

PIRIDONAS FUNGICIDAS

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a determinadas piridonas, a sus *N*-óxidos, sales y composiciones, y a métodos de uso de las mismas como fungicidas.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

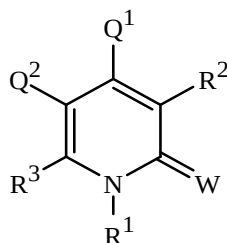
El control de las enfermedades de las plantas provocadas por fitopatógenos fúngicos es extremadamente importante para conseguir una eficacia elevada en los cultivos. Los daños provocados por enfermedades de las plantas en cultivos ornamentales, de hortalizas, de campo, de cereales y de frutos pueden provocar una importante reducción de la productividad y, por lo tanto, un aumento de los costes para el consumidor. Se dispone de muchos productos comercializados para estos fines, pero se siguen necesitando nuevos compuestos que sean más eficaces, menos costosos, menos tóxicos, más seguros para el medio ambiente o que tengan sitios de acción diferentes.

La Publicación de Patente PCT WO 2018/195155 divulga derivados de piridona y su uso en composiciones farmacéuticas.

Las Publicaciones de Patente PCT WO 2009158257 y WO 2010/093595 divulgan fungicidas que incluyen 2-piridonas y derivados de piridina.

SUMARIO DE LA INVENCION

La invención se refiere a compuestos de Fórmula **1** (incluyendo todos los estereoisómeros), *N*-óxidos y sales de los mismos, composiciones que los contienen y su uso como fungicidas:



1

en donde

W es O o S;

Q^1 y Q^2 son cada uno independientemente un anillo de fenilo opcionalmente sustituido con hasta 5 sustituyentes seleccionados independientemente de R^4 ; o un anillo heteroaromático de 5 a 6 miembros, conteniendo cada anillo miembros de anillo seleccionados de átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de hasta 2 átomos de O, hasta 2 de S y hasta 4 de N, cada anillo opcionalmente sustituido con hasta 5 sustituyentes seleccionados independientemente de R^4 ; o un anillo heterocíclico no aromático de 3 a 6 miembros, conteniendo cada anillo miembros de anillo seleccionados de átomos de carbono

y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de hasta 2 átomos de O, hasta 2 de S y hasta 4 de N, en donde hasta 2 miembros de anillo se seleccionan independientemente de C(=O), C(=S), S(=O) y S(=O)₂, cada anillo opcionalmente sustituido con hasta 5 sustituyentes seleccionados independientemente de R⁴;

5 R¹ es amino, ciano, hidroxilo, NH₂C(=O)H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, haloalquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquinilo C₂-C₆, cianoalquilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alqueniloxi C₂-C₆, haloalqueniloxi C₂-C₆, alquiniloxi C₂-C₆, haloalquiniloxi C₂-C₆, cianoalcoxi C₂-C₆, alquilamino C₁-C₆, haloalquilamino C₁-C₆, dialquilamino C₂-C₆, alquilcarbonilamino C₄-C₈, alcoxialquilamino C₂-C₆, alquilcarbonilo C₂-C₆, haloalquilcarbonilo C₂-C₆, alcoxycarbonilo C₂-C₆ o haloalcoxycarbonilo C₂-C₆; o cicloalquilo C₃-C₆ o cicloalquilalquilo C₄-C₆, cada uno opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano y alquilo C₁-C₃;

10 R² es H, halógeno, ciano, hidroxilo, nitro, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, haloalquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquinilo C₂-C₆, cianoalquilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alcoxialquilo C₂-C₆, haloalcoxialquilo C₂-C₆, alcoxialcoxi C₂-C₆ o haloalcoxialcoxi C₂-C₆; o cicloalquilo C₃-C₆ o cicloalquilalquilo C₄-C₆, cada uno opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano y alquilo C₁-C₃;

15 R³ es H, halógeno, amino, ciano, hidroxilo, nitro, C(=O)H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, haloalquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquilcarbonilo C₂-C₆, haloalquilcarbonilo C₂-C₆ o alcoxycarbonilo C₂-C₆; o un anillo no aromático de 3 a 6 miembros que contiene miembros de anillo seleccionados de átomos de carbono y opcionalmente hasta 4 heteroátomos seleccionados independientemente de hasta 2 átomos de O, hasta 2 de S y hasta 4 de N, en donde hasta 2 miembros de anillo de tipo átomo de carbono se seleccionan independientemente de C(=O) y C(=S), cada anillo opcionalmente sustituido con hasta 5 sustituyentes seleccionados independientemente de R⁵;

20 cada R⁴ es independientemente halógeno, ciano, nitro, amino, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, haloalquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, alquilcicloalquilo C₄-C₆, cicloalquilalquilo C₄-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alqueniloxi C₂-C₆, haloalqueniloxi C₂-C₆, alquiniloxi C₂-C₆, haloalquiniloxi C₂-C₆, cicloalcoxi C₃-C₆, alquilcarboniloxi C₂-C₄, haloalquilcarboniloxi C₂-C₄, alquilsulfoniloxi C₁-C₆, haloalquilsulfoniloxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, haloalquiltio C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, haloalquilsulfonilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, haloalquilsulfonilo C₁-C₆, alquilcarbonilo C₂-C₆, haloalquilcarbonilo C₂-C₆, alquilamino C₁-C₆, haloalquilamino C₁-C₆, dialquilamino C₂-C₆ o -U-V-T;

25

30

35

cada R^5 es independientemente halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , haloalcoxi C_1-C_3 , alquilcarbonilo C_2-C_4 o alquilcarboniloxi C_2-C_4 ;

cada U es independientemente un enlace directo, O, $S(=O)_m$ o NR^6 ;

cada V es independientemente alquilenilo C_1-C_6 , alquenilenilo C_2-C_6 , alquinilenilo C_3-C_6 , cicloalquilenilo C_3-C_6 o cicloalquenilenilo C_3-C_6 , en donde hasta 2 átomos de carbono son $C(=O)$, cada uno opcionalmente sustituido con hasta 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 y haloalcoxi C_1-C_6 ;

cada T es independientemente ciano, $NR^{7a}R^{7b}$, OR^8 o $S(=O)_mR^9$;

cada R^6 es independientemente H, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquilcarbonilo C_2-C_6 , haloalquilcarbonilo C_2-C_6 , alcóxicarbonilo C_2-C_6 , (alquiltio)carbonilo C_2-C_6 o alcóxi(tiocarbonilo) C_2-C_6 ;

cada R^{7a} y R^{7b} es independientemente H, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 ,

haloalquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , halocicloalquilo C_3-C_6 , alquilcarbonilo C_2-C_6 o alcóxicarbonilo C_2-C_6 ; o

R^{7a} y R^{7b} se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros, el anillo opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{10} ;

cada R^8 y R^9 es independientemente H, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , haloalquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , halocicloalquilo C_3-C_6 , alquilcarbonilo C_2-C_6 , haloalquilcarbonilo C_2-C_6 o alcóxicarbonilo C_2-C_6 ;

cada R^{10} es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 o haloalcoxi C_1-C_3 ; y

cada m es independientemente 0, 1 o 2.

A condición de que:

(a) cuando Q^1 sea un anillo de fenilo opcionalmente sustituido, entonces Q^2 sea distinto de un anillo de 1*H*-pirazol-4-ilo opcionalmente sustituido; y

(b) el compuesto de Fórmula 1 no sea:

3,6-dicloro-1-metil-4,5-difenil-2(1*H*)-piridinona;

1-metil-4,5-difenil-2(1*H*)-piridinona;

ácido 1-[5-[1-(ciclopropilmetil)-1*H*-pirazol-4-il]-1,2-dihidro-1-metil-2-oxo-4-piridinil]-1*H*-pirrol-3-carboxílico;

ácido 1-[1,2-dihidro-1-metil-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-oxo-4-piridinil]-1*H*-pirrol-3-carboxílico;

1-metil-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(1*H*-pirrol-1-il)-2(1*H*)-piridinona,

1-amino-3,6-dimetil-4,5-difenil-2(1*H*)-piridinona,

(3,6-dimetil-2-oxo-4,5-difenil-1(2*H*)-piridinil)carbamato de metilo o

(3,6-dimetil-2-oxo-4,5-difenil-1(2*H*)-piridinil)carbamato de etilo.

Más particularmente, la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula **1** (incluyendo todos los estereoisómeros), un *N*-óxido o una sal del mismo.

5 La presente invención también se refiere a una composición fungicida que comprende (a) un compuesto de la invención (es decir, en una cantidad eficaz como fungicida); y (b) al menos un componente adicional seleccionado del grupo que consiste en tensioactivos, diluyentes sólidos y diluyentes líquidos.

10 La presente invención también se refiere a una composición fungicida que comprende (a) un compuesto de la invención; y (b) al menos un fungicida diferente (por ejemplo, al menos un fungicida diferente que tiene un sitio de acción diferente).

La presente invención se refiere además a un método para controlar enfermedades de las plantas provocadas por fitopatógenos fúngicos que comprende aplicar a la planta o porción de la misma, o a la semilla de la planta, una cantidad eficaz como fungicida de un compuesto de la invención (por ejemplo, como una composición descrita en el presente documento).

15 La presente invención también se refiere a una composición que comprende un compuesto de Fórmula **1**, un *N*-óxido o una sal del mismo, y al menos un compuesto o agente de control de plagas de invertebrados.

DETALLES DE LA INVENCION

20 Como se utilizan en el presente documento, se pretende que las expresiones "comprende", "que comprende", "incluye", "que incluye", "tiene", "que tiene", "contiene", "que contiene", "caracterizado por" o cualquier otra variación las mismas abarquen una inclusión no exclusiva, sujeta a cualquier limitación indicada de forma explícita. Por ejemplo, una composición, mezcla, proceso, método, artículo o aparato que comprenda una lista de elementos no se limita necesariamente a solo esos elementos, sino que puede

25 incluir otros elementos no enumerados expresamente o inherentes a tal composición, mezcla, proceso, método, artículo o aparato.

La expresión de transición "que consiste en" excluye cualquier elemento, etapa o ingrediente no especificados. Si estuviera en la reivindicación, dicha expresión cerraría la reivindicación a la inclusión de materiales que no sean los enumerados, excepto para las impurezas asociadas generalmente a ellos.

30 Cuando la expresión "que consiste en" aparece en una cláusula del cuerpo de una reivindicación, en lugar de hacerlo justo después del preámbulo, solo limita el elemento expuesto en esa cláusula; no se excluyen otros elementos del conjunto de la reivindicación.

La expresión de transición "que consiste esencialmente en" se utiliza para definir una composición, método o aparato que incluye materiales, etapas, características, componentes o elementos, además de

35 los divulgados literalmente, siempre que estos materiales, etapas, características, componentes o elementos adicionales no afecten materialmente a la característica o características básicas y novedosas de la invención reivindicada. La expresión "que consiste esencialmente en" ocupa un lugar intermedio entre "que comprende" y "que consiste en".

Cuando los solicitantes han definido una invención o una porción de la misma con una expresión abierta tal como "que comprende", se debe comprender fácilmente que (a menos que se indique otra cosa) se debe interpretar que la descripción también describe una invención de este tipo utilizando las expresiones "que consiste esencialmente en" o "que consiste en".

5 Además, a menos que se indique expresamente otra cosa, "o" se refiere a un o inclusivo y no a un o exclusivo. Por ejemplo, una condición A o B se satisface con una cualquiera de las siguientes: A es verdadera (o está presente) y B es falsa (o no está presente), A es falsa (o no está presente) y B es verdadera (o está presente), y tanto A como B son verdaderas (o están presentes).

10 Asimismo, se pretende que los artículos indefinidos "un" y "uno/a" que preceden a un elemento o componente de la invención no sean restrictivos en cuanto al número de casos (es decir, apariciones) del elemento o componente. Por lo tanto, se debe interpretar que "un" o "uno/a" incluyen uno/a o al menos uno/a, y la forma de la palabra en singular del elemento o componente también incluye el plural, a menos que sea evidente que se pretende que el número sea singular.

15 El término "agronómico" se refiere a la producción de cultivos de campo tales como los destinados a la alimentación y a fibra, e incluye el crecimiento de maíz, soja y otras leguminosas, arroz, cereales (por ejemplo, trigo, avena, cebada, centeno y arroz), hortalizas de hoja (por ejemplo, lechuga, repollo y otros cultivos de coles), hortalizas de fruto (por ejemplo, tomates, pimiento, berenjena, crucíferas y cucurbitáceas), patatas, boniatos, uvas, algodón, frutos arbóreos (por ejemplo, pomos, drupas y cítricos), frutos pequeños (por ejemplo, bayas y cerezas) y otros cultivos especiales (por ejemplo, colza, girasol y
20 aceitunas).

La expresión "no agronómico" se refiere a otros cultivos distintos de los de campo, tales como cultivos hortícolas (por ejemplo, plantas de invernadero, vivero u ornamentales que no se cultivan en un campo), estructuras residenciales, agrícolas, comerciales e industriales, césped (por ejemplo, granjas de tepes, pastos, campos de golf, grama, campos deportivos, etc.), productos madereros, productos
25 almacenados, manejo agroforestal y de la vegetación, aplicaciones de sanidad pública (es decir, humana) y sanidad animal (por ejemplo, animales domesticados tales como mascotas, ganado y aves de corral, animales sin domesticar tales como la fauna silvestre).

La expresión "vigor del cultivo" se refiere a la tasa de crecimiento o acumulación de biomasa de una planta de cultivo. Un "aumento del vigor" se refiere a un aumento del crecimiento o de la acumulación
30 de biomasa en una planta de cultivo con respecto a una planta de cultivo de control sin tratar. La expresión "rendimiento del cultivo" se refiere a la cantidad del material de cultivo, tanto en términos de cantidad como de calidad, que se obtiene después de cosechar una planta de cultivo. Un "aumento del rendimiento del cultivo" se refiere a un aumento del rendimiento del cultivo con respecto a una planta de cultivo de control sin tratar.

35 La expresión "cantidad biológicamente eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto biológicamente activo (por ejemplo, un compuesto de Fórmula 1 o una mezcla con al menos un compuesto fungicida diferente) suficiente para producir el efecto biológico deseado cuando se aplica a (es decir, se pone en contacto con) un hongo que se ha de controlar o su entorno, o a una planta, la semilla a partir de

la que se cultiva la planta o el emplazamiento de la planta (por ejemplo, medio de crecimiento) para proteger la planta de los daños provocados por la enfermedad fúngica o para otro efecto deseado (por ejemplo, aumentar el vigor de la planta).

Como se menciona en la presente divulgación y en las reivindicaciones, "planta" incluye los miembros del reino *Plantae*, particularmente plantas de semilla (*Spermatopsida*), en todas sus fases vitales, incluyendo las plantas jóvenes (por ejemplo, semillas en germinación que se convierten en plántulas) y las fases maduras y reproductivas (por ejemplo, plantas que producen flores y semillas). Las porciones de las plantas incluyen los miembros geotrópicos que normalmente crecen bajo la superficie del medio de cultivo (por ejemplo, la tierra), tales como raíces, tubérculos, bulbos y cormos, y también los miembros que crecen por encima del medio de cultivo, tales como el follaje (incluyendo los tallos y las hojas), flores, frutos y semillas.

Como se menciona en el presente documento, el término "plántula", utilizado solo o en una combinación de palabras, significa una planta joven que se desarrolla a partir del embrión de una semilla.

Como se menciona en el presente documento, la expresión "hoja ancha" utilizada sola o en expresiones tales como "cultivo de hoja ancha" significa una dicotiledónea, un término utilizado para describir un grupo de angiospermas caracterizado por embriones que tienen dos cotiledones.

Como se mencionan en la presente divulgación, las expresiones "patógeno fúngico" y "fitopatógeno fúngico" incluyen patógenos de los filos *Ascomycota*, *Basidiomycota* y *Zygomycota*, y la clase *Oomycota* similar a los hongos, que son los agentes causales de un amplio espectro de enfermedades de las plantas de importancia económica, que afectan a los cultivos ornamentales, de césped, de hortalizas, de campo, de cereales y de frutos. En el contexto de la presente divulgación, la "protección de una planta frente a una enfermedad" o el "control de una enfermedad de las plantas" incluye la acción preventiva (la interrupción del ciclo fúngico de infección, colonización, desarrollo de síntomas y producción de esporas) y/o la acción curativa (la inhibición de la colonización de los tejidos del hospedador vegetal).

Como se utiliza en el presente documento, la expresión "modo de acción" (MOA, por sus siglas en inglés) es como lo define el Comité de Acción contra la Resistencia a los Fungicidas (FRAC, por sus siglas en inglés) y se utiliza para distinguir los fungicidas según su modo de acción bioquímico en las vías biosintéticas de los fitopatógenos y su riesgo de resistencia. Los modos de acción definidos por el FRAC incluyen (A) metabolismo de ácidos nucleicos, (B) proteínas motoras y del citoesqueleto, (C) respiración, (D) síntesis de aminoácidos y proteínas, (E) transducción de señales, (F) síntesis o transporte de lípidos e integridad o función de la membrana, (G) biosíntesis de esteroides en membranas, (H) biosíntesis de la pared celular, (I) síntesis de melanina en la pared celular, (P) inducción de defensas en la planta hospedadora, (U) modo de acción desconocido, (M) sustancias químicas con actividad en múltiples sitios y (BM) productos biológicos con múltiples modos de acción. Cada modo de acción (es decir, las letras de A a BM) contiene uno o más subgrupos (por ejemplo, la A incluye los subgrupos A1, A2, A3 y A4) basados ya sea en sitios de acción diana validados individuales o, en los casos en los que se desconoce el sitio diana preciso, basados en perfiles de resistencia cruzada dentro de un grupo o con respecto a otros grupos. A cada uno de estos subgrupos (por ejemplo, A1, A2, A3 y A4) se le asigna un código FRAC que es un

número y/o una letra. Por ejemplo, el código FRAC para el subgrupo A1 es 4. Se puede obtener información adicional sobre los sitios diana y los códigos FRAC en las bases de datos de acceso público mantenidas, por ejemplo, por el FRAC.

Como se utiliza en el presente documento, la expresión "resistencia cruzada" se refiere al fenómeno que se produce cuando un patógeno desarrolla resistencia a un fungicida y simultáneamente se vuelve resistente a uno o más de otros fungicidas. Estos otros fungicidas normalmente pertenecen, aunque no siempre, a la misma clase química o tienen el mismo sitio de acción diana, o pueden ser detoxificados por el mismo mecanismo.

Como se utiliza en el presente documento, la expresión "agente alquilante" se refiere a un compuesto químico en el que un radical que contiene carbono se une a través de un átomo de carbono a un grupo saliente tal como haluro o sulfonato, que puede ser desplazado por la unión de un nucleófilo a dicho átomo de carbono. A menos que se indique otra cosa, la expresión "agente alquilante" no limita el radical que contiene carbono a alquilo; los radicales que contienen carbono en los agentes alquilantes incluyen diversos radicales sustituyentes unidos a carbono especificados, por ejemplo, para R².

Generalmente, cuando un fragmento molecular (es decir, un radical) se indica mediante una serie de símbolos de átomos (por ejemplo, C, H, N, O y S), el punto o los puntos de unión implícitos serán fácilmente reconocidos por los expertos en la materia. En algunos casos del presente documento, particularmente cuando son posibles puntos de unión alternativos, el punto o puntos de unión se pueden indicar explícitamente con un guion ("-").

En las citas anteriores, el término "alquilo", utilizado solo o en palabras compuestas tales como "haloalquilo", incluye alquilo de cadena lineal y ramificado, tal como metilo, etilo, *n*-propilo y *i*-propilo. "Alquenilo" incluye alquenos de cadena lineal y ramificados tales como etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo y los diferentes isómeros de butenilo y pentenilo. "Alquenilo" también incluye polienos tales como 1,2-propadienilo y 2,4-pentadienilo. "Alquinilo" incluye alquinos de cadena lineal y ramificados tales como etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo y los diferentes isómeros de butinilo y pentinilo. "Alquinilo" también puede incluir restos que comprenden múltiples triples enlaces tales como 2,5-pentadiinilo. "Alquilenilo" indica un alcanodiilo de cadena lineal o ramificado. Los ejemplos de "alquilenilo" incluyen CH₂, CH₂CH₂, CH(CH₃), CH₂CH₂CH₂, CH₂CH(CH₃) y los diferentes isómeros de butileno, pentileno o hexileno. "Alquenilenilo" indica un alquenodiilo de cadena lineal o ramificado que contiene un enlace olefínico. Los ejemplos de "alquenilenilo" incluyen CH=CH, CH₂CH=CH y CH=C(CH₃). "Alquinilenilo" indica un alquinodiilo de cadena lineal o ramificado que contiene un triple enlace. Los ejemplos de "alquinilenilo" incluyen CH₂C≡C, C≡CCH₂ y los diferentes isómeros de butinileno, pentinileno o hexinileno.

"Alquiltio" incluye restos de alquiltio de cadena lineal o ramificada tales como metiltio, etiltio y los diferentes isómeros de propiltio. "Alquilsulfinito" incluye ambos enantiómeros de un grupo alquilsulfinito. Los ejemplos de "alquilsulfinito" incluyen CH₃S(=O), CH₃CH₂S(=O), CH₃CH₂CH₂S(=O) y (CH₃)₂CHS(=O). Los ejemplos de "alquilsulfonilo" incluyen CH₃S(=O)₂, CH₃CH₂S(=O)₂, CH₃CH₂CH₂S(=O)₂ y (CH₃)₂CHS(=O)₂.

"Alcoxi" incluye, por ejemplo, metoxi, etoxi, *n*-propiloxi, *i*-propiloxi y los diferentes isómeros de butoxi. "Alqueniloxi" incluye alquenilo de cadena lineal y ramificado unido a y enlazado a través de un átomo

de oxígeno. Los ejemplos de "alqueniilo" incluyen $\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{O}$ y $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{O}$. "Alquiniilo" incluye alquiniilo de cadena lineal y ramificado unido a y enlazado a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos de "alquiniilo" incluyen $\text{HC}\equiv\text{CCH}_2\text{O}$ y $\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{O}$.

El término "alquilsulfonilo" indica alquilsulfonilo unido a y enlazado a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos de "alquilsulfonilo" incluyen $\text{CH}_3\text{S}(=\text{O})_2\text{O}$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}(=\text{O})_2\text{O}$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(=\text{O})_2\text{O}$ y $(\text{CH}_3)_2\text{CHS}(=\text{O})_2\text{O}$. "Alcoxialquilo" indica una sustitución con alcoxi en alquilo. Los ejemplos de "alcoxialquilo" incluyen CH_3OCH_2 , $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$ y $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$. "Alcoxialcoxi" indica una sustitución con alcoxi en otro resto alcoxi. Los ejemplos de "alcoxialcoxi" incluyen $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{O}$, $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ y $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{O}$.

"Alquilcarbonilo" indica un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado unido a un resto de $\text{C}(=\text{O})$. Los ejemplos de "alquilcarbonilo" incluyen $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})$ y $(\text{CH}_3)_2\text{CHC}(=\text{O})$. Los ejemplos de "alcoxycarbonilo" incluyen $\text{CH}_3\text{OC}(=\text{O})$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHOC}(=\text{O})$ y los diferentes isómeros de pentoxi- o hexoxycarbonilo. El término "alquilcarbonilo" indica alquilo de cadena lineal o ramificado unido a un resto de $\text{C}(=\text{O})\text{O}$. Los ejemplos de "alquilcarbonilo" incluyen $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{O}$ y $(\text{CH}_3)_2\text{CHC}(=\text{O})\text{O}$. "(Alquiltio)carbonilo" indica un grupo alquiltio de cadena lineal o ramificado unido a un resto de $\text{C}(=\text{O})$. Los ejemplos de "(alquiltio)carbonilo" incluyen $\text{CH}_3\text{SC}(=\text{O})$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SC}(=\text{O})$ y $(\text{CH}_3)_2\text{CHSC}(=\text{O})$. "Alcoxi(tiocarbonilo)" indica un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificado unido a un resto de $\text{C}(=\text{S})$. Los ejemplos de "alcoxi(tiocarbonilo)" incluyen $\text{CH}_3\text{OC}(=\text{S})$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}(=\text{S})$ y $(\text{CH}_3)_2\text{CHOC}(=\text{S})$.

"Alquilamino" incluye un radical de NH sustituido con alquilo de cadena lineal o ramificado. Los ejemplos de "alquilamino" incluyen $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NH}$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ y $(\text{CH}_3)_2\text{CHNH}$. Los ejemplos de "dialquilamino" incluyen $(\text{CH}_3)_2\text{N}$, $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{N}$ y $\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{CH}_3)\text{N}$. El término "alquilcarbonilamino" indica alquilo unido a un resto de $\text{C}(=\text{O})\text{NH}$. Los ejemplos de "alquilcarbonilamino" incluyen $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ y $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}$.

El término "cicloalquilo" indica un anillo carbocíclico saturado que consiste en de 3 a 6 átomos de carbono enlazados entre sí mediante enlaces sencillos. Los ejemplos de "cicloalquilo" incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. El término "cicloalquilalquilo" indica sustitución con cicloalquilo en un grupo alquilo. Los ejemplos de "cicloalquilalquilo" incluyen ciclopropilmetilo, ciclopentiletilo y otros restos de cicloalquilo unidos a grupos alquilo de cadena lineal o ramificados. "Alquilocicloalquilo" indica la sustitución con alquilo en un resto de cicloalquilo. Los ejemplos incluyen 4-metilciclohexilo y 3-etilciclopentilo. El término "cicloalcoxi" indica cicloalquilo unido a y enlazado a través de un átomo de oxígeno tal como ciclopentiloxi y ciclohexiloxi. El término "cicloalqueniilo" indica un anillo de cicloalqueniilo que contiene un enlace olefínico. Los ejemplos de "cicloalqueniilo" incluyen ciclopropeniilo y ciclopenteniilo.

El término "halógeno", ya sea solo o en palabras compuestas tales como "halometilo", "haloalquilo", incluye flúor, cloro, bromo o yodo. Además, cuando se utiliza en palabras compuestas tales como "haloalquilo", dicho alquilo puede estar sustituido parcial o totalmente con átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes. Los ejemplos de "haloalquilo" incluyen F_3C , ClCH_2 , CF_3CH_2 y CF_3CCl_2 . Los

términos "haloalquenilo", "haloalcoxi", "haloalquiltio", "haloalquilsulfinilo" "haloalquilsulfonilo", "halocicloalquilo" y similares se definen de forma análoga al término "haloalquilo". Los ejemplos de "haloalquenilo" incluyen $\text{Cl}_2\text{C}=\text{CHCH}_2$ y $\text{CF}_3\text{CH}_2=\text{CH}$. Los ejemplos de "haloalcoxi" incluyen CF_3O , $\text{CCl}_3\text{CH}_2\text{O}$, $\text{F}_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ y $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$. Los ejemplos de "haloalquiltio" incluyen CCl_3S , CF_3S , $\text{CCl}_3\text{CH}_2\text{S}$ y $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$. Los ejemplos de "haloalquilsulfinilo" incluyen $\text{CF}_3\text{S}(=\text{O})$, $\text{CCl}_3\text{S}(=\text{O})$, $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{S}(=\text{O})$ y $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{S}(=\text{O})$. Los ejemplos de "haloalquilsulfonilo" incluyen $\text{CF}_3\text{S}(=\text{O})_2$, $\text{CCl}_3\text{S}(=\text{O})_2$, $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{S}(=\text{O})_2$ y $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{S}(=\text{O})_2$. Los ejemplos de "halocicloalquilo" incluyen clorociclopropilo, fluorociclobutilo y clorociclohexilo.

"Cianoalquilo" indica un grupo alquilo sustituido con un grupo ciano. Los ejemplos de "cianoalquilo" incluyen NCCH_2 , NCCH_2CH_2 y $\text{CH}_3\text{CH}(\text{CN})\text{CH}_2$. El término "cianoalcoxi" se define de manera análoga al término "cianoalquilo".

El número total de átomos de carbono en un grupo sustituyente se indica con el sufijo " $\text{C}_i\text{-C}_j$ " donde i y j son números de 1 a 6. Por ejemplo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ indica de grupo metilo a propilo; alcoxi alquilo C_2 indica CH_3OCH_2 ; alcoxi alquilo C_3 indica, por ejemplo, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OCH}_3)$, $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2$ o $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2$; y alcoxi alquilo C_4 indica los diversos isómeros de un grupo alquilo sustituido con un grupo alcoxi que contiene en total cuatro átomos de carbono, incluyendo los ejemplos $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$ y $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$.

La expresión "sin sustituir" con respecto a un grupo tal como un anillo significa que el grupo no tiene ningún sustituyente distinto de su una o más uniones al resto de la Fórmula 1. La expresión "opcionalmente sustituido" significa que el número de sustituyentes puede ser cero. A menos que se indique otra cosa, los grupos opcionalmente sustituidos pueden estar sustituidos con tantos sustituyentes opcionales como puedan acomodarse reemplazando un átomo de hidrógeno por un sustituyente que no sea hidrógeno en cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible. Normalmente, el número de sustituyentes opcionales (cuando están presentes) varía de 1 a 3. Como se utiliza en el presente documento, la expresión "opcionalmente sustituido" se utiliza indistintamente con la expresión "sustituido o sin sustituir" o con la expresión "(no) sustituido".

El número de sustituyentes opcionales puede estar restringido por una limitación expresa. Por ejemplo, la expresión "opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^4 " significa que puede haber 0, 1, 2 o 3 sustituyentes presentes (si el número de puntos de conexión posibles lo permite).

Cuando un intervalo especificado para el número de sustituyentes (por ejemplo, siendo n un número entero de 0 a 4 en el Anexo A) supera el número de posiciones disponibles para sustituyentes en un anillo (por ejemplo, 2 posiciones disponibles para $(\text{R}^4)_n$ en A-6 en el Anexo A), se reconoce que el extremo superior real del intervalo es el número de posiciones disponibles.

La denominación de sustituyentes en la presente divulgación utiliza terminología reconocida que proporciona concisión para transmitir con precisión a los expertos en la materia la estructura química. En aras de la concisión, se pueden omitir los descriptores de posición.

La expresión "miembro de anillo" se refiere a un átomo (por ejemplo, C, O, N o S) u otro resto (por ejemplo, $\text{C}(=\text{O})$, $\text{C}(=\text{S})$, $\text{S}(=\text{O})$ y $\text{S}(=\text{O})_2$) que forma la cadena principal de un anillo o sistema de anillos. El

término "aromático" indica que cada uno de los átomos del anillo está esencialmente en el mismo plano y tiene un orbital p perpendicular al plano del anillo, y que hay $(4n + 2)$ electrones π , donde n es un número entero positivo, asociados con el anillo para cumplir la regla de Hückel.

La expresión "anillo carbocíclico" indica un anillo en donde los átomos que forman la cadena principal del anillo se seleccionan únicamente de carbono. A menos que se indique otra cosa, un anillo carbocíclico puede ser un anillo saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado. Cuando un anillo carbocíclico totalmente insaturado cumple la regla de Hückel, entonces dicho anillo también se denomina "anillo aromático". "Carbocíclico saturado" se refiere a un anillo que tiene una cadena principal que consiste en átomos de carbono enlazados entre sí por enlaces sencillos; a menos que se especifique otra cosa, las valencias restantes del carbono están ocupadas por átomos de hidrógeno.

Como se utiliza en el presente documento, la expresión "anillo parcialmente insaturado" o "heterociclo parcialmente insaturado" se refiere a un anillo que contiene átomos de anillo insaturados y uno o más dobles enlaces, pero que no es aromático.

Las expresiones "anillo heterocíclico" o "heterociclo" indican un anillo en donde al menos uno de los átomos que forman la cadena principal del anillo es distinto de carbono. A menos que se indique otra cosa, un anillo heterocíclico puede ser un anillo saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado. Cuando un anillo heterocíclico totalmente insaturado cumple la regla de Hückel, entonces dicho anillo también se denomina "anillo heteroaromático" o anillo heterocíclico aromático. "Anillo heterocíclico saturado" se refiere a un anillo heterocíclico que solo contiene enlaces sencillos entre los miembros de anillo.

A menos que se indique otra cosa, los anillos heterocíclicos se unen a la parte restante de la Fórmula 1 a través de cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible mediante el reemplazo de un hidrógeno en dicho átomo de carbono o nitrógeno.

Los compuestos de la presente invención pueden existir como uno o más estereoisómeros. Los estereoisómeros son isómeros de constitución idéntica pero que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio e incluyen enantiómeros, diastereómeros, isómeros *cis* y *trans* (conocidos también como isómeros geométricos) y atropisómeros. Los atropisómeros son el resultado de la rotación restringida alrededor de enlaces sencillos donde la barrera rotacional es suficientemente alta para permitir aislar las especies isoméricas. Un experto en la materia apreciará que un estereoisómero puede ser más activo y/o puede presentar efectos beneficiosos cuando hay un enriquecimiento de este con respecto al otro estereoisómero o estereoisómeros, o cuando se separa del otro estereoisómero o estereoisómeros. Adicionalmente, el experto sabe cómo separar, enriquecer y/o preparar selectivamente dichos estereoisómeros. Para un análisis exhaustivo de todos los aspectos de la estereoisomería, véase Ernest L. Eliel y Samuel H. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds*, John Wiley & Sons, 1994.

La presente invención comprende todos los estereoisómeros, isómeros conformacionales y mezclas de los mismos en todas las proporciones, así como formas isotópicas tales como compuestos deuterados.

Un experto en la materia apreciará que no todos los heterociclos que contienen nitrógeno pueden

formar *N*-óxidos, puesto que el nitrógeno necesita un par solitario disponible para la oxidación al óxido; un experto en la materia reconocerá los heterociclos que contienen nitrógeno que pueden formar *N*-óxidos. Un experto en la materia también reconocerá que las aminas terciarias pueden formar *N*-óxidos. Los métodos de síntesis para la preparación de *N*-óxidos de heterociclos y aminas terciarias son muy conocidos por los expertos en la materia, e incluyen la oxidación de heterociclos y aminas terciarias con peroxiácidos tales como ácido peracético y *m*-cloroperbenzoico (MCPBA), peróxido de hidrógeno, hidroperóxidos de alquilo tales como hidroperóxido de *t*-butilo, perborato de sodio y dioxiranos tales como dimetildioxirano. Estos métodos para la preparación de *N*-óxidos se han descrito y revisado ampliamente en la bibliografía, véanse, por ejemplo: T. L. Gilchrist en *Comprehensive Organic Synthesis*, vol. 7, págs. 748-750, S. V. Ley, Ed., Pergamon Press; M. Tisler y B. Stanovnik en *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, vol. 3, págs. 18-20, A. J. Boulton y A. McKillop, Eds., Pergamon Press; M. R. Grimmett y B. R. T. Keene en *Advances in Heterocyclic Chemistry*, vol. 43, págs. 149-161, A. R. Katritzqui, Ed., Academic Press; M. Tisler y B. Stanovnik en *Advances in Heterocyclic Chemistry*, vol. 9, págs. 285-291, A. R. Katritzqui y A. J. Boulton, Eds., Academic Press; y G. W. H. Cheeseman y E. S. G. Werstiuk en *Advances in Heterocyclic Chemistry*, vol. 22, págs. 390-392, A. R. Katritzqui y A. J. Boulton, Eds., Academic Press.

Un experto en la materia reconoce que, debido a que en el entorno y en condiciones fisiológicas las sales de los compuestos químicos están en equilibrio con sus correspondientes formas no salinas, las sales comparten la utilidad biológica de las formas no salinas. Por lo tanto, una amplia diversidad de sales de los compuestos de Fórmula 1 son útiles para el control de enfermedades de las plantas provocadas por fitopatógenos fúngicos (es decir, son adecuadas desde el punto de vista agrícola). Las sales de los compuestos de Fórmula 1 incluyen sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos u orgánicos tales como el ácido bromhídrico, clorhídrico, nítrico, fosfórico, sulfúrico, acético, butírico, fumárico, láctico, maleico, malónico, oxálico, propiónico, salicílico, tartárico, 4-toluenosulfónico o valérico. Cuando un compuesto de Fórmula 1 contiene un resto ácido tal como un ácido carboxílico, las sales también incluyen las formadas con bases orgánicas o inorgánicas tales como piridina, trietilamina o amoníaco, o amidas, hidruros, hidróxidos o carbonatos de sodio, potasio, litio, calcio, magnesio o bario. En consecuencia, la presente invención comprende compuestos seleccionados de la Fórmula 1, *N*-óxidos, y sales y solvatos adecuados desde el punto de visto agrícola de los mismos.

Los compuestos seleccionados de la Fórmula 1, estereoisómeros, tautómeros, *N*-óxidos y sales de los mismos, existen normalmente en más de una forma, y la Fórmula 1 incluye, por lo tanto, todas las formas cristalinas y no cristalinas de los compuestos que representa la Fórmula 1. Las formas no cristalinas incluyen realizaciones que son sólidas, tales como ceras y gomas, así como realizaciones que son líquidas, tales como soluciones y fundidos. Las formas cristalinas incluyen realizaciones que representan esencialmente un tipo monocristalino y realizaciones que representan una mezcla de polimorfos (es decir, tipos cristalinos diferentes). El término "polimorfo" se refiere a una forma cristalina particular de un compuesto químico que puede cristalizar en diferentes formas cristalinas, teniendo estas formas diferentes disposiciones y/o conformaciones de las moléculas en la red cristalina. Aunque los polimorfos pueden tener la misma composición química, también pueden diferir en su composición debido a la presencia o ausencia

de agua cocrystalizada u otras moléculas, que pueden estar unidas a la red de manera débil o fuerte. Los polimorfos pueden diferir en propiedades químicas, físicas y biológicas tales como la forma cristalina, la densidad, la dureza, el color, la estabilidad química, el punto de fusión, la higroscopia, la capacidad de suspensión, la velocidad de disolución y la disponibilidad biológica. Un experto en la materia apreciará que un polimorfo de un compuesto representado por la Fórmula 1 puede presentar efectos beneficiosos (por ejemplo, idoneidad para la preparación de formulaciones útiles, rendimiento biológico mejorado) con respecto a otro polimorfo o una mezcla de polimorfos del mismo compuesto representado por la Fórmula 1. La preparación y el aislamiento de un polimorfo particular de un compuesto representado por la Fórmula 1 se pueden conseguir mediante métodos conocidos por los expertos en la materia que incluyen, por ejemplo, la cristalización utilizando disolventes y temperaturas seleccionados. Para consultar un análisis exhaustivo del polimorfismo, véase R. Hilfiker, Ed., *Polymorphism in the Pharmaceutical Industry*, Wiley-VCH, Weinheim, 2006.

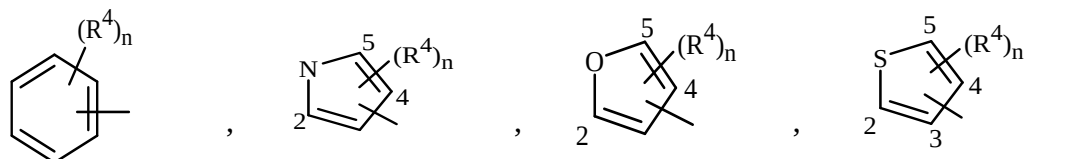
Las realizaciones de la presente invención que se describen en el Sumario de la Invención incluyen las que se describen a continuación. En las siguientes Realizaciones, la Fórmula 1 incluye estereoisómeros, N-óxidos y sales de la misma, y la referencia a "un compuesto de Fórmula 1" incluye las definiciones de sustituyentes especificados en el Sumario de la invención a menos que se definan adicionalmente en las Realizaciones.

Realización 1. Un compuesto de Fórmula 1 en donde W es O.

Realización 2. Un compuesto de Fórmula 1 en donde W es S.

Realización 3. Un compuesto de Fórmula 1 o de las Realizaciones 1-2 en donde Q¹ y Q² se seleccionan cada uno independientemente de A-1 a A-47 como se representan en el Anexo A

Anexo A

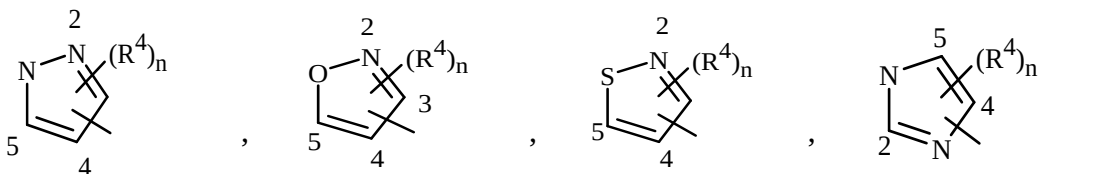


A-1

A-2

A-3

A-4

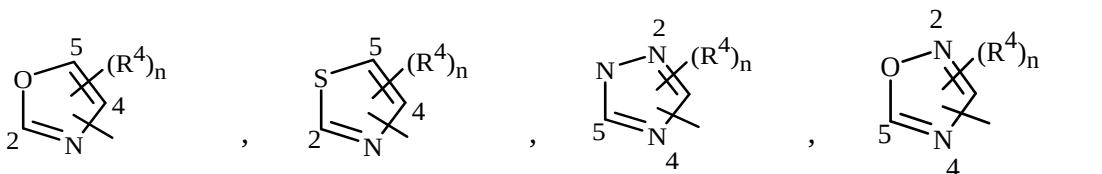


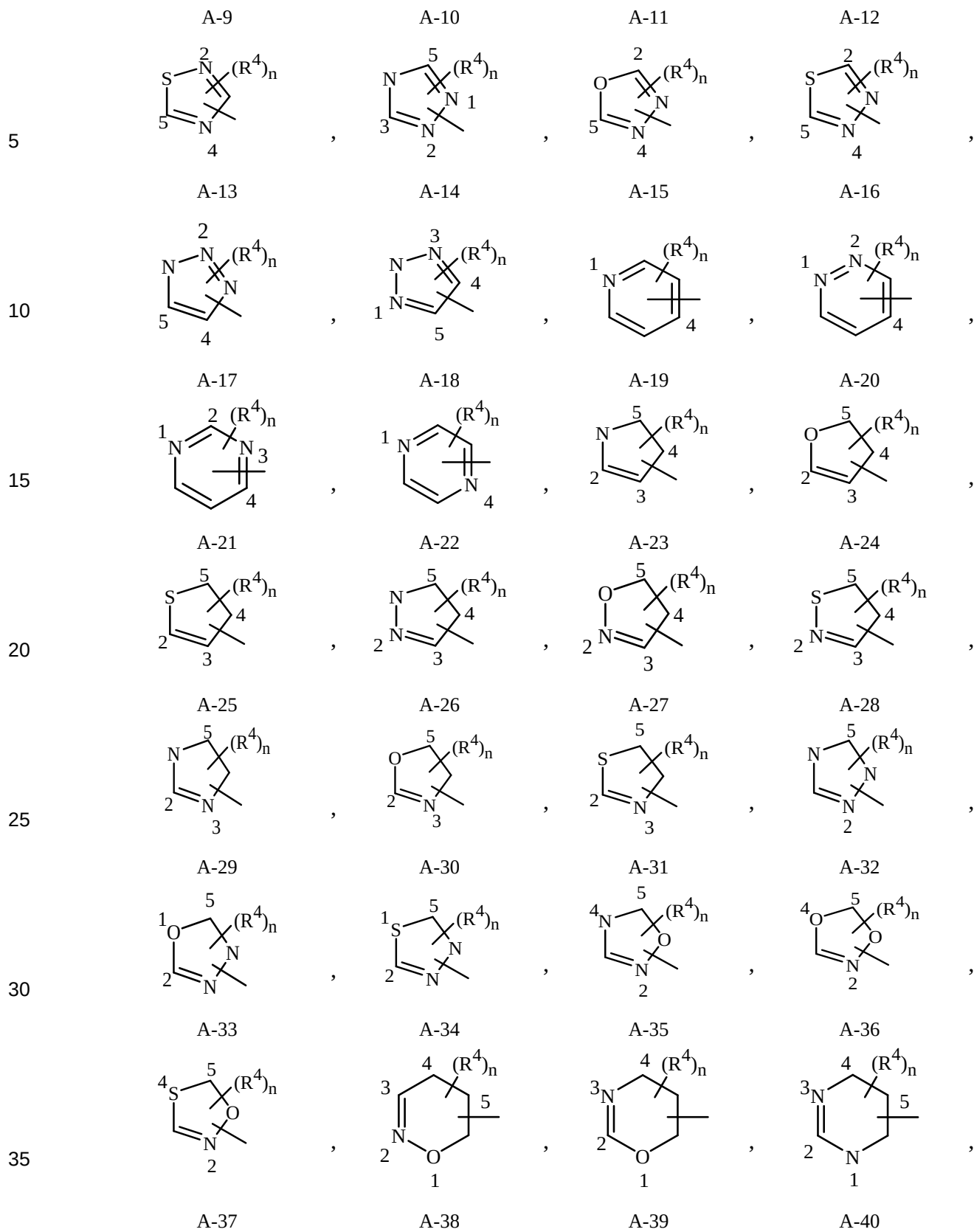
A-5

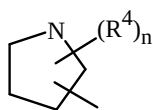
A-6

A-7

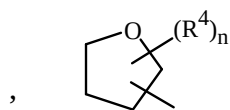
A-8



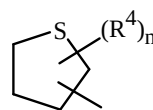




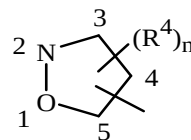
A-41



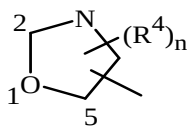
A-42



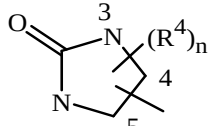
A-43



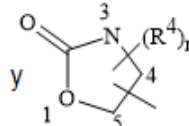
A-44



A-45



A-46



A-47

en donde el enlace flotante se conecta a la Fórmula 1 a través de cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible del anillo representado; y cada n es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4.

Realización 4. Un compuesto de la Realización 3 en donde cada n es independientemente 0, 1, 2 o 3.

Realización 5. Un compuesto de la Realización 4 en donde cada n es independientemente 1, 2 o 3.

Realización 6. Un compuesto de la Realización 5 en donde cada n es independientemente 2 o 3.

Realización 7. Un compuesto de Fórmula 1 o una cualquiera de las Realizaciones 1 a 6 en donde Q^1 y Q^2 se seleccionan cada uno independientemente de A-1 a A-13, A-19, A-20, A-21, A-23, A-24, A-25 y A-26.

Realización 8. Un compuesto de la Realización 7 en donde Q^1 y Q^2 se seleccionan cada uno independientemente de A-1, A-2, A-3, A-4, A-5, A-6, A-7 y A-19.

Realización 9. Un compuesto de la Realización 9 en donde Q^1 y Q^2 se seleccionan cada uno independientemente de A-1, A-4, A-5 y A-19.

Realización 10. Un compuesto de la Realización 9 en donde Q^1 y Q^2 se seleccionan cada uno independientemente de A-1 y A-4.

Realización 11. Un compuesto de la Realización 10 en donde Q^1 y Q^2 son cada uno 1-A.

Realización 12. Un compuesto de Fórmula 1 o una cualquiera de las Realizaciones 1 a 11 en donde Q^1 es A-1 sustituido en las posiciones 2 y 4 (es decir, posiciones orto y para) con sustituyentes seleccionados independientemente de R^4 ; o Q^1 es A-1 sustituido en las posiciones 2 y 6 (es decir, posiciones orto) con sustituyentes seleccionados independientemente de R^4 ; o Q^1 es A-1 sustituido en las posiciones 2, 4 y 6 (es decir, posiciones para y orto) con sustituyentes seleccionados independientemente de R^4 .

Realización 13. Un compuesto de la Realización 12 en donde Q^1 es A-1 sustituido en las posiciones 2 y 4 (es decir, posiciones orto y para) con sustituyentes seleccionados independientemente de R^4 ; o Q^1 es A-1 sustituido en las posiciones 2 y 6 (es decir, posiciones orto) con sustituyentes seleccionados independientemente de R^4 .

Realización 14. Un compuesto de la Realización 13 en donde Q^1 es A-1 sustituido en las posiciones

2 y 4 con sustituyentes seleccionados independientemente de R⁴.

Realización 15. Un compuesto de la Realización 13 en donde Q¹ es A-1 sustituido en las posiciones 2 y 6 (es decir, posiciones orto) con sustituyentes seleccionados independientemente de R⁴.

Realización 16. Un compuesto de Fórmula **1** o una cualquiera de las Realizaciones 1 a 15 en donde Q² es A-1 sustituido en las posiciones 3 y 5 (es decir, posiciones meta) con sustituyentes seleccionados independientemente de R⁴; o Q² es A-1 sustituido en las posiciones 2 y 4 (es decir, posiciones orto y para) con sustituyentes seleccionados independientemente de R⁴; o Q² es A-1 sustituido en las posiciones 2 y 5 (es decir, posiciones para y meta) con sustituyentes seleccionados independientemente de R⁴; o Q² es A-1 sustituido en las posiciones 2, 3 y 5 (es decir, posiciones orto y meta) con sustituyentes seleccionados independientemente de R⁴.

Realización 17. Un compuesto de la Realización 16 en donde Q² es A-1 sustituido en las posiciones 3 y 5 (es decir, posiciones meta) con sustituyentes seleccionados independientemente de R⁴; o Q² es A-1 sustituido en las posiciones 2 y 5 (es decir, posiciones orto y para) con sustituyentes seleccionados independientemente de R⁴; o Q² es A-1 sustituido en las posiciones 2, 3 y 5 (es decir, posiciones orto y meta) con sustituyentes seleccionados independientemente de R⁴.

Realización 18. Un compuesto de la Realización 17 en donde Q² es A-1 sustituido en las posiciones 3 y 5 (es decir, posiciones meta) con sustituyentes seleccionados independientemente de R⁴; o Q² es A-1 sustituido en las posiciones 2 y 5 (es decir, posiciones orto y para) con sustituyentes seleccionados independientemente de R⁴.

Realización 19. Un compuesto de Fórmula **1** o una cualquiera de las Realizaciones 1 a 18 en donde Q¹ es A-1 sustituido en las posiciones 2 y 4 o las posiciones 2 y 6 con sustituyentes seleccionados independientemente de R⁴, y Q² es A-1 sustituido en las posiciones 3 y 5, las posiciones 2 y 5 o las posiciones 2, 3 y 5 con sustituyentes seleccionados independientemente de R⁴.

Realización 20. Un compuesto de Fórmula **1** o una cualquiera de las Realizaciones 1 a 19 en donde R¹ es ciano, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alquenilo C₂-C₃, haloalquenilo C₂-C₃, cianoalquilo C₂-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, alqueniloxi C₂-C₃, haloalqueniloxi C₂-C₃, alquiniloxi C₂-C₃ o cianoalcoxi C₂-C₃; o ciclopropilo opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y metilo.

Realización 20a. Un compuesto de la Realización 20 en donde R¹ es amino, ciano, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alquenilo C₂-C₃, haloalquenilo C₂-C₃, cianoalquilo C₂-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, alqueniloxi C₂-C₃, haloalqueniloxi C₂-C₃, alquiniloxi C₂-C₃, alquilamino C₁-C₃, dialquilamino C₂-C₄, alquilcarbonilamino C₄-C₅, alcoxialquilamino C₂-C₄ o cianoalcoxi C₂-C₃; o ciclopropilo opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y metilo.

Realización 21. Un compuesto de la Realización 20 en donde R¹ es ciano, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, cianoalquilo C₂-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, alqueniloxi C₂-C₃, haloalqueniloxi C₂-C₃, alquiniloxi C₂-C₃ o cianoalcoxi C₂-C₃.

Realización 21a. Un compuesto de la Realización 21 en donde R¹ es amino, ciano, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, cianoalquilo C₂-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, alqueniloxi C₂-C₃, haloalqueniloxi C₂-

C₃, alquiniiloxi C₂-C₃, alquilamino C₁-C₃, dialquilamino C₂-C₄, alcoialquilamino C₂-C₄ o cianoalcoxi C₂-C₃.

Realización 22. Un compuesto de la Realización 21 en donde R¹ es ciano, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, alqueniiloxi C₂-C₃, alquiniiloxi C₂-C₃ o cianoalcoxi C₂-C₃.

5 Realización 22a. Un compuesto de la Realización 22 en donde R¹ es amino, ciano, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, alqueniiloxi C₂-C₃, alquiniiloxi C₂-C₃, alquilamino C₁-C₃, dialquilamino C₂-C₄ o cianoalcoxi C₂-C₃.

Realización 23. Un compuesto de la Realización 22 en donde R¹ es alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ o haloalcoxi C₁-C₃.

10 Realización 23a. Un compuesto de la Realización 23 en donde R¹ es amino, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃ o alquilamino C₁-C₃.

Realización 24. Un compuesto de la Realización 23 en donde R¹ es alquilo C₁-C₂, haloalquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂ o haloalcoxi C₁-C₂.

Realización 24a. Un compuesto de la Realización 24 en donde R¹ es amino, alquilo C₁-C₂, haloalquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, haloalcoxi C₁-C₂ o alquilamino C₁-C₂.

15 Realización 25. Un compuesto de la Realización 24 en donde R¹ es alquilo C₁-C₂ o alcoxi C₁-C₂.

Realización 25a. Un compuesto de la Realización 25 en donde R¹ es amino, alquilo C₁-C₂ o alcoxi C₁-C₂.

Realización 26. Un compuesto de la Realización 25 en donde R¹ es metilo.

20 Realización 27. Un compuesto de Fórmula 1 o una cualquiera de las Realizaciones 1 a 26 en donde R² es H, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alqueniilo C₂-C₃, haloalqueniilo C₂-C₃, alquiniilo C₂-C₃, haloalquiniilo C₂-C₃, cianoalquilo C₂-C₃, alcoxi C₁-C₃ o haloalcoxi C₁-C₃; o ciclopropilo opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano y metilo.

25 Realización 28. Un compuesto de la Realización 27 en donde R² es H, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alqueniilo C₂-C₃, haloalqueniilo C₂-C₃, cianoalquilo C₂-C₃, alcoxi C₁-C₃ o haloalcoxi C₁-C₃.

Realización 29. Un compuesto de la Realización 28 en donde R² es H, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₂, haloalquilo C₁-C₂, cianoalquilo C₂-C₃, alcoxi C₁-C₂ o haloalcoxi C₁-C₂.

Realización 30. Un compuesto de la Realización 29 en donde R² es H, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₂ o haloalquilo C₁-C₂.

30 Realización 31. Un compuesto de la Realización 30 en donde R² es H, halógeno, ciano o alquilo C₁-C₂.

Realización 32. Un compuesto de la Realización 31 en donde R² es halógeno, ciano, metilo o etilo.

Realización 33. Un compuesto de la Realización 32 en donde R² es halógeno, metilo o etilo.

Realización 33a. Un compuesto de la Realización 33 en donde R² es halógeno o metilo.

35 Realización 33b. Un compuesto de la Realización 33a en donde R² es halógeno.

Realización 34. Un compuesto de la Realización 33b donde R² es Br o Cl.

Realización 35. Un compuesto de la Realización 34 donde R² es Cl.

Realización 36. Un compuesto de Fórmula 1 o una cualquiera de las Realizaciones 1 a 35 en donde

R³ es H, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ o haloalcoxi C₁-C₃; o un anillo no aromático de 3 a 6 miembros que contiene miembros de anillo seleccionados de átomos de carbono y opcionalmente hasta 4 heteroátomos seleccionados independientemente de hasta 2 átomos de O, hasta 2 de S y hasta 4 de N, en donde hasta 2 miembros de anillo de tipo átomo de carbono se seleccionan independientemente de C(=O) y C(=S), cada anillo opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R⁵.

Realización 37. Un compuesto de la Realización 36 en donde R³ es H, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ o haloalcoxi C₁-C₃.

Realización 38. Un compuesto de la Realización 37 en donde R³ es H, halógeno, alquilo C₁-C₂ o haloalquilo C₁-C₂.

Realización 39. Un compuesto de la Realización 38 en donde R³ es H, halógeno o alquilo C₁-C₂.

Realización 40. Un compuesto de la Realización 39 en donde R³ es H, Br, Cl o metilo.

Realización 41. Un compuesto de la Realización 40 en donde R³ es H.

Realización 42. Un compuesto de Fórmula **1** o una cualquiera de las Realizaciones 1 a 41 en donde cada R⁴ es independientemente halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, haloalquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, haloalquinilo C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, alqueniloxi C₂-C₄, haloalqueniloxi C₂-C₄, alquiniloxi C₂-C₄, haloalquiniloxi C₂-C₄, alquilcarboniloxi C₂-C₄, haloalquilcarboniloxi C₂-C₄, alquiltio C₁-C₄, haloalquiltio C₁-C₄, alquilcarbonilo C₂-C₄, haloalquilcarbonilo C₂-C₄ o -U-V-T.

Realización 43. Un compuesto de la Realización 42 en donde cada R⁴ es independientemente halógeno, ciano, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alquenilo C₂-C₃, haloalquenilo C₂-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, alqueniloxi C₂-C₄, haloalqueniloxi C₂-C₄, alquilcarbonilo C₂-C₄, haloalquilcarbonilo C₂-C₄ o -U-V-T.

Realización 44. Un compuesto de la Realización 43 en donde cada R⁴ es independientemente halógeno, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alquenilo C₂-C₃, haloalquenilo C₂-C₃, alcoxi C₁-C₃ o haloalcoxi C₁-C₃.

Realización 45. Un compuesto de la Realización 44 en donde cada R⁴ es independientemente halógeno, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ o haloalcoxi C₁-C₃.

Realización 46. Un compuesto de la Realización 45 en donde cada R⁴ es independientemente halógeno, alquilo C₁-C₂, haloalquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂ o haloalcoxi C₁-C₂.

Realización 47. Un compuesto de la Realización 46 en donde cada R⁴ es independientemente Br, Cl, F, metilo, alcoxi C₁-C₂ o haloalcoxi C₁-C₂.

Realización 48. Un compuesto de la Realización 47 en donde cada R⁴ es independientemente Br, Cl, F, metilo, metoxi o etoxi.

Realización 49. Un compuesto de la Realización 48 en donde cada R⁴ es independientemente Br, Cl, F o metoxi.

Realización 50. Un compuesto de Fórmula **1** o una cualquiera de las Realizaciones 1 a 49 en donde cada R⁵ es independientemente halógeno, ciano, metilo, halometilo o metoxi.

Realización 51. Un compuesto de Fórmula **1** o una cualquiera de las Realizaciones 1 a 50 en donde cada U es independientemente un enlace directo, O o NR⁶.

Realización 52. Un compuesto de la Realización 51 en donde cada U es independientemente un enlace directo, O o NH.

5 Realización 53. Un compuesto de la Realización 52 en donde cada U es un enlace directo.

Realización 54. Un compuesto de Fórmula **1** o una cualquiera de las Realizaciones 1 a 53 en donde cada V es independientemente alquileo C₁-C₃, en donde hasta 2 átomos de carbono son C(=O), opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C₁-C₂, haloalquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂ y haloalcoxi C₁-C₂.

10 Realización 55. Un compuesto de la Realización 54 en donde cada V es independientemente alquileo C₁-C₃, en donde hasta 1 átomo de carbono es C(=O), opcionalmente sustituido con hasta 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, metilo, halometilo y metoxi.

Realización 56. Un compuesto de la Realización 55 en donde cada V es independientemente CH₂ o CH₂CH₂.

15 Realización 57. Un compuesto de la Realización 56 en donde cada V es CH₂.

Realización 58. Un compuesto de Fórmula **1** o una cualquiera de las Realizaciones 1 a 57 en donde cada T es independientemente NR^{7a}R^{7b} u OR⁸.

Realización 59. Un compuesto de Fórmula **1** o una cualquiera de las Realizaciones 1 a 58 en donde cada R⁶ es independientemente H, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃ o alquilcarbonilo C₂-C₄.

20 Realización 60. Un compuesto de la Realización 59 en donde cada R⁶ es independientemente H o metilo.

Realización 61. Un compuesto de Fórmula **1** o una cualquiera de las Realizaciones 1 a 60 en donde cuando R^{7a} y R^{7b} están separados (es decir, no se toman juntos para formar un anillo), entonces cada R^{7a} y R^{7b} es independientemente H, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, ciclopropilo, alquilcarbonilo C₂-C₃ o alcóxicarbonilo C₂-C₃.

25 Realización 62. Un compuesto de la Realización 61 en donde cada R^{7a} y R^{7b} es independientemente H, alquilo C₁-C₂, haloalquilo C₁-C₂ o ciclopropilo.

Realización 63. Un compuesto de la Realización 62 en donde cada R^{7a} y R^{7b} es independientemente H, metilo o halometilo.

30 Realización 64. Un compuesto de Fórmula **1** o una cualquiera de las Realizaciones 1 a 63 en donde cuando R^{7a} y R^{7b} se toman juntos para formar un anillo (es decir, no separados), entonces cada R^{7a} y R^{7b} se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros, el anillo opcionalmente sustituido con hasta 2 sustituyentes seleccionados independientemente de R¹⁰.

35 Realización 65. Un compuesto de la Realización 64 en donde cada R^{7a} y R^{7b} se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros.

Realización 66. Un compuesto de Fórmula **1** o una cualquiera de las Realizaciones 1 a 65 en donde cada R⁸ y R⁹ es independientemente H, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alqueno C₂-C₃, haloalqueno C₂-

C₃ o ciclopropilo.

Realización 67. Un compuesto de la Realización 66 en donde cada R⁸ y R⁹ es independientemente H, alquilo C₁-C₂ o haloalquilo C₁-C₂.

Realización 68. Un compuesto de la Realización 67 en donde cada R⁸ y R⁹ es independientemente metilo o etilo.

Realización 69. Un compuesto de Fórmula 1 o una cualquiera de las Realizaciones 1 a 68 en donde cada R¹⁰ es independientemente halógeno, metilo, halometilo o metoxi.

Realización 70. Un compuesto de Fórmula 1 o una cualquiera de las Realizaciones 1 a 69 en donde cada m es 0 o 2.

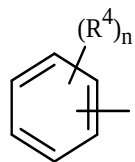
Las realizaciones de la presente invención, incluyendo las Realizaciones 1-70 anteriores así como cualesquiera otras realizaciones descritas en el presente documento, se pueden combinar de cualquier manera, y las descripciones de variables en las realizaciones se refieren no solo a los compuestos de Fórmula 1 sino también a los compuestos de partida y compuestos intermedios útiles para preparar los compuestos de Fórmula 1. Además, las realizaciones de la presente invención, incluyendo las Realizaciones 1-70 anteriores así como cualesquiera otras realizaciones descritas en el presente documento, y cualquier combinación de estas, se refieren a las composiciones y métodos de la presente invención.

Se ilustran combinaciones de las Realizaciones 1-70 mediante:

Realización A. Un compuesto de Fórmula 1 en donde

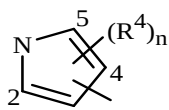
W es O;

Q¹ y Q² se seleccionan cada uno independientemente de A-1 a A-47



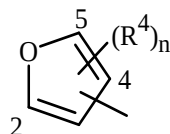
A-1

,



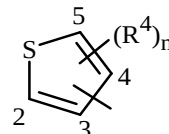
A-2

,



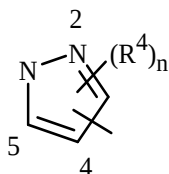
A-3

,



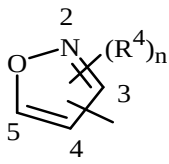
A-4

,



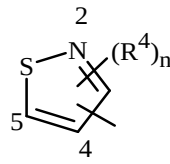
A-5

,



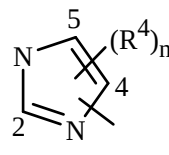
A-6

,



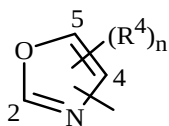
A-7

,



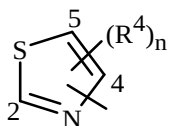
A-8

,



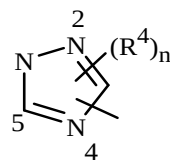
A-9

,



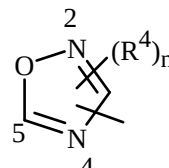
A-10

,



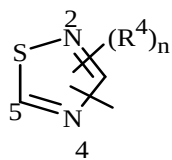
A-11

,

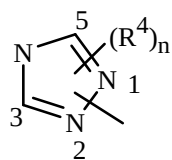


A-12

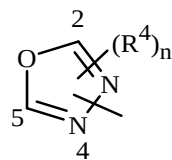
,



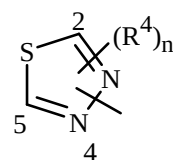
A-13



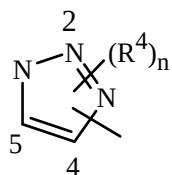
A-14



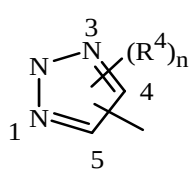
A-15



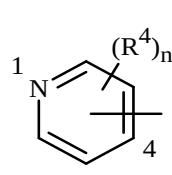
A-16



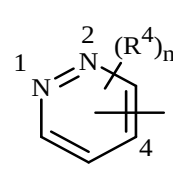
A-17



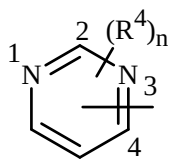
A-18



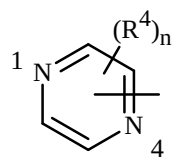
A-19



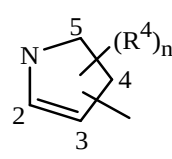
A-20



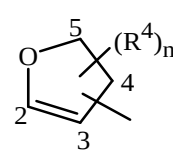
A-21



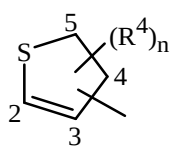
A-22



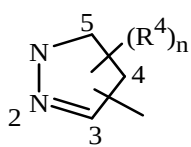
A-23



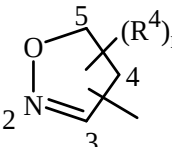
A-24



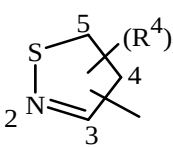
A-25



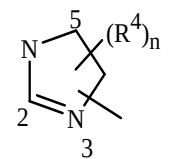
A-26



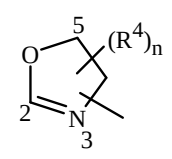
A-27



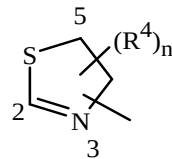
A-28



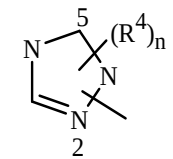
A-29



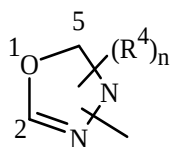
A-30



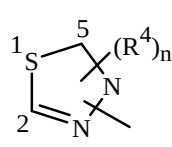
A-31



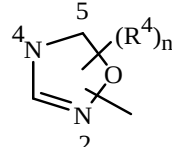
A-32



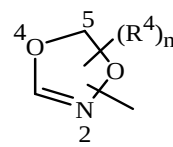
A-33



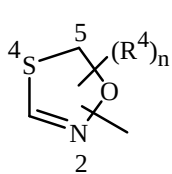
A-34



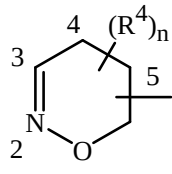
A-35



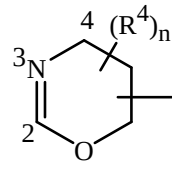
A-36



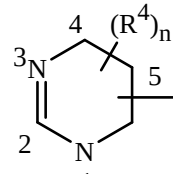
A-37



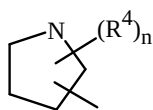
A-38



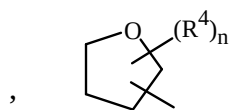
A-39



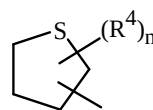
A-40



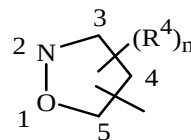
A-41



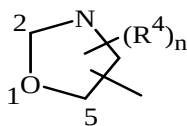
A-42



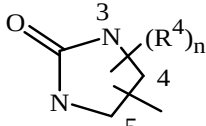
A-43



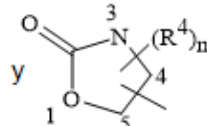
A-44



A-45



A-46



A-47

en donde el enlace flotante se conecta a la Fórmula 1 a través de cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible del anillo representado; y cada n es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4;

R¹ es ciano, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alquenilo C₂-C₃, haloalquenilo C₂-C₃, cianoalquilo C₂-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, alqueniloxi C₂-C₃, haloalqueniloxi C₂-C₃, alquiniloxi C₂-C₃ o cianoalcoxi C₂-C₃; o ciclopropilo opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y metilo;

R² es H, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alquenilo C₂-C₃, haloalquenilo C₂-C₃, alquinilo C₂-C₃, haloalquinilo C₂-C₃, cianoalquilo C₂-C₃, alcoxi C₁-C₃ o haloalcoxi C₁-C₃; o ciclopropilo opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano y metilo;

R³ es H, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ o haloalcoxi C₁-C₃; o un anillo no aromático de 3 a 6 miembros que contiene miembros de anillo seleccionados de átomos de carbono y opcionalmente hasta 4 heteroátomos seleccionados independientemente de hasta 2 átomos de O, hasta 2 de S y hasta 4 de N, en donde hasta 2 miembros de anillo de tipo átomo de carbono se seleccionan independientemente de C(=O) y C(=S), cada anillo opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R⁵;

cada R⁴ es independientemente halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, haloalquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, haloalquinilo C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, alqueniloxi C₂-C₄, haloalqueniloxi C₂-C₄, alquiniloxi C₂-C₄, haloalquiniloxi C₂-C₄, alquilcarboniloxi C₂-C₄, haloalquilcarboniloxi C₂-C₄, alquiltio C₁-C₄, haloalquiltio C₁-C₄, alquilcarbonilo C₂-C₄, haloalquilcarbonilo C₂-C₄ o -U-V-T;

cada R⁵ es independientemente halógeno, ciano, metilo, halometilo o metoxi;

cada U es independientemente un enlace directo, O o NR⁶;

cada V es independientemente alquileno C₁-C₃, en donde hasta 1 átomo de carbono es C(=O), opcionalmente sustituido con hasta 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, metilo, halometilo y metoxi;

cada T es independientemente NR^{7a}R^{7b} u OR⁸;

cada R⁶ es independientemente H, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃ o alquilcarbonilo C₂-C₄;

cada R^{7a} y R^{7b} es independientemente H, alquilo C_1-C_2 , haloalquilo C_1-C_2 o ciclopropilo; y
 cada R^8 es independientemente H, alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , alqueno C_2-C_3 , haloalqueno
 C_2-C_3 o ciclopropilo.

Realización B. Un compuesto de la Realización A en donde

5 Q^1 y Q^2 se seleccionan cada uno independientemente de A-1, A-2, A-3, A-4, A-5, A-6, A-7 y A-19;
 R^1 es ciano, alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , cianoalquilo C_2-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , haloalcoxi C_1-C_3 ,
 alqueno C_2-C_3 , haloalqueno C_2-C_3 , alquino C_2-C_3 o cianoalcoxi C_2-C_3 ;

R^2 es H, halógeno, ciano, alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , alqueno C_2-C_3 , haloalqueno C_2-C_3 ,
 cianoalquilo C_2-C_3 , alcoxi C_1-C_3 o haloalcoxi C_1-C_3 ;

10 R^3 es H, halógeno, ciano, alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 o haloalcoxi C_1-C_3 ;
 cada R^4 es independientemente halógeno, ciano, alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , alqueno C_2-C_3
 haloalqueno C_2-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , haloalcoxi C_1-C_3 , alqueno C_2-C_4 , haloalqueno C_2-C_4 , alquilcarbonilo
 C_2-C_4 , haloalquilcarbonilo C_2-C_4 o -U-V-T;

cada U es independientemente un enlace directo, O o NH;

15 cada V es independientemente CH_2 o CH_2CH_2 ;

cada R^{7a} y R^{7b} es independientemente H, metilo o halometilo; y

cada R^8 es independientemente H, alquilo C_1-C_2 o haloalquilo C_1-C_2 .

Realización C. Un compuesto de la Realización B en donde

Q^1 y Q^2 se seleccionan cada uno independientemente de A-1, A-4, A-5 y A-19;

20 cada n es independientemente 1, 2 o 3;

R^1 es alquilo C_1-C_2 , haloalquilo C_1-C_2 , alcoxi C_1-C_2 o haloalcoxi C_1-C_2 ;

R^2 es H, halógeno, ciano o alquilo C_1-C_2 ;

R^3 es H, halógeno o alquilo C_1-C_2 ; y

25 cada R^4 es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 o
 haloalcoxi C_1-C_3 .

Realización D. Un compuesto de la Realización C en donde

Q^1 y Q^2 son cada uno 1-A;

cada n es independientemente 2 o 3;

R^1 es alquilo C_1-C_2 o alcoxi C_1-C_2 ;

30 R^2 es halógeno, ciano, metilo o etilo;

R^3 es H, Br, Cl o metilo; y

cada R^4 es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_2 , haloalquilo C_1-C_2 , alcoxi C_1-C_2 o
 haloalcoxi C_1-C_2 .

Realización E. Un compuesto de la Realización D en donde

35 Q^1 es A-1 sustituido en las posiciones 2 y 4 con sustituyentes seleccionados independientemente
 de R^4 ; o Q^1 es A-1 sustituido en las posiciones 2 y 6 con sustituyentes seleccionados independientemente
 de R^4 ; o Q^1 es A-1 sustituido en las posiciones 2, 4 y 6 con sustituyentes seleccionados independientemente
 de R^4 ;

R¹ es metilo; y

cada R⁴ es independientemente Br, Cl, F, metilo, alcoxi C₁-C₂ o haloalcoxi C₁-C₂.

Realización F. Un compuesto de la Realización E en donde

Q¹ es A-1 sustituido en las posiciones 2 y 4 o las posiciones 2 y 6 con sustituyentes seleccionados

5 independientemente de R⁴,

R² es halógeno, metilo o etilo;

R³ es H; y

cada R⁴ es independientemente Br, Cl, F, metilo, metoxi o etoxi.

Realización G. Un compuesto de Fórmula **1** en donde

10 W es O;

Q¹ y Q² se seleccionan cada uno independientemente de A-1, A-4, A-5 y A-19;

cada n es independientemente 1, 2 o 3;

R¹ es amino, ciano, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, cianoalquilo C₂-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, alqueniloxi C₂-C₃, haloalqueniloxi C₂-C₃, alquiniloxi C₂-C₃, alquilamino C₁-C₃, dialquilamino C₂-C₄,
15 alcoxialquilamino C₂-C₄ o cianoalcoxi C₂-C₃;

R² es H, halógeno, ciano o alquilo C₁-C₂;

R³ es H, halógeno o alquilo C₁-C₂; y

cada R⁴ es independientemente halógeno, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ o
haloalcoxi C₁-C₃.

20 Realización H. Un compuesto de la Realización G en donde

Q¹ y Q² son cada uno 1-A;

cada n es independientemente 2 o 3;

R¹ es amino, alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, alquilamino C₁-C₂ o dialquilamino C₂-C₄;

R² es halógeno, ciano, metilo o etilo;

25 R³ es H, Br, Cl o metilo; y

cada R⁴ es independientemente halógeno, alquilo C₁-C₂, haloalquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂ o
haloalcoxi C₁-C₂.

Realización I. Un compuesto de la Realización H en donde

Q¹ es A-1 sustituido en las posiciones 2 y 4 con sustituyentes seleccionados independientemente
30 de R⁴; o Q¹ es A-1 sustituido en las posiciones 2 y 6 con sustituyentes seleccionados independientemente
de R⁴; o Q¹ es A-1 sustituido en las posiciones 2, 4 y 6 con sustituyentes seleccionados independientemente
de R⁴;

R¹ es amino, metilo o metilamino; y

cada R⁴ es independientemente Br, Cl, F, metilo, alcoxi C₁-C₂ o haloalcoxi C₁-C₂.

35 Las realizaciones específicas incluyen compuestos de Fórmula **1** seleccionados del grupo que
consiste en:

3-cloro-5-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-metil-2(1*H*)-piridinona

(Compuesto 4);

5-(2-bromo-3,5-dimetoxifenil)-3-cloro-4-(2,4-difluorofenil)-1-metil-2(1*H*)-piridinona
(Compuesto 9);

5-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-1,3-dimetil-2(1*H*)-piridinona
(Compuesto 13);

5-(2-bromo-5-metoxifenil)-3-cloro-4-(2,4-difluorofenil)-1-metil-2(1*H*)-piridinona
(Compuesto 20);

3-cloro-5-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(2,4-difluorofenil)-1-metil-2(1*H*)-piridinona
(Compuesto 29);

3-cloro-5-(2-cloro-5-metoxifenil)-4-(2,4-difluorofenil)-1-metil-2(1*H*)-piridinona
(Compuesto 30);

3-cloro-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(2-cloro-5-metoxifenil)-1-metil-2(1*H*)-piridinona
(Compuesto 32);

3-bromo-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(2-cloro-5-metoxifenil)-1-metil-2(1*H*)-piridinona
(Compuesto 33);

4-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(2-cloro-5-metoxifenil)-1,3-dimetil-2(1*H*)-piridinona
(Compuesto 43);

3-cloro-4-(2,4-difluorofenil)-5-(2-fluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-2(1*H*)-piridinona
(Compuesto 51);

5-(2-cloro-5-metoxifenil)-4-(2,4-difluorofenil)-1,3-dimetil-2(1*H*)-piridinona; y
5-(2-bromo-5-metoxifenil)-4-(2,4-difluorofenil)-1,3-dimetil-2(1*H*)-piridinona.

Además de las realizaciones descritas anteriormente, la presente invención también proporciona una composición fungicida que comprende un compuesto de Fórmula **1** (incluyendo todos los estereoisómeros, *N*-óxidos y sales del mismo) y al menos un fungicida diferente. Cabe destacar como realizaciones de dichas composiciones las composiciones que comprenden un compuesto que corresponde a cualquiera de las realizaciones de compuestos descritas anteriormente.

La presente invención también proporciona una composición fungicida que comprende un compuesto de Fórmula **1** (incluyendo todos los estereoisómeros, *N*-óxidos y sales del mismo) (es decir, en una cantidad eficaz como fungicida) y al menos un componente adicional seleccionado del grupo que consiste en tensioactivos, diluyentes sólidos y diluyentes líquidos. Cabe destacar como realizaciones de dichas composiciones las composiciones que comprenden un compuesto que corresponde a cualquiera de las realizaciones de compuestos descritas anteriormente.

La presente invención proporciona un método para controlar enfermedades de las plantas provocadas por fitopatógenos fúngicos que comprende aplicar a la planta o porción de la misma, o a una semilla de la planta, una cantidad eficaz como fungicida de un compuesto de Fórmula **1** (incluyendo todos los estereoisómeros, *N*-óxidos y sales del mismo). Cabe destacar como realizaciones de dichos métodos los que comprenden aplicar una cantidad fungicida eficaz de un compuesto correspondiente a cualquiera

de las realizaciones de compuestos descritas anteriormente. Cabe destacar en particular las realizaciones donde los compuestos se aplican como composiciones de la presente invención.

Para preparar los compuestos de Fórmula **1** se pueden utilizar uno o más de los siguientes métodos y variaciones como se describen en los Esquemas 1-12. Las definiciones de W, Q¹, Q², R¹, R² y R³ en los compuestos de las Fórmulas **1-18** a continuación son como se han definido anteriormente en el Sumario de la Invención, a menos que se indique otra cosa. Los compuestos de Fórmula **1a** son diversos subconjuntos de los compuestos de Fórmula **1**, y todos los sustituyentes para la Fórmula **1a**, son como se han definido anteriormente para la Fórmula **1**, a menos que se indique otra cosa.

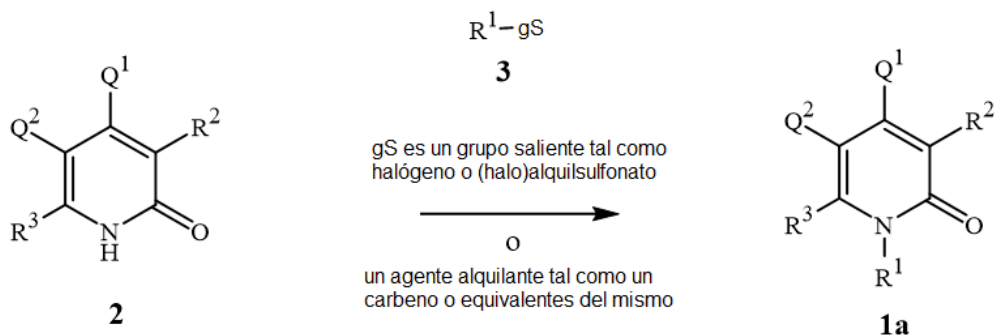
Como se muestra en el Esquema 1, los compuestos de Fórmula **1a** (es decir, Fórmula **1** en donde W es O) pueden prepararse por alquilación de un compuesto de Fórmula **2** con un compuesto de Fórmula **3** en donde gS es un grupo saliente tal como halógeno, (halo)alquilsulfonato o nonafluorobutanossulfonatos (por ejemplo, Cl, Br, I, *p*-toluenosulfonato, metanosulfonato o trifluorometanosulfonato), y R¹ es alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo y similares. Como se hace referencia en la presente, las expresiones "alquilación" y "agente alquilante" no se limitan a que R¹ sea un grupo alquilo. Los agentes alquilantes particularmente útiles incluyen, pero sin limitación, haluros de alquilo y similares (por ejemplo, yodoetano, bromuro de alilo, cloruro de propargilo, bromuro de cianógeno) y sulfatos de alquilo (por ejemplo, sulfato de dimetilo). La reacción se suele realizar en presencia de una base, tal como hidruro de sodio, *terc*-butóxido de potasio, etóxido de sodio o carbonato de potasio, y en un disolvente compatible con la base, tal como sulfóxido de dimetilo, *N,N*-dimetilformamida, tetrahidrofurano, acetonitrilo o etanol. La reacción puede realizarse a temperaturas que varían de 0 a 100 °C. Como alternativa, el grupo alquilo se puede transferir como un carbocatión de alquilo, un radical libre, un carbanión o un carbeno. Por ejemplo, se puede conseguir preparar compuestos de Fórmula **1** en donde R¹ es haloalquilo (por ejemplo, CHF₂ o CHCl₂) en condiciones mediadas por difluorocarbeno utilizando ácido 2-cloro-2,2-difluoroacético o ácido 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)acético que se pone en contacto con un compuesto de Fórmula **2** en un disolvente tal como acetonitrilo, y en presencia de una base tal como bicarbonato de sodio. Los procedimientos generales para *N*-alquilaciones de 2-piridonas están bien documentados en la bibliografía química; véanse, por ejemplo, *Journal of Medicinal Chemistry* **1980**, 23(12), 1398-1405; *Organic Biomolecular Chemistry* **2008**, 16, 4151-4158; y *Royal Society of Chemistry* **2020**, 10, 29829-29832. Será obvio para un experto en la materia que la *N*-alquilación regioselectiva frente a la *O*-alquilación depende de diversidad de factores que incluyen la estructura del agente alquilante, los sustituyentes en el anillo de 2-piridona de Fórmula **2**, los disolventes y la temperatura. La modificación de las condiciones de reacción puede mejorar la conversión y la regioselectividad de estas alquilaciones. Para consultar referencias que explican condiciones de *N*-alquilación regioselectiva, véanse, *Organic Letters* **2015**, 17, 3382-3385; y *Tetrahedron Letters* **2013**, 54(30), 3926-3928.

Se pueden generar reactivos de carbeno, tales como difluorocarbenos, mediante diversos métodos en diversidad de condiciones de reacción, por ejemplo, condiciones de transferencia de fase. Las condiciones de transferencia de fase más comunes implican cloroformo, hidróxido de sodio o potasio acuoso, y un reactivo de transferencia de fase tal como cloruro de benciltrietilamonio (TEBA), dibromuro

de 2-bencilidin-*N,N,N,N,N,N*-hexaetilpropan-1,2-diamonio (diqua) y 18-corona-6. Para repasar estos tipos de reacción véase *Organic Synthesis*, Cuarta Edición, **2017**, Páginas 917-980.

Los compuestos de Fórmula **1** en donde R^1 es amino se pueden preparar a partir de compuestos de Fórmula **2** mediante *N*-aminación utilizando reactivos tales como *O*-(difenilfosforil)hidroxilamina, *O*-(2,4-dinitrofenil)hidroxilamina u *O*-(mesitilsulfonyl)hidroxilamina en presencia de una base tal como carbonato de potasio, carbonato de cesio o hidruro de sodio, normalmente en un disolvente polar tal como *N,N*-dimetilformamida o *N*-metilpirrolidinona a temperaturas que varían de ambiente a 100 °C. El grupo *N*-amino se puede modificar además mediante métodos muy conocidos por un experto en la materia para obtener compuestos de Fórmula **1** en donde R^1 es alquilamino, dialquilamino y similares.

Esquema 1

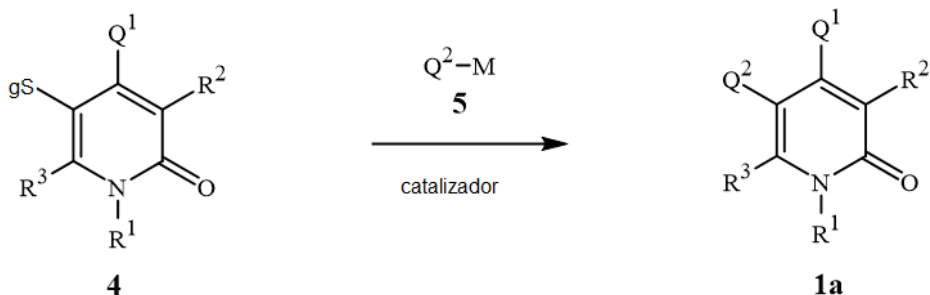


Como se muestra en el Esquema 2, los compuestos de Fórmula **1a** (es decir, Fórmula **1** en donde W es O) en donde Q^2 es un anillo unido a través de carbono se pueden preparar mediante la reacción de compuestos de Fórmula **4** en donde gS es un grupo saliente tal como halógeno o (halo)alquilsulfonato (por ejemplo, Cl, Br, I, *p*-toluenosulfonato, metanosulfonato o trifluorometanosulfonato) con un compuesto organometálico de Fórmula **5** en condiciones de reacción de acoplamiento cruzado catalizado por un metal de transición, en presencia de un catalizador de paladio, cobre o níquel adecuado. En este método los compuestos de Fórmula **5** son ácidos organoborónicos (por ejemplo, M es $B(OH)_2$), ésteres organoborónicos (por ejemplo, M es $B(-OC(CH_2)_3O-)$), organotrifluoroboratos (por ejemplo, M es BF_3K), reactivos de organoestaño (por ejemplo, M es $Sn(n-Bu)_3$, $Sn(Me)_3$), reactivos de Grignard (por ejemplo, M es MgBr o MgCl) o reactivos de organocinc (por ejemplo, M es ZnBr o ZnCl). Los catalizadores metálicos adecuados incluyen, pero no se limitan a: acetato de paladio(II), cloruro de paladio(II), tetraakis(trifenilfosfina)paladio(0), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II), dicloro[1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio(II), bis(trifenilfosfina)dicloroníquel(II) y sales de cobre(I) (por ejemplo, yoduro de cobre(I), bromuro de cobre(I), cloruro de cobre(I), cianuro de cobre(I) o triflato de cobre(I)). Las condiciones óptimas dependerán del catalizador utilizado y el contraión unido al compuesto de Fórmula **5** (es decir, M), como entenderá un experto en la materia. En algunos casos, la adición de un ligando tal como una fosfina sustituida o un bisfosfinoalcano sustituido fomenta la reactividad. Además, puede ser necesaria la presencia de una base tal como un carbonato alcalino, amina terciaria o fluoruro alcalino para algunas reacciones en las que intervienen reactivos de organoboro de la Fórmula **5**. La reacción se lleva a

cabo normalmente a temperaturas que varían entre aproximadamente ambiente y el punto de ebullición del disolvente. La reacción también se puede llevar a cabo a temperaturas por encima del punto de ebullición del disolvente utilizando un recipiente presurizado, tal como un reactor de microondas o tubo de Fisher-Porter. Para repasar este tipo de reacción véanse: E. Negishi, *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Inc., Nueva York, 2002; N. Miyaura, *Cross-Coupling Reactions: A Practical Guide*, Springer, Nueva York, 2002; H. C. Brown *et al.*, *Organic Synthesis via Boranes*, Vol. 3, Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI, 2002; Suzuki *et al.*, *Chemical Review* **1995**, 95, 2457-2483 y Molander *et al.*, *Accounts of Chemical Research* **2007**, 40, 275-286. Además, el Ejemplo 1 (Etapa C), Ejemplo 2 (Etapa B) y Ejemplo 4 (Etapa E) de la presente ilustran el método del Esquema 2 en donde Q² es un anillo de fenilo sustituido.

La presencia de determinados grupos funcionales en los compuestos de Fórmula 4 puede no ser compatible con las condiciones de reacción en el método del Esquema 2, y en esos casos, puede ser deseable el uso de un grupo protector para obtener los productos deseados con mejores rendimientos y o pureza. Por ejemplo, cuando R¹ es un grupo hidroxilo, la incorporación de un grupo protector de hidroxilo puede ser ventajosa para obtener el producto deseado. Una amplia variedad de grupos protectores son adecuados para su uso en el método del Esquema 2 (véanse, por ejemplo, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2.^a ed.; Wiley: Nueva York, **1991**), y la elección del grupo protector apropiado será evidente para un experto en la síntesis química. El Ejemplo 6 (Etapa C) de la presente ilustra el método del Esquema 2 partiendo de un compuesto de Fórmula 4 en donde R¹ es un grupo protector hidroxibencílico.

Esquema 2



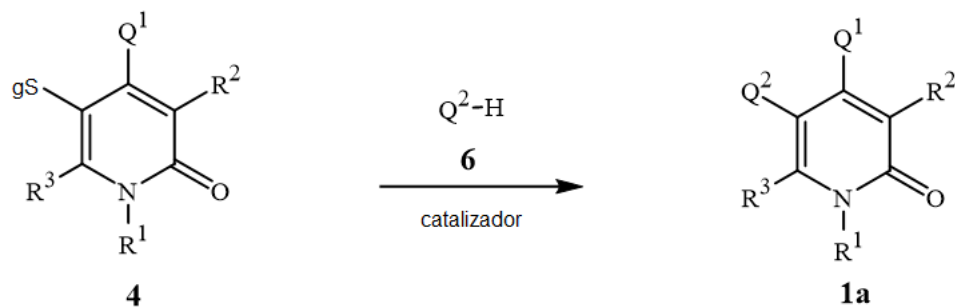
gS es un grupo saliente tal como halógeno o (halo)alquilsulfonato

en donde Q² es un anillo enlazado a la Fórmula 1 a través de un átomo de carbono

Como se muestra en el Esquema 3, se pueden preparar compuestos de Fórmula 1a (es decir, Fórmula 1 en donde W es O) en donde Q² es un heterociclo unido a través de nitrógeno mediante una reacción de acoplamiento catalizado por un metal de compuestos de Fórmula 4 con heterociclos de Fórmula 6 en donde un nitrógeno del anillo está enlazado a un átomo de hidrógeno (por ejemplo, 1H-pirazol y 1H-imidazol). Estas reacciones se realizan normalmente en un disolvente (por ejemplo, sulfóxido de dimetilo, N,N-dimetilformamida, tolueno, acetonitrilo o 1,4-dioxano) en presencia de un catalizador tal como una sal de cobre (por ejemplo, yoduro de cobre(I), bromuro de cobre(I), cianuro de cobre(I), óxido de cobre(I) o acetato de cobre(II)) y una base (por ejemplo, NaO-t-Bu, K₂CO₃, K₃PO₄ o Cs₂CO₃).

Opcionalmente, la reacción se puede realizar en presencia de un ligando o agente solubilizante, en general con una amina. Por ejemplo, un sistema de ligando-catalizador tal como CuI con *N,N'*-dimetiletilendiamina, *N,N'*-dimetil-trans-1,2-ciclohexanodiamina, prolina o bipyridilo. Las temperaturas de reacción habituales varían de aproximadamente 50 °C al punto de ebullición del disolvente. Para consultar las principales referencias véanse, por ejemplo, *Nature Protocols* **2007**, 2(10), 2474-2479 y *Journal of Organic Chemistry* **2007**, 72(16), 6190-6199.

Esquema 3

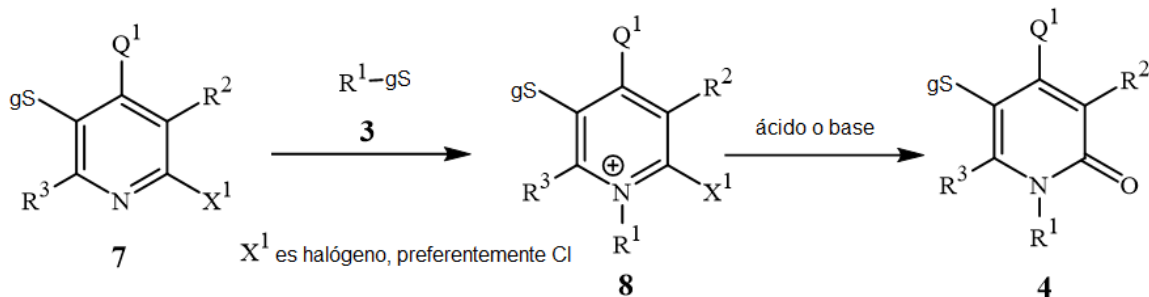


gS es un grupo saliente tal como halógeno o (halo)alquilsulfonato, preferentemente Br o Cl

en donde Q² es heterociclo enlazado a través de un átomo de nitrógeno a la Fórmula 1

Como se muestra en el Esquema 4, se pueden preparar compuestos de Fórmula 4 mediante la reacción de piridinas de Fórmula 7 (preferentemente 2-cloropiridinas) con agentes alquilantes de Fórmula 3 (en donde gS es un grupo saliente tal como Cl, Br, I o *p*-toluenosulfonato, metanosulfonato o trifluorometanosulfonatos). El agente alquilante generalmente está presente en exceso, normalmente en el intervalo de aproximadamente 1.1 a 20 equivalentes molares respecto a la piridina de Fórmula 7. La reacción se suele llevar a cabo en un disolvente tal como tetrahidrofurano, acetonitrilo, cloroformo, diclorometano, *N,N*-dimetilformamida y alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol) a temperaturas entre aproximadamente 0 a 100 °C. Preferentemente la reacción se realiza utilizando un disolvente en el que la piridina de Fórmula 7 es completamente o al menos sustancialmente soluble y la sal de piridinio de Fórmula 8 normalmente tiene baja solubilidad a temperaturas ambiente (por ejemplo, aproximadamente 15-40 °C). La conversión posterior de las sales de piridinio de Fórmula 8 en compuestos de Fórmula 4 se puede conseguir en condiciones ya sean ácidas o básicas. Por ejemplo, el tratamiento con un ácido tal como ácido acético o ácido trifluoroacético, o una base tal como trietilamina o hidróxido de sodio, o una mezcla de los mismos, a menudo con la adición de un segundo disolvente tal como etanol, metanol o agua, y normalmente calentando la mezcla a temperaturas de hasta el punto de ebullición del disolvente o sistema de disolventes. Para consultar procedimientos representativos, véanse *Biochemical Journal* **1948**, 43, 423-426; y *Canadian Journal of Chemistry* **2011**, 89(6), 617-622. Además, el Ejemplo 1 (Etapa B) de la presente ilustra el método del Esquema 4 utilizando sulfato de dimetilo como el agente alquilante para proporcionar un compuesto de Fórmula 4 en donde R¹ es metilo.

Esquema 4



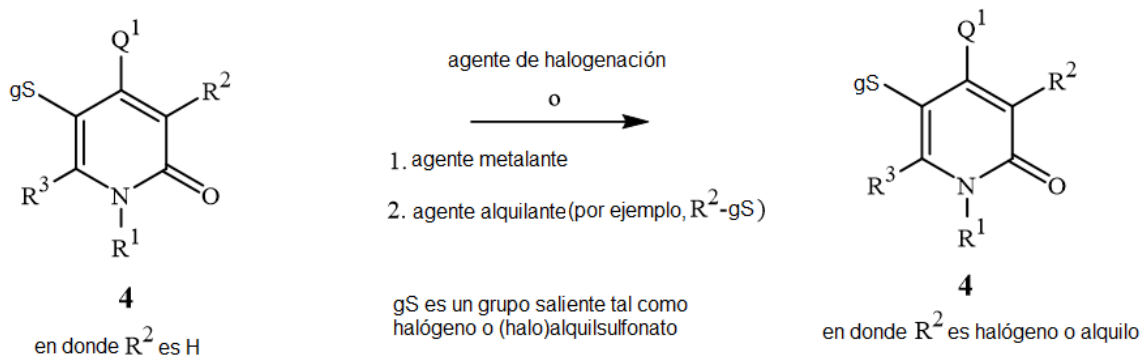
10 Se pueden preparar compuestos de Fórmula 4 en donde R^1 es haloalquilo, tal como difluorometilo, utilizando condiciones mediadas por difluorocarbeno análogas al método descrito en el Esquema 1.

15 Se pueden preparar compuestos de Fórmula 4 en donde R^2 es halógeno o alquilo a partir de los compuestos correspondientes de Fórmula 4 en donde R^2 es H, como se muestra en el Esquema 5. Normalmente se puede conseguir la halogenación utilizando diversidad de agentes halogenantes conocidos en la técnica tales como halógeno elemental (por ejemplo, Cl_2 , Br_2 , I_2), cloruro de sulfurilo, monoclóruo de yodo o una *N*-halosuccinimida (por ejemplo, NBS, NCS, NIS) en un disolvente apropiado tal como *N,N*-dimetilformamida, tetracloruro de carbono, acetonitrilo, diclorometano o ácido acético. La alquilación se consigue haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula 4 en donde R^2 es H con un agente metalante, seguido de un agente alquilante de fórmula R^2-gS (en donde gS es un grupo saliente tal como Cl, Br, I o un sulfonato, por ejemplo, *p*-toluenosulfonato, metanosulfonato o trifluorometanosulfonato). Los

20 agentes metalantes adecuados incluyen, por ejemplo, *n*-butillitio (*n*-BuLi), diisopropilamida de litio (LDA) o hidróxido de sodio (NaH). Como se utilizan en la presente, las expresiones "alquilación" y "agente alquilante" no se limitan a que R^2 sea un grupo alquilo, y además de alquilo incluyen grupos tales como haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo y similares. El Ejemplo 2 (Etapa A), Ejemplo 4 (Etapa D) y Ejemplo 6 (Etapa B) de la presente ilustran el método del Esquema 5 utilizando *N*-clorosuccinimida como el agente halogenante para proporcionar un compuesto de Fórmula 4 en donde R^2 es cloro.

25

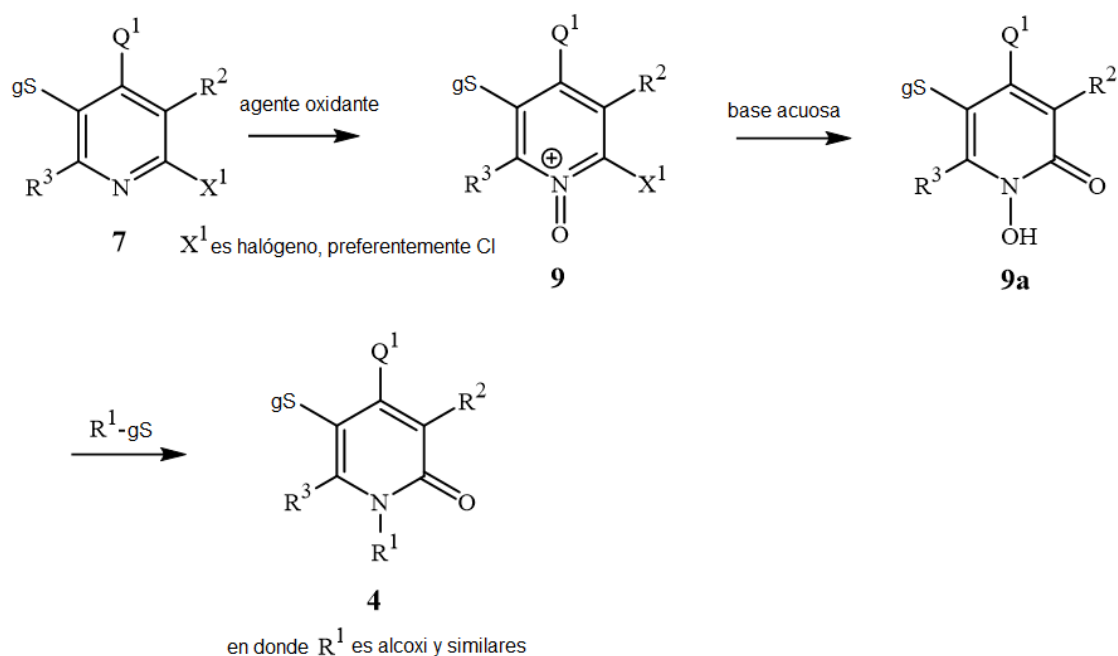
Esquema 5



35 Como se muestra en el Esquema 6, se pueden preparar compuestos de Fórmula 4 en donde R^1 es alcoxi, haloalcoxi y similares, mediante la oxidación de piridinas de Fórmula 7, seguida de la hidroxilación y después alquilación. Se pueden utilizar diversidad de agentes oxidantes en el método del Esquema 6, por ejemplo, peroxiácidos, tales como ácido peracético y ácido *m*-cloroperbenzoico (MCPBA), peróxido de

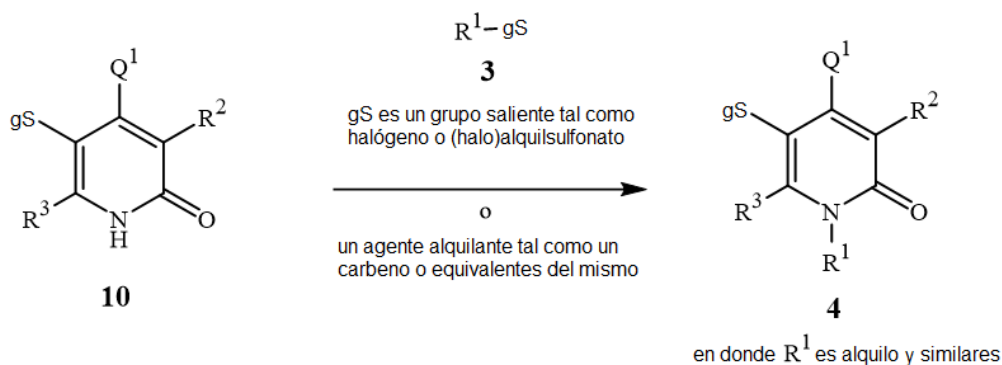
hidrógeno, perborato de sodio y monoperftalato de magnesio. El disolvente se selecciona con respecto al agente oxidante empleado, por ejemplo, el diclorometano es generalmente preferible con MCPBA. La bibliografía sintética describe una amplia variedad de condiciones de oxidación para la preparación de *N*-óxidos de piridina que pueden adaptarse fácilmente para preparar compuestos de la presente invención; véase, por ejemplo, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2009**, 17(16), 6106-6122. Para las condiciones de oxidación utilizando anhídrido trifluoroacético y complejo de peróxido de hidrógeno-urea, véase *Tetrahedron Letters* **2000**, 41, 2299-2302. Los *N*-óxidos de piridina de Fórmula **9** resultantes se pueden hidroxilar a las hidroxipiridinas de Fórmula **9a** correspondientes. La reacción se realiza normalmente en una solución acuosa que contiene una base inorgánica, tal como hidróxidos de litio, sodio o potasio, y a temperaturas que varían de aproximadamente 70 a 100 °C. Posteriormente, los compuestos de Fórmula **9a** se pueden hacer reaccionar con un agente alquilante de fórmula R¹-gS en donde gS es un grupo saliente tal como halógeno (por ejemplo, Cl, Br o I) para proporcionar compuestos de Fórmula **4** en donde R¹ es alcoxi, haloalcoxi y similares. La reacción se lleva a cabo preferentemente en presencia de una base tal como carbonato de potasio, hidróxido de potasio o trietilamina, y en un disolvente tal como *N,N*-dimetilformamida, tetrahidrofurano, tolueno o agua. Los procedimientos generales para las alquilaciones de este tipo son muy conocidos en la técnica y se pueden adaptar fácilmente para preparar compuestos de la presente invención. Además, el Ejemplo 4, Etapas A-C, de la presente ilustra el método del Esquema 6.

Esquema 6



Como se muestra en el Esquema 7, también se pueden preparar compuestos de Fórmula **4** en donde R¹ es alquilo mediante la alquilación de un compuesto de Fórmula **10** análoga al método del Esquema 1.

Esquema 7



10

Como se muestra en el Esquema 8, se pueden preparar compuestos de Fórmula 7 de forma análoga al método de los Esquemas 2 y 3. En este método, los compuestos de Fórmula 12 son los mismos que los compuestos organometálicos como se describen para la Fórmula 5, y los compuestos de Fórmula 13 son los mismos heterociclos como se describen para los compuestos de Fórmula 6 en el Esquema 3.

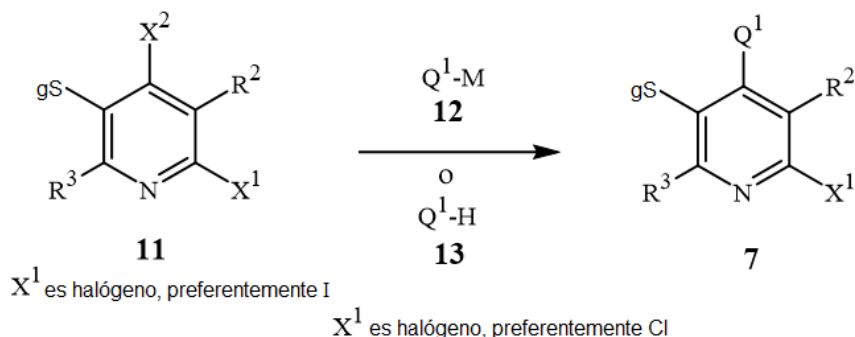
15

Las reacciones se llevan a cabo del mismo modo como se ilustra en los Esquemas 2 y 3. Un experto en la materia apreciará que el grupo X¹ unido a los compuestos de Fórmula 11 se ha de seleccionar teniendo en cuenta la reactividad relativa de otros grupos funcionales presentes en la Fórmula 7 (por ejemplo, el grupo gS), de modo que el grupo X¹ se desplace primero para obtener los compuestos de Fórmula 7 deseados.

20

Para una selectividad óptima (es decir, el desplazamiento preferencial de X¹), el grupo gS debe ser menos reactivo que X¹ en condiciones de acoplamiento cruzado, lo cual permite de este modo diferenciar entre los dos centros reactivos. Por ejemplo, el uso de compuestos de Fórmula 11 en donde X¹ es I y gS es Br o Cl suele permitir la introducción selectiva del anillo Q¹ en la posición 4 del anillo de piridina. El Ejemplo 1 (Etapa A) de la presente ilustra el método del Esquema 7 partiendo de un compuesto de Fórmula 11 en donde gS es Br y X¹ es I para proporcionar un compuesto de Fórmula 7 en donde Q¹ es un anillo de fenilo sustituido. Un experto en la materia también reconocerá que el método del Esquema 7 se puede aplicar cuando los grupos funcionales de gS y X¹ unidos al compuesto de Fórmula 11 se invierten, lo cual permite de este modo introducir un anillo Q² en lugar del anillo Q¹.

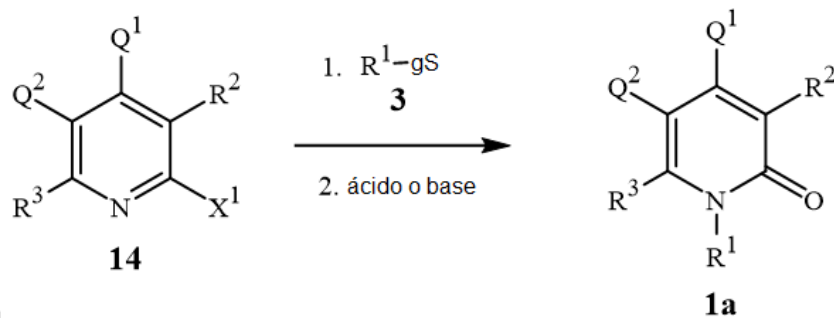
Esquema 8



35

Un experto en la materia reconocerá que también se pueden utilizar reacciones análogas a las mostradas en el Esquema 4 en donde el sustituyente Q² está unido al anillo de piridina para proporcionar compuestos de Fórmula 1a, como se muestra en el Esquema 9.

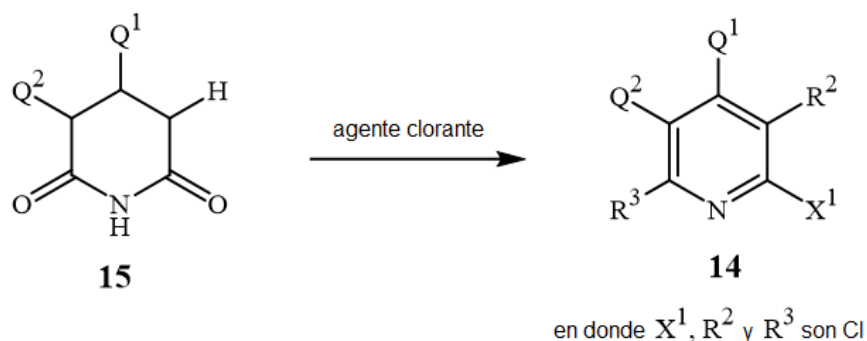
Esquema 9



X^1 es halógeno, preferentemente Cl

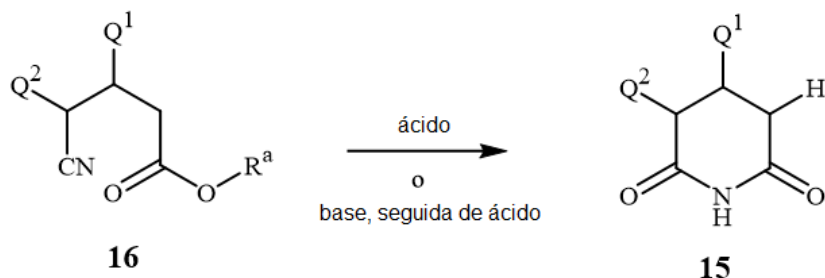
Como se muestra en el Esquema 10, se pueden preparar compuestos de Fórmula **14** en donde X^1 , R^2 y R^3 son Cl tratando compuestos de Fórmula **15** con un agente clorante tal como cloruro de tionilo, oxiclورو de fósforo o pentacloruro de fósforo en un disolvente tal como diclorometano. Para las condiciones de reacción habituales véanse, por ejemplo, *Australian Journal of Chemistry* **1968**, 21(2) 467-76; y *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2011**, 21(10), 2958-2961.

Esquema 10



Como se muestra en el Esquema 11, se pueden preparar compuestos de Fórmula **15** a partir de compuestos de fórmula **16** por tratamiento con un ácido fuerte, tal como ácido sulfúrico, como se describe en *Australian Journal of Chemistry* **1968**, 21(2) 467-76; y *Monatshefte fuer Chemie* **1987**, 118(8-9), 987-91. Como alternativa, el grupo éster se puede hidrolizar primero, tal como por tratamiento con hidróxido de sodio acuoso, opcionalmente en un codisolvente tal como metanol o tetrahidrofurano, seguido de tratamiento con ácido tal como ácido sulfúrico o ácido clorhídrico, generalmente en un disolvente tal como agua o ácido acético. Para consultar una referencia, véase, *Journal of Organic Chemistry* **2007**, 72(16), 6091-6096.

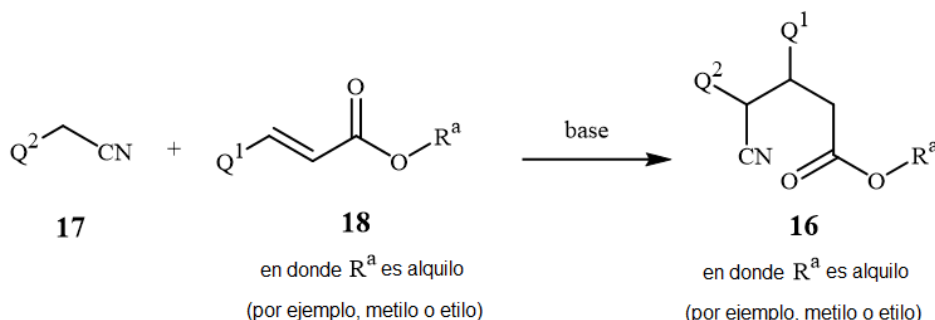
Esquema 11



en donde R^a es alquilo
(por ejemplo, metilo o etilo)

Como se muestra en el Esquema 12, se pueden preparar compuestos de Fórmula **16** por reacción de compuestos de Fórmulas **17** y **18** en presencia de una base (por ejemplo, *terc*-butóxido de potasio) y en un disolvente tal como 2-metil-2-propanol o tetrahidrofurano. Para consultar las condiciones de reacción, véase *Monatshefte fuer Chemie* **1987**, 118(8-9), 987-91. Los compuestos de fórmulas **17** y **18** se comercializan y se pueden preparar mediante métodos muy conocidos en la técnica.

Esquema 12



Los compuestos de Fórmula **1** y los intermedios descritos en los métodos anteriores en donde W es O pueden convertirse en los correspondientes tiolatos en donde W es S utilizando diversos reactivos de tiación convencionales tales como pentasulfuro de fósforo o 2,4-disulfuro de 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3-ditiazol-2,4-difosfetano (reactivo de Lawesson). Este tipo de reacciones son muy conocidas, véanse, por ejemplo, *Heterocycles* **1995**, 40, 271-278; *Journal of Medicinal Chemistry* **2008**, 51, 8124-8134; *Journal of Medicinal Chemistry* **1990**, 33, 2697-706; *Synthesis* **1989**, (5), 396-3977; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1988**, 1663-1668; *Tetrahedron* **1988** 44, 3025-3036; y *Journal of Organic Chemistry* **1988** 53(6), 1323-1326.

Un experto en la materia reconocerá que los compuestos de Fórmula **1** pueden someterse a muchas otras reacciones electrófilas, nucleófilas, radicalarias, organometálicas, de oxidación y de reducción para proporcionar otros compuestos funcionalizados de Fórmula **1**. Los compuestos de Fórmula **1**, o intermedios para su preparación, pueden contener grupos nitro aromáticos, que se pueden reducir a grupos amino y a continuación convertir mediante reacciones muy conocidas en la técnica (por ejemplo, reacción de Sandmeyer) en diferentes haluros. Mediante reacciones conocidas similares, los haluros aromáticos tales como bromuros o yoduros preparados mediante la reacción de Sandmeyer pueden reaccionar con alcoholes en condiciones catalizadas por cobre, tales como la reacción de Ullmann o

modificaciones conocidas de esta, para proporcionar compuestos de Fórmula 1 que contengan sustituyentes alcoxi. Adicionalmente, algunos grupos halógenos, tales como flúor o cloro, se pueden desplazar con alcoholes en condiciones básicas para proporcionar compuestos de Fórmula 1 que contengan los sustituyentes alcoxi correspondientes. Los compuestos de Fórmula 1 o precursores de estos que contienen un haluro, preferentemente bromuro o yoduro, son intermedios particularmente útiles para reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por un metal de transición para preparar compuestos de Fórmula 1. Estos tipos de reacciones están bien documentadas en la bibliografía; véase, por ejemplo, Tsuji en *Transition Metal Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Chichester, 2002; Tsuji en *Palladium in Organic Synthesis*, Springer, 2005; y Miyaura y Buchwald en *Cross Coupling Reactions: A Practical Guide*, 2002; y las referencias citadas en dichos documentos.

Se reconoce que algunos reactivos y condiciones de reacción descritos anteriormente para la preparación de compuestos de Fórmula 1 pueden no ser compatibles con determinados grupos funcionales presentes en los intermedios. En estos casos, la incorporación de secuencias de protección/desprotección o interconversiones de los grupos funcionales en la síntesis ayudará a obtener los productos deseados. El uso y la elección de los grupos protectores serán evidentes para un experto en la síntesis química (véase, por ejemplo, Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2.^a ed.; Wiley: Nueva York, 1991). Un experto en la materia reconocerá que, en algunos casos, después de la introducción de los reactivos representados en los esquemas individuales, pueden ser necesarias etapas de síntesis rutinarias adicionales no descritas en detalle para completar la síntesis de los compuestos de Fórmula 1. Un experto en la materia también reconocerá que puede ser necesario realizar una combinación de las etapas ilustradas en los esquemas anteriores en un orden distinto al sugerido en la secuencia particular presentada para preparar los compuestos de Fórmula 1.

Sin entrar en más detalles, se cree que un experto en la materia que utilice la descripción anterior puede sacar el máximo provecho de la presente invención. Por lo tanto, los siguientes ejemplos han de interpretarse como meramente ilustrativos y no limitantes de la divulgación en modo alguno. Los pasos en los siguientes ejemplos ilustran un procedimiento para cada paso en una transformación de síntesis global y el material de partida para cada paso puede no haberse preparado necesariamente mediante una ejecución preparativa particular cuyo procedimiento se describa en otros ejemplos o etapas. La temperatura ambiente se define como de aproximadamente 20-25 °C. Los porcentajes son en peso, excepto para las mezclas de disolventes cromatográficos o cuando se indique otra cosa. Las partes y los porcentajes para las mezclas de disolventes cromatográficos son en volumen, a menos que se indique otra cosa. HPLC se refiere a cromatografía de líquidos a alta presión en gel de sílice. Los espectros de ¹H RMN se presentan en ppm a partir del tetrametilsilano; "s" significa singulete, "s a" significa singulete ancho, "d" significa doblete, "dd" significa doblete de dobletes, "t" significa triplete y "m" significa multiplete. Los espectros de masas se presentan como el peso molecular del ion precursor de mayor abundancia isotópica (M+1) formado por la adición de H⁺ (peso molecular de 1) a la molécula, o (M-1) formado por la pérdida de H⁺ (peso molecular de 1) de la molécula, observado mediante el uso de cromatografía de líquidos acoplada a un espectrómetro de masas (LCMS) utilizando la ionización química a presión atmosférica (AP⁺) o

ionización por electronebulización (ESI⁺).

EJEMPLO 1

Preparación de 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(3,5-dimetoxifenil)-1-metil-2(1H)-piridinona (Compuesto 53)

5 Etapa A: Preparación de 5-bromo-2-cloro-4-(2-cloro-4-fluorofenil)piridina

Una mezcla de 5-bromo-2-cloro-4-yodopiridina (1.51 g, 4.75 mmol, preparada como en *Tetrahedron* **2004** 60(51), 11869-11874), ácido 2-cloro-4-fluorofenilborónico (0.827 g, 5.72 mmol) y carbonato de potasio (1.31 g, 9.49 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) y agua (2 mL) se purgó con nitrógeno durante 15 minutos, y después se añadió complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) con diclorometano (0.19 g, 0.24 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h, y después se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de Celite®, lavando con acetato de etilo (50 mL). El filtrado se vertió en agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite (color morado). El aceite resultante se purificó mediante cromatografía CombiFlash™ (eluyendo con éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título como un aceite (1.2 g).

¹H RMN (CDCl₃): δ 8.61 (s, 1H), 7.30-7.25 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.11 (m, 1H).

LCMS: m/z: 322 [M+H]⁺

20 Etapa B: Preparación de 5-bromo-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-metil-2(1H)-piridinona

A una mezcla de 5-bromo-2-cloro-4-(2-cloro-4-fluorofenil)piridina (es decir, el producto de la Etapa A) (1.21 g, 3.77 mmol) en cloroformo (30 mL) a 0 °C se añadió sulfato de dimetilo (2.8 g, 22 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 20 h, se enfrió hasta 0 °C, y después se añadieron secuencialmente trietilamina (4.8 mL), ácido acético (glacial, 3 mL) y etanol (3 mL). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y después se añadió agua (50 mL). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El sólido resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con un 30 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (0.60 g).

¹H RMN (CDCl₃): δ 7.57 (s, 1H), 7.28-7.14 (m, 2H), 7.06 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.60 (s, 3H).

LCMS m/z: 318 [M+H]⁺

35 Etapa C: Preparación de 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(3,5-dimetilfenil)-1-metil-2(1H)-piridinona

Una mezcla de 5-bromo-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-metil-2(1H)-piridinona (es decir, el producto de la Etapa B) (100 mg, 0.317 mmol), ácido 3,5-dimetoxifenilborónico (58 mg, 0.32 mmol) y carbonato de cesio (310 mg, 0.95 mmol, 3.0 eq) en 1,4-dioxano (5 mL) y agua (0.5 mL) se purgó con nitrógeno durante 15 minutos, y después se añadió complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) con

diclorometano (18 mg, 0.022 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h, y después se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de Celite®, lavando con acetato de etilo (30 mL). El filtrado se vertió en agua con hielo (40 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un sólido (color morado). El sólido resultante se purificó mediante cromatografía CombiFlash™ (eluyendo con un 30 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título, un compuesto de la presente invención, como un sólido blanquecino (20 mg).

¹H RMN (CDCl₃): δ 7.38 (s, 1H), 7.12-7.05 (m, 2H), 6.93 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.30 (m, 1H), 6.13 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.63 (s, 6H).

LCMS m/z: 374 [M+H]⁺

EJEMPLO 2

Preparación de 3-cloro-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(3,5-dimetoxifenil)-1-metil-2(1H)-piridinona (Compuesto 3)

Etapas A: Preparación de 5-bromo-3-cloro-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-metil-2(1H)-piridinona

A una solución de 5-bromo-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-metil-2(1H)-piridinona (es decir, el producto de la Etapa B, Ejemplo 1) (1.00 g, 3.17 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 mL) a 0 °C se añadió *N*-clorosuccinimida (508 mg, 3.81 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 16 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y después se vertió en agua con hielo (50 mL). El precipitado sólido resultante se recogió por filtración, lavando con agua (80 mL) y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (0.60 g).

¹H RMN (CDCl₃): δ 8.10 (s, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.30-7.22 (m, 2H), 3.68 (s, 3H).

LCMS m/z: 352 [M+H]⁺

Etapas B: Preparación de 3-cloro-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(3,5-dimetoxifenil)-1-metil-2(1H)-piridinona

Una mezcla de 5-bromo-3-cloro-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-metil-2(1H)-piridinona (es decir, el producto de la Etapa A) (0.50 g, 1.43 mmol), ácido 3,5-dimetoxifenilborónico (0.26 g, 1.43 mmol) y carbonato de cesio (1.41 g, 4.30 mmol) en 1,4-dioxano (8 mL) y agua (1 mL) se purgó con nitrógeno durante 15 minutos y después se añadió complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) con diclorometano (82 mg, 0.10 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y después se filtró a través de un lecho de Celite®, lavando con acetato de etilo (30 mL). El filtrado se vertió en agua con hielo (40 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un sólido (color morado). El sólido resultante se purificó mediante cromatografía CombiFlash™ (eluyendo con un 80 % de

acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título, un compuesto de la presente invención, como un sólido blanquecino (320 mg).

^1H RMN (DMSO-*d*6): δ 7.95 (s, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.30-7.23 (m, 2H), 6.32 (m, 1H), 6.21 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.60 (s, 6H).

LCMS m/z: 408 [M+H]⁺

EJEMPLO 3

Preparación de 3-cloro-5-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-metil-2(1*H*)-piridinona (Compuesto 4) y 3-cloro-5-(4-cloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-metil-2(1*H*)-piridinona (Compuesto 5)

A una mezcla de 3-cloro-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(3,5-dimetoxifenil)-1-metil-2(1*H*)-piridinona (es decir, el producto del Ejemplo 2) (0.25 g, 0.61 mmol) en dimetilformamida (5 mL) a 0 °C se añadió *N*-clorosuccinimida (82 mg, 0.61 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 16 h, y después se vertió en agua con hielo (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con un 30 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 3-cloro-5-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-metil-2(1*H*)-piridinona, un compuesto de la presente invención, como un sólido blanquecino (150 mg).

^1H RMN (DMSO-*d*6): δ 7.91 (s, 1H), 7.52-7.40 (m, 3H), 6.60-6.35 (m, 2H), 3.77-3.76 (dos s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.63 (s, 3H).

LCMS: m/z: 444 [M+H]⁺

La elución adicional de la columna cromatográfica con un 50 % de acetato de etilo en éter de petróleo proporcionó 3-cloro-5-(4-cloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-metil-2(1*H*)-piridinona, un compuesto de la presente invención, como un sólido blanquecino (20 mg) que se fundía a 186-190 °C.

EJEMPLO 4

Preparación de 3-cloro-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(3,5-dimetoxifenil)-1-metoxi-2(1*H*)-piridinona (Compuesto 19)

Etapas A: Preparación de 1-óxido de 5-bromo-2-cloro-4-(2-cloro-4-fluorofenil)piridina

A una mezcla de 5-bromo-2-cloro-4-(2-cloro-4-fluorofenil)piridina (es decir, el producto del Ejemplo 1, Etapa A) (6.0 g, 18.8 mmol) en diclorometano (60 mL) a 0 °C se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (6.49 g, 37.6 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 48 h y después se concentró a presión reducida. El material resultante se diluyó con agua (500 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material resultante se

purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con un 70 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (3 g).

^1H RMN (DMSO- d_6): δ 9.02 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.68-7.65 (m, 1H), 7.53-7.49 (m, 1H), 7.42-7.37 (m, 1H).

LCMS: m/z: 338 [M+H] $^+$

5

Etapa B: Preparación de 5-bromo-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-hidroxi-2(1H)-piridinona

A 1-óxido de 5-bromo-2-cloro-4-(2-cloro-4-fluorofenil)piridina (es decir, el producto de la Etapa A) (2.50 g, 7.40 mmol) se añadió hidróxido de sodio (solución acuosa al 10 %, 25 mL). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 6 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y después se añadió ácido clorhídrico (solución acuosa 2 N, 10 mL). El precipitado resultante se recogió en un embudo de vidrio sinterizado mediante filtración al vacío, se lavó con agua (50 mL) y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (1 g).

10

^1H RMN (DMSO- d_6): δ 8.46 (s, 1H), 7.62-7.60 (m, 1H), 7.42-7.34 (m, 2H), 6.55 (s, 1H).

LCMS m/z: 318 [M+H] $^+$

15

Etapa C: Preparación de 5-bromo-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-metoxi-2(1H)-piridinona

A una mezcla de 5-bromo-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-hidroxi-2(1H)-piridinona (es decir, el producto de la Etapa B) (1.00 g, 3.16 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 mL) a 0 °C se añadió carbonato de potasio (870 mg, 6.32 mmol), seguido de yoduro de metilo (0.40 mL, 6.32 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, y después se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con un 30 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (400 mg).

20

^1H RMN (CDCl $_3$): δ 7.81 (s, 1H), 7.24-7.22 (m, 1H), 7.18-7.15 (m, 1H), 7.09-7.05 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.15 (s, 3H).

25

LCMS m/z: 332 [M+H] $^+$

Etapa D: Preparación de 5-bromo-3-cloro-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-metoxi-2(1H)-piridinona

A una mezcla de 5-bromo-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-metoxi-2(1H)-piridinona (es decir, el producto de la Etapa C) (400 mg, 1.20 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (4 mL) a 0 °C se añadió *N*-clorosuccinimida (193 mg, 1.44 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 1 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y después se diluyó con agua (20 mL). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con un 10 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (300 mg).

30

35

^1H RMN (CDCl $_3$): δ 7.84 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.13-7.12 (m, 2H), 4.19 (s, 3H).

LCMS m/z: 367 [M+H]⁺

Etapla E: Preparación de 3-cloro-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(3,5-dimetoxifenil)-1-metoxi-2(1*H*)-piridinona

A una mezcla de 5-bromo-3-cloro-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-metoxi-2(1*H*)-piridinona (es decir, el producto de la Etapa D) (600 mg, 1.64 mmol) en 1,4-dioxano (6 mL) y agua (1.20 mL) se añadió ácido 3,5-dimetoxifenilborónico (299 mg, 1.64 mmol), seguido de carbonato de cesio (1.07 g, 3.28 mmol). La mezcla de reacción se purgó con argón gaseoso durante 10 minutos y después se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (120 mg, 0.164 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 3 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y después se filtró a través de un lecho de Celite®, lavando con acetato de etilo (20 mL). El filtrado se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con un 30 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título, un compuesto de la presente invención, como un sólido blanco (500 mg).

¹H RMN (DMSO-*d*₆): δ 8.27 (s, 1H), 7.54-7.52 (m, 1H), 7.34-7.31 (m, 1H), 7.26-7.22 (m, 1H), 6.33 (t, 1H), 6.24 (d, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.60 (s, 6H).

LCMS m/z: 424 [M+H]⁺

EJEMPLO 5

Preparación de 3-cloro-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metoxi-2(1*H*)-piridinona (Compuesto 22)

A una mezcla de 3-cloro-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(3,5-dimetoxifenil)-1-metoxi-2(1*H*)-piridinona (es decir, el producto del Ejemplo 4) (500 mg, 1.18 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 mL) a 0 °C se añadió *N*-clorosuccinimida (189 mg, 1.42 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 3 h, se diluyó con agua (20 mL) y después se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con un 20 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título, un compuesto de la presente invención, como un sólido blanco (300 mg).

¹H RMN (DMSO-*d*₆): δ 8.27 (d, 1H), 7.52-7.50 (m, 1H), 7.21-7.15 (m, 2H), 6.58-6.36 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.65 (s, 3H).

LCMS m/z: 458 [M+H]⁺

EJEMPLO 6

Preparación de 3-cloro-5-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-hidroxi-2(1*H*)-piridinona
(Compuesto 39)

5 Etapa A: Preparación de 5-bromo-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-(fenilmetoxi)-2(1*H*)-piridinona

A una mezcla de 5-bromo-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-hidroxi-2(1*H*)-piridinona (es decir, el producto del Ejemplo 4, Etapa B) (3.60 g, 11.30 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (36 mL) a 0 °C se añadió carbonato de potasio (3.13 g, 22.70 mmol). Después de 10 minutos, se añadió bromuro de bencilo (1.61 mL, 13.6 mmol) a la mezcla de reacción. Después de 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). Los extractos orgánicos combiandos se lavaron con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y después se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con un 40 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (3.5 g).

¹H RMN (DMSO-*d*₆): δ 8.45 (s, 1H), 7.63-7.602 (dd, 8.8 Hz, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.44-7.33 (m, 5H), 6.63 (s, 1H), 5.26 (s, 2H).

LCMS: m/z: 408 [M+H]⁺

20 Etapa B: Preparación de 5-bromo-3-cloro-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-(fenilmetoxi)-2(1*H*)-piridinona

A 5-bromo-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-(fenilmetoxi)-2(1*H*)-piridinona (es decir, el producto de la Etapa A) (3.50 g, 8.56 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (35 mL) a 0 °C se añadió *N*-clorosuccinimida (1.15 g, 8.61 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 1 h, se enfrió hasta temperatura ambiente, y después se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con un 30 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (3.1 g).

¹H RMN (CDCl₃): δ 7.45-7.42 (m, 6H), 7.27 (s, 1H), 7.12 (d, 2H), 5.39-5.37 (m, 2H).

LCMS m/z: 442 [M+H]⁺

30 Etapa C: Preparación de 3-cloro-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(3,5-dimetoxifenil)-1-(fenilmetoxi)-2(1*H*)-piridinona

A una mezcla de 5-bromo-3-cloro-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-(fenilmetoxi)-2(1*H*)-piridinona (es decir, el producto de la Etapa B) (3.10 g, 7.03 mmol) en 1,4-dioxano (31 mL) y agua (6.2 mL) se añadió ácido (3,5-dimetoxifenil)borónico (1.53 g, 8.43 mmol), seguido de carbonato de cesio (6.87 g, 21.1 mmol). La mezcla de reacción se purgó con argón gaseoso durante 20 minutos y después se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (514 mg, 0.702 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 3 h, se enfrió hasta temperatura ambiente, y después se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo

con acetato de etilo (2 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con un 40 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (2.56 g).

^1H RMN (DMSO- d_6): δ 8.00 (s, 1H), 7.56-7.51 (m, 3H), 7.45-7.44 (m, 3H), 7.34-7.31 (m, 1H), 7.24-7.21 (m, 1H), 6.30 (t, 1H), 6.09 (d, 2H), 5.35 (d, 2H), 3.58 (s, 6H).

LCMS m/z: 500 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Etapa D: Preparación de 3-cloro-5-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-(fenilmetoxi)-2(1H)-piridinona

A una mezcla de 3-cloro-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(3,5-dimetoxifenil)-1-(fenilmetoxi)-2(1H)-piridinona (es decir, el producto de la Etapa C) (2.50 g, 5.12 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (25 mL) a 0 °C se añadió *N*-clorosuccinimida (684 mg, 5.12 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 1 h, se enfrió hasta temperatura ambiente, y después se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con un 40 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (2.1 g).

^1H RMN (CDCl_3): δ 7.43-7.40 (m, 5H), 7.07-7.00 (m, 3H), 6.85 (s, 1H), 6.31 (s a, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.62 (s, 3H).

LCMS m/z: 534 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Etapa E: Preparación de 3-cloro-5-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-hidroxi-2(1H)-piridinona

A una mezcla de 3-cloro-5-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-(fenilmetoxi)-2(1H)-piridinona (es decir, el producto de la Etapa D) (2.1 g, 3.9 mmol) en etanol (11 mL) se añadió paladio (al 10 % en carbón, 1.0 g, 10 mol). La mezcla de reacción se agitó con un globo de hidrógeno durante 1 h y después se filtró a través de un lecho de Celite®, lavando con acetato de etilo (50 mL). El filtrado se concentró y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título, un compuesto de la presente invención, como un sólido blanquecino (1.3 g).

LCMS m/z: 444 $[\text{M}+\text{H}]^+$

EJEMPLO 7

Preparación de 3-cloro-5-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-(difluorometoxi)-2(1H)-piridinona (Compuesto 38)

A una mezcla de 3-cloro-5-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-hidroxi-2(1*H*)-piridinona (es decir, el producto del Ejemplo 6) (200 mg, 0.449 mmol) en acetonitrilo (1 mL) y agua (1 mL) acetonitrilo a -78 °C se añadió hidróxido de potasio (302 mg, 5.38 mmol), seguido de (bromodifluorometil) fosfonato de dietilo (468 mg, 1.75 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h, y después se diluyó con agua (20 mL), seguida de ácido clorhídrico (solución acuosa 1 N, 1 mL). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua con hielo (50 mL) y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y después se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material resultante se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título, un compuesto de la presente invención, como un sólido blanco (40 mg).

¹H RMN (CDCl₃): δ 7.51 (s, 1H), 7.13-6.77 (m, 4H), 6.37 (d, 1H), 6.31 (d, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.66 (s, 3H).

LCMS m/z: 494 [M+H]⁺

EJEMPLO 8

Preparación de 3-cloro-5-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-(2-propinilo)-2(1*H*)-piridinona (Compuesto 36)

A una mezcla de 3-cloro-5-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-hidroxi-2(1*H*)-piridinona (es decir, el producto del Ejemplo 6) (300 mg, 0.677 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3 mL) a 0 °C se añadió carbonato de potasio (187 mg, 1.33 mmol) seguido de 3-bromo-1-propino (96.0 mg, 0.79 mmol). Después de 6 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material resultante se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título, un compuesto de la presente invención, como un sólido blanco (82 mg).

¹H RMN (CDCl₃): δ 7.60 (s, 1H), 7.08-7.05 (m, 2H), 6.89-6.87 (m, 1H), 6.37-6.31 (m, 2H), 5.22 (d, 1H), 5.01 (d, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.66 (s, 3H). 2.66 (t, 1H).

LCMS m/z: 482 [M+H]⁺

Formulación/Utilidad

Un compuesto de Fórmula 1 de la presente invención (incluyendo los *N*-óxidos y las sales del mismo) o una mezcla (es decir, composición) que comprende el compuesto con al menos un compuesto fungicida adicional como se describe en el Sumario de la invención, se utilizará generalmente como principio activo fungicida en una composición, es decir, formulación, con al menos un componente adicional seleccionado del grupo que consiste en tensioactivos, diluyentes sólidos y diluyentes líquidos, que sirven como vehículo. Los ingredientes de la composición o formulación se seleccionan para que concuerden con las propiedades físicas del principio activo, el modo de aplicación y factores ambientales tales como el tipo de suelo, la humedad y la temperatura.

Un compuesto de Fórmula 1, o mezcla del mismo, se puede formular de numerosas formas, que incluyen:

(i) el compuesto de Fórmula 1 y opcionalmente uno o más compuestos o agentes biológicamente activos diferentes se pueden formular por separado y aplicar por separado o aplicar simultáneamente en una relación en peso apropiada, por ejemplo, como una mezcla en tanque; o

(ii) el compuesto de Fórmula 1 y opcionalmente uno o más compuestos o agentes biológicamente activos diferentes se pueden formular juntos en la relación en peso apropiada.

Las formulaciones útiles incluyen composiciones tanto líquidas como sólidas. Las composiciones líquidas incluyen soluciones (incluyendo concentrados emulsionables), suspensiones, emulsiones (incluyendo microemulsiones, emulsiones de aceite en agua, concentrados fluidos y/o suspoemulsiones) y similares, que opcionalmente pueden espesarse para formar geles. Los tipos generales de composiciones líquidas acuosas son el concentrado soluble, el concentrado en suspensión, la suspensión de cápsulas, la emulsión concentrada, la microemulsión, la emulsión de aceite en agua, el concentrado fluido y la suspoemulsión. Los tipos generales de composiciones líquidas no acuosas son el concentrado emulsionable, el concentrado microemulsionable, el concentrado dispersable y la dispersión en aceite.

Los tipos generales de composiciones sólidas son polvos finos, polvos, granulado, microgránulos, gránulos, pastillas, comprimidos, películas rellenas (incluyendo recubrimientos de semillas) y similares, que pueden ser dispersables en agua ("humectables") o hidrosolubles. Las películas y los recubrimientos formados a partir de soluciones que forman películas o suspensiones fluidas son particularmente útiles para el tratamiento de semillas. El principio activo puede estar (micro)encapsulado y además conformado en una suspensión o formulación sólida; como alternativa, toda la formulación del principio activo puede estar encapsulada (o "sobrerrecubierta"). La encapsulación puede controlar o retrasar la liberación del principio activo. Un gránulo emulsionable combina las ventajas de tanto una formulación de concentrado emulsionable como una formulación granular seca. Las composiciones de concentración elevada se utilizan principalmente como intermedios para su formulación adicional.

Las formulaciones pulverizables normalmente se extienden en un medio adecuado antes de la pulverización. Dichas formulaciones líquidas y sólidas se formulan para que se diluyan fácilmente en el medio de pulverización, por lo general agua, pero ocasionalmente otro medio adecuado como un hidrocarburo aromático o parafínico o aceite vegetal. Los volúmenes de pulverización pueden variar de aproximadamente uno a varios miles de litros por hectárea, pero con mayor frecuencia están en el intervalo de aproximadamente diez a varios cientos de litros por hectárea. Las formulaciones pulverizables se pueden mezclar en tanque con agua u otro medio adecuado para el tratamiento foliar mediante aplicación aérea o terrestre, o para su aplicación en el medio de crecimiento de la planta. Las formulaciones líquidas y secas se pueden administrar directamente a los sistemas de riego por goteo o administrar al surco durante la plantación. Las formulaciones líquidas y sólidas se pueden aplicar a las semillas de cultivos y a otra vegetación deseable como tratamientos de semillas antes de su plantación para proteger las raíces en desarrollo y otras partes subterráneas de la planta y/o el follaje a través de la absorción sistémica.

Las formulaciones contendrán normalmente cantidades eficaces de principio activo, diluyente y

tensioactivo dentro de los siguientes intervalos aproximados que suman hasta un 100 por ciento en peso.

Porcentaje en peso

		<u>Principio</u>		
		<u>activo</u>	<u>Diluyente</u>	<u>Tensioactivo</u>
5	Gránulos, comprimidos y polvos dispersables en agua e hidrosolubles	0.001–90	0–99.999	0–15
	Dispersiones, suspensiones, emulsiones y soluciones oleosas (incluyendo los concentrados emulsionables)	1–50	40–99	0–50
10	Polvos finos	1–25	70–99	0–5
	Gránulos y microgránulos	0.001–95	5–99.999	0–15
	Composiciones de concentración elevada	90–99	0–10	0–2

Los diluyentes sólidos incluyen, por ejemplo, arcillas tales como bentonita, montmorillonita, atapulgita y caolín, yeso, celulosa, dióxido de titanio, óxido de cinc, almidón, dextrina, azúcares (por ejemplo, lactosa, sacarosa), sílice, talco, mica, tierra de diatomeas, urea, carbonato de calcio, carbonato y bicarbonato de sodio, y sulfato de sodio. Se describen diluyentes sólidos típicos en Watkins *et al.*, *Handbook of Insecticide Dust Diluents and Carriers*, 2.^a Ed., Dorland Books, Caldwell, Nueva Jersey.

Los diluyentes líquidos incluyen, por ejemplo, agua, *N,N*-dimetilalcanamidas (por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida), limoneno, sulfóxido de dimetilo, *N*-alquilpirrolidonas (por ejemplo, *N*-metilpirrolidinona), alquilfosfatos (por ejemplo, fosfato de trietilo), etilenglicol, trietilenglicol, propilenglicol, dipropilenglicol, polipropilenglicol, carbonato de propileno, carbonato de butileno, parafinas (por ejemplo, aceites minerales blancos, parafinas normales, isoparafinas), alquilbencenos, alquilnaftalenos, glicerina, triacetato de glicerol, sorbitol, hidrocarburos aromáticos, alifáticos desaromatizados, alquilbencenos, alquilnaftalenos, cetonas tales como ciclohexanona, 2-heptanona, isoforona y 4-hidroxi-4-metil-2-pentanona, acetatos tales como acetato de isoamilo, acetato de hexilo, acetato de heptilo, acetato de octilo, acetato de nonilo, acetato de tridecilo y acetato de isobornilo, otros ésteres tales como ésteres alquilados de lactato, ésteres dibásicos, benzoatos de alquilo y arilo y γ -butirolactona, y alcoholes, que pueden ser lineales, ramificados, saturados o insaturados, tales como metanol, etanol, *n*-propanol, alcohol isopropílico, *n*-butanol, alcohol isobutílico, *n*-hexanol 2-etilhexanol, *n*-octanol, decanol, alcohol isodecílico, isoctadecanol, alcohol cetílico, alcohol laurílico, alcohol tridecílico, alcohol oleílico, ciclohexanol, alcohol tetrahidrofurfurílico, alcohol diacetona, cresol y alcohol bencílico. Los diluyentes líquidos también incluyen ésteres de glicerol de ácidos grasos saturados e insaturados (normalmente C₆–C₂₂), tales como aceites de semillas y frutos vegetales (por ejemplo, aceites de oliva, ricino, linaza, sésamo, maíz, cacahuete, girasol, semilla de uva, cártamo, semilla de algodón, soja, colza, coco y palmiste), grasas de origen animal (por ejemplo, sebo de vacuno, sebo de cerdo, manteca de cerdo, aceite de hígado de bacalao, aceite de pescado) y mezclas de los mismos. Los

diluyentes líquidos también incluyen ácidos grasos alquilados (por ejemplo, metilados, etilados, butilados) en donde los ácidos grasos pueden obtenerse por hidrólisis de ésteres de glicerol de fuentes vegetales y animales, y pueden purificarse por destilación. Se describen diluyentes líquidos típicos en Marsden, *Solvents Guide*, 2.^a Ed., Interscience, Nueva York, 1950.

5 Las composiciones sólidas y líquidas de la presente invención con frecuencia incluyen uno o más tensioactivos. Cuando se añaden a un líquido, los tensioactivos (conocidos también como "agentes tensioactivos") generalmente modifican y, la mayoría de las veces, reducen la tensión superficial del líquido. Dependiendo de la naturaleza de los grupos hidrófilos y lipófilos en una molécula de tensioactivo, los tensioactivos pueden ser útiles como agentes humectantes, dispersantes, emulsionantes o agentes
10 antiespumantes.

Los tensioactivos se pueden clasificar como no iónicos, aniónicos o catiónicos. Los tensioactivos no iónicos útiles para las composiciones de la presente incluyen, pero sin limitación: alcoxilatos de alcohol, tales como alcoxilatos de alcohol basados en alcoholes naturales y sintéticos (que pueden ser ramificados o lineales) y preparados a partir de los alcoholes y óxido de etileno, óxido de propileno, óxido de butileno o
15 mezclas de los mismos; etoxilatos de amina, alcanolamidas y alcanolamidas etoxiladas; triglicéridos alcoxilados, tales como los aceites de soja, ricino y colza etoxilados; alcoxilatos de alquilfenol, tales como etoxilatos de octilfenol, etoxilatos de nonilfenol, etoxilatos de dinonilfenol y etoxilatos de dodecilfenol (preparados a partir de los fenoles y óxido de etileno, óxido de propileno, óxido de butileno o mezclas de los mismos); polímeros de bloques preparados a partir de óxido de etileno u óxido de propileno y polímeros
20 de bloques inversos en los que los bloques terminales se preparan a partir de óxido de propileno; ácidos grasos etoxilados; ésteres y aceites grasos etoxilados; ésteres metílicos etoxilados; triestirilfenol etoxilado (incluyendo los preparados a partir de óxido de etileno, óxido de propileno, óxido de butileno o mezclas de los mismos); ésteres de ácidos grasos, ésteres de glicerol, derivados de lanolina, ésteres de polietoxilato tales como ésteres de ácidos grasos con sorbitano polietoxilados, ésteres de ácidos grasos con sorbitol
25 polietoxilados y ésteres de ácidos grasos con glicerol polietoxilados; otros derivados de sorbitano tales como ésteres de sorbitano; tensioactivos poliméricos tales como copolímeros aleatorios, copolímeros de bloques, resinas alquídicas de PEG (polietilenglicol), polímeros de injerto o peine y polímeros en estrella; polietilenglicoles (PEG); ésteres de ácidos grasos con polietilenglicol; tensioactivos de silicona; y derivados de azúcares tales como ésteres de sacarosa, poliglucósidos de alquilo y alquilpolisacáridos.

30 Los tensioactivos aniónicos útiles incluyen, pero sin limitación: ácidos alquilarilsulfónicos y sus sales; etoxilatos de alquilfenol o alcohol carboxilado; derivados de difenilsulfonato; lignina y derivados de lignina, tales como lignosulfonatos; ácidos maleico o succínico o sus anhídridos; sulfonatos de olefina; ésteres de fosfato tales como ésteres de fosfato de alcoxilatos de alcohol, ésteres de fosfato de alcoxilatos de alquilfenol y ésteres de fosfato de etoxilatos de estirilfenol; tensioactivos de base proteica; derivados de
35 sarcosina; étersulfato de estirilfenol; sulfatos y sulfonatos de aceites y ácidos grasos; sulfatos y sulfonatos de alquilfenoles etoxilados; sulfatos de alcoholes; sulfatos de alcoholes etoxilados; sulfonatos de aminas y amidas tales como *N,N*-alquiltauratos; sulfonatos de benceno, cumeno, tolueno, xileno, y dodecil- y tridecilbencenos; sulfonatos de naftalenos condensados; sulfonatos de naftaleno y alquilnaftaleno;

sulfonatos de petróleo fraccionado; sulfosuccinamatos; y sulfosuccinatos y sus derivados tales como sales de sulfosuccinato de dialquilo.

Los tensioactivos catiónicos útiles incluyen, pero sin limitación: amidas y amidas etoxiladas; aminas tales como *N*-alquilpropanodiaminas, tripropilentriaminas y dipropilentetraminas, y aminas etoxiladas, 5 diaminas etoxiladas y aminas propoxiladas (preparadas a partir de las aminas y óxido de etileno, óxido de propileno, óxido de butileno o mezclas de los mismos); sales de amina tales como acetatos de amina y sales de diamina; sales de amonio cuaternario tales como sales cuaternarias, sales cuaternarias etoxiladas y sales dicuaternarias; y óxidos de amina tales como óxidos de alquildimetilamina y óxidos de bis-(2-hidroxietil)alquilamina.

10 También son útiles para las composiciones de la presente las mezclas de tensioactivos no iónicos y aniónicos o las mezclas de tensioactivos no iónicos y catiónicos. Los tensioactivos no iónicos, aniónicos y catiónicos y sus usos recomendados se divulgan en diversidad de referencias publicadas que incluyen *McCutcheon's Emulsifiers and Detergents*, ediciones anuales estadounidenses e internacionales publicadas por McCutcheon's Division, The Manufacturing Confectioner Publishing Co.; Sisely y Wood, 15 *Encyclopedia of Surface Active Agents*, Chemical Publ. Co., Inc., Nueva York, 1964; y A. S. Davidson y B. Milwidsky, *Synthetic Detergents*, séptima edición, John Wiley and Sons, Nueva York, 1987.

Las composiciones de la presente invención también pueden contener auxiliares y aditivos de formulación, conocidos por los expertos en la materia como auxiliares de formulación (algunos de los cuales se puede considerar que también actúan como diluyentes sólidos, diluyentes líquidos o tensioactivos). 20 Dichos auxiliares y aditivos de formulación pueden controlar: el pH (tampones), la formación de espuma durante el procesamiento (antiespumantes tales como poliorganosiloxanos), la sedimentación de los principios activos (agentes de suspensión), la viscosidad (espesantes tixotrópicos), el crecimiento microbiano en el envase (antimicrobianos), la congelación del producto (anticongelantes), el color (tintes/dispersiones de pigmentos), la eliminación con el lavado (formadores de películas o adhesivos), la evaporación (retardantes de la evaporación) y otros atributos de la formulación. Los formadores de películas incluyen, por ejemplo, acetatos de polivinilo, copolímeros de acetato de polivinilo, copolímero de polivinilpirrolidona-acetato de vinilo, alcoholes polivinílicos, copolímeros de alcohol polivinílico y ceras. Los ejemplos de auxiliares y aditivos de formulación incluyen los enumerados en *McCutcheon's Volume 2: Functional Materials*, ediciones anuales estadounidenses e internacionales publicadas por McCutcheon's 25 Division, The Manufacturing Confectioner Publishing Co.; y la Publicación PCT WO 03/024222.

El compuesto de Fórmula 1 y cualesquiera otros principios activos se incorporan normalmente a las composiciones de la presente disolviendo el principio activo en un disolvente o moliendo en un diluyente líquido o seco. Las soluciones, incluyendo los concentrados emulsionables, pueden prepararse simplemente mezclando los ingredientes. Si el disolvente de una composición líquida destinada al uso 35 como concentrado emulsionable es inmiscible en agua, normalmente se añade un emulsionante para emulsionar el disolvente que contiene el principio activo al diluirlo con agua. Las suspensiones espesas de principios activos, con diámetros de partícula de hasta 2000 µm, se pueden moler en húmedo utilizando molinos de medios para obtener partículas con diámetros promedio inferiores a 3 µm. Las suspensiones

espesas acuosas se pueden convertir en concentrados en suspensión acabados (véase, por ejemplo, el documento U.S. 3,060,084) o procesar adicionalmente mediante secado por pulverización para formar gránulos dispersables en agua. Las formulaciones secas por lo general requieren procesos de molienda en seco, que producen diámetros de partícula promedio en el intervalo de 2 a 10 μm . Los polvos finos y los polvos pueden prepararse mezclando y, por lo general, moliendo (tal como con un molino de martillos o un molino de energía fluida). Los gránulos y microgránulos pueden prepararse pulverizando el material activo sobre vehículos granulares preformados o mediante técnicas de aglomeración. Véanse Browning, "Agglomeration", *Chemical Engineering*, 4 de diciembre de 1967, págs. 147-48, *Perry's Chemical Engineer's Handbook*, 4.^a ed., McGraw-Hill, Nueva York, 1963, págs. 8-57 y siguientes, y el documento WO 91/13546. Los microgránulos se pueden preparar como se describe en el documento U.S. 4,172,714. Los gránulos dispersables en agua e hidrosolubles pueden prepararse como se muestra en los documentos U.S. 4,144,050, U.S. 3,920,442 y DE 3,246,493. Los comprimidos pueden prepararse como se enseña en los documentos U.S. 5,180,587, U.S. 5,232,701 y U.S. 5,208,030. Las películas pueden prepararse como se muestra en los documentos GB 2,095,558 y U.S. 3,299,566.

Una realización de la presente invención se refiere a un método para controlar patógenos fúngicos, que comprende diluir la composición fungicida de la presente invención (un compuesto de Fórmula 1 formulado con tensioactivos, diluyentes sólidos y diluyentes líquidos o una mezcla formulada de un compuesto de Fórmula 1 y al menos un fungicida diferente) con agua y opcionalmente añadir un adyuvante para formar una composición diluida, y poner en contacto el patógeno fúngico o su entorno con una cantidad eficaz de dicha composición diluida.

Aunque una composición de pulverización formada diluyendo con agua una concentración suficiente de la composición fungicida de la presente puede proporcionar una eficacia suficiente para controlar patógenos fúngicos, también se pueden añadir productos adyuvantes formulados por separado a las mezclas del tanque de pulverización. Estos adyuvantes adicionales se conocen habitualmente como "adyuvantes de pulverización" o "adyuvantes de mezcla en tanque", e incluyen cualquier sustancia mezclada en un tanque de pulverización para mejorar el rendimiento de un plaguicida o alterar las propiedades físicas de la mezcla de pulverización. Los adyuvantes pueden ser tensioactivos aniónicos o no iónicos, agentes emulsionantes, aceites para cultivos procedentes del petróleo, aceites de semillas derivados de cultivos, acidificantes, tampones, espesantes o agentes antiespumantes. Los adyuvantes se utilizan para potenciar la eficacia (por ejemplo, la disponibilidad biológica, la adhesión, la penetración, la uniformidad de la cobertura y la durabilidad de la protección), o minimizar o eliminar los problemas de aplicación de la pulverización asociados a la incompatibilidad, la formación de espuma, el arrastre, la evaporación, la volatilización y la degradación. Para obtener un rendimiento óptimo, los adyuvantes se seleccionan teniendo en cuenta las propiedades del principio activo, la formulación y la diana (por ejemplo, cultivos, plagas de insectos).

La cantidad de adyuvantes que se añaden a las mezclas de pulverización generalmente está en el intervalo de aproximadamente el 0.1 % al 2.5 % en volumen. Las tasas de aplicación de adyuvantes que se añaden a las mezclas de pulverización normalmente son de entre aproximadamente 1 y 5 l por hectárea.

Los ejemplos representativos de adyuvantes de pulverización incluyen: aceite de colza metilado al 47 % en hidrocarburos líquidos Adigor® (Syngenta), heptametiltrisiloxano modificado con óxido de polialquileño Silwet® (Helena Chemical Company) y la combinación de surfactantes al 17 % en aceite mineral a base de parafina al 83 % Assist® (BASF).

5 Un método de tratamiento de las semillas es pulverizando o espolvoreando la semilla con un compuesto de la invención (es decir, como una composición formulada) antes de sembrar las semillas. Las composiciones formuladas para el tratamiento de semillas generalmente comprenden un agente adhesivo o formador de películas. Por lo tanto, normalmente una composición de recubrimiento de semillas de la presente invención comprende una cantidad biológicamente eficaz de un compuesto de Fórmula 1 y un
10 formador de películas o un agente adhesivo. Las semillas se pueden recubrir pulverizando un concentrado en suspensión fluido directamente en un lecho de volteo de semillas y secando después las semillas. Como alternativa, se pueden pulverizar sobre la semilla otros tipos de formulación tales como polvos húmedos, soluciones, suspoemulsiones, concentrados emulsionables y emulsiones en agua. Este proceso es particularmente útil para aplicar recubrimientos peliculares sobre las semillas. Un experto en la materia
15 dispone de diversas máquinas y procesos de recubrimiento. Los procesos adecuados incluyen los enumerados en P. Kusters *et al.*, *Seed Treatment: Progress and Prospects*, Monografía de BCPC N.º 57 de 1994, y las referencias enumeradas en dicho documento.

 Para consultar más información sobre la técnica de formulación, véanse T. S. Woods, "The Formulator's Toolbox-Product Forms for Modern Agriculture" en *Pesticide Chemistry and Bioscience, The Food-Environment Challenge*, T. Brooks y T. R. Roberts, Ed., actas del 9.º Congreso Internacional sobre la Química de Plaguicidas, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1999, págs. 120-133. Véanse también el documento U.S. 3,235,361, de la Col. 6, línea 16 a la Col. 7, línea 19 y los Ejemplos 10-41; el documento U.S. 3,309,192, de la Col. 5, línea 43 a la Col. 7, línea 62 y los Ejemplos 8, 12, 15, 39, 41, 52, 53, 58, 132, 138-140, 162-164, 166, 167 y 169-182; el documento U.S. 2,891,855, de la Col. 3, línea 66 a
20 la Col. 5, línea 17 y los Ejemplos 1-4; Klingman, *Weed Control as a Science*, John Wiley and Sons, Inc, Nueva York, 1961, págs. 81-96; Hance *et al.*, *Weed Control Handbook*, 8.ª Ed., Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1989; y *Developments in formulation technology*, PJB Publications, Richmond, Reino Unido, 2000.
25

 En los siguientes Ejemplos, todos los porcentajes son en peso y todas las formulaciones se preparan de formas convencionales. El principio activo se refiere a los compuestos de la Tabla de Índices A divulgados en el presente documento. Sin entrar en más detalles, se cree que un experto en la materia que utilice la descripción anterior puede sacar el máximo provecho de la presente invención. Por lo tanto, los siguientes Ejemplos se han de interpretar como meramente ilustrativos y no limitantes de la divulgación en modo alguno.
30

35

Ejemplo AConcentrado de concentración elevada

	Compuesto 1	98.5 %
	aerogel de sílice	0.5 %
5	sílice fina amorfa sintética	1.0 %

Ejemplo BPolvo humectable

	Compuesto 2	65.0 %
10	dodecilfenol polietilenglicol éter	2.0 %
	ligninsulfonato de sodio	4.0 %
	silicoaluminato de sodio	6.0 %
	montmorillonita (calcinada)	23.0 %

Ejemplo C

15	<u>Gránulo</u>	
	Compuesto 3	10.0 %
	gránulos de atapulgita (materia poco volátil, 0.71/0.30 mm; tamices U.S.S. N.º 25–50)	90.0 %

Ejemplo D

20	<u>Microgránulo extruido</u>	
	Compuesto 4	25.0 %
	sulfato de sodio anhidro	10.0 %
	ligninsulfonato de calcio en bruto	5.0 %
	alquilnaftalenosulfonato de sodio	1.0 %
25	bentonita de calcio/magnesio	59.0 %

Ejemplo EConcentrado emulsionable

	Compuesto 5	10.0 %
	hexoleato de polioxietilen sorbitol	20.0 %
30	éster metílico de ácido graso C ₆ –C ₁₀	70.0 %

Ejemplo FMicroemulsión

	Compuesto 13	5.0 %
	copolímero de polivinilpirrolidona-acetato de vinilo	30.0 %
35	alquilpoliglucósido	30.0 %
	monooleato de glicerilo	15.0 %
	agua	20.0 %

Ejemplo GTratamiento de semillas

	Compuesto 22	20.00 %
	copolímero de polivinilpirrolidona-acetato de vinilo	5.00 %
5	cera de ácido montánico	5.00 %
	ligninsulfonato de calcio	1.00 %
	copolímeros de bloques de polioxietileno/polioxipropileno	1.00 %
	alcohol estearílico (POE 20)	2.00 %
	poliorganosilano	0.20 %
10	tinte rojo colorante	0.05 %
	agua	65.75 %

Ejemplo HBarra fertilizante

	Compuesto 25	2.50 %
15	copolímero de pirrolidona-estireno	4.80 %
	16-etoxilato de triestirilfenilo	2.30 %
	talco	0.80 %
	almidón de maíz	5.00 %
	fertilizante de liberación lenta	36.00 %
20	caolín	38.00 %
	agua	10.60 %

Ejemplo IConcentrado en suspensión

	Compuesto 30	35 %
25	copolímero de bloques de butilpolioxietileno/polipropileno	4.0 %
	copolímero de ácido esteárico/polietilenglicol	1.0 %
	polímero acrílico de estireno	1.0 %
	goma de xantano	0.1 %
	propilenglicol	5.0 %
30	antiespumante a base de silicona	0.1 %
	1,2-benzisotiazolin-3-ona	0.1 %
	agua	53.7 %

Ejemplo JEmulsión en agua

35	Compuesto 32	10.0 %
	copolímero de bloques de butilpolioxietileno/polipropileno	4.0 %
	copolímero de ácido esteárico/polietilenglicol	1.0 %
	polímero acrílico de estireno	1.0 %

	goma de xantano	0.1 %
	propilenglicol	5.0 %
	antiespumante a base de silicona	0.1 %
	1,2-benzoisotiazolin-3-ona	0.1 %
5	hidrocarburo aromático a base de petróleo	20.0
	agua	58.7 %

Ejemplo KDispersión en aceite

	Compuesto 33	25 %
10	hexaoleato de polioxietilen sorbitol	15 %
	arcilla bentonita modificada orgánicamente	2.5 %
	éster metílico de ácido graso	57.5 %

Ejemplo LSuspoemulsión

15	Compuesto 51	10.0 %
	imidacloprid	5.0 %
	copolímero de bloques de butilpolioxietileno/polipropileno	4.0 %
	copolímero de ácido esteárico/polietilenglicol	1.0 %
	polímero acrílico de estireno	1.0 %
20	goma de xantano	0.1 %
	propilenglicol	5.0 %
	antiespumante a base de silicona	0.1 %
	1,2-benzoisotiazolin-3-ona	0.1 %
	hidrocarburo aromático a base de petróleo	20.0 %
25	agua	53.7 %

Las formulaciones hidrosolubles y dispersables en agua normalmente se diluyen con agua para formar composiciones acuosas antes de su aplicación. Las composiciones acuosas para aplicaciones directas a la planta o una porción de la misma (por ejemplo, composiciones de tanque de pulverización) normalmente contienen al menos aproximadamente 1 ppm o más (por ejemplo, de 1 ppm a 100 ppm) del compuesto o compuestos de la presente invención.

Las semillas se tratan normalmente en una tasa de aproximadamente 0.001 g (más normalmente aproximadamente 0.1 g) a aproximadamente 10 g por kilogramo de semilla (es decir, de aproximadamente el 0.0001 al 1 % en peso de la semilla antes del tratamiento). Una suspensión fluida formulada para el tratamiento de semillas comprende normalmente de aproximadamente el 0.5 a aproximadamente el 70 % del principio activo, de aproximadamente el 0.5 a aproximadamente el 30 % del adhesivo que forma películas, de aproximadamente el 0.5 a aproximadamente el 20 % del agente dispersante, del 0 a aproximadamente el 5 % del espesante, del 0 a aproximadamente el 5 % del pigmento y/o colorante, del 0 a aproximadamente el 2 % del agente antiespumante, del 0 a aproximadamente el 1 % del conservante y

del 0 a aproximadamente el 75 % del diluyente líquido volátil.

Los compuestos de la presente invención son útiles como agentes para el control de enfermedades de las plantas. Por lo tanto, la presente invención comprende además un método para controlar enfermedades de las plantas provocadas por fitopatógenos fúngicos que comprende aplicar a la planta o porción de la misma que se ha de proteger, o a la semilla de la planta que se ha de proteger, una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una composición fungicida que contiene dicho compuesto. Los compuestos y/o composiciones de la presente invención proporcionan un control de enfermedades provocadas por un amplio espectro de fitopatógenos fúngicos en los filos Ascomycota, Basidiomycota, Zygomycota y la clase Oomycota similar a los hongos. Son eficaces para controlar un amplio espectro de enfermedades de las plantas, en particular los patógenos foliares de cultivos ornamentales, de césped, de hortalizas, de campo, de cereales y de frutos. Estos patógenos incluyen, pero sin limitación, los enumerados en la Tabla 1-1. Para los ascomicetos y los basidiomicetos, se enumeran los nombres para la etapa sexual/teleomorfa/perfecta así como los nombres para la etapa asexual/anamorfa/imperfecta (entre paréntesis) cuando se conozcan. Se indican nombres sinónimos para los patógenos con un signo de igual. Por ejemplo, el nombre de la etapa sexual/teleomorfa/perfecta *Phaeosphaeria nodorum* va seguido del nombre correspondiente de la etapa asexual/anamorfa/imperfecta *Stagonospora nodorum* y el antiguo nombre sinónimo *Septoria nodorum*.

Tabla 1-1

20	Ascomicetos del orden Pleosporales que incluyen <i>Alternaria solani</i> , <i>A. alternata</i> y <i>A. brassicae</i> , <i>Guignardia bidwellii</i> , <i>Venturia inaequalis</i> , <i>Pyrenophora tritici-repentis</i> (<i>Dreschlera tritici-repentis</i> = <i>Helminthosporium tritici-repentis</i>) y <i>Pyrenophora teres</i> (<i>Dreschlera teres</i> = <i>Helminthosporium teres</i>), <i>Corynespora cassicola</i> , <i>Phaeosphaeria nodorum</i> (<i>Stagonospora nodorum</i> = <i>Septoria nodorum</i>), <i>Cochliobolus carbonum</i> y <i>C. heterostrophus</i> , <i>Leptosphaeria biglobosa</i> y <i>L. maculans</i> ;
25	Ascomicetos del orden Mycosphaerellales que incluyen <i>Mycosphaerella graminicola</i> (<i>Zymoseptoria tritici</i> = <i>Septoria tritici</i>), <i>M. berkeleyi</i> (<i>Cercosporidium personatum</i>), <i>M. arachidis</i> (<i>Cercospora arachidicola</i>), <i>Passalora sojina</i> (<i>Cercospora sojina</i>), <i>Cercospora zeae-maydis</i> y <i>C. beticola</i> ;
30	Ascomicetos del orden Erysiphales (los oídios) tales como <i>Blumeria graminis</i> f.sp. <i>tritici</i> y <i>Blumeria graminis</i> f.sp. <i>hordei</i> , <i>Erysiphe polygoni</i> , <i>E. necator</i> (= <i>Uncinula necator</i>), <i>Podosphaera fuliginea</i> (= <i>Sphaerotheca fuliginea</i>), y <i>Podosphaera leucotricha</i> (= <i>Sphaerotheca fuliginea</i>);
35	Ascomicetos del orden Helotiales tales como <i>Botryotinia fuckeliana</i> (<i>Botrytis cinerea</i>), <i>Oculimacula yallundae</i> (= <i>Tapesia yallundae</i> ; anamorph <i>Helgardia herpotrichoides</i> = <i>Pseudocercospora herpotrichoides</i>), <i>Monilinia fructicola</i> , <i>Sclerotinia sclerotiorum</i> , <i>Sclerotinia minor</i> , y <i>Sclerotinia homoeocarpa</i> ;
	Ascomicetos del orden Hypocreales tales como <i>Giberella zeae</i> (<i>Fusarium graminearum</i>), <i>G. moniliformis</i> (<i>Fusarium moniliforme</i>), <i>Fusarium solani</i> (= <i>Neocosmopora solani</i>) y <i>Verticillium dahliae</i> ;
	Ascomicetos del orden Eurotiales tales como <i>Aspergillus flavus</i> y <i>A. parasiticus</i> ;
	Ascomicetos del orden Diaporthales tales como <i>Cryptosphaerella viticola</i> (= <i>Phomopsis viticola</i>), <i>Phomopsis longicolla</i> , y <i>Diaporthe phaseolorum</i> ;

	Otros patógenos ascomicetos incluyendo <i>Magnaporthe grisea</i> , <i>Gaeumannomyces graminis</i> , <i>Rhynchosporium secalis</i> , y anthracnose pathogens such as <i>Glomerella acutata</i> (<i>Colletotrichum acutatum</i>), <i>G. graminicola</i> (<i>C. graminicola</i>) y <i>G. lagenaria</i> (<i>C. orbiculare</i>);
5	Basidiomicetos del orden Uredinales (las royas) incluyendo <i>Puccinia recondita</i> , <i>P. striiformis</i> , <i>Puccinia hordei</i> , <i>P. graminis</i> y <i>P. arachidis</i> , <i>Hemileia vastatrix</i> y <i>Phakopsora pachyrhizi</i> ;
	Basidiomicetos del orden Ceratobasidiales tales como <i>Thanatophorum cucumeris</i> (<i>Rhizoctonia solani</i>) y <i>Ceratobasidium oryzae-sativae</i> (<i>Rhizoctonia oryzae</i>);
	Basidiomicetos del orden Polyporales tales como <i>Athelia rolfsii</i> (<i>Sclerotium rolfsii</i>);
	Basidiomicetos del orden Ustilaginales tales como <i>Ustilago maydis</i> ;
10	Zigomicetos del orden Mucorales tales como <i>Rhizopus stolonifer</i> ;
	Oomicetos del orden Pythiales, incluyendo <i>Phytophthora infestans</i> , <i>P. megasperma</i> , <i>P. parasitica</i> , <i>P. sojae</i> , <i>P. cinnamomi</i> y <i>P. capsici</i> , y <i>Pythium</i> pathogens such as <i>Pythium aphanidermatum</i> , <i>P. graminicola</i> , <i>P. irregulare</i> , <i>P. ultimum</i> y <i>P. dissoticum</i> ;
15	Oomicetos del orden Peronosporales tales como <i>Plasmopara viticola</i> , <i>P. halstedii</i> , <i>Peronospora hyoscyami</i> (= <i>Peronospora tabacina</i>), <i>P. manshurica</i> , <i>Hyaloperonospora parasitica</i> (= <i>Peronospora parasitica</i>), <i>Pseudoperonospora cubensis</i> y <i>Bremia lactucae</i> ;
	y otros géneros y especies estrechamente relacionados con todos los patógenos anteriores.

Además de su actividad fungicida, las composiciones o combinaciones también tienen actividad contra bacterias tales como *Erwinia amylovora*, *Xanthomonas campestris*, *Pseudomonas syringae* y otras especies relacionadas. Mediante el control de microorganismos dañinos, los compuestos de la invención son útiles para mejorar (es decir, aumentar) la relación de microorganismos beneficiosos respecto a los dañinos en contacto con las plantas de cultivo o sus propágulos (por ejemplo, semillas, cormos, bulbos, tubérculos, esquejes) o en el entorno agronómico de las plantas de cultivo o sus propágulos.

Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de todas las plantas, partes de plantas y semillas. Se pueden obtener variedades y cultivares de semillas y plantas mediante métodos convencionales de propagación y fitomejoramiento o mediante métodos de ingeniería genética. Las plantas o semillas modificadas genéticamente (plantas o semillas transgénicas) son aquellas en las que se ha integrado un gen heterólogo (transgén) de forma estable en el genoma de la planta o semilla. Un transgén que se define por su ubicación particular en el genoma de la planta se denomina un evento de transformación o transgénico.

Los cultivares de plantas modificadas genéticamente que se pueden tratar de acuerdo con la invención incluyen aquellos que son resistentes contra una o más agresiones bióticas (plagas tales como nematodos, insectos, ácaros, hongos, etc.) o agresiones abióticas (sequía, temperaturas frías, salinidad de la tierra, etc.), o que contienen otras características deseables. Las plantas se pueden modificar genéticamente para que presenten rasgos de, por ejemplo, tolerancia a herbicidas, resistencia a insectos, perfiles de aceite modificados o tolerancia a la sequía.

El tratamiento de plantas y semillas modificadas genéticamente con compuestos de la invención puede dar como resultado efectos superaditivos o potenciados. Por ejemplo, la reducción de las tasas de

aplicación, la ampliación del espectro de actividad, el aumento de la tolerancia a las agresiones bióticas/abióticas o la potenciación de la estabilidad de almacenamiento pueden ser superiores a lo que se espera de solamente los simples efectos aditivos de la aplicación de los compuestos de la invención sobre plantas y semillas modificadas genéticamente.

5 Los compuestos de la presente invención son útiles en los tratamientos de semillas para proteger las semillas frente a las enfermedades de las plantas. En el contexto de la presente divulgación y las reivindicaciones, tratar una semilla significa poner en contacto la semilla con una cantidad biológicamente eficaz de un compuesto de la presente invención, que se formula normalmente como una composición de la invención. Este tratamiento de las semillas protege la semilla frente a los patógenos transmitidos por la
10 tierra y, generalmente, también puede proteger las raíces y otras partes de la planta en contacto con la tierra de la plántula que se desarrolla a partir de la semilla germinada. El tratamiento de las semillas también puede proporcionar protección del follaje mediante la translocación del compuesto de la presente invención o un segundo principio activo dentro de la planta en desarrollo. Los tratamientos de semillas se pueden aplicar a todo tipo de semillas, incluyendo aquellas a partir de las cuales germinarán plantas transformadas genéticamente para expresar rasgos especiales. Los ejemplos representativos incluyen las que expresan
15 proteínas tóxicas para plagas de invertebrados, tales como la toxina de *Bacillus thuringiensis*, o las que expresan resistencia a herbicidas, tales como la glifosato-acetiltransferasa, que proporciona resistencia al glifosato. Los tratamientos de semillas con compuestos de la presente invención también pueden aumentar el vigor de las plantas que crecen a partir de la semilla.

20 Los compuestos de la presente invención y sus composiciones, tanto solos como combinados con otros fungicidas, nematocidas e insecticidas, son particularmente útiles en el tratamiento de semillas para cultivos que incluyen, pero sin limitación, maíz, soja, algodón, cereales (por ejemplo, trigo, avena, cebada, centeno y arroz), patatas, hortalizas y colza.

Además, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de enfermedades
25 posteriores a la cosecha de frutas y hortalizas provocadas por hongos, oomicetos y bacterias. Estas infecciones se pueden producir antes, durante y después de la cosecha. Por ejemplo, las infecciones se pueden producir antes de la cosecha y permanecer después en estado latente hasta algún momento durante la maduración (por ejemplo, el hospedador comienza a cambiar los tejidos de manera que la infección puede avanzar o las condiciones se vuelven propicias para el desarrollo de la enfermedad);
30 también pueden surgir infecciones de heridas superficiales creadas por lesiones mecánicas o por insectos. En este sentido, los compuestos de la presente invención pueden reducir las pérdidas (es decir, las pérdidas como resultado de la cantidad y la calidad) debidas a enfermedades posteriores a la cosecha que se pueden producir en cualquier momento desde la cosecha hasta el consumo. El tratamiento de las enfermedades posteriores a la cosecha con compuestos de la invención puede aumentar el periodo de
35 tiempo durante el cual las partes comestibles perecederas de las plantas (por ejemplo, frutos, semillas, follaje, tallos, bulbos, tubérculos) se pueden almacenar refrigeradas o sin refrigerar después de la cosecha, y permanecer comestibles y sin degradación ni contaminación perceptible o dañina por hongos u otros microorganismos. El tratamiento de las partes comestibles de la planta antes o después de la cosecha con

compuestos de la invención también puede disminuir la formación de metabolitos tóxicos de hongos u otros microorganismos, por ejemplo, micotoxinas tales como aflatoxinas.

El control de enfermedades de las plantas se consigue normalmente aplicando una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, ya sea antes o después de la infección, a la porción de la planta que se ha de proteger, tal como las raíces, los tallos, el follaje, los frutos, las semillas, los tubérculos o los bulbos, o al medio (tierra o arena) en el que crecen las plantas que se han de proteger. Los compuestos también se pueden aplicar a las semillas para proteger las semillas y las plántulas que se desarrollan a partir de las semillas. Los compuestos también se pueden aplicar a través del agua de riego para tratar las plantas. El control de los patógenos posteriores a la cosecha que infectan el producto antes de la cosecha se logra normalmente mediante la aplicación en el campo de un compuesto de la presente invención, y en los casos en los que la infección se produce después de la cosecha, los compuestos se pueden aplicar al cultivo cosechado como baños, pulverizaciones, fumigantes, envoltorios tratados y revestimiento de cajas.

Los compuestos también se pueden aplicar utilizando un vehículo aéreo no tripulado (UAV, por sus siglas en inglés) para la dispersión de las composiciones divulgadas en la presente sobre una superficie plantada. En algunas realizaciones, la superficie plantada es una zona que contiene cultivos. En algunas realizaciones, el cultivo se selecciona de una monocotiledónea o una dicotiledónea. En algunas realizaciones, el cultivo se selecciona de arroz, maíz, cebada, soja, trigo, hortalizas, tabaco, árbol de té, árbol frutal y caña de azúcar. En algunas realizaciones, las composiciones divulgadas en la presente se formulan para pulverizarlas en un volumen ultrabajo. Los productos aplicados mediante drones pueden utilizar agua o aceite como vehículo de pulverización. El volumen de pulverización típico (incluido el producto) utilizado para las aplicaciones con drones en todo el mundo es de 5.0 litros/ha – 100 litros/ha (aproximadamente 0.5-10 gpa). Esto incluye el intervalo de volumen ultrabajo (ULV, por sus siglas en inglés) de pulverización a volumen bajo (LV, por sus siglas en inglés) de pulverización. Aunque no es habitual, puede haber situaciones en las que se podrían utilizar volúmenes de pulverización incluso más bajos, de tan solo 1.0 litro/ha (0.1 gpa).

Las tasas de aplicación adecuadas de los compuestos de esta invención (es decir, una cantidad eficaz como fungicida) pueden estar influenciadas por factores tales como las enfermedades de las plantas que se han de controlar, las especies de plantas que se han de proteger, la estructura de población del patógeno que se ha de controlar, la humedad y temperatura ambientales y se deben determinar en las condiciones reales de uso. Un experto en la materia puede determinar fácilmente, a través de experimentación sencilla, la cantidad eficaz como fungicida necesaria para el nivel deseado de control de enfermedades de las plantas. El follaje se puede proteger normalmente cuando se trata en una tasa de menos de aproximadamente 1 g/ha a aproximadamente 5000 g/ha de principio activo. La semilla y las plántulas se pueden proteger normalmente cuando la semilla se trata en una tasa de aproximadamente 0.001 g (más normalmente aproximadamente 0.1 g) a aproximadamente 10 g por kilogramo de semilla. Un experto en la materia puede determinar fácilmente, a través de experimentación sencilla, las tasas de aplicación de los compuestos de esta invención, y composiciones de los mismos, necesarias para proporcionar el espectro deseado de protección de las plantas y control de las enfermedades de las plantas

y opcionalmente otras plagas de plantas.

Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles para aumentar el vigor de una planta de cultivo. Este método comprende poner en contacto la planta de cultivo (por ejemplo, el follaje, las flores, los frutos o las raíces) o la semilla a partir de la cual crece la planta de cultivo con un compuesto de Fórmula 1 en cantidad suficiente para conseguir el efecto deseado de vigor de la planta (es decir, una cantidad biológicamente eficaz). Normalmente, el compuesto de Fórmula 1 se aplica en una composición formulada. Aunque el compuesto de Fórmula 1 se suele aplicar directamente a la planta de cultivo o su semilla, también se puede aplicar al emplazamiento de la planta de cultivo, es decir, el entorno de la planta de cultivo, en particular la porción del entorno lo suficientemente próxima para permitir que el compuesto de Fórmula 1 migre a la planta de cultivo. El emplazamiento relevante para este método comprende más habitualmente el medio de crecimiento (es decir, el medio que proporciona nutrientes a la planta), normalmente el suelo en el que se cultiva la planta. El tratamiento de una planta de cultivo para aumentar el vigor de la planta de cultivo comprende, por lo tanto, poner en contacto la planta de cultivo, la semilla a partir de la cual crece la planta de cultivo o el emplazamiento de la planta de cultivo con una cantidad biológicamente eficaz de un compuesto de Fórmula 1.

El aumento del vigor del cultivo puede dar lugar a uno o más de los siguientes efectos observados: (a) establecimiento óptimo del cultivo, como se demuestra por la excelente germinación de las semillas, la emergencia del cultivo y la densidad de plántulas del cultivo; (b) crecimiento del cultivo potenciado, como se demuestra por el crecimiento rápido y robusto de las hojas (por ejemplo, medido por el índice de superficie foliar), la altura de la planta, el número de cañas (por ejemplo, para el arroz), la masa radicular y el peso seco total de la masa vegetativa del cultivo; (c) mejores rendimientos del cultivo, como se demuestra por el tiempo hasta la floración, la duración de la floración, el número de flores, la acumulación total de biomasa (es decir, la cantidad del rendimiento) y/o la comerciabilidad del grado del fruto o grano del producto (es decir, la calidad del rendimiento); (d) capacidad potenciada del cultivo para resistir o prevenir las infecciones por enfermedades de las plantas y las infestaciones de plagas de artrópodos, nematodos o moluscos; y (e) mayor capacidad del cultivo para resistir las agresiones ambientales tales como la exposición a temperaturas extremas, humedad subóptima o compuestos químicos fitotóxicos.

Los compuestos de la presente invención pueden aumentar el vigor de las plantas tratadas en comparación con las plantas sin tratar, previniendo y/o curando las enfermedades de las plantas provocadas por fitopatógenos fúngicos

en el entorno de las plantas. En ausencia de dicho control de las enfermedades de las plantas, las enfermedades reducen el vigor de las plantas consumiendo los tejidos o la savia de las plantas, o transmitiendo fitopatógenos tales como virus. Incluso en ausencia de fitopatógenos fúngicos, los compuestos de la invención pueden aumentar el vigor de las plantas modificando el metabolismo de las plantas. Generalmente, el vigor de una planta de cultivo aumentará más significativamente tratando la planta con un compuesto de la invención si la planta se cultiva en un entorno no ideal, es decir, un entorno que comprende uno o más aspectos adversos para que la planta alcance el potencial genético pleno que presentaría en un entorno ideal.

Cabe destacar un método para aumentar el vigor de una planta de cultivo donde la planta de cultivo se cultiva en un entorno que comprende enfermedades de las plantas provocadas por fitopatógenos fúngicos. También cabe destacar un método para aumentar el vigor de una planta de cultivo en donde la planta de cultivo se cultiva en un entorno que no comprende enfermedades de las plantas provocadas por fitopatógenos fúngicos. También cabe destacar un método para aumentar el vigor de una planta de cultivo en donde la planta de cultivo se cultiva en un entorno que comprende una cantidad de humedad inferior a la ideal para estimular el crecimiento de la planta de cultivo.

Los compuestos de la presente invención también pueden mezclarse con uno o más compuestos o agentes con actividad biológica diferentes, incluyendo fungicidas, insecticidas, nematocidas, bactericidas, acaricidas, herbicidas, protectores de herbicidas, reguladores del crecimiento tales como inhibidores de la muda de insectos y estimulantes del enraizamiento, quimioesterilizantes, semioquímicos, repelentes, atrayentes, feromonas, estimulantes de la alimentación, nutrientes vegetales, otros compuestos con actividad biológica o bacterias, virus u hongos entomopatógenos para formar un plaguicida multicomponente que proporcione un espectro aún más amplio de protección agrícola. Por lo tanto, la presente invención también se refiere a una composición que comprende un compuesto de Fórmula 1 (en una cantidad eficaz como fungicida) y al menos un compuesto o agente con actividad biológica adicional (en una cantidad biológicamente eficaz) y puede comprender además al menos uno de un tensioactivo, un diluyente sólido o un diluyente líquido. Los otros compuestos o agentes con actividad biológica se pueden formular en composiciones que comprenden al menos uno de un tensioactivo y un diluyente sólido o líquido. Para las mezclas de la presente invención, se pueden formular uno o más compuestos o agentes con actividad biológica diferentes junto con un compuesto de Fórmula 1, para formar una premezcla, o se pueden formular uno o más compuestos o agentes con actividad biológica diferentes por separado del compuesto de Fórmula 1, y combinar las formulaciones entre sí antes de la aplicación (por ejemplo, en un tanque de pulverización) o, como alternativa, aplicarlas sucesivamente.

Como se menciona en el Sumario de la invención, un aspecto de la presente invención es una composición fungicida que comprende (es decir, una mezcla o combinación de) un compuesto de Fórmula 1, un *N*-óxido o una sal del mismo (es decir, el componente a), y al menos otro fungicida (es decir, el componente b). Cabe destacar una combinación de este tipo en la que el otro principio activo fungicida tiene un sitio de acción diferente al del compuesto de Fórmula 1. En determinados casos, será particularmente ventajosa para la gestión de la resistencia una combinación con al menos un principio activo fungicida diferente que tenga un espectro de control similar pero un sitio de acción diferente. Por lo tanto, una composición de la presente invención puede comprender además una cantidad eficaz como fungicida de al menos un principio activo fungicida adicional que tenga un espectro de control similar pero un sitio de acción diferente.

Cabe destacar una composición que, además del compuesto de Fórmula 1 del componente (a), incluye como componente (b) al menos un compuesto fungicida seleccionado del grupo que consiste en las clases de modo de acción (MOA) definidas por el FRAC, que incluyen (A) metabolismo de ácidos nucleicos, (B) proteínas motoras y del citoesqueleto, (C) respiración, (D) síntesis de aminoácidos y

proteínas, (E) transducción de señales, (F) síntesis o transporte de lípidos e integridad o función de la membrana, (G) biosíntesis de esteroides en membranas, (H) biosíntesis de la pared celular, (I) síntesis de melanina en la pared celular, (P) inducción de defensas en la planta hospedadora, (U) modo de acción desconocido, (M) productos químicos con actividad multisitio y (BM) productos biológicos con múltiples modos de acción.

Los sitios de acción diana propuestos o reconocidos por el FRAC junto con sus códigos de sitio diana del FRAC que pertenecen a las clases de MOA anteriores son (A1) ARN-polimerasa I, (A2) adenosina-desaminasa, (A3) síntesis de ADN/ARN (propuesta), (A4) ADN-topoisomerasa de tipo II (girasa), (B1)-(B3) ensamblaje de β -tubulina en la mitosis, (B4) división celular (sitio desconocido), (B5) deslocalización de proteínas similares a espectrina, (B6) función de actina/miosina/fimbrina, (C1) complejo I: NADH-oxidoreductasa, (C2) complejo II: succinato-deshidrogenasa, (C3) complejo III: citocromo *bc*₁ (ubiquinol-oxidasa) en el sitio Q_o, (C4) complejo III: citocromo *bc*₁ (ubiquinona-reductasa) en el sitio Q_i, (C5) desacopladores de la fosforilación oxidativa, (C6) inhibidores de la fosforilación oxidativa, ATP-sintasa, (C7) producción de ATP (propuesta), (C8) complejo III: citocromo *bc*₁ (ubiquinona-reductasa) en el sitio Q_o, subsitio de unión de estigmatelina (D1) biosíntesis de metionina (propuesta), (D2) síntesis de proteínas (ribosoma, paso de terminación), (D3) síntesis de proteínas (ribosoma, paso de iniciación), (D4) síntesis de proteínas (ribosoma, paso de iniciación), (D5) síntesis de proteínas (ribosoma, paso de elongación), (E1) transducción de señales (mecanismo desconocido), (E2)-(E3) MAP/histidina-cinasa en la transducción de señales osmóticas, (F2) biosíntesis de fosfolípidos, metiltransferasa, (F3) peroxidación celular (propuesta), (F4) permeabilidad de la membrana celular, ácidos grasos (propuesta), (F6) disruptores microbianos de las membranas celulares de patógenos, (F7) alteración de la membrana celular, (F8) unión a ergosterol, (F9) homeostasis y transferencia/almacenamiento de lípidos, (G1) C14-desmetilasa en la biosíntesis de esteroides, (G2) Δ ¹⁴-reductasa y Δ ⁸→ Δ ⁷-isomerasa en la biosíntesis de esteroides, (G3) 3-cetorreductasa, C4-desmetilación, (G4) escualeno-epoxidasa en la biosíntesis de esteroides, (H4) quitina-sintasa, (H5) celulosa-sintasa, (I1) reductasa en la biosíntesis de melanina, (I2) deshidratasa en la biosíntesis de melanina, (I3) policétido sintasa en la biosíntesis de melanina, (P1)-(P3) relacionado con salicilato, (P4) inductores de polisacáridos, (P5) inductores de antraquinonas, (P6) inductores microbianos, (P7) fosfonatos, (BM01) extracto vegetal y (BM02) metabolitos microbianos, microbios vivos o de extracto.

Cabe destacar una composición que además del compuesto de Fórmula 1 del componente (a), incluye como componente (b) al menos un compuesto fungicida seleccionado del grupo que consiste en las clases (b1) fungicidas de tipo bencimidazolcarbamato de metilo (MBC, por sus siglas en inglés); (b2) fungicidas de tipo dicarboximida; (b3) fungicidas inhibidores de la desmetilación (DMI, por sus siglas en inglés); (b4) fungicidas de tipo fenilamida (PA, por sus siglas en inglés); (b5) fungicidas de tipo amina/morfolina; (b6) fungicidas inhibidores de la biosíntesis de fosfolípidos; (b7) fungicidas inhibidores de la succinato-deshidrogenasa (SDHI); (b8) fungicidas de tipo hidroxí(2-amino)pirimidina; (b9) fungicidas de tipo anilino pirimidina (AP); (b10) fungicidas de tipo *N*-fenilcarbamato; (b11) fungicidas inhibidores externos de la quinona (QoI, por sus siglas en inglés); (b12) fungicidas de tipo fenilpirrol (PP); (b13) fungicidas de tipo azanftaleno; (b14) fungicidas inhibidores de la peroxidación celular; (b15) fungicidas que actúan sobre

la reductasa inhibidores de la biosíntesis de melanina (MBI-R, por sus siglas en inglés); (b16a) fungicidas que actúan sobre la deshidratasa inhibidores de la biosíntesis de melanina (MBI-D, por sus siglas en inglés); (b16b) fungicidas que actúan sobre la policétido-sintasa inhibidores de la biosíntesis de melanina (MBI-P, por sus siglas en inglés); (b17) inhibidor de la cetorreductasa (KRI, por sus siglas en inglés); (b18) fungicidas inhibidores de la escualeno-epoxidasa; (b19) fungicidas de tipo polioxina; (b20) fungicidas de tipo fenilurea; (b21) fungicidas inhibidores internos de la quinona (Qil, por sus siglas en inglés); (b22) fungicidas de tipo benzamida y tiazolcarboxamida; (b23) fungicidas antibióticos de tipo ácido enopiranurónico; (b24) fungicidas antibióticos de tipo hexopiranosilo; (b25) fungicidas antibióticos de tipo glucopiranosilo: síntesis de proteínas; (b26) fungicidas antibióticos de tipo glucopiranosilo; (b27) fungicidas de tipo cianoacetamidaoxima; (b28) fungicidas de tipo carbamato; (b29) fungicidas desacopladores de la fosforilación oxidativa; (b30) fungicidas de organoestaño; (b31) fungicidas de tipo ácido carboxílico; (b32) fungicidas heteroaromáticos; (b33) fungicidas de tipo fosfonato; (b34) fungicidas de tipo ácido ftalámico; (b35) fungicidas de tipo benzotriazina; (b36) fungicidas de tipo bencenosulfonamida; (b37) fungicidas de tipo piridazona; (b38) fungicidas de tipo tiofenocarboxamida; (b39) fungicidas inhibidores del complejo I de NADH-oxidorreductasa; (b40) fungicidas de tipo amida de ácido carboxílico (CAA, por sus siglas en inglés); (b41) fungicidas antibióticos de tipo tetraciclina; (b42) fungicidas de tipo tiocarbamato; (b43) fungicidas de tipo benzamida; (b44) fungicidas microbianos; (b45) fungicidas inhibidores externos de la quinona, unión tipo estigmatelina (QoSI, por sus siglas en inglés); (b46) fungicidas de extractos vegetales; (b47) fungicidas de tipo cianoacrilato; (b48) fungicidas de tipo polieno; (b49) fungicidas inhibidores de la proteína de unión a oxiesterol (OSBPI, por sus siglas en inglés); (b50) fungicidas de aril-fenil-cetona; (b51) fungicidas de inducción de defensas en la planta hospedadora; (b52) fungicidas con actividad en múltiples sitios; (b53) agentes biológicos con múltiples modos de acción; (b54) fungicidas diferentes a los fungicidas del componente (a) y los componentes (b1) a (b53); y sales de compuestos de (b1) a (b54).

También cabe destacar realizaciones en donde el componente (b) comprende al menos un compuesto fungicida de cada uno de dos grupos diferentes seleccionados de (b1) a (b54).

Las siguientes son descripciones adicionales de los grupos (b1) a (b54).

(b1) Los "fungicidas de tipo bencimidazolcarbamato de metilo (MBC)" (código FRAC 1) inhiben la mitosis mediante la unión a la β -tubulina durante el ensamblaje de los microtúbulos. La inhibición del ensamblaje de los microtúbulos puede alterar la división celular, el transporte dentro de la célula y la estructura celular. Los fungicidas de carbamato de metilbencimidazol incluyen fungicidas de bencimidazol y tiofanato. Los bencimidazoles incluyen benomilo, carbendazima, fuberidazol y tiabendazol. Los tiofanatos incluyen tiofanato y tiofanato-metilo.

(b2) Los "fungicidas de tipo dicarboximida" (código FRAC 2) inhiben una proteína activada por mitógeno (MAP, por sus siglas en inglés)/histidina-cinasa en la transducción de señales osmóticas. Los ejemplos incluyen clozolinato, dimetaclona, iprodiona, procimidona y vinclozolina.

(b3) Los "fungicidas inhibidores de la desmetilación (DMI)" (código FRAC 3) (inhibidores de la biosíntesis de esteroides (SBI): Clase I) inhiben la C14-desmetilasa, que desempeña una función en la producción de esteroides. Los esteroides, tales como el ergosterol, son necesarios para la estructura y la

función de las membranas, por lo que son esenciales para el desarrollo de paredes celulares funcionales. Por lo tanto, la exposición a estos fungicidas da como resultado un crecimiento anómalo y, en última instancia, la muerte de los hongos sensibles. Los fungicidas DMI se dividen en varias clases químicas: piperazinas, piridinas, pirimidinas, imidazoles, triazoles y triazolintionas. Las piperazinas incluyen triforina.

5 Las piridinas incluyen butiobato, pirifenox, pirisoxazol y (αS) -[3-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(2,4-difluorofenil)-4-isoxazoli]-3-piridinmetanol. Las pirimidinas incluyen fenarimol, nuarimol y triarimol. Los imidazoles incluyen econazol, imazalilo, oxpoconazol, pefurazoato, procloraz y triflumizol. Los triazoles incluyen azaconazol, bitertanol, bromuconazol, ciproconazol, difenoconazol, diniconazol (incluido diniconazol-M), epoxiconazol, etaconazol, fenbuconazol, fluquinconazol, flusilazol, flutriafol, hexaconazol, imibenconazol, ipconazol,

10 ipfentrifluconazol, mefentrifluconazol, metconazol, miclobutanilo, penconazol, propiconazol, quinconazol, simeconazol, tebuconazol, tetraconazol, triadimefón, triadimenol, triticonazol, uniconazol, uniconazol-P, α -(1-clorociclopropil)- α -[2-(2,2-diclorociclopropil)etil]-1H-1,2,4-triazol-1-etanol, *rel*-1-[[[(2R,3S)-3-(2-clorofenil)-2-(2,4-difluorofenil)-2-oxirani]metil]-1H-1,2,4-triazol, *rel*-2-[[[(2R,3S)-3-(2-clorofenil)-2-(2,4-difluorofenil)-2-oxirani]metil]-1,2-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-iona y *rel*-1-[[[(2R,3S)-3-(2-clorofenil)-2-(2,4-difluorofenil)-2-

15 oxirani]metil]-5-(2-propen-1-iltio)-1H-1,2,4-triazol. Las triazolintionas incluyen protioconazol. Las investigaciones bioquímicas han demostrado que todos los fungicidas mencionados anteriormente son fungicidas DMI como los que describen K. H. Kuck *et al.* en *Modern Selective Fungicides - Properties, Applications and Mechanisms of Action*, H. Lyr (Ed.), Gustav Fischer Verlag: Nueva York, 1995, 205-258.

(b4) Los "fungicidas de tipo fenilamida" (código FRAC 4) son inhibidores específicos de la ARN-polimerasa en hongos oomicetos. Los hongos sensibles expuestos a estos fungicidas muestran una capacidad reducida para incorporar uridina al ARNr. La exposición a esta clase de fungicidas impide el crecimiento y el desarrollo en hongos sensibles. Los fungicidas de tipo fenilamida incluyen los fungicidas de tipo acilalanina, oxazolidinona y butirolactona. Las acilalaninas incluyen benalaxilo, benalaxilo-M (también conocido como kiralaxilo), furalaxilo, metalaxilo y metalaxilo-M (también conocido como

20 mefenoxam). Las oxazolidinonas incluyen oxadixilo. Las butirolactonas incluyen ofurace.

(b5) Los "fungicidas de tipo amina/morfolina" (código FRAC 5) (SBI: Clase II) inhiben dos sitios diana dentro de la vía biosintética de esteroides, la $\Delta^8 \rightarrow \Delta^7$ -isomerasa y la Δ^{14} -reductasa. Los esteroides, tales como el ergosterol, son necesarios para la estructura y la función de las membranas, por lo que son esenciales para el desarrollo de paredes celulares funcionales. Por lo tanto, la exposición a estos fungicidas da como resultado un crecimiento anómalo y, en última instancia, la muerte de los hongos sensibles. Los

30 fungicidas de tipo amina/morfolina (también conocidos como inhibidores de la biosíntesis de esteroides que no son DMI) incluyen fungicidas de tipo morfolina, piperidina y espirocetamina. Las morfolinas incluyen aldimorf, dodemorf, fenpropimorf, tridemorf y trimorfamida. Las piperidinas incluyen fenpropidina y piperalina. Las espirocetaminas incluyen espiroxamina.

(b6) Los "fungicidas inhibidores de la biosíntesis de fosfolípidos" (código FRAC 6) inhiben el crecimiento de los hongos afectando a la biosíntesis de fosfolípidos. Los fungicidas que afectan a la biosíntesis de fosfolípidos incluyen fungicidas de tipo fosfortiolato y ditiolano. Los fosfortiolatos incluyen edifenfós, iprobenfós y pirazofós. Los ditiolanos incluyen isoprotiolano.

35

(b7) Los "fungicidas inhibidores de la succinato·deshidrogenasa (SDHI)" (código FRAC 7) inhiben la respiración fúngica del complejo II alterando una enzima clave del ciclo de Krebs (ciclo del TCA) denominada succinato·deshidrogenasa. La inhibición de la respiración impide al hongo fabricar ATP y, por lo tanto, inhibe su crecimiento y reproducción. Los fungicidas SDHI incluyen fungicidas de tipo fenilbenzamida, amida de feniloxoetiltiofeno, piridiniletilbenzamida, furanocarboxamida, oxatiincarboxamida, tiazolcarboxamida, pirazol-4-carboxamida, *N*-ciclopropil-*N*-bencilpirazolcarboxamida, *N*-metoxi-(feniletil)-pirazolcarboxamida, piridincarboxamida y pirazincarboxamida. Las fenilbenzamidias incluyen benodanilo, flutolanilo y mepronilo. Las amidas de feniloxoetiltiofeno incluyen isofetamid. Las piridiniletilbenzamidias incluyen fluopiram. Las furanocarboxamidias incluyen fenfuram. Las oxatiincarboxamidias incluyen carboxina y oxicarboxina. Las tiazolcarboxamidias incluyen tfluzamida. Las pirazol-4-carboxamidias incluyen benzovindiflupir, bixafeno, flubeneteram (nombre común provisional, Número de registro 1676101-39-5), fluindapir, fluxapiroxad, furametpir, inpirfluxam, isopirazam, penflufeno, pentiopirad, pirapropoína (nombre común provisional, Número de registro 1803108-03-3), sedaxano y *N*-[2-(2,4-diclorofenil)-2-metoxi-1-metiletil]-3-(difluorometil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxamida. Las *N*-ciclopropil-*N*-bencilpirazolcarboxamidias incluyen isoflucipram. Las *N*-metoxi-(feniletil)-pirazolcarboxamidias incluyen pidiflumetofeno. Las piridincarboxamidias incluyen boscalida. Las pirazincarboxamidias incluyen piraziflumid.

(b8) Los "fungicidas de tipo hidroxil(2-amino)pirimidina" (código FRAC 8) inhiben la síntesis de ácidos nucleicos al interferir con la adenosina-desaminasa. Los ejemplos incluyen bupirimato, dimetirimol y etirimol.

(b9) Se propone que los "fungicidas de tipo anilinoipirimidina" (código FRAC 9) inhiben la biosíntesis del aminoácido metionina e interrumpen la secreción de enzimas hidrolíticas que lisan las células vegetales durante la infección. Los ejemplos incluyen ciprodinilo, mepanipirim y pirimetanilo.

(b10) Los "fungicidas de tipo carbamato de *N*-fenilo" (código FRAC 10) inhiben la mitosis mediante la unión a la β -tubulina y la alteración del ensamblaje de los microtúbulos. La inhibición del ensamblaje de los microtúbulos puede alterar la división celular, el transporte dentro de la célula y la estructura celular. Los ejemplos incluyen dietofencarb.

(b11) Los "fungicidas inhibidores externos de la quinona (QoI)" (código FRAC 11) inhiben la respiración mitocondrial del complejo III en los hongos afectando a la ubiquinol-oxidasa. La oxidación del ubiquinol se bloquea en el sitio "externo de la quinona" (Q_o) del complejo del citocromo *bc*₁, que está ubicado en la membrana mitocondrial interna de los hongos. La inhibición de la respiración mitocondrial impide el crecimiento y el desarrollo fúngicos normales. Los fungicidas inhibidores externos de la quinona incluyen fungicidas de tipo metoxiacrilato, metoxiacetamida, metoxicarbamato, oximinoacetato, oximinoacetamida y dihidrodioxazina (conocidos colectivamente también como fungicidas de tipo estrobilurina) y fungicidas de tipo oxazolidinodiona, imidazolinona y bencilcarbamato. Los metoxiacrilatos incluyen azoxiestrobina, coumoxiestrobina, enoxaestrobina (también conocida como enestroburina), flufenoxiestrobina, picoxiestrobina y piraoxiestrobina. Las metoxiacetamidias incluyen mandestrobina. Los

metoxicarbamatos incluyen piracloestrobina, pirametoestrobina y triclopiricarb. Los oximinoacetatos incluyen kresoxim-metilo y trifloxiestrobina. Las oximinoacetamidas incluyen dimoxiestrobina, fenaminestrobina, metominoestrobina y orisaestrobina. Las dihidrodioxazinas incluyen fluoxaestrobina. Las oxazolidinodionas incluyen famoxadona. Las imidazolinonas incluyen fenamidona. Los bencilcarbamatos incluyen piribencarb.

(b12) Los "fungicidas de tipo fenilpirrol" (código FRAC 12) inhiben una MAP/histidina-cinasa asociada a la transducción de señales osmóticas en los hongos. El fenpiclonilo y el fludioxonilo son ejemplos de esta clase de fungicidas.

(b13) Se propone que los "fungicidas de tipo azanaftaleno" (código FRAC 13) inhiben la transducción de señales mediante un mecanismo que aún se desconoce. Se ha demostrado que interfieren con la germinación y/o la formación de apresorios en los hongos que provocan enfermedades por oídio. Los fungicidas de tipo azanaftaleno incluyen ariloxiquinolinas y quinazolinonas. Las ariloxiquinolinas incluyen quinoxifeno. Las quinazolinonas incluyen proquinazid.

(b14) Se propone que los "fungicidas inhibidores de la peroxidación de lípidos" (código FRAC 14) inhiben la peroxidación de lípidos que afecta a la síntesis de membranas en los hongos. Los miembros de esta clase, tales como etridiazol, también pueden afectar a otros procesos biológicos tales como la respiración y la biosíntesis de melanina. Los fungicidas que afectan a la peroxidación celular incluyen fungicidas de tipo hidrocarburo aromático y 1,2,4-tiadiazol. Los fungicidas de tipo hidrocarburos aromáticos incluyen bifenilo, cloroneb, diclorano, quintozeno, tecnazeno y tolclofós-metilo. Los 1,2,4-tiadiazoles incluyen etridiazol.

(b15) Los "fungicidas que actúan sobre la reductasa inhibidores de la biosíntesis de melanina (MBI-R)" (código FRAC 16.1) inhiben el paso de reducción de naftal en la biosíntesis de melanina. La melanina es necesaria para la infección de la planta hospedadora por parte de algunos hongos. Los fungicidas que actúan sobre la reductasa inhibidores de la biosíntesis de melanina incluyen fungicidas de tipo isobenzofuranona, pirroloquinolinona y triazolobenzotiazol. Las isobenzofuranonas incluyen ftaluro. Las pirroloquinolinonas incluyen piroquilón. Los triazolobenzotiazoles incluyen triciclazol.

(b16a) Los "fungicidas que actúan sobre la deshidratasa inhibidores de la biosíntesis de melanina" (código FRAC 16.2) inhiben la escitalona-deshidratasa en la biosíntesis de melanina. La melanina es necesaria para la infección de la planta hospedadora por parte de algunos hongos. Los fungicidas que actúan sobre la deshidratasa inhibidores de la biosíntesis de melanina incluyen fungicidas de tipo ciclopropanocarboxamida, carboxamida y propionamida. Las ciclopropanocarboxamidas incluyen carpropamid. Las carboxamidas incluyen diclocimet. Las propionamidas incluyen fenoxanilo.

(b16b) Los "fungicidas que actúan sobre la policétido-sintasa inhibidores de la biosíntesis de melanina (MBI-P)" (código FRAC 16.3) inhiben la policétido-sintasa en la biosíntesis de melanina. La melanina es necesaria para la infección de plantas hospedadoras por algunos hongos. Los fungicidas que actúan sobre la policétido-sintasa inhibidores de la biosíntesis de melanina incluyen fungicidas de tipo trifluoroetilcarbamato. Los trifluoroetilcarbamatos incluyen tolprocarb.

(b17) Los "fungicidas inhibidores de la biosíntesis de esteroides (SBI): Clase III" (código FRAC 17)

inhiben la 3-cetorreductasa durante la C4-desmetilación en la producción de esteroides. Los fungicidas inhibidores de la cetorreductasa (también conocidos como inhibidores de la biosíntesis de esteroides (SBI): Clase III) incluyen hidroxianilidas y aminopirazolinonas. Las hidroxianilidas incluyen fenhexamid. Las aminopirazolinonas incluyen fenpirazamina. La quinofumelina (nombre común provisional, Número de registro 861647-84-9) y la ipfluenoquina (nombre común provisional, Número de registro 1314008-27-9) también se cree que son fungicidas inhibidores de la cetorreductasa.

(b18) Los "fungicidas inhibidores de la escualeno-epoxidasa" (código FRAC 18) (SBI: Clase IV) inhiben la escualeno-epoxidasa en la vía de biosíntesis de esteroides. Los esteroides tales como el ergosterol son necesarios para la estructura y la función de las membranas, por lo que son esenciales para el desarrollo de paredes celulares funcionales. Por lo tanto, la exposición a estos fungicidas da como resultado un crecimiento anómalo y, en última instancia, a la muerte de los hongos sensibles. Los fungicidas inhibidores de la escualeno-epoxidasa incluyen fungicidas de tipo tiocarbamato y alilamina. Los tiocarbamatos incluyen piributicarb. Las alilaminas incluyen naftifina y terbinafina.

(b19) Los "fungicidas de tipo polioxina" (código FRAC 19) inhiben la quitina-sintasa. Los ejemplos incluyen polioxina.

(b20) Se propone que los "fungicidas de tipo fenilurea" (código FRAC 20) afectan a la división celular. Los ejemplos incluyen pencicurón.

(b21) Los "fungicidas inhibidores internos de la quinona (Qil)" (código FRAC 21) inhiben la respiración mitocondrial del complejo III en los hongos al afectar a la ubiquinona-reductasa. La reducción de la ubiquinona se bloquea en el sitio "interno de la quinona" (Qi) del complejo del citocromo bc_1 , que se ubica en la membrana mitocondrial interna de los hongos. La inhibición de la respiración mitocondrial impide el crecimiento y el desarrollo fúngicos normales. Los fungicidas inhibidores internos de la quinona incluyen fungicidas de tipo cianoimidazol, sulfamoiltriazol y picolinamida. Los cianoimidazoles incluyen ciazofamid. Los sulfamoiltriazoles incluyen amisulbrom. Las picolinamidas incluyen fenpicoxamid (Número de registro 517875-34-2).

(b22) Los "fungicidas de tipo benzamida y tiazolcarboxamida" (código FRAC 22) inhiben la mitosis mediante la unión a la β -tubulina y la alteración del ensamblaje de los microtúbulos. La inhibición del ensamblaje de los microtúbulos puede alterar la división celular, el transporte dentro de la célula y la estructura celular. Las benzamidas incluyen toluamidas tales como zoxamida. Las tiazolcarboxamidas incluyen etilaminotiazolcarboxamidas tales como etaboxam.

(b23) Los "fungicidas antibióticos de tipo ácido enopiranurónico" (código FRAC 23) inhiben el crecimiento de los hongos al afectar a la biosíntesis de proteínas. Los ejemplos incluyen blasticidina-S.

(b24) Los "fungicidas antibióticos de tipo hexopiranosilo" (código FRAC 24) inhiben el crecimiento de los hongos al afectar a la biosíntesis de proteínas. Los ejemplos incluyen kasugamicina.

(b25) Los "fungicidas antibióticos de tipo glucopiranosilo: síntesis de proteínas" (código FRAC 25) inhiben el crecimiento de los hongos al afectar a la biosíntesis de proteínas. Los ejemplos incluyen estreptomycin.

(b26) Se propone que los "fungicidas antibióticos de tipo glucopiranosilo" (código FRAC U18,

previamente código FRAC 26 reclasificado a U18) inhiben la biosíntesis de trehalasa e inositol. Los ejemplos incluyen validamicina.

(b27) Los "fungicidas de tipo cianoacetamidaoxima" (código FRAC 27) incluyen cimoxanilo.

5 (b28) Los "fungicidas de tipo carbamato" (código FRAC 28) se consideran inhibidores de múltiples sitios del crecimiento fúngico. Se propone que interfieren en la síntesis de ácidos grasos en las membranas celulares, lo que altera la permeabilidad de las membranas. Yodocarb, propamacarb y protiocarb son ejemplos de esta clase de fungicidas.

10 (b29) Los "fungicidas desacopladores de la fosforilación oxidativa" (código FRAC 29) inhiben la respiración fúngica al desacoplar la fosforilación oxidativa. La inhibición de la respiración impide el crecimiento y el desarrollo fúngicos normales. Esta clase incluye 2,6-dinitroanilinas tales como fluazinam, y crotonatos de dinitrofenilo tales como dinocap, meptildinocap y binapacril.

(b30) Los "fungicidas de organoestaño" (código FRAC 30) inhiben la adenosinatrifosfato (ATP)-sintasa en la vía de la fosforilación oxidativa. Los ejemplos incluyen acetato de fentina, cloruro de fentina e hidróxido de fentina.

15 (b31) Los "fungicidas de tipo ácido carboxílico" (código FRAC 31) inhiben el crecimiento de los hongos al afectar a la ácido desoxirribonucleico (ADN)-topoisomerasa de tipo II (girasa). Los ejemplos incluyen el ácido oxolínico.

20 (b32) Se propone que los "fungicidas heteroaromáticos" (código FRAC 32) afectan a la síntesis de ADN/ácido ribonucleico (ARN). Los fungicidas heteroaromáticos incluyen isoxazoles e isotiazolonas. Los isoxazoles incluyen himexazol y las isotiazolonas incluyen octilinona.

(b33) Los "fungicidas de tipo fosfonato" (código FRAC P07, previamente código FRAC 33 reclasificado a P07) incluyen el ácido fosforoso y sus diversas sales, incluido el fosetilo-aluminio.

(b34) Los "fungicidas de tipo ácido ftálico" (código FRAC 34) incluyen tecloftalam.

(b35) Los "fungicidas de tipo benzotriazina" (código FRAC 35) incluyen triazóxido.

25 (b36) Los "fungicidas de tipo bencenosulfonamida" (código FRAC 36) incluyen flusulfamida.

(b37) Los "fungicidas de tipo piridazinona" (código FRAC 37) incluyen diclomezina.

(b38) Se propone que los "fungicidas de tipo tiofenocarboxamida" (código FRAC 38) afectan a la producción de ATP. Los ejemplos incluyen siltiofam.

30 (b39) Los "fungicidas inhibidores del complejo I de la NADH-oxidoreductasa" (código FRAC 39) inhiben el transporte de electrones en las mitocondrias e incluyen pirimidinaminas tales como diflumetorim y pirazol-5-carboxamidas tales como tolfenpirad, y quinazolina tal como fenazaquina.

35 (b40) Los "fungicidas de tipo amida de ácido carboxílico (CAA)" (código FRAC 40) inhiben la celulosa-sintasa, lo que impide el crecimiento y da lugar a la muerte del hongo diana. Los fungicidas de tipo amida de ácido carboxílico incluyen fungicidas de tipo amida de ácido cinámico, carbamato de valinamida y amida de ácido mandélico. Las amidas de ácido cinámico incluyen dimetomorf, flumorf y pirimorf. Los carbamatos de valinamida incluyen bentiavalicarb, bentiavalicarb-isopropilo, iprovalicarb, tolprocarb y valifenalato (también conocido como valifenal). Las amidas de ácido mandélico incluyen mandipropamid,

N-[2-[4-[[3-(4-clorofenil)-2-propin-1-il]oxi]-3-metoxifenil]etil]-3-metil-2-

[(metilsulfonil)amino]butanamida y *N*-[2-[4-[[3-(4-clorofenil)-2-propin-1-il]oxi]-3-metoxifenil]etil]-3-metil-2-[(etilsulfonil)amino]butanamida.

(b41) Los "fungicidas antibióticos de tipo tetraciclina" (código FRAC 41) inhiben el crecimiento de los hongos al afectar a la síntesis de proteínas. Los ejemplos incluyen oxitetraciclina.

5 (b42) Los "fungicidas de tipo tiocarbamato" (código FRAC M12, previamente código FRAC 42 reclasificado a M12) incluyen metasulfocarb.

(b43) Los "fungicidas de tipo benzamida" (código FRAC 43) inhiben el crecimiento de los hongos mediante la deslocalización de proteínas similares a espectrina. Los ejemplos incluyen piridinilmetilbenzamidias tales como fluopicolida y fluopimomida.

10 (b44) Los "fungicidas microbianos" (código FRAC BM02, previamente código FRAC 44 reclasificado a BM02) alteran las membranas celulares de patógenos fúngicos. Los fungicidas microbianos incluyen especies de *Bacillus* tales como las cepas de *Bacillus amyloliquefaciens* AP-136, AP-188, AP-218, AP-219, AP-295, QST713, FZB24, F727, MB1600, D747, TJ100 (también denominada cepa 1 BE; conocida por el documento EP2962568), y los lipopéptidos fungicidas que producen.

15 (b45) Los "fungicidas inhibidores externos de la quinona, unión tipo estigmatelina (QoSI)" (código FRAC 45) inhiben la respiración mitocondrial del complejo III en los hongos al afectar a la ubiquinona-reductasa en el sitio de "quinona externo" (Qo), sub sitio de unión de estigmatelina, del complejo del citocromo *bc*₁. La inhibición de la respiración mitocondrial impide el crecimiento y el desarrollo fúngicos normales. Los fungicidas QoSI incluyen triazolopirimidilaminas tales como ametotradina.

20 (b46) Los "fungicidas de extractos vegetales" (código FRAC 46) provocan la alteración de la membrana celular. Los fungicidas de extractos vegetales incluyen hidrocarburos terpénicos, alcoholes terpénicos y fenoles terpénicos tales como el extracto de *Melaleuca alternifolia* (árbol de té) y aceites de plantas (mezclas) tales como eugenol, gerianol y timol.

(b47) Los "fungicidas de tipo cianoacrilato" (código FRAC 47) se unen al dominio motor de miosina, y ejercen actividad motora y el ensamblaje de actina. Los cianoacrilatos incluyen fungicidas tales como fenamacrilato.

(b48) Los "fungicidas de tipo polieno" (código FRAC 48) provocan la alteración de la membrana celular fúngica al unirse a ergosterol, el principal esteroide de la membrana. Los ejemplos incluyen natamicina (pimaricina).

30 (b49) Los "fungicidas inhibidores de la proteína de unión a oxiesteroles (OSBPI)" (código FRAC 49) se unen a la proteína de unión a oxiesteroles en oomicetos provocando la inhibición de la liberación de zoosporas, motilidad de zoosporas y germinación de esporangios. Los fungicidas de unión a oxiesteroles incluyen piperidiniltiazolisoxazolininas tales como oxatiapirolina y fluoxapirolina.

35 (b50) Los "fungicidas de aril-fenil-cetona" (código FRAC 50, previamente código FRAC U8 reclasificado a 50) inhiben el crecimiento del micelio en hongos. Los fungicidas de aril-fenil-cetona incluyen benzofenonas tales como metrafenona y benzoilpiridinas tales como piriofenona.

(b51) Los "fungicidas de inducción de defensas en la planta hospedadora" inducen los mecanismos de defensa de la planta hospedadora. Los fungicidas de inducción de defensas en la planta hospedadora

incluyen fungicidas de tipo benzotiadiazol (código FRAC P01), bencisotiazol (código FRAC P02), tiadiazolcarboxamida (código FRAC P03), polisacárido (código FRAC P04), extracto vegetal (código FRAC P05), microbiano (código FRAC P06) y fosfonato (código FRAC P07, véase (b33) más arriba). Los benzotiadiazoles incluyen acibenzolar-S-metilo. Los bencisotiazoles incluyen probenazol. Las tiadiazolcarboxamidas incluyen tiadinilo e isotianilo. Los polisacáridos incluyen laminarina. Los extractos vegetales incluyen extracto de *Reynoutria sachalinensis* (musaraña gigante). Los microbianos incluyen aislado J de *Bacillus mycoides* y paredes celulares de la cepa LAS117 de *Saccharomyces cerevisiae*.

(b52) Los "fungicidas de actividad en múltiples sitios" inhiben el crecimiento fúngico a través de múltiples sitios de acción y tienen actividad de contacto/preventiva. Los fungicidas de actividad en múltiples sitios incluyen fungicidas de cobre (código FRAC M01), fungicidas de azufre (código FRAC M02), fungicidas de tipo ditiocarbamato (código FRAC M03), fungicidas de tipo ftalimida (código FRAC M04), fungicidas de tipo cloronitrilo (código FRAC M05), fungicidas de tipo sulfamida (código FRAC M06), fungicidas de tipo guanidina de contacto en múltiples sitios (código FRAC M07), fungicidas de tipo triazina (código FRAC M08), fungicidas de tipo quinona (código FRAC M09), fungicidas de tipo quinoxalina (código FRAC M10), fungicidas de tipo maleimida (código FRAC M11) y fungicidas de tipo tiocarbamato (código FRAC M12, véase (b42) más arriba). Los fungicidas de cobre son compuestos inorgánicos que contienen cobre, normalmente en el estado de oxidación de cobre (II); los ejemplos incluyen oxiclورو de cobre, sulfato de cobre e hidróxido de cobre, incluyendo composiciones tales como el caldo bordelés (sulfato de cobre tribásico). Los fungicidas de azufre son compuestos químicos inorgánicos que contienen anillos o cadenas de átomos de azufre; los ejemplos incluyen azufre elemental. Los fungicidas de tipo ditiocarbamato contienen un resto molecular de ditiocarbamato; los ejemplos incluyen ferbam, mancozeb, maneb, metiram, propineb, tiram, tiazol de cinc, zineb y ziram. Los fungicidas de tipo ftalimida contienen un resto molecular de ftalimida; los ejemplos incluyen folpet, captano y captafol. Los fungicidas de tipo cloronitrilo contienen un anillo aromático sustituido con cloro y ciano; los ejemplos incluyen clorotalonilo. Los fungicidas de tipo sulfamida incluyen diclofluanid y tolifuanid. Los fungicidas de tipo guanidina de contacto en múltiples sitios incluyen guazatina, albesilato de iminoctadina y triacetato de iminoctadina. Los fungicidas de tipo triazina incluyen anilazina. Los fungicidas de tipo quinona incluyen ditianón. Los fungicidas de tipo quinoxalina incluyen quinometionato (también conocido como cinometionato). Los fungicidas de tipo maleimida incluyen fluoroimida.

(b53) Los "agentes biológicos con múltiples modos de acción" incluyen agentes de orígenes biológicos que muestran múltiples mecanismos de acción sin evidencia de un modo de acción dominante. Esta clase de fungicidas incluye fungicidas de tipo polipéptido (lectina), fenol, sesquiterpeno, tritepenoide y coumarina (código FRAC BM01) tales como extracto de los cotiledones de plántulas de lupino. Esta clase también incluye fungicidas microbianos (código FRAC BM02, véase (b44) más arriba).

(b54) Los "fungicidas diferentes a los fungicidas del componente (a) y los componentes (b1) a (b53)" incluyen ciertos fungicidas cuyo modo de acción puede desconocerse. Estos incluyen: (b54.1) "fungicidas de tipo fenilacetamida" (código FRAC U06), (b54.2) "fungicidas de tipo guanidina" (código FRAC U12), (b54.3) "fungicidas de tipo tiazolidina" (código FRAC U13), (b54.4) "fungicidas de tipo

pirimidinonahidrazona" (código FRAC U14), (b54.5) "fungicidas de tipo 4-quinolilacetato" (código FRAC U16), (54.6) "fungicidas de tipo tetrazoliloxima" (código FRAC U17) y "fungicidas antibióticos de tipo glucopiranosilo" (código FRAC U18, véase (b26) más arriba). Las fenilacetamidas incluyen ciflufenamida. Las guanidinas incluyen dodina. Las tiazolidinas incluyen flutianilo. Las pirimidinonahidrazonas incluyen ferimzona. Los 4-quinolilacetatos incluyen tebufloquina. Las tetrazoliloximas incluyen picarbutrazox.

La clase (b54) también incluye betoxazina, diclobentiazox (nombre común provisional, Número de registro 957144-77-3), dipimetitrona (nombre común provisional, Número de registro 16114-35-5), flometoquina, neo-asozina (metanoarsonato férrico), pirrolnitrina, tol nifanida (Número de registro 304911-98-6), *N*'-[4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]-2,5-dimetilfenil]-*N*-etil-*N*-metilmetanimidamida, 5-fluoro-2-[(4-fluorofenil)metoxi]-4-pirimidinamina y *N*-[1-[[[1-(4-cianofenil)etil]sulfonil]metil]propil]carbamato de 4-fluorofenilo.

Los "fungicidas diferentes a los fungicidas de las clases de (b1) a (b54)" adicionales cuyo modo de acción puede desconocerse, o puede no estar aún clasificado incluyen un compuesto fungicida seleccionado de los componentes (b54.7) a (b54.12), como se muestran a continuación.

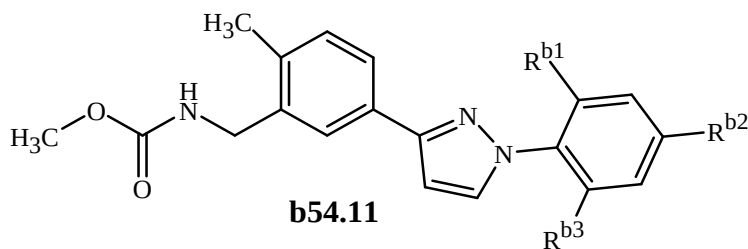
El componente (b54.7) se refiere a *N*-[[3-(acetiloxi)-4-metoxi-2-piridinil]carbonil]-L-alaninato de (1*S*)-2,2-bis(4-fluorofenil)-1-metiletilo (nombre común provisional florilpicoxamida, Número de registro 1961312-55-9) que se cree que es un fungicida inhibidor interno de la quinona (Qil) (código FRAC 21) que inhibe la respiración mitocondrial del complejo III en hongos.

El componente (54.8) se refiere a 1-[2-[[[1-(4-clorofenil)-1*H*-pirazol-3-il]oxi]metil]-3-metilfenil]-1,4-dihidro-4-metil-5*H*-tetrazol-5-ona (nombre común provisional metiltetraprol, Número de registro 1472649-01-6), que se cree que es un fungicida inhibidor externo de la quinona (Qol) (código FRAC 45) que inhibe la respiración mitocondrial del complejo III en hongos, y es eficaz contra cepas resistentes a Qol.

El componente (54.9) se refiere a 3-cloro-4-(2,6-difluorofenil)-6-metil-5-fenilpiridazina (nombre común provisional piridaclometilo, Número de registro 1358061-55-8), que se cree que es un promotor de la polimerización de tubulina, que da como resultado actividad antifúngica contra especies fúngicas que pertenecen a los filos *Ascomycota* y *Basidiomycota*.

El componente (54.10) se refiere a 2-amino-6-metilpiridin-3-carboxilato de (4-fenoxifenil)metilo (nombre común provisional aminopirifeno, Número de registro 1531626-08-0) que se cree que inhibe la proteína GWT-1 en la biosíntesis de anclaje de glicosilfosfatidilinositol en *Neurospora crassa*.

El componente (b54.11) se refiere a un compuesto de Fórmula **b54.11**



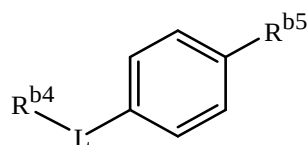
en donde

R^{b1} y R^{b3} son cada uno independientemente halógeno; y

R^{b2} es H, halógeno, alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 o cicloalquilo C_3-C_6 .

Los ejemplos de compuestos de Fórmula **b54.11** incluyen (b54.11a) *N*-[[5-[1-(2,6-difluoro-4-formilfenil)-1*H*-pirazol-3-il]-2-metilfenil]metil]carbamato de metilo, (b54.11b) *N*-[[5-[1-(4-ciclopropil-2,6-diclorofenil)-1*H*-pirazol-3-il]-2-metilfenil]metil]carbamato de metilo, (b54.11c) *N*-[[5-[1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-1*H*-pirazol-3-il]-2-metilfenil]metil]carbamato de metilo, (b54.11d) *N*-[[5-[1-(4-ciclopropil-2,6-difluorofenil)-1*H*-pirazol-3-il]-2-metilfenil]metil]carbamato de metilo, (b54.11e) *N*-[[5-[1-[2,6-difluoro-4-(1-metiletil)fenil]-1*H*-pirazol-3-il]-2-metilfenil]metil]carbamato de metilo y (b54.11f) *N*-[[5-[1-[2,6-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-3-il]-2-metilfenil]metil]carbamato de metilo. Los compuestos de Fórmula **b54.11**, su uso como fungicidas y métodos de preparación generalmente se conocen; véanse, por ejemplo, las Publicaciones de Patente PCT WO 2008/124092, WO 2014/066120 y WO 2020/097012.

El componente (b54.12) se refiere a un compuesto de Fórmula **b54.12**



b54.12

en donde

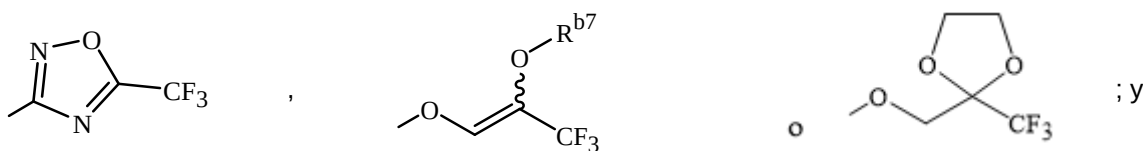
R^{b4} es



R^{b6} es alcóxicarbonilo C_2-C_4 o haloalquilaminocarbonilo C_2-C_4 ;

L es CH_2 o CH_2O , en donde el átomo de la derecha se conecta con el anillo de fenilo en la Fórmula **b54.12**;

R^{b5} es



R^{b7} es alquilo C_1-C_3 , en donde el enlace ondulado indica que el doble enlace adyacente tiene la configuración ya sea (*Z*) o (*E*), o una mezcla de las mismas.

Los ejemplos de compuestos de Fórmula **b54.12** incluyen (b54.12a) *N*-(2,2,2-trifluoroetil)-2-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-4-oxazolcarboxamida, (b54.12b) 1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]metil]-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo, (b54.12c) 1-[[4-[(1*Z*)-2-etoxy-3,3,3-trifluoro-1-propen-1-il]oxi]fenil]metil]-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo y (b54.12d) 1-[[4-[2-(trifluorometil)-1,3-dioxolan-2-il]metoxi]fenil]metil]-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo. Los compuestos de Fórmula **b54.12**, su uso como

fungicidas y métodos de preparación generalmente se conocen; véanse, por ejemplo, las Publicaciones de Patente PCT WO 2008/187553 y WO 2020/056090.

Por lo tanto, cabe destacar una mezcla (es decir, composición) que comprende un compuesto de Fórmula 1 y al menos un compuesto fungicida seleccionado del grupo que consiste en las clases (b1) a (b54) descritas anteriormente, que incluyen de (b54.7) a (b54.12). También cabe destacar una composición que comprende dicha mezcla (en una cantidad eficaz como fungicida) y que comprende además al menos un componente adicional seleccionado del grupo que consiste en tensioactivos, diluyentes sólidos y diluyentes líquidos. Cabe destacar en particular una mezcla (es decir, composición) que comprende un compuesto de Fórmula 1 y al menos un compuesto fungicida seleccionado del grupo de compuestos específicos enumerados anteriormente en relación con las clases (b1) a (b54). También cabe destacar en particular una composición que comprende dicha mezcla (en una cantidad eficaz como fungicida) y que comprende además al menos un tensioactivo adicional seleccionado del grupo que consiste en tensioactivos, diluyentes sólidos y diluyentes líquidos.

Los ejemplos de (b) fungicidas componentes incluyen acibenzolar-S-metilo, aldimorf, ametoctradina, amisulbrom, anilazina, azaconazol, azoxiestrobina, benalaxilo (incluyendo benalaxilo-M), benodanilo, benomilo, bentiavalicarb (incluyendo bentiavalicarb-isopropilo), benzovindiflupir, betoxazina, binapacril, bifenilo, bitertanol, bixafeno, blastidina-S, boscalid, bromuconazol, bupirinato, butiobato, captafol, captano, carbendazim, carboxina, carpropamid, cloroneb, clorotalonilo, clozolinato, clotrimazol, hidróxido de cobre, oxiclورو de cobre, sulfato de cobre, cumoxiestrobina, ciazofamid, ciflufenamid, cimoxanilo, ciproconazol, ciprodinilo, diclofluanid, diclocimet, diclomezina, diclorano, dietofencarb, difenoconazol, diflumerim, dimetirimol, dimetomorf, dimoxiestrobina, diniconazol (incluyendo diniconazol-M), dinocap, ditianón, ditiolanos, dodemorf, dodina, dipimetitrona, econazol, edifenfós, enoxaestrobina (también conocida como enestroburina), epoxiconazol, etaconazol, etaboxam, etirimol, etridiazol, famoxadona, fenamidona, fenarimol, fenaminastrobina, fenbuconazol, fenfuram, fenhexamid, fenoxanilo, fenciclonilo, fenpropidina, fenpropimorf, fenpirazamina, acetato de fentina, cloruro de fentina, hidróxido de fentina, ferbam, ferimzona, flometoquin, florilpicoxamid, fluazinam, fludioxonilo, flufenoxiestrobina, fluindapir, flumorf, fluopicolida, fluopimomida, fluopiram, flouoimida, fluoxaestrobina, fluquinconazol, flusilazol, flusulfamida, flutianilo, flutolanilo, flutriafol, fluxapirroxad, folpet, ftalida, fuberidazol, furalaxilo, furametpir, guazatina, hexaconazol, himexazol, imazalilo, imibenconazol, albesilato de iminocadina, triacetato de iminocadina, yodocarb, ipconazol, ipfentrifluconazol, iprobenfós, iprodiona, iprovalicarb, isoconazol, isofetamid, isoprotiolano, isoflucipram, isopirazam, isotianilo, kasugamicina, kresoxim-metilo, mancozeb, mandeppropamid, mandestrobina, maneb, mepanipirim, mepronilo, meptildinocap, metalaxilo (incluyendo metalaxilo-M/mefenoxam), mefentrifluconazol, metconazol, metasulfocarb, metiram, metominoestrobina, metrafenona, miconazol, miclobutanilo, naftifina, neo-asozina, nuarimol, octilina, ofurace, orisaestrobina, oxadixilo, oxatiapiprolina, ácido oxolínico, oxpoconazol, oxicarboxina, oxitetraciclina, pefurazoato, penconazol, pencicurón, penflufeno, pentiopirad, ácido fosforoso (incluyendo sales del mismo, por ejemplo, fosetil-aluminio), picarbutrazox, picoxiestrobina, piperalina, polioxina, probenazol, procloraz, procimidona, propamacarb, propiconazol, propineb, proquinazid, protiocarb,

Cabe destacar en particular combinaciones de compuestos de Fórmula 1 (o un *N*-óxido o una sal de este) (es decir, el Componente (a) en las composiciones) con aminopirifeno (Número de registro 1531626-08-0), azoxiestrobina, benzovindiflupir, bixafeno, captano, carpropamid, clorotalonilo, hidróxido de cobre, oxiclóruo de cobre, sulfato de cobre, cimoxanilo, ciproconazol, ciprodinilo, diclobentiazox (Número de registro 957144-77-3), dietofencarb, difenoconazol, dimetomorf, dipimetitrona, epoxiconazol, etaboxam, fenarimol, fenhexamid, fluazinam, fludioxonilo, fluindapir, fluopiram, flusilazol, flutianilo, flutriafol, fluxapiraxad, folpet, ipflufenquina (Número de registro 1314008-27-9), iprodiona, isofetamid, isoflucipram, isopirazam, kresoxim-metilo, mancozeb, mandestrobina, meptildinocap, metalaxilo (incluyendo metalaxilo-M/mefenoxam), mefentrifluconazol, metconazol, metrafenona, metiltetraprol (Número de registro 1472649-

Cabe destacar en particular combinaciones de compuestos de Fórmula 1 (o un *N*-óxido o una sal de este) (es decir, el Componente (a) en las composiciones) con aminopirifeno (Número de registro 1531626-08-0), azoxiestrobina, benzovindiflupir, bixafeno, captano, carpropamid, clorotalonilo, hidróxido de cobre, oxiclóruo de cobre, sulfato de cobre, cimoxanilo, ciproconazol, ciprodinilo, diclobentiazox (Número de registro 957144-77-3), dietofencarb, difenoconazol, dimetomorf, dipimetitrona, epoxiconazol, etaboxam, fenarimol, fenhexamid, fluazinam, fludioxonilo, fluindapir, fluopiram, flusilazol, flutianilo, flutriafol, fluxapiraxad, folpet, ipflufenquina (Número de registro 1314008-27-9), iprodiona, isofetamid, isoflucipram, isopirazam, kresoxim-metilo, mancozeb, mandestrobina, meptildinocap, metalaxilo (incluyendo metalaxilo-M/mefenoxam), mefentrifluconazol, metconazol, metrafenona, metiltetraprol (Número de registro 1472649-

01-6), miclobutanilo, oxatiapirolina, penflufeno, pentiopirad, ácido fosforoso (incluyendo las sales del mismo, por ejemplo, fosetilo-aluminio), picoxiestrobina, propiconazol, proquinazid, protioconazol, piradaclometilo (Número de registro 1358061-55-8), piracloestrobina, pirapropoína (Número de registro 1803108-03-3), pirimetanilo, sedaxano, espiroxamina, azufre, tebuconazol, tiofanato-metilo, trifloxiestrobina, zoxamida, α -(1-clorociclopropil)- α -[2-(2,2-diclorociclopropil)etil]-1*H*-1,2,4-triazol-1-etanol, *N*-[2-(2,4-diclorofenil)-2-metoxi-1-metiletil]-3-(difluorometil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxamida, 3-(difluorometil)-*N*-(2,3-dihidro-1,1,3-trimetil-1*H*-inden-4-il)-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxamida, 1-[4-[4-[5*R*-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-isoxazolil]-2-tiazolil]-1-piperidinil]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]etanona, *N*-[6-[[[(1-metil-1*H*-tetrazol-5-il)fenilmetileno]amino]oxi]metil]-2-piridinil]carbamato de 1,1-dimetiletilo, 5-fluoro-2-[(4-fluorofenil)metoxi]-4-pirimidinamina, (α S)-[3-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(2,4-difluorofenil)-4-isoxazolil]-3-piridinmetanol, *rel*-1-[[2*R*,3*S*)-3-(2-clorofenil)-2-(2,4-difluorofenil)-2-oxiranil]metil]-1*H*-1,2,4-triazol, *rel*-2-[[2*R*,3*S*)-3-(2-clorofenil)-2-(2,4-difluorofenil)-2-oxiranil]metil]-1,2-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-*tiona* y *rel*-1-[[2*R*,3*S*)-3-(2-clorofenil)-2-(2,4-difluorofenil)-2-oxiranil]metil]-5-(2-propen-1-iltio)-1*H*-1,2,4-triazol (es decir, como Componente (b) en las composiciones).

En general, para un mejor control de las enfermedades de las plantas provocadas por fitopatógenos fúngicos (por ejemplo, una tasa de uso menor o un espectro más amplio de fitopatógenos controlados) o gestión de la resistencia se prefieren las mezclas de un compuesto de Fórmula 1, un *N*-óxido o sal del mismo, con un compuesto fungicida seleccionado del grupo: amisulbrom, azoxiestrobina, boscalida, carbendazim, carboxina, cimoxanilo, ciproconazol, difenoconazol, dimetomorf, dimoxiestrobina, fenpropimorf, florilpicoxamida, fluazinam, fludioxonilo, flufenoxiestrobina, fluindapir, fluquinconazol, fluopicolida, fluoxaestrobina, flutriafol, fluxapiroxad, ipconazol, ipfentrifluconazol, iprodiona, kresoxim-metilo, metalaxilo, mefenoxam, mefentrifluconazol, metconazol, metominoestrobina, miclobutanilo, paclobutrazol, penflufeno, picoxiestrobina, protioconazol, piracloestrobina, pirametoestrobina, piraoxiestrobina, piriofenona, sedaxano, siltiofam, tebuconazol, tiabendazol, tiofanato-metilo, tiram, trifloxiestrobina y triticonazol.

Son ejemplos de otros compuestos o agentes con actividad biológica con los que pueden formularse compuestos de la presente invención: compuestos o agentes para el control de plagas de invertebrados tales como abamectina, acefato, acetamiprid, acrinatrina, afidopiropeno (ciclopropanocarboxilato de [(3*S*,4*R*,4*aR*,6*S*,6*aS*,12*R*,12*aS*,12*bS*)-3-[(ciclopropilcarbonyl)oxi]-1,3,4,4*a*,5,6,6*a*,12,12*a*,12*b*-decahidro-6,12-dihidroxi-4,6*a*,12*b*-trimetil-11-oxo-9-(3-piridinil)-2*H*,11*H*-nafto[2,1-*b*]pirano[3,4-*e*]piran-4-il]metilo), amidoflumet (S-1955), avermectina, azadiractina, azinfós-metilo, bifentrina, bifenazato, buprofecina, carbofurano, cartap, clorantraniliprol, clorfenapir, clorfluazurón, clorpirifós, clorpirifós-metilo, cromafenozida, clotianidina, ciantraniliprol (3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-*N*-[4-ciano-2-metil-6-[(metilamino)carbonyl]fenil]-1*H*-pirazol-5-carboxamida), ciclaniliprol (3-bromo-*N*-[2-bromo-4-cloro-6-[(1-ciclopropyletil)amino]carbonyl]fenil]-1-(3-cloro-2-piridinil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida), cicloxaprid ((5*S*,8*R*)-1-[(6-cloro-3-piridinil)metil]-2,3,5,6,7,8-hexahidro-9-nitro-5,8-epoxi-1*H*-imidazo[1,2-*a*]azepina), ciflumetofeno, ciflutrina, beta-ciflutrina, cihalotrina, lambda-cihalotrina, cipermetrina, ciromazina, deltametrina, diafentiurón, diazinón, dieldrina, diflubenzurón, dimeflutrina, dimetoato,

dinotefurano, diofenolano, emamectina, endosulfano, esfenvalerato, etiprol, fenotiocarb, fenoxicarb, fenpropatrina, fenvalerato, fipronilo, flonicamid, flubendiamida, flucitrinato, flufenoxiestrobina ((αE)-2-[[2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi]metil]- α -(metoximetileno)bencenoacetato de metilo), fluensulfona (5-cloro-2-[(3,4,4-trifluoro-3-buten-1-il)sulfonil]tiazol), flupiprol (1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-5-[(2-metil-2-propen-1-il)amino]-4-[(trifluorometil)sulfinil]-1*H*-pirazol-3-carbonitrilo), flupiradifurona (4-[[[(6-cloro-3-piridinil)metil](2,2-difluoroetil)amino]-2(5*H*)-furanona], tau-fluvalinato, flufenerim (UR-50701), flufenoxurón, fonofós, halofenozida, heptaflutrina (2,2-dimetil-3-[(1*Z*)-3,3,3-trifluoro-1-propen-1-il]ciclopropanocarboxilato de [2,3,5,6-tetrafluoro-4-(metoximetil)fenil]metilo), hexaflumurón, hidrametilnón, imidacloprid, indoxacarb, isofenfós, lufenurón, malatión, meperflutrina ((1*R*,3*S*)-3-(2,2-dicloroetenil)-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de [2,3,5,6-tetrafluoro-4-(metoximetil)fenil]metilo), metaflumizona, metaldehído, methamidofós, metidatión, metomilo, metopreno, metoxiclor, metoxifenoazida, metoflutrina, oxima de milbemicina, momfluorotrina (3-(2-ciano-1-propen-1-il)-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de [2,3,5,6-tetrafluoro-4-(metoximetil)fenil]metilo), monocrotofós, nicotina, nitenpiram, nitiazina, novalurón, noviflumurón (XDE-007), oxamilo, piflubumida (1,3,5-trimetil-*N*-(2-metil-1-oxopropil)-*N*-[3-(2-metilpropil)-4-[2,2,2-trifluoro-1-metoxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]-1*H*-pirazol-4-carboxamida), paratión, paratión-metilo, permetrina, forato, fosalona, fosmet, fosfamidón, pirimicarb, profenofós, proflutrina, pimetozina, pirafluprol, piretrina, piridalilo, pirifluquinazón, piriminoestrobina ((αE)-2-[[[2-[(2,4-diclorofenil)amino]-6-(trifluorometil)-4-pirimidinil]oxi]metil]- α -(metoximetileno)bencenoacetato de metilo), piriprol, piriproxifeno, rotenona, rianodina, espinetoram, espinosad, espirodiclofeno, espiromesifeno (BSN 2060), espirotetramat, sulfoxaflor, sulprofós, tebufenozida, teflubenzurón, teflutrina, terbufós, tetraclorvinfós, tetrametilflutrina, tiacloprid, tiametoxam, tiodicarb, tiosultap-sodio, tolfenpirad, tralometrina, triazamato, triclorfón y triflumurón; y agentes biológicos que incluyen bacterias entomopatógenas, tales como *Bacillus thuringiensis* subsp. *aizawai*, *Bacillus thuringiensis* subsp. *kurstaki* y las delta-endotoxinas encapsuladas de *Bacillus thuringiensis* (por ejemplo, Cellcap, MPV, MPVII); hongos entomopatógenos, tales como el hongo de la muscardina verde; y virus entomopatógenos que incluyen baculovirus, nucleopolihedrovirus (NPV) tales como HzNPV, AfNPV; y virus de la granulosis (GV) tales como CpGV.

Una realización de agentes biológicos para mezclar con compuestos de esta divulgación incluyen bacterias entomopatógenas tales como *Bacillus thuringiensis*, y las delta-endotoxinas encapsuladas de *Bacillus thuringiensis* tales como los bioinsecticidas MVP® y MVPII® preparados mediante el proceso CellCap® (CellCap®, MVP® y MVPII® son marcas comerciales de Mycogen Corporation, Indianapolis, Indiana, EE. UU.); hongos entomopatógenos tales como el hongo de la muscardina verde; y virus entomopatógenos (tanto naturales como genomodificados) que incluyen baculovirus, nucleopolihedrovirus (NPV) tal como el nucleopolihedrovirus de *Helicoverpa zea* (HzNPV), el nucleopolihedrovirus de *Anagrapha falcifera* (AfNPV); y virus de la granulosis (GV) tal como el virus de la granulosis de *Cydia pomonella* (CpGV).

Las referencias generales a estos protectores agrícolas (es decir, insecticidas, fungicidas, nematocidas, acaricidas, herbicidas y agentes biológicos) incluyen *The Pesticide Manual*, 13.^a Edición, C. D. S. Tomlin, Ed., British Crop Protection Council, Farnham, Surrey, Reino Unido, 2003 y *The BioPesticide*

Manual, 2.^a Edición, L. G. Copping, Ed., British Crop Protection Council, Farnham, Surrey, Reino Unido, 2001.

Para las realizaciones en las que se utilizan uno o más de estos compañeros de mezcla diferentes, la relación en peso de estos compañeros de mezcla diferentes (en total) respecto al compuesto de Fórmula 1 es normalmente de entre aproximadamente 1:3000 a aproximadamente 3000:1 y más normalmente entre aproximadamente 1:500 y aproximadamente 500:1. Cabe destacar composiciones donde la relación en peso del componente (a) respecto al componente (b) es de aproximadamente 125:1 a aproximadamente 1:125. Con muchos compuestos fungicidas del componente (b), estas composiciones son particularmente eficaces para controlar las enfermedades de las plantas provocadas por fitopatógenos fúngicos. Cabe destacar en particular las composiciones en donde la relación en peso del componente (a) respecto al componente (b) es de aproximadamente 25:1 a aproximadamente 1:25 o de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:5. Un experto en la materia puede determinar fácilmente, a través de experimentación sencilla, las relaciones en peso y las tasas de aplicación de compuestos fungicidas necesarias para el espectro deseado de protección y control fungicidas. Será evidente que la inclusión de compuestos fungicidas adicionales en el componente (b) puede ampliar el espectro de enfermedades de las plantas controladas más allá del espectro controlado por el componente (a) solo.

En determinados casos, las combinaciones de un compuesto de la presente invención con otros compuestos o agentes con actividad biológica (particularmente fungicida) (es decir, principios activos) pueden dar como resultado un efecto superior al aditivo (es decir, sinérgico). Siempre es deseable reducir la cantidad de principios activos liberados en el medio ambiente garantizando al mismo tiempo un control de plagas eficaz. Cuando se produce sinergia de principios activos fungicidas en tasas de aplicación que proporcionan niveles satisfactorios desde un punto de vista agronómico de control fúngico, dichas combinaciones pueden ser ventajosas para reducir el coste de producción de los cultivos y disminuir la carga medioambiental.

Asimismo, en determinados casos, las combinaciones de un compuesto de la invención con otros compuestos o agentes con actividad biológica pueden dar como resultado un efecto inferior al aditivo (es decir, protector) en los organismos beneficioso para el entorno agronómico. Por ejemplo, un compuesto de la invención puede proteger a plantas de cultivos de un herbicida o proteger a especies de insectos beneficiosos (por ejemplo, insectos depredadores, polinizadores tales como las abejas) de un insecticida.

Los fungicidas relevantes para la formulación con los compuestos de Fórmula 1 para proporcionar mezclas útiles en el tratamiento de semillas incluyen, pero sin limitación, amisulbrom, azoxiestrobina, boscalida, carbendazim, carboxina, cimoxanilo, ciproconazol, difenoconazol, dimetomorf, florilpicoxamid, fluazinam, fludioxonilo, flufenoxiestrobina, fluquinconazol, fluopicolida, fluoxaestrobina, flutriafol, fluxapiraxad, ipconazol, iprodiona, metalaxilo, mefenoxam, mefentrifluconazol, metconazol, miclobutanilo, paclobutrazol, penflufeno, picoxiestrobina, protioconazol, piracloestrobina, sedaxano, siltiofam, tebuconazol, tiabendazol, tiofanato-metilo, tiram, trifloxiestrobina y triticonazol.

Los compuestos o agentes para el control de plagas de invertebrados con los que se pueden formular los compuestos de Fórmula 1 para proporcionar mezclas útiles en el tratamiento de semillas

incluyen, pero sin limitación, abamectina, acetamiprid, acrinatrina, afidopiropeno, amitraz, avermectina, azadiractina, bensultap, bifentrina, buprofecina, cadusafós, carbarilo, carbofurano, cartap, clorantraniliprol, clorfenapir, clorpirifós, clotianidina, ciantraniliprol, ciclaniliprol, ciflutrina, beta-ciflutrina, cihalotrina, gamma-cihalotrina, lambda-cihalotrina, cipermetrina, alfa-cipermetrina, zeta-cipermetrina, ciromazina, deltametrina, dieldrina, dinotefurano, diofenolano, emamectina, endosulfano, esfenvalerato, etiprol, etofenprox, etoxazol, fenotiocarb, fenoxicarb, fenvalerato, fipronilo, flonicamida, flubendiamida, fluensulfona, flufenoxurón, flufiprol, flupiradifurona, fluvalinato, formetanato, fostiazato, heptaflutrina, hexaflumurón, hidrametilnona, imidacloprid, indoxacarb, lufenurón, meperflutrina, metaflumizona, metiocarb, metomilo, metopreno, metoxifeno, momfluorotrina, nitenpiram, nitiazina, novalurón, oxamilo, piflubumida, pimetrozina, piretrina, piridabeno, piriminostrobina, piridalilo, piriproxifeno, rianodina, espinetoram, espinosad, espiroclorfen, espiromesifeno, espirotetramat, sulfoxaflor, tebufenozida, tetrametrina, tetrametilflutrina, tiacloprid, tiametoxam, tiodicarb, tiosultap-sodio, tralometrina, triazamato, triflumurón, delta-endotoxinas de *Bacillus thuringiensis*, cepas de *Bacillus thuringiensis* y cepas de virus de la Núcleo polihidrosis.

Las composiciones que comprenden compuestos de Fórmula 1 útiles para el tratamiento de semillas pueden comprender además bacterias y hongos que tengan la capacidad de proporcionar protección frente a los efectos dañinos de bacterias u hongos fitopatógenos y/o animales del suelo, tales como los nematodos. Las bacterias que presentan propiedades nematocidas pueden incluir, pero sin limitación, *Bacillus firmus*, *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis* y *Pasteuria penetrans*. Una cepa adecuada de *Bacillus firmus* es la cepa CNCM I-1582 (GB-126) comercializada como BioNem™. Una cepa adecuada de *Bacillus cereus* es la cepa NCMM I-1592. Ambas cepas de *Bacillus* se divulgan en el documento US 6,406,690. Otras bacterias adecuadas que presentan actividad nematocida son la cepa IN937a de *B. amyloliquefaciens* y la GB03 de *B. subtilis*. Las bacterias que presentan propiedades fungicidas pueden incluir, pero sin limitación, la cepa GB34 de *B. pumilus*. Las especies fúngicas que presentan propiedades nematocidas pueden incluir, pero sin limitación, *Myrothecium verrucaria*, *Paecilomyces lilacinus* y *Purpureocillium lilacinum*.

Los tratamientos de semillas también pueden incluir uno o más agentes nematocidas de origen natural, tales como la proteína inductora denominada harpin, que se aísla a partir de ciertos fitopatógenos bacterianos tales como *Erwinia amylovora*. Un ejemplo es la tecnología de tratamiento de semillas Harpin-N-Tek disponible como N-Hibit™ Gold CST.

Los tratamientos de semillas también pueden incluir una o más especies de bacterias noduladoras de las raíces de las leguminosas tales como las bacterias microsimbóticas fijadoras de nitrógeno *Bradyrhizobium japonicum*. Estos inoculantes pueden incluir opcionalmente uno o más lipo-oligosacáridos (LQO), que son factores de nodulación (Nod) producidos por las bacterias rizobio durante el inicio de la formación de nódulos en las raíces de las leguminosas. Por ejemplo, la tecnología de tratamiento de semillas de la marca Optimize® incorpora LCO Promoter Technology™ en combinación con un inoculante.

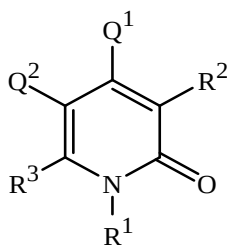
Los tratamientos de semillas también pueden incluir una o más isoflavonas que pueden aumentar el nivel de colonización de las raíces por parte de hongos micorrícicos. Los hongos micorrícicos mejoran el

crecimiento de las plantas potenciando la captación de nutrientes por parte de las raíces tales como agua, sulfatos, nitratos, fosfatos y metales. Los ejemplos de isoflavonas incluyen, pero sin limitación, genisteína, biocanina A, formononetina, daidzeína, gliciteína, hesperetina, naringenina y pratenseína. La formononetina está disponible como principio activo en productos inoculantes micorrícicos tales como PHC Colonize® AG.

Los tratamientos de semillas también pueden incluir uno o más activadores de plantas que inducen una resistencia sistémica adquirida en las plantas después del contacto con un patógeno. Un ejemplo de un activador de plantas que induce dichos mecanismos protectores es acibenzolar-S-metilo.

Los siguientes ENSAYOS demuestran la eficacia de control de compuestos de la presente invención sobre patógenos específicos. Sin embargo, la protección de control de patógenos obtenida mediante los compuestos no se limita a estas especies. Véase la Tabla de Índices A a continuación para consultar descripciones de compuestos. La abreviatura "Comp." significa "Compuesto" y la abreviatura "Ej." significa "Ejemplo" y va seguida de un número que indica en qué ejemplo se prepara el compuesto. El valor numérico mostrado en la columna "MS" es el peso molecular del ion precursor de mayor abundancia isotópica con carga positiva (M+1) formado por adición de H⁺ (peso molecular de 1) a la molécula que tiene la mayor abundancia isotópica, o el ion de mayor abundancia isotópica con carga negativa (M-1) formado por la pérdida de H⁺ (peso molecular de 1). No se informa de la presencia de iones moleculares que contengan uno o más isótopos de mayor peso atómico y menor abundancia (por ejemplo, ³⁷Cl, ⁸¹Br). Los picos de MS reportados se observaron por espectrometría de masas utilizando ionización por electrospray (ESI) o ionización química a presión atmosférica (APCI).

TABLA DE ÍNDICES A



Comp. N.º	R¹	R²	Q¹	Q²	R³	p.f. (°C)	MS (M+1)
1	Me	Cl	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 5-F-Ph	H		400
2	Me	I	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 5-F-Ph	H		492
3 (Ej. 2)	Me	Cl	2-Cl, 4-F-Ph	3,5-di-MeO-Ph	H	172-175	
4 (Ej. 3)	Me	Cl	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 3,5-di-MeO-Ph	H	170-173	
5 (Ej. 3)	Me	Cl	2-Cl, 4-F-Ph	4-Cl, 3,5-di-MeO-Ph	H	186-190	
6	Me	C≡N	2-Cl, 4-F-Ph	3-MeO-Ph	Me		383
7	Me	C≡N	2-Cl, 4-F-Ph	2-Br, 4-F-Ph	Me		
8	Me	Cl	2,4-di-F-Ph	3-MeO-Ph	H	159-161	
9	Me	Cl	2,4-di-F-Ph	2-Br, 3,5-di-MeO-Ph	H	211-214	

	Comp. N.º	R ¹	R ²	Q ¹	Q ²	R ³	p.f. (°C)	MS (M+1)
5	10	Me	Cl	2,4-di-F-Ph	2-Cl, 5-PrO-Ph	H	123-126	
	11	Me	Cl	2,6-di-F-Ph	Ph	H	189-192	
	12	Me	Me	2-Cl, 4-F-Ph	3,5-di-MeO-Ph	H	169-172	
	13	Me	Me	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 3,5-di-MeO-Ph	H	140-143	
	14	Me	C≡N	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 5-F-Ph	H		391
10	15	Me	Cl	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl-Ph	H		384
	16	Me	Cl	2,6-di-F-Ph	2-Cl, 4-F-Ph	H	206-209	
	17	Me	Cl	2,6-di-F-Ph	4-F-Ph	H	201-204	
	18	Me	Me	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 5-F-Ph	H		380
	19 (Ej. 4)	MeO	Cl	2-Cl, 4-F-Ph	3,5-di-MeO-Ph	H	144-147	
15	20	Me	Cl	2,4-di-F-Ph	2-Br, 5-MeO-Ph	H	227-230	
	21	Me	Cl	2,4-di-F-Ph	3-MeO, 4-Br-Ph	H	185-188	
	22 (Ej. 5)	MeO	Cl	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 3,5-di-MeO-Ph	H	157-160	
	23	Me	Et	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 5-F-Ph	H		394
	24	Me	Cl	2-Cl, 4-F-Ph	2,5-di-F-Ph	H		384
20	25	Me	Cl	2,4-di-F-Ph	3,5-di-MeO-Ph	H	148-151	
	26	Me	Cl	2-Cl, 4-F-Ph	2,4,5-tri-F-Ph	H		402
	27	Me	Cl	2-Cl, 4-F-Ph	2-CF ₃ -Ph	H		416
	28	Me	Cl	2-Cl, 4-F-Ph	2-F, 5-MeO-Ph	H		396
	29	Me	Cl	2,4-di-F-Ph	2-Cl, 3,5-di-MeO-Ph	H	189-192	
25	30	Me	Cl	2,4-di-F-Ph	2-Cl, 5-MeO-Ph	H	192-195	
	31	Me	H	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 5-MeO-Ph	H		378
	32	Me	Cl	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 5-MeO-Ph	H		414
	33	Me	Br	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 5-MeO-Ph	H		458
	34	Me	H	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 5-F-Ph	H		366
30	35	N≡CCH ₂ O	Cl	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 3,5-di-MeO-Ph	H	139-142	
	36 (Ej. 8)	CH≡CCH ₂ O	Cl	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 3,5-di-MeO-Ph	H	140-143	
	37	F ₂ CHCH ₂ O	Cl	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 3,5-MeO-Ph	H	83-86	
	38 (Ej. 7)	F ₂ CHO	Cl	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 3,5-di-MeO-Ph	H		
	39 (Ej. 6)	OH	Cl	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 3,5-di-MeO-Ph	H	144-147	
35	40	Me	Cl	2,4-di-F-Ph	2-Cl, 5-F	H	161-165	
	41	Me	Cl	2,4-di-F-Ph	2,4-di-F-Ph	H	141-144	
	42	Me	Cl	2,4-di-F-Ph	2-Cl, 4-F-Ph	H	156-159	
	43	Me	Me	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 5-MeO-Ph	H		392
	44	Me	Cl	2,6-di-F-Ph	2-Cl, 4-F-Ph	Cl	162-165	
	45	EtO	Cl	2-Cl, 4-F-Ph	3,5-di-MeO-Ph	H	163-167	

	Comp. N.º	R ¹	R ²	Q ¹	Q ²	R ³	p.f. (°C)	MS (M+1)
5	46	EtO	Cl	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 3,5-di-MeO-Ph	H	147-150	
	47	Me	Et	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 5-MeO-Ph	H		406
	48	Me	Cl	2,4-di-F-Ph	2-Cl-Ph	H	173-176	
	49	Me	Cl	2,4-di-F-Ph	2-F, 5-MeO-Ph	H	159-162	
	50	Me	Cl	2,4-di-F-Ph	2,6-di-F, 3,5-di-MeO-Ph	H	165-168	
10	51	Me	Cl	2,4-di-F-Ph	2-F, 3,5-di-MeO-Ph	H	155-158	
	52	Me	Cl	2,4-di-F-Ph	2-Cl, 5-EtO-Ph	H	123-126	
	53 (Ej. 1)	Me	H	2-Cl, 4-F-Ph	3,5-di-MeO-Ph	H		374
	54	Me	Cl	2-Cl, 4-F-Ph	2-Me, 3-NO ₂ -Ph	H		407
	55	Me	Cl	2-Cl, 4-F-Ph	3-Cl, 2-tienilo	H		388
15	56	Me	Cl	2-Cl, 4-C≡N-Ph	2-Cl, 5-MeO-Ph	H	236-239	
	57	Me	Cl	2-CF ₃ -Ph	2-Cl, 5-MeO-Ph	H	148-152	
	58	Me	H	2-Cl, 4-Br-Ph	2-Cl, 5-MeO-Ph	H	110-114	
	59	Me	H	2-Cl, 4-C≡N-Ph	2-Cl, 5-MeO-Ph	H		385
	60	Me	Cl	2-Cl, 4-F-Ph	4-Me, 6-F, 3-piridinilo	H		381
20	61	Me	Cl	2-F-Ph	2-Cl, 5-MeO-Ph	H	173-175	
	62	Me	H	2-Br-Ph	2-Cl, 5-MeO-Ph	H		404
	63	Me	Cl	2-Cl, 4-F-Ph	3-Me, 2-tienilo	H		368
	64	Me	Cl	2,3-di-F-Ph	2-Cl, 5-MeO-Ph	H	160-163	
	65	Me	H	2,3-di-F-Ph	2-Cl, 5-MeO-Ph	H		362
25	66	Me	Cl	2-Cl, 4-F-Ph	3-NO ₂ -Ph	H		393
	67	Me	Cl	2-Br-Ph	2-Cl, 5-MeO-Ph	H	133-136	
	68	Me	H	2-Cl, 4-MeO-Ph	2-Cl, 5-MeO-Ph	H		390
	69	Me	Cl	2-Cl, 4-MeO-Ph	2-Cl, 5-MeO-Ph	H		424
	70	Me	H	2-CF ₃ -Ph	2-Cl, 5-MeO-Ph	H		394
30	71	Me	Cl	2-Br, 4-F-Ph	2-Cl, 5-MeO-Ph	H		456
	72	N≡C	Cl	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 5-MeO-Ph	H	68-71	
	73	N≡CCH ₂	Cl	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 5-MeO-Ph	H	153-156	
	74	HC≡CCH ₂	Cl	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 5-MeO-Ph	H		436
	75	CH ₃ CH ₂	Cl	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 5-MeO-Ph	H		426
35	76	CH ₃ CH ₂ CH ₂	Cl	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 5-MeO-Ph	H		440
	77	CH ₂ =CHCH ₂	Cl	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 5-MeO-Ph	H		438
	78	NH ₂	Cl	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 5-MeO-Ph	H		445

EJEMPLOS BIOLÓGICOS DE LA INVENCION

Protocolo general para preparar suspensiones de ensayo para los Ensayos A-F: los compuestos

de ensayo se disolvieron en primer lugar en acetona en una cantidad igual al 3 % del volumen final y después se suspendieron a la concentración deseada (en ppm) en acetona y agua purificada (mezcla 50/50 en volumen) que contenía 250 ppm del tensioactivo PEG400 (ésteres de alcohol polihídrico). Las suspensiones de ensayo resultantes se utilizaron después en los Ensayos A-F.

5 ENSAYO A

La solución de ensayo se pulverizó hasta el punto de escorrentía sobre plántulas de trigo. Al día siguiente, las plántulas se inoculaban con una suspensión de esporas de *Zymoseptoria tritici* (el agente causal de la mancha foliar del trigo) y se incubaron en una atmósfera saturada a 24 °C durante 48 h, y después se trasladaron a una cámara de crecimiento a 20 °C durante 17 días, tras lo cual se calificó la enfermedad.

10

ENSAYO B

La solución de ensayo se pulverizó hasta el punto de escorrentía sobre plántulas de trigo. Al día siguiente, las plántulas se inoculaban con una suspensión de esporas de *Puccinia recondita* f. sp. *tritici* (el agente causal de la roya foliar del trigo) y se incubaron en una atmósfera saturada a 20 °C durante 24 h, y después se trasladaron a una cámara de crecimiento a 20 °C durante 7 días, tras lo cual se calificó la enfermedad visualmente.

15

ENSAYO C

La suspensión de ensayo se pulverizó hasta el punto de escorrentía sobre plántulas de trigo. Al día siguiente, las plántulas se inoculaban con un polvo de esporas de *Blumeria graminis* f. sp. *tritici*, (también conocida como *Erysiphe graminis* f. sp. *tritici*, el agente causal del oídio del trigo) y se incubaron en una cámara de crecimiento a 20 °C durante 8 días, tras lo cual se calificó visualmente la enfermedad.

20

ENSAYO D

La solución de ensayo se pulverizó hasta el punto de escorrentía sobre plántulas de soja. Al día siguiente, las plántulas se inoculaban con una suspensión de esporas de *Phakopsora pachyrhizi* (el agente causal de la roya de la soja asiática) y se incubaron en una atmósfera saturada a 22 °C durante 24 horas y después se trasladaron a una cámara de crecimiento a 22 °C durante 8 días, tras lo cual se calificó visualmente la enfermedad.

25

ENSAYO E

La suspensión de ensayo se pulverizó hasta el punto de escorrentía sobre plántulas de tomate. Al día siguiente, las plántulas se inoculaban con una suspensión de esporas de *Botrytis cinerea* (el agente causal de la podredumbre gris del tomate) y se incubaron en una atmósfera saturada a 20 °C durante 48 h, y después se trasladaron a una cámara de crecimiento a 24 °C durante 3 días, tras lo cual se calificó visualmente la enfermedad.

30

ENSAYO F

La suspensión de ensayo se pulverizó hasta el punto de escorrentía sobre plántulas de tomate. Al día siguiente, las plántulas se inoculaban con una suspensión de esporas de *Alternaria solani* (el agente causal del tizón temprano del tomate) y se incubaron en una atmósfera saturada a 27 °C durante 48 h y después se trasladaron a una cámara de crecimiento a 20 °C durante 3 días, tras lo cual se realizó una

35

calificación visual de la enfermedad.

Los resultados de los Ensayos A-F se proporcionan en la Tabla A a continuación. Una calificación de 100 indica un 100 % de control de la enfermedad y una calificación de 0 indica la ausencia de control de la enfermedad (respecto a los controles). Un guion (–) indica que el compuesto no se sometió a ensayo.

5 TABLA A

	Comp. N.º	Tasa ppm	en Ensayo	Ensayo A	Ensayo B	Ensayo C	Ensayo D	Ensayo E	Ensayo F
10	1	50		100	100	0	0	98	46
	2	50		100	98	0	0	91	33
	3	50		99	100	0	65	100	100
	4	50		100	100	98	99	100	100
	5	250		100	100	0	78	98	99
15	6	250		0	0	89	0	0	0
	7	50		0	19	99	0	0	0
	8	250		100	100	98	81	99	99
	9	50		100	100	99	100	98	100
	10	50		99	99	79	0	94	0
20	11	50		99	80	0	0	97	94
	12	50		100	99	40	83	92	99
	13	50		100	100	100	100	94	100
	14	50		100	100	0	0	96	0
	15	50		100	100	69	0	88	0
25	16	50		100	97	0	68	96	31
	17	50		100	99	0	75	98	100
	18	50		100	100	94	96	98	99
	19	50		58	99	0	11	98	0
	20	50		100	100	98	97	98	99
30	21	50		70	96	0	0	94	91
	22 (Ej. 5)	50		99	100	76	97	98	99
	23	50		100	100	99	0	69	83
	24	50		96	96	0	0	85	0
	25	50		100	100	0	84	82	99
35	26	50		99	86	0	0	83	0
	27	50		98	100	0	25	58	0
	28	50		100	100	97	87	98	99
	29	50		100	100	99	100	94	99
	30	50		100	100	100	100	94	99
	31	50		96	96	0	0	99	0

		Tasa	en	Ensayo	Ensayo	Ensayo	Ensayo	Ensayo	Ensayo
	Comp. N.º	ppm		A	B	C	D	E	F
5	32	50		100	100	99	99	100	100
	33	50		100	100	99	89	100	100
	34	50		100	68	48	59	98	0
	35	50		84	100	73	92	94	0
	36	50		98	99	0	96	96	0
10	37	50		68	99	0	87	88	0
	38 (Ej. 6)	50		96	100	73	75	96	0
	39	50		69	86	0	77	56	0
	40	50		100	100	98	92	94	99
	41	50		100	96	96	69	91	91
15	42	50		100	99	93	73	94	93
	43	50		100	100	100	97	98	100
	44	50		98	93	79	96	40	0
	45	250		100	91	72	0	97	0
	46	250		99	100	92	99	88	47
20	47	50		81	100	99	51	91	99
	48	50		99	99	72	77	96	96
	49	50		100	100	0	73	96	100
	50			—	—	—	—	—	—
	51	50		100	100	98	99	98	100
25	52	50		100	100	91	81	99	99
	53	250		100	97	56	59	99	0
	54	50		100	99	0	75	92	26
	55	50		96	90	0	0	97	0
	56	50		100	100	98	97	96	99
30	57	50		98	99	64	44	90	0
	58	50		98	55	0	0	90	0
	59	50		99	92	0	0	95	0
	60	50		99	95	73	65	97	40
	61	50		100	100	89	94	98	100
35	62	50		37	74	0	0	98	0
	63	50		84	80	0	0	88	0
	64	50		98	100	87	87	96	100
	65	50		8	95	0	0	96	0
	66	50		42	80	0	0	79	0
	67	50		99		56	73	91	33

		Tasa	en	Ensayo	Ensayo	Ensayo	Ensayo	Ensayo	Ensayo
	Comp. N.º	ppm		A	B	C	D	E	F
5	68	50		61	98	0	0	88	73
	69	50		100	100	99	79	98	100
	70	50		50	68	83	0	93	0
	71	50		100	100	100	73	96	99
	72	50		82	99	0	75	99	0
	73			—	—	—	—	—	—
	74			—	—	—	—	—	—
	75	50		97	97	0	0	98	0
10	76	50		63	55	0	0	96	0
	77	50		40	74	0	0	91	0
	78	50		—	99	—	92	98	—

15

20

25

30

35