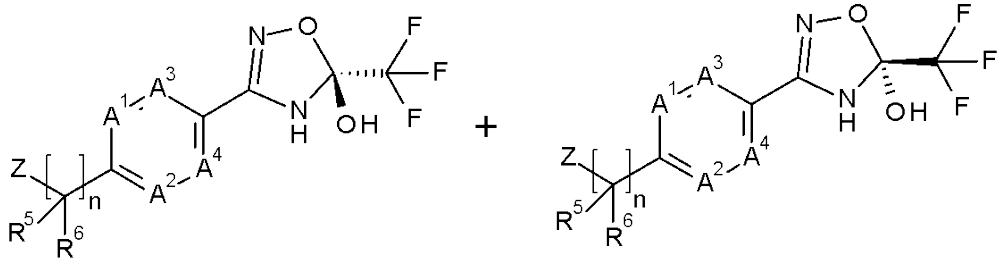
Se sobreentiende que cuando están en medios acuosos, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención pueden estar presentes en un equilibrio reversible con las correspondientes formas hidratadas covalentemente (es decir, los compuestos de fórmula (I-I) y fórmula (I-II) tal como se muestran a continuación) en el motivo CF_3-oxadiazol. Este equilibrio dinámico puede ser importante para la actividad biológica de los compuestos de Fórmula (I). Las designaciones de n, A^1, A^2, A^3, A^4, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, Z (Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, Z^5, Z^6), R^7, R^8, R^9, R^{10} (incluidos R^a, R^b, R^c, R^d), R^{11} (incluidos R^e, R^f, R^g, R^h), R^{12}, R^{13}, R^{14} y R^{15} en lo que se refiere a los compuestos de fórmula (I) de la presente invención se aplican generalmente a los compuestos de Fórmula (I-I) y Fórmula (I-II), así como también a las divulgaciones específicas de las combinaciones de n, A^1, A^2, A^3, A^4, R^1, R^2,

R^3, R^4, R^5, R^6, Z (Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, Z^5, Z^6), R^7, R^8, R^9, R^{10} (incluidos R^a, R^b, R^c, R^d), R^{11} (incluidos R^e, R^f, R^g, R^h), R^{12}, R^{13}, R^{14} y R^{15} según se representan en las Tablas 1.1 a 1.12 (más adelante) o los compuestos 1.1 a 1.312 de acuerdo con la invención enumerados en la Tabla T1 (más adelante).



(I)



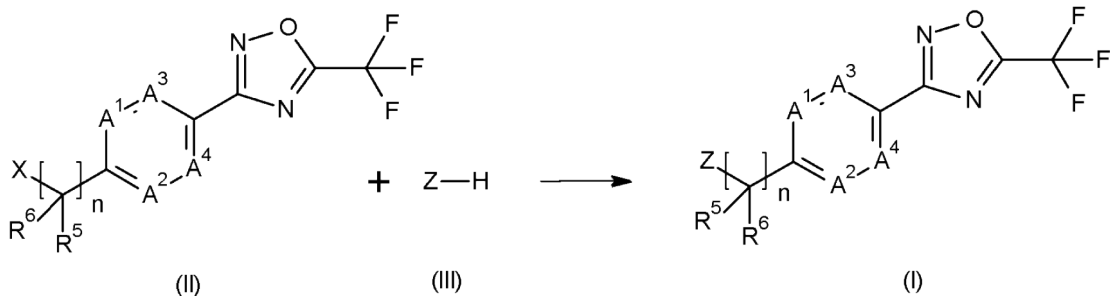


(I-I) (I-II)

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar como se muestra en los siguientes esquemas 1 a 10, en los que, a menos que se indique lo contrario, la definición de cada variable es como se ha definido anteriormente para un compuesto de fórmula (I).

Los compuestos de fórmula (I), se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (III), donde X es un halógeno, preferentemente Cl, Br o I, mediante el tratamiento con compuestos de fórmula (II), en presencia de una base (p. ej., K_2CO_3, Cs_2CO_3 o NaH) en un disolvente adecuado, (p. ej.,

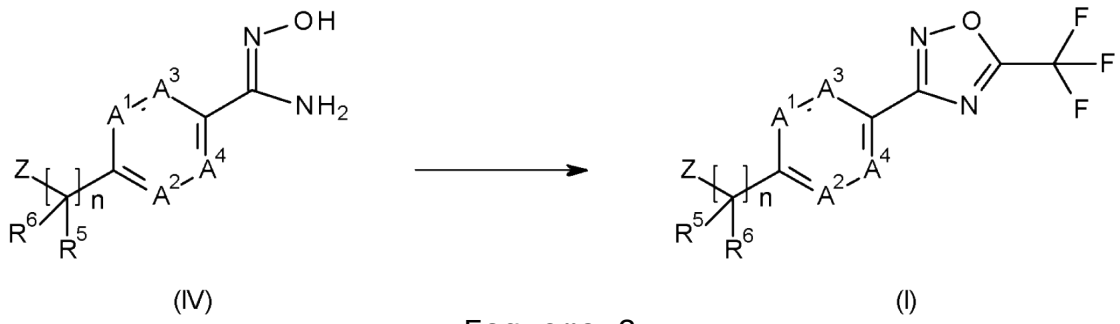
dimetilformamida o tetrahidrofurano) a una temperatura entre 25 ºC y 110 ºC. En algunos casos, se puede conseguir un mayor rendimiento de la reacción a partir del uso de un catalizador (p. ej., NaI o 4-dimetilaminopiridina) y con irradiación de microondas. Para consultar ejemplos relacionados, remítase al: documento WO 2013/132253 y Garcia, M. *et al Org. Biomol. Chem*. (**2004**), *11*, 1633. Esta reacción se muestra en el Esquema 1.



Esquema 1

Adicionalmente, los compuestos de fórmula (I), donde preferentemente n es 1, se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (IV) mediante el tratamiento con anhídrido trifluoroacético en presencia de una base (p. ej., piridina o 4-dimetilaminopiridina) en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano o etanol, a una temperatura entre 25 °C y 75 °C. Para ejemplos relacionados, remítase a los documentos WO 2003/028729 y WO 2010/045251. Esta reacción se muestra en el Esquema 2.

50



(IV) (I)

Esquema 2

Los compuestos de fórmula (IV) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (V) mediante el tratamiento con una sal clorhídrica de hidroxilamina en presencia de una base tal como trietilamina, en un disolvente adecuado, tal como metanol, a una temperatura entre 0 °C y 100 °C. Para consultar ejemplos relacionados, remítase a Kitamura, S. *et al Chem. Pharm. Bull.* (**2001**), *49*, 268 y el documento WO 2013/066838. Esta reacción se muestra en el Esquema 3.

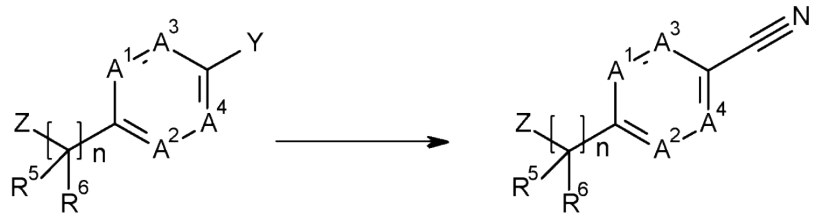


(V) (IV)

Esquema 3

Los compuestos de fórmula (V) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (VI), donde Y es Br o I, mediante una reacción con un metal como promotor con un reactivo de tipo cianuro adecuado, tal como Pd(0)/$Zn(CN)_2$ o CuCN, en un disolvente adecuado (p. ej., dimetilformamida o *N*-metilpirrolidona) a una temperatura elevada entre 100 °C y 120 °C. Para consultar ejemplos relacionados, remítase a los

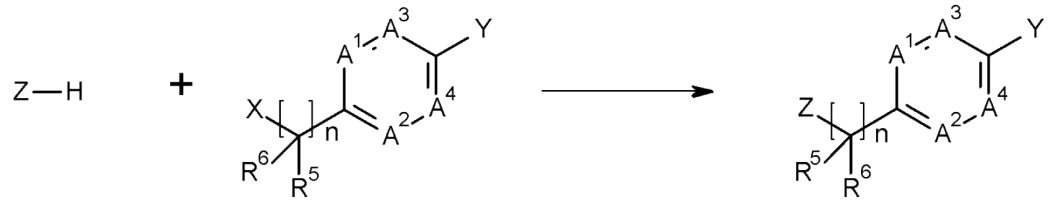
documentos US 2007/0155739 y WO 2009/022746. Esta reacción se muestra en el Esquema 4.



(VI) (V)

Esquema 4

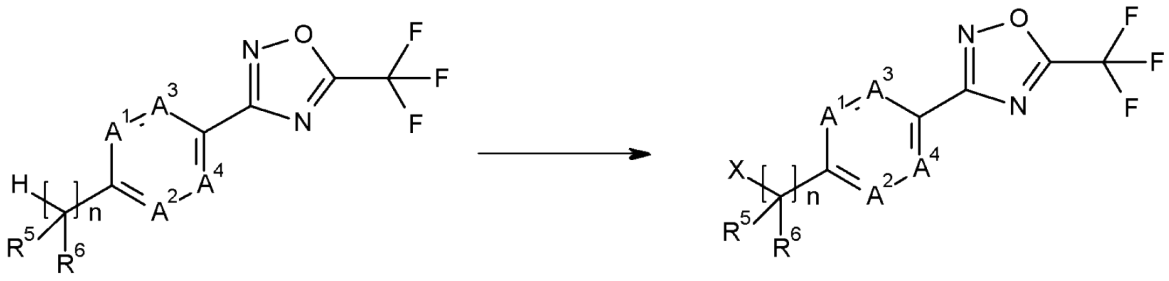
Los compuestos de fórmula (VI), donde preferentemente n es 1, se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (VII), donde X es un halógeno, preferentemente Cl, Br o I, mediante el tratamiento con compuestos de fórmula (III), en presencia de una base (p. ej., K_2CO_3, Cs_2CO_3 o NaH) en un disolvente adecuado, (p. ej., dimetilformamida o tetrahidrofurano) a una temperatura entre 25 ºC y 110 ºC. En algunos casos, se puede conseguir un mayor rendimiento de la reacción a partir del uso de un catalizador (p. ej., NaI o 4-dimetilaminopiridina) y con irradiación de microondas. Para consultar ejemplos relacionados, remítase al documento: WO 2013/132253 y Garcia, M. *et al Org. Biomol. Chem*. (**2004**), *11*, 1633. Esta reacción se muestra en el Esquema 5.



(III) (VII) (VI)

Esquema 5

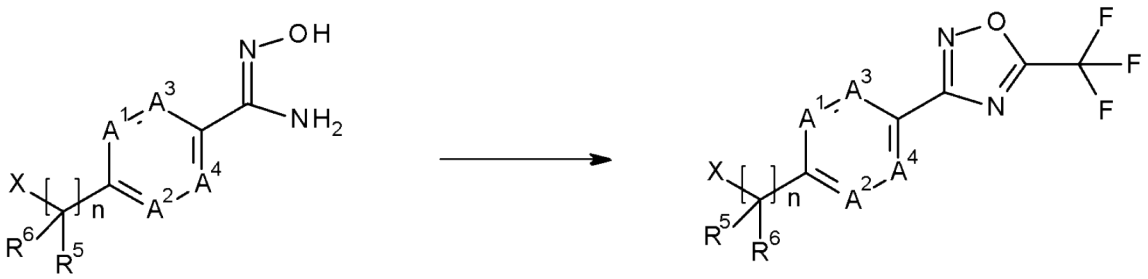
Los compuestos de fórmula (II), donde n es 1 y X es Cl o Br, se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (VIII) mediante el tratamiento con una fuente de halógeno (p. ej., *N*-bromosuccinimida (NBS) o *N*-clorosuccinimida (NCS)) y un iniciador radicalario (p. ej., $(PhCO_2)_2$ o azobisisobutironitrilo (AIBN)) en un disolvente adecuado, tal como tetraclorometano a temperaturas entre 55 °C y 100 °C en presencia de luz ultravioleta. Para consultar ejemplos relacionados, remítase a Liu, S. *et al. Synthesis* (**2001**), *14*, 2078 y Kompella, A. *et al Org. Proc. Res. Dev.* (**2012**), *16*, 1794. Esta reacción se muestra en el Esquema 6.



(VIII) (II)

Esquema 6

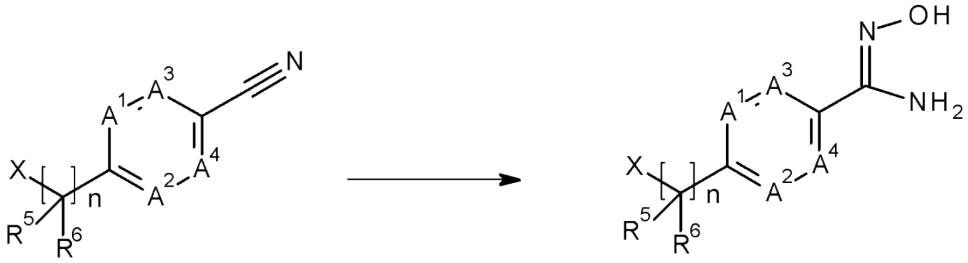
Como alternativa, los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (IX) mediante el tratamiento con anhídrido trifluoroacético en presencia de una base (p. ej., piridina o 4-dimetilaminopiridina) en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano o etanol, a una temperatura entre 25 °C y 75 °C. Para consultar ejemplos relacionados, remítase a los documentos WO 2003/028729 y WO 2010/045251. Esta reacción se muestra en el Esquema 7.



(IX) (II)

Esquema 7

Los compuestos de fórmula (IX) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (X) mediante el tratamiento con una sal clorhídrica de hidroxilamina en presencia de una base tal como trietilamina, en un disolvente adecuado, tal como metanol, a una temperatura entre 0 °C y 100 °C. Para consultar ejemplos relacionados, remítase a Kitamura, S. *et al Chem. Pharm. Bull.* (**2001**), *49*, 268 y el documento WO 2013/066838. Esta reacción se muestra en el Esquema 8.

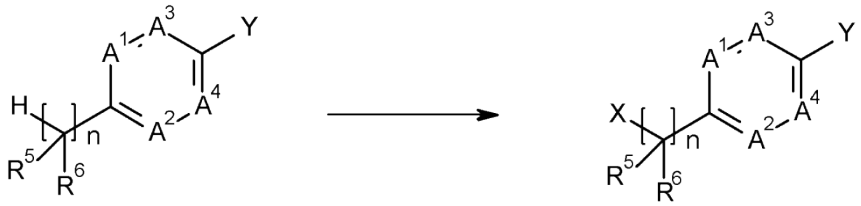


(X) (IX)

Esquema 8

Los compuestos de fórmula (VII), donde Y es Br, I o CN y X es Cl, Br o I, están comercializados o se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (XI), mediante el tratamiento con una fuente de halógeno (p. ej., *N*-bromosuccinimida (NBS) o *N*-clorosuccinimida (NCS)) y un iniciador radicalario, tal como $(PhCO_2)_2$ o azobisisobutironitrilo (AIBN), en presencia de luz ultravioleta, en un disolvente adecuado, tal como

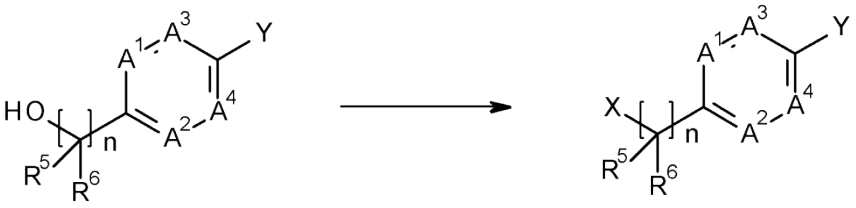
tetraclorometano, a temperaturas entre 55 °C y 100 °C. Para consultar ejemplos relacionados remítase a Liu, S. *et al., Synthesis* (**2001**), 14, 2078 y Kompella, A. *et al., Org. Proc. Res. Dev.* (**2012**), *16*, 1794. Esta reacción se muestra en el Esquema 9.



(XI) (VII)

Esquema 9

Como alternativa, los compuestos de fórmula (VII), donde n es 1 y X es Cl, Br, I u OSO_2Me e Y es Br, I o CN están comercializados o se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (XII) mediante el tratamiento con una fuente de halógeno (p. ej., CCl_3Br, CCl_4 o I_2) en presencia de trifenilfosfina o con cloruro de metanosulfonilo ($ClSO_2Me$), en un disolvente adecuado (p. ej., diclorometano) a una temperatura entre 0 ºC y 100 ºC. Para consultar ejemplos relacionados, remítase a Liu, H. *et al., Bioorg. Med. Chem.* (**2008**), 16, 10013; el documento WO 2014/020350 y Kompella, A. *et al., Bioorg. Med. Chem. Lett.* (**2001**), 1, 3161. Los compuestos de fórmula (XII) están comercializados. Esta reacción se muestra en el Esquema 10.



(XII) (VII)

Esquema 10

Los compuestos de fórmula (I) se pueden utilizar en el sector agrícola y campos de uso relacionados, p. ej., como principios activos para controlar plagas en plantas o en materiales inertes para controlar microorganismos responsables de su descomposición u organismos potencialmente dañinos para el ser humano. Los compuestos novedosos se diferencian por su excelente actividad con tasas de aplicación bajas, por ser bien tolerados por plantas y por ser ecológicos. Tienen unas propiedades curativas, preventivas y sistémicas muy útiles, y pueden utilizarse para proteger numerosas plantas de cultivo. Los compuestos de fórmula I se pueden utilizar para inhibir o destruir las plagas que aparecen en plantas o partes de plantas (frutos, flores, hojas, tallos, tubérculos, raíces) de diferentes cultivos de plantas útiles, a la vez que también protegen aquellas partes de las plantas que crecen más tarde, p. ej., de los microorganismos fitopatógenos.

La presente invención se refiere además a un método para controlar o prevenir la infestación de plantas o material de propagación vegetal y/o cultivos alimentarios recolectados susceptibles de ser atacados por microbios mediante el tratamiento de las plantas o material de propagación vegetal y/o cultivos alimentarios recolectados donde se aplica una

cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) a las plantas, a partes de estas o al emplazamiento de estas.

También es posible utilizar compuestos de fórmula (I) como fungicidas. El término "fungicida", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un compuesto que controla, modifica o previene el crecimiento de hongos. La expresión "cantidad eficaz como fungicida" se refiere a la cantidad de un compuesto de este tipo o combinación de compuestos de este tipo que es capaz de producir un efecto sobre el crecimiento de los hongos. Los efectos de control o modificación incluyen toda desviación del desarrollo natural, tal como su exterminación, ralentización y similares, y la prevención incluye una barrera u otra formación defensiva en una planta o sobre esta para prevenir la infección fúngica.

También puede ser posible emplear los compuestos de fórmula (I) como agentes de revestimiento para tratar el material de propagación vegetal, p. ej., semillas, tales como frutos, tubérculos o granos, o esquejes vegetales, para protegerlo contra infecciones fúngicas, así como también contra hongos fitopatógenos presentes en el suelo. El material de propagación se puede tratar con una composición que comprende un compuesto de fórmula (I) antes de plantarlo: la semilla, por ejemplo, se puede revestir antes de ser sembrada. Los compuestos activos de fórmula (I) también se pueden aplicar a granos (recubrimiento), ya sea impregnando las semillas en una formulación líquida o recubriéndolas con una formulación sólida. La composición también se puede aplicar al sitio de siembra cuando el material de propagación está siendo plantado, por ejemplo, al surco de la semilla

durante la siembra. La invención se refiere también a tales métodos de tratamiento del material de propagación vegetal y al material de propagación vegetal tratado de tal modo.

Además, los compuestos de fórmula (I) se pueden emplear para controlar hongos en áreas relacionadas, por ejemplo, en la protección de materiales técnicos, que incluyen la madera y productos técnicos relacionados con la madera, en el almacenamiento de alimentos y en la gestión sanitaria.

Además, la invención se podría emplear para proteger materiales inertes contra ataques fúngicos, p. ej., madera, paneles para tabicar y pintura.

Los compuestos de fórmula (I) son eficaces, por ejemplo, contra hongos y vectores fúngicos de enfermedades, así como también bacterias y virus fitopatógenos. Estos hongos y vectores fúngicos de enfermedades, así como también las bacterias y virus fitopatógenos, son, por ejemplo:

Absidia corymbifera, Alternaria spp, Aphanomyces spp, Ascochyta spp, Aspergillus spp. que incluyen *A. flavus, A. fumigatus, A. nidulans, A. niger, A. terrus, Aureobasidium spp.* que incluyen *A. pullulans, Blastomyces dermatitidis, Blumeria graminis, Bremia lactucae, Botryosphaeria spp.* que incluyen *B. dothidea, B. obtusa, Botrytis spp.* que incluyen *B. cinerea, Candida spp.* que incluyen *C. albicans, C. glabrata, C. krusei, C. lusitaniae, C. parapsilosis, C. tropicalis, Cephaloascus fragrans, Ceratocystis spp, Cercospora spp.* que incluyen *C. arachidicola, Cercosporidium personatum, Cladosporium spp, Claviceps purpurea, Coccidioides immitis, Cochliobolus spp, Colletotrichum spp.* que incluyen *C. musae, Cryptococcus neoformans, Diaporthe*

spp, Didymella spp, Drechslera spp, Elsinoe spp,Epidermophyton spp, Erwinia amylovora, Erysiphe spp. que incluyen *E. cichoracearum, Eutypa lata, Fusarium spp.* que incluyen *F. culmorum, F. graminearum, F. langsethiae, F. moniliforme, F. oxysporum, F. proliferatum, F. subglutinans, F. solani, Gaeumannomyces graminis, Gibberella fujikuroi, Gloeodes pomigena, Gloeosporium musarum, Glomerella cingulate, Guignardia bidwellii, Gymnosporangium juniperi-virginianae, Helminthosporium spp, Hemileia spp, Histoplasma spp.* que incluyen *H. capsulatum, Laetisaria fuciformis, Leptographium lindbergi, Leveillula taurica, Lophodermium seditiosum, Microdochium nivale, Microsporum spp, Monilinia spp, Mucor spp, Mycosphaerella spp.* que incluyen *M. graminicola, M. pomi, Oncobasidium theobromaeon, Ophiostoma piceae, Paracoccidioides spp, Penicillium spp.* que incluyen *P. digitatum, P. italicum, Petriellidium spp, Peronosclerospora spp.* que incluyen *P. maydis, P. philippinensis y P. sorghi, Peronospora spp, Phaeosphaeria nodorum, Phakopsora pachyrhizi, Phellinus igniarus, Phialophora spp, Phoma spp, Phomopsis viticola, Phytophthora spp.* que incluyen *P. infestans, Plasmopara spp.* que incluyen *P. halstedii, P. viticola, Pleospora spp., Podosphaera spp.* que incluyen *P. leucotricha, Polymyxa graminis, Polymyxa betae, Pseudocercosporella herpotrichoides, Pseudomonas spp, Pseudoperonospora spp.* que incluyen *P. cubensis, P. humuli, Pseudopeziza tracheiphila, Puccinia Spp.* que incluyen *P. hordei, P. recondita, P. striiformis, P. triticina, Pyrenopeziza spp, Pyrenophora spp, Pyricularia spp.* que incluyen *P. oryzae, Pythium spp.* que incluyen *P. ultimum,*

Ramularia spp, Rhizoctonia spp, Rhizomucor pusillus, Rhizopus arrhizus, Rhynchosporium spp, Scedosporium spp. que incluyen *S. apiospermum* y *S. prolificans, Schizothyrium pomi, Sclerotinia spp, Sclerotium spp, Septoria spp*, que incluyen *S. nodorum, S. tritici, Sphaerotheca macularis, Sphaerotheca fusca* (*Sphaerotheca fuliginea*), *Sporothorix spp, Stagonospora nodorum, Stemphylium spp,. Stereum hirsutum*, *Thanatephorus cucumeris*, *Thielaviopsis basicola*, *Tilletia spp*, *Trichoderma spp*. que incluyen *T. harzianum, T. pseudokoningii, T. viride, Trichophyton spp, Typhula spp, Uncinula necator, Urocystis spp, Ustilago spp, Venturia spp.* que incluyen *V. inaequalis, Verticillium spp* y *Xanthomonas spp*.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden emplear, por ejemplo, en el césped, en plantas ornamentales tales como flores, arbustos, árboles latifolios o perennifolios, por ejemplo, coníferas, así como también para la inyección de árboles, gestión de plagas y similares.

Dentro del alcance de la presente invención, los cultivos diana y/o plantas útiles que se han de proteger comprenden normalmente cultivos perennes y anuales tales como plantas de bayas, por ejemplo, moras, arándanos azules, arándanos rojos, frambuesas y frutillas; cereales, por ejemplo, cebada, maíz, mijo, avena, arroz, centeno, sorgo, triticale y trigo; plantas que producen fibra, por ejemplo, algodón, lino, cáñamo, yute y sisal; cultivos de campo, por ejemplo, azúcar y remolacha forrajera, café, lúpulos, mostaza, colza oleaginosa (canola), amapola, caña de azúcar, girasol, té y tabaco; árboles frutales, por ejemplo, los que producen manzana, damasco, palta, banana, cereza, cítricos,

nectarina, durazno, pera y ciruela; pastos, por ejemplo, grama común, pasto azul, *Agrostis*, *Eremocloa ophiuroides*, festuca, *Lolium*, pasto de San Agustín y pasto Zoysia; hierbas tales como albahaca, borraja, ciboulette, cilantro, lavanda, apio de monte, menta, orégano, perejil, romero, salvia y tomillo; legumbres, por ejemplo, porotos, lentejas, arvejas y soja; frutos secos, por ejemplo, almendra, castaña de cajú, cacahuete, avellana, maní, pacana, pistacho y nuez; palmeras, por ejemplo, palmera oleaginosa; plantas ornamentales, por ejemplo, flores, arbustos y árboles; otros árboles, por ejemplo, de cacao, coco, oliva y caucho; hortalizas, por ejemplo, espárragos, berenjena, brócoli, repollo, zanahoria, pepino, ajo, lechuga, zapallito, melón, quingombó, cebolla, pimiento, papa, calabaza, ruibarbo, espinaca y tomate; y vides, por ejemplo, uvas.

Se debe sobreentender que la expresión "plantas útiles" también incluye las plantas útiles que se han modificado para que sean tolerantes a herbicidas, tales como bromoxinilo, o a clases de herbicidas (tales como, por ejemplo, inhibidores de HPPD, inhibidores de ALS, por ejemplo, primisulfurón, prosulfurón y trifloxisulfurón, inhibidores de EPSPS (5-enolpirovil-shikimato-3-fosfato-sintasa), inhibidores de GS (glutamina-sintetasa) o inhibidores de PPO (protoporfirinógeno-oxidasa)) como resultado de métodos convencionales de cultivo selectivo o de ingeniería genética. Un ejemplo de un cultivo que ha sido modificado para que sea tolerante a imidazolinonas, p. ej., imazamox, mediante métodos convencionales de cultivo selectivo (mutagénesis) es la colza de verano Clearfield® (canola). Los ejemplos de

cultivos que se han modificado para que sean tolerantes a herbicidas o clases de herbicidas mediante métodos de ingeniería genética incluyen las variedades de maíz resistentes a glifosato y glufosinato comercializadas con los nombres comerciales RoundupReady®, Herculex IÒ y LibertyLink®.

Se debe sobreentender que la expresión "plantas útiles" también incluye plantas útiles que han sido transformadas utilizando técnicas de ADN recombinante, las cuales son capaces de sintetizar una o más toxinas que actúan selectivamente tales como, por ejemplo, las conocidas que proceden de bacterias que producen toxinas, especialmente las del género *Bacillus*.

Algunos ejemplos de estas plantas son: YieldGardÒ (variedad del maíz que expresa una toxina CryIA(b)); YieldGard RootwormÒ (variedad del maíz que expresa una toxina CryIIIB(b1)); YieldGard PlusÒ (variedad del maíz que expresa una toxina CryIA(b) y una toxina CryIIIB(b1)); StarlinkÒ (variedad del maíz que expresa una toxina Cry9(c)); Herculex IÒ (variedad del maíz que expresa una toxina CryIF(a2) y la enzima fosfinotricina-N-acetiltransferasa (PAT) para conseguir tolerancia al herbicida glufosinato de amonio); NuCOTN 33BÒ (variedad del algodón que expresa una toxina CryIA(c)); Bollgard IÒ (variedad del algodón que expresa una toxina CryIA(c)); Bollgard II® (variedad del algodón que expresa una toxina CryIA(c) y una toxina CryIIA(b)); VIPCOTÒ (variedad del algodón que expresa una toxina VIP); NewLeafÒ (variedad de la papa que expresa una toxina CryIIIA); NatureGardÒ Agrisure® GT Advantage (rasgo de tolerancia a

glifosato GA21), Agrisure® CB Advantage (rasgo de barrenador del maíz (CB) Bt11), Agrisure® RW (rasgo del gusano del maíz) y ProtectaÒ.

Se debe sobreentender que el término "cultivos" también incluye las plantas de cultivo que han sido transformadas mediante el uso de técnicas de ADN recombinante de tal forma que son capaces de sintetizar una o más toxinas que actúan selectivamente, tales como, por ejemplo, las conocidas que proceden de bacterias que producen toxinas, especialmente las del género *Bacillus*.

Las toxinas que pueden ser expresadas por tales plantas transgénicas incluyen, por ejemplo, proteínas insecticidas de *Bacillus cereus* o *Bacillus popilliae*; o proteínas insecticidas de *Bacillus thuringiensis* tales como δ-endotoxinas, p. ej., Cry1Ab, Cry1Ac, Cry1F, Cry1Fa2, Cry2Ab, Cry3A, Cry3Bb1 o Cry9C, o proteínas insecticidas vegetativas (Vip), p. ej., Vip1, Vip2, Vip3 o Vip3A; o proteínas insecticidas de bacterias que colonizan nematodos, por ejemplo, *Photorhabdus* spp. o *Xenorhabdus* spp., tales como *Photorhabdus luminescens*, *Xenorhabdus nematophilus*; toxinas producidas por animales tales como toxinas de escorpiones, toxinas de arácnidos, toxinas de avispas y otras neurotoxinas específicas de insectos; toxinas producidas por hongos tales como toxinas de estreptomicetos, lectinas vegetales tales como lectinas de arvejas, lectinas de cebada o lectinas de la campanilla de invierno; aglutininas; inhibidores de proteinasas tales como inhibidores de la tripsina, inhibidores de la serín proteasa, inhibidores de la patatina, cistatina, papaína; proteínas que desactivan ribosomas (RIP,

por sus siglas en inglés) tales como ricina, RIP del maíz, abrina, lufina, saporina o briodina; enzimas que participan en el metabolismo de esteroides tales como 3-hidroxiesteroidoxidasa, ecdiesteroide-UDP-glucosil-transferasa, colesterol-oxidasas, inhibidores de la ecdisona, HMG-COA-reductasa, bloqueadores de los canales iónicos tales como los bloqueantes de los canales de sodio o calcio, esterasa de la hormona juvenil, receptores de hormonas diuréticas, estilbeno-sintasa, bibencilo-sintasa, quitinasas y glucanasas.

Además, en el contexto de la presente invención, se debe sobreentender que las δ-endotoxinas son, por ejemplo, Cry1Ab, Cry1Ac, Cry1F, Cry1Fa2, Cry2Ab, Cry3A, Cry3Bb1 o Cry9C, o proteínas insecticidas vegetativas (Vip), por ejemplo, Vip1, Vip2, Vip3 o Vip3A, expresamente también toxinas híbridas, toxinas truncadas y toxinas modificadas. Las toxinas híbridas se producen de manera recombinante mediante una nueva combinación de diferentes dominios de estas proteínas (remítase, por ejemplo, al documento WO 02/15701). Existe constancia de toxinas truncadas, por ejemplo, una toxina Cry1Ab truncada. En el caso de las toxinas modificadas, se reemplazan uno o más aminoácidos de la toxina de origen natural. En tales reemplazos de aminoácidos, preferentemente se insertan secuencias de reconocimiento de proteasas que no están presentes de forma natural en la toxina, tal como, por ejemplo, en el caso de Cry3A055, se inserta una secuencia de reconocimiento de catepsina-G en una toxina Cry3A (remítase al documento WO 03/018810).

Se describen ejemplos de estas toxinas o plantas transgénicas capaces de sintetizar estas toxinas, por ejemplo, en los documentos EP-A-0 374 753, WO93/07278, WO95/34656, EP-A-0 427 529, EP-A-451 878 y WO 03/052073.

Los procesos para preparar tales plantas transgénicas son generalmente conocidos por los expertos en la técnica y se describen, por ejemplo, en las publicaciones mencionadas previamente. Los ácidos desoxirribonucleicos de tipo CryI y su preparación se describen, por ejemplo, en los documentos WO 95/34656, EP-A-0 367 474, EP-A-0 401 979 y WO 90/13651.

La toxina contenida en las plantas transgénicas confiere a las plantas tolerancia a insectos dañinos. Estos insectos pueden pertenecer a cualquier grupo taxonómico de insectos, pero de forma habitual pertenecen especialmente al grupo de los escarabajos (coleópteros), insectos con dos alas (dípteros) y mariposas (lepidópteros).

Se conocen plantas transgénicas que contienen uno o más genes que codifican una resistencia a insecticidas y expresan una o más toxinas, y algunas de ellas están comercializadas. Algunos ejemplos de estas plantas son: YieldGardÒ (variedad del maíz que expresa una toxina Cry1Ab); YieldGard RootwormÒ (variedad del maíz que expresa una toxina Cry3Bb1); YieldGard PlusÒ (variedad del maíz que expresa una toxina Cry1Ab y una toxina Cry3Bb1); StarlinkÒ (variedad del maíz que expresa una toxina Cry9C); Herculex IÒ (variedad del maíz que expresa una toxina Cry1Fa2 y la enzima fosfinotricina-*N*-acetiltransferasa (PAT) para conseguir tolerancia al herbicida glufosinato de amonio); NuCOTN 33BÒ (variedad del algodón que expresa una toxina Cry1Ac); Bollgard IÒ (variedad del algodón que expresa

una toxina Cry1Ac); Bollgard II® (variedad del algodón que expresa una toxina Cry1Ac y una toxina Cry2Ab); VipCotÒ (variedad del algodón que expresa una toxina Vip3A y una toxina Cry1Ab); NewLeafÒ (variedad de la papa que expresa una toxina Cry3A); NatureGardÒ, Agrisure® GT Advantage (rasgo tolerante al glifosato GA21), Agrisure® CB Advantage (rasgo del gusano barrenador del maíz (CB) Bt11) y ProtectaÒ.

Son ejemplos adicionales de tales cultivos transgénicos:

1. **Maíz Bt11** de Syngenta Seeds SAS, Chemin de l'Hobit 27, F-31 790 St. Sauveur, Francia, número de registro C/FR/96/05/10. *Zea mays* modificado genéticamente para que sea resistente al ataque del barrenador del maíz europeo (*Ostrinia nubilalis* y *Sesamia nonagrioides*) mediante la expresión transgénica de una toxina Cry1Ab truncada. El maíz Bt11 también expresa transgénicamente la enzima PAT para lograr tolerancia al herbicida glufosinato de amonio.

2. **Maíz Bt176** de Syngenta Seeds SAS, Chemin de l'Hobit 27, F-31 790 St. Sauveur, Francia, número de registro C/FR/96/05/10. *Zea mays* modificado genéticamente para que sea resistente al ataque del barrenador del maíz europeo (*Ostrinia nubilalis* y *Sesamia nonagrioides*) mediante la expresión transgénica de una toxina Cry1Ab. El maíz Bt176 también expresa transgénicamente la enzima PAT para lograr tolerancia al herbicida glufosinato de amonio.

3. **Maíz MIR604** de Syngenta Seeds SAS, Chemin de l'Hobit 27, F-31 790 St. Sauveur, Francia, número de registro C/FR/96/05/10. Maíz que se ha modificado para que sea resistente a insectos mediante la expresión transgénica de una toxina Cry3A modificada. Esta toxina es Cry3A055

modificada mediante la inserción de una secuencia de reconocimiento de la proteasa catepsina G. La preparación de estas plantas de maíz transgénicas se describe en el documento WO 03/018810.

4. **Maíz MON 863** de Monsanto Europe S.A. 270-272 Avenue de Tervuren, B-1150 Bruselas, Bélgica, número de registro C/DE/02/9. MON *863* expresa una toxina Cry3Bb1 y tiene resistencia a determinados insectos coleópteros.

5. **Algodón IPC 531** de Monsanto Europe S.A. 270-272 Avenue de Tervuren, B-1150 Bruselas, Bélgica, número de registro C/ES/96/02.

6. **Maíz 1507** de Pioneer Overseas Corporation, Avenue Tedesco, 7 B-1160 Bruselas, Bélgica, número de registro C/NL/00/10. Maíz modificado genéticamente para que exprese la proteína Cry1F, con el fin de obtener resistencia a ciertos insectos lepidópteros, y para que exprese la proteína PAT, con el fin de lograr tolerancia al herbicida glufosinato de amonio.

7. **Maíz NK603 × MON 810** de Monsanto Europe S.A. 270-272 Avenue de Tervuren, B-1150 Bruselas, Bélgica, número de registro C/GB/02/M3/03. Consiste en variedades de maíz híbridas cultivadas de forma tradicional mediante el cruce de las variedades modificadas genéticamente NK603 y MON 810. El maíz NK603 × MON 810 expresa transgénicamente la proteína CP4 EPSPS, obtenida de la cepa CP4 de *Agrobacterium sp.*, la cual confiere tolerancia al herbicida Roundup® (contiene glifosato), y también expresa una toxina Cry1Ab obtenida a partir de *Bacillus thuringiensis* subsp. *kurstaki,* la cual

proporciona tolerancia a ciertos lepidópteros, incluido el gusano barrenador del maíz europeo.

El término “emplazamiento”, tal como se utiliza en la presente, se refiere a campos en los cuales o sobre los cuales crecen las plantas, o donde se siembran semillas de plantas cultivadas o donde se colocarán semillas en el suelo. Este término incluye el suelo, las semillas y las plántulas, así como también la vegetación establecida.

El término “plantas” se refiere a todas las partes físicas de una planta, incluidas las semillas, plántulas, briznas, raíces, tubérculos, tallos, espigas, follaje y frutos.

Se sobreentenderá que la expresión "material de propagación vegetal" se refiere a partes generativas de la planta, tales como las semillas, las cuales se pueden emplear para la multiplicación de esta última, y a material vegetativo, tal como esquejes o tubérculos, por ejemplo, papas. Cabe mencionar, por ejemplo, semillas (en el sentido estricto), raíces, frutos, tubérculos, bulbos, rizomas y partes de plantas. También se pueden mencionar plantas germinadas y plantas jóvenes que se van a trasplantar después de que germinen o después de que emerjan del suelo. Estas plantas jóvenes pueden protegerse antes de trasplantarlas mediante un tratamiento total o parcial por inmersión. Preferentemente, se sobreentenderá que el "material de propagación vegetal" se refiere a las semillas.

Los compuestos de fórmula I se pueden emplear en una forma no modificada o, preferentemente, junto con adyuvantes empleados tradicionalmente en el campo de la formulación. Con

este fin, se pueden formular convenientemente de una forma conocida para obtener concentrados emulsionables, pastas que se pueden aplicar como recubrimiento, soluciones o suspensiones diluibles o que se pueden pulverizar directamente, emulsiones diluidas, polvos humectables, polvos solubles, polvos finos, materiales granulados y también encapsulaciones, p. ej., en sustancias poliméricas. Al igual que para el tipo de composiciones, los métodos de aplicación, tales como pulverización, atomización, espolvoreo, dispersión, recubrimiento o vertido, se seleccionan de acuerdo con los objetivos deseados y las circunstancias predominantes. Las composiciones también pueden contener otros adyuvantes tales como estabilizantes, antiespumantes, reguladores de la viscosidad, aglutinantes o adherentes, así como fertilizantes, dadores de micronutrientes u otras formulaciones para obtener efectos especiales.

Los adyuvantes y portadores adecuados, p. ej., para uso agrícola, pueden ser sólidos o líquidos y son sustancias útiles en la tecnología de la formulación, p. ej., sustancias minerales naturales o regeneradas, disolventes, dispersantes, agentes humectantes, adherentes, espesantes, aglutinantes o fertilizantes. Estos portadores se describen, por ejemplo, en el documento WO 97/33890.

Los concentrados en suspensión son formulaciones acuosas en las que se suspenden partículas sólidas finamente divididas del compuesto activo. Estas formulaciones incluyen agentes antisedimentación y agentes dispersantes y pueden incluir, además, un agente humectante para mejorar la actividad, así como también un antiespumante y un inhibidor

del crecimiento cristalino. Cuando se utilizan, estos concentrados se diluyen en agua y se aplican normalmente como un aerosol a la zona que se desee tratar. La cantidad de principio activo puede variar entre un 0.5% y un 95% del concentrado.

Los polvos humectables se presentan en forma de partículas finamente divididas que se dispersan fácilmente en agua u otros portadores líquidos. Las partículas contienen el principio activo retenido en una matriz sólida. Las matrices sólidas típicas incluyen tierra de fuller, arcillas caoliníticas, sílices y otros sólidos orgánicos o inorgánicos fácilmente humectables. Los polvos humectables normalmente contienen entre un 5% y un 95% del principio activo más una pequeña cantidad del agente humectante, dispersante o emulsionante.

Los concentrados emulsionables son composiciones líquidas homogéneas dispersables en agua u otro líquido, y pueden constar únicamente del compuesto activo con un agente emulsionante líquido o sólido, o también pueden contener un portador líquido, tal como xileno, naftas aromáticas pesadas, isoforona y otros disolventes orgánicos no volátiles. Cuando se utilizan, estos concentrados se dispersan en agua u otro líquido y se aplican normalmente como un aerosol a la zona que se desee tratar. La cantidad de principio activo puede variar entre un 0.5% y un 95% del concentrado.

Las formulaciones granulares incluyen tanto extrudados como partículas relativamente gruesas y se aplican comúnmente sin dilución a la zona en la que se requiere el tratamiento. Los portadores típicos para formulaciones granulares incluyen

arena, tierra de fuller, arcilla atapulgítica, arcillas bentoníticas, arcilla montmorillonítica, vermiculita, perlita, carbonato de calcio, ladrillo, piedra pómez, pirofilita, caolín, dolomita, escayola, harina de madera, mazorcas de maíz molidas, cáscara de maní molida, azúcares, cloruro de sodio, sulfato de sodio, silicato de sodio, borato de sodio, magnesia, mica, óxido de hierro, óxido de zinc, óxido de titanio, óxido de antimonio, criolita, yeso, tierra de diatomeas, sulfato de calcio y otros materiales orgánicos o inorgánicos que absorben el compuesto activo o que pueden recubrirse con este. Las formulaciones granulares normalmente contienen entre un 5% y un 25% de principios activos que pueden incluir agentes tensioactivos tales como naftas aromáticas pesadas, querosén y otras fracciones de petróleo o aceites vegetales; y/o adherentes tales como dextrinas, pegamento o resinas sintéticas.

Los polvos finos son mezclas no aglomeradas del principio activo con sólidos finamente divididos tales como talco, arcillas, harinas y otros sólidos orgánicos e inorgánicos que actúan como agentes dispersantes y portadores.

Las microcápsulas son normalmente microgotas o gránulos del principio activo envueltos en una carcasa porosa inerte que permite la salida del material envuelto hacia su entorno en tasas controladas. Las microgotas encapsuladas tienen normalmente un diámetro de entre 1 y 50 micrómetros. El líquido envuelto normalmente constituye entre un 50 y un 95% del peso de la cápsula y puede incluir disolvente además del compuesto activo. Los gránulos encapsulados son generalmente

gránulos porosos con membranas porosas que sellan las aberturas de los poros de los gránulos, de este modo se retienen las especies activas en forma líquida dentro de los poros de los gránulos. Los gránulos tienen normalmente un diámetro de entre 1 milímetro y 1 centímetro y, preferentemente, de entre 1 y 2 milímetros. Los gránulos se forman por extrusión, aglomeración o perlado, o son de origen natural. Son ejemplos de tales materiales la vermiculita, arcilla sinterizada, caolín, arcilla atapulgítica, serrín y carbón granular. Los materiales de la membrana o la carcasa incluyen cauchos naturales y sintéticos, materiales celulósicos, copolímeros de estireno-butadieno, poliacrilonitrilos, poliacrilatos, poliésteres, poliamidas, poliureas, poliuretanos y xantatos de almidón.

Otras formulaciones útiles para aplicaciones agroquímicas incluyen simples soluciones del principio activo en un disolvente en el que sea completamente soluble para la concentración deseada, tal como acetona, naftalenos alquilados, xileno y otros disolventes orgánicos. Se pueden utilizar también pulverizadores presurizados, en los que el principio activo se dispersa de forma finamente dividida como resultado de la vaporización de un portador del disolvente dispersante de bajo punto de ebullición.

Los expertos en la técnica estarán familiarizados con los adyuvantes y portadores agrícolas adecuados que son útiles para formular las composiciones de la invención en los tipos de formulaciones descritos anteriormente.

Los portadores líquidos que se pueden utilizar incluyen, por ejemplo, agua, tolueno, xileno, nafta de petróleo, aceite

de cultivos, acetona, cetona etil metílica, ciclohexanona, anhídrido de ácido, acetonitrilo, acetofenona, acetato de amilo, 2-butanona, clorobenceno, ciclohexano, ciclohexanol, acetatos alquílicos, diacetonoalcohol, 1,2-dicloropropano, dietanolamina, *p*-dietilbenceno, dietilenglicol, abietato de dietilenglicol, éter butílico de dietilenglicol, éter etílico de dietilenglicol, éter metílico de dietilenglicol, *N,N*-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, 1,4-dioxano, dipropilenglicol, éter metílico de dipropilenglicol, dibenzoato de dipropilenglicol, diproxitol, alquilpirrolidona, acetato de etilo, 2-etilhexanol, carbonato de etileno, 1,1,1-tricloroetano, 2-heptanona, alfa-pineno, d-limoneno, etilenglicol, éter butílico de etilenglicol, éter metílico de etilenglicol, gamma-butirolactona, glicerol, diacetato de glicerol, monoacetato de glicerol, triacetato de glicerol, hexadecano, hexilenglicol, acetato de isoamilo, acetato de isobornilo, isooctano, isoforona, isopropilbenceno, miristato de isopropilo, ácido láctico, laurilamina, óxido de mesitilo, metoxipropanol, cetona isoamil metílica, cetona isobutil metílica, laurato de metilo, octanoato de metilo, oleato de metilo, cloruro de metileno, *m*-xileno, *n*-hexano, *n*-octilamina, ácido octadecanoico, acetato de octilamina, ácido oleico, oleilamina, *o*-xileno, fenol, polietilenglicol (PEG400), ácido propiónico, propilenglicol, éter monometílico de propilenglicol, *p*-xileno, tolueno, fosfato de trietilo, trietilenglicol, ácido xilenosulfónico, parafina, aceite mineral, tricloroetileno, percloroetileno, acetato de etilo, acetato de amilo, acetato de butilo, metanol, etanol,

isopropanol y alcoholes de peso molecular superior tales como el alcohol amílico, alcohol tetrahidrofurfurílico, hexanol, octanol, etc., etilenglicol, propilenglicol, glicerina y *N*-metil-2-pirrolidinona. Generalmente el portador elegido para la dilución de los concentrados es agua.

Los portadores sólidos adecuados incluyen, por ejemplo, talco, dióxido de titanio, arcilla pirofilítica, sílice, arcilla atapulgítica, kieselguhr, tiza, tierra de diatomeas, cal, carbonato de calcio, arcilla bentonítica, tierra de fuller, cáscaras de semillas de algodón, harina de trigo, harina de soja, piedra pómez, harina de madera, harina de cáscara de nuez y lignina.

Se emplea convenientemente una amplia gama de agentes tensioactivos tanto en dichas composiciones líquidas como sólidas, especialmente en las diseñadas para ser diluidas con un portador antes de su aplicación. Estos agentes, cuando se utilizan, normalmente comprenden entre un 0.1% y un 15% en peso de la formulación. Estos pueden ser de naturaleza aniónica, catiónica, no iónica o polimérica y se pueden emplear como agentes emulsionantes, agentes humectantes, agentes de suspensión o con otros fines. Los agentes tensioactivos habituales incluyen sales de alquilsulfatos tales como laurilsulfato de dietanolamonio; sales de alquilarilsulfonato tales como dodecilbencenosulfonato de calcio; productos de adición de alquilfenol y óxido de alquileno, tales como nonilfenol C_{18} etoxilado; productos de adición de alcohol y óxido de alquileno, tales como alcohol tridecílico C_{16} etoxilado; jabones, tales como estearato de sodio; sales de alquilnaftalenosulfonato, tales como

dibutilnaftalenosulfonato de sodio; ésteres dialquílicos de sales de sulfosuccinato, tales como sulfosuccinato sódico de di(2-etilhexilo); ésteres de sorbitol, tales como oleato de sorbitol; aminas cuaternarias, tales como cloruro de lauriltrimetilamonio; ésteres polietilenglicólicos de ácidos grasos, tales como estearato de polietilenglicol; copolímeros en bloque de óxido de etileno y óxido de propileno; y sales de ésteres de fosfato mono- y dialquílicos.

Otros adyuvantes utilizados comúnmente en composiciones agrícolas incluyen inhibidores de la cristalización, modificadores de la viscosidad, agentes de suspensión, modificadores de las microgotas de los aerosoles, pigmentos, antioxidantes, agentes espumantes, agentes antiespumantes, agentes bloqueadores de la luz, agentes compatibilizantes, agentes antiespuma, agentes secuestrantes, tampones y agentes neutralizantes, inhibidores de la corrosión, tintes, odorizantes, agentes de dispersión, potenciadores de la penetración, micronutrientes, emolientes, lubricantes y agentes adhesivos.

Asimismo, pueden combinarse otros principios o composiciones adicionales activos como biocidas con las composiciones de la invención, utilizarse en los métodos de la invención y aplicarse simultánea o secuencialmente con las composiciones de la invención. Cuando se aplican simultáneamente, estos principios activos adicionales pueden formularse junto con las composiciones de la invención o mezclarse, por ejemplo, en el tanque de pulverización. Estos principios activos adicionales como biocidas pueden ser fungicidas, herbicidas, insecticidas, bactericidas,

acaricidas, nematicidas y/o reguladores del crecimiento vegetal.

Los agentes pesticidas se mencionan en el presente documento utilizando su nombre común y se describen, por ejemplo, en "The Pesticide Manual", 15.ª Ed., Consejo Británico para la Protección de Cultivos, 2009.

Además, las composiciones de la invención también se pueden aplicar con uno o más inductores de resistencia adquirida sistémicamente (inductores "SAR"). Los inductores SAR son conocidos y se describen en, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N.º US 6 919 298 e incluyen, por ejemplo, salicilatos y el inductor SAR comercializado acibenzolar-S-metilo.

Los compuestos de fórmula (I) se utilizan normalmente en forma de composiciones agroquímicas y se pueden aplicar a la zona de cultivo o a la planta que se va a tratar, simultánea o sucesivamente, con otros compuestos. Estos otros compuestos pueden ser, p. ej., fertilizantes o dadores de micronutrientes u otros preparados que influencien el crecimiento vegetal. También pueden ser herbicidas selectivos o herbicidas no selectivos, así como también insecticidas, fungicidas, bactericidas, nematicidas, molusquicidas o mezclas de varios de estos preparados, si se desea junto con otros portadores, tensioactivos o adyuvantes que faciliten la aplicación empleados habitualmente en el campo de la formulación.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden emplear en forma de composiciones (fungicidas) para controlar o proteger contra microorganismos fitopatógenos, que comprenden como

principio activo al menos un compuesto de fórmula (I) o al menos un compuesto individual preferido tal como se define en la presente, en forma libre o en forma salina útil desde un punto de vista agroquímico, y al menos uno de los adyuvantes mencionados anteriormente.

Por lo tanto, la invención proporciona una composición, preferentemente una composición fungicida, que comprende al menos un compuesto de fórmula (I), un portador aceptable en agricultura y opcionalmente un adyuvante. Un portador agrícola aceptable es, por ejemplo, un portador que sea adecuado para el uso agrícola. Los portadores agrícolas son muy conocidos en la técnica. Preferentemente, dicha composición puede comprender al menos uno o más compuestos activos como pesticidas, por ejemplo, un principio activo fungicida adicional además del compuesto de fórmula (I).

El compuesto de fórmula (I) puede ser el único principio activo de una composición o puede estar mezclado con uno o más principios activos adicionales tales como un pesticida, fungicida, compuesto sinérgico, herbicida o regulador del crecimiento vegetal, cuando proceda. En algunos casos, un principio activo adicional puede producir actividades sinérgicas inesperadas.

Los ejemplos de principios activos adicionales adecuados incluyen los siguientes: fungicidas aminoacídicos acíclicos, fungicidas alifáticos nitrogenados, fungicidas de tipo amida, fungicidas de tipo anilida, fungicidas antibióticos, fungicidas aromáticos, fungicidas que contienen arsénico, fungicidas de tipo cetona aril fenílica, fungicidas de tipo benzamida, fungicidas de tipo benzanilida, fungicidas de tipo

bencimidazol, fungicidas de tipo benzotiazol, fungicidas botánicos, fungicidas difenílicos con puente, fungicidas de tipo carbamato, fungicidas de tipo carbanilato, fungicidas de tipo conazol, fungicidas que contienen cobre, fungicidas de tipo dicarboximida, fungicidas de tipo dinitrofenol, fungicidas de tipo ditiocarbamato, fungicidas de tipo ditiolano, fungicidas de tipo furamida, fungicidas de tipo furanilida, fungicidas de tipo hidrazida, fungicidas de tipo imidazol, fungicidas que contienen mercurio, fungicidas de tipo morfolina, fungicidas organofosforados, fungicidas de organoestaño, fungicidas de tipo oxatiino, fungicidas de tipo oxazol, fungicidas de tipo fenilsulfamida, fungicidas de tipo polisulfuro, fungicidas de tipo pirazol, fungicidas de tipo piridina, fungicidas de tipo pirimidina, fungicidas de tipo pirrol, fungicidas de tipo amonio cuaternario, fungicidas de tipo quinolina, fungicidas de tipo quinona, fungicidas de tipo quinoxalina, fungicidas de tipo estrobilurina, fungicidas de tipo sulfonanilida, fungicidas de tipo tiadiazol, fungicidas de tipo tiazol, fungicidas de tipo tiazolidina, fungicidas de tipo tiocarbamato, fungicidas de tipo tiofeno, fungicidas de tipo triazina, fungicidas de tipo triazol, fungicidas de tipo triazolopirimidina, fungicidas de tipo urea, fungicidas de tipo valinamida y fungicidas que contienen zinc.

Los ejemplos de principios activos adicionales adecuados también incluyen los siguientes: (9-diclorometileno-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanonaftalen-5-il)amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico, metoxi-[1-metil-2-(2,4,6-triclorofenil)etil]amida del ácido 3-

difluorometil-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico, (2-diclorometileno-3-etil-1-metilindan-4-il)amida del ácido 1-metil-3-difluorometil-1*H*-pirazol-4-carboxílico (1072957-71-1), (4'-metilsulfanilbifenil-2-il)amida del ácido 1-metil-3-difluorometil-1*H*-pirazol-4-carboxílico, [2-(2,4-diclorofenil)-2-metoxi-1-metiletil]amida del ácido 1-metil-3-difluorometil-4*H*-pirazol-4-carboxílico, (5-cloro-2,4-dimetil-piridin-3-il)(2,3,4-trimetoxi-6-metilfenil)metanona, (5-bromo-4-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-(2,3,4-trimetoxi-6-metilfenil)-metanona, 2-{2-[(*E*)-3-(2,6-diclorofenil)-1-metilprop-2-en-(*E*)-ilidenoaminooximetil]fenil}-2-[(*Z*)-metoxiimino]-*N*-metilacetamida, 3-[5-(4-clorofenil)-2,3-dimetilisoxazolidin-3-il]piridina, (*E*)-*N*-metil-2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-metoxiiminoacetamida, 4-bromo-2-ciano-*N,N*-dimetil-6-trifluorometilbencimidazol-1-sulfonamida, a-[*N*-(3-cloro-2,6-xilil)-2-metoxiacetamido]-y-butirolactona, 4-cloro-2-ciano-*N*, -dimetil-5-*p*-tolilimidazol-1-sulfonamida, *N*-alil-4,5,-dimetil-2-trimetilsililtiofeno-3-carboxamida, *N*-(l-ciano-1,2-dimetilpropil)-2-(2,4-diclorofenoxi)propionamida, *N*-(2-metoxi-5-piridil)-ciclopropanocarboxamida, (.+-.)-cis-1-(4-clorofenil)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)cicloheptanol, 2-(1-*tert*-butil)-1-(2-clorofenil)-3-(1,2,4-triazol-1-il)propan-2-ol, 2',6'-dibromo-2-metil-4-trifluorometoxi-4'-trifluorometil-1,3-tiazol-5-carboxanilida, 1-imidazolil-1-(4'-clorofenoxi)-3,3-dimetilbutan-2-ona, (*E*)-2-[2-[6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil]3-metoxiacrilato de metilo, (*E*)-2-[2-[6-(2-tioamidofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo, (*E*)-2-[2-[6-(2-fluorofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil]-

3-metoxiacrilato de metilo, (*E*)-2-[2-[6-(2,6-difluorofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo, (*E*)-2-[2-[3-(pirimidin-2-iloxi)fenoxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo, (*E*)-2-[2-[3-(5-metilpirimidin-2-iloxi)fenoxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo, (*E*)-2-[2-[3-(fenilsulfoniloxi)fenoxi]fenil-3-metoxiacrilato de metilo, (*E*)-2-[2-[3-(4-nitrofenoxi)fenoxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo, (*E*)-2-[2-fenoxifenil]-3-metoxiacrilato de metilo, (*E*)-2-[2-(3,5-dimetilbenzoil)pirrol-1-il]-3-metoxiacrilato de metilo, (*E*)-2-[2-(3-metoxifenoxi)fenil]-3-metoxiacrilato de metilo, (*E*)-2[2-(2-fenileten-1-il)fenil]-3-metoxiacrilato de metilo, (*E*)-2-[2-(3,5-diclorofenoxi)piridin-3-il]-3-metoxiacrilato de metilo, (*E*)-2-(2-(3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenoxi)fenil)-3-metoxiacrilato de metilo, (*E*)-2-(2-[3-(alfa-hidroxibencil)fenoxi]fenil)-3-metoxiacrilato de metilo, (*E*)-2-(2-(4-fenoxipiridin-2-iloxi)fenil)-3-metoxiacrilato de metilo, (*E*)-2-[2-(3-*n*-propiloxifenoxi)fenil]-3-metoxiacrilato de metilo, (*E*)-2-[2-(3-isopropiloxifenoxi)fenil]-3-metoxiacrilato de metilo, (*E*)-2-[2-[3-(2-fluorofenoxi)fenoxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo, (*E*)-2-[2-(3-etoxifenoxi)fenil]-3-metoxiacrilato de metilo, (*E*)-2-[2-(4-*tert*-butilpiridin-2-iloxi)fenil]-3-metoxiacrilato de metilo, (*E*)-2-[2-[3-(3-cianofenoxi)fenoxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo, (*E*)-2-[2-[(3-metilpiridin-2-iloximetil)fenil]-3-metoxiacrilato de metilo, (*E*)-2-[2-[6-(2-metilfenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo, (*E*)-2-[2-(5-bromopiridin-2-iloximetil)fenil]-3-metoxiacrilato de metilo, (*E*)-2-[2-(3-(3-yodopiridin-2-iloxi)fenoxi)fenil]-3-metoxiacrilato de metilo,

(*E*)-2-[2-[6-(2-cloropiridin-3-iloxi)pirimidin-4-iloxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo, (*E*),(*E*)-2-[2-(5,6-dimetilpirazin-2-ilmetiloximinometil)fenil]-3-metoxiacrilato de metilo, (*E*)-2-{2-[6-(6-metilpiridin-2-iloxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo, (*E*),(*E*)-2-{2-(3-metoxifenil)metiloximinometil]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo, (*E*)-2-{2-(6-(2-azidofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo, (*E*),(*E*)-2-{2-[6-fenilpirimidin-4-il)metiloximinometil]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo, (*E*),(*E*)-2-{2-[(4-clorofenil)metiloximinometil]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo, (*E*)-2-{2-[6-(2-*n*-propilfenoxi)-1,3,5-triazin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo, (*E*),(*E*)-2-{2-[(3-nitrofenil)metiloximinometil]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo, 3-cloro-7-(2-aza-2,7,7-trimetil-oct-3-en-5-ino), 2,6-dicloro-*N*-(4-trifluorometilbencil)benzamida, alcohol 3-yodo-2-propinílico, 4-clorofenil-3-yodopropargilformal, etilcarbamato de 3-bromo-2,3-diyodo-2-propenilo, alcohol 2,3,3-triyodoalílico, alcohol 3-bromo-2,3-diyodo-2-propenílico, *n*-butilcarbamato de 3-yodo-2-propinilo, *n*-hexilcarbamato de 3-yodo-2-propinilo, ciclohexilcarbamato de 3-yodo-2-propinilo, fenilcarbamato de 3-yodo-2-propinilo; derivados de fenol, tales como tribromofenol, tetraclorofenol, 3-metil-4-clorofenol, 3,5-dimetil-4-clorofenol, fenoxietanol, diclorofeno, *o*-fenilfenol, *m*-fenilfenol, *p*-fenilfenol, 2-bencil-4-clorofenol, 5-hidroxi-2(5*H*)-furanona; 4,5-dicloroditiazolinona, 4,5-benzoditiazolinona, 4,5-trimetilenoditiazolinona, 4,5-dicloro-(3*H*)-1,2-ditiol-3-ona, 3,5-dimetiltetrahidro-1,3,5-tiadiazina-2-tiona, cloruro de *N*-

(2-*p*-clorobenzoiletil)hexaminio, acibenzolar, acipetacs, alanicarb, albendazol, aldimorf, alicina, alcohol alílico, ametoctradina, amisulbrom, amobam, ampropilfos, anilazina, asomateo, aureofungina, azaconazol, azafendina, azitiram, azoxistrobina, polisulfuro de bario, benalaxilo, benalaxil-M, benodanilo, benomilo, benquinox, bentalurón, bentiavalicarb, bentiazol, cloruro de benzalconio, benzamacrilo, benzamorf, ácido benzohidroxámico, benzovindiflupir, berberina, betoxazina, biloxazol, binapacrilo, bifenilo, bitertanol, bitionol, bixafeno, blasticidina-S, boscalid, bromotalonilo, bromuconazol, bupirimato, butiobato, polisulfuro cálcico de la butilamina, captafol, captano, carbamorf, carbendazim, clorhidrato de carbendazim, carboxina, carpropamida, carvona, CGA41396, CGA41397, quinometionato, quitosano, clobentiazona, cloraniformetano, cloranilo, clorfenazol, cloroneb, cloropicrina, clorotalonilo, clorozolinato, clozolinato, climbazol, clotrimazol, clozilacón, compuestos que contienen cobre tales como acetato de cobre, carbonato de cobre, hidróxido de cobre, naftenato de cobre, oleato de cobre, oxicloruro de cobre, oxiquinolato de cobre, silicato de cobre, sulfato de cobre, talato de cobre, cromato de cobre y zinc y caldo bordelés, cresol, cufraneb, cuprobam, óxido cuproso, ciazofamid, ciclafuramid, cicloheximida, ciflufenamid, cimoxanil, cipendazol, ciproconazol, ciprodinilo, dazomet, debacarb, decafentina, ácido deshidroacético, 1,1’-dióxido de disulfuro de di-2-piridilo, diclofluanid, diclomezina, diclona, diclorano, diclorofeno, diclozolina, diclobutrazol, diclocimet, dietofencarb, difenoconazol, difenzoquat, diflumetorim, tiofosfato de *O,O*-

di-isopropil-S-bencilo, dimefluazol, dimetaclona, dimetconazol, dimetomorf, dimetirimol, diniconazol, diniconazol-M, dinobutón, dinocap, dinoctón, dinopentón, dinosulfón, dinoterbón, difenilamina, dipiritiona, disulfiram, ditalimfos, ditianón, ditioéter, cloruro de dodecildimetilamonio, dodemorf, dodicina, dodina, doguadina, drazoxolón, edifenfós, enestroburina, epoxiconazol, etaconazol, etem, etaboxam, etirimol, etoxiquina, etilicina, (*Z*)-*N*-bencil-*N*-([metil(metiltioetilidenoaminooxicarbonil)amino]tio)-ß-alaninato de etilo, etridiazol, famoxadona, fenamidona, fenaminosulf, fenapanilo, fenarimol, fenbuconazol, fenfuram, fenhexamid, fenitropano, fenoxanilo, fenpiclonilo, fenpicoxamid, fenpropidina, fenpropimorf, fenpirazamina, acetato de fentina, hidróxido de fentina, ferbam, ferimzona, fluazinam, fludioxonilo, flumetover, flumorf, flupicolida, fluopiram, fluoroimida, fluotrimazol, fluoxastrobina, fluquinconazol, flusilazol, flusulfamida, flutanilo, flutolanilo, flutriafol, fluxapiroxad, folpet, formaldehído, fosetilo, fuberidazol, furalaxilo, furametpir, furcarbanilo, furconazol, furfural, furmeciclox, furofanato, gliodina, griseofulvina, guazatina, halacrinato, hexaclorobenceno, hexaclorobutadieno, hexaclorofeno, hexaconazol, hexiltiofós, hidrargafeno, hidroxiisoxazol, himexazol, imazalilo, sulfato de imazalilo, imibenconazol, iminoctadina, triacetato de iminoctadina, inezina, yodocarb, ipconazol, ipfentrifluconazol, iprobenfós, iprodiona, iprovalicarb, butilcarbamato de isopropanilo, isoprotiolano, isopirazam, isotianilo, isovalediona, izopamfós, kasugamicina, kresoxim-

metilo, LY186054, LY211795, LY248908, mancozeb, mandipropamid, maneb, mebenilo, mecarbinzid, mefenoxam, mefentrifluconazol, mepanipirim, mepronilo, cloruro mercúrico, cloruro mercuroso, meptildinocap, metalaxilo, metalaxilo-M, metam, metazoxolón, metconazol, metasulfocarb, metfuroxam, bromuro de metilo, yoduro de metilo, isotiocianato de metilo, metiram, metiram-zinc, metominostrobina, metrafenona, metsulfovax, milneb, moroxidina, miclobutanilo, miclozolina, nabam, natamicina, neoasozina, dimetilditiocarbamato de níquel, nitroestireno, nitrotal-isopropilo, nuarimol, octilinona, ofurace, compuestos organomercúricos, orisastrobina, ostol, oxadixil, oxasulfurón, oxina-cobre, ácido oxolínico, oxpoconazol, oxicarboxina, parinol, pefurazoato, penconazol, pencicurón, penflufeno, pentaclorofenol, pentiopirad, fenamacril, óxido de fenazina, fosdifeno, fosetilo-Al, ácidos de fósforo, ftalida, picoxistrobina, piperalina, policarbamato, polioxina D, polioxrim, poliram, probenazol, procloraz, procimidona, propamidina, propamocarb, propiconazol, propineb, ácido propiónico, proquinazid, protiocarb, protioconazol, pidiflumetofeno, piracarbolid, piraclostrobina, pirametrostrobina, piraoxistrobina, pirazofós, piribencarb, piridinitrilo, pirifenox, pirimetanilo, piriofenona, piroquilón, piroxiclor, piroxifur, pirrolnitrina, compuestos de amonio cuaternario, quinacetol, quinazamid, quinconazol, quinometionato, quinoxifeno, quintozeno, rabenzazol, santonina, sedaxano, siltiofam, simeconazol, sipconazol, pentaclorofenato de sodio, solatenol, espiroxamina, estreptomicina, azufre, sultropeno, tebuconazol, tebfloquina,

tecloftalam, tecnazeno, tecoram, tetraconazol, tiabendazol, tiadiflúor, ticiofeno, tifluzamida, 2-(tiocianometiltio)benzotiazol, tiofanato-metilo, tioquinox, tiram, tiadinilo, timibenconazol, tioximid, tolclofós-metilo, tolilfluanid, triadimefón, triadimenol, triamifós, triarimol, triazbutilo, triazóxido, triciclazol, tridemorf, trifloxistrobina, triflumazol, triforina, triflumizol, triticonazol, uniconazol, urbacida, validamicina, valifenalato, vapam, vinclozolina, zarilamid, zineb, ziram, y zoxamida.

Los compuestos de la invención también se pueden utilizar combinados con agentes antihelmínticos. Tales agentes antihelmínticos incluyen compuestos seleccionados entre la clase de compuestos lactónicos macrocíclicos tales como derivados de ivermectina, avermectina, abamectina, emamectina, eprinomectina, doramectina, selamectina, moxidectina, nemadectina y milbemicina como los descritos en los documentos EP-357460, EP-444964 y EP-594291. Otros agentes antihelmínticos incluyen derivados de avermectina/milbemicina semisintéticos y biosintéticos tales como los descritos en los documentos US-5015630, WO-9415944 y WO-9522552. Otros agentes antihelmínticos incluyen bencimidazoles tales como albendazol, cambendazol, fenbendazol, flubendazol, mebendazol, oxfendazol, oxibendazol, parbendazol y otros miembros de la clase. Otros agentes antihelmínticos incluyen imidazotiazoles y tetrahidropirimidinas tales como tetramisol, levamisol, pamoato de pirantel, oxantel o morantel. Otros agentes antihelmínticos incluyen fluquicidas, tales como

triclabendazol y clorsulón, y cestocidas tales como praziquantel y epsiprantel.

Los compuestos de la invención se pueden utilizar combinados con derivados y análogos de la clase paraherquamida/marcfortina de agentes antihelmínticos así como también oxazolinas antiparasitarias tales como las descritas en los documentos US-5478855, US-4639771 y DE-19520936.

Los compuestos de la invención se pueden emplear combinados con derivados y análogos de la clase general de agentes antiparasitarios dioxomorfolínicos como los descritos en el documento WO 96/15121 y también con depsipéptidos antihelmínticos cíclicos activos tales como los descritos en los documentos WO 96/11945, WO 93/19053, WO 93/25543, EP 0 626 375, EP 0 382 173, WO 94/19334, EP 0 382 173 y EP 0 503 538.

Los compuestos de la invención se pueden emplear combinados con otros ectoparasiticidas, por ejemplo, fipronilo, piretroides, organofosfatos, reguladores del crecimiento de insectos tales como lufenurón, agonistas de la ecdisona tales como tebufenocida y similares, neonicotinoides tales como imidacloprid y similares.

Los compuestos de la invención se pueden emplear combinados con alcaloides terpénicos, por ejemplo, los descritos en las Publicaciones de Solicitud de Patente Internacional con números WO 95/19363 o WO 04/72086, particularmente los compuestos descritos en dichos documentos.

Otros ejemplos de este tipo de compuestos biológicamente activos que se pueden emplear combinados con los compuestos de la invención incluyen, sin carácter limitante, los siguientes:

Organofosfatos: acefato, azametifós, azinfós-etilo, azinfós-metilo, bromofós, bromofós-etilo, cadusafós, cloretoxifós, clorpirifós, clorfenvinfós, clormefós, demetón, demetón-S-metilo, demetón-S-metilsulfona, dialifós, diacinona, diclorvós, dicrotofós, dimetoato, disulfotón, etión, etoprofós, etrimfós, famfur, fenamifós, fenitrotión, fensulfotión, fentión, flupirazofós, fonofós, formotión, fostiazato, heptenofós, isazofós, isotioato, isoxatión, malatión, metacrifós, metamidofós, metidatión, paratión metílico, mevinfós, monocrotofós, naled, ometoato, oxidemetón metílico, paraoxona, paratión, paratión metílico, fentoato, fosalona, fosfolán, fosfocarb, fosmet, fosfamidón, forato, foxima, pirimifós, pirimifós metílico, profenofós, propafós, proetamfós, protiofós, piraclofós, piridapentión, quinalfós, sulprofós, temefós, terbufós, tebupirimfós, tetraclorvinfós, timetón, triazofós, triclorfón, vamidotión.

Carbamatos: alanicarb, aldicarb, metilcarbamato de 2-*sec*-butilfenilo, benfuracarb, carbarilo, carbofurano, carbosulfán, cloetocarb, etiofencarb, fenoxicarb, fentiocarb, furatiocarb, HCN-801, isoprocarb, indoxacarb, metiocarb, metomilo, (metil)carbamato de 5-metil-*m*-cumenilbutirilo, oxamilo, pirimicarb, propoxur, tiodicarb, tiofanox, triazamato, UC-51717.

Piretroides: acrinatina, aletrina, alfametrina, (*E*)-(1*R*)-*cis*-2,2-dimetil-3-(2-oxotiolan-3-

ilidenometil)ciclopropanocarboxilato de 5-bencil-3-furilmetilo, bifentrina, beta-ciflutrina, ciflutrina, a-cipermetrina, beta-cipermetrina, bioaletrina, bioaletrina (isómero *S* ciclopentílico), biorresmetrina, bifentrina, NCI-85193, cicloprotrina, cihalotrina, cititrina, cifenotrina, deltametrina, empentrina, esfenvalerato, etofenprox, fenflutrina, fenpropatrina, fenvalerato, flucitrinato, flumetrina, fluvalinato (isómero D), imiprotrina, cihalotrina, lambda-cihalotrina, permetrina, fenotrina, praletrina, piretrinas (productos naturales), resmetrina, tetrametrina, transflutrina, theta-cipermetrina, silafluofeno, t-fluvalinato, teflutrina, tralometrina, Zeta-cipermetrina.

Reguladores del crecimiento de artrópodos: a) inhibidores de la síntesis de la quitina: benzoilureas: clorfluazurón, diflubenzurón, fluazurón, flucicloxurón, flufenoxurón, hexaflumurón, lufenurón, novalurón, teflubenzurón, triflumurón, buprofecina, diofenolano, hexitiazox, etoxazol, clorfentacina; b) antagonistas de la ecdisona: halofenocida, metoxifenocida, tebufenocida; c) juvenoides: piriproxifeno, metopreno (incluido el S-metopreno), fenoxicarb; d) inhibidores de la biosíntesis de lípidos: espirodiclofeno.

Otros antiparasitarios: acequinocilo, amitraz, AKD-1022, ANS-118, azadiractina, *Bacillus thuringiensis*, bensultap, bifenazato, binapacrilo, bromopropilato, BTG-504, BTG-505, camfeclor, cartap, clorobencilato, clordimeform, clorfenapir, cromafenocida, clotianidina, ciromacina, diaclodeno, diafentiurón, DBI-3204, dinactina,

dihidroximetildihidroxipirrolidina, dinobutón, dinocap, endosulfán, etiprol, etofenprox, fenazaquín, flumite, MTI-800, fenpiroximato, fluacripirim, flubencimina, flubrocitrinato, flufencina, flufenprox, fluproxifeno, halofenprox, hidrametilnona, IKI-220, kanemite, NC-196, protector de nim, nidinorterfurano, nitenpiram, SD-35651, WL-108477, piridarilo, propargita, protrifenbute, pimetrocina, piridabeno, pirimidifeno, NC-1111, R-195, RH-0345, RH-2485, RYI-210, S-1283, S-1833, SI-8601, silafluofeno, silomadina, espinosad, tebufenpirad, tetradifón, tetranactina, tiacloprid, tiociclam, tiametoxam, tolfenpirad, triazamato, trietoxiespinosina, trinactina, verbutina, vertalec, YI-5301.

Agentes biológicos: *Bacillus thuringiensis* ssp *aizawai*, *kurstaki*, delta endotoxina de *Bacillus thuringiensis*, baculovirus, bacterias, virus y hongos entomopatógenos.

Bactericidas: clortetraciclina, oxitetraciclina, estreptomicina.

Otros agentes biológicos: enrofloxacina, febantel, penetamato, moloxicam, cefalexina, kanamicina, pimobendano, clenbuterol, omeprazol, tiamulina, benazeprilo, piriprol, cefquinoma, florfenicol, buserelina, cefovecina, tulatromicina, ceftiofur, carprofeno, metaflumizona, praziquarantel, triclabendazol.

Otro aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o de un compuesto individual preferido como se definen en la presente, de una composición que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) o al menos un compuesto individual preferido como se han definido anteriormente, o de una mezcla fungicida o insecticida que

comprende al menos un compuesto de fórmula (I) o al menos un compuesto individual preferido como se han definido anteriormente, mezclados con otros fungicidas o insecticidas, como se han descrito anteriormente, para controlar o prevenir la infestación de plantas, por ejemplo, plantas útiles tales como plantas de cultivo, su material de propagación, p. ej., semillas, cultivos recolectados, p. ej., cultivos alimentarios recolectados, o materiales inertes por parte de insectos o microorganismos fitopatógenos, preferentemente organismos fúngicos.

Un aspecto adicional de la invención se refiere a un método para controlar o prevenir una infestación de plantas, p. ej., de plantas útiles tales como plantas de cultivo, su material de propagación, p. ej., semillas, cultivos recolectados, p. ej., cultivos alimentarios recolectados, o de materiales inertes por parte de insectos o microorganismos fitopatógenos o responsables de la descomposición, u organismos potencialmente dañinos para el ser humano, especialmente organismos fúngicos, que comprende la aplicación de un compuesto de fórmula (I) o un compuesto individual preferido tal como se han definido anteriormente como principio activo a las plantas, a partes de las plantas o a su emplazamiento, a su material de propagación o a cualquier parte de los materiales inertes.

Controlar o prevenir quiere decir reducir la infestación por parte de microorganismos fitopatógenos o responsables de la descomposición, u organismos potencialmente dañinos para el ser humano, especialmente organismos fúngicos, hasta un nivel tal que se demuestra una mejora.

Un método preferido para controlar o prevenir una infestación de plantas de cultivo por parte de microorganismos fitopatógenos, especialmente organismos fúngicos, o insectos que comprende aplicar un compuesto de fórmula (I) o una composición agroquímica que contenga al menos uno de dichos compuestos, es la aplicación foliar. La frecuencia de aplicación y la tasa de aplicación dependerán del riesgo de infestación por parte del patógeno o insecto correspondiente. Sin embargo, los compuestos de fórmula (I) también se pueden infiltrar en la planta a través de las raíces mediante la tierra (acción sistémica) empapando el emplazamiento de la planta con una formulación líquida o aplicando los compuestos en forma sólida a la tierra, p. ej., en forma granular (aplicación en la tierra). En cultivos de arrozales, estos granulados se pueden aplicar al campo de arroz inundado. Los compuestos de fórmula I también se pueden aplicar a las semillas (recubrimiento) impregnando las semillas o los tubérculos con una formulación líquida del fungicida o recubriéndolos con una formulación sólida.

Una formulación, p. ej., una composición que contiene el compuesto de fórmula (I) y, si se desea, un adyuvante sólido o líquido, o monómeros para encapsular el compuesto de fórmula (I), se puede preparar empleando un método conocido, habitualmente mezclando y/o moliendo íntimamente el compuesto con diluyentes, por ejemplo, disolventes, portadores sólidos y, opcionalmente, compuestos tensioactivos (surfactantes).

Las tasas de aplicación convenientes son normalmente de 5 g a 2 kg de principio activo (p.a.) por 10.000 m^2, preferentemente de 10 g a 1 kg de p.a./ 10.000 m^2 y más

preferentemente de 20 g a 600 g de p.a./ 10.000 m^2. Cuando se emplea como un agente para empapar las semillas, las dosis convenientes son de 10 mg a 1 g de sustancia activa por kg de semillas.

Cuando las combinaciones de la presente invención se emplean para el tratamiento de semillas, en general, son suficientes tasas de 0.001 a 50 g de un compuesto de fórmula I por kg de semillas, preferentemente de 0.01 a 10 g por kg de semillas.

Convenientemente, una composición que comprende un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención se aplica ya sea de manera preventiva, que se refiere a antes del desarrollo de la enfermedad, o curativa, que se refiere a después del desarrollo de la enfermedad.

Las composiciones de la invención se pueden emplear en cualquier forma convencional, por ejemplo, en forma de un paquete doble, un polvo para el tratamiento de semillas en seco (SS), una emulsión para el tratamiento de semillas (ES), un concentrado fluido para el tratamiento de semillas (CF), una solución para el tratamiento de semillas (LS), un polvo dispersable en agua para el tratamiento de semillas (DS), una suspensión de cápsulas para el tratamiento de semillas (CF), un gel para el tratamiento de semillas (GF), un concentrado emulsionable (CE), un concentrado en suspensión (CS), una suspoemulsión (SE), una suspensión de cápsulas (SC), un gránulo dispersable en agua (GD), un gránulo emulsionable (GE), una emulsión de agua en aceite (EAc), una emulsión de aceite en agua (EAg), una microemulsión (ME), una dispersión oleosa (DO), un fluido miscible en aceite (FAc), un líquido

miscible en aceite (LAc), un concentrado soluble (SL), una suspensión de volumen ultrabajo (SU), un líquido de volumen ultrabajo (LU), un concentrado técnico (CT), un concentrado dispersable (CD), un polvo humectable (PH) o cualquier formulación técnicamente factible combinada con adyuvantes aceptables en agricultura.

Estas composiciones se pueden producir empleando métodos convencionales, p. ej., mezclando los principios activos con materiales inertes de formulación adecuados (diluyentes, disolventes, rellenos y opcionalmente otros ingredientes de formulación tales como surfactantes, biocidas, anticongelantes, adherentes, espesantes y compuestos que proporcionen efectos adyuvantes). Cuando se desee obtener una eficacia de duración prolongada, también se pueden emplear formulaciones de liberación lenta convencionales. En particular, las formulaciones que se van a aplicar en formas de pulverización, tales como los concentrados dispersables en agua (p. ej., CE, CS, CD, DO, SE, EAg, EAc y similares), gránulos y polvos humectables, pueden contener surfactantes tales como agentes humectantes y dispersantes y otros compuestos que proporcionen efectos adyuvantes, p. ej., el producto de condensación del formaldehído con naftalenosulfonato, un alquilarilsulfonato, un ligninosulfonato, un sulfato de alquilo graso, alquilfenol etoxilado y un alcohol graso etoxilado.

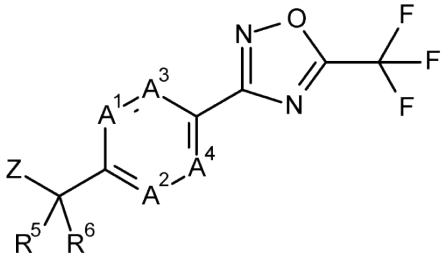
Una formulación para el revestimiento de semillas se aplica con métodos conocidos por sí mismos a las semillas, empleando la combinación de la invención y un diluyente en una forma de formulación para el revestimiento de semillas

adecuada, p. ej., como una suspensión acuosa o en una forma de polvo seco que tenga una adherencia satisfactoria a las semillas. Estas formulaciones para el revestimiento de semillas son de uso común en la técnica. Las formulaciones para el revestimiento de semillas pueden contener los principios activos individuales o la combinación de principios activos en forma encapsulada, p. ej., como microcápsulas o cápsulas de liberación lenta.

En general, las formulaciones incluyen entre un 0.01 y un 90% en peso de agente activo, entre un 0 y un 20% de tensioactivo aceptable en agricultura y entre un 10 y un 99.99% de un adyuvante o adyuvantes y materiales inertes de formulación sólidos o líquidos, estando constituido el agente activo por al menos el compuesto de fórmula (I) junto con, opcionalmente, otros agentes activos, particularmente microbicidas, conservantes o similares. Las formas concentradas de las composiciones contienen generalmente entre aproximadamente un 2 y un 80%, preferentemente entre aproximadamente un 5 y un 70% en peso de agente activo. Las formas de aplicación de la formulación pueden contener, por ejemplo, entre un 0.01 y un 20% en peso, preferentemente entre un 0.01 y un 5% en peso de agente activo. Aunque los productos comerciales se formularán preferentemente como concentrados, el usuario final normalmente empleará formulaciones diluidas.

Aunque se prefiere formular los productos comerciales como concentrados, el usuario final normalmente empleará formulaciones diluidas.

Tabla 1.1: Esta tabla describe los 206 compuestos específicos de fórmula (T-1):



(T-1)

donde A^1 es C-R^1, A^2 es C-R^2, A^3 es C-R^3, A^4 es C-R^4 y R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno y Z es tal como se define a continuación en la Tabla 1.

Cada una de las Tablas 1.2 a 1.12 (que siguen la Tabla 1) proporcionan 206 compuestos individuales de fórmula (T-1) en los cuales A^1, A^2, A^3, A^4, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 son como se definen específicamente en las Tablas 1.2 a 1.12, que hacen referencia a la Tabla 1 donde Z se define específicamente.

Tabla 1

Compuesto n.º	Z	Compuesto n.º	Z
1.001	(3-piridil)triazol-1-ilo	1.104	2-[1-pirazol-3-il]piridino-3-carboxilato de etilo
1.002	(4-clorofenil)tetrazol-2-ilo	1.105	3-(difluorometil)pirazol-1-il-4-carboxilato de etilo
1.003	(4-metoxifenil)triazol-1-ilo	1.106	3-(trifluorometil)pirazol-1-il-4-carboxilato de etilo
1.004	[(5-cloro-3-metoxi-2-piridil)oximetil]triazol-1-ilo	1.107	4-fenilpirazol-1-il-3-carboxilato de etilo
1.005	[1-(2,6-dietilfenil)-5-metilpirazol-4-il]triazol-1-ilo	1.108	5-(difluorometil)pirazol-1-il-4-carboxilato de etilo
1.006	acetato de [1-triazol-4-il]metilo	1.109	5-ciclopropilpirazol-1-il-3-carboxilato de etilo
1.007	1,2,4-triazol-1-ilo	1.110	5-ciclopropilpirazol-2-il-3-carboxilato de etilo
1.008	1,2,4-triazol-1-il-3-carbonitrilo	1.111	5-metilimidazol-3-il-4-carboxilato de etilo
1.009	1,2,4-triazol-2-il-3-amina	1.112	5-propilimidazol-3-il-4-carboxilato de etilo
1.010	1,2,4-triazol-2-il-3-carbonitrilo	1.113	5-propilimidazol-4-il-4-

			carboxilato de etilo
1.011	1,2,4-triazol-4-ilo	1.114	pirazol-1-il-4-carboxilato de etilo
1.012	1,2,4-triazol-4-il-3-amina	1.115	imidazo-1-ilcarbonitrilo
1.013	1-[pirrol-2-il]etanona	1.116	imidazol-1-ilo
1.014	acetato de 1*H*-triazol-4-ilmetilo	1.117	imidazol-1-il-4,5-dicarbonitrilo
1.015	2-(4-piridil)bencimidazol-1-ilo	1.118	imidazol-1-il-4-carbaldehído
1.016	2-(trifluorometil)bencimidazol-1-ilo	1.119	imidazol-3-il-4-carbaldehído
1.017	2,4-dimetilimidazol-1-ilo	1.120	indazol-1-ilo
1.018	2-bromoimidazol-1-ilo	1.121	indazol-1-il-3-carbonitrilo
1.019	2-etilbencimidazol-1-ilo	1.122	indazol-2-ilo
1.020	2-isopropilimidazol-1-ilo	1.123	1,2,4-triazol-1-il-3-carboxilato de metilo
1.021	2-metilimidazol-1-ilo	1.124	1,2,4-triazol-2-il-3-carboxilato de metilo
1.022	2-fenilimidazol-1-ilo	1.125	1,2,4-triazol-4-il-3-carboxilato de metilo
1.023	3-(ciano)-1,2,4-triazol-1-ilo	1.126	1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo
1.024	3-(trifluorometil)-1,2,4-triazol-1-ilo	1.127	1*H*-1,2,4-triazol-5-carboxilato de metilo
1.025	3-(trifluorometil)pirazol-1-ilo	1.128	2-metilpirrole-1-il-3-carboxilato de metilo
1.026	3,4,5-trimetilpirazol-1-ilo	1.129	3-(metoximetil)pirazol-1-il-4-carboxilato de metilo
1.027	3,5-bis(difluorometil)pirazol-1-ilo	1.130	3-ciclopropilpirazol-4-il-4-carboxilato de metilo
1.028	3,5-bis(trifluorometil)pirazol-1-ilo	1.131	3-imidazol-3-il-4-carboxilato de metilo
1.029	3,5-dimetilpirazol-1-ilo	1.132	5-(metoximetil)pirazol-1-il-4-carboxilato de metilo
1.030	3,5-etilpirazol-1-ilo	1.133	5-ciclopropilpirazol-1-il-4-carboxilato de metilo
1.031	3-[4-[[4-(1-etil-3-metilpirazol-4-il)triazol-1-ilo	1.134	imidazol-1-il-4-carboxilato de metilo
1.032	3-[4-[[4-(1-etil-5-metilpirazol-4-il)triazol-1-ilo	1.135	indazol-1-il-4-carboxilato de metilo
1.033	3-bencilsulfanil-1,2,4-triazol-1-ilo	1.136	indazol-2-il-4-carboxilato de metilo
1.034	3-bencilsulfanil-1,2,4-triazol-4-ilo	1.137	indol-1-il-4-carboxilato de metilo
1.035	3-bromo-5-metoxi-1,2,4-triazol-1-ilo	1.138	pirazol-il-e-4-carboxilato de metilo
1.036	3-cloropirazol-1-ilo	1.139	*N*-(2-metoxietil)pirazol-1-il-4-carboxamida
1.037	3-etilsulfanil-1,2,4-triazol-1-ilo	1.140	*N*-(ciclopropilmetil)pirazol-4-il-4-carboxamida
1.038	3-propilsulfanil-1,2,4-triazol-1-ilo	1.141	*N*,*N*-dimetil-1,2,4-triazol-1-il-3-amina
1.039	4-(1-etil-3-metilpirazol-4-il)triazol-1-ilo	1.142	*N*,*N*-dimetilpirazol-1-il-4-carboxamida
1.040	4-(1-etil-5-metilpirazol-4-il)triazol-1-ilo	1.143	*N*-[1-metil-1-(1*H*-triazol-4-il)etil]benzamida

1.041	4-(2-piridil)triazol-1-ilo	1.144	*N*-2-[1-[imidazol-4-il]etil] acetamida
1.042	4-(3-metilimidazol-4-il)triazol-1-ilo	1.145	*N*-ciclopropilpirazol-1-il-4-carboxamida
1.043	4-(3-metilimidazol-4-il)triazol-1-ilo	1.146	*N*-metilpirazol-il-4-carboxamida
1.044	4-(3-piridil)triazol-1-ilo	1.147	*N*-prop-2-inilpirazol-1-il-4-carboxamida
1.045	4-(3-tienil)triazol-1-ilo	1.148	pirazol-1-ilo
1.046	4-(4-fluorofenil)triazol-1-ilo	1.149	pirazol-1-il-3-carbaldehído
1.047	4-(4-metoxifenil)triazol-1-ilo	1.150	pirazol-1-il-4-carbonitrilo
1.048	4-(etoximetil)triazol-1-ilo	1.151	ácido pirazol-1-il-4-carboxílico
1.049	4-(fenoximetil)triazol-1-ilo	1.152	pirrol-1-il-2-carbaldehído
1.050	4-(*p*-tolil)triazol-1-ilo	1.153	pirrol-1-il-3-carbonitrilo
1.051	4-(triazolo[4,5-*b*]piridin-1-ilo	1.154	pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-ilo
1.052	4-(triazolo[4,5-*b*]piridin-3-ilo	1.155	pirrolo[3,2-*b*]piridin-1-il-2-carbonitrilo
1.053	4-(triazolo[4,5-*b*]piridin-4-ilo	1.156	pirrolo[3,2-*b*]piridin-4-il-2-carbonitrilo
1.054	4-(trifluorometil)imidazol-1-ilo	1.157	*N*-(1*H*-triazol-4-ilmetil)carbamato de *tert*-butilo
1.055	4-(trifluorometil)pirazol-1-ilo	1.158	triazol-1-ilo
1.056	4,5-dicloroimidazol-1-ilo	1.159	triazol-2-ilo
1.057	4-[(5-cloro-3-metoxi-2-piridil)oximetil]triazol-1-ilo	1.160	triazolo[4,5-*b*]piridin-2-ilo
1.058	4-bromo-2-metilimidazol-1-ilo	1.161	trimetiltriazol-4-ilsilano
1.059	4-bromoimidazol-1-ilo	1.162	1,2,4-triazol-1-il-3-carbonitrilo
1.060	4-bromopirazol-1-ilo	1.163	*N*,*N*-dietilpirazol-1-il-4-carboxamida
1.061	4-clorobencimidazol-1-ilo	1.164	*N*-metoxi-*N*-metilpirazol-1-il-4-carboxamida
1.062	4-(clorofenil)imidazol-1-ilo	1.165	morfolino[pirazol-4-il]metanona
1.063	4-cloropirazol-1-ilo	1.166	pirazol-1-il-4-carboxilato de *tert*-butilo
1.064	4-ciclopentiltriazol-1-ilo	1.167	pirazol-1-il-4-carboxilato de isopropilo
1.065	4-ciclopropiltriazol-1-ilo	1.168	pirazol-1-il-4-carboxilato de propilo
1.066	4-(fluorofenil)imidazol-1-ilo	1.169	pirazol-1-il-4-carboxilato de 2-(dimetilamino)etilo
1.067	4-yodoimidazol-1-ilo	1.170	*N*-metoxipirazol-1-il-4-carboxamida
1.068	4-yodopirazol-1-ilo	1.171	*N*-etilpirazol-1-il-4-carboxamida
1.069	4-isobutiltriazol-1-ilo	1.172	pirazol-1-il-4-carboxamida
1.070	4-metilimidazol-1-ilo	1.173	triazol-1-il-4-carboxilato de metilo
1.071	4-fenilimidazol-1-ilo	1.174	ácido triazol-1-il-4-carboxílico
1.072	4-feniltriazol-1-ilo	1.175	*N*-metiltriazol-1-il-4-carboxamida
1.073	4-pirazol-1-ilo	1.176	pirazol-1-il-4-carbaldehído
1.074	4-*tert*-butiltriazol-1-ilo	1.177	*N*-etil-1-triazol-1-il-4-carboxamida
1.075	4-trimetilsililtriazol-1-ilo	1.178	*N*-metoxi-*N*-metiltriazol-1-il-4-

			carboxamida
1.076	5-(ciano)-1,2,4-triazol-1-ilo	1.179	triazol-1-il-4-carboxilato de etilo
1.077	5-(trifluorometil)-1,2,4-triazol-1-ilo	1.180	*N*-metoxitriazol-1-il-4-carboxamida
1.078	5,5-dimetil-4*H*-oxazol-2-ilo	1.181	triazol-1-il-4-carboxilato de isopropilo
1.079	5,6-diclorobenzotriazol-1-ilo	1.182	triazol-3-il-4-carboxilato de metilo
1.080	5,6-dihidrociclopenta[*c*]pirrol-1-il-4-ona	1.183	*N*,*N*-dimetiltriazol-1-il-4-carboxamida
1.081	5-bromo-3-metoxi-1,2,4-triazol-1-ilo	1.184	*N*-(4-metoxifenil)triazol-1-il-4-carboxamida
1.082	5-cloro-3-(trifluorometil)-1,2,4-triazol-1-ilo	1.185	*N*-(4-clorofenil)triazol-1-il-4-carboxamida
1.083	5-clorobenzotriazol-2-ilo	1.186	*N*-(4-piridil)triazol-1-il-4-carboxamida
1.084	5-etilsulfanil-1,2,4-triazol-1-ilo	1.187	*N*-metoxipirazol-1-il-4-metanimina
1.085	5-yodoimidazol-1-ilo	1.188	*N*-etoxipirazol-1-il-4-metanimina
1.086	5-metoxi-1,2,4-triazol-1-il-3-amina	1.189	*N*-propoxipirazol-1-il-4-metanimina
1.087	5-metoxi-1,2,4-triazol-2-il-3-amina	1.190	*N*-isopropoxipirazol-1-il-4-metanimina
1.088	5-metoxiindol-1-ilo	1.191	*N*-benciloxipirazol-1-il-4-metanimina
1.089	5-metil-3-(trifluorometil)pirazol-1-ilo	1.192	*N*-prop-2-inoxipirazol-1-il-4-metanimina
1.090	5-metilindol-1-ilo	1.193	*N*-metiltriazol-3-il-4-carboxamida
1.091	5-metilpirazol-1-il-3-carbonitrilo	1.194	*N*-metoxipirrolidin-1-il-3-imina
1.092	5-metilpirazol-1-il-3-ol	1.195	*N*-metoxipiperidin-1-il-4-imina
1.093	5-fenilimidazol-1-ilo	1.196	5-metilsulfonil-1,2,4-triazol-1-ilo
1.094	5-feniltriazol-1-ilo	1.197	5-metilsulfinil-1,2,4-triazol-1-ilo
1.095	5-propilsulfanil-1,2,4-triazol-1-ilo	1.198	3-metilsulfonil-1,2,4-triazol-1-ilo
1.096	6-cloro-5-fluorobencimidazol-1-ilo	1.199	3-metilsulfinil-1,2,4-triazol-1-ilo
1.097	6-cloroindol-1-ilo	1.200	5-metilsulfanil-1,2,4-triazol-1-ilo
1.098	6-fluoroindol-1-ilo	1.201	3-metilsulfanil-1,2,4-triazol-1-ilo
1.099	6-metoxipirid-3-ilo	1.202	1-piperidin-1-ilo
1.100	7-clorobencimidazol-1-ilo	1.203	4-morfolin-1-ilo
1.101	benzotriazol-1-ilo	1.204	4-tiomorfolin-1-ilo
1.102	benzotriazol-2-ilo	1.205	4-metilsulfonilpiperazin-1-ilo
1.103	imidazol-1-il-4,5-dicarboxilato de dimetilo	1.206	2,6-dimetil-4-morfolin-1-ilo

Tabla 1.2: Esta tabla describe 206 compuestos específicos de fórmula (T-1) donde A^1 es C-R^1, A^2 es C-R^2, A^3 es C-R^3, A^4 es C-R^4 y R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, R^1 es flúor y Z es tal como se ha definido anteriormente en la Tabla 1.

Tabla 1.3: Esta tabla describe 206 compuestos específicos de fórmula (T-1) donde A^1 es C-R^1, A^2 es C-R^2, A^3 es C-R^3, A^4 es C-R^4 y R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, R^1 es cloro y Z es tal como se ha definido anteriormente en la Tabla 1.

Tabla 1.4: Esta tabla describe 206 compuestos específicos de fórmula (T-1) donde A^1 es C-R^1, A^2 es C-R^2, A^3 es C-R^3, A^4 es C-R^4 y R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, R^1 es metilo y Z es tal como se ha definido anteriormente en la Tabla 1.

Tabla 1.5: Esta tabla describe 206 compuestos específicos de fórmula (T-1) donde A^1 es N, A^2 es C-R^2, A^3 es C-R^3, A^4 es C-R^4 y R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno y Z es tal como se ha definido anteriormente en la Tabla 1.

Tabla 1.6: Esta tabla describe 206 compuestos específicos de fórmula (T-1) donde A^1 es C-R^1, A^2 es C-R^2, A^3 es C-R^3, A^4 es C-R^4 y R^1, R^2, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, R^3 es flúor y Z es tal como se ha definido anteriormente en la Tabla 1.

Tabla 1.7: Esta tabla describe 206 compuestos específicos de fórmula (T-1) donde A^1 es C-R^1, A^2 es C-R^2, A^3 es C-R^3, A^4 es C-R^4 y R^2, R^4, R^5, R^6 y R^7 son hidrógeno, R^1 y R^3 son flúor y Z es tal como se ha definido anteriormente en la Tabla 1.

Tabla 1.8: Esta tabla describe 206 compuestos específicos de fórmula (T-1) donde A^1 es C-R^1, A^2 es C-R^2, A^3 es C-R^3, A^4 es C-R^4 y R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno, R^1 y R^2 son flúor y Z es tal como se ha definido anteriormente en la Tabla 1.

Tabla 1.9: Esta tabla describe 206 compuestos específicos de fórmula (T-1) donde A^1 es C-R^1, A^2 es C-R^2, A^3 es C-R^3, A^4 es C-R^4 y R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 son hidrógeno, R^6 es metilo y Z es tal como se ha definido anteriormente en la Tabla 1.

Tabla 1.10: Esta tabla describe 206 compuestos específicos de fórmula (T-1) donde A^1 es C-R^1, A^2 es C-R^2, A^3 es C-R^3, A^4 es C-R^4 y R^2, R^4 y R^5 son hidrógeno, R^3 es flúor, R^6 es metilo y Z es tal como se ha definido anteriormente en la Tabla 1.

Tabla 1.11: Esta tabla describe 206 compuestos específicos de fórmula (T-1) donde A^1 es C-R^1, A^2 es C-R^2, A^3 es C-R^3, A^4 es C-R^4 y R^1, R^2, R^5 y R^6 son hidrógeno, R^3 y R^4 son flúor y Z es tal como se ha definido anteriormente en la Tabla 1.

Tabla 1.12: Esta tabla describe 206 compuestos específicos de fórmula (T-1) donde A^1 es C-R^1, A^2 es C-R^2, A^3 es C-R^3, A^4 es C-R^4 y R^2, R^3, R^5 y R^6 son hidrógeno, R^1 y R^4 son flúor y Z es tal como se ha definido anteriormente en la Tabla 1.

EJEMPLOS

Los siguientes Ejemplos sirven para ilustrar la invención. Los compuestos de la invención se pueden diferenciar de los compuestos conocidos debido a su mayor eficacia con tasas de aplicación bajas, que puede ser verificada por un experto en la técnica utilizando los procedimientos experimentales que se exponen en los Ejemplos, empleando tasas de aplicación más bajas, cuando proceda, por

ejemplo, 50 ppm, 12.5 ppm, 6 ppm, 3 ppm, 1.5 ppm, 0.8 ppm o 0.2 ppm.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden presentar varios beneficios que incluyen, entre otros, unos niveles favorables de actividad biológica para proteger las plantas contra enfermedades que están provocadas por hongos o unas propiedades mejores para su uso como principios activos agroquímicos (por ejemplo, una actividad biológica mayor, un espectro de actividad favorable, un perfil de seguridad más amplio (que incluye una tolerancia mejor del cultivo), unas propiedades fisicoquímicas mejores o una mayor biodegradabilidad).

A lo largo de esta descripción, las temperaturas se proporcionan en grados Celsius (ºC) y "pf" quiere decir punto de fusión. LC/MS quiere decir cromatografía de líquidos/espectroscopía de masas, y la descripción del equipo y el método (Métodos A, B y C) es la siguiente:

La descripción del equipo de LC/MS y el método A es:

Detector SQ 2 de Waters

Método de ionización: Electronebulización

Polaridad: iones positivos y negativos

Capilaridad (kV) 3.0, Cono (V) 30.00, Extractor (V) 2.00, Temperatura de la fuente (°C) 150, Temperatura de desolvatación (°C) 350, Flujo del gas del cono (L/h) 0, Flujo del gas de desolvatación (L/h) 650

Intervalo de masas: 100-900 Da

Intervalo de longitudes de onda del DAD (nm): 210 a 500

Método ACQUITY UPLC de Waters con las siguientes condiciones de gradiente de HPLC:

(Disolvente A: Agua/Metanol 20:1 + 0.05% de ácido fórmico y Disolvente B: Acetonitrilo + 0.05% de ácido fórmico)

Tiempo (minutos)	A (%)	B (%)	Tasa de flujo (mL/min)
0	100	0	0.85
1.2	0	100	0.85
1.5	0	100	0.85

Tipo de columna: ACQUITY UPLC HSS T3 de Waters; Longitud de la columna: 30 mm; Diámetro interno de la columna: 2.1 mm; Tamaño de partícula: 1.8 micras; Temperatura: 60ºC.

La descripción del equipo de LC/MS y el método B es:

Detector SQ 2 de Waters

Método de ionización: Electronebulización

Polaridad: iones positivos

Capilaridad (kV) 3.5, Cono (V) 30.00, Extractor (V) 3.00, Temperatura de la fuente (°C) 150, Temperatura de desolvatación (°C) 400, Flujo del gas del cono (L/h) 60, Flujo del gas de desolvatación (L/h) 700

Intervalo de masas: 140-800 Da

Intervalo de longitudes de onda del DAD (nm): 210 a 400

Método ACQUITY UPLC de Waters con las siguientes condiciones de gradiente de HPLC

(Disolvente A: Agua/Metanol 9:1 + 0.1% de ácido fórmico y Disolvente B: Acetonitrilo + 0.1% de ácido fórmico)

Tiempo (minutos)	A (%)	B (%)	Tasa de flujo (mL/min)
0	100	0	0.75
2.5	0	100	0.75
2.8	0	100	0.75
3.0	100	0	0.75

Tipo de columna: ACQUITY UPLC HSS T3 de Waters; Longitud de la columna: 30 mm; Diámetro interno de la columna: 2.1 mm; Tamaño de partícula: 1.8 micras; Temperatura: 60ºC.

La descripción del equipo de LC/MS y el método C es:

Detector SQ 2 de Waters

Método de ionización: Electronebulización

ACQUITY H Class UPLC, espectrómetro de masas de Waters

Polaridad: intercambio de polaridad positiva y negativa

Tipo de barrido Barrido MS1

Capilaridad (kV) 3.00, Cono (V) 40.00, Temperatura de desolvatación (°C) 500, Flujo de gas del cono (L/h) 50, Flujo de gas de desolvatación (L/h) 1000

Intervalo de masas: 0 a 2000 Da

Intervalo de longitudes de onda del DAD (nm): 200 a 350

Método ACQUITY UPLC de Waters con las siguientes condiciones de gradiente de HPLC

(Disolvente A: Agua + 0.1% de ácido fórmico y Disolvente B: Acetonitrilo)

Tiempo (minutos)	A (%)	B (%)	Tasa de flujo (mL/min)
0	70		0.5
0.05	70	30	0.5
0.8	5	95	0.5
1.8	5	95	0.5
2.45	70	30	0.5
2.50	70	30	0.5

Tipo de columna: ACQUITY UPLC BEH C18 de Waters; Longitud de columna: 50 mm; Diámetro interno de la columna: 2.1 mm; Tamaño de partícula: 1.7 micras; Temperatura: 35 °C.

Cuando sea necesario, pueden obtenerse los compuestos finales enantioméricamente puros a partir de los materiales racémicos según proceda mediante técnicas de separación físicas habituales tales como cromatografía quiral de fase inversa o mediante técnicas sintéticas estereoselectivas, p. ej., utilizando materiales de partida quirales.

Ejemplos de formulaciones

Polvos humectables a) b) c)

principio activo [compuesto de fórmula (I)]	25 %	50 %	75 %
lignosulfonato de sodio	5 %	5 %	-
laurilsulfato de sodio	3 %	-	5 %
diisobutilnaftalenosulfonato de sodio	-	6 %	10 %
éter fenólico de polietilenglicol (7-8 mol de óxido de etileno)	-	2 %	-
ácido silícico sumamente dispersado	5 %	10 %	10 %
Caolín	62 %	27 %	-

El principio activo se mezcla completamente con los adyuvantes y la mezcla se muele completamente en un molino adecuado para obtener polvos humectables que se pueden diluir con agua para obtener suspensiones de la concentración deseada.

Polvos para el tratamiento de semillas en seco	a)	b)	c)
principio activo [compuesto de fórmula (I)]	25 %	50 %	75 %
aceite mineral ligero	5 %	5 %	5 %
ácido silícico sumamente dispersado	5 %	5 %	-
Caolín	65 %	40 %	-
Talco	-		20 %

El principio activo se mezcla completamente con los adyuvantes y la mezcla se muele completamente en un molino

adecuado, para obtener polvos que se pueden utilizar directamente para el tratamiento de semillas.

Concentrado emulsionable

principio activo [compuesto de fórmula (I)]	10 %
éter de octilfenólico de polietilenglicol (4-5 mol de óxido de etileno)	3 %
dodecilbencenosulfonato de calcio	3 %
éter poliglicólico de aceite de ricino (35 mol de óxido de etileno)	4 %
Ciclohexanona	30 %
mezcla de xilenos	50 %

Pueden obtenerse emulsiones de cualquier dilución requerida, que se pueden utilizar en la protección de plantas, a partir de este concentrado mediante dilución con agua.

Polvos	a)	b)	c)
Principio activo [compuesto de fórmula (I)]	5 %	6 %	4 %
Talco	95 %	-	-
Caolín	-	94 %	-
relleno mineral	-	-	96 %

Los polvos listos para usar se obtienen mezclando el principio activo con el portador y moliendo la mezcla en un molino adecuado. Tales polvos también se pueden utilizar en revestimientos en seco para semillas.

Gránulos extrusores

Principio activo [compuesto de fórmula (I)]	15 %
lignosulfonato de sodio	2 %
Carboximetilcelulosa	1 %
Caolín	82 %

El principio activo se mezcla y muele con los adyuvantes, y la mezcla se humedece con agua. Se extruye la mezcla y después se seca en una corriente de aire.

Gránulos recubiertos

Principio activo [compuesto de fórmula (I)]	8 %
polietilenglicol (peso molecular 200)	3 %
Caolín	89 %

El principio activo finamente molido se aplica uniformemente, en una mezcladora, sobre el caolín humedecido con polietilenglicol. De esta forma se obtienen los gránulos recubiertos que no generan polvo.

Concentrado de suspensión

principio activo [compuesto de fórmula (I)]	40 %
propilenglicol	10 %
éter nonilfenólico de polietilenglicol (15 moles de óxido de etileno)	6 %
Lignosulfonato de sodio	10 %
Carboximetilcelulosa	1 %
aceite de silicona (en forma de una emulsión al 75% en agua)	1 %
Agua	32 %

El principio activo finamente molido se mezcla íntimamente con los adyuvantes, para obtener un concentrado en suspensión a partir del cual se pueden obtener suspensiones de cualquier dilución deseada diluyendo con agua. Utilizando tales diluciones, se pueden tratar tanto plantas vivas como material de propagación vegetal y se pueden proteger contra la infestación por parte de microorganismos mediante pulverización, vertido o inmersión.

Concentrado fluido para el tratamiento de semillas

principio activo [compuesto de fórmula (I)]	40 %
propilenglicol	5 %
copolímero de butanol PO/EO	2 %
triestirenofenol con 10-20 moles de EO	2 %
1,2-bencisotiazolin-3-ona (en forma de una disolución al 20 % en agua)	0.5 %
sal cálcica de pigmento monoazo	5 %
Aceite de silicona (en forma de una emulsión al 75 % en agua)	0.2 %
Agua	45.3 %

El principio activo finamente molido se mezcla íntimamente con los adyuvantes, para obtener un concentrado en suspensión a partir del cual se pueden obtener suspensiones de cualquier dilución deseada diluyendo con agua. Utilizando tales diluciones, se pueden tratar tanto plantas vivas como material de propagación vegetal y se pueden proteger contra la infestación por parte de microorganismos mediante pulverización, vertido o inmersión.

Suspensión de cápsulas de liberación lenta

Se mezclan 28 partes de una combinación del compuesto de fórmula I con 2 partes de un disolvente aromático y 7 partes de una mezcla de diisocianato de tolueno/polimetileno-polifenilisocianato (8:1). Se emulsiona esta mezcla en una mezcla de 1.2 partes de alcohol polivinílico, 0.05 partes de un desespumante y 51.6 partes de agua, hasta que se obtiene el tamaño de partícula deseado. Se añade a esta emulsión una mezcla de 2.8 partes de 1,6-diaminohexano en 5.3 partes de agua. Se agita la mezcla hasta que finaliza la reacción de polimerización.

Se estabiliza la suspensión de cápsulas obtenida añadiendo 0.25 partes de un espesante y 3 partes de un agente dispersante. La formulación de suspensión de cápsulas contiene un 28% de los principios activos. El diámetro medio de cápsula es de 8-15 micrómetros.

Se aplica la formulación resultante a semillas como una suspensión acuosa en un equipo adecuado para dicho fin.

Lista de abreviaturas:

AIBN	= azobisisobutironitrilo
DMF	= dimetilformamida
DIPEA	= *N,N*-diisopropiletilamina
EtOAc	= acetato de etilo
HCl	= ácido clorhídrico
pf	= punto de fusión
°C	= grados Celsius
MeOH	= alcohol metílico
NaOH	= hidróxido de sodio
NBS	= *N*-bromosuccinimida
min	= minutos

TA = temperatura ambiente

h = hora(s)

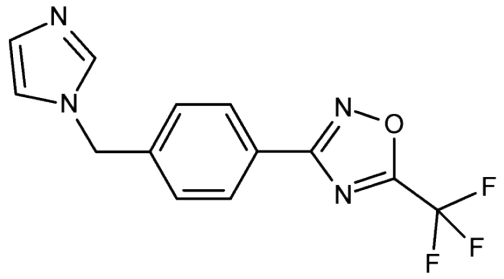
TFAA = anhídrido del ácido trifluoroacético

THF = tetrahidrofurano

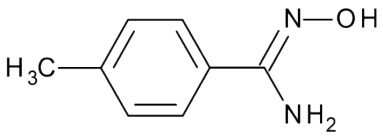
t_R = tiempo de retención (en minutos)

LC/MS = Cromatografía de Líquidos/Espectroscopía de Masas (la descripción del equipo y los métodos utilizados para el análisis por LC/MS se han proporcionado anteriormente)

Ejemplo 1: Este ejemplo ilustra la preparación de 3-[4-(imidazol-1-ilmetil)fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol (Compuesto 1.18 de la Tabla T1)



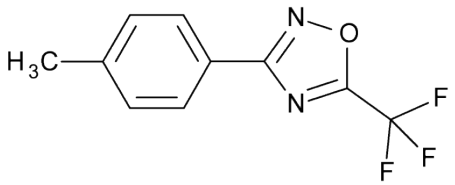
Etapa 1: Preparación de *N'*-hidroxi-4-metilbenzamidina



A una suspensión agitada de 4-metilbenzonitrilo (35 g, 0.29 mol) en etanol (220 mL) y agua (440 mL) a TA se añadieron clorhidrato de hidroxilamina (41.1 g, 0.58 mol), carbonato de potasio (65.4 g, 0.47 mol) y 8-hidroxiquinolina (0.22 g, 1.5 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 ºC durante 4 horas. La mezcla se enfrió hasta TA y se diluyó con HCl 2 N hasta pH 8. El etanol se evaporó a presión reducida. La mezcla se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío para

proporcionar el compuesto del título. LC/MS (Método A) tiempo de retención = 0.23 minutos, 151.0 (M+H).

Etapa 2: Preparación de 3-(*p*-tolil)-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol



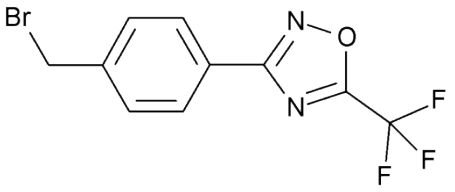
A una solución agitada de *N*'-hidroxi-4-metilbenzamidina (38.7 g, 0.25 mol) en 2-metiltetrahidrofurano (750 mL) se añadió TFAA a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 15 ºC durante dos horas y después se diluyó con agua. La fase orgánica se separó, se lavó sucesivamente con una solución de bicarbonato de sodio, una solución de cloruro de amonio, agua, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó a sequedad. El producto crudo se sometió a cromatografía flash en gel de sílice (columna preempaquetada de 750 g) con heptano/EtOAc, de 99:1 a 90:10, para proporcionar el compuesto del título como un aceite transparente, el cual solidificó al almacenarse.

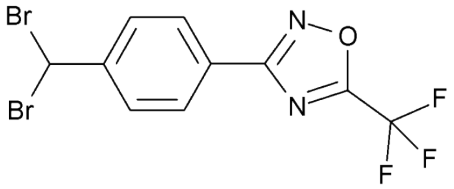
LC/MS (Método A) tiempo de retención = 1.15 minutos, masa no detectada.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.00 (d, 2H), 7.32 (d, 2H), 2.45 (s,3H).

^{19}F RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: -65.41 (s).

Etapa 3a: Preparación de 3-[4-(bromometil)fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol





Una mezcla agitada de 3-(*p*-tolil)-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol (56.0 g, 0.24 mol) y NBS (45.4 g, 0.25 mol) en tetraclorometano (480 mL) en argón se calentó hasta 70 ºC. Se añadió AIBN (4.03 g, 24 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 65 ºC durante 18 horas. La mezcla se enfrió hasta TA, se diluyó con diclorometano y agua y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con una solución de bicarbonato de sodio, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo crudo se sometió a cromatografía flash en gel de sílice (columna preempaquetada de 750 g) con ciclohexano/EtOAc, de 100:0 a 95:5, para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco, pf: 58-63 ºC.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.11 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 4.53 (s,2H).

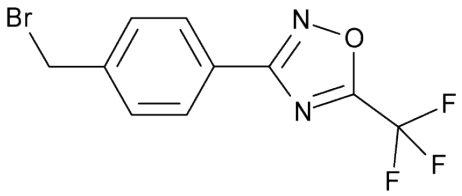
^{19}F RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: -65.32 (s).

Se aisló 3-[4-(dibromometil)fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol como un subproducto como un sólido blanco, pf: 61-66 ºC.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.15 (d, 2H), 7.73 (d, 2H), 6.68 (s,1H).

^{19}F RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: -65.34 (s).

Etapa 3b: Preparación de 3-[4-(bromometil)fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol a partir de 3-[4-(dibromometil)fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol



A una mezcla agitada de 3-[4-(bromometil)fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol y 3-[4-(dibromometil)fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol (10.2 g), relación 1:9, en acetonitrilo (95 mL), agua (1.9 mL) y DIPEA (6.20 mL, 35.7 mmol) se añadió fosfito de dietilo (4.7 mL, 35.7 mmol) a 5 ºC. La mezcla se agitó a 5-10 ºC durante dos horas, se añadieron agua y HCl 1 M y el acetonitrilo se evaporó a presión reducida. La suspensión espesa blanca se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio y se filtraron. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo crudo resultante se sometió a cromatografía flash en gel de sílice (columna preempaquetada de 40 g) con ciclohexano/EtOAc, de 99:1 a 9:1, para proporcionar 3-[4-(bromometil)fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.11 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 4.53 (s,2H).

^{19}F RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: -65.32 (s).

Etapa 4: Preparación de 3-[4-(imidazol-1-ilmetil)fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol

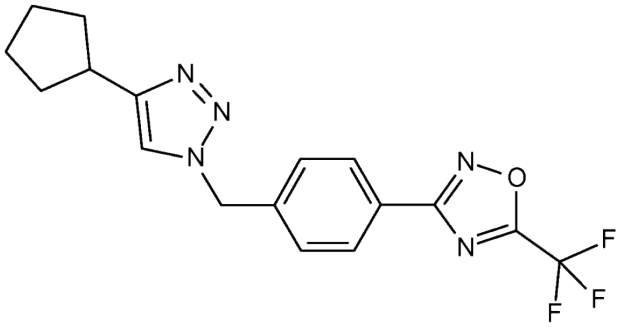
Una solución de 3-[4-(bromometil)fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol (100 mg, 0.31 mmol), imidazol (1.5 eq., 0.46 mmol) y carbonato de potasio (2 eq., 0.62 mmol) en acetonitrilo (3.0 mL) se calentó en un horno de microondas durante 30 minutos a 120 ºC. Los sólidos se

separaron por filtración y se lavaron con acetato de etilo y las aguas madre se evaporaron para obtener un residuo crudo. Se eliminó más disolvente a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (ciclohexano/EtOAc, gradiente de elución de 1:0 a 0:1) para proporcionar 3-[4-(imidazol-1-ilmetil)fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol como un sólido amarillo. LC/MS (Método A) tiempo de retención = 0.69 minutos, 295 (M+H). pf: 45-55°C

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.22 (d, 2H), 7.61 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.14 (s, 1H), 5.20 (s, 2H).

^{19}F RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: -65.39 (s).

Ejemplo 2: Este ejemplo ilustra la preparación de 3-[4-[(4-ciclopentiltriazol-1-il)metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol (Compuesto 1.24 de la Tabla T1)



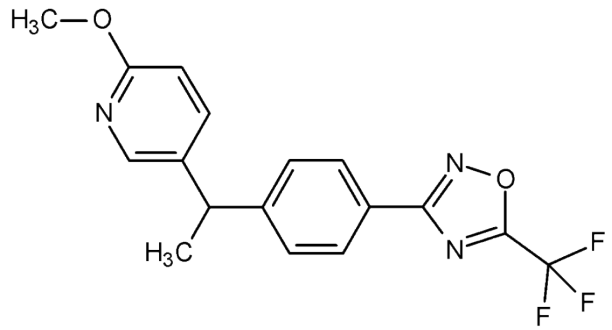
Una solución de 3-[4-(bromometil)fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol (153 mg, 0.49 mmol) se disolvió en dimetilformamida (1.5 mL), isopropanol (1 mL) y agua (1 mL). A la suspensión blanca resultante se añadió azida de sodio (64 mg), sulfato de cobre (II) (28 mg) y cianuro de cobre (18 mg). A la suspensión fina beige se añadió etinilciclopentano (0.06 mL) y trietilamina (1 mL) y la solución turbia de color verde claro se agitó durante toda

la noche a TA. La mezcla se vertió en un embudo de separación que contenía agua y EtOAc, las fases se separaron y la fracción acuosa se extrajo a continuación con acetato de etilo . Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para proporcionar el crudo como un aceite verde. El crudo se sometió a cromatografía combiflash en gel de sílice (heptano: EtOAc, gradiente de elución de 99:1 a 1:1) para proporcionar 3-[4-[(4-ciclopentiltriazol-1-il)metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol como un sólido blanco. LC/MS (Método A) tiempo de retención = 1.10 minutos, 364 (M+H). pf: 117-119°C

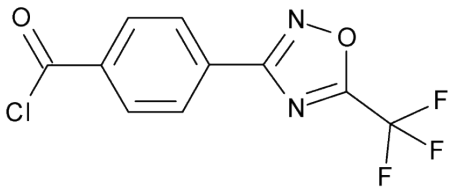
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.12 (d, 2H), 7.39 (d, 2H), 7.22 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.09 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.70 (m, 4H).

^{19}F RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: -65.39 (s).

Ejemplo 3: Este ejemplo ilustra la preparación de 3-[4-[1-(6-metoxi-3-piridil)etil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol (Compuesto 1.42 de la Tabla T1 más adelante)

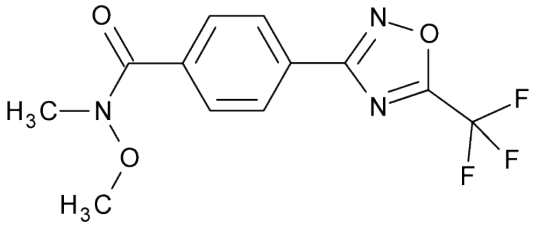


Etapa 1: Preparación de cloruro de 4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoílo



Se suspendió ácido 4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoico (4.00 g, 15.0 mmol) en diclorometano (90 mL), se añadió DMF (0.01 mL, 0.150 mmol) y después de cloruro de oxalilo (1.46 mL, 16.5 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se evaporó a presión reducida para proporcionar 4.15 g de cloruro de 4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoílo como un sólido amarillo.

Etapa 2: Preparación de *N*-metoxi-*N*-metil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzamida

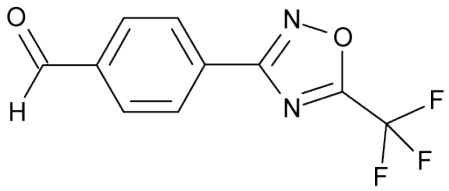


Se añadió gota a gota una solución de cloruro de 4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoílo de la Etapa 1 (4.15 g, 14.6 mmol) en diclorometano (20 mL) a temperatura ambiente a una solución agitada de *N*-metoximetanamina (1.10 g, 17.5 mmol) y trietilamina (3.10 mL, 21.8 mmol) en diclorometano (80 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre agua y se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio y se filtraron. El disolvente se

eliminó a presión reducida y el residuo crudo resultante se sometió a cromatografía flash en gel de sílice (heptano: EtOAc, gradiente de elución de 9:1 a 65:35) para proporcionar 4.12 g de *N*-metoxi-*N*-metil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzamida como un sólido. LC/MS (Método A) tiempo de retención = 0.97 minutos, 302 (M+H).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.18 (d, 2H), 7.84 (d, 2H), 3.56 (s,3H), 3.40 (s,3H).

Etapa 3: Preparación de 4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzaldehído



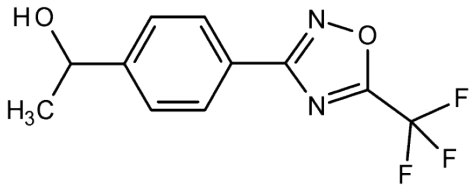
En un matraz de múltiples bocas de 75 mL equipado con un agitador, termómetro a -78ºC en argón, se añadió gota a gota DIBAL-H, 1.0 M en tolueno (16 mL, 16.0 mmol) a una solución de *N*-metoxi-*N*-metil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzamida (4.10 g, 13.3 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (90 mL). La mezcla se agitó dos horas a -78ºC y durante una hora se dejó que la temperatura aumentara hasta 0ºC. Se observó una conversión total mediante LC-MS. La mezcla se desactivó añadiendo gota a gota una solución sat. de cloruro de amonio. Se produjo la precipitación de un sólido blanco. Se añadió HCl 4 M hasta una solubilización total. La mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de magnesio y se evaporaron para proporcionar el crudo como un sólido beige. El crudo se sometió a cromatografía combiflash en gel de

sílice (heptano: EtOAc, gradiente de elución de 99:1 a 90:10) para proporcionar 2.93 g de 4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzaldehído como un sólido blanco, pf: 40-50 ºC.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 10.12 (s, 1H), 8.31 (d, 2H), 8.05 (d, 2H).

^{19}F RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: -65.29 (s).

Etapa 4: Preparación de 1-[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]etanol

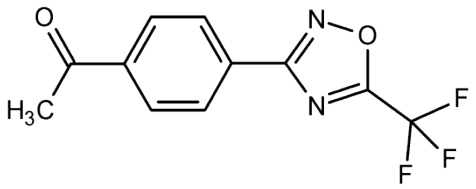


En un matraz de 50 mL seco y en argón, se disolvió 4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzaldehído (1.36 mol) en THF (10 mL) y se enfrió hasta -78 ºC con un baño de hielo seco y acetona. A esta solución se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (0.70 mL, 2.03 M en éter dietílico). La mezcla se agitó durante 1 h a -78 ºC y a continuación, se desactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. El baño de hielo seco se retiró, la reacción se agitó a TA 5 min. y a continuación, se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para proporcionar el crudo como un aceite incoloro. El crudo se sometió a cromatografía combiflash en gel de sílice (heptano: EtOAc, gradiente de elución de 99:1 a 1:1) para proporcionar 1-[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]etanol como un sólido blanco.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.12 (d, 2H), 7.54 (d, 2H), 5.00 (s, 1H), 1.54 (d, 3H).

^{19}F RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: -65.31 (s).

Etapa 5: Preparación de 1-[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]etanona

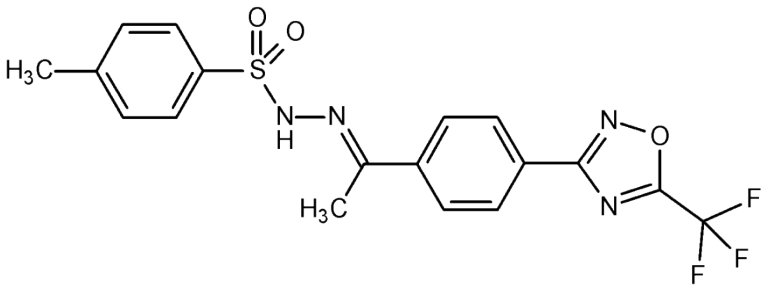


En un matraz de 50 mL seco y en argón, se disolvió 1-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]etanol (1.36 mol) en diclorometano (10 mL). A esta solución se añadió óxido de manganeso (40.6 mmol) y la mezcla heterogénea se agitó durante toda la noche a TA. La solución de reacción se filtró a continuación sobre un lecho de celite y después de los lavados con diclorometano, las reacciones orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para proporcionar 1-[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]etanona cruda como un sólido blanco el cual se utilizó directamente sin una purificación adicional.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.24 (d, 2H), 8.12 (d, 2H), 2.67 (s, 1H), 1.56 (d, 3H).

^{19}F RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: -65.39 (s).

Etapa 6: Preparación de 4-metil-*N*-[(*E*)-1-[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]etilidenoamino]bencenesulfonamida



En un matraz de 50 mL seco y en argón, se disolvió 1-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]etanona (1.05 mol) en metanol (10 mL). A esta solución se añadió 4-metilbencenosulfonohidrazida (1.16 mmol) y la suspensión blanca resultante se agitó durante toda la noche a TA. La solución de reacción se concentró a continuación a presión reducida para proporcionar 4-metil-*N*-[(*E*)-1-[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]etilidenoamino]bencenosulfonamida cruda como un sólido blanco el cual se utilizó directamente sin una purificación adicional.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.12 (d, 2H), 7.93 (d, 2H), 7.81 (d, 2H), 7.60 (s_a, 1H), 7.36 (d, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.17 (s, 3H).

^{19}F RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: -65.34 (s).

Etapa 7: Preparación de 3-[4-[1-(6-metoxi-3-piridil)etil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol

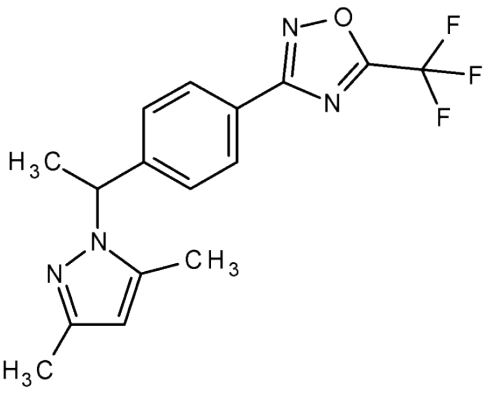
En un matraz de 10 mL seco y en argón, se disolvió 4-metil-*N*-[(*E*)-1-[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]etilidenoamino]bencenosulfonamida (0.47 mol) en dioxano (1.4 mL). A esta solución se añadió ácido 2-metoxipiridinoborónico (0.71 mmol) y la suspensión beige resultante se agitó durante 3 h a 110 °C. Después de enfriar

hasta TA, la solución de reacción se concentró entonces a presión reducida y el crudo se sometió a cromatografía combiflash en gel de sílice (ciclohexano: EtOAc, gradiente de elución de 99:1 a 4:1) para proporcionar 3-[4-[1-(6-metoxi-3-piridil)etil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol como un aceite amarillo.

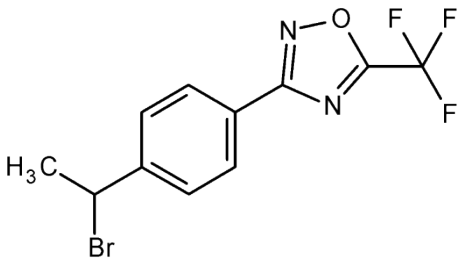
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.07 (d, 1H), 8.03 (d, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.36 (d, 2H), 6.69 (d, 1H), 4.18 (c, 1H), 3.92 (s, 3H), 1.67 (d, 3H).

^{19}F RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: -65.38 (s).

Ejemplo 4: Este ejemplo ilustra la preparación de 3-[4-[1-(3,5-dimetilpirazol-1-il)etil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol (Compuesto 1.303 de la Tabla T1 más adelante)



Etapa 1: Preparación de 3-[4-(1-bromoetil)fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol



A una solución de 1-[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]etanol (1.15 g, 4.45 mmol) en diclorometano (15 mL) enfriada hasta 0 °C utilizando un baño de hielo se añadió tribromofosfano (0.465 ml, 4.90 mmol) durante 30 minutos y la mezcla de reacción se agitó durante 1.5 h. A continuación, se utilizó un baño de hielo para enfriar los contenidos y se añadió metabisulfito de sodio al 10% (50 mL). Después de 15 minutos, la fase acuosa se extrajo con diclorometano y la fase orgánica combinada total se lavó con agua y se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo crudo resultante se purificó mediante cromatografía combiflash en gel de sílice utilizando ciclohexano como eluyente para proporcionar 3-[4-(1-bromoetil)fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol puro (1 g, 71% de rendimiento) como un sólido blanco.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm: 8.07 (m, 2H), 7.75 (m, 2H), 5.76 (s, 1H), 5.59 (c, 1H), 2.02 (d, 3H).

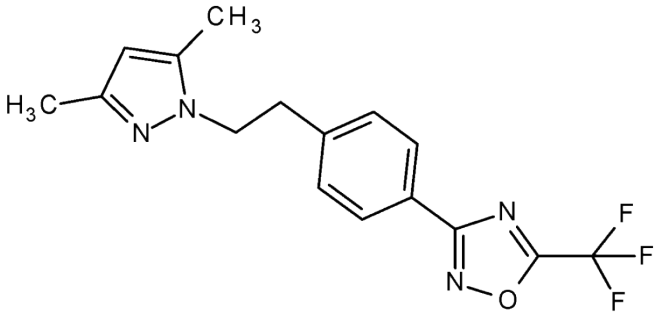
Etapa 2: Preparación de 3-[4-[1-(3,5-dimetilpirazol-1-il)etil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol

3-[4-(1-Bromoetil)fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol (150 mg, 0.47 mmol), 3,5-dimetilpirazol (0.07 g, 0.70 mmol) y carbonato de potasio (0.130 g, 0.93 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (5 mL) en un vial de microondas. A continuación, la mezcla se calentó en el microondas a 100 ºC durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada total se lavó con una solución de salmuera, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo crudo resultante se purificó

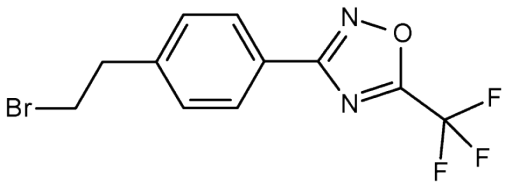
mediante cromatografía combiflash en gel de sílice (ciclohexano:EtOAc, gradiente de elución 92:8) para proporcionar 3-[4-[1-(3,5-dimetilpirazol-1-il)etil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol puro (55 g, 35%) como una masa gomosa amarillo claro. LC/MS (Método C) tiempo de retención = 1.61 minutos, 337 (M+H).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.04 (d, 2H), 7.25 (m, 2H), 5.87 (s, 1H), 5.41 (c, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.95 (d, 3H).

Ejemplo 5: Este ejemplo ilustra la preparación de 3-[4-[2-(3,5-dimetilpirazol-1-il)etil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol (Compuesto 1.309 de la Tabla T1 más adelante)



Etapa 1: Preparación de 3-[4-(2-bromoetil)fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol



A una solución de 4-(2-bromoetil)benzonitrilo (2.0 g, 9.5 mmol) en etanol (32 mL) se añadieron clorhidrato de hidroxilamina (2 eq., 19 mmol) y después trietilamina (4.5 eq., 43 mmol). Se permitió que los contenidos de la reacción se agitaran a temperatura ambiente durante 12 h y a

continuación, los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida. La masa cruda resultante se disolvió en tetrahidrofurano (60 mL), se enfrió hasta 0 °C utilizando un baño de hielo, se añadió lentamente anhídrido trifluoroacético (3 eq., 29 mmol)y después se adicionó gota a gota piridina (4 eq., 38 mmol) a 0 ºC. Después de calentar hasta 25 °C y agitar durante 5 horas, la mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada total se lavó con HCl 1N y una solución de salmuera. La fase orgánica obtenida de esta manera se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo crudo resultante se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice utilizando un 30% de acetato de etilo en hexano como eluyente para proporcionar 3-[4-(2-bromoetil)fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol puro (1.75 g, 57% de rendimiento) como una masa gomosa incolora.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.09 (d, 2H), 7.39 (d, 2H), 3.62 (t, 2H), 3.26 (t, 2H).

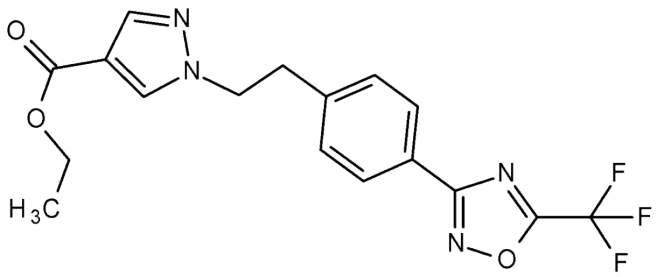
Etapa 2: Preparación de 3-[4-[2-(3,5-dimetilpirazol-1-il)etil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol

3-[4-(2-Bromoetil)fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol (0.150 g, 0.467 mmol), 3,5-dimetil-1*H*-pirazol (1.5 eq., 0.701 mmol) y carbonato de potasio (0.30 g, 0.934 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (5 mL) en un vial de microondas y la mezcla se calentó en presencia de irradiación de microondas durante 30 min. a 100 ºC. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada total se

lavó con agua y una solución de salmuera. La fase orgánica obtenida de esta manera se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo crudo resultante se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice utilizando un 30% de acetato de etilo en hexano como eluyente para proporcionar 3-[4-[2-(3,5-dimetilpirazol-1-il)etil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol puro (0.03 g, 16% de rendimiento) como una masa gomosa incolora. LC/MS (Método C) tiempo de retención = 1.67 minutos, 337 (M+H).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.03 (m, 2H), 7.19 (m, 2H), 5.73 (s, 1H), 4.21 (t, 2H), 3.21 (t, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.88 (s, 3H).

Ejemplo 6: Este ejemplo ilustra la preparación de 1-[2-[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-il]fenil]etil]pirazol-4-carboxilato de etilo (Compuesto 1.310 de la Tabla T1 más adelante).

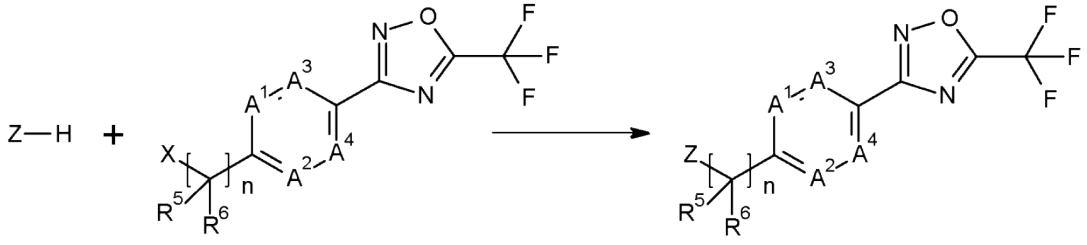


3-[4-(2-Bromoetil)fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol (0.150 g, 0.467 mmol) y 1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (0.30 g, 0.934 mmol) se suspendieron en acetonitrilo (1 mL), se añadió carbonato de potasio (0.03 g, 0.08 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada total se lavó con agua y una solución de salmuera. La fase orgánica

obtenida de esta manera se secó con Na_2SO_4 z anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo crudo resultante se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice utilizando un 30% de acetato de etilo en hexano como eluyente para proporcionar 1-[2-[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]etil]pirazol-4-carboxilato de etilo puro (0.03 g, 20% de rendimiento) como un sólido blanco. P.F.: 108-110°C. LC/MS (Método C) tiempo de retención = 1.57 minutos, 381 (M+H).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.05 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.23 (m, 2H), 4.41 (t, 2H), 4.28 (c, 2H) 3.30 (t, 2H), 1.33 (m, 3H).

El siguiente procedimiento general se realizó de manera combinatoria utilizando los componentes básicos apropiados (compuestos de Fórmula (II) y (III)) para proporcionar los compuestos de Fórmula (I). Los compuestos preparados mediante el siguiente protocolo combinatorio se analizaron utilizando LC/MS Método B.



(II) (III) (I)

A modo de ilustración, se transfirió 3-[4-(bromometil)fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol (0.03 mmol en 1000 µL de acetonitrilo) a viales de microondas que contenían un derivado de amina de fórmula (II) (0.03 mmol) y carbonato de potasio (0.06 mmol) y se agitaron con irradiación de microondas a 120 °C durante 20 minutos en el

equipo de microondas en paralelo. El disolvente se eliminó con una corriente de nitrógeno. Los residuos crudos resultantes se solubilizaron en una mezcla de MeOH (250 µL) y DMA (500 µL) y se sometieron directamente a la purificación por LC/MS preparativa que proporcionó los compuestos de fórmula (I). Las estructuras de los isómeros se asignaron mediante técnicas de RMN.

Tabla T1: Punto de fusión (pf) y/o datos de LC/MS (tiempo de retención (t_R)) para los compuestos de Fórmula (I):

Entrada	Nombre del compuesto	Estructura	t_R (min)	C d [

1.1	3-[4-[[4-(1-etil-3-metilpirazol-4-il)triazol-1-il]metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol			

1.2	3-[4-[[4-(1-etil-5-metilpirazol-4-il)triazol-1-il]metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol			

1.3	3-[4-[(5-feniltriazol-1-il)metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		1.08	27

1.4	3-[4-[(4-feniltriazol-1-il)metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol			

1.5	3-[4-[(4-ciclopropiltriazol-1-il)metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol			

1.6	3-[4-[[4-(3-metilimidazol-4-il)triazol-1-il]metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol			

1.7	acetato de [1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]triazol-4-il]metilo			

1.8	3-[4-[[4-(3-tienil)triazol-1-il]metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol			

1.9	*N*-[[1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]triazol-4-il]metil]carbamato de			

	tert-butilo			
1.10	3-[4-[(5,5-dimetil-4*H*-oxazol-2-il)metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		1.71	32

1.11	3-[4-[[4-(etoximetil)triazol-1-il]metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol			

1.12	3-[4-[[4-(4-metoxifenil)triazol-1-il]metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol			

1.13	3-[4-[[4-(4-fluorofenil)triazol-1-il]metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol			

1.14	3-[4-[[4-(*p*-tolil)triazol-1-il]metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol			

1.15	3-[4-[(3,5-dimetilpirazol-1-il)metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol			

1.16	3-[4-(pirazol-1-ilmetil)fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol			

1.17	3-[4-[[3,5-bis(difluorometil)pirazol-1-il]metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol			

1.18	3-[4-(imidazol-1-ilmetil)fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol			

1.19	3-[4-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		1.30	29

1.20	3-[4-[[5-metil-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		1.17	37

1.21	5-(trifluorometil)-3-[4-[[3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]fenil]-1,2,4-oxadiazol		1.14	36

1.22	3-[4-[[4-(2-piridil)triazol-1-il]metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol			

1.23	3-[4-[[4-(3-piridil)triazol-1-il]metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol			

1.24	3-[4-[(4-ciclopentiltriazol-1-il)metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol			

1.25	trimetil-[1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]triazol-4-il]silano			

1.26	3-[4-[(4-isobutiltriazol-1-il)metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol			

1.27	3-[4-[(4-*tert*-butiltriazol-1-il)metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol			

1.28	3-[4-[[4-(fenoximetil)triazol-1-il]metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol			

1.29	3-[4-[[4-[(5-cloro-3-metoxi-2-piridil)oximetil]triazol-1-il]metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-			

	oxadiazol			
1.30	*N*-[1-metil-1-[1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]triazol-4-			

WO 2017/118689

PCT/EP2017/050193

PAGE * MERGEFORMAT 311

il]etil]benzamida

1.31	3-[4-[[4-[1-(2,6-dietilfenil)-5-metilpirazol-4-il]triazol-1-il]metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-		

	oxadiazol			
1.32	3-[4-(triazol-1-ilmetil)fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		1.33	29

1.33	3-[4-(triazol-2-ilmetil)fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol			

1.34	3-[4-(benzotriazol-2-ilmetil)fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		1.85	34

1.35	3-[4-(benzotriazol-1-ilmetil)fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		1.67	34

1.36	2-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo		1.50	35

1.37	1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo		1.35	35

1.38	5-(trifluorometil)-3-[4-[[5-(trifluorometil)-1,2,4-triazol-1-il]metil]fenil]-1,2,4-oxadiazol		1.09	40

1.39	5-(trifluorometil)-3-[4-[[3-(trifluorometil)-1,2,4-triazol-1-il]metil]fenil]-1,2,4-oxadiazol		1.69	36

1.40	1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo		1.56	32

1.41	2-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo			

1.42	3-[4-[1-(6-metoxi-3-piridil)etil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		1.26	35

1.43	1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]imidazol-4,5-dicarboxilato de dimetilo		1.48	41

1.44	3-[4-[(4-yodopirazol-1-il)metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		1.83	42

1.45	1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]imidazol-4,5-dicarbonitrilo		1.59	34

1.46	3-[4-[(4,5-dicloroimidazol-1-il)metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		1.76	36

1.47	3-[4-[(2-fenilimidazol-1-il)metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		1.14	37

1.48	5-(trifluorometil)-3-[4-[[2-(trifluorometil)bencimidazol-1-il]metil]fenil]-1,2,4-oxadiazol		1.93	41

1.49	3-[4-[(2-bromoimidazol-1-il)metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		1.54	37

1.50	1-[1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]indol-3-il]etanona		1.80	38

1.51	6-metil-1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]indol-3-carbaldehído		1.85	38

1.52	3-[4-[(5-metilindol-1-il)metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		2.05	35

1.53	3-[4-[(2-metilimidazol-1-il)metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		0.91	30

1.54	3-[4-[(6-fluoroindol-1-il)metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		2.05	36

1.55	5-(trifluorometil)-3-[4-[[4-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]fenil]-1,2,4-oxadiazol		1.84	36

1.56	3-[4-[(2-isopropilimidazol-1-il)metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		1.03	33

1.57	5-metoxi-1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]indol-3-carbaldehído		1.75	40

1.58	2-[1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]bencimidazol-2-il]acetonitrilo		1.61	38

1.59	1-[1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pirrol-2-il]etanona		1.80	33

1.60	1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pirrol-3-carbonitrilo		1.70	31

1.61	1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pirazol-4-carboxilato de etilo		1.71	36

1.62	1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pirrol-2-carbaldehído		1.73	32

1.63	3-[4-[(2-etilbencimidazol-1-il)metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		1.24	37

1.64	3-[4-[(6-cloroindol-1-il)metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		2.14	37

1.65	3-[4-[[2-(4-fluorofenil)imidazol-1-il]metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		1.18	38

1.66	1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]indol-4-carboxilato de metilo		1.98	40

1.67	3-[4-[(4-cloropirazol-1-il)metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		1.77	32

1.68	2-metil-5-(trifluorometil)-1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pirrol-3-carboxilato de metilo		1.96	43

1.69	3-[4-[(2,4,5-tribromoimidazol-1-il)metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		1.98	52

1.70	2-metil-1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]indol-3-carbaldehído		1.81	38

1.71	1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]imidazol-2-carbaldehído		1.46	32

1.72	3-[4-[(2-bromo-4,5-dicloroimidazol-1-il)metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		1.97	44

1.73	3-[4-[[2-(4-piridil)bencimidazol-1-il]metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		1.59	42

1.74	2-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-5,6-dihidrociclopenta[*c*]pirrol-4-ona		1.61	34

1.75	3-[4-[(5-metoxiindol-1-il)metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		1.91	37

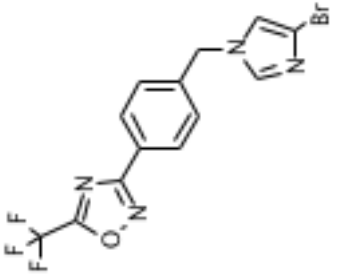
1.76	1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pirazol-4-carbonitrilo		1.57	32

1.77	3-[4-[(4-bromopirazol-1-il)metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		1.80	37

1.78	3-[4-[(2,4-dimetilimidazol-1-il)metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		0.92	32

WO 2017/118689

PCT/EP2017/050193 PAGE * MERGEFORMAT 311

1.79	3-[4-[(4-bromoimidazol-1-il)metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol	
1.55		
37		

1.80	5-metil-3-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]imidazol-4-carboxilato de etilo		1.47	38

1.81	1,3-dimetil-7-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]purino-2,6-diona		1.43	40

1.82	3-[4-[(4-fenilimidazol-1-il)metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		1.26	37

1.83	3-[4-[(4-metilimidazol-1-il)metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		0.88	30

1.84	4-fenil-1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pirazol-3-carboxilato de etilo		1.92	44

1.85	1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pirazol-3-carbaldehído		1.53	32

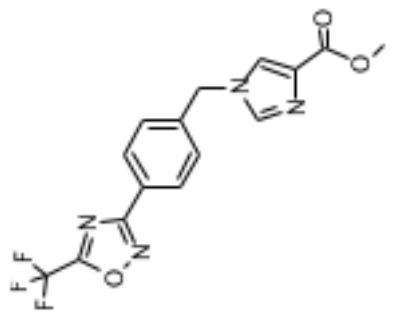
1.86	3-[4-(indazol-2-ilmetil)fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		1.73	34

1.87	3-[4-(indazol-1-ilmetil)fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		1.86	34

WO 2017/118689

PCT/EP2017/050193

PAGE * MERGEFORMAT 311

1.88	1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]imidazol-4-carboxilato de metilo	
1.34		
35		

1.89	3-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]imidazol-4-carboxilato de metilo		1.42	35

1.90	5-(trifluorometil)-3-[4-[[4-(trifluorometil)imidazol-1-il]metil]fenil]-1,2,4-oxadiazol		1.63	36

1.91	3-[4-[(4-bromo-2-metilimidazol-1-il)metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		1.53	38

1.92	3-[4-[(6-cloro-5-fluorobencimidazol-1-il)metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		1.53	38

1.93	5-metil-1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pirazol-3-carbonitrilo		1.74	39

1.94	3-[4-[(4-clorobencimidazol-1-il)metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		1.71	33

1.95	3-[4-[(7-clorobencimidazol-1-il)metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		1.67	37

1.96	3-[4-[(4-yodoimidazol-1-il)metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		1.52	42

1.97	3-[3-metoxi-4-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		1.38	32

1.98	3-[4-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-3-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		1.53	36

1.99	3-[3-cloro-4-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		1.44	32

1.100	3-[3-cloro-4-[(3,5-dimetilpirazol-1-il)metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		1.89	35

1.101	3-[3-fluoro-4-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		1.35	31

1.102	3-[4-[(3,5-dimetilpirazol-1-il)metil]-3-fluorofenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		1.89	35

1.103	3-[4-[(4-bromoimidazol-1-il)metil]-3-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		1.99	44

1.104	1-[[2-cloro-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]imidazol-4,5-dicarboxilato de dimetilo		1.60	44

1.105	3-[3-cloro-4-[(2,4-dimetilimidazol-1-il)metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		1.02	35

1.106	1-[[2-cloro-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]imidazol-4,5-dicarbonitrilo		1.69	37

1.107	3-[4-[(4-bromoimidazol-1-il)metil]-3-clorofenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		1.69	40

1.108	1-[[2-cloro-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo		1.48	38

1.109	3-[3-cloro-4-[(4-metilimidazol-1-il)metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		0.99	34

1.110	3-[4-(bencimidazol-1-ilmetil)-3-clorofenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		1.46	37

1.111	3-[3-cloro-4-[(4-cloropirazol-1-il)metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		1.91	36

1.112	3-[3-cloro-4-(imidazol-1-ilmetil)fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		0.93	32

1.113	3-[3-cloro-4-[[5-(4-clorofenil)tetrazol-1-il]metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		1.92	44

1.114	3-[3-cloro-4-[(4-yodopirazol-1-il)metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		1.97	45

1.115	3-[4-[(4-bromopirazol-1-il)metil]-3-clorofenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		1.94	40

1.116	3-[4-[(5-bromoimidazol-1-il)metil]-3-metoxifenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		1.38	40

1.117	3-[4-[(4-bromoimidazol-1-il)metil]-3-metoxifenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		1.62	40

1.118	1-[[2-fluoro-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]imidazol-4,5-dicarboxilato de dimetilo		1.52	42

1.119	1-[[2-fluoro-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]imidazol-4,5-dicarbonitrilo		1.62	36

1.120	3-[4-[(4-bromoimidazol-1-il)metil]-3-fluorofenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		1.60	39

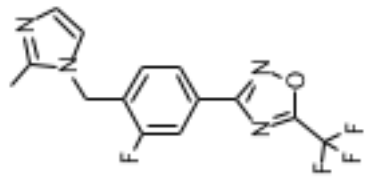
1.121	3-[4-[(4,5-dicloroimidazol-1-il)metil]-3-fluorofenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		1.80	38

1.122	1-[[2-fluoro-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo		1.40	37

WO 2017/118689

PCT/EP2017/050193

PAGE * MERGEFORMAT 311

1.123	3-[3-fluoro-4-[(2-metilimidazol-1-il)metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		0.93

1.124	3-[3-fluoro-4-[(4-metilimidazol-1-il)metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		0.95	32

1.125	3-[3-fluoro-4-(pirrolo[2,3-*b*]piridin-7-ilmetil)fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		0.97	36

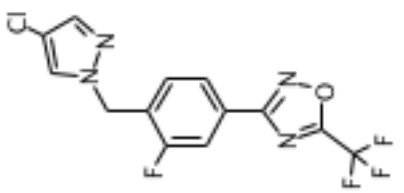
1.126	3-[4-(bencimidazol-1-ilmetil)-3-fluorofenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		1.33	36

1.127	3-[4-[(4-cloro-3,5-dimetilpirazol-1-il)metil]-3-fluorofenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		1.99	37

WO 2017/118689

PCT/EP2017/050193

PAGE * MERGEFORMAT 311

1.128	3-[4-[(4-cloropirazol-1-il)metil]-3-fluorofenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol	
1.82		
34		

1.129	3-[3-fluoro-4-(imidazol-1-ilmetil)fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		0.89	31

1.130	3-[4-[[5-(4-clorofenil)tetrazol-1-il]metil]-3-fluorofenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		1.84	42

1.131	3-[3-fluoro-4-[(4-yodopirazol-1-il)metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		1.87	43

1.132	3-[4-[(4-bromopirazol-1-il)metil]-3-fluorofenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		1.84	39

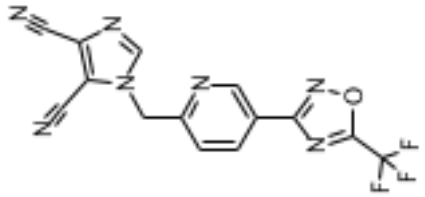
1.133	1-[[5-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-piridil]metil]imidazol-4,5-dicarboxilato de dimetilo		1.30	41

1.134	3-[6-[(2,4-dimetilimidazol-1-il)metil]-3-piridil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		0.83	32

WO 2017/118689

PCT/EP2017/050193

PAGE * MERGEFORMAT 311

1.135	1-[[5-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-piridil]metil]imidazol-4,5-dicarbonitrilo	
1.44		
34		

1.136	3-[6-[(4-bromoimidazol-1-il)metil]-3-piridil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		1.74	39

1.137	3-[6-[(4,5-dicloroimidazol-1-il)metil]-3-piridil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		1.56	36

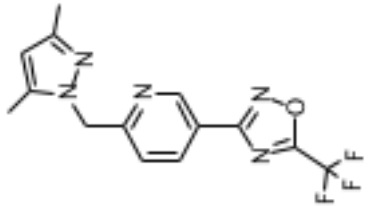
1.138	1-[[5-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-piridil]metil]-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo		1.16	35

1.139	3-[6-[(2-metilimidazol-1-il)metil]-3-piridil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		0.77	30

WO 2017/118689

PCT/EP2017/050193

PAGE * MERGEFORMAT 311

1.140	3-[6-[(3,5-dimetilpirazol-1-il)metil]-3-piridil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol	
1.149		
32		

1.141	3-[6-(imidazol-1-ilmetil)-3-piridil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		0.72	29

1.142	3-[6-[[5-(4-clorofenil)tetrazol-2-il]metil]-3-piridil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		1.89	40

1.143	3-[6-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-3-piridil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		1.06	29

1.144	3-[6-[(4-yodopirazol-1-il)metil]-3-piridil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		1.56	37

1.145	3-[4-[(2,4-dimetilimidazol-1-il)metil]-3-fluorofenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		1.01	34

1.146	5-(trifluorometil)-3-[4-[(3,4,5-trimetilpirazol-1-il)metil]fenil]-1,2,4-oxadiazol			

1.147	ácido 1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pirazol-4-carboxílico		0.83	32

1.148	*N*-ciclopropil-1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pirazol-4-carboxamida		1.44	34

1.149	*N*,*N*-dimetil-1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pirazol-4-carboxamida			

1.150	*N*-metil-1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pirazol-4-carboxamida			

1.151	1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]imidazol-4-carbaldehído		1.26	32

1.152	3-[4-[[5-(2-bromofenil)tetrazol-1-il]metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		1.77	45

1.153	3-[4-[[5-(2-bromofenil)tetrazol-2-il]metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		1.98	45

1.154	1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]imidazol-4-carbonitrilo		1.41	32

1.155	3-[4-[(5,6-diclorobenzotriazol-1-il)metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		1.98	41

1.156	*N*-[2-[1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]imidazol-4-il]etil]acetamida		0.86	38

1.157	4-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pirrolo[3,2-*b*]piridino-2-carbonitrilo		1.02	37

1.158	1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pirrolo[3,2-*b*]piridino-2-carbonitrilo		1.58	37

1.159	3-[4-[[6-(4-bromofenil)sulfanil-5-clorobenzotriazol-1-il]metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		2.31	56

1.160	3-[4-[[5-(4-bromofenil)sulfanil-6-clorobenzotriazol-2-il]metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		2.46	56

1.161	5-(4-clorofenil)-2-(trifluorometil)-1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]imidazol-4-carboxilato de etilo		2.08	54

1.162	5-(4-clorofenil)-2-(trifluorometil)-3-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]imidazol-4-carboxilato de etilo		2.27	54

1.163	3-[4-[[5-cloro-6-(4-metoxifenoxi)benzotriazol-1-il]metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		2.06	50

1.164	3-[4-[[5-cloro-6-(4-metoxifenoxi)benzotriazol-2-il]metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		2.21	50

1.165	3-[4-[[5-(4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		2.14	45

1.166	3-[4-[[3-(4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		2.25	45

1.167	3-[4-[[5-(2,4-difluorofenil)-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		2.14	47

1.168	3-[4-[[3-(2,4-difluorofenil)-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		2.31	47

1.169	5-(2,5-difluorofenil)-1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pirazol-3-carboxilato de metilo		1.89	46

1.170	5-(2,5-difluorofenil)-2-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pirazol-3-carboxilato de metilo		2.22	46

1.171	5-metil-1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pirazol-3-ol		1.40	32

1.172	3-[4-[[5-(4-metoxifenil)-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		2.14	46

1.173	3-[4-[[3-(4-metoxifenil)-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		2.22	46

1.174	3-[4-[[4-(4-clorofenil)-2-(difluorometilsulfanil)imidazol-1-il]metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		2.08	48

1.175	3-[4-[(6-bromo-4,5-dimetilbenzotriazol-1-il)metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		2.08	45

1.176	3-[4-[(6-bromo-4,5-dimetilbenzotriazol-2-il)metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		2.27	45

1.177	3-[4-[[6-(1,3-benzodioxol-5-iloxi)-5-clorobenzotriazol-1-il]metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		2.03	51

1.178	3-[4-[[5-(1,3-benzodioxol-5-iloxi)-6-clorobenzotriazol-2-il]metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		2.19	51

1.179	3-[4-[[4-cloro-5-(4-fluorofenoxi)benzotriazol-1-il]metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		2.03	49

1.180	3-[4-[[7-cloro-6-(4-fluorofenoxi)benzotriazol-1-il]metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		2.12	49

1.181	3-[4-[[4-cloro-5-(4-fluorofenoxi)benzotriazol-2-il]metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		2.19	49

1.182	5-(4-clorofenil)-1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2-(trifluorometilsulfanil)imidazol-4-carboxilato de etilo		2.13	57

1.183	5-(4-clorofenil)-3-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-2-(trifluorometilsulfanil)imidazol-4-carboxilato de etilo		2.30	57

1.184	1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]benzotriazol-5-carboxilato de etilo		1.84	41

1.185	2-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]benzotriazol-5-carboxilato de etilo		2.00	41

1.186	5-ciclopropil-1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pirazol-3-carboxilato de etilo		1.87	40

1.187	5-ciclopropil-2-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pirazol-3-carboxilato de etilo		2.08	40

1.188	5-fenil-1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]imidazol-4-carboxilato de etilo		1.72	44

1.189	5-fenil-3-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]imidazol-4-carboxilato de etilo		1.83	44

1.190	3-[4-[[2-metil-6-(trifluorometil)bencimidazol-1-il]metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		1.69	42

1.191	3-[4-[[2-metil-5-(trifluorometil)bencimidazol-1-il]metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		1.73	42

1.192	2-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]indazol-4-carboxilato de metilo		1.80	40

1.193	1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]indazol-4-carboxilato de metilo		1.87	40

1.194	6-fluoro-1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]indazol-3-carbonitrilo		1.94	38

1.195	3-[4-[[4-cloro-6-(trifluorometil)benzotriazol-1-il]metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		2.03	44

1.196	3-[4-[[7-cloro-5-(trifluorometil)benzotriazol-1-il]metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		2.09	44

1.197	3-[4-[[4-cloro-6-(trifluorometil)benzotriazol-2-il]metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		0.00	44

1.198	3-[4-[(4,5-dimetilbenzotriazol-1-il)metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		1.88	37

1.199	3-[4-[(4,5-dimetilbenzotriazol-2-il)metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		2.06	37

1.200	5-(trifluorometil)-2-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-1,2,4-triazol-3-amina		1.56	37

1.201	3-[4-[[5-(*p*-tolil)tetrazol-1-il]metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		1.78	38

1.202	3-[4-[[5-(*p*-tolil)tetrazol-2-il]metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		2.03	38

1.203	*N*,*N*-dimetil-1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-1,2,4-triazol-3-amina		1.44	33

1.204	3-(difluorometil)-1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pirazol-4-carboxilato de etilo		1.82	41

1.205	5-(difluorometil)-1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pirazol-4-carboxilato de etilo		1.97	41

1.206	3-[4-[(3-propilsulfanil-1,2,4-triazol-1-il)metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		1.76	37

1.207	3-[4-[(5-propilsulfanil-1,2,4-triazol-1-il)metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		1.82	37

1.208	3-[4-[(3-etilsulfanil-1,2,4-triazol-1-il)metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		1.64	35

1.209	3-[4-[(5-etilsulfanil-1,2,4-triazol-1-il)metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		1.70	35

1.210	4-cloro-5-(4-clorofenil)-1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pirazol-3-carbonitrilo		2.18	46

1.211	4-cloro-5-(4-clorofenil)-2-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pirazol-3-carbonitrilo		2.30	46

1.212	3-[4-[(3-bencilsulfanil-1,2,4-triazol-1-il)metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		1.83	41

1.213	3-[4-[(3-bencilsulfanil-1,2,4-triazol-4-il)metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		1.89	41

1.214	5-metoxi-2-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-1,2,4-triazol-3-amina		1.24	34

1.215	5-metoxi-1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-1,2,4-triazol-3-amina		1.32	34

1.216	3-[4-[[4-cloro-5-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)-3-metilpirazol-1-il]metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		2.22	49

1.217	3-[4-[[4-cloro-3-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)-5-metilpirazol-1-il]metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		2.26	49

1.218	3-(4-clorofenil)-1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pirazol-4-carbonitrilo		2.07	43

1.219	2-[1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pirazol-3-il]piridino-3-carboxilato		1.72	44

WO
2017/
11868
9

PCT/E
P2017
/0501
93
PAGE
*
MERGE
FORMA
T 311

de etilo

1.220	3-[4-[[4-cloro-5-(2,4-diclorofenil)-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		2.37	54

1.221	3-[4-[[4-cloro-3-(2,4-diclorofenil)-5-(trifluorometil)pirazol-1-il]metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		2.46	54

1.222	5-(difluorometil)-2-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-1,2,4-triazol-3-amina		1.38	36

1.223	5-(4-metoxifenil)-2-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pirazol-3-carbaldehído		2.01	42

1.224	5-propil-1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]imidazol-4-carboxilato de etilo		1.64	40

1.225	5-propil-3-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]imidazol-4-carboxilato de etilo		1.67	40

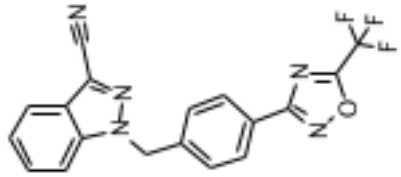
1.226	3-[4-(1,2,4-triazol-4-ilmetil)fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		1.13	29

1.227	4-[2-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]tetrazol-5-il]benzaldehído		1.81	40

WO 2017/118689

PCT/EP2017/050193

PAGE * MERGEFORMAT 311

1.228	1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]indazol-3-carbonitrilo	
1.91		
37		

1.229	3-[4-[[4-(4-clorofenil)imidazol-1-il]metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		1.53	40

1.230	3-[4-[[5-(4-clorofenil)tetrazol-1-il]metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		1.81	40

1.231	3-[4-[[5-(4-clorofenil)tetrazol-2-il]metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		2.08	40

1.232	3-[4-[(5-bromo-3-metoxi-1,2,4-triazol-1-il)metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		1.66	40

1.233	3-[4-[(3-bromo-5-metoxi-1,2,4-triazol-1-il)metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		1.73	40

1.234	3-[4-[[5-(4-bromo-3-metilfenil)tetrazol-1-il]metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		1.94	46

1.235	3-[4-[[5-(4-bromo-3-metilfenil)tetrazol-2-il]metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		2.21	46

1.236	5-ciclopropil-1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pirazol-4-carboxilato de metilo		1.80	39

1.237	3-ciclopropil-1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pirazol-4-carboxilato de metilo		1.85	39

1.238	3-(metoximetil)-1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pirazol-4-carboxilato de metilo		1.60	39

1.239	5-(metoximetil)-1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pirazol-4-carboxilato de metilo		1.73	39

1.240	5-(2,6-difluorofenil)-1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]triazol-4-carbonitrilo		1.84	43

1.241	5-(2,6-difluorofenil)-2-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]triazol-4-carbonitrilo		1.98	43

1.242	3-(trifluorometil)-1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pirazol-4-carboxilato de etilo		1.93	43

1.243	3-[4-[(3-cloropirazol-1-il)metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		1.75	32

1.244	3-[4-(triazolo[4,5-*b*]piridin-4-ilmetil)fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		1.11	34

1.245	3-[4-(triazolo[4,5-*b*]piridin-1-ilmetil)fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		1.42	34

1.246	3-[4-(triazolo[4,5-*b*]piridin-2-ilmetil)fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		1.56	34

1.247	3-[4-(triazolo[4,5-*b*]piridin-3-ilmetil)fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		1.60	34

1.248	1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pirazol-4-carboxilato de metilo			

1.249	*N*-(ciclopropilmetil)-1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pirazol-4-carboxamida			

1.250	*N*-(2-metoxietil)-1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pirazol-4-carboxamida			

1.251	*N*-prop-2-inil-1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pirazol-4-carboxamida			

1.252	1-[[3-fluoro-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pirazol-4-carboxilato de etilo			

1.253	3-[4-[(3,5-dimetilpirazol-1-il)metil]-2-fluorofenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		1.08	34

1.254	3-[4-[(6-metoxi-3-piridil)metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol			

1.255	1-[[3-fluoro-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo			

1.256	2-[[3-fluoro-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo		1.03	33 H)

1.257	1-[[6-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-piridil]metil]-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo			

1.258	2-[[6-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-piridil]metil]-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo		0.89	32

1.259	*N*,*N*-dietil-1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pirazol-4-carboxamida			

1.260	*N*-metoxi-*N*-metil-1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pirazol-4-carboxamida			

1.261	morfolino-[1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pirazol-4-il]metanona			

1.262	1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pirazol-4-carboxilato de *tert*-butilo			

1.263	1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pirazol-4-carboxilato de isopropilo		1.13	38

1.264	1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pirazol-4-carboxilato de propilo			

1.265	1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pirazol-4-carboxilato de 2-(dimetilamino)etilo			

1.266	*N*-metoxi-1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pirazol-4-carboxamida			

1.267	*N*-etil-1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pirazol-4-carboxamida			

1.268	1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pirazol-4-carboxamida		0.86	33

1.269	1-[[6-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-piridil]metil]pirazol-4-carboxilato de etilo			

1.270	1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]triazol-4-carboxilato de metilo			

1.271	ácido 1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]triazol-4-carboxílico			

1.272	*N*-metil-1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]triazol-4-carboxamida		0.92	35

1.273	1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pirazol-4-carbaldehído			

1.274	*N*-etil-1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]triazol-4-carboxamida			

1.275	*N*-metoxi-*N*-metil-1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]triazol-4-carboxamida			

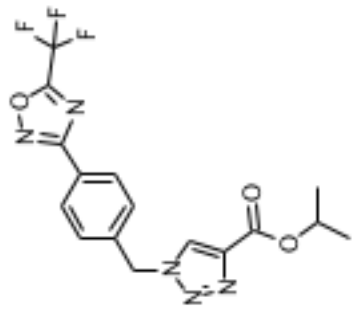
1.276	1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]triazol-4-carboxilato de etilo			

1.277	*N*-metoxi-1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]triazol-4-carboxamida			

WO 2017/118689

PCT/EP2017/050193

PAGE * MERGEFORMAT 311

1.278	1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]triazol-4-carboxilato de isopropilo	

1.279	3-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]triazol-4-carboxilato de metilo			

1.280	*N*,*N*-dimetil-1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]triazol-4-carboxamida			

1.281	*N*-(4-metoxifenil)-1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]triazol-4-carboxamida			

1.282	*N*-(4-clorofenil)-1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]triazol-4-carboxamida			

1.283	*N*-(4-piridil)-1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]triazol-4-carboxamida			

1.284	3-[5-[(3,5-dimetilpirazol-1-il)metil]-2-piridil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		0.95	32

1.285	*N*-metoxi-1-[1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pirazol-4-il]metanimina			

1.286	*N*-etoxi-1-[1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pirazol-4-il]metanimina			

1.287	*N*-propoxi-1-[1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pirazol-4-il]metanimina			

1.288	*N*-isopropoxi-1-[1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pirazol-4-il]metanimina		1.14; 1.16	Ma no de ac

1.289	*N*-benciloxi-1-[1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pirazol-4-il]metanimina			

1.290	*N*-prop-2-inoxi-1-[1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pirazol-4-il]metanimina			

1.291	*N*-metil-3-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]triazol-4-carboxamida			

1.292	*N*-metoxi-1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pirrolidin-3-imina		1.10	34

1.293	*N*-metoxi-1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]piperidin-4-imina		1.04	35

1.294	3-[4-[(5-metilsulfonil-1,2,4-triazol-1-il)metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol			

1.295	3-[4-[(5-metilsulfinil-1,2,4-triazol-1-il)metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol			

1.296	3-[4-[(3-metilsulfonil-1,2,4-triazol-1-il)metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol			

1.297	3-[4-[(3-metilsulfinil-1,2,4-triazol-1-il)metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol			

1.298	3-[4-[(5-metilsulfanil-1,2,4-triazol-1-il)metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol			

1.299	3-[4-[(3-metilsulfanil-1,2,4-triazol-1-il)metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol			

1.300	3-[4-(1-piperidilmetil)fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		0.75	31

1.301	4-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]morfolino		0.68	31

1.302	3-[4-(tiomorfolinometil)fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol			

1.303	3-[4-[1-(3,5-dimetilpirazol-1-il)etil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		1.61	33

1.304	1-[1-[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]etil]pirazol-4-carboxilato de etilo		1.61	38

1.305	3-[4-[(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol			

1.306	2,6-dimetil-4-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]morfolina		0.76; 0.81	34

1.307	(2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]morfolina		0.76	34

1.308	(2*R*,6*R*)-2,6-dimetil-4-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]morfolina		0.81	34

1.309	3-[4-[2-(3,5-dimetilpirazol-1-il)etil]fenil]-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol		1.67	33

1.310	1-[2-[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-il]fenil]etil]pirazol-4-carboxilato de etilo		1.57	38

1.311	1-[2-fluoro-2-[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]etil]pirazol-4-carboxilato de etilo			

1.312	2-morfolino-2-[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]acetonitrilo		1.07	33

EJEMPLOS BIOLÓGICOS

Ejemplos generales de pruebas en disco foliar en placas de pocillos:

A partir de plantas cultivadas en un invernadero, se cortan discos foliares o segmentos foliares de varias especies vegetales. Los discos o segmentos foliares cortados se colocan en placas de múltiples pocillos (formato de 24 pocillos) sobre agua-agar. Se pulveriza una solución de prueba sobre los discos foliares antes (prevención) o después (curación) de la inoculación. Los compuestos que se van a probar se preparan como soluciones en DMSO (máx. de 10 mg/mL), que se diluyen hasta la concentración apropiada con Tween20 al 0.025% justo antes de la pulverización. Los discos o segmentos foliares inoculados se incuban en condiciones definidas (temperatura, humedad relativa, luz, etc.) de acuerdo con el sistema de prueba respectivo. Se realiza una única evaluación del nivel de la enfermedad de 3 a 14 días después de la inoculación, dependiendo del patosistema. A continuación, se calcula el porcentaje de control de la enfermedad respecto a los discos o segmentos foliares de referencia no tratados.

Ejemplos generales de pruebas en cultivo líquido en placas de pocillos:

En un caldo de nutrientes se mezclan directamente fragmentos de micelios o suspensiones de conidios de un hongo, recién preparados a partir de cultivos líquidos del hongo o preparados a partir de un depósito criogénico. Las

80977 -FF PAGE * MERGE FORMA T 334

soluciones del compuesto de prueba en DMSO (máx. de 10 mg/mL) se diluyen con Tween20 al 0.025% con un factor de 50 y se pipetean 10 µL de esta solución a una placa de microvaloración (formato de 96 pocillos). A continuación, se añade el caldo de nutrientes que contiene las esporas/fragmentos de micelios fúngicos para obtener la concentración final del compuesto de prueba. Las placas de prueba se incuban en la oscuridad a 24 ºC y un 96% de humedad relativa.

La inhibición del crecimiento fúngico se determina fotométricamente después de 2 a 7 días, dependiendo del patosistema, y se calcula el porcentaje de actividad antifúngica respecto a la muestra de referencia no tratada.

80977 -FF PAGE * MERGE FORMA T 334

Ejemplo 1: Actividad fungicida contra *Puccinia recondita* f. sp. *tritici* / trigo / prevención en disco foliar (roya parda)

Se colocaron segmentos foliares de trigo cv. Kanzler sobre agar en placas de múltiples pocillos (formato de 24 pocillos) y se pulverizó el compuesto de prueba formulado diluido en agua sobre estos. Los discos foliares se inocularon con una suspensión de esporas del hongo 1 día después de la aplicación. Los segmentos foliares inoculados se incubaron a 19 °C y un 75% de humedad relativa (HR) con un régimen de luz de 12 h de luz / 12 h de oscuridad en una cámara climática, y se evaluó la actividad de un compuesto como el porcentaje de control de la enfermedad en comparación con los segmentos foliares no tratados cuando aparece un

nivel apropiado de daños debidos a la enfermedad en segmentos foliares de control no tratados (de 7 a 9 días después de la aplicación).

Los siguientes compuestos proporcionan al menos un 80% de control de la enfermedad en esta prueba a 200 ppm en la formulación aplicada cuando se comparan con los discos foliares de control no tratados en las mismas condiciones, los cuales presentan un desarrollo considerable de la enfermeda

d.

Comp

uestos

(de la Tabla T1) 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 1.10, 1.11, 1.12, 1.15, 1.16, 1.18, 1.19, 1.21, 1.22, 1.23, 1.24, 1.25, 1.26, 1.27, 1.28, 1.29, 1.30, 1.32, 1.33, 1.34, 1.35, 1.36, 1.37, 1.39, 1.40, 1.41, 1.42, 1.43, 1.44, 1.45, 1.46, 1.47, 1.48, 1.49, 1.50, 1.52, 1.53, 1.55, 1.56, 1.57, 1.58, 1.60, 1.61, 1.62, 1.63, 1.65, 1.67, 1.73, 1.74, 1.75, 1.76, 1.79, 1.80, 1.81, 1.82, 1.83, 1.85, 1.86, 1.87, 1.88, 1.89, 1.90, 1.91, 1.93, 1.94, 1.95, 1.96, 1.99, 1.101, 1.102, 1.105, 1.107, 1.108, 1.109, 1.112, 1.118, 1.119, 1.120, 1.121, 1.122, 1.123, 1.124, 1.125, 1.126, 1.128, 1.129, 1.131, 1.132, 1.133, 1.135, 1.136, 1.137, 1.139, 1.141, 1.144, 1.145, 1.146, 1.147, 1.148, 1.149, 1.150, 1.151, 1.154, 1.156, 1.157, 1.158, 1.171, 1.174, 1.186, 1.192, 1.193, 1.200, 1.203, 1.204, 1.206, 1.207, 1.208, 1.209, 1.212, 1.213, 1.214, 1.215, 1.219, 1.222, 1.224, 1.226, 1.229, 1.232, 1.233, 1.236, 1.237, 1.238, 1.239, 1.240, 1.243, 1.244, 1.245, 1.246, 1.247, 1.248, 1.249, 1.250, 1.251, 1.252, 1.253, 1.254, 1.255, 1.256, 1.259, 1.260,

80977 -FF PAGE * MERGE FORMA T 334

1.261, 1.262, 1.263, 1.265, 1.266, 1.267, 1.268, 1.269, 1.270, 1.271, 1.273, 1.274, 1.275, 1.276, 1.277, 1.278, 1.279, 1.280, 1.281, 1.282, 1.283, 1.285, 1.286, 1.287, 1.288, 1.289, 1.290, 1.292, 1.294, 1.295, 1.296, 1.297, 1.298, 1.299, 1.301, 1.302, 1.303, 1.304, 1.305, 1.306, 1.308, 1.310 y 1.312.

Ejemplo 2: Actividad fungicida contra *Puccinia recondita* f. sp. *tritici* / trigo / curación en discos foliares (roya parda)

Se colocan segmentos foliares de trigo cv. Kanzler sobre agar en placas de múltiples pocillos (formato de 24 pocillos). A continuación, los segmentos foliares se inoculan con una suspensión de esporas del hongo. Las placas se almacenaron en la oscuridad a 19 °C y un 75% de humedad relativa. El compuesto de prueba formulado diluido en agua se aplicó 1 día después de la inoculación. Los segmentos foliares se incubaron a 19 °C y un 75% de humedad relativa con un régimen de luz de 12 h de luz / 12 h de oscuridad en una cámara climática, y se evaluó la actividad de un compuesto como el porcentaje de control de la enfermedad en comparación con los segmentos foliares no tratados cuando aparece un nivel apropiado de daños debidos a la enfermedad en segmentos foliares de control no tratados (de 6 a 8 días después de la aplicación).

Los siguientes compuestos proporcionan al menos un 80% de control de la enfermedad en esta prueba a 200 ppm en la formulación aplicada cuando se comparan con los discos foliares de control no tratados en las mismas condiciones,

PAGE * MERGEFORMAT 334 80977-FF

los cuales presentan un desarrollo considerable de la enfermedad.

Compuestos (de la Tabla T1) 1.1, 1.2, 1.3, 1.5, 1.6, 1.8, 1.9, 1.10, 1.11, 1.15, 1.16, 1.18, 1.19, 1.22, 1.23, 1.25, 1.26, 1.27, 1.30, 1.32, 1.33, 1.34, 1.35, 1.36, 1.38, 1.39, 1.40, 1.41, 1.42, 1.43, 1.44, 1.45, 1.46, 1.49, 1.54, 1.55, 1.56, 1.61, 1.62, 1.67, 1.71, 1.76, 1.77, 1.78, 1.79, 1.80, 1.81, 1.82, 1.83, 1.85, 1.86, 1.87, 1.88, 1.89, 1.90, 1.91, 1.93, 1.96, 1.97, 1.99, 1.101, 1.102, 1.118, 1.119, 1.120, 1.121, 1.123, 1.124, 1.128, 1.129, 1.131, 1.132, 1.133, 1.134, 1.135, 1.136, 1.137, 1.141, 1.143, 1.144, 1.145, 1.146, 1.147, 1.148, 1.149, 1.150, 1.151, 1.154, 1.156, 1.174, 1.192, 1.200, 1.203, 1.206, 1.207, 1.208, 1.209, 1.213, 1.214, 1.215, 1.219, 1.222, 1.226, 1.229, 1.232, 1.233, 1.236, 1.237, 1.238, 1.239, 1.243, 1.244, 1.245, 1.246, 1.247, 1.248, 1.253, 1.254, 1.255, 1.256, 1.258, 1.259, 1.260, 1.261, 1.263, 1.264, 1.265, 1.266, 1.267, 1.268, 1.269, 1.270, 1.271, 1.272, 1.273, 1.274, 1.275, 1.277, 1.279, 1.280, 1.281, 1.283, 1.285, 1.287, 1.288, 1.290, 1.291, 1.292, 1.293, 1.294, 1.295, 1.296, 1.297, 1.298, 1.299, 1.302 1.303, 1.304, 1.305, 1.306 y 1.312.

80977 -FF PAGE * MERGE FORMA T 334

Ejemplo 3: Actividad fungicida contra *Phakopsora pachyrhizi* / soja / prevención en discos foliares (roya asiática de la soja)

Se colocan discos foliares de soja en agua-agar en placas de múltiples pocillos (formato de 24 pocillos) y se

pulveriza el compuesto de prueba formulado diluido en agua sobre estos. Un día después de la aplicación los discos foliares se inoculan pulverizando una suspensión de esporas sobre su superficie foliar más baja. Tras un periodo de incubación en una cámara climática de 24-36 horas en la oscuridad a 20 °C y un 75% de HR, los discos foliares se mantienen a 20 °C con 12 h de luz/día y un 75% de HR. La actividad de un compuesto se evalúa como el porcentaje de control de la enfermedad en comparación con los discos foliares no tratados cuando aparece un nivel apropiado de daños debidos a la enfermedad en los discos foliares de control no tratados (de 12 a 14 días después de la aplicación).

80977 -FF PAGE * MERGE FORMA T 334

Los siguientes compuestos proporcionan al menos un 80% de control de la enfermedad en esta prueba a 200 ppm en la formulación aplicada cuando se comparan con los discos foliares de control no tratados en las mismas condiciones, los cuales presentan un desarrollo considerable de la enfermedad.

Compuestos (de la Tabla T1) 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.9, 1.10, 1.11, 1.15, 1.16, 1.17, 1.18, 1.19, 1.20, 1.21, 1.22, 1.23, 1.24, 1.25, 1.26, 1.27, 1.28, 1.30, 1.32, 1.33, 1.34, 1.35, 1.36, 1.39, 1.40, 1.41, 1.42, 1.43, 1.49, 1.56, 1.59, 1.61, 1.79, 1.85, 1.86, 1.87, 1.88, 1.90, 1.91, 1.93, 1.96, 1.99, 1.101, 1.102, 1.129, 1.136, 1.146, 1.147, 1.148, 1.149, 1.150, 1.151, 1.152, 1.153, 1.154, 1.156, 1.157, 1.158, 1.171, 1.174, 1.177, 1.184, 1.185,

1.186, 1.187, 1.190, 1.192, 1.193, 1.194, 1.195, 1.198, 1.200, 1.201, 1.203, 1.204, 1.205, 1.206, 1.207, 1.208, 1.209, 1.212, 1.213, 1.214, 1.215, 1.219, 1.222, 1.223, 1.224, 1.226, 1.227, 1.228, 1.229, 1.230, 1.232, 1.233, 1.236, 1.237, 1.238, 1.239, 1.240, 1.243, 1.244, 1.245, 1.246, 1.247, 1.248, 1.252, 1.253, 1.256, 1.259, 1.260, 1.261, 1.263, 1.264, 1.265, 1.266, 1.267, 1.268, 1.270, 1.273, 1.274, 1.275, 1.276, 1.277, 1.278, 1.279, 1.280, 1.283, 1.285, 1.286, 1.288, 1.290, 1.303, 1.304, 1.305, 1.306, 1.310 y 1.312.

80977 -FF PAGE * MERGE FORMA T 334

Ejemplo 4: Actividad fungicida contra *Glomerella lagenarium* (*Colletotrichum lagenarium*) en cultivo líquido / pepino / prevención (antracnosis)

Se mezclan conidios del hongo procedentes de un depósito criogénico directamente en un caldo de nutrientes (PDB - caldo de dextrosa de papa). Después de colocar una solución (DMSO) del compuesto de prueba en una placa de microvaloración (formato de 96 pocillos), se añade el caldo nutritivo que contiene las esporas fúngicas. Las placas de prueba se incuban a 24 ºC y la inhibición del crecimiento se mide fotométricamente de 3 a 4 días después de la aplicación.

Los siguientes compuestos proporcionan al menos un 80% de control de la enfermedad en esta prueba a 20 ppm en la formulación aplicada cuando se comparan con las muestras de control no tratadas en las mismas condiciones, las cuales presentan un desarrollo considerable de la enfermedad.

Compuestos (de la Tabla T1) 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 1.10, 1.15, 1.16, 1.17, 1.18, 1.19, 1.20, 1.21, 1.22, 1.23, 1.24, 1.25, 1.26, 1.27, 1.28, 1.29, 1.30, 1.32, 1.33, 1.34, 1.35, 1.36, 1.37, 1.38, 1.39, 1.40, 1.41, 1.42, 1.43, 1.44, 1.45, 1.46, 1.47, 1.48, 1.49, 1.50, 1.51, 1.52, 1.54, 1.55, 1.56, 1.57, 1.58, 1.59, 1.60, 1.61, 1.62, 1.63, 1.64, 1.65, 1.66, 1.67, 1.68, 1.69, 1.70, 1.72, 1.73, 1.74, 1.75, 1.76, 1.77, 1.79, 1.80, 1.81, 1.82, 1.83, 1.84, 1.85, 1.86, 1.87, 1.88, 1.89, 1.90, 1.91, 1.92, 1.93, 1.94, 1.95, 1.96, 1.97, 1.98, 1.99, 1.100, 1.101, 1.102, 1.103, 1.104, 1.106, 1.107, 1.108, 1.109, 1.110, 1.111, 1.112, 1.113, 1.114, 1.115, 1.116, 1.117, 1.118, 1.119, 1.120, 1.121, 1.122, 1.124, 1.126, 1.127, 1.128, 1.129, 1.130, 1.131, 1.132, 1.133, 1.135, 1.136, 1.137, 1.138, 1.140, 1.142, 1.143, 1.144, 1.146, 1.147, 1.148, 1.149, 1.150, 1.151, 1.152, 1.154, 1.157, 1.158, 1.171, 1.174, 1.184, 1.185, 1.186, 1.188, 1.189, 1.190, 1.191, 1.192, 1.193, 1.194, 1.198, 1.200, 1.203, 1.204, 1.205, 1.206, 1.207, 1.208, 1.209, 1.212, 1.213, 1.214, 1.215, 1.219, 1.222, 1.223, 1.224, 1.226, 1.227, 1.228, 1.229, 1.232, 1.233, 1.236, 1.237, 1.238, 1.239, 1.240, 1.243, 1.244, 1.245, 1.246, 1.247, 1.248, 1.249, 1.250, 1.251, 1.252, 1.253, 1.254, 1.255, 1.256, 1.257, 1.258, 1.259, 1.260, 1.261, 1.262, 1.263, 1.264, 1.265, 1.266, 1.267, 1.268, 1.269, 1.270, 1.273, 1.274, 1.275, 1.276, 1.277, 1.278, 1.279, 1.280, 1.281, 1.283, 1.284, 1.285, 1.286, 1.287, 1.288, 1.289, 1.290, 1.292, 1.294,

80977 -FF PAGE * MERGE FORMA T 334

1.295, 1.296, 1.297, 1.298, 1.299 1.302. 1.303, 1.304, 1.305, 1.306, 1.307, 1.309 y 1.312.

Ejemplo 5: Actividad fungicida contra *Uromyces viciae-fabae* / poroto común / prevención en discos foliares (roya de *Vicia Faba*)

Los discos foliares de poroto común se colocan sobre agar-agua en placas de múltiples pocillos (formato de 96 pocillos) y se pipetean sobre el disco foliar 10 µL del compuesto de prueba formulado diluido en acetona y una sustancia dispersante. Dos horas después de la aplicación los discos foliares se inoculan pulverizando una suspensión de esporas sobre su superficie foliar más baja. Los discos foliares se incuban en una cámara climática a 22 ºC con un día de 18 horas y un 70% de humedad relativa. La actividad de un compuesto se evalúa como el porcentaje de control de la enfermedad en comparación con los discos foliares no tratados cuando aparece un nivel apropiado de daños debidos a la enfermedad en los discos foliares de referencia no tratados (12 días después de la aplicación).

Los siguientes compuestos proporcionan al menos un 80% de control de la enfermedad en esta prueba a 100 ppm en la formulación aplicada cuando se comparan con los discos foliares de control no tratados en las mismas condiciones, los cuales presentan un desarrollo considerable de la enfermedad.

80977 -FF PAGE * MERGE FORMA T 334

Compuestos (de la Tabla T1) 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 1.10, 1.11, 1.12, 1.13, 1.14, 1.15, 1.16, 1.17, 1.18, 1.19 y 1.20.

Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro de la presente descripción de la invención.

80977 -FF PAGE * MERGE FORMA T 334