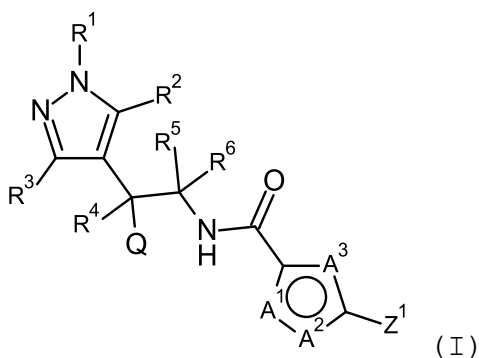


DERIVADOS DE PIRAZOL MICROBIOCIDAS

La presente invención se refiere a derivados de pirazol microbiocidas, p. ej., como principios activos, que tienen actividad microbiocida, en particular, actividad fungicida. La invención se refiere además a la preparación de estos derivados de pirazol, a intermedios útiles en la preparación de estos derivados de pirazol, a la preparación de estos intermedios, a composiciones agroquímicas que comprenden al menos uno de los derivados de pirazol, a la preparación de estas composiciones y al uso de las composiciones o los derivados de pirazol en agricultura u horticultura para controlar o prevenir la infestación de plantas, cultivos alimentarios recolectados, semillas o materiales inertes por parte de microorganismos fitopatógenos, en particular hongos.

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



en la que

R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄ y cicloalquilo C₃-C₆;

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄,

haloalquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₄, N-alcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄-carbonimidoilo, N-hidroxi-alquil C₁-C₄-carbonimidoilo y alcoxycarbonilo C₁-C₄;

R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo C₁-C₄;

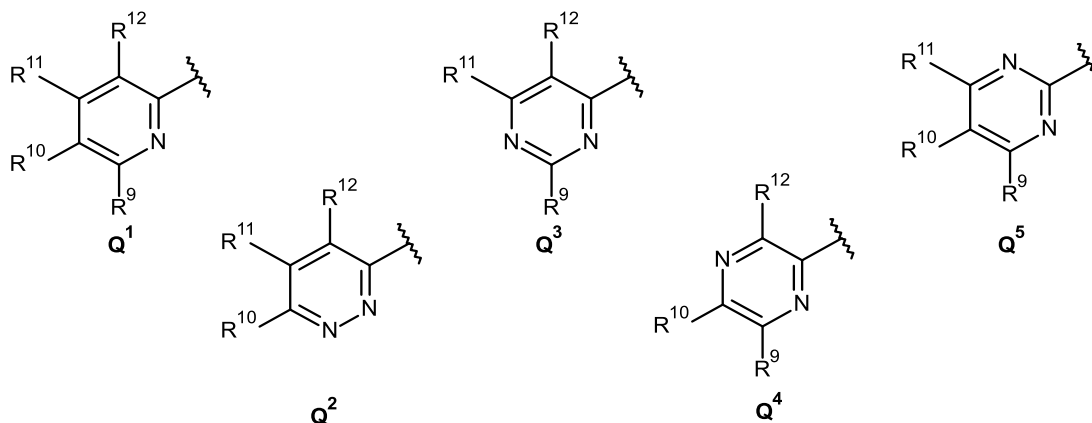
R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄, ciano, alquilcarbonilo C₁-C₄, alcoxycarbonilo C₁-C₄, alquilaminocarbonilo C₁-C₄ y di(alquilamino C₁-C₄)carbonilo;

R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₄;

A¹, A² y A³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en CR⁷, N, NR⁸, O y S, con la condición de que al menos uno de A¹, A² y A³ se selecciona de N, O y S, y que no más de uno de A¹, A² y A³ es O o S;

R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄ y alquinilo C₂-C₄;

Q se selecciona del grupo que consiste en Q¹, Q², Q³, Q⁴ y Q⁵:



en la que

R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, amino, hidroxilo, ácido carboxílico, ciano, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄, haloalcoxilo C₁-C₄, alqueniloxilo C₂-C₄, alquiniloxilo C₂-C₄, alquilsulfanilo C₁-C₄, alquilsulfInilo C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, N-alquilamino C₁₋₄, N,N-di-alquilamino C₁₋₄, alcoxycarbonilo C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₄, N-alcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄-carbonimidoilo, N-hidroxi-alquil C₁-C₄-carbonimidoilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₄, di(alquilamino C₁-C₄)carbonilo), alquilcarbonilamino C₁-C₄, alquilsulfonilamino C₁-C₄, trifluorometilsulfoniloxilo, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros y cicloalquilo C₃-C₆, donde el heteroarilo de 5 o 6 miembros comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados individualmente de N, O y S, y donde cualquiera de dicho fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros y cicloalquilo C₃-C₆ están opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ y alcoxilo C₁-C₄; y

Z¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₄, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros y cicloalquilo C₃-C₆, donde el heteroarilo de 5 o 6 miembros comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados individualmente de N, O y S, y donde cualquiera de dicho fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros y cicloalquilo C₃-C₆ están opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxilo

C₁-C₄, haloalcoxilo C₁-C₄, alquilsulfanilo C₁-C₄, alquilsulfinilo C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄ y alquinilo C₂-C₄; o una sal, estereoisómero, enantiómero, tautómero o N-óxido agroquímicamente aceptable de este.

Sorprendentemente, se ha descubierto que los compuestos de fórmula (I) tienen, a efectos prácticos, un nivel muy favorable de actividad biológica para proteger plantas contra enfermedades provocadas por hongos.

De acuerdo con un segundo aspecto de la invención, se proporciona una composición agroquímica que comprende una cantidad eficaz como fungicida de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la invención. Dicha composición agrícola puede comprender además al menos un ingrediente activo adicional y/o un diluyente o vehículo agroquímicamente aceptable.

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

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

Como se usa en el presente documento, el término "halógeno" o "halo", se refiere a flúor (fluoro), cloro, bromo o yodo, preferentemente flúor, cloro o bromo.

Tal como se usa en el presente documento, amino se refiere a a grupo -NH_2 .

Tal como se usa en el presente documento, ciano significa un grupo -CN .

Tal como se usa en el presente documento, el término "hidroxilo" o "hidroxi" se refiere a un grupo -OH .

Tal como se usa en el presente documento, el término "ácido carboxílico" significa un grupo -COOH .

Tal como se usa en la presente, oxo significa un grupo =O , por ejemplo, un oxígeno de sulfinilo (-S(O)-) o sulfonilo ($\text{-S(O)}_2\text{-}$).

Como se utiliza en el presente documento, la expresión "alquilo C1-C4" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturaciones, que tiene de uno a cuatro átomos de carbono y que está unido al resto de la molécula por un enlace simple. Las expresiones "alquilo C1-C3" y "alquilo C1-C2" se deben interpretar con el mismo sentido. Los ejemplos de alquilo C1-C4 incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (isopropilo), n-butilo y 1,1-dimetiletilo (t-butilo). Un grupo "alquilenos C1-C4" se refiere a la definición correspondiente de alquilo C1-C4, salvo que un radical de este tipo esté unido al resto de la molécula

mediante dos enlaces sencillos. Algunos ejemplos de alquilenos C1-C4 son -CH₂- y -CH₂CH₂-.

Como se usa en el presente documento, el término "alquenilo C2-C4" se refiere a un grupo radical de cadena hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un doble enlace que puede ser de la configuración (E) o (Z), que tiene de dos a cuatro átomos de carbono, que está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo. La expresión "alquenilo C3-C4" se debe interpretar con el mismo sentido. Los ejemplos de alquenilo C2-C4 incluyen, pero sin limitarse a, etenilo y prop-1-enilo.

Como se utiliza en el presente documento, la expresión "alquinilo C2-C4" se refiere a un grupo radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un triple enlace, que tiene de dos a cuatro átomos de carbono y que está unida al resto de la molécula por un enlace simple. La expresión "alquinilo C3-C4" se debe interpretar con el mismo sentido. Los ejemplos de alquinilo C3-C4 incluyen, pero no se limitan a, etinilo, prop-1-inilo, propargilo (prop-2-inilo), but-1-inilo y 3-metil-but-1-inilo.

Como se utiliza en el presente documento, la expresión "haloalquilo C1-C4" se refiere a un radical alquilo C1-C4, como se ha definido anteriormente de manera general, sustituido con uno o más átomos de halógeno iguales o diferentes. Los ejemplos de haloalquilo C1-C4 incluyen, pero

no se limitan a fluorometilo, fluoroetilo, cloroetilo, difluorometilo, dicloroetilo, trifluorometilo, fluoropropilo, cloropropilo, difluoropropilo, dicloropropilo, trifluoropropilo, tricloropropilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2-dicloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo y 3,3,3-trifluoropropilo.

Como se usa en el presente documento, el término "alcoxi C1-C4" se refiere a un radical de fórmula $RaO-$, donde Ra es un radical alquilo C1-C4 como se ha definido de manera general anteriormente. Los términos "alcoxi C1-C3" y "alcoxi C1-C2" deben interpretarse con el mismo sentido. Los ejemplos de alcoxi C1-C4 incluyen, sin carácter limitante, metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo y t-butoxilo.

Como se usa en el presente documento, el término "alcoxi C1-C4-alquilo C1-C4" se refiere a radical de fórmula $Rb-O-Ra-$ donde Rb es un radical alquilo C1-C4 como se ha definido de manera general anteriormente y Ra es un radical alquileno C1-C4 como se ha definido de manera general anteriormente.

Como se usa en el presente documento, la expresión "alquilcarbonilo C1-C4" se refiere a un radical de la fórmula $-C(O)Ra$ donde Ra es un radical alquilo C1-C4 como se ha definido anteriormente de forma general.

Como se usa en el presente documento, la expresión "alcoxicarbonilo C1-C4" se refiere a un radical de la fórmula $-C(O)ORa$ donde Ra es un radical alquilo C1-C4 como se ha definido anteriormente de forma general.

Como se usa en el presente documento, la expresión "N-alquilamino C1-4", se refiere a un radical de fórmula $-NH-Ra$

donde Ra es un radical alquilo C1-4 como se definió anteriormente.

La expresión "N,N-di-(alquil C1-4)amino", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un radical de fórmula -N(Ra)-Ra donde cada Ra es un radical alquilo C1-4, que puede ser idéntico o diferente, tal como se definió anteriormente.

Como se usa en el presente documento, el término "(alquilaminocarbonilo C1-C4)" se refiere a un radical de fórmula -C(O)NHRa donde Ra es un radical alquilo C1-C4 como se ha definido anteriormente de forma general.

Como se usa en el presente documento, el término "di(alquilamino C1-C4)carbonilo" se refiere a un radical de la fórmula -C(O)NRa(Ra) donde cada Ra es un radical alquilo C1-C4, que puede ser el mismo o diferente, tal como se definió en general anteriormente.

Tal como se usa en el presente documento, el término "alquilsulfonilamino C1-C4" se refiere a un radical de fórmula -NH-S(O)₂Ra donde Ra es un radical alquilo C1-C4 como se ha definido anteriormente de forma general.

Como se usa en el presente documento, la expresión "alqueniloxi C2-C4" se refiere a un radical de la fórmula -ORa donde Ra es un radical alqueno C2-C4 como se ha definido anteriormente de forma general.

Como se usa en el presente documento, la expresión "alquiniloxi C2-C4" se refiere a un radical de la fórmula -ORa donde Ra es un radical alquino C2-C4 como se ha definido anteriormente de forma general.

Como se usa en el presente documento, el término "N-alcoxi C1-C4-C-alkuil C1-C4-carbonimidoilo" se refiere a un radical de la fórmula $-C(Ra)=NO(Rb)$ donde Ra es un radical alquilo C1-C4 tal como se definió anteriormente de manera general, y Rb es un radical alquilo C1-C4 radical tal como se definió anteriormente de manera general.

Como se usa en el presente documento, el término "N-hidroxi-C-alkuil C1-C4-carbonimidoilo" se refiere a un radical de la fórmula $-C(Ra)=NOH$ donde Ra es un radical alquilo C1-C4 tal como se definió anteriormente de manera general.

Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo C3-C6" se refiere a un radical anular monocíclico estable que está saturado o parcialmente insaturado y contiene de 3 a 6 átomos de carbono. Las expresiones "cicloalquilo C3-C4" y "cicloalquilo C3-C5" se deben interpretar con el mismo sentido. Los ejemplos de cicloalquilo C3-C6 incluyen, sin carácter limitante, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopenten-1-ilo, ciclopenten-3-ilo y ciclohexen-3-ilo.

Tal como se utiliza en la presente, la expresión "cicloalquil C3-C6-alkuilo C1-C4" se refiere a un anillo de cicloalquilo C3-C6 tal como se ha definido anteriormente unido al resto de la molécula por un radical alquilenio C1-C4 tal como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de cicloalquil C3-C6-alkuilo C1-C4 incluyen, sin carácter

limitante, ciclopropilmetilo, ciclobutiletilo y ciclopentilmetilo.

Los ejemplos de un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros, que comprenden heteroátomos de 1 a 4 seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, incluyen, pero no se limitan a, piridilo, pirimidilo, pirrolilo, pirazolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, pirazinilo, piridazinilo y triazinilo.

Cuando se indica que los sustituyentes están "opcionalmente sustituidos", esto significa que pueden portar o no uno o más sustituyentes idénticos o diferentes, p. ej., uno, dos o tres sustituyentes Rx. Por ejemplo, alquilo C1-C6 sustituido con 1, 2 o 3 halógenos puede incluir, pero no se limita a, grupos -CH₂Cl, -CHCl₂, -CCl₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CF₃ o -CF₂CH₃. Como otro ejemplo, alcoxi C1-C6 sustituido con 1, 2 o 3 halógenos puede incluir, pero no se limita a, grupos CH₂ClO-, CHCl₂O-, CCl₃O-, CH₂FO-, CHF₂O-, CF₃O-, CF₃CH₂O- or CH₃CF₂O-.

Los compuestos de fórmula (I) o los compuestos intermedios de fórmula (III) de acuerdo con la invención, que tienen al menos un centro básico pueden formar, por ejemplo, sales por adición de ácidos, por ejemplo con ácidos inorgánicos fuertes, tales como ácidos minerales, por ejemplo ácido perclórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, un ácido fosforoso o un ácido hidrohálico, con ácidos carboxílicos

orgánicos fuertes, tales como ácidos alcano C1-C4carboxílicos que están no sustituidos o están sustituidos, por ejemplo con halógeno, por ejemplo ácido acético, tales como ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, por ejemplo ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico o ácido ftálico, tales como ácidos hidroxicarboxílicos, por ejemplo ácido ascórbico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico o ácido cítrico, o tales como ácido benzoico, o con ácidos sulfónicos orgánicos, tales como ácidos alcano C1-C4- o arilsulfónicos que no están sustituidos o que están sustituidos, por ejemplo, con halógeno, por ejemplo ácido metano- o p-toluenosulfónico.

Los compuestos de fórmula (I) o los compuestos intermedios de fórmula (III) de acuerdo con la invención, que tienen al menos un grupo ácido pueden formar, por ejemplo, sales con bases, por ejemplo, sales minerales tales como sales con un metal alcalino o un metal alcalinotérreo, por ejemplo, sales de sodio, potasio o magnesio o sales con amoniaco o una amina orgánica, tal como morfolina, piperidina, pirrolidina, mono-, di- o trialquilamina inferior, por ejemplo, etil-, dietil-, trietil- o dimetilpropilamina, o una mono-, di- o trihidroxialquilamina inferior, por ejemplo, mono-, di- o trietanolamina.

La presencia de uno o más posibles átomos de carbono asimétricos en un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la invención significa que los compuestos pueden existir en formas isómeras quirales, es decir, formas enantiómeras o

diastereómeras. Además, pueden producirse atropisómeros como resultado de la rotación restringida alrededor de un enlace sencillo. Se pretende que la fórmula (I) incluya todas esas formas isoméricas posibles y las mezclas de las mismas. La presente invención incluye todas estas formas isómeras posibles y mezclas de las mismas para un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la invención. Asimismo, se pretende que un compuesto de fórmula (I) incluya todos los tautómeros posibles (incluyendo la tautomería lactama-lactima y la tautomería cetoenólica) cuando estén presentes. La presente invención incluye todas las formas tautómeras posibles para un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la invención.

En cada caso, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención se encuentran en forma libre, en forma oxidada como un N-óxido, en forma hidratada covalentemente o en forma de sal, por ejemplo, una forma salina agronómicamente útil o agroquímicamente aceptable. Los N-óxidos son formas oxidadas de aminas terciarias o formas oxidadas de compuestos heteroaromáticos que contienen nitrógeno. Estos se describen, por ejemplo, en el libro "Heterocyclic N-oxides" de A. Albini y S. Pietra, CRC Press, Boca Raton (1991). Pueden prepararse N-óxidos haciendo reaccionar un compuesto de fórmula I con un agente oxidante adecuado, por ejemplo, el aducto de H₂O₂/urea en presencia de un anhídrido de ácido, por ejemplo, anhídrido trifluoroacético. Tales oxidaciones se conocen de la bibliografía, por ejemplo, de J. Med. Chem., 1989, 32 (12),

2561-73, o el documento WO2000/15615. Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención también incluyen hidratos, que pueden formarse durante la formación de las sales.

La siguiente lista proporciona definiciones, incluyendo definiciones preferidas, para los sustituyentes R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10, R11, R12, A1, A2, A3, Q (Q1, Q2, Q3, Q4 y Q5) y Z1 con referencia a los compuestos de fórmula (I) de la presente invención. Para uno cualquiera de estos sustituyentes, puede combinarse cualquiera de las definiciones proporcionadas a continuación con cualquier definición de cualquier otro sustituyente proporcionado a continuación o en otra parte de este documento.

En una realización de la invención, R1 es alquilo C1-C4. Preferiblemente, R1 es metilo, etilo o isopropilo. Más preferentemente, R1 es metilo.

En una realización de la invención, R2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C4, cicloalquilo C3-C6, alquilcarbonilo C1-C4, N-alcoxi C1-C4-alquil C1-C4-carbonimidoilo y N-hidroxi-alquil C1-C4-carbonimidoilo. Preferentemente, R2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, alquilcarbonilo C1-C2, N-alcoxi C1-C2-alquil C1-C2-carbonimidoilo y N-hidroxi-alquil C1-C2-carbonimidoilo. Más preferentemente, R2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, ciclopropilo, acetilo, $-C(CH_3)=NOCH_3$, $-C(CH_3)=NOCH_2CH_3$ y -

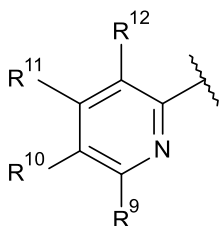
C(CH₃)=NOH. Incluso más preferentemente, R₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro y metilo.

En una realización de la invención, R₃ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro y metilo. Más preferentemente, R₃ es hidrógeno.

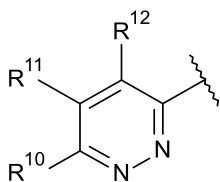
En una realización de la invención, R₄ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄, ciano y alcoxycarbonilo C₁-C₄. Preferentemente, R₄ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor, metilo, etilo, isopropilo, ciano y -CO₂Me. Más preferentemente R₄ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, ciano o alquilo C₁-C₄. Incluso más preferentemente, R₄ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo y ciano. Aún más preferentemente, R₄ es hidrógeno o metilo.

En una realización de la invención, R₅ y R₆ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y etilo. Preferentemente R₅ y R₆ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y metilo. Más preferentemente, R₅ y R₆ son hidrógeno.

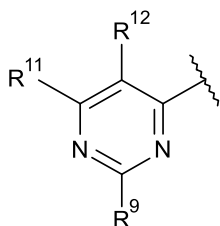
En una realización de la invención, Q se selecciona del grupo que consiste en Q₁, Q₂, Q³ y Q⁴:



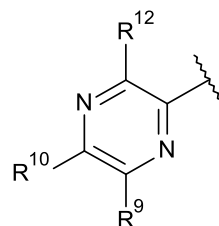
Q¹



Q²



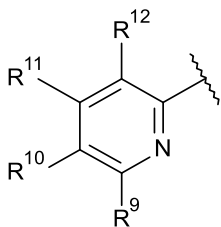
Q³



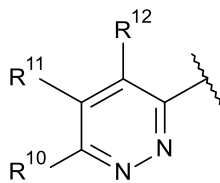
Q⁴

donde R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² son tal como se definieron anteriormente.

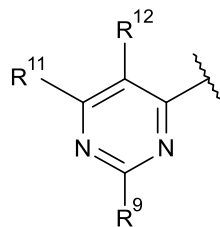
Preferentemente, Q se selecciona del grupo que consiste en Q¹, Q² y Q³:



Q¹



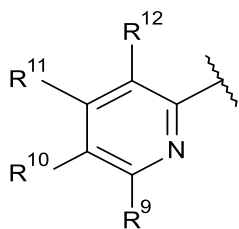
Q²



Q³

donde R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² son tal como se definieron anteriormente.

Más preferentemente, Q es Q¹:



Q¹

donde R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² son tal como se definieron anteriormente.

En una realización de la invención, R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, amino, hidroxilo, ácido carboxílico,

ciano, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₂, alcoxilo C₁-C₄, haloalcoxilo C₁-C₃, alqueniloxilo C₂-C₃, alquiniloxilo C₂-C₃, alquilsulfanilo C₁-C₂, alquilsulfInilo C₁-C₂, alquilsulfonilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂ -alquilo C₁-C₂, N-alquilamino C₁-C₄-, N,N-di-alquilamino C₁-C₄, alcoxycarbonilo C₁-C₃, alquilcarbonilo C₁-C₂, N-alcoxi C₁-C₂-alquil C₁-C₂-carbonimidoilo, N-hidroxi-alquil C₁-C₂-carbonimidoilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₂, di(alquilamino C₁-C₂)carbonilo, alquilcarbonilamino C₁-C₂, alquilsulfonilamino C₁-C₂, trifluorometilsulfoniloxilo, fenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 3-cloropirrol-1-ilo, 4-(trifluorometil)pirazol-1-ilo, 3-(trifluorometil)pirazol-1-ilo, 3-cianopirazol-1-ilo, 4-cianopirazol-1-ilo, 5-cloropirazol-1-ilo, 4-cloropirazol-1-ilo, 3-cloropirazol-1-ilo, 5-fluoropirazol-1-ilo, 4-fluoropirazol-1-ilo, 3-fluoropirazol-1-ilo, 3,5-dimetilpirazol-1-ilo, 5-metilpirazol-1-ilo, 4-metilpirazol-1-ilo, 3-metilpirazol-1-ilo, pirazol-1-ilo, ciclopropilo y 1-cianociclopropilo;

En otra realización de la invención, R₉ y R₁₀ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, amino, ácido carboxílico, ciano, alquilo C₁-C₃, alcoxilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxycarbonilo C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₂, alquilsulfonilamino C₁-C₄, alquilcarbonilamino C₁-C₄, di(alquilamino C₁-C₄)carbonilo, N-alcoxi C₁-C₂-C-alquil C₁-C₂-carbonimidoilo, alquilcarbonilo C₁-C₄ y alquilcarbonilamino C₁-C₄, heteroarilo de 5 o 6

miembros y cicloalquilo C3-C6, donde el heteroarilo de 5 o 6 miembros comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados individualmente de N, O y S, y donde cualquiera de dicho fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros y cicloalquilo C3-C6 están opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, alquilo C1-C4, haloalquilo C1-C4 y alcoxilo C1-C4

Aún en otra realización de la invención, R9 y R10 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, amino, ácido carboxílico, ciano, alquilo C1-C3, alcoxilo C1-C4, haloalquilo C1-C4, alcoxicarbonilo C1-C4, alquilsulfonilo C1-C2, alquilsulfonilamino C1-C4, alquilcarbonilamino C1-C4, di(alquilamino C1-C4)carbonilo, N-alcoxi C1-C2-C-alquil C1-C2-carbonimidoilo, alquilcarbonilo C1-C4 y alquilcarbonilamino C1-C4, heteroarilo de 5 o 6 miembros y cicloalquilo C3-C6, donde el heteroarilo de 5 o 6 miembros comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados individualmente de N, O y S, y donde cualquiera de dicho heteroarilo de 5 o 6 miembros y cicloalquilo C3-C6 están opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, alquilo C1-C4, haloalquilo C1-C4 y alcoxilo C1-C4. Preferentemente, R9 y R10 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor, bromo, amino, ácido carboxílico, ciano, metilo, etilo, trifluorometilo, difluorometilo, difluorometoxilo, 2,2-difluoroetoxilo, 2,2,2-trifluoroetoxilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, aliloxilo,

prop-2-inoxilo, metilsulfanilo, metilsulfinilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, dimetilamino, metoximetilo, etoximetilo, 2-metoxietoximetilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, acetilo, propanoilo, -C(CH₃)=NOCH₃, -C(CH₃)=NOCH₂CH₃, -C(CH₃)=NOH, metilaminocarbonilo, di(metilamino)carbonilo, metilcarbonilamino, metilsulfonilamino, trifluorometilsulfoniloxilo, fenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 3-cloropirrol-1-ilo, 4-(trifluorometil)pirazol-1-ilo, 3-(trifluorometil)pirazol-1-ilo, 3-cianopirazol-1-ilo, 4-cianopirazol-1-ilo, 5-cloropirazol-1-ilo, 4-cloropirazol-1-ilo, 3-cloropirazol-1-ilo, 5-fluoropirazol-1-ilo, 4-fluoropirazol-1-ilo, 3-fluoropirazol-1-ilo, 3,5-dimetilpirazol-1-ilo, 5-metilpirazol-1-ilo, 4-metilpirazol-1-ilo, 3-metilpirazol-1-ilo, pirazol-1-ilo, ciclopropil y 1-cianociclopropilo.

Más preferentemente, R₉ y R₁₀ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor, bromo, amino, ácido carboxílico, ciano, metilo, etilo, trifluorometilo, difluorometilo, difluorometoxilo, 2,2-difluoroetoxilo, 2,2,2-trifluoroetoxilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, aliloxilo, prop-2-inoxilo, metilsulfanilo, metilsulfinilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, dimetilamino, metoximetilo, etoximetilo, 2-metoxietoximetilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, acetilo, propanoilo, -C(CH₃)=NOCH₃, -

C(CH₃)=NOCH₂CH₃, -C(CH₃)=NOH, metilaminocarbonilo,
di(metilamino)carbonilo, metilcarbonilamino,
metilsulfonilamino y trifluorometilsulfonilo;

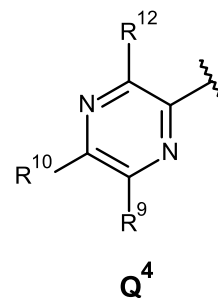
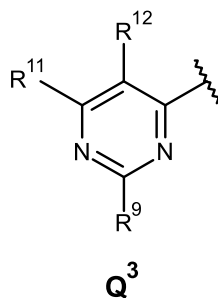
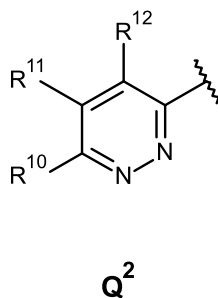
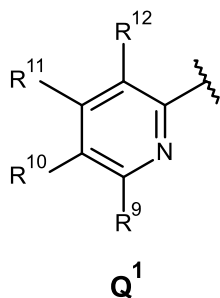
En una realización de la invención, R₁₁ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquilcarbonilo C₁-C₄ y N-alcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄-carbonimidoilo.

En otra realización de la invención, R₁₁ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₄ y alcoxilo C₁-C₄. Preferentemente, R₁₁ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor, bromo, hidroxilo, ciano, metilo y metoxilo.

En una realización, R₁₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄, alquilcarbonilo C₁-C₄ y N-alcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄-carbonimidoilo.

En otra realización R₁₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ y alcoxilo C₁-C₄. Aún en otra realización de la invención, R₁₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo C₁-C₄. Preferentemente, R₁₂ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, cloro, flúor y metilo.

En una realización de la invención, Q se selecciona del grupo que consiste en Q¹, Q², Q³ y Q⁴:

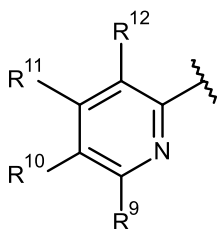


en la que

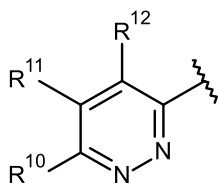
R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, amino, hidroxilo, ácido carboxílico, ciano, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₂, alcoxilo C₁-C₄, haloalcoxilo C₁-C₃, alqueniloxilo C₂-C₃, alquiniiloxilo C₂-C₃, alquilsulfanilo C₁-C₂, alquilsulfInilo C₁-C₂, alquilsulfonilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂ -alquilo C₁-C₂, N-alquilamino C₁-C₄, N,N-di-alquilamino C₁-C₄, alcoxycarbonilo C₁-C₃, alquilcarbonilo C₁-C₂, N-alcoxi C₁-C₂-alquil C₁-C₂-carbonimidoilo, N-hidroxi-alquil C₁-C₂-carbonimidoilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₂, di(alquilamino C₁-C₂)carbonilo, alquilcarbonilamino C₁-C₂, alquilsulfonilamino C₁-C₂, trifluorometilsulfoniloxilo, fenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 3-cloropirrol-1-ilo, 4-(trifluorometil)pirazol-1-ilo, 3-(trifluorometil)pirazol-1-ilo, 3-cianopirazol-1-ilo, 4-cianopirazol-1-ilo, 5-cloropirazol-1-ilo, 4-cloropirazol-1-ilo, 3-cloropirazol-1-ilo, 5-fluoropirazol-1-ilo, 4-fluoropirazol-1-ilo, 3-fluoropirazol-1-ilo, 3,5-dimetilpirazol-1-ilo, 5-metilpirazol-1-ilo, 4-metilpirazol-1-ilo, 3-metilpirazol-1-ilo, pirazol-1-ilo, ciclopropilo y 1-cianociclopropilo;

R^{11} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C_1-C_4 y alcoxilo C_1-C_4 ; y R^{12} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo C_1-C_4 .

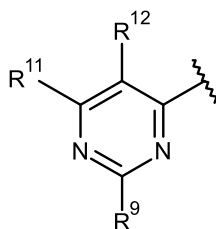
Preferentemente, Q se selecciona del grupo que consiste en Q^1 , Q^2 y Q^3 :



Q^1



Q^2



Q^3

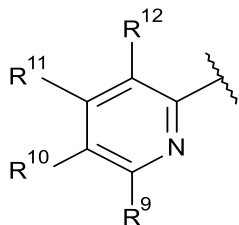
en la que

R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor, bromo, amino, ácido carboxílico, ciano, metilo, etilo, trifluorometilo, difluorometilo, difluorometoxilo, 2,2-difluoroetoxilo, 2,2,2-trifluoroetoxilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, aliloxilo, prop-2-inoxilo, metilsulfanilo, metilsulfinilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, dimetilamino, metoximetilo, etoximetilo, 2-metoxietoximetilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, acetilo, propanoilo, $-C(CH_3)=NOCH_3$, $-C(CH_3)=NOCH_2CH_3$, $-C(CH_3)=NOH$, metilaminocarbonilo, di(metilamino)carbonilo, metilcarbonilamino, metilsulfonilamino y trifluorometilsulfoniloxilo;

R^{11} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor, bromo, hidroxilo, ciano, metilo y metoxilo; y

R^{12} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor, bromo y metilo.

Más preferentemente, Q es Q^1 :



Q^1

en la que

R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor, bromo, amino, ácido carboxílico, ciano, metilo, etilo, trifluorometilo, difluorometilo, difluorometoxilo, 2,2-difluoroetoxilo, 2,2,2-trifluoroetoxilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, aliloxilo, prop-2-inoxilo, metilsulfanilo, metilsulfinilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, dimetilamino, metoximetilo, etoximetilo, 2-metoxietoximetilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, acetilo, propanoilo, $-C(CH_3)=NOCH_3$, $-C(CH_3)=NOCH_2CH_3$, $-C(CH_3)=NOH$, metilaminocarbonilo, di(metilamino)carbonilo, metilcarbonilamino, metilsulfonilamino y trifluorometilsulfoniloxilo;

R^{11} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor, bromo, hidroxilo, ciano, metilo y metoxilo; y

R^{12} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor, bromo y metilo.

En una realización de la invención, A^1 , A^2 y A^3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en CR^7 , N, O y S, con la condición de que al menos uno de A^1 , A^2 y A^3 se seleccione de N, O y S, y que no más de uno de A^1 , A^2 y A^3 sea O o S.

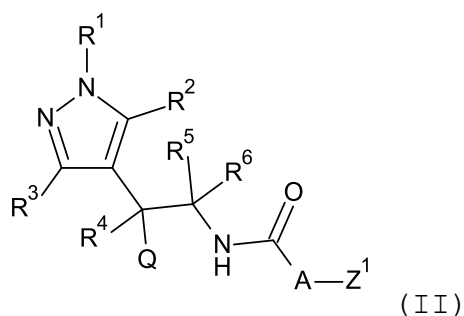
En una realización de la invención, R7 es hidrógeno o metilo.

En una realización de la invención, R8 es hidrógeno o metilo.

En una realización de la invención, Z1 se selecciona del grupo que consiste en 1-metilpirazol-4-ilo, 2,3,4-trifluorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2,4,6-trifluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 2-fluoro-4-metoxi-fenilo, 2-fluoro-4-metilsulfonil-fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3-metoxifenilo, 4-etinil-2-fluoro-fenilo, 4-fluoro-2-metoxi-fenilo, ciclopropilo, 1-metilciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo, metilo, n-propilo y fenilo. Preferentemente, Z1 se selecciona del grupo que consiste en 1-metilpirazol-4-ilo, 2,4,6-trifluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 2-furilo, 2-metilfenilo, 2-tienilo, 3,4-difluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-fluorofenilo, 3-metilfenilo, 3-tienilo, 4-fluoro-2-metoxi-fenilo, 4-fluorofenilo, 4-metilfenilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo, metilo y

fenilo. Más preferentemente, Z¹ se selecciona del grupo que consiste en 1-metilpirazol-4-ilo, 2,4,6-trifluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2-fluorofenilo, 2-furilo, 2-metilfenilo, 2-tienilo, 3,4-difluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-tienilo, 4-fluoro-2-metoxi-fenilo, 4-fluorofenilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo y metilo. Incluso más preferentemente, Z¹ se selecciona del grupo que consiste en 2,4-difluorofenilo, 2-fluorofenilo, 4-fluorofenilo y fenilo.

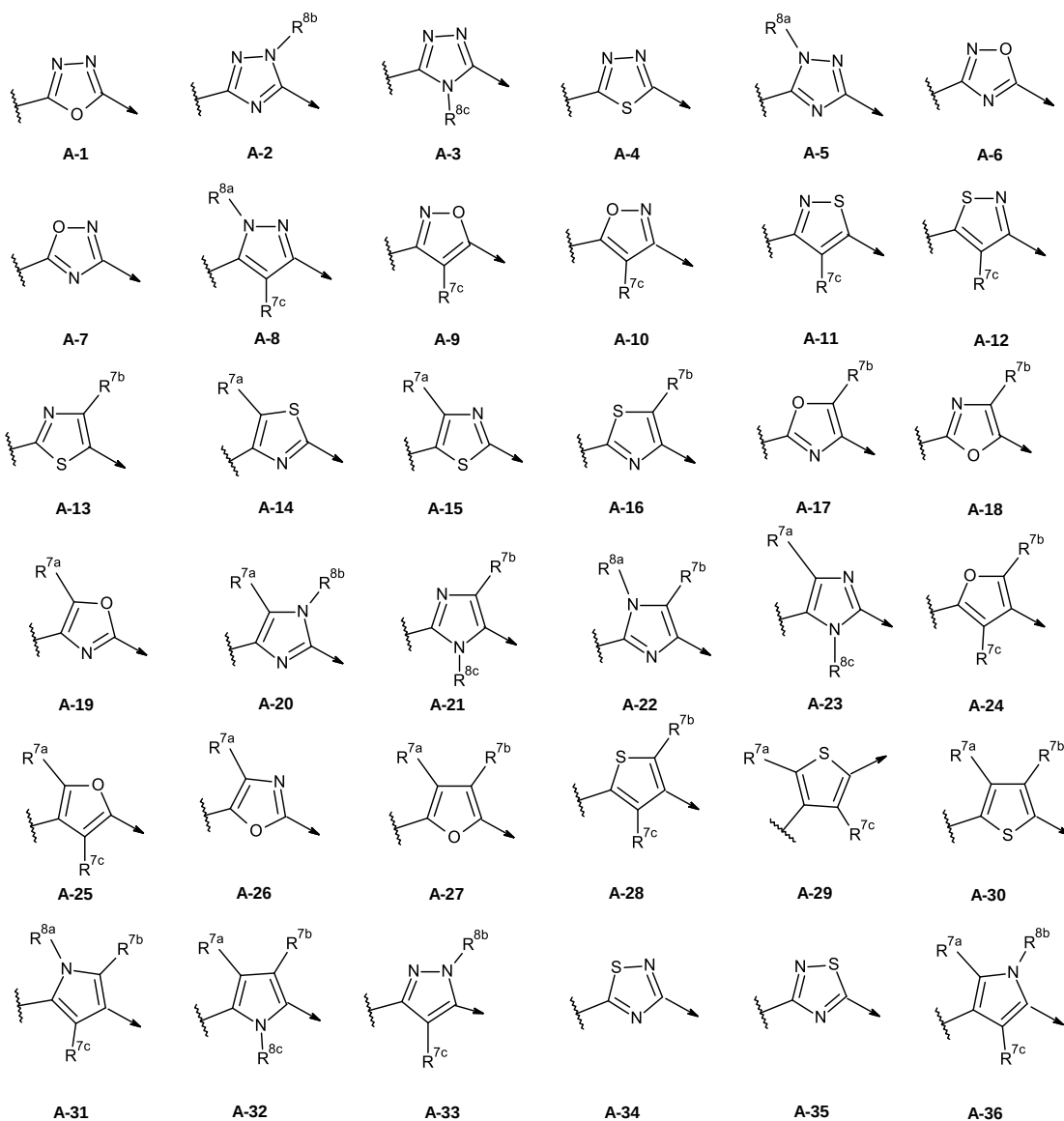
En una realización de la invención, el compuesto de fórmula (I) puede ser un compuesto de fórmula (II):



en la que

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, Q (Q¹, Q², Q³, Q⁴ y Q⁵) y Z¹ son tal como se definen para los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención, y

A se selecciona del grupo que consiste en:



donde  indica el enlace al grupo C(=O) y la flecha el enlace al grupo Z¹, y R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{8a}, R^{8b} y R^{8c} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄ y alquinilo C₂-C₄.

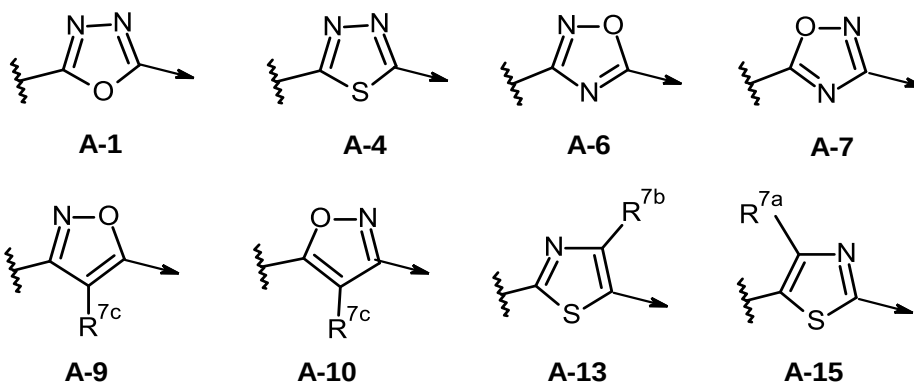
En una realización de la invención, R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{8a}, R^{8b} y R^{8c} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y metilo.

En otra realización de la invención, R7a, R7b, R7c, R8a, R8b y R8c son hidrógeno.

En otra realización de la invención, R7a, R7b, R7c, R8a, R8b y R8c son metilo.

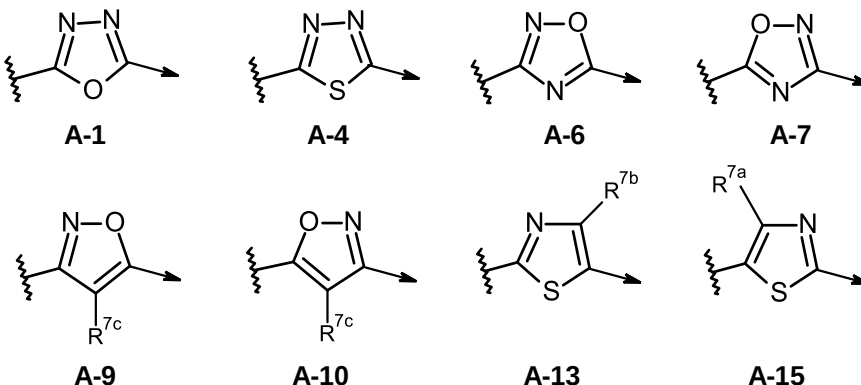
Preferentemente, en el compuesto de fórmula (II) cada uno de R7a, R7b y R7c es hidrógeno y cada uno de R8a, R8b y R8c es metilo.

En una realización de la invención, en el compuesto de fórmula (II) A se selecciona del grupo que consiste en:



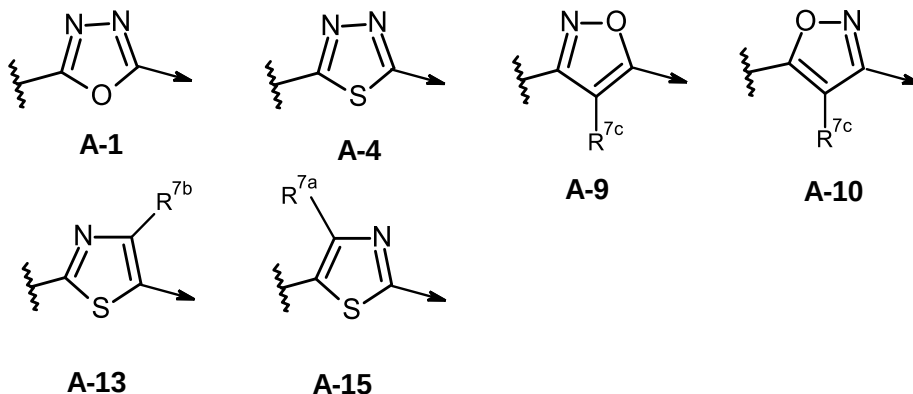
donde  indica el enlace al grupo C(=O) y la flecha el enlace al grupo Z¹, y R^{7a}, R^{7b} y R^{7c} se seleccionan independientemente de hidrógeno y metilo.

En otra realización de la invención, en el compuesto de fórmula (II) A se selecciona del grupo que consiste en:



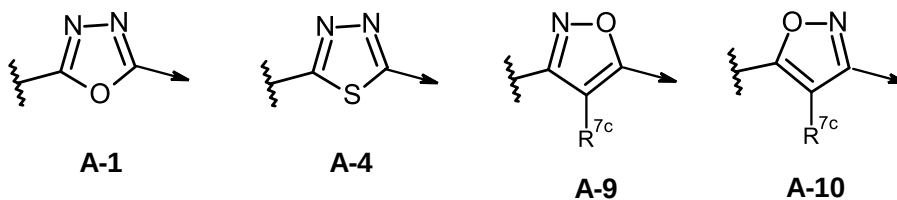
donde  indica el enlace al grupo C(=O) y la flecha el enlace al grupo Z¹, y R^{7a}, R^{7b} y R^{7c} son hidrógeno.

En otra realización de la invención, en el compuesto de fórmula (II) A se selecciona del grupo que consiste en



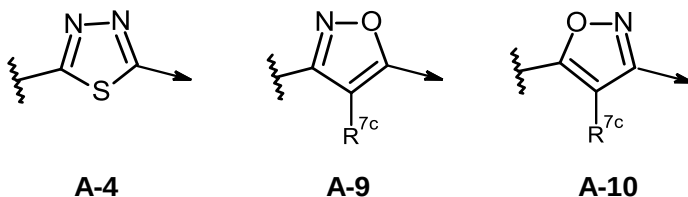
donde  indica el enlace al grupo C(=O) y la flecha el enlace al grupo Z¹, y R^{7a}, R^{7b} y R^{7c} son hidrógeno.

En otra realización de la invención, en el compuesto de fórmula (II) A se selecciona del grupo que consiste en



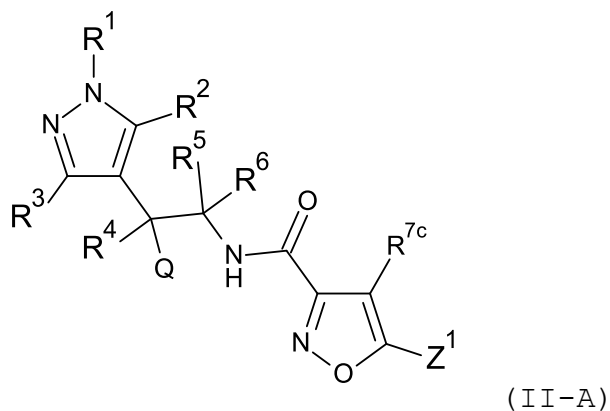
donde  indica el enlace al grupo C(=O) y la flecha el enlace al grupo Z¹, y R^{7c} es hidrógeno.

En otra realización de la invención, en el compuesto de fórmula (II) A se selecciona del grupo que consiste en



donde  indica el enlace al grupo C(=O) y la flecha el enlace al grupo Z¹, y R^{7c} es hidrógeno.

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula (II) puede ser un compuesto de fórmula (II-A) en la que A es A-9:



en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R^{7c}, Q y Z¹ son tal como se definen para los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención.

En una variante de esta realización de la invención, el compuesto de fórmula (II) puede ser un compuesto de fórmula (II-A) en la que Q es Q¹.

Preferentemente, en el compuesto de fórmula (II-A) de la invención,

R¹ es alquilo C₁-C₄, preferentemente metilo, etilo o isopropilo,

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro y metilo,

R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro y metilo,

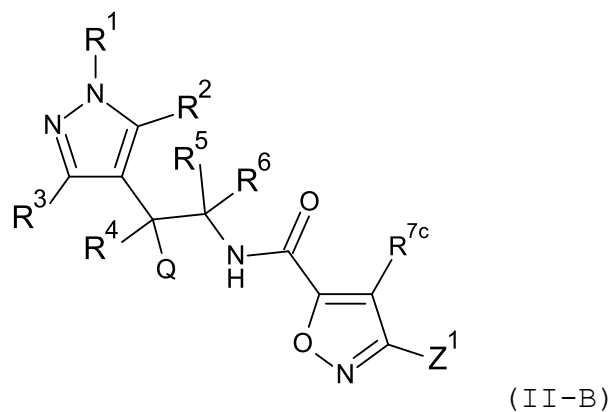
R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo y ciano,

R^5 y R^6 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y etilo,

R^{7c} es hidrógeno o metilo, y

Q y Z^1 son tal como se definen para los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención.

En otra realización de la invención, el compuesto de fórmula (II) puede ser un compuesto de fórmula (II-B) en la que A es A-10:



en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{7c} , Q y Z^1 son tal como se definen para los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención.

En una variante de esta realización de la invención, el compuesto de fórmula (II) puede ser un compuesto de fórmula (II-B) en la que Q es Q^1 .

Preferentemente, en el compuesto de fórmula (II-B) de la invención,

R^1 es alquilo C_1 - C_4 , preferentemente metilo, etilo o isopropilo,

R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro y metilo,

R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro y metilo,

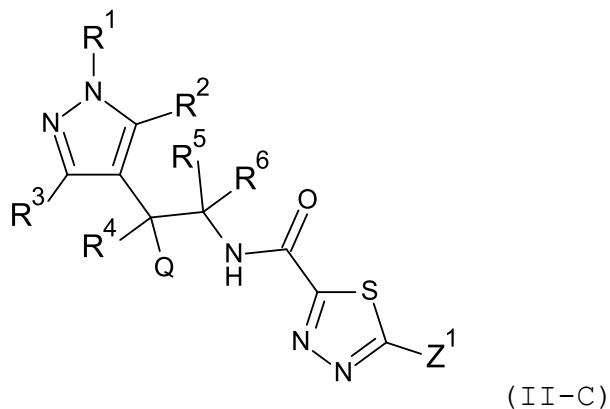
R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo y ciano,

R^5 y R^6 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y etilo,

R^{7c} es hidrógeno o metilo, y

Q y Z^1 son tal como se definen para los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención.

En otra realización de la invención, el compuesto de fórmula (II) puede ser un compuesto de fórmula (II-C) en la que A es A-4:



en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , Q y Z^1 son tal como se definen para los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención.

En una variante de esta realización de la invención, el compuesto de fórmula (II) puede ser un compuesto de fórmula (II-C) en la que Q es Q^1 .

Preferentemente, en el compuesto de fórmula (II-C) de la invención,

R^1 es alquilo C_1-C_4 , preferentemente metilo, etilo o isopropilo,

R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro y metilo,

R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro y metilo,

R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo y ciano,

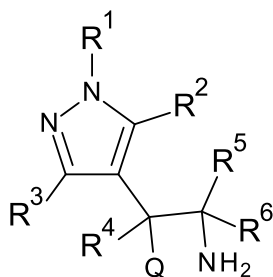
R^5 y R^6 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y etilo, y

Q y Z^1 son tal como se definen para los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención.

La presencia de uno o más posibles átomos de carbono asimétricos en cualquiera de los compuestos de fórmula (I), (II), (II-A), (II-B) y (II-C) de acuerdo con la invención significa que los compuestos pueden existir en formas isómeras quirales, es decir, formas enantiómeras o diastereómeras.

Más preferentemente, el compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la invención se selecciona de compuestos enumerados en una cualquiera de las Tablas C-1 a C-23 o en la Tabla T1.

De acuerdo con un quinto aspecto de la invención, se proporciona un compuesto intermedio de fórmula (III) o una sal del mismo:



(III)

en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y Q corresponden a las mismas definiciones que para los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención.

Los compuestos intermedios de fórmula (III) tienen las mismas definiciones para R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y Q que para los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención y sus correspondientes preferencias.

La presencia de uno o más posibles átomos de carbono asimétricos en un compuesto de fórmula (III) de acuerdo con la invención significa que los compuestos pueden existir en formas isómeras quirales, es decir, formas enantiómeras o diastereómeras.

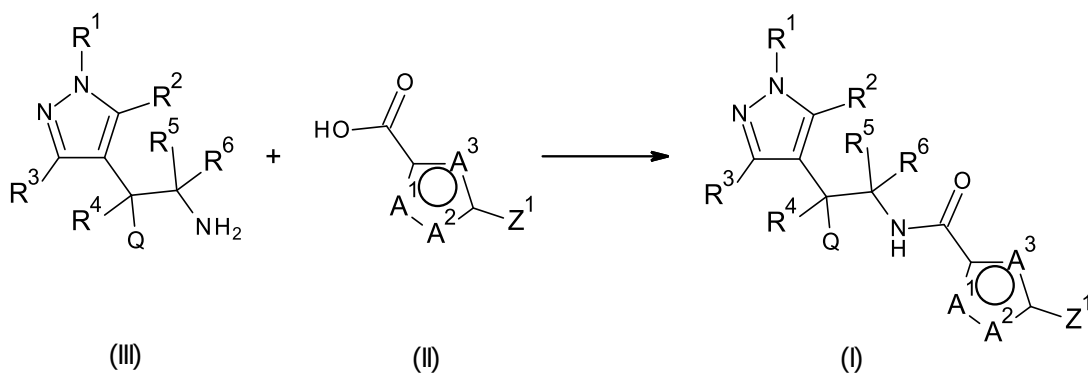
Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención se pueden preparar como se muestra en los siguientes Esquemas 1 a 10 en los que, a menos que se indique lo contrario, la definición de cada variable es como se ha definido anteriormente para un compuesto de fórmula (I).

En cualquiera de los Esquemas 1 a 10 a continuación, la presencia de uno o más posibles átomos de carbono asimétricos en un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la invención significa que los compuestos pueden existir en formas

isómeras quirales, es decir, formas enantiómeras o diastereómeras.

Los compuestos según cualquiera de las realizaciones de la presente invención pueden prepararse tal como se muestra en los siguientes Esquemas 1 a 10, en los que, a menos que se indique lo contrario, la definición de cada variable es tal como se definió anteriormente en cualquiera de las realizaciones de acuerdo con la invención.

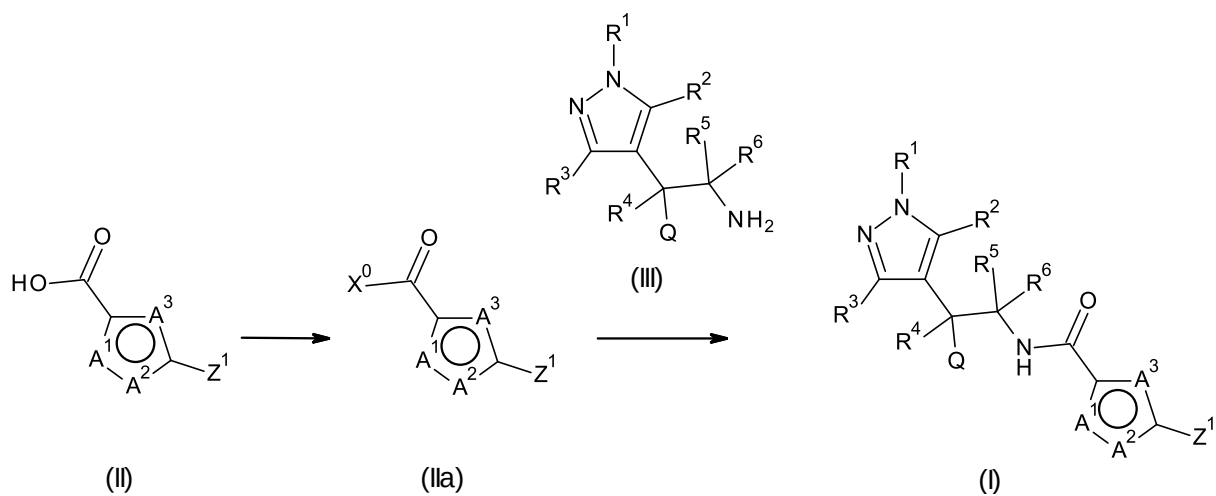
Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (III) mediante reacción con un compuesto de fórmula (II) usando diciclohexilcarbodiimida (DCC), diisopropilcarbodiimida (DIC) o N-(3-Dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDAC·HCl) junto con un aditivo tal como 1-hidroxibenzotriazol (HOBT), Hidroxi-3,4-dihidro-4-oxo-1,2,3-benzotriazina (HODhbt), N-hidroxisuccinimida (HOSu), 1-Hidroxí-7-aza-1H-benzotriazol (HOAt) o 4-(N,N-dimetilamino)piridina (DMAP). Esta reacción se muestra en el Esquema 1.



Esquema 1

Alternativamente, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IIa)

con un compuesto de fórmula (III) en un disolvente inerte tal como tetrahidrofurano (THF), acetato de etilo, cloruro de metileno, tolueno y similares, opcionalmente en presencia de una base inorgánica, por ejemplo hidróxido de sodio acuoso, o carbonato de potasio, o en presencia de una base orgánica tal como trimetilamina o diisopropilamina. Esta última reacción con bases orgánicas pueden llevarse a cabo opcionalmente en presencia de un catalizador tal como DMAP. Los compuestos de fórmula (IIa), en la que X^0 es halógeno, preferentemente cloro, pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (II) mediante tratamiento con un agente de halogenación, tal como cloruro de tionilo (SOCl_2) o cloruro de oxalilo (COCl_2), en un disolvente inerte tal como se observó anteriormente, opcionalmente mediado por la presencia de cantidades catalíticas de N,N-dimetilformamida. Esta reacción se muestra en el Esquema 2.



Esquema 2

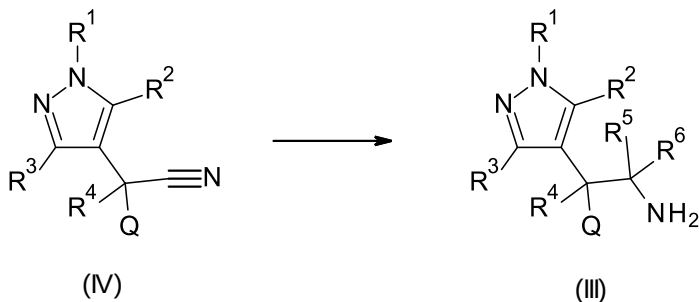
Las reacciones de acilación de ácidos carboxílicos tales como los compuestos de fórmula (II) con aminas tales como los

compuestos de fórmula (III) se conocen bien por los expertos en la técnica y se describen, por ejemplo, en *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 4641-4651, y referencias allí citadas.

Los compuestos de fórmula (II) están disponibles comercialmente o pueden prepararse de acuerdo con, o análogos a, procedimientos descritos en la bibliografía. Por ejemplo, el documento WO2018/019929, *Org. Proc. Res. Dev.*, **2020**, 24(2), 228-234, el documento WO2018/019929, *Lett. Org. Chem.*, **2010**, 7(7), 502-507, y *J. Het Chem.*, **2015**, 52(6), 1823-1833.

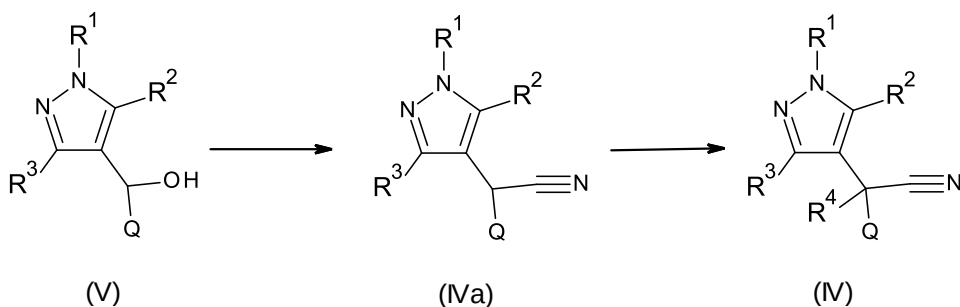
Los compuestos de fórmula (III), o sales de los mismos, en la que R1, R2, R3, R4, R5, R6 y Q son tal como se definieron anteriormente para el compuesto de fórmula (I), pueden prepararse por un experto en la técnica mediante una reacción entre nitrilos de fórmula (IV), en la que R1, R2, R3, R4 y Q son tal como se definieron anteriormente para el compuesto de fórmula (I), y un nucleófilo adecuado tal como (sulfuro de dimetilo) dihidroboro (BMS) en un disolvente aprótico adecuado tal como tetrahidrofurano, por ejemplo, tal como se describe en *The Journal of Organic Chemistry* 1981 47, 3153. Alternativamente, los reactivos de Grignard R5MgBr o R6MgBr, donde R5 y R6 son como tal se definieron anteriormente para el compuesto de fórmula (I), pueden añadirse como nucleófilos a los compuestos de fórmula (IV), secuencial o simultáneamente, para permitir que se preparen aminas de fórmula (III) más altamente sustituidas. Tales adiciones de Grignard a los nitrilos se llevan a cabo en un disolvente inerte como el dietil éter, terc-butil metil éter

y ciclopentil metil éter en presencia de un ácido de Lewis tal como el $\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4$ (véase Synlett (2007), (4), 652-654). Esta reacción se muestra en el Esquema 3.



Esquema 3

Los compuestos de fórmula (XII), donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y Q son tal como se definieron anteriormente para el compuesto de fórmula (I), pueden prepararse por un experto en la técnica siguiendo métodos conocidos. Más específicamente, los compuestos de fórmula (IV), y productos intermedios de los mismos, pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (V) tal como se muestra en el Esquema 4.

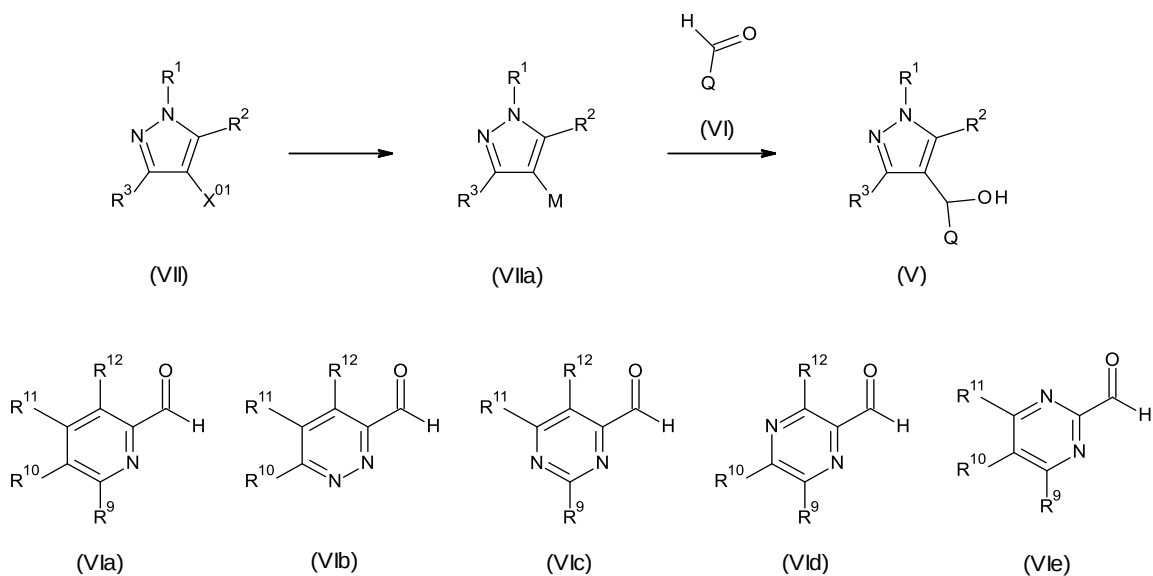


Esquema 4

Por ejemplo, los compuestos de fórmula (IV), en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y Q son tal como se definieron anteriormente para el compuesto de fórmula (I) y R^4 es diferente de hidrógeno, pueden prepararse por un experto en la técnica mediante desprotonación del compuesto de fórmula (IVa), en la

que R^4 es hidrógeno y R^1 , R^2 , R^3 y Q son tal como se definieron anteriormente para el compuesto de fórmula (I), usando una base fuerte tal como n-butil litio o hidruro de sodio a temperaturas criogénicas en un disolvente inerte tal como tetrahidrofurano, seguido por la adición de un agente alquilante adecuado R^4-X^0 , donde X^0 es halógeno, por ejemplo, yodometano. Los compuestos de fórmula (IVa), en la que R^4 es hidrógeno y R^1 , R^2 , R^3 y Q son tal como se definieron anteriormente para el compuesto de fórmula (I), pueden prepararse a partir de alcoholes de fórmula (V) mediante tratamiento con cianotrimetilsilano (TMSCN) en presencia de una base tal como carbonato de litio en un disolvente apolar tal como diclorometano a temperaturas entre 0 °C y el punto de ebullición de la mezcla de reacción. Tales transformaciones se conocen bien en la bibliografía bajo una variedad de condiciones, por ejemplo, tal como se describe en *Organic Letters* **2008** 10, 4570 y referencias allí. Esta reacción se muestra en el Esquema 4.

Los compuestos de fórmula (V) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (VI), respectivamente a partir de cualquier compuesto de fórmula (VIa), (VIb), (VIc), (VID) o (Vie), tal como se muestra en el Esquema 5.



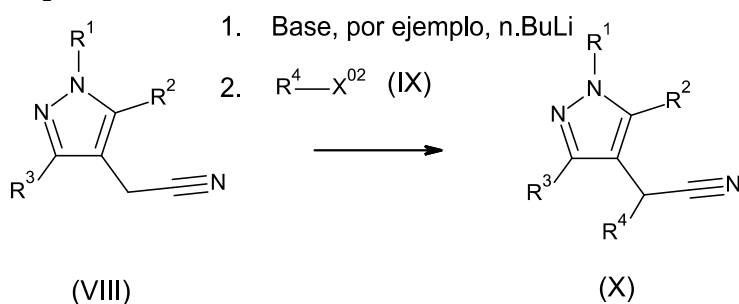
Esquema 5

Tal como se muestra en el Esquema 5, los compuestos de fórmula (VII), en la que R¹, R² y R³ son tal como se definieron anteriormente para el compuesto de fórmula (I) y X⁰¹ es bromo o yodo, se metalan con un reactivo apropiado tal como turbo Grignard (complejo de cloruro de isopropilmagnesio-cloruro de litio), o un alquillitio, tal como n-butillitio proporcionando un reactivo de Grignard intermedio o alquillitio (M es MgX⁰¹ o Litio). Tales inserciones de metal en los enlaces C-X⁰¹ se conocen bien por los expertos en la técnica y en general se llevan a cabo a temperaturas entre -78 °C y temperatura ambiente, en disolventes inertes tales como éteres, por ejemplo, terc-butil metil éter o tetrahidrofurano y similares. Luego se tratan las disoluciones de las especies metaladas (VIIa) con compuestos de fórmula (VI), respectivamente (VIa), (VIb), (VIc), (VId), o (VIe) proporcionando los compuestos de fórmula (V). Se han descrito reacciones similares de este

tipo en, por ejemplo, el documento WO2012/102297 y *Bio. Med.Chem. Lett.*, **2017**, 27(17), 4044-4050 (X^{01} es Br, n-butillitio) y *Ang. Chem., Int. Ed.*, **2016**, 55(17), 5332-5336, documentos US 2014/0349990, WO2002/004424, WO2021/009068 (X^{01} es I, Turbo Grignard).

Los compuestos de fórmula (VI) y (VII) están disponibles comercialmente o se preparan fácilmente mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica.

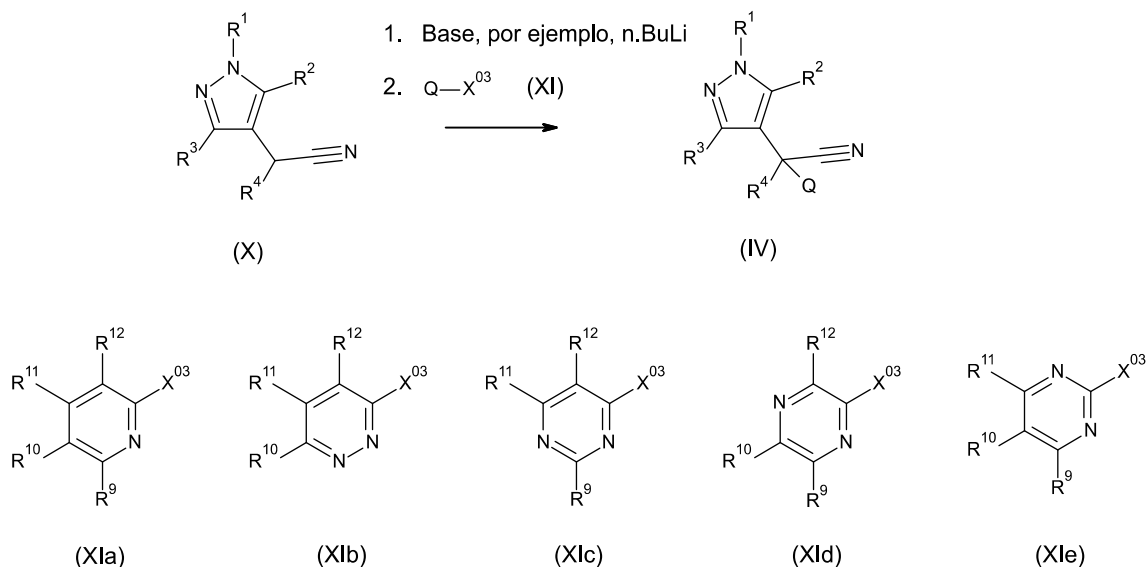
Una síntesis adicional de compuestos de fórmula (I) implica el tratamiento de compuestos de fórmula (VIII) con una base, tal como hidruro de sodio o n-butil litio, en un disolvente inerte, tal como tetrahidrofurano, y posterior alquilación con compuestos de fórmula (IX), en la que R^4 es tal como se describe en la fórmula (I) y X^{02} es un grupo saliente tal como halógeno, mesilato o tosilato, produciendo los compuestos de fórmula (X). Esta reacción se muestra en el Esquema 6.



Esquema 6

Los compuestos de fórmula (X), en la que R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 son tal como se definieron anteriormente para el compuesto de fórmula (I), luego se tratan con una base fuerte tal como hidruro de sodio o una base de alquil-litio tal como n-butil-

litio en un disolvente inerte, tal como tetrahidrofurano o terc-butil metil éter, a temperaturas entre -78°C y temperatura ambiente, seguido por adición de un compuesto de fórmula (XI), respectivamente cualquiera de los compuestos de fórmula (XIa), (XIb), (XIc), (XIc) o (XIe), donde R^9 , R^{10} , R^{11} , y R^{12} son tal como se definieron anteriormente para el compuesto de fórmula (I), y X^{03} es un grupo saliente tal como halógeno, preferentemente F, Cl o Br proporcionando los compuestos de fórmula (IV). Esta reacción se muestra en el Esquema 7.

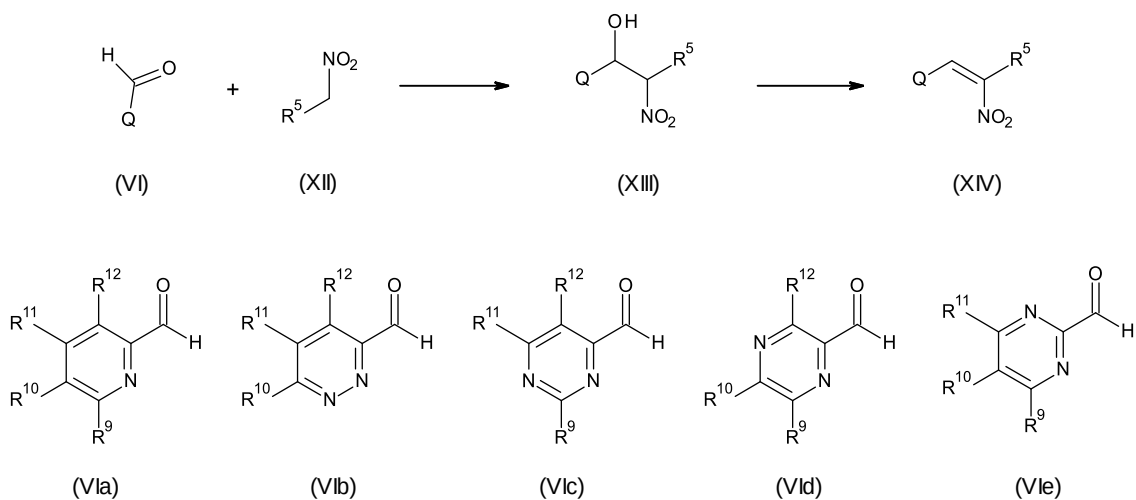


Esquema 7

Los compuestos de fórmula (IV) se convierten en compuestos de fórmula (I) tal como se describió anteriormente en los Esquemas 1, 2 y 3. Los expertos en la técnica reconocerán que la conversión de compuestos (VIII) en compuestos de fórmula (IV) puede llevarse a cabo secuencialmente o en el mismo recipiente de reacción, lo que permite una conversión simplificada de compuestos de fórmula

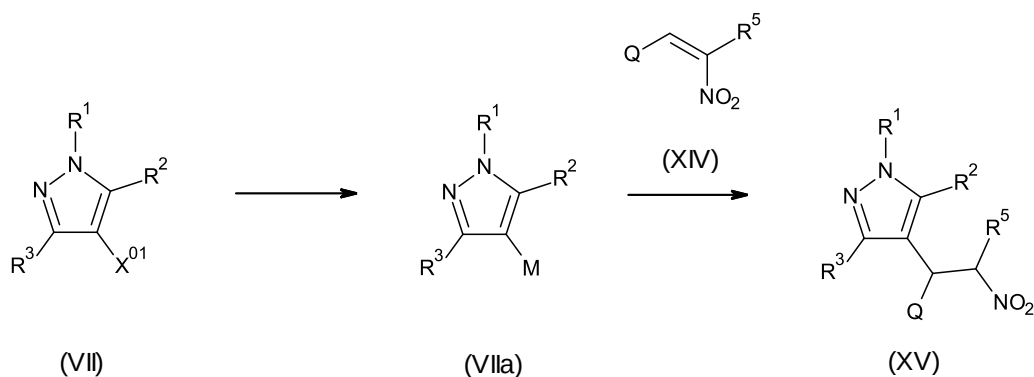
(VIII) en compuestos de fórmula (IV). Esto se describe en más detalles en los ejemplos preparativos.

Los compuestos de fórmula (Ia), en la que R1, R2, R3, R5, Q, A1, A2, A3 y Z1 son tal como se describieron anteriormente para los compuestos de fórmula (I) y R4 y R6 son hidrógeno, también pueden prepararse mediante tratamiento de compuestos de fórmula (VI), respectivamente cualquiera de los compuestos de fórmula (VIa), (VIb), (VIc), (VId) o (VIe), con compuestos de fórmula (XII), en la que R5 es tal como se describió anteriormente para los compuestos de fórmula (I) en presencia de una base, tal como trietilamina, opcionalmente en un disolvente inerte, tal como etanol o metanol, proporcionando los compuestos de fórmula (XIII). Estos compuestos pueden aislarse y convertirse en compuestos de fórmula (XIV) mediante tratamiento con un anhídrido, tal como anhídrido de ácido trifluoroacético, en un disolvente inerte, tal como cloruro de metileno, en presencia de una base, por ejemplo, trietilamina. Esta reacción se muestra en el Esquema 8.



Esquema 8

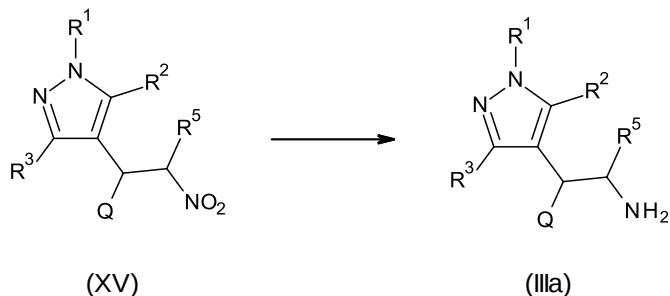
Los expertos en la técnica apreciarán que los compuestos de fórmula (VI) pueden convertirse en compuestos de fórmula (XIV) sin aislar los productos intermedios de fórmula (XIII). Tales reacciones, conocidas como las reacciones de Henry, se describen bien en la bibliografía, tal como se evidencia en *Tetrahedron.*, **2001**, 57(6), 915-945, y referencias allí citadas. Los compuestos de fórmula (XIV) pueden convertirse en compuestos de fórmula (XV) mediante tratamiento con compuestos de fórmula (VIIa) (véase el Esquema 5) en un disolvente inerte tal como tetrahidrofurano. Esta reacción se muestra en el Esquema 9.



Esquema 9

Se han informado adiciones similares de Michael de organometálicos a nitroalquenos, por ejemplo, en *Org. Lett.*, **2007**, 9, 85-87. La reducción del grupo nitro en compuestos de fórmula (XV) a la amina para proporcionar compuestos de fórmula (IIIa), en la que R¹, R², R³, R⁵ y Q son tal como se definieron anteriormente para el compuesto de fórmula (I) y R⁴ y R⁶ son hidrógeno, puede lograrse por una multitud de métodos en general conocidos por los expertos en la técnica,

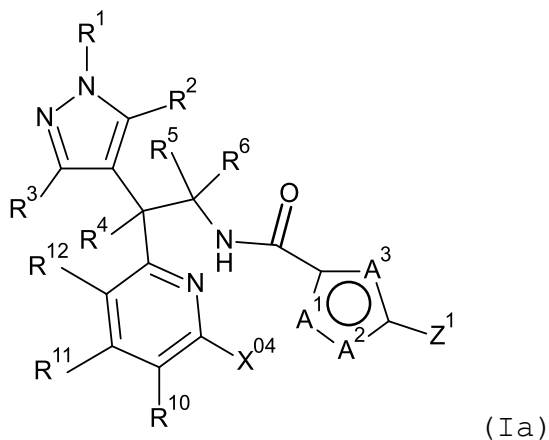
tales como reducción de Bechamp, o reducción con hidrógeno en presencia de un catalizador metálico. Esta reacción se muestra en el Esquema 10.



Esquema 10

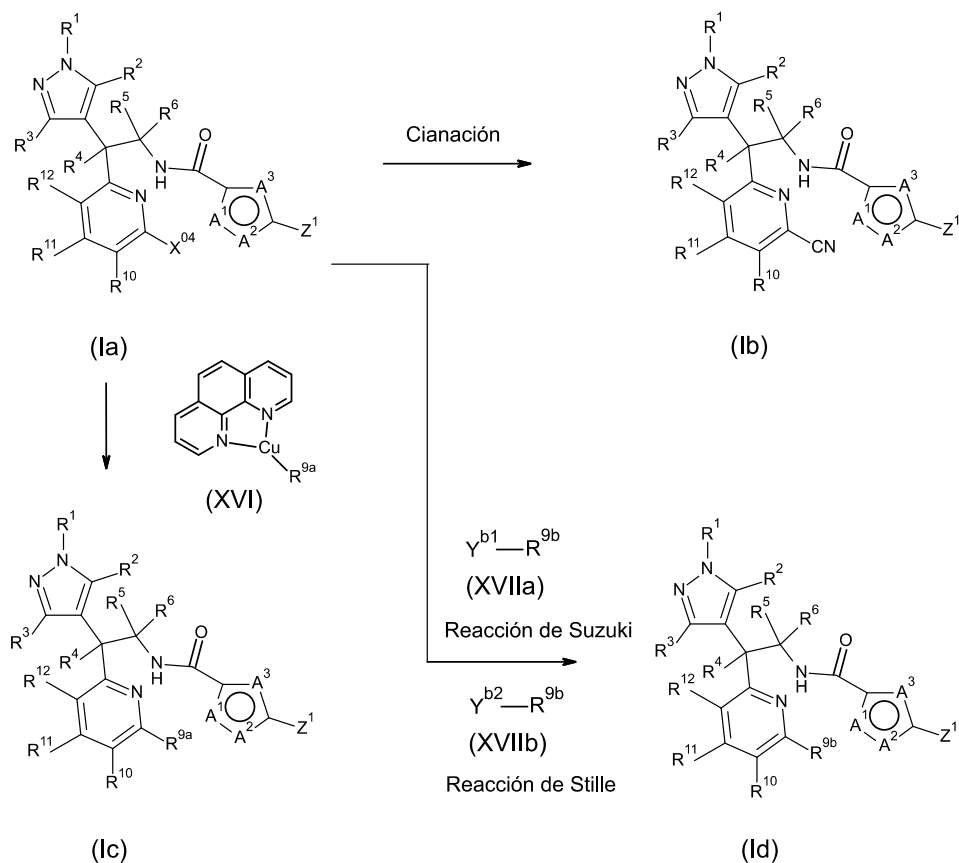
Los compuestos de fórmula (IIIa) se convierten en compuestos de fórmula (Ia) por los métodos descritos en los Esquemas 1 y 2.

Los compuestos adicionales de acuerdo con la invención pueden prepararse mediante derivatización en una etapa posterior de la síntesis usando un producto intermedio central clave. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I), en la que Q es Q¹, y R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R¹⁰, R¹¹, R¹², A¹, A², A³ y Z¹ son tal como se definieron anteriormente para los compuestos de fórmula (I), y X⁰⁴ es halógeno, preferentemente bromo o cloro, es decir, compuestos de fórmula (Ia):



permitir que se lleven a cabo más procesos químicos, tales como carbonilaciones catalizadas por paladio, reacciones de Suzuki, acoplamientos de Stille, introducción catalizada por cobre de grupos sulfonilo, grupos haloalquilo y restos ciano, así como reacciones S_NAr con una variedad de nucleófilos.

Los ejemplos de tales reacciones se muestran en el Esquema 11.



Esquema 11

Tal como se muestra en el Esquema 11, los compuestos de fórmula (I), en la que Q es Q1, y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , A^1 , A^2 , A^3 y Z^1 son tal como se definieron anteriormente para el compuesto de fórmula (I), y R^9 es ciano, a saber los compuestos de fórmula (Ib), pueden

obtenerse a partir del compuesto de fórmula (Ia) mediante tratamiento con una fuente de cianuro inorgánico tal como CuCN un disolvente inerte tal como dimetilformamida (DMF) o N-metil-2-pirrolidona a temperaturas entre 0 °C y 150 °C. Tales reacciones se conocen bien en la bibliografía, por ejemplo, en J. Het. Chem., (1987), 24(2), 373-6, Liebigs Ann. Chem., (1994), (10), 1049-53, y Org. Prep. Proc. Int., (1985), 17(6), 391-9. Otros métodos para la introducción del grupo ciano mediante sustitución de un átomo de halógeno se conocen en la técnica. Véase, por ejemplo, Science of Synthesis (2004), 19, 173-195.

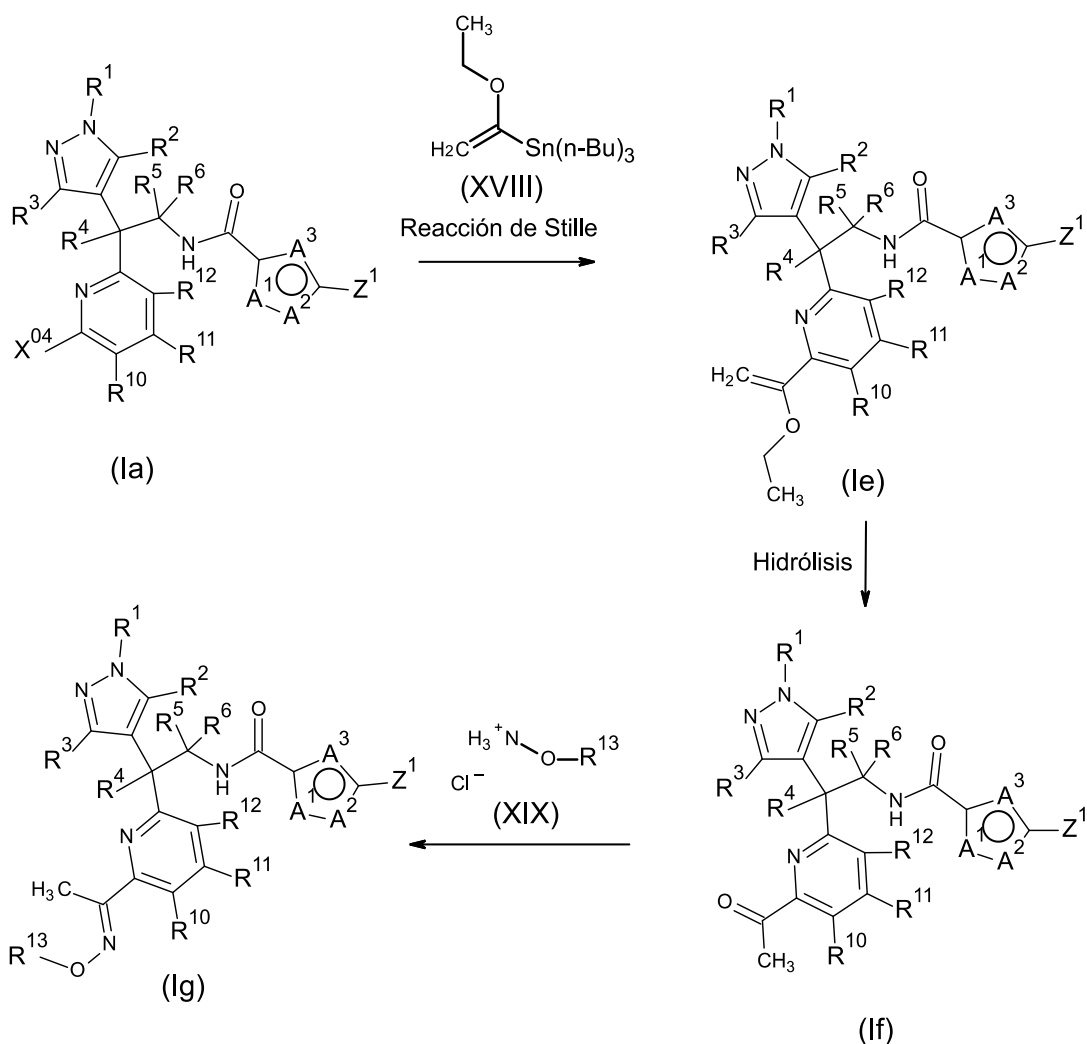
Los compuestos de fórmula (I), en la que Q es Q1, y R1, R2, R3, R4, R5, R6, R10, R11, R12, A1, A2, A3 y Z1 son tal como se definieron anteriormente para el compuesto de fórmula (I), y R9a es haloalquilo C1-C4, a saber los compuestos de fórmula (Ic), pueden prepararse mediante tratamiento de compuestos de fórmula (Ia) en la que Q es Q1, y R1, R2, R3, R4, R5, R6, R10, R11, R12, A1, A2, A3 y Z1 son tal como se definieron anteriormente para el compuesto de fórmula (I), y X04 es halógeno, preferentemente bromo, con los compuestos de fórmula (XVI), en la que R9a es haloalquilo C1-C4, en un disolvente inerte tal como DMF o N-metil-2-pirrolidona a temperaturas entre temperatura ambiente y 150 °C. Tales reacciones se conocen en la bibliografía (Org. Lett., (2014), 16(6), 1744-1747). Los compuestos de fórmula (I), en la que Q es Q1, y R1, R2, R3, R4, R5, R6, R10, R11, R12, A1, A2, A3 y Z1 son tal como se definieron anteriormente para el compuesto

de fórmula (I), y R_{9b} es fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros o cicloalquilo C₃-C₆, donde el heteroarilo de 5 o 6 miembros comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados individualmente de N, O y S, y donde cualquiera de dicho fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros y cicloalquilo C₃-C₆ están opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ y alcoxilo C₁-C₄, a saber los compuestos de fórmula (Id), pueden prepararse (tal como se muestra en el Esquema 11) mediante una reacción de Suzuki, que implica, por ejemplo, hacer reaccionar los compuestos de fórmula (Ia), en la que X₀₄ es un grupo saliente como, por ejemplo, cloro, bromo o yodo, con compuestos de fórmula (XVIIa), en la que Y_{b1} puede ser un grupo funcional derivado del boro, como, por ejemplo, B(OH)₂ o B(OR_{b1})₂, donde R_{b1} puede ser un grupo alquilo C₁-C₄ o los dos grupos OR_{b1} pueden formar, junto con el átomo de boro, un anillo de cinco miembros, como, por ejemplo, un éster borónico de pinacol. La reacción se cataliza mediante un catalizador basado en paladio, por ejemplo tetraquis(trifenilfosfina)-paladio o (1,1'-bis(difenilfosfina)-ferroceno)dicloropaladio-diclorometano (complejo 1:1), en presencia de una base, como carbonato sódico o fluoruro de cesio, en un disolvente o una mezcla de disolventes como, por ejemplo, una mezcla de 1,2-dimetoxietano y agua, o dioxano y agua o metil tetrahidrofurano y agua, preferiblemente en una atmósfera inerte. La temperatura de reacción puede variar

preferentemente desde la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición de la mezcla de reacción. Dichas reacciones de Suzuki las conocen bien los expertos en la técnica y se han revisado, por ejemplo, en J. Organomet. Chem., 576, 1999, 147-168.

Como alternativa, los compuestos de fórmula (Ic) se pueden preparar mediante una reacción de Stille de los compuestos de fórmula (XVIIb) donde Yb₂ es un derivado de trialquilestaño, preferentemente tri-n-butilestaño, con compuestos de fórmula (Ia). Las reacciones de Stille de este tipo se llevan a cabo en presencia de un catalizador de paladio, por ejemplo tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) o (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio-diclorometano (complejo 1:1), en un disolvente inerte tal como DMF, acetonitrilo o dioxano, opcionalmente en presencia de un aditivo, tal como fluoruro de cesio o cloruro de litio, y opcionalmente en presencia de un catalizador adicional, por ejemplo yoduro de cobre (I). Tales acoplamientos de Stille también los conocen bien los expertos en la técnica, y se han descrito, por ejemplo, en J. Org. Chem., 2005, 70, 8601-8604, J. Org. Chem., 2009, 74, 5599-5602, y Angew. Chem. Int. Ed., 2004, 43, 1132-1136. Se encuentra disponible comercialmente un gran número de compuestos de fórmula (XVIIa) y (XVIIb) o pueden prepararse por los expertos en la materia.

Los compuestos adicionales disponibles a partir de compuestos de fórmula (Ia) se muestran en el Esquema 12.

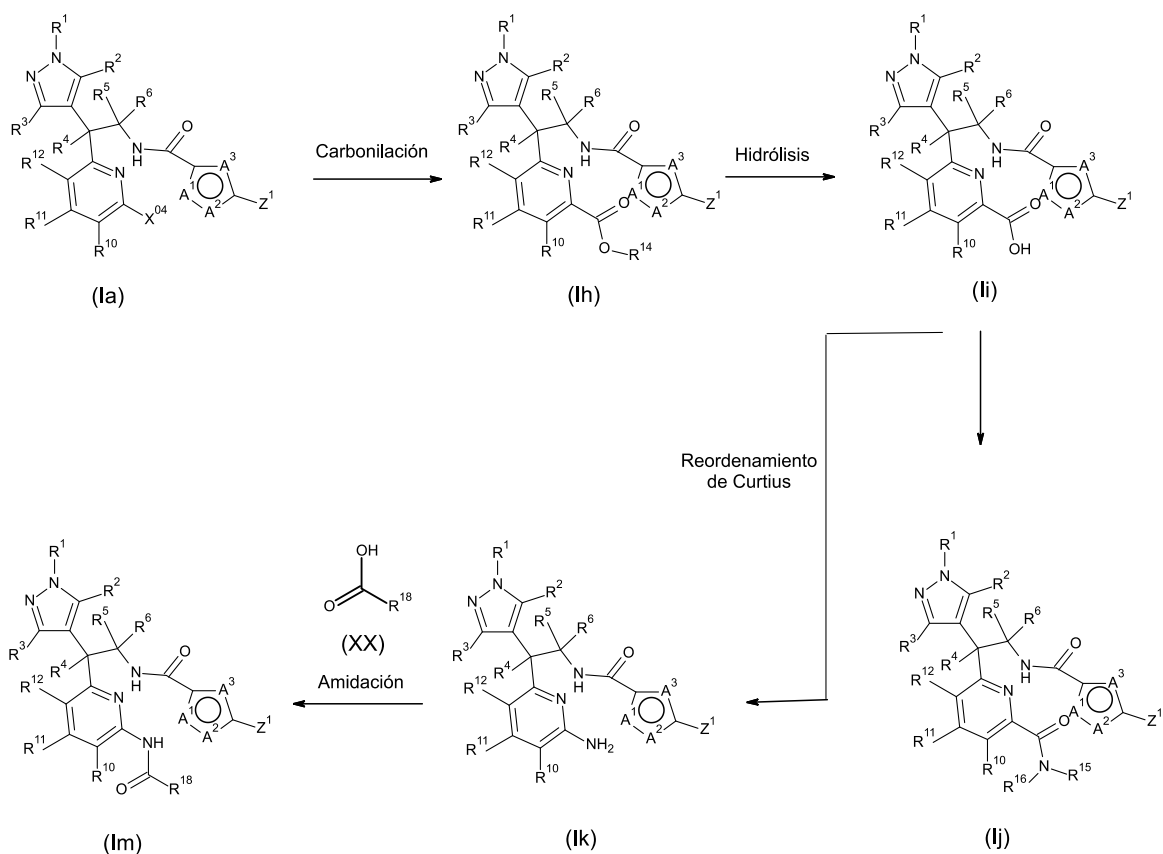


Esquema 12

Tal como se muestra en el Esquema 12, los compuestos de fórmula (I), en la que Q es Q^1 , y $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6, \text{R}^{10}, \text{R}^{11}, \text{R}^{12}, \text{A}^1, \text{A}^2, \text{A}^3$ y Z^1 son tal como se definieron anteriormente para el compuesto de fórmula (I), y X^{04} es un grupo saliente como, por ejemplo, cloro, bromo o yodo, a saber los compuestos de fórmula (Ia), pueden tratarse con los compuestos de fórmula (XVIII) en condiciones de reacciones de Stille proporcionando los compuestos de fórmula (Ie). Los compuestos de fórmula (Ie) pueden aislarse, o hidrolizarse

directamente en condiciones ácidas acuosas proporcionando los compuestos de fórmula (If). Tales reacciones se conocen en la bibliografía y se han descrito, por ejemplo, en *Synthesis* (**2001**), (10), 1551-1555, y *Tetrahedron* (**2001**), 57(13), 2507-2514. Los compuestos de fórmula (If) pueden convertirse en el compuesto de fórmula (Ig), en la que Q es Q¹, y R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R¹⁰, R¹¹, R¹², A¹, A², A³ y Z¹ son tal como se definieron anteriormente para el compuesto de fórmula (I), y R¹³ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄ mediante tratamiento de compuestos de fórmula (If) con compuestos de fórmula (XIX) (o a sal del mismo), en la que R¹³ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄, en un disolvente inerte tal como metanol, etanol, tetrahidrofurano, metilo, opcionalmente en presencia de una base inorgánica tal como carbonato de sodio o potasio, o bases orgánicas tales como trietilamina y similares. En la bibliografía se conocen muchos ejemplos para la preparación de tales oximas (véanse, por ejemplo, *Molecules* **2019**, 24, 2470 y las referencias allí citadas) y se conocen bien por los expertos en la técnica.

Los compuestos adicionales que pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (I), en la que Q es Q¹, y R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R¹⁰, R¹¹, R¹², A¹, A², A³ y Z¹ son tal como se definieron anteriormente para el compuesto de fórmula (I), y X⁰⁴ es un grupo saliente como, por ejemplo, cloro, bromo o yodo, a saber los compuestos de fórmula (Ia), se muestran en el Esquema 13.



Esquema 13

Tal como se muestra en el Esquema 13, los compuestos de fórmula (Ia) pueden carbonilarse proporcionando compuestos de fórmula (Ih), en la que Q es Q^1 , y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , A^1 , A^2 , A^3 y Z^1 son tal como se definieron anteriormente para el compuesto de fórmula (I), y R^{14} es alquilo C_1 - C_4 , a saber los compuestos de fórmula (Ih). En las alcoxicarbonilaciones de este tipo, los compuestos de fórmula (Ia) se hacen reaccionar con monóxido de carbono, normalmente a presión, en presencia de un catalizador metálico tal como un catalizador de paladio (por ejemplo: acetato de paladio (II); dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] paladio (II) $Pd(dppf)Cl_2$; dicloruro de

bis(trifenilfosfina)paladio(II) $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$; o
 bis(difenilfosfino)propano]paladio(II) $\text{PdCl}_2(\text{dippp})$),
 opcionalmente en presencia de un ligando de fosfina tal como
 trifenilfosfina o 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, en un
 disolvente alcohólico R^{14}OH (normalmente metanol o etanol),
 donde R^{14} es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, opcionalmente en presencia de un
 codisolvente (por ejemplo, tolueno, dioxano o *N,N*-
 dimetilformamida) y preferentemente en presencia de una base,
 tal como, por ejemplo, trimetilamina, a temperaturas entre 20
 y 200 °C, preferentemente entre 50 y 180 °C. Tales reacciones
 de carbonilación se conocen bien por los expertos en la
 técnica y también en la bibliografía (véase [J. Org. Chem.](#)
[2008, 73, 7102-7107, y referencias allí citadas](#)). Tales
 compuestos de fórmula (Ih) pueden saponificarse fácilmente a
 compuestos de fórmula (Ii) en condiciones conocidas por los
 expertos en la técnica, por ejemplo, condiciones tales como
 hidróxido acuoso de sodio, potasio o litio en metanol,
 etanol, tetrahidrofurano o dioxano a temperatura ambiente o
 hasta condiciones de reflujo. Como alternativa, tratar los
 compuestos de tipo éster de fórmula (Ih) con aniones de
 haluro, preferentemente aniones de cloruro, que se originan a
 partir de, por ejemplo, cloruro de litio (o como alternativa
 cloruro de sodio o potasio), en disolventes tales como *N,N*-
 dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metil-2-pirrolidona
 también pueden generar los compuestos de tipo ácido
 carboxílico de fórmula (Ii). Las temperaturas de reacción
 para una *O*-desmetilación de este tipo están comprendidas

preferentemente en el intervalo de 20 °C al punto de ebullición de la mezcla de reacción, o la reacción se puede realizar con irradiación de microondas. Los compuestos de fórmula (Ii) pueden convertirse en amidas de fórmula (Ij), en la que Q es Q¹, y R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R¹⁰, R¹¹, R¹², A¹, A², A³ y Z¹ son tal como se definieron anteriormente para el compuesto de fórmula (I), y R¹⁵ y R¹⁶ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄, a saber los compuestos de fórmula (Ij). Tales reacciones implican normalmente la activación del grupo carboxilo, seguida de un tratamiento con un compuesto R¹⁵R¹⁶NH o el uso de agentes de acoplamiento para realizar la conversión directa de los ácidos en amidas tras el tratamiento con compuestos de fórmula R¹⁵R¹⁶NH. Estos métodos se han discutido anteriormente en los Esquemas 1 y 2.

Los compuestos de fórmula (Ii) pueden convertirse en compuestos de fórmula (I), en la que Q es Q¹, y R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R¹⁰, R¹¹, R¹², A¹, A², A³ y Z¹ son tal como se definieron anteriormente para el compuesto de fórmula (I), y R⁹ es amino, es decir, compuestos de fórmula (Ik), por un denominado reordenamiento de Curtius. En el reordenamiento de Curtius, los compuestos de fórmula (Ij) se tratan con una organo-azida en presencia de una base adecuada y opcionalmente en presencia o ausencia de ácidos de Lewis, en un disolvente inerte a temperaturas entre 50°C y 200°C. Los ejemplos de organo-azida incluyen TMSN₃, azida de sodio, azida de difenilfosforilo o azida de tosilo y el disolvente adecuado puede ser tolueno, xileno, THF o acetonitrilo. El

ejemplo de ácidos de Lewis adecuados pueden incluir $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ entre otros. Los isocianatos formados en la transposición se hacen reaccionar con agua para formar carbamatos que se descarboxilan en las condiciones de reacción a las correspondientes aminas de fórmula (lk). Alternativamente, las reacciones pueden llevarse a cabo en alcoholes, por ejemplo, alcohol t-butilico, que permite aislar los carbamatos de t-butilo. Estos, a su vez, se pueden escindir en una etapa independiente mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica con ácidos (tal como el ácido trifluoroacético) para producir compuestos de fórmula (Ik). Se han notificado los ejemplos de tales reacciones de Curtius, por ejemplo, en *Org. Lett.*, **2005**, 7, 4107-4110, *Journal of Medicinal Chemistry*, **2006**, 49(12), 3614-3627, y *Tetrahedron*, **1974**, 30, 2151-2157. Los compuestos de fórmula (Ik) así obtenidos pueden amidarse en compuestos de fórmula (Im), en la que Q es Q^1 , y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , A^1 , A^2 , A^3 y Z^1 son tal como se definieron anteriormente para el compuesto de fórmula (I), y R^{18} es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ mediante tratamiento con compuestos de fórmula (XX) de acuerdo con los métodos de amidación descritos anteriormente. Los expertos en la técnica reconocerán que dicha química se puede aplicar a cualquiera de los compuestos de fórmula (I), donde Q es $\text{Q}^1, \text{Q}^2, \text{Q}^3, \text{Q}^4$ o Q^5 en cualquier posición de los heterociclos de fórmula Q (es decir, R^9 , R^{10} , R^{11} o R^{12}) cuando los últimos grupos son un grupo saliente como un átomo de halógeno.

Un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las realizaciones de la presente invención puede convertirse de una manera conocida per se en otro compuesto según cualquiera de las realizaciones de la presente invención reemplazando uno o más sustituyentes del compuesto de partida de la manera habitual por otro(s) sustituyente(s) según la invención. Los expertos en la técnica también apreciarán que los compuestos de fórmula (I) pueden transformarse adicionalmente en derivados adicionales de fórmula (I) mediante, por ejemplo, alquilación, sustitución nucleófila, eliminación, reacciones de formación de enlaces C-C en presencia de catalizadores metálicos, formación de enlaces heteroátomo-carbono en presencia de catalizadores metálicos, oxidación y reducción.

Dependiendo de la elección de las condiciones de reacción y de los materiales de partida que son adecuados en cada caso, es posible, por ejemplo, en un paso de reacción, reemplazar solamente un sustituyente por otro sustituyente de acuerdo con la invención, o se puede reemplazar una pluralidad de sustituyentes por otros sustituyentes de acuerdo con la invención en el mismo paso de reacción.

Las sales de compuestos de fórmula (I) pueden prepararse de manera conocida en sí misma. Por lo tanto, por ejemplo, se obtienen sales de adición de ácido de los compuestos de fórmula (I) mediante el tratamiento con un ácido adecuado o un reactivo de intercambio iónico adecuado y se obtienen sales con bases mediante tratamiento con una base adecuada o con un reactivo de intercambio iónico adecuado.

Las sales de compuestos de fórmula (I) se pueden convertir de la manera habitual en los compuestos (I) libres, sales de adición de ácido, por ejemplo mediante tratamiento con un compuesto básico adecuado o con un reactivo de intercambio de iones adecuado y sales con bases, por ejemplo mediante tratamiento con un ácido adecuado o con un reactivo de intercambio de iones adecuado.

Las sales de los compuestos de fórmula (I) se pueden convertir de una forma conocida de por sí en otras sales de los compuestos de fórmula (I), sales de adición de ácidos, por ejemplo, en otras sales de adición de ácidos, por ejemplo, mediante el tratamiento de una sal de ácido inorgánico, tal como clorhidrato, con una sal de un metal adecuada tal como una sal de sodio, bario o plata, de un ácido, por ejemplo, con acetato de plata, en un disolvente adecuado en el que una sal inorgánica que forma, por ejemplo, cloruro de plata, es insoluble y de este modo precipita en la mezcla de reacción.

Dependiendo del procedimiento o las condiciones de reacción, los compuestos de fórmula (I), que tienen propiedades de formación de sales, pueden obtenerse en forma libre o en forma de sales.

Los compuestos de fórmula (I) y, cuando sea apropiado, los tautómeros de estos, en cada caso en forma libre o en forma de sal, pueden estar presentes en forma de uno de los isómeros que son posibles o como una mezcla de estos, por ejemplo, en forma de isómeros puros tales como enantiómeros

y/o diastereómeros, o como mezclas de isómeros tales como mezclas de enantiómeros, por ejemplo, racematos, mezclas de diastereómeros o mezclas de racematos, dependiendo del número, la configuración absoluta y relativa de los átomos de carbono asimétricos que estén presentes en la molécula y/o dependiendo de la configuración de los dobles enlaces no aromáticos que estén presentes en la molécula; la invención se refiere a los isómeros puros y también a todas las mezclas de isómeros que sean posibles, y se debe interpretar en cada caso con este sentido en lo expuesto anteriormente y en lo sucesivo en la presente, incluso cuando no se mencionen detalles estereoquímicos específicamente en cada caso.

Las mezclas diastereoméricas o mezclas racémicas de compuestos de fórmula (I), en forma libre o en forma de sal, que pueden obtenerse dependiendo de qué materiales de partida y procedimientos se hayan elegido, pueden separarse de manera conocida para dar los diastereómeros puros o racematos basándose en las diferencias fisicoquímicas de los componentes, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada, destilación y/o cromatografía.

Las mezclas enantioméricas tales como racematos, que se pueden obtener de forma similar se pueden resolver en los enantiómeros ópticos mediante métodos conocidos, por ejemplo, mediante recrystalización en un disolvente ópticamente activo, mediante cromatografía en adsorbentes quirales, por ejemplo, cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) en acetil celulosa, con la ayuda de microorganismos

adecuados, mediante escisión con enzimas inmovilizadas específicas, mediante la formación de compuestos de inclusión, por ejemplo, utilizando éteres corona quirales, donde únicamente un enantiómero forma el complejo, o mediante la conversión en sales diastereoméricas, por ejemplo, haciendo reaccionar un racemato del producto final básico con un ácido ópticamente activo, tal como un ácido carboxílico, por ejemplo, ácido canfórico, tartárico o málico, o un ácido sulfónico, por ejemplo, ácido canforsulfónico, y separando la mezcla de diastereómeros que puede obtenerse de esta manera, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada en función de sus diferentes solubilidades, para proporcionar los diastereómeros, de donde puede liberarse el enantiómero deseado por acción de agentes adecuados, por ejemplo, agentes básicos.

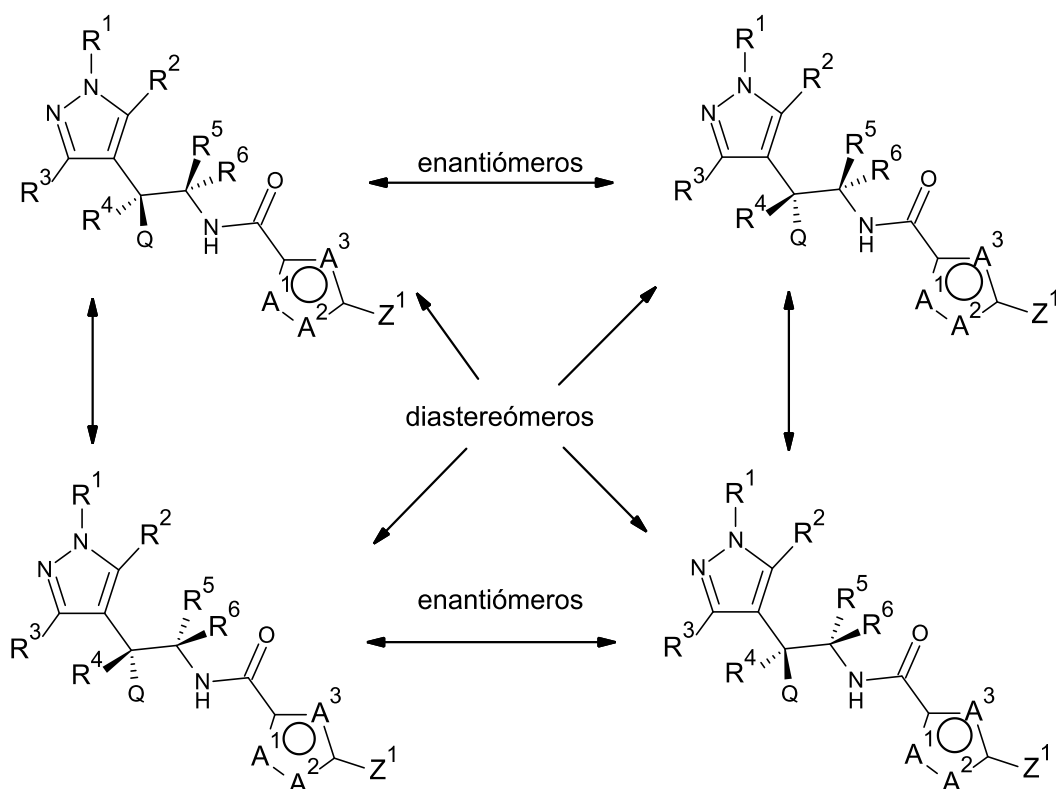
Pueden obtenerse diastereómeros o enantiómeros puros de acuerdo con la invención no solamente separando mezclas de isómeros adecuadas, sino también mediante métodos generalmente conocidos de síntesis diastereoselectiva o enantioselectiva, por ejemplo, llevando a cabo el proceso de acuerdo con la invención con materiales de partida que tengan una estereoquímica adecuada.

Resulta conveniente aislar o sintetizar en cada caso el isómero más eficaz biológicamente, por ejemplo, el enantiómero o diastereómero o mezcla de isómeros, por ejemplo, mezcla de enantiómeros o mezcla de diastereómeros,

si los compuestos individuales tienen una actividad biológica diferente.

Como ejemplo, pueden existir compuestos con más de un átomo de carbono asimétrico en formas diastereoisómeras que pueden separarse opcionalmente usando, por ejemplo, cromatografía de cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) con columnas quirales. Tales diastereómeros pueden mostrar un perfil de actividad fungicida diferente, pero todos los isómeros y diastereómeros forman parte de esta invención.

Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención presentan dos átomos de carbono asimétricos. A continuación se muestra la relación entre enantiómeros y diastereómeros de compuestos de fórmula (I).



Un experto en la técnica sabe muy bien que los diastereómeros y enantiómeros anteriores de fórmula (I) en la que R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10, R11, R12, A1, A2, A3, Q y Z1 son tal como se define por la fórmula (I) y están dentro del alcance de la invención.

Los compuestos de fórmula (I) y, cuando es apropiado, los tautómeros de los mismos, en cada caso en forma libre o en forma salina, pueden obtenerse también, si es apropiado, en forma de hidratos y/o pueden incluir otros disolventes, por ejemplo, los que pueden haberse usado para la cristalización de compuestos que están presentes en forma sólida.

Como ya se ha indicado, sorprendentemente, se ha descubierto ahora que los compuestos de fórmula (I) de la presente invención tienen, a efectos prácticos, un nivel muy favorable de actividad biológica para proteger a las plantas contra enfermedades provocadas por hongos.

Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención se pueden usar en el sector agrícola y campos de uso relacionados, por ejemplo, como principios activos para controlar plagas en plantas o en materiales inertes para el control de microorganismos responsables de su descomposición u organismos potencialmente dañinos para el ser humano. Los compuestos novedosos se distinguen por una excelente actividad a bajas tasas de aplicación, ya que son bien tolerados por las plantas y son seguros para el medioambiente. Tienen unas propiedades curativas, preventivas

y sistémicas muy útiles, y pueden usarse para proteger numerosas plantas de cultivo. Los compuestos de fórmula (I) pueden usarse para inhibir o destruir las plagas que se producen en plantas o partes de plantas (frutos, flores, hojas, tallos, tubérculos, raíces) de diferentes cultivos de plantas útiles, a la vez que también protegen las partes de plantas que crecen más tarde, por ejemplo, frente a los microorganismos patógenos.

La presente invención se refiere además a un método para controlar o prevenir la infestación de plantas o material de propagación vegetal y/o cultivos alimentarios recolectados susceptibles de ser atacados por microbios mediante el tratamiento de las plantas o material de propagación vegetal y/o cultivos alimentarios recolectados en donde se aplica una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la invención a las plantas, a partes de las mismas o al emplazamiento de las mismas.

También es posible usar un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la invención como fungicida. El término "fungicida", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto que controla, modifica o previene el crecimiento de hongos. La expresión "cantidad eficaz como fungicida", cuando se usa, quiere decir la cantidad de un compuesto de este tipo o combinación de compuestos de este tipo, que es capaz de producir un efecto sobre el crecimiento de los hongos. Los efectos de control o modificación incluyen toda desviación del desarrollo natural, tal como su

exterminación, ralentización y similares, y la prevención incluye una barrera u otra formación defensiva en una planta o sobre esta, para prevenir la infección fúngica.

También puede ser posible emplear compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención como agentes de revestimiento para el tratamiento de material de propagación vegetal, por ejemplo, semillas, tales como frutos, tubérculos o granos, o esquejes vegetales, para protegerlo contra infecciones fúngicas, así como también contra hongos fitopatógenos presentes en el suelo. El material de propagación se puede tratar con una composición que comprende un compuesto de fórmula (I) antes de plantarlo: la semilla, por ejemplo, se puede revestir antes de sembrarla. Los compuestos activos de fórmula (I) también se pueden aplicar a granos (recubrimiento), ya sea impregnando las semillas en una formulación líquida o recubriéndolas con una formulación sólida. La composición también puede aplicarse al sitio de siembra cuando se está plantando el material de propagación, por ejemplo, en el surco de la semilla durante la siembra. La invención también se refiere a dichos métodos de tratamiento del material de propagación vegetal y al material de propagación vegetal tratado de esta manera.

Más aun, los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la invención pueden utilizarse para controlar hongos en áreas relacionadas, por ejemplo en la protección de materiales técnicos, incluyendo madera y productos técnicos relacionados

con la madera, en almacenamiento de alimentos, en gestión de la higiene.

Además, la invención se podría usar para proteger materiales inertes contra ataques de hongos, p. ej., la madera, los paneles para tabicar y la pintura.

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

Absidia corymbifera, *Alternaria* spp, *Aphanomyces* spp, *Ascochyta* spp, *Aspergillus* spp. que incluyen *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. terreus*, *Aureobasidium* spp. que incluyen *A. pullulans*, *Blastomyces dermatitidis*, *Blumeria graminis*, *Bremia lactucae*, *Botryosphaeria* spp. que incluyen *B. dothidea*, *B. obtusa*, *Botrytis* spp. que incluyen *B. cinerea*, *Candida* spp. que incluyen *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. lusitaniae*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *Cephalosporium* *fragrans*, *Ceratocystis* spp, *Cercospora* spp. que incluyen *C. arachidicola*, *Cercosporidium personatum*, *Cladosporium* spp, *Claviceps purpurea*, *Coccidioides immitis*, *Cochliobolus* spp, *Colletotrichum* spp. que incluyen *C. musae*, *Cryptococcus neoformans*, *Diaporthe* spp, *Didymella* spp, *Drechslera* spp, *Elsinoe* spp, *Epidermophyton* spp, *Erwinia amylovora*, *Erysiphe* spp. que incluyen *E. cichoracearum*, *Eutypa lata*, *Fusarium* spp. que

incluyen *F. culmorum*, *F. graminearum*, *F. langsethiae*, *F. moniliforme*, *F. oxysporum*, *F. proliferatum*, *F. subglutinans*, *F. solani*, *Gaeumannomyces graminis*, *Gibberella fujikuroi*, *Gloeodes pomigena*, *Gloeosporium musarum*, *Glomerella cingulate*, *Guignardia bidwellii*, *Gymnosporangium juniperi-virginianae*, *Helminthosporium* spp, *Hemileia* spp, *Histoplasma* spp. que incluyen *H. capsulatum*, *Laetisaria fuciformis*, *Leptographium lindbergii*, *Leveillula taurica*, *Lophodermium seditiosum*, *Microdochium nivale*, *Microsporum* spp, *Monilinia* spp, *Mucor* spp, *Mycosphaerella* spp. que incluyen *M. graminicola*, *M. pomi*, *Oncobasidium theobromae*, *Ophiostoma piceae*, *Paracoccidioides* spp, *Penicillium* spp. que incluyen *P. digitatum*, *P. italicum*, *Petriellidium* spp, *Peronosclerospora* spp. que incluyen *P. maydis*, *P. philippinensis* y *P. sorghi*, *Peronospora* spp, *Phaeosphaeria nodorum*, *Phakopsora pachyrhizi*, *Phellinus igniarius*, *Phialophora* spp, *Phoma* spp, *Phomopsis viticola*, *Phytophthora* spp. que incluyen *P. infestans*, *Plasmopara* spp. que incluyen *P. halstedii*, *P. viticola*, *Pleospora* spp., *Podosphaera* spp. que incluyen *P. leucotricha*, *Polymyxa graminis*, *Polymyxa betae*, *Pseudocercospora herpotrichoides*, *Pseudomonas* spp, *Pseudoperonospora* spp. que incluyen *P. cubensis*, *P. humuli*, *Pseudopeziza tracheiphila*, *Puccinia* spp. que incluyen *P. hordei*, *P. recondita*, *P. striiformis*, *P. tritici*, *Pyrenopeziza* spp, *Pyrenophora* spp, *Pyricularia* spp. que incluyen *P. oryzae*, *Pythium* spp. que incluyen *P. ultimum*, *Ramularia* spp, *Rhizoctonia* spp, *Rhizomucor pusillus*, *Rhizopus*

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

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

Dentro del alcance de la presente invención, los cultivos diana y/o las plantas útiles que se desean proteger normalmente comprenden cultivos perennes y anuales, tales como plantas de bayas, por ejemplo, moras, arándanos azules, arándanos rojos, frambuesas y fresas; cereales, por ejemplo, cebada, (maíz), mijo, avena, arroz, centeno, sorgo, triticale y trigo; plantas que producen fibra, por ejemplo, algodón, lino, cáñamo, yute y sisal; cultivos de campo, por ejemplo, azúcar y remolacha forrajera, café, lúpulos, mostaza, colza oleaginosa (colza doble cero), amapola, caña de azúcar,

girasol, té y tabaco; árboles frutales, por ejemplo, los que producen manzana, chabacano, aguacate, banana, cereza, cítricos, nectarina, durazno, pera y ciruela; pastos, por ejemplo, grama común, pasto azul, *Agrostis*, *Eremocloa* ophiuroides, festuca, *Lolium*, pasto de San Agustín y pasto *Zoysia*; hierbas aromáticas tales como albahaca, borraja, cebolletas, cilantro, lavanda, apio de monte, menta, orégano, perejil, romero, salvia y tomillo; legumbres, por ejemplo, porotos, lentejas, chícharos y soja; frutos secos, por ejemplo, almendra, anacardo, cacahuete, avellana, cacahuete, pacana, pistacho y nuez; palmeras, por ejemplo, palmera oleaginosa; plantas ornamentales, por ejemplo, flores, arbustos y árboles; otros árboles, por ejemplo, de cacao, coco, oliva y caucho; hortalizas, por ejemplo, espárragos, berenjena, brócoli, col, zanahoria, pepino, ajo, lechuga, calabacita, melón, quingombó, cebolla, pimiento, papa, calabaza, ruibarbo, espinaca y tomate; y vides, por ejemplo, uvas.

Se debe entender que la expresión "plantas útiles" también incluye las plantas útiles que han sido modificadas para que sean tolerantes a herbicidas, tales como bromoxinilo, o a clases de herbicidas (tales como, por ejemplo, inhibidores de HPPD, inhibidores de ALS, por ejemplo, primisulfurón, prosulfurón y trifloxisulfurón, inhibidores de EPSPS (5-enolpirovil-shikimato-3-fosfato·sintasa), inhibidores de GS (glutamina·sintetasa) o inhibidores de PPO (protoporfirinógeno·oxidasa)) como

resultado de métodos convencionales de cultivo selectivo o de ingeniería genética. Un ejemplo de un cultivo que ha sido modificado para que sea tolerante a imidazolinonas, por ejemplo, imazamox, mediante métodos convencionales de cultivo selectivo (mutagénesis) es la colza de verano Clearfield® (canola). Algunos ejemplos de cultivos que han sido modificados para que sean tolerantes a herbicidas o clases de herbicidas mediante métodos de ingeniería genética incluyen las variedades de maíz resistentes a glifosato y glufosinato comercializadas con los nombres comerciales RoundupReady®, Herculex I* and LibertyLink®.

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

Algunos ejemplos de dichas plantas son: YieldGard® (variedad de maíz que expresa una toxina CryIA(b)); YieldGard® Rootworm (variedad de maíz que expresa una toxina CryIIIB(b1)); YieldGard® Plus (variedad de maíz que expresa una toxina CryIA(b) y una toxina CryIIIB(b1)); Starlink* (variedad de maíz que expresa una toxina Cry9(c)); Herculex® I (variedad de maíz que expresa una toxina CryIF(a2) y la enzima fosfinotricina N-acetiltransferasa (PAT) para lograr tolerancia al herbicida glufosinato amonio); NuCOTN 33B®

(variedad de algodón que expresa una toxina CryIA(c)); Bollgard® I (variedad de algodón que expresa una toxina CryIA(c)); Bollgard® II (variedad de algodón que expresa una toxina CryIA(c) y una toxina CryIIA(b)); VIPCOT® (variedad de algodón que expresa una toxina VIP); NewLeaf® (variedad de patata que expresa una toxina CryIIIA); Agrisure® GT Advantage (GA21 rasgo tolerante a glifosato), Agrisure® CB Advantage (Bt11 rasgo del barrenador de maíz (CB)), Agrisure® RW (rasgo del gusano de la raíz del maíz), RoundupReady® (variedad de maíz con tolerancia herbicida al glifosato) y LibertyLink® (variedad de maíz resistente al glufosinato).

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

Las toxinas que pueden ser expresadas por tales plantas transgénicas incluyen, por ejemplo, proteínas insecticidas de *Bacillus cereus* o *Bacillus popilliae*; o proteínas insecticidas de *Bacillus thuringiensis* tales como delta-endotoxinas, p. ej., Cry1Ab, Cry1Ac, Cry1F, Cry1Fa2, Cry2Ab, Cry3A, Cry3Bb1 o Cry9C, o proteínas insecticidas vegetativas (Vip), p. ej., Vip1, Vip2, Vip3 o Vip3A; o proteínas insecticidas de bacterias que colonizan nematodos, por ejemplo, *Photorhabdus* spp. o *Xenorhabdus* spp., tales como

Photorhabdus luminescens, Xenorhabdus nematophilus; toxinas producidas por animales tales como toxinas de escorpiones, toxinas de arácnidos, toxinas de avispas y otras neurotoxinas específicas de insectos; toxinas producidas por hongos tales como toxinas de estreptomicetos, lectinas de plantas tales como lectinas de arvejas, lectinas de cebada o lectinas de la campanilla de invierno; aglutininas; inhibidores de proteinasas tales como inhibidores de la tripsina, inhibidores de la serín proteasa, inhibidores de la patatina, cistatina, papaína; proteínas que desactivan ribosomas (RIP, Ribosome-Inactivating Proteins) tales como ricina, RIP del maíz, abrina, lufina, saporina o briodina; enzimas que participan en el metabolismo de esteroides tales como 3-hidroxiesteroxidasa, ecdiesteroido-UDP-glicosiltransferasa, colesterol-oxidasas, inhibidores de la ecdisona, HMG-COA-reductasa, bloqueadores de los canales iónicos tales como los bloqueadores de los canales de sodio o calcio, esterasa de la hormona juvenil, receptores de hormonas diuréticas, estilbeno sintasa, bibencilo sintasa, quitinasas y glucanasas.

Además, en el contexto de la presente invención debe entenderse por delta-endotoxinas, por ejemplo, Cry1Ab, Cry1Ac, Cry1F, Cry1Fa2, Cry2Ab, Cry3A, Cry3Bb1 o Cry9C, o proteínas insecticidas vegetativas (Vip), por ejemplo, Vip1, Vip2, Vip3 o Vip3A, expresamente también toxinas híbridas, toxinas truncadas y toxinas modificadas. Se producen toxinas híbridas de manera recombinante mediante una nueva

combinación de diferentes dominios de esas proteínas (véase, por ejemplo, el documento WO2002/15701). Se conocen toxinas truncadas, por ejemplo, una toxina Cry1Ab truncada. En el caso de las toxinas modificadas, se reemplazan uno o más aminoácidos naturales de la toxina. En dichos reemplazos de aminoácidos, se insertan en la toxina, preferentemente, secuencias de reconocimiento de proteasas que no están presentes de manera natural, tales como, por ejemplo, en el caso de Cry3A055, se inserta una secuencia de reconocimiento de la catepsina G en una toxina Cry3A (véase el documento WO2003/018810).

Se divulgan ejemplos de tales toxinas o plantas transgénicas capaces de sintetizar tales toxinas en, por ejemplo, los documentos EP0374753, WO1993/07278, WO1995/34656, EP0427529, EP0451878 y WO2003/052073.

Generalmente, un experto en la técnica conoce los procedimientos para la preparación de dichas plantas transgénicas y se describen, por ejemplo, en las publicaciones mencionadas anteriormente. Los ácidos desoxirribonucleicos de tipo CryI y su preparación se describen, por ejemplo, en los documentos WO1995/34656, EP0367474, EP0401979 y WO1990/13651.

La toxina contenida en las plantas transgénicas confiere a las plantas tolerancia a insectos dañinos. Tales insectos pueden pertenecer a cualquier grupo taxonómico de insectos, pero se encuentran de manera especialmente común en

escarabajos (coleópteros), insectos de dos alas (dípteros) y mariposas (lepidópteros).

Existe constancia de plantas transgénicas que contienen uno o más genes que codifican resistencia a insecticidas y expresan una o más toxinas, y algunas de ellas están comercializadas. Algunos ejemplos de dichas plantas son: YieldGard® (variedad de maíz que expresa una toxina CryIA(b)); YieldGard® Rootworm (variedad de maíz que expresa una toxina CryIIIB(b1)), YieldGard® Plus (variedad de maíz que expresa una toxina CryIA(b) y una toxina CryIIIB(b1)), Starlink™ (variedad de maíz que expresa una toxina Cry9(c)), Herculex® I (variedad de maíz que expresa una toxina CryIF(a2) y la enzima fosfinotricina N-acetiltransferasa (PAT) para lograr la tolerancia al herbicida glufosinato de amonio); NuCOTN 33B® (variedad de algodón que expresa una toxina CryIA(c), Bollgard® I (variedad de algodón que expresa una toxina CryIA(c)), Bollgard® II (variedad de algodón que expresa una toxina CryIA(c) y una toxina CryIIA(b), VIPCOT® (variedad de algodón que expresa una toxina VIP), NewLeaf® (variedad de papa que expresa una toxina CryIIIA), Agrisure® GT Advantage (rasgo tolerante a glifosato GA21), Agrisure® CB Advantage (rasgo del barrenador de maíz (CB) Bt11), Agrisure® RW (rasgo del gusano de la raíz del maíz), RoundupReady® (variedad de maíz con tolerancia herbicida al glifosato) y LibertyLink® (variedad de maíz resistente al glufosinato).

Algunos ejemplos adicionales de tales cultivos transgénicos son:

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

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

3. Maíz MIR604 de Syngenta Seeds SAS, Chemin de l'Hobit 27, F-31 790 St. Sauveur, Francia, número de registro C/FR/96/05/10. Consiste en maíz que se ha modificado para que sea resistente a insectos mediante la expresión transgénica de una toxina Cry3A modificada. Esta toxina es Cry3A055 modificada mediante la inserción de una secuencia de reconocimiento de la proteasa catepsina G. La preparación de dichas plantas de maíz transgénicas se describe en el documento WO2003/018810.

4. Maíz MON 863 de Monsanto Europe S.A. 270-272 Avenue de Tervuren, B-1150 Bruselas, Bélgica, número de registro

C/DE/02/9. MON 863 expresa una toxina Cry3Bb1 y tiene resistencia a determinados insectos coleópteros.

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

6. Maíz 1507 de Pioneer Overseas Corporation, Avenue Tedesco, 7 B-1160 Bruselas, Bélgica, número de registro C/NL/00/10. Consiste en maíz modificado genéticamente para que exprese la proteína Cry1F, con el fin de conseguir resistencia a ciertos insectos del orden Lepidoptera, y para que expresen la proteína PAT, con el fin de conseguir tolerancia al herbicida glufosinato de amonio.

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

Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención pueden usarse para controlar o prevenir enfermedades fitopatógenas, especialmente hongos fitopatógenos tales como especies *Alternaria* en frutas,

hortalizas y patatas; *Botrytis cinerea* en fresas, tomates, girasol, legumbres, hortalizas y uvas; *Rhizoctonia solani* en patatas y hortalizad; *Uncinula necator* en uvas; *Cladosporium cucumerinum*, *Didymella bryoniae*, *Sphaerotheca fuliginea* y *Glomerella lagenarium* en cucurbitáceas; *Leveillula taurica* en cucurbitáceas y cultivos solanaces; *Fusarium* spp. en cereales; *Leptosphaeria* spp. en cereales; y *Zymospetoria* spp. en cereales.

El término "emplazamiento", como se usa en el presente documento, se refiere a campos en donde o sobre los que se cultivan las plantas o donde se siembran semillas de plantas cultivadas o donde se colocarán semillas en la tierra. Este término incluye el suelo, las semillas y las plántulas, así como la vegetación establecida.

El término "plantas" se refiere a todas las partes físicas de una planta, incluidas las semillas, las plántulas, los retoños, las raíces, los tubérculos, los tallos, los troncos, el follaje y los frutos.

Se entiende que la expresión "material de propagación vegetal" denota partes generativas de la planta, tales como las semillas, que se pueden utilizar para la multiplicación de esta última, y a material vegetativo, tal como esquejes o tubérculos, por ejemplo, papas. Cabe mencionar, por ejemplo, semillas (en el sentido estricto), raíces, frutos, tubérculos, bulbos, rizomas y partes de la planta. También se pueden mencionar las plantas germinadas y plantas jóvenes que se van a trasplantar después de que germinen o después de que

emerjan del suelo. Estas plantas jóvenes se pueden proteger antes de trasplantarlas mediante un tratamiento total o parcial por inmersión. Preferentemente, se entenderá que el "material de propagación vegetal" se refiere a las semillas.

Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención pueden usarse en forma no modificada o, preferiblemente, junto con los adyuvantes empleados convencionalmente en la técnica de la formulación. Con este fin, se pueden formular convenientemente de una forma conocida para obtener concentrados emulsionables, pastas que se pueden aplicar como recubrimiento, soluciones o suspensiones diluibles o que se pueden pulverizar directamente, emulsiones diluidas, polvos humectables, polvos solubles, polvos finos, materiales granulados y también encapsulaciones, por ejemplo, en sustancias poliméricas. Al igual que para el tipo de composiciones, los métodos de aplicación, tales como pulverización, atomización, espolvoreo, dispersión, recubrimiento o vertido, se seleccionan de acuerdo con los objetivos deseados y las circunstancias predominantes. Las composiciones también pueden contener otros adyuvantes tales como estabilizantes, antiespumantes, reguladores de la viscosidad, aglutinantes o taquificantes, así como fertilizantes, donantes de micronutrientes u otras formulaciones para obtener efectos especiales.

Los adyuvantes y vehículos adecuados, por ejemplo, para el uso agrícola, pueden ser sólidos o líquidos y son

sustancias útiles en la tecnología de formulación, por ejemplo, sustancias minerales naturales o regeneradas, disolventes, dispersantes, agentes humectantes, adherentes, espesantes, aglutinantes o fertilizantes. Dichos portadores se describen, por ejemplo, en el documento WO1997/33890.

Los concentrados en suspensión son formulaciones acuosas en las que se suspenden partículas sólidas finamente divididas del compuesto activo. Tales formulaciones incluyen agentes antisedimentación y agentes dispersantes y pueden incluir, además, un agente humectante para potenciar la actividad, así como también un antiespumante y un inhibidor del crecimiento cristalino. Cuando se utilizan, estos concentrados se diluyen en agua y se aplican normalmente como un aerosol a la zona que se va a tratar. La cantidad de principio activo puede variar entre un 0.5 % y un 95 % del concentrado.

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

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

Las formulaciones granulares incluyen tanto productos de extrusión como partículas relativamente gruesas y, por lo general, se aplican sin dilución al área en la que se requiere tratamiento. Los portadores típicos para las formulaciones granulares incluyen arena, tierra de batán, arcilla atapulgítica, arcillas bentoníticas, arcilla montmorillonítica, vermiculita, perlita, carbonato de calcio, ladrillo, pumita, pirofilita, caolín, dolomita, escayola, harina de madera, mazorcas de maíz molidas, cáscaras de cacahuete molidas, azúcares, cloruro de sodio, sulfato de sodio, silicato de sodio, borato de sodio, magnesia, mica, óxido de hierro, óxido de zinc, óxido de titanio, óxido de antimonio, criolita, yeso, diatomita, sulfato de calcio y otros materiales orgánicos o inorgánicos que absorben o pueden recubrirse con el compuesto activo. Las formulaciones granulares normalmente contienen entre un 5 % y un 25 % de

principios activos que pueden incluir agentes tensioactivos tales como naftas aromáticas pesadas, queroseno y otras fracciones de petróleo o aceites vegetales; y/o adhesivos tales como dextrinas, pegamento o resinas sintéticas.

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

Las microcápsulas normalmente son microgotas o gránulos del principio activo encerrado en una carcasa porosa inerte que permite la salida del material encerrado hacia su entorno a tasas controladas. Las microgotas encapsuladas normalmente tienen de 1 a 50 micrómetros de diámetro. El líquido encerrado normalmente constituye de un 50 a un 95 % del peso de la cápsula y puede incluir disolvente además del compuesto activo. Los gránulos encapsulados son generalmente gránulos porosos con membranas porosas que sellan las aberturas de los poros de los gránulos, de este modo se retienen las especies activas en forma líquida dentro de los poros de los gránulos. Los gránulos normalmente varían de 1 milímetro a 1 centímetro y, preferentemente, de 1 a 2 milímetros de diámetro. Los gránulos se forman por extrusión, aglomeración o perlado, o son de origen natural. Ejemplos de tales materiales son vermiculita, arcilla sinterizada, caolín, arcilla atapulgítica, serrín y carbón granular. Los materiales de la membrana o la carcasa incluyen cauchos naturales y

sintéticos, materiales celulósicos, copolímeros de estireno-butadieno, poliacrilonitrilos, poliacrilatos, poliésteres, poliamidas, poliureas, poliuretanos y xantatos de almidón.

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

Un experto en la materia estará familiarizado con los adyuvantes y portadores agrícolas adecuados que son útiles para formular las composiciones de la invención en los tipos de formulaciones descritos anteriormente.

Portadores líquidos que se pueden emplear incluyen, por ejemplo, agua, tolueno, xileno, nafta de petróleo, aceite de cultivo, acetona, metil etil cetona, ciclohexanona, anhídrido acético, acetonitrilo, acetofenona, acetato de amilo, 2-butanona, clorobenceno, ciclohexano, ciclohexanol, acetatos de alquilo, alcohol diacetónico, 1,2-dicloropropano, dietanolamina, p-dietilbenceno, dietilenglicol, abietato de dietilenglicol, dietilenglicol butil éter, dietilenglicol etil éter, dietilenglicol metil éter, N,N-dimetil formamida, dimetilsulfóxido, 1,4-dioxano, dipropilenglicol, dipropilenglicol metil éter, dibenzoato de dipropilenglicol,

diproxitol, alquil pirrolidinona, acetato de etilo, 2-etil hexanol, carbonato de etileno, 1,1,1-tricloroetano, 2-heptanona, alfa-pineno, d-limoneno, etilenglicol, etilenglicol butil éter, etilenglicol metil éter, gamma-butirolactona, glicerol, diacetato de glicerol, monoacetato de glicerol, triacetato de glicerol, hexadecano, hexilenglicol, acetato de isoamilo, acetato de isobornilo, isooctano, isoforona, isopropilbenceno, miristato de isopropilo, ácido láctico, laurilamina, óxido de mesitilo, metoxi-propanol, metil isoamil cetona, metil isobutil cetona, laurato de metilo, octanoato de metilo, oleato de metilo, cloruro de metileno, m-xileno, n-hexano, n-octilamina, ácido octadecanoico, acetato de octilamina, ácido oleico, oleilamina, o-xileno, fenol, polietilenglicol (PEG400), ácido propiónico, propilenglicol, propilenglicol monometil éter, p-xileno, tolueno, fosfato de trietilo, trietilenglicol, ácido xilenosulfónico, parafina, aceite mineral, tricloroetileno, percloroetileno, acetato de etilo, acetato de amilo, acetato de butilo, metanol, etanol, isopropanol y alcoholes de elevado peso molecular, tal como alcohol amílico, alcohol tetrahidrofurfurílico, hexanol, octanol, etc., etilenglicol, propilenglicol, glicerina y N-metil-2-pirrolidinona. Por lo general, el portador elegido para la dilución de los concentrados es el agua.

Los portadores sólidos adecuados incluyen, por ejemplo, talco, dióxido de titanio, arcilla pirofilítica, sílice, arcilla atapulgítica, kieselguhr, tiza, tierra de diatomeas,

cal, carbonato de calcio, arcilla bentonítica, tierra de batán, cáscaras de semillas de algodón, harina de trigo, harina de soja, pumita, harina de madera, harina de la cáscara de la nuez y lignina.

Se emplea convenientemente una amplia gama de agentes tensioactivos tanto en dichas composiciones líquidas como sólidas, especialmente en las diseñadas para ser diluidas con un portador antes de su aplicación. Estos agentes, cuando se utilizan, normalmente comprenden de un 0.1 % a un 15 % en peso de la formulación. Estos pueden ser de naturaleza aniónica, catiónica, no iónica o polimérica y se pueden emplear como agentes emulsionantes, agentes humectantes, agentes de suspensión o con otros fines. Los agentes tensioactivos típicos incluyen sales de alquilsulfatos, tales como laurilsulfato de dietanolamonio; sales de alquilarilsulfonato, tales como dodecilbencenosulfonato de calcio; productos de adición de óxido de alquilenalquilfenol, tales como nonilfenol-C.sub. 18 productos de adición de alcohol y óxido de alquilenal, tales como alcohol tridecílico C.sub. 16 etoxilato; jabones, tales como estearato de sodio; sales de alquilnaftalenosulfonato, tales como dibutilnaftalenosulfonato de sodio; ésteres dialquílicos de sales de sulfosuccinato, tales como sulfosuccinato sódico de di(2-etilhexil); ésteres de sorbitol, tales como oleato de sorbitol; aminas cuaternarias, tales como cloruro de lauriltrimetilamonio; ésteres polietilenglicólicos de ácidos grasos, tales como estearato de polietilenglicol; copolímeros

en bloque de óxido de etileno y óxido de propileno; y sales de ésteres de fosfato mono- y dialquílicos.

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

Asimismo, pueden combinarse otras composiciones o principios activos como biocidas adicionales con las composiciones de la invención y usarse en los métodos de la invención y aplicarse simultánea o secuencialmente con las composiciones de la invención. Cuando se aplican simultáneamente, estos principios activos adicionales pueden formularse junto con las composiciones de la invención o mezclarse, por ejemplo, en el tanque de pulverización. Estos principios activos como biocidas adicionales pueden ser fungicidas, herbicidas, insecticidas, bactericidas, acaricidas, nematocidas y/o reguladores del crecimiento vegetal.

Los agentes pesticidas se mencionan en el presente documento utilizando su nombre común y se describen, por

ejemplo, en "The Pesticide Manual", 15.a Ed., Consejo Británico para la Protección de Cultivos, 2009.

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

Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención se utilizan normalmente en forma de composiciones agroquímicas y se pueden aplicar al área de cultivo o a la planta que se va a tratar, simultánea o sucesivamente, con otros compuestos. Estos otros compuestos pueden ser, por ejemplo, fertilizantes o donantes de micronutrientes u otros preparados que influyan sobre el crecimiento de las plantas. Estos también pueden ser herbicidas selectivos o herbicidas no selectivos, así como insecticidas, fungicidas, bactericidas, nematocidas, molusquicidas o mezclas de varios de estos preparados, si se desea junto con portadores, surfactantes o adyuvantes que faciliten la aplicación adicionales empleados habitualmente en la técnica de la formulación.

Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención pueden usarse en forma de composiciones (fungicidas) para controlar o proteger contra microorganismos fitopatógenos, que comprenden como principio activo al menos

un compuesto de fórmula (I) o al menos un compuesto individual preferido tal como se define en el presente documento, en forma libre o en forma salina útil agroquímicamente, y al menos uno de los adyuvantes mencionados anteriormente.

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

El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la invención puede ser el único principio activo de una composición o puede estar mezclado con uno o más principios activos adicionales tales como un plaguicida, fungicida, compuesto sinérgico, herbicida o regulador del crecimiento vegetal, cuando proceda. Un ingrediente activo adicional puede, en algunos casos, dar lugar a actividades sinérgicas inesperadas.

Los ejemplos de principios activos adicionales adecuados incluyen los siguientes: fungicidas aminoacídicos acíclicos, fungicidas alifáticos nitrogenados, fungicidas de tipo amida,

fungicidas de tipo anilida, fungicidas antibióticos, fungicidas aromáticos, fungicidas que contienen arsénico, fungicidas de tipo aril fenil cetona, fungicidas de tipo benzamida, fungicidas de tipo benzanilida, fungicidas de tipo bencimidazol, fungicidas de tipo benzotiazol, fungicidas botánicos, fungicidas difenílicos con puente, fungicidas de tipo carbamato, fungicidas de tipo carbanilato, fungicidas de tipo conazol, fungicidas que contienen cobre, fungicidas de tipo dicarboximida, fungicidas de tipo dinitrofenol, fungicidas de tipo ditiocarbamato, fungicidas de tipo ditiolano, fungicidas de tipo furamida, fungicidas de tipo furanilida, fungicidas de tipo hidrazida, fungicidas de tipo imidazol, fungicidas que contienen mercurio, fungicidas morfolínicos, fungicidas organofosforados, fungicidas de organoestaño, fungicidas de tipo oxatiino, fungicidas de tipo oxazol, fungicidas de tipo fenilsulfamida, fungicidas de tipo polisulfuro, fungicidas de tipo pirazol, fungicidas de tipo piridina, fungicidas de tipo pirimidina, fungicidas de tipo pirrol, fungicidas de tipo amonio cuaternario, fungicidas de tipo quinolina, fungicidas de tipo quinona, fungicidas de tipo quinoxalina, fungicidas de tipo estrobilurina, fungicidas de tipo sulfonanilida, fungicidas de tipo tiadiazol, fungicidas de tipo tiazol, fungicidas de tipo tiazolidina, fungicidas de tipo tiocarbamato, fungicidas de tipo tiofeno, fungicidas de tipo triazina, fungicidas de tipo triazol, fungicidas de tipo triazolopirimidina, fungicidas de

tipo urea, fungicidas de tipo valinamida y fungicidas que contienen cinc.

Los ejemplos de principios activos adicionales adecuados incluyen los siguientes: aceites del petróleo, 1,1-bis(4-clorofenil)-2-etoxietanol, 2,4-diclorofenilbencenosulfonato, 2-fluoro-N-metil-N-1-naftilacetamida, 4-clorofenil fenil sulfona, acetoprol, aldoxicarb, amidition, amidotioato, amitón, hidrogenooxalato de amitón, amitraz, aramita, óxido arsenioso, azobenceno, azotoato, benomilo, benoxafos, benzoate de bencilo, bixafeno, brofenvalerato, bromocicleno, bromofós, bromopropilato, buprofecina, butocarboxim, butoxicarboxim, butilpiridabeno, polisulfuro de calcio, canfeclor, carbanolato, carbofenotion, cimiazol, quinometionato, clorbensida, clordimeform, clorhidrato de clordimeform, clorfenetol, clorfensón, clorfensulfuro, clorobencilato, clormebuform, clorometiurón, cloropropilato, clortiofós, cinerina I, cinerina II, cinerinas, closantel, cumafós, crotamiton, crotoxifós, cufraneb, ciantoato, DCPM, DDT, demefión, demefión-O, demefión-S, metetón-metilo, demetón-O, demetón-O-metilo, demetón-S, demetón-S-metilo, demetón-S-metilsulfona, diclofuanid, diclorvós, diclifós, dienoclor, dimefox, dinex, dinex-diclexina, dinocap-4, dinocap-6, dinoclon, dinopenton, dinosulfon, dinoterbon, dioxatión, difenil sulfona, disulfiram, DNOC, dofenapina, doramectina, endotión, eprinomectina, etoato-metilo, etrimfós, fenazaflor, óxido de fenbutatina, fenotiocarb, fenpirad, penpiroximato, fenpirazamina, fensón, fentrifanilo,

flubencimina, flucicloxurón, fluenetilo, fluorbensida, FMC 1337, formetanato, clorhidrato de formetanato, formparanato, gamma-HCH, gliodina, halfenprox, ciclopropanocarboxilato de hexadecilo, isocarbofós, jasmolina I, jasmolina II, jodensfós, lindano, malonobeno, mecarbam, mefosfolán, mesulfeno, metacrifós, bromuro de metilo, metolcarb, mexacarbato, óxima de milbemicina, mipafox, monocrotofós, morfotión, moxidectina, naled, 4-cloro-2-(2-cloro-2-metilpropil)-5-[(6-yodo-3-piridil)metoxil]piridazin-3-ona, niflufirida, nikomicinas, nitrilacarb, complejo de nitrilacarb 1:1 cloruro de zinc, ometoato, oxideprofós, oxidisulfotón, pp'-DDT, paratión, permetrina, fencaptón, fosadona, fosfolán, fosfamidón, policloroterpenos, polinactinas, proclonol, promacilo, propoxur, prodidatión, protoato, piretrina I, piretrina II, piretrinas, piridafentiión, pirimitato, quinalfós, quitiofós, R-1492, fosflicina, rotenone, escradán, sebufós, selamectina, sofamida, SSI-121, sulfiram, sulfluramid, sulfotep, azufre, diflovidazina, tau-fluvalinato, REPP, terbam, tetradifon, tetrasul, tiafenox, tiocarboxima, tiofanox, tiometón, tioquinox, thuringiensina, triamifós, triaratenó, triazofós, triazurón, trifenofós, trinactina, vamidotión, vaniliprol, betoxazina, dioctanoato de cobre, sulfato de cobre, cibutrina, diclona, diclorofeno, endotal, fentina, cal hidratada, nabam, quinoclamina, quinonamid, simazine, acetate de trifenilestaño, hidróxido de trifenilestaño, crufofomato, piperazine, tiofanato, cloralos, fentiión, piridin-4-amina, estriqnina, 1-hidroxi-1H-piridin-

2-tiona, 4-(quinoxalin-2-ilamino)bencenesulfonamida, sulfato de 8-hidroxiquinolina, bronopol, hidróxido de cobre, cresol, dipiritiona, dodicina, fenaminosulf, formaldehído, hidrargafeno, kagasumicina, clorhidrato de kagasumicina hidratado, bis(dimetilditiocarbamato) de níquel, nitrapirina, octilina, ácido oxolínico, oxitettraciclina, hidroxiquinolinsulfato de potasio, probenazol, estreptomina, sesquisulfato de estreptomina, tecloftalam, tiomersal, GV de *Adoxophyes orana*, *Agrobacterium radiobacter*, *Amblyseius* spp., NPV de *Anagrapha falcifera*, *Anagrus atomus*, *Aphelinus abdominalis*, *Aphidius colemani*, *Aphidoletes aphidimyza*, NPV de *Autographa californica*, *Bacillus sphaericus* Neide, *Beauveria brongniartii*, *Chrysoperla carnea*, *Cryptolaemus montrouzieri*, GV de *Cydia pomonella*, *Dacnusa sibirica*, *Diglyphus isaea*, *Encarsia formosa*, *Eretmocerus eremicus*, *Heterorhabditis bacteriophora* y *H. megidis*, *Hippodamia convergens*, *Leptomastix dactylopii*, *Macrolophus caliginosus*, NPV de *Mamestra brassicae*, *Metaphycus helvolus*, *Metarhizium anisopliae* var. *acridum*, *Metarhizium anisopliae* var. *anisopliae*, NPV de *Neodiprion sertifer* y NPV de *N. lecontei*, *Orius* spp., *Paecilomyces fumosoroseus*, *Phytoseiulus persimilis*, *Steinernema bibionis*, *Steinernema carpocapsae*, *Steinernema feltiae*, *Steinernema glaseri*, *Steinernema riobrave*, *Steinernema riobrave*, *Steinernema scapterisci*, *Steinernema* spp., *Trichogramma* spp., *Typhlodromus occidentalis*, *Verticillium lecanii*, afolato, bisazir, busulfán, dimatilf, hemel, hempa, metepa, metiotepa,

metilafolato, morzid, penflurón, tepa, tiohempa, tiotepa, tetramina, uredepa, acetato de (E)-dec-5-en-1-ilo con acetato (E)-dec-5-en-1-ol, acetato de (E)-tridec-4-en-1-ilo, (E)-6-metilhept-2-en-4-ol, acetato de (E,Z)-tetradeca-4,10-dien-1-ilo, acetato de (Z)-dodec-7-en-1-ilo, (Z)-hexadec-11-enal, acetato de (Z)-hexadec-11-en-1-ilo, acetato de (Z)-hexadec-13-en-11-in-1-ilo, (Z)-icos-13-en-10-ona, (Z)-tetradec-7-en-1-al, (Z)-tetradec-9-en-1-ol, acetato de (Z)-tetradec-9-en-1-ilo, acetato de (7E,9Z)-dodeca-7,9-dien-1-ilo, acetato de (9Z,11E)-tetradeca-9,11-dien-1-ilo, acetato de (9Z,12E)-tetradeca-9,12-dien-1-ilo, 14-metiloctadec-1-eno, 4-metilnonan-5-ol con 4-metilnonan-5-ona, alfa-multistriatina, brevicomina, codlelure, codlemone, cuelure, disarlure, acetato de dodec-8-en-1-ilo, acetato de dodec-9-en-1-ilo, acetato de dodeca-8, 10-dien-1-ilo, dominicalure, 4-metiloctanoato de etilo, eugenol, frontalina, grandlure, grandlure I, grandlure II, grandlure III, grandlure IV, hexalure, ipsdienol, ipsenol, japonilure, lineatina, litlure, looplure, medlure, ácido megatomoico, metileugenol, muscalure, acetato de octadeca-2,13-dien-1-ilo, acetato de octadeca-3,13-dien-1-ilo, orfralure, orictalure, ostramona, siglure, sordidina, sulcatol, acetato de tetradec-11-en-1-ilo, trimedlure, trimedlure A, trimedlure B1, trimedlure B2, trimedlure C, trunc-call, 2-(octiltio)etanol, butopironoxilo, butoxi(polipropilenglicol), adipato de dibutilo, ftalato de dibutilo, succinato de dibutilo, dietiltoluamida, dimetilcarbato, ftalato de dimetilo, etilhexanodiol,

hexamida, metoquina-butilo, metilneodecanamida, oxamato, picaridina, 1-dicloro-1-nitroetano, 1,1-dicloro-2,2-bis(4-etilfenil)etano, 1,2-dicloropropano con 1,3-dicloropropeno, 1-bromo-2-cloroetano, acetato de 2,2,2-tricloro-1-(3,4-diclorofenil)etilo, 2,2-diclorovinil 2-etilsulfiniletíl metil fosfato, dimetilcarbamato de 2-(1,3-ditiolan-2-il)fenilo, 2-(2-butoxi-etoxi)etiltiocianato, metilcarbamato de 2-(4,5-dimetil-1,3-dioxolan-2-il)fenilo, 2-(4-cloro-3,5-xililoxi)etanol, 2-clorovinil dietil fosfato, 2-imidazolidona, 2-isovalerilindan-1,3-diona, metilcarbamato de 2-metil(prop-2-inil)aminofenilo, laurato de 2-tiocianatoetilo, 3-bromo-1-cloroprop-1-eno, dimetilcarbamato de 3-metil-1-fenilpirazol-5-ilo, metilcarbamato de 4-metil(prop-2-inil)amino-3,5-xililo, dimetilcarbamato de 5,5-dimetil-3-oxociclohex-1-enilo, acetión, acrilonitrilo, aldrina, alosamidina, alilxicarb, alfa-ecdisona, fosfuro de aluminio, aminocarb, anabasina, atidación, azametifós, delta endotoxinas de *Bacillus thuringiensis*, hexafluorosilicato de bario, hexafluorosilicato de bario, polisulfuro de bario, bartrina, Bayer 22/190, Bayer 22408, beta-ciflutrina, beta-cipermetrina, bioetanometrina, biopermetrina, éter bis(2-cloroetilico), bórax, bromfenvinfós, bromo-DDT, bufencarb, butacarb, butatiofós, butonato, arseniato de cálcio, cianuro de cálcio, disulfuro de cálcio, tetracloruro de cálcio, clorhidrato de cartap, cevadinha, clorbicicleno, clordano, clordecona, cloroformo, cloropicrina, clorfoxim, clorprazofós, cis-resmetrina, cismetrina, clocitrina,

acetoarsenito de cobre, arseniato de cobre, oleato de cobre, cumitoato, criolita, CS708, dianofenfós, cianofós, cicletrina, citioato, d-tetrametrina, DAEP, dazomet, descarbofurano, diamidafós, dicaptón, diclofentiión, dicresilo, diciclanilo, dieldrina, dietil 5-metilpirazol-3-il fosfato, dilor, dimeflutrina, dimetán, dimetrina, dimetilvinfós, dimetilán, dinoprop, dinosam, dinoseb, diofenolán, dioxabenzofós, diticrofós, DSP, ecdisterona, EI 1642, EMPC, EPBP, etafós, etiofencarb, formiato de etilo, dibromuro de etileno, dicloruro de etileno, óxido de etileno, EXD, fenclorfós, fenetacarb, fenitrotiión, fenoxacrim, fenpiritrina, fensulfotiión, fentiión-etilo, flucofurón, fosmetilán, fospirato, fosfietán, furatiocarb, furetrina, guazatina, acetatos de guazatina, tetratiocarbonato de sódio, halfenprox, HCH, HEOD, heptaclor, heterofós, HHDN, cianuro de hidrogeno, hinquincarb, IPSP, isazofós, isobenzán, isodrina, isofenfós, isolano, isoprotiolano, isoxatiión, hormona juvenil I, hormona juvenil II, hormona juvenil III, keleván, kinopreno, arseniato de plomo, leptofós, lirimfós, litidatiión, metilcarbamato de m-cumenilo, fosfuro de magnesio, mazidox, mecarfón, menazón, cloruro mercurioso, mesulfenfós, metam, metam-potasio, metam-sodio, fluoruro de metanosulfonilo, metrocrotofós, metopreno, metrotrina, metoxiclor, isotiocianato de metilo, metilcloroformo, cloruro de metileno, metoxadiazona, mirex, naftalofós, naftaleno, NC-170, nicotina, sulfato de nicotina, nitiazina, nornicotina, O-5-dicloro-4-yodofenil O-etil etilfosfonotioato, O,O-dietil

O-4-metil-2-oxo-2H-cromen-7-il fosforotioato, O,O-dietil O-6-metil-2-propilpirimidin-4-il fosforotioato, O,O,O',O'-tetrapropil ditiopirofosfato, ácido oleico, para-diclorobenceno, paratión-metilo, pentaclorofenol, laurato de pentaclorofenilo, PH 60-38, fenkaptón, fosniclor, fosfina, foxim-metilo, pirimetafós, isómeros de policlorodidiclopentadieno, arsenito de potássio, tiocianato de potássio, precoceno I, precoceno II, precoceno III, primidofós, proflutrina, promecarb, protiofós, pirazofós, piresmetrina, cuasia, quinalfós-metilo, quinotión, rafoxanida, resmetrina, rotenona, kadetrina, riania, rianodina, sabadilla, escradán, sebufós, SI-0009, tiapronilo, arsenito de sódio, cianuro de sódio, fluoruro de sódio, hexafluorosilicato de sódio, pentaclorofenóxido de sódio, selenato de sódio, tiocianato de sódio, sulcofurón, sulcofurón-sodio, fluoruro de sulfurilo, sulprofós, aceites de alquitrán, tazimcarb, TDE, tebupirimfós, temefós, teraletrina, tetracloroetano, ticrofós, tiociclam, hidrogenooxalato de tiociclam, tionazina, tiosultap, tiosultap-sodio, tralometrina, transpermetrina, triazamato, triclorometafós-3, tricloronat, trimetacarb, tolprocarb, triclopiricarb, tripreno, veratridina, veratrina, XMC, zetametrina, fosfuro de zinc, zolaprofós, meperflutrina, tetrametilflutrina, óxido de bis(tributilestaño), bromoacetamida, fosfato férrico, nicrosamida-olamina, óxido de tributilestaño, pirimorf, trifenmorf, 1,2-dibromo-3-cloropropano, 1,3-dicloropropeno, 1,1-dióxido de 3,4-

diclorotetrahidrotiofeno, 3-(4-clorofenil)-5-metilrodamina, ácido 5-metil-6-tioxo-1,3,5-tiadiazinan-3-ilacético, 6-isopentenilaminopurina, anisiflupurina, benclotiaz, citoquininas, DCIP, furfural, isamidofós, kinetina, composición de *Myrothecium verrucaria*, tetraclorotioreno, xilenoles, zeatina, etilxantato de potasio, acibenzolar, aceibenzolar-S-metilo, extracto de *Reynoutria sachalinensis*, alfa-clorohidrina, antu, carbonato de bario, bistiosemi, brodifacoum, bromadiolona, brometalina, clorofacinona, colecalciferol, cumaclor, cumafurilo, cumatetralilo, crimidina, difenacoum, difetialona, difacinona, ergocalciferol, flocumafeno, fluoroacetamida, flupropadina, clorhidrato de flupropadina, norbormida, fosacetim, fósforo, pindona, pirinurón, escilirósido, fluoroacetato de sódio, sulfato de talio, warfarina, piperonilato de 2-(2-butoxi)etilo, 5-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-hexilciclohex-2-enona, farnesol con nerolidol, verbutina, MGK 264, butóxido de piperonilo, piprotal, isómero propílico, S421, sesamex, sesasmolina, sulfóxido, antraquinona, naftenato de cobre, oxicloruro de cobre, diciticlopentadieno, tiram, naftenato de zinc, ziram, imanina, ribavirina, cloroiconazida, óxido mercúrico, tiofanato-metilo, azaconazol, bitertanol, bromuconazol, ciproconazol, difenoconazol, diniconazol, epoxicón-azol, fenbuconazol, fluquinconazol, flusilazol, flutriafol, furametpir, hexaconazol, imazalilo, imibenconazol, ipconazol, metconazol, microbutanilo, paclobutrazol, perfurazoato, penconazol, protioconazol,

pirifenox, procloraz, propiconazol, pirisoxazol, simeconazol, tebuconazol, tetraconazol, triadimefón, triedimenol, triflumizol, triticonazol, ancimidol, fenarimol, nuarimol, bupirimato, dimetirimol, etirimol, dodemorf, fenpropidina, fenpropiomorf, espiroxamina, tridemorf, ciprodinilo, mepanipirim, pirimetanilo, fenciclonilo, fludioxonilo, benalaxilo, furalaxilo, metalaxilo, R-metalaxilo, ofurace, oxadixilo, carbendazim, debacarb, fuberidazol, tiabendazol, clozolinato, diclozolina, miclozolina, procimidona, vinclozolina, boscalid, carboxina, fenfuram, flutolanilo, mepronilo, oxicarboxina, pentiopirad, tifluzamida, dodina, iminoctadina, azoxistrobina, dimoxistrobina, enestroburina, fenaminestrobina, flufenoxiestrobina, fluoxaestrobina, kresoxim-metilo, metominostrobina, trifloxiestrobina, orisaestrobina, picoxiestrobina, piraclostrobina, pirametostrobina, piraoxiestrobina, ferbam, mancozeb, maneb, metiram, propineb, zineb, captafol, captam, fluoroimida, folpet, tolilfluanid, cardo bordelés, óxido de cobre, mancobre, óxido de cobre, nitrotalisopropilo, edifenfós, iprobenfós, fosdifeno, tolclófós-metilo, anilazina, bentiavalicarb, blasticidina-S, cloroneb, clorotalonilo, ciflufenamid, cimoxanilo, ciclobutrifluram, diclocimet, diclomecina, diclorán, dietofencarb, diemetomorf, flumorf, ditianón, etaboxam, etridiazol, famoxadona, fenamidona, fenoxanilo, ferimzona, fluazinam, flumetilsulforim, fluopicolida, fluoxitioconazol, flusulfamida, fluxapiroxad, fenhexamid, fos-etil-aluminio, himexazol, iprovalicarb,

ciazofamid, metasulfocarb, metrafenona, pencicurón, ftalida, polioxinas, propamocarb, piribencarb, proquinazid, piroquilón, piriofenona, quinoxifeno, quintoceno, tiadinilo, traizóxido, triciclazol, triforina, validamicina, valifenalato, zoxamida, mandipropamid, flubeneteram, isopirazam, sedaxano, benzovindiflupir, pidiflumetofeno, ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (3',4',5'-trifluorobifenil-2-il) amide, isoflucipram, isotianilo, dipimetitrona, 6-etil-5,7-dioxopirrolo[4,5][1,4]ditiino[1,2-c]isotiazol-3-carbonitrilo, 2-(difluorometil)-N-[3-etil-1,1-dimetilindan-4-il]piridin-3-carboxamida, 4-(2,6-difluorofenil)-6-metil-5-fenilpiridazin-3-carbonitrilo, (R)-3-(difluorometil)-1-metil-N-[1,1,3-trimetilindan-4-il]pirazol-4-carboxamida, 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-N-(2-cloro-6-fluorofenil)-2,5-dimetilpirazol-3-amina, 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-N-(2-cloro-6-fluorofenil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-amina, fluindapir, cumetoxistrobina (jiaxiangjunzhi), lvbenmixianan, diclobentiazox, mandestrobin, 3-(4,4-difluoro-3,4-dihidro-3,3-dimetilisoquinolin-1-il)quinolona, 2-[2-fluoro-6-[(8-fluoro-2-metil-3-quinolil)oxi]fenil]propan-2-ol, oxatiapiprolina, N-[6-[[[1-metiltetrazol-5-il)fenilmetileno]amino]oximetil]-2-piridil]carbamato de tert-butilo, piraziflumid, inpirfluxam, trolprocarb, mefentrifluconazol, ipfentrifluconazol, 2-(difluorometil)-N-[(3R)-3-etil-1,1-dimetilindan-4-il]piridin-3-carboxamida, N'-(2,5-dimetil-4-fenoxifenil)-N-etil-N-metilformamidina, N'-[4-

(4,5-diclorotiazol-2-il)oxi-2,5-dimetilfenil]-N-etil-N-metilformamidina, metanosulfonato de [2-[3-[2-[1-[2-[3,5-bis(difluorometil)pirazol-1-il]acetil]-4-piperidil]tiazol-4-il]-4,5-dihidroisoxazol-5-il]-3-clorofenil], N-[6-[(Z)-[(1-metiltetrazol-5-il)fenilmetileno]amino]oximetil]-2-piridil]carbamato de but-3-inilo, N-[5-[4-(2,4-dimetilfenil)triazol-2-il]-2-metilfenil]metil]carbamato de metilo, 3-cloro-6-metil-5-fenil-4-(2,4,6-trifluorofenil)piridazina, piridaclometilo, 3-(difluorometil)-1-metil-N-[1,1,3-trimetilindan-4-il]pirazol-4-carboxamida, 1-[2-[1-(4-clorofenil)pirazol-3-il]oximetil]-3-metil-fenil]-4-metiltetrazol-5-ona, 1-metil-4-[3-metil-2-[[2-metil-4-(3,4,5-trimetilpirazol-1-il)fenoxi]metil]fenil]tetrazol-5-ona, aminopirifeno, ametoctradina, amisulbrom, penflufeno, (Z,2E)-5-[1-(4-clorofenil)pirazol-3-il]oxi-2-metoxiimino-N,3-dimetil-pent-3-enamida, florilpicoxamid, fempicoxamid, metarilpicoxamid, tebufloquina, ipflufenoquina, quinofumelina, isofetamid, 1-[[4-[[2-(trifluorometil)-1,3-dioxolan-2-il]metoxi]fenil]metil]pirazol-3-carboxilato de etilo (puede prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO2020/056090), 1-[[4-[(Z)-2-etoxi-3,3,3-trifluoro-prop-1-enoxi]fenil]metil]pirazol-3-carboxilato de etilo (puede prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO2020/056090), N-[[4-[1-(4-ciclopropil-2,6-difluorofenil)pirazol-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de metilo (puede prepararse a partir de los métodos descritos en el

documento WO2020/097012), N-[[4-[1-(2,6-difluoro-4-isopropil-fenil)pirazol-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de metilo (puede prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO2020/097012), 6-cloro-3-(3-ciclopropil-2-fluorofenoxi)-N-[2-(2,4-dimetilfenil)-2,2-difluoro-etil]-5-metil-piridazin-4-carboxamida (puede prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO2020/109391), 6-cloro-N-[2-(2-cloro-4-metil-fenil)-2,2-difluoro-etil]-3-(3-ciclopropil-2-fluorofenoxi)-5-metil-piridazin-4-carboxamida (puede prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO2020/109391), 6-cloro-3-(3-ciclopropil-2-fluorofenoxi)-N-[2-(3,4-dimetilfenil)-2,2-difluoro-etil]-5-metil-piridazin-4-carboxamida (puede prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO2020/109391), N-[2-[2,4-dicloro-fenoxi]fenil]-3-(difluorometil)-1-metil-pirazol-4-carboxamida, N-[2-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi]fenil]-3-(difluorometil)-1-metil-pirazol-4-carboxamida, benztiofostrobina, fenamacril, sal de 5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-tiol y zinc (2:1), fluopiram, flufenoxadiazam, flutianilo, fluopimomida, pirapropino, picarbutrazox, 2-(difluorometil)-N-(3-etil-1,1-dimetilindan-4-il)piridino-3-carboxamida, 2-(difluorometil)-N-((3R)-1,1,3-trimetilindan-4-il)piridino-3-carboxamida, 4-[[6-[2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1,2,4-triazol-1-il)propil]-3-piridil]oxi]benzonitrilo, metltetraprol, 2-(difluorometil)-N-((3R)-1,1,3-trimetilindan-4-il)piridin-3-carboxamida, α -(1,1-dimetiletil)- α -[4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-4-il]-

5-pirimidinometanol, fluoxapiprolina, enoxastrobina, (Z)-3-metoxi-2-[2-metil-5-[4-(trifluorometil)triazol-2-il]fenoxi]prop-2-enoato de metilo, (Z)-3-metoxi-2-[2-metil-5-(4-propiltriazol-2-il)fenoxi]prop-2-enoato de metilo, (Z)-2-[5-(3-isopropilpirazol-1-il)-2-metil-fenoxi]-3-metoxi-prop-2-enoato de metilo, (Z)-3-metoxi-2-[2-metil-5-(3-propilpirazol-1-il)fenoxi]prop-2-enoato de metilo, (Z)-3-metoxi-2-[2-metil-5-[3-(trifluorometil)pirazol-1-il]fenoxi]prop-2-enoato de metilo (estos compuestos pueden prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO2020/079111), (Z)-2-(5-ciclohexil-2-metil-fenoxi)-3-metoxi-prop-2-enoato de metilo, (Z)-2-(5-ciclopentil-2-metil-fenoxi)-3-metoxi-prop-2-enoato de metilo (estos compuestos pueden prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO2020/193387), 4-[[6-[2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1,2,4-triazol-1-il)propil]-3-piridil]oxi]benzonitrilo, 4-[[6-[2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(5-sulfanil-1,2,4-triazol-1-il)propil]-3-piridil]oxi]benzonitrilo, 4-[[6-[2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(5-tioxo-4H-1,2,4-triazol-1-il)propil]-3-piridil]oxi]benzonitrilo, trinexapac, cumoxistrobina, zhongshengmicina, tiodiazol cobre, tiazol zinc, ametrotractina, iprodiona, seboctilamina, N'-[5-bromo-2-metil-6-[(1S)-1-metil-2-propoxi-etoxi]-3-piridil]-N-etil-N-metil-formamidina, N'-[5-bromo-2-metil-6-[(1R)-1-metil-2-propoxi-etoxi]-3-piridil]-N-etil-N-metil-formamidina, N'-[5-bromo-2-metil-6-(1-metil-2-propoxi-etoxi)-3-piridil]-N-etil-N-metil-formamidina, N'-[5-cloro-2-

metil-6-(1-metil-2-propoxi-etoxi)-3-piridil]-N-etil-N-metil-formamidina, N'-[5-bromo-2-metil-6-(1-metil-2-propoxi-etoxi)-3-piridil]-N-isopropil-N-metil-formamidina (estos compuestos pueden prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO2015/155075); N'-[5-bromo-2-metil-6-(2-propoxipropoxi)-3-piridil]-N-etil-N-metil-formamidina (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en el documento IPCOM000249876D); N-isopropil-N'-[5-metoxi-2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-fenil-etil)fenil]-N-metil-formamidina, N'-[4-(1-ciclopropil-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-5-metoxi-2-metil-fenil]-N-isopropil-N-metil-formamidina (estos compuestos pueden prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO2018/228896); N-etil-N'-[5-metoxi-2-metil-4-[(2-trifluorometil)oxetan-2-il]fenil]-N-metil-formamidina, N-etil-N'-[5-metoxi-2-metil-4-[(2-trifluorometil)tetrahidrofuran-2-il]fenil]-N-metil-formamidina (estos compuestos pueden prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO2019/110427); N-[(1R)-1-bencil-3-cloro-1-metil-but-3-enil]-8-fluoro-quinolin-3-carboxamida, N-[(1S)-1-bencil-3-cloro-1-metil-but-3-enil]-8-fluoro-quinolin-3-carboxamida, N-[(1R)-1-bencil-3,3,3-trifluoro-1-metil-propil]-8-fluoro-quinolin-3-carboxamida, N-[(1S)-1-bencil-3,3,3-trifluoro-1-metil-propil]-8-fluoro-quinolin-3-carboxamida, N-[(1R)-1-bencil-1,3-dimetil-butil]-7,8-difluoro-quinolin-3-carboxamida, N-[(1S)-1-bencil-1,3-dimetil-butil]-7,8-difluoro-quinolin-3-carboxamida, 8-fluoro-N-[(1R)-1-[(3-fluorofenil)metil]-1,3-dimetil-butil]quinolin-

3-carboxamida, 8-fluoro-N-[(1S)-1-[(3-fluorofenil)metil]-1,3-dimetil-butil]quinolin-3-carboxamida, N-[(1R)-1-bencil-1,3-dimetil-butil]-8-fluoro-quinolin-3-carboxamida, N-[(1S)-1-bencil-1,3-dimetil-butil]-8-fluoro-quinolin-3-carboxamida, N-[(1R)-1-bencil-3-cloro-1-metil-but-3-enil]-8-fluoro-quinolin-3-carboxamida, N-[(1S)-1-bencil-3-cloro-1-metil-but-3-enil]-8-fluoro-quinolin-3-carboxamida (estos compuestos pueden prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO2017/153380); 1-(6,7-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-4,4,5-trifluoro-3,3-dimetil-isoquinolina, 1-(6,7-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-4,4,6-trifluoro-3,3-dimetil-isoquinolina, 4,4-difluoro-3,3-dimetil-1-(6-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)isoquinolina, 4,4-difluoro-3,3-dimetil-1-(7-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)isoquinolina, 1-(6-cloro-7-metil-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-4,4-difluoro-3,3-dimetil-isoquinolina (estos compuestos pueden prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO2017/025510); 1-(4,5-dimetilbencimidazol-1-il)-4,4,5-trifluoro-3,3-dimetil-isoquinolina, 1-(4,5-dimetilbencimidazol-1-il)-4,4-difluoro-3,3-dimetil-isoquinolina, 6-cloro-4,4-difluoro-3,3-dimetil-1-(4-metilbencimidazol-1-il)isoquinolina, 4,4-difluoro-1-(5-fluoro-4-metil-bencimidazol-1-il)-3,3-dimetil-isoquinolina, 3-(4,4-difluoro-3,3-dimetil-1-isoquinolil)-7,8-dihidro-6H-ciclopenta[e]bencimidazol (estos compuestos pueden prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO2016/156085); N-metoxi-N-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-

oxadiazol-3-il]fenil]metil]ciclopropanocarboxamida, N,2-
 dimetoxi-N-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-
 il]fenil]metil]propanamida, N-etil-2-metil-N-[[4-[5-
 (trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-
 il]fenil]metil]propanamida, 1-metoxi-3-metil-1-[[4-[5-
 (trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]urea, 1,3-
 dimetoxi-1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-
 il]fenil]metil]urea, 3-etil-1-metoxi-1-[[4-[5-
 (trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]urea, N-
 [[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-
 il]fenil]metil]propanamida, 4,4-dimetil-2-[[4-[5-
 (trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-
 il]fenil]metil]isoxazolidin-3-ona, 5,5-dimetil-2-[[4-[5-
 (trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-
 il]fenil]metil]isoxazolidin-3-ona, 1-[[4-[5-(trifluorometil)-
 1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pirazol-4-carboxilato de
 etilo, N,N-dimetil-1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-
 3-il]fenil]metil]-1,2,4-triazol-3-amina (estos compuestos
 pueden prepararse a partir de los métodos descritos en los
 documentos WO2017/055473, WO2017/055469, WO2017/093348 y
 WO2017/118689); 2-[6-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)-3-
 piridil]-1-(1,2,4-triazol-1-il)propan-2-ol (este compuesto
 puede prepararse a partir de los métodos descritos en el
 documento WO2017/029179); 2-[6-(4-bromofenoxi)-2-
 (trifluorometil)-3-piridil]-1-(1,2,4-triazol-1-il)propan-2-ol
 (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos
 descritos en el documento WO2017/029179); 3-[2-(1-

clorociclopropil)-3-(2-fluorofenil)-2-hidroxi-propil]imidazol-4-carbonitrilo (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO2016/156290); 3-[2-(1-clorociclopropil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-2-hidroxi-propil]imidazol-4-carbonitrilo (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO2016/156290); 2-amino-6-metil-piridin-3-carboxilato de (4-fenoxifenil)metilo (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO2014/006945); 2,6-Dimetil-1H,5H-[1,4]dithiino[2,3-c:5,6-c']dipirrol-1,3,5,7(2H,6H)-tetrona (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO2011/138281) N-metil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]bencenocarbotioamida; N-metil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzamida; (Z,2E)-5-[1-(2,4-diclorofenil)pirazol-3-il]oxi-2-metoxiimino-N,3-dimetil-pent-3-enamida (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO2018/153707); N'-(2-cloro-5-metil-4-fenoxi-fenil)-N-etil-N-metil-formamidina; N'-[2-cloro-4-(2-fluorofenoxi)-5-metil-fenil]-N-etil-N-metil-formamidina (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO2016/202742); 2-(difluorometil)-N-[(3S)-3-etil-1,1-dimetil-indan-4-il]piridin-3-carboxamida (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO2014/095675); (5-metil-2-piridil)-[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metanona, (3-metilisoxazol-5-il)-

[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metanona
(estos compuestos pueden prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO2017/220485); 2-oxo-N-propil-2-[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]acetamida
(este compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO2018/065414); 1-[[5-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-tienil]metil]pirazol-4-carboxilato de etilo (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO2018/158365); 2,2-difluoro-N-metil-2-[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]acetamida, N-[(E)-metoxiiminometil]-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzamida, N-[(Z)-metoxiiminometil]-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzamida, N-[N-metoximetil-carbonimidoil]-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzamida (estos compuestos pueden prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO2018/202428).

Los compuestos de la invención también pueden usarse combinados con agentes antihelmínticos. Tales agentes antihelmínticos incluyen compuestos seleccionados entre la clase de compuestos lactónicos macrocíclicos tales como derivados de ivermectina, avermectina, abamectina, emamectina, eprinomectina, doramectina, selamectina, moxidectina, nemadectina y milbemicina como los descritos en los documentos EP0357460, EP0444964 y EP0594291. Otros agentes antihelmínticos incluyen derivados de avermectina/milbemicina semisintéticos y biosintéticos tales

como los descritos en los documentos US5015630, WO9415944 y WO9522552. Otros agentes antihelmínticos incluyen bencimidazoles tales como albendazol, cambendazol, fenbendazol, flubendazol, mebendazol, oxfendazol, oxibendazol, parbendazol y otros miembros de la clase. Otros agentes antihelmínticos incluyen imidazotiazoles y tetrahidropirimidinas tales como tetramisol, levamisol, pamoato de pirantel, oxantel o morantel. Otros agentes antihelmínticos incluyen fluquicidas, tales como triclabendazol y clorsulón, y cestocidas tales como praziquantel y epsiprantel.

Los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con derivados y análogos de la clase paraherquamida/marcfortina de agentes antihelmínticos así como también oxazolinas antiparasitarias tales como las descritas en los documentos US5478855, US4639771 y DE19520936.

Los compuestos de la invención se pueden emplear combinados con derivados y análogos de la clase general de agentes antiparasitarios dioxomorfolínicos como los descritos en el documento WO9615121 y también con depsipéptidos antihelmínticos cíclicos activos tales como los descritos en los documentos WO9611945, WO9319053, WO9325543, EP0626375, EP0382173, WO9419334, EP0382173 y EP0503538.

Los compuestos de la invención se pueden utilizar en combinación con otros ectoparasiticidas; por ejemplo, fipronilo; piretroides; organofosfatos; reguladores del

crecimiento de insectos, tales como lufenurón; agonistas de la ecdisona, tales como tebufenocida y similares; neonicotinoides, tales como imidacloprid y similares.

Los compuestos de la invención se pueden utilizar combinados con alcaloides terpénicos, por ejemplo, los descritos en los documentos WO95/19363 o WO04/72086, en particular, los compuestos descritos en dichos documentos.

Otros ejemplos de este tipo de compuestos biológicamente activos que se pueden utilizar combinados con los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, los siguientes:

Organofosfatos: acefato, azametifos, azinfós-etilo, azinfós-metilo, bromofos, bromofós-etilo, cadusafos, cloretoxifos, clorpirifos, clorfenvinfos, clormefos, demetón, demetón-S-metilo, demetón-S-metilsulfona, dialifos, diacinona, diclorvós, dicrotofos, dimetoato, disulfotón, etián, etoprofos, etrimfos, famfur, fenamifos, fenitrotión, fensulfotión, fentión, flupirazofos, fonofos, formotión, fostiazato, heptenofos, isazofos, isotioato, isoxatián, malatián, metacrifos, metamidofos, metidatián, paratián-metilo, mevinfos, monocrotofos, naled, ometoato, oxidemetón-metilo, paraoxona, paratián, paratián-metilo, fentoato, fosalona, fosfolán, fosfocarb, fosmet, fosfamidón, forato, foxima, pirimifos, pirimifós-metilo, profenofos, propafos, proetamfos, protiofos, piraclofos, piridapentián, quinalfos, sulprofos, temefos, terbufos, tebupirimfos, tetraclorvinfos, timetón, triazofos, triclorfón, vamidotián.

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

Piretroides: acrinatina, aletrina, alfameetrina, (E)-(1R)-cis-2,2-dimetil-3-(2-oxotiolan-3-ilidenometil)ciclopropanocarboxilato de 5-bencil-3-furilmetilo, bifentrina, beta-ciflutrina, ciflutrina, acipermetrina, beta-cipermetrina, bioaletrina, bioaletrina (isómero (S)-ciclopentílico), biorresmetrina, bifentrina, NCI-85193, cicloprotrina, cihalotrina, cititrina, cifenotrina, deltametrina, empentrina, esfenvalerato, etofenprox, fenflutrina, fenpropatrina, fenvalerato, flucitrinato, flumetrina, fluvalinato (isómero D), imiprotrina, cihalotrina, lambda-cihalotrina, permetrina, fenotrina, praletrina, piretrinas (productos naturales), resmetrina, tetrametrina, transflutrina, theta-cipermetrina, silafluofeno, t-fluvalinato, teflutrina, tralometrina, Zeta-cipermetrina.

Reguladores del crecimiento de artrópodos: inhibidores de la a) quitina síntesis: benzoilureas: clorfluazurón, diflubenzurón, fluazurón, fluciclozurón, flufenoxurón, hexaflumurón, lufenurón, novalurón, teflubenzurón, triflumurón, buprofezina, diofenolan, hexitiazox, etoxazol,

clorfentazina; b) antagonistas de ecdisona: halofenozida, metoxifenozida, tebufenozida; c) juvenoides: piriproxifeno, metopreno (incluido S-metopreno), fenoxicarb; d) inhibidores de la biosíntesis de lípidos: espirodiclofeno.

Otros antiparasitarios: acequinocyl, amitraz, AKD-1022, ANS-118, azadiractin, *Bacillus thuringiensis*, bensultap, bifenazate, binapacryl, bromopropilato, BTG-504, BTG-505, campeclor, cartap, clorobenzilate, clorfenaclor, cloafeno, clorfena, clorfena, clorfena, clorfeno, clorfeno, cloro-dimetil, cloro-dimetil, clorfenzima, clotianidina, ciromazina, diaclofeno, diafentiurón, DBI-3204, dinactina, diidroximetildiidroxipirrolidina, dinobutono, dinocap, endosulfano, etiprol, etofenprox, fenazaquin, flumita, MTI-800, fenpiroximato, fluacripirim, flubenzimina, flubrocitrinata, flufenzina, flufenprox, fluproxifeno, halofenprox, hidrametilnon, IKI-220, kanemita, NC-196, guardia de neem, nidinortertfurano, nitenpiram, SD-35651, WL-108477, piridaril, propargito, protrifenbuto, pimetrozino, piridabeno, pirimidifeno, NC-1111, R-195, RH-0345, RH-2485, RiI-210, S-1283, S-1833, SI-8601, silafluofeno, silomadino, spinosad, tebufenpirad, tetradifono, tetranactino, tiacloprido, tiociclam, tiametoxamo, tolfenpirad, triazamato, trietoxispinosino, trinactino, verbutino, vertalec, YI-5301.

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

Bactericidas: clortetraciclina, oxitetraciclina, estreptomina.

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

Se prefieren las siguientes mezclas de los compuestos de fórmula (I) con principios activos. La abreviatura "TX" significa un compuesto seleccionado del grupo que consiste en los compuestos representados en las tablas C1-C23 o la Tabla T1 (a continuación):

un compuesto seleccionado del grupo de sustancias que consiste en aceites de petróleo + TX, 1,1-bis(4-clorofenil)-2-etoxietanol + TX, bencenosulfonato de 2,4-diclorofenilo + TX, 2-fluoro-N-metil-N-1-naftilacetamida + TX, 4-clorofenil fenil sulfona + TX, acetoprol + TX, aldoxicarb + TX, amiditió + TX, amidotioato + TX, amitón + TX, hidrogenoxalato de amitón + TX, amitraz + TX, aramita + TX, óxido arsenioso + TX, azobenceno + TX, azotoato + TX, benomilo + TX, benoxafós + TX, benzoato de bencilo + TX, bixafeno + TX, brofenvalerato + TX, bromocicleno + TX, bromofós + TX, bromopropilato + TX, buprofezina + TX, butocarboxim + TX, butoxicarboxim + TX, butilpiridabeno + TX, polisulfuro de calcio + TX, camfeclor + TX, carbanolato + TX, carbofenotió + TX, cimiazol + TX, quinometionato + TX,

clorbensida + TX, clordimeform + TX, clorhidrato de clordimeform + TX, clorfenetol + TX, clorfensón + TX, clorfensulfuro + TX, clorobencilato + TX, cloromebuform + TX, clorometiurón + TX, cloropropilato + TX, clortiofós + TX, cinerina I + TX, cinerina II + TX, cinerinas + TX, closantel + TX, cumafós + TX, crotamitón + TX, crotoxifós + TX, cufraneb + TX, ciantoato + TX, DCPM + TX, DDT + TX, demefión + TX, demefión-O + TX, demefión-S + TX, demetón-metilo + TX, demetón-O + TX, demetón-O-metilo + TX, demetón-S + TX, demetón-S-metilo + TX, demetón-S-metilsulfón + TX, diclofluanida + TX, diclorvós + TX, diclifós + TX, dienoclor + TX, dimefox + TX, dinex + TX, dinex-diclexina + TX, dinocap-4 + TX, dinocap-6 + TX, dinoctón + TX, dinopentón + TX, dinosulfón + TX, dinoterbón + TX, dioxatión + TX, difenilsulfona + TX, disulfiram + TX, DNOC + TX, dofenapina + TX, doramectina + TX, endotión + TX, eprinomectina + TX, etoato-metilo + TX, etrimfós + TX, fenazaflor + TX, óxido de fenbutatina + TX, fenotiocarb + TX, fenpirad + TX, fenpiroximato + TX, fenpirazamina + TX, fensón + TX, fentrifanilo + TX, flubencimina + TX, fluciclofurón + TX, fluenotilo + TX, fluorbensida + TX, FMC 1137 + TX, formetanato + TX, clorhidrato de formetanato + TX, formparanato + TX, gamma-HCH + TX, gliodina + TX, halfenprox + TX, ciclopropancarboxilato de hexadecilo + TX, isocarbofós + TX, jasmolina I + TX, jasmolina II + TX, jodfenfós + TX, lindano + TX, malonobeno + TX, mecarbam + TX, mefosfolano + TX, mesulfeno + TX, metacrifós + TX, bromuro de metilo + TX,

metolcarb + TX, mexacarbato + TX, oxima de milbemicina + TX, mipafox + TX, monocrotofós + TX, morfotión + TX, moxidectina + TX, naled + TX, 4-cloro-2-(2-cloro-2-metil-propil)-5-[(6-yodo-3-piridil)metoxil]piridazin-3-ona + TX, nifluridida + TX, nikkomicinas + TX, nitrilacarb + TX, complejo de nitrilacarb y cloruro de cinc 1:1 + TX, ometoato + TX, oxideprofós + TX, oxidisulfotón + TX, pp'-DDT + TX, paratión + TX, permetrina + TX, fenkaptón + TX, fosalona + TX, fosfolano + TX, fosfamidón + TX, policloroterpenos + TX, polinactinas + TX, proclonol + TX, promacilo + TX, propoxur + TX, protidatión + TX, protoato + TX, piretrina I + TX, piretrina II + TX, piretrinas + TX, piridafentión + TX, pirimitato + TX, quinalfós + TX, quintiofós + TX, R-1492 + TX, fosglicina + TX, rotenona + TX, escradán + TX, sebufós + TX, selamectina + TX, sofamida + TX, SSI-121 + TX, sulfiram + TX, sulfluramida + TX, sulfotep + TX, azufre + TX, diflovidazina + TX, tau-fluvalinato + TX, TEPP + TX, terbam + TX, tetradifón + TX, tetrasul + TX, tiafenox + TX, tiocarboxima + TX, tiofanox + TX, tiometón + TX, tioquinox + TX, turingiensina + TX, triamifós + TX, triarateno + TX, triazofós + TX, triazurón + TX, trifenofós + TX, trinactina + TX, vamidotión + TX, vaniliprol + TX, betoxazina + TX, dioctanoato de cobre + TX, sulfato de cobre + TX, cibutrina + TX, diclona + TX, diclorofeno + TX, endotal + TX, fentina + TX, cal viva + TX, nabam + TX, quinoclamina + TX, quinonamida + TX, simazina + TX, acetato de trifenilestaño + TX, hidróxido de trifenilestaño + TX, crufofomato + TX, piperazina + TX, tiofanato + TX, cloralosa +

TX, fenti3n + TX, piridin-4-amina + TX, estricnina + TX, 1-hidroxi-1H-piridin-2-tiona + TX, 4-(quinoxalin-2-ilamino)bencensulfonamida + TX, sulfato de 8-hidroxiquinolina + TX, bronopol + TX, hidr3xido de cobre + TX, cresol + TX, dipiritiona + TX, dodicina + TX, fenaminosulf + TX, formaldehido + TX, hidrargafeno + TX, kasugamicina + TX, clorhidrato de kasugamicina hidratado + TX, bis(dimetilditiocarbamato) de niquel + TX, nitrapirina + TX, octilinona + TX, 3cido oxol3nico + TX, oxitetraciclina + TX, hidroxiquinolinsulfato de potasio + TX, probenazol + TX, estreptomycin + TX, sesquisulfato de estreptomycin + TX, tecloftalam + TX, tiomersal + TX, Adoxophyes orana GV + TX, Agrobacterium radiobacter + TX, Amblyseius spp. + TX, Anagrapta falcifera NPV + TX, Anagrus atomus + TX, Aphelinus abdominalis + TX, Aphidius colemani + TX, Aphidoletes aphidimyza + TX, Autographa californica NPV + TX, Bacillus sphaericus Neide + TX, Beauveria brongniartii + TX, Chrysoperla carnea + TX, Cryptolaemus montrouzieri + TX, Cydia pomonella GV + TX, Dacnusa sibirica + TX, Diglyphus isaea + TX, Encarsia formosa + TX, Eretmocerus eremicus + TX, Heterorhabditis bacteriophora y H. megidis + TX, Hippodamia convergens + TX, Leptomastix dactylopii + TX, Macrolophus caliginosus + TX, Mamestra brassicae NPV + TX, Metaphycus helvolus + TX, Metarhizium anisopliae var. acridum + TX, Metarhizium anisopliae var. anisopliae + TX, Neodiprion sertifer NPV y N. lecontei NPV + TX, Orius spp. + TX, Paecilomyces fumosoroseus + TX, Phytoseiulus persimilis + TX,

Steinernema bibionis + TX, Steinernema carpocapsae + TX,
Steinernema feltiae + TX, Steinernema glaseri + TX,
Steinernema riobrave + TX, Steinernema riobravus + TX,
Steinernema scapterisci + TX, Steinernema spp. + TX,
Trichogramma spp. + TX, Typhlodromus occidentalis + TX ,
Verticillium lecanii + TX, afolato + TX, bisazir + TX,
busulfán + TX, dimatif + TX, hemel + TX, hempa + TX, metepa +
TX, metiotepa + TX, afolato de metilo + TX, morzid + TX,
penflurón + TX, tepa + TX, tiohempa + TX, tiotepa + TX,
tretamina + TX, uredepa + TX, acetato de (E)-dec-5-en-1-ilo
con (E)-dec-5-en-1-ol + TX, acetato de (E)-tridec-4-en-1-ilo
+ TX, (E)-6-metilhept-2-en-4-ol + TX, acetato de (E,Z)-
tetradeca-4,10-dien-1-ilo + TX, acetato de (Z)-dodec-7-en-1-
ilo + TX, (Z)-hexadec-11-enal + TX, acetato de (Z)-hexadec-
11-en-1-ilo + TX, acetato de (Z)-hexadec-13-en-11-in-1-ilo +
TX, (Z)-icos-13-en-10-ona + TX, (Z)-tetradec-7-en-1-al + TX,
(Z)-tetradec-9-en-1-ol + TX, acetato de (Z)-tetradec-9-en-1-
ilo + TX, acetato de (7E,9Z)-dodeca-7,9-dien-1-ilo + TX,
acetato de (9Z,11E)-tetradeca-9,11-dien-1-ilo + TX, acetato
de (9Z,12E)-tetradeca-9,12-dien-1-ilo + TX, 14-metiloctadec-
1-eno + TX, 4-metilnonan-5-ol con 4-metilnonan-5-ona + TX,
alfa-multistriatina + TX, brevicomina + TX, codlelure + TX,
codlemona + TX, cuelure + TX, disparlure + TX, acetato de
dodec-8-en-1-ilo + TX, acetato de dodec-9-en-1-ilo + TX,
dodeca-8 + TX, acetato de 10-dien-1-ilo + TX, dominicalure +
TX, 4-metiloctanoato de etilo + TX, eugenol + TX, frontalina
+ TX, grandlure + TX, grandlure I + TX, grandlure II + TX,

grandlure III + TX, grandlure IV + TX, hexalure + TX, ipsdienol + TX, ipsenol + TX, japonilure + TX, lineatina + TX, litlure + TX, looplure + TX, medlure + TX, ácido megatomoico + TX, metileugenol + TX, muscalure + TX, acetato de octadeca-2,13-dien-1-ilo + TX, acetato de octadeca-3,13-dien-1-ilo + TX, orfralure + TX, orictalure + TX, ostramona + TX, siglure + TX, sordidina + TX, sulcatol + TX, acetato de tetradec-11-en-1-ilo + TX, trimedlure + TX, trimedlure A + TX, trimedlure B₁ + TX, trimedlure B₂ + TX, trimedlure C + TX, trunc-call + TX, 2-(octiltio)etanol + TX, butopironoxilo + TX, butoxi(polipropilenglicol) + TX, adipato de dibutilo + TX, ftalato de dibutilo + TX, succinato de dibutilo + TX, dietiltoluamida + TX, carbato de dimetilo + TX, ftalato de dimetilo + TX, etilhexanodiol + TX, hexamida + TX, metoquinbutilo + TX, metilneodecanamida + TX, oxamato + TX, picaridina + TX, 1-dicloro-1-nitroetano + TX, 1,1-dicloro-2,2-bis(4-etilfenil)etano + TX, 1,2-dicloropropano con 1,3-dicloropropeno + TX, 1-bromo-2-cloroetano + TX, acetato de 2,2,2-tricloro-1-(3,4-diclorofenil)etilo + TX, metilfosfato de 2,2-diclorovinilo 2-etilsulfiniletilo + TX, dimetilcarbamato de 2-(1,3-ditiolan-2-il)fenilo + TX, tiocianato de 2-(2-butoxietoxi)etilo + TX, metilcarbamato de 2-(4,5-dimetil-1,3-dioxolan-2-il)fenilo + TX, 2-(4-cloro-3,5-xililoxi)etanol + TX, dietilfosfato de 2-clorovinilo + TX, 2-imidazolidona + TX, 2-isovalerilindan-1,3-diona + TX, metilcarbamato de 2-metil(prop-2-inil)aminofenilo + TX, laurato de 2-tiocianatoetilo + TX, 3-bromo-1-cloroprop-1-eno

+ TX, dimetilcarbamato de 3-metil-1-fenilpirazol-5-ilo + TX, metilcarbamato de 4-metil(prop-2-inil)amino-3,5-xililo + TX, dimetilcarbamato de 5,5-dimetil-3-oxociclohex-1-enilo + TX, acetión + TX, acrilonitrilo + TX, aldrina + TX, alosamidina + TX, alixicarb + TX, alfa-ecdisona + TX, fosfuro de aluminio + TX, aminocarb + TX, anabasina + TX, atidación + TX, azametifós + TX, endotoxinas delta de Bacillus thuringiensis + TX, hexafluorosilicato de bario + TX, polisulfuro de bario + TX, bartrina + TX, Bayer 22/190 + TX, Bayer 22408 + TX, beta-ciflutrina + TX, beta-cipermetrina + TX, bioetanometrina + TX, biopermetrina + TX, bis(2-cloroetil) éter + TX, bórax + TX, bromfenvinfós + TX, bromo-DDT + TX, bufencarb + TX, butacarb + TX, butatiofos + TX, butonato + TX, arseniato de calcio + TX, cianuro de calcio + TX, disulfuro de carbono + TX, tetracloruro de carbono + TX, clorhidrato de cartap + TX, cevadina + TX, clorbiciclano + TX, clordano + TX, clordecona + TX, cloroformo + TX, cloropicrina + TX, clorfoxim + TX, clorprazofós + TX, cis-resmetrina + TX, cismetrina + TX, clocitrina + TX, acetoarsenito de cobre + TX, arseniato de cobre + TX, oleato de cobre + TX, cumitoato + TX, criolita + TX, CS 708 + TX, cianofenfós + TX, cianofós + TX, cicletrina + TX, citioato + TX, d-tetrametrina + TX, DAEP + TX, dazomet + TX, decarbofurano + TX, diamidafós + TX, dicaptón + TX, diclofentión + TX, dicresilo + TX, diciclanilo + TX, dieldrina + TX, 5-metilpirazol-3-il fosfato de dietilo + TX, dilor + TX, dimeflutrina + TX, dimetán + TX, dimetrina + TX, dimetilvinfós + TX, dimetilán + TX, dinoprop + TX, dinosam +

TX, dinoseb + TX, diofenolano + TX, dioxabenzofós + TX, diticrofós + TX, DSP + TX, ecdisterona + TX, EI 1642 + TX, EMPC + TX, EPBP + TX, etafós + TX, etiofencarb + TX, formiato de etilo + TX, dibromuro de etileno + TX, dicloruro de etileno + TX, óxido de etileno + TX, EXD + TX, fenclorfós + TX, fenetacarb + TX, fenitrotión + TX, fenoxacrim + TX, fenpiritrina + TX, fensulfotión + TX, fenti3n-etilo + TX, flucofur3n + TX, fosmetil3n + TX, fospirato + TX, fostiet3n + TX, furatiocarb + TX, furetrina + TX, guazatina + TX, acetatos de guazatina + TX, tetratiocarbonato de sodio + TX, halfenprox + TX, HCH + TX, HOED + TX, heptaclor + TX, heterof3s + TX, HHDN + TX, cianuro de hidr3geno + TX, hiquincarb + TX, IPSP + TX, isazof3s + TX, isobenz3n + TX, isodrina + TX, isofenf3s + TX, isolano + TX, isoprotiolano + TX, isoxati3n + TX, hormona juvenil I + TX, hormona juvenil II + TX, hormona juvenil III + TX, kelev3n + TX, kinopreno + TX, arseniato de plomo + TX, leptof3s + TX, lirimf3s + TX, litidati3n + TX, metilcarbamato de m-cumenilo + TX, fosfuro de magnesio + TX, mazidox + TX, mecarf3n + TX, menaz3n + TX, cloruro mercurioso + TX, mesulfenf3s + TX, metam + TX, metam-potasio + TX, metam-sodio + TX, fluoruro de metansulfonilo + TX, metocrotof3s + TX, metopreno + TX, metotrina + TX, metoxiclor + TX, isotiocianato de metilo + TX, metilcloroformo + TX, cloruro de metileno + TX, metoxadiazona + TX, mirex + TX, naftalof3s + TX, naftaleno + TX, NC-170 + TX, nicotina + TX, sulfato de nicotina + TX, nitiazina + TX, nornicotina + TX, etilfosfonotioato de O-5-dicloro-4-

yodofenil-O-etilo + TX, fosforotioato de O,O-dietil O-4-metil-2-oxo-2H-cromen-7-ilo + TX, fosforotioato de O,O-dietil O-6-metil-2-propilpirimidin-4-ilo + TX, ditiopirofosfato de O,O,O',O'-tetrapropilo + TX, ácido oleico + TX, para-diclorobenceno + TX, paratión-metilo + TX, pentaclorofenol + TX, laurato de pentaclorofenilo + TX, PH 60-38 + TX, fenkaptón + TX, fosniclor + TX, fosfina + TX, foxim-metilo + TX, pirimetafós + TX, isómeros de policlorodidiciclopentadieno + TX, arsenito de potasio + TX, tiocianato de potasio + TX, precoceno I + TX, precoceno II + TX, precoceno III + TX, primidofos + TX, proflutrina + TX, promecarb + TX, protiofós + TX, pirazofós + TX, piresmetrina + TX, cuasia + TX, quinalfós-metilo + TX, quinotión + TX, rafoxanida + TX, resmetrina + TX, rotenona + TX, kadetrina + TX, riania + TX, rianodina + TX, sabadilla) + TX, escradán + TX, sebufós + TX, SI-0009 + TX, tiapronilo + TX, arsenito de sodio + TX, cianuro de sodio + TX, fluoruro de sodio + TX, hexafluorosilicato de sodio + TX, pentaclorofenóxido de sodio + TX, seleniato de sodio + TX, tiocianato de sodio + TX, sulcofurón + TX, sulcofurón-sodio + TX, fluoruro de sulfurilo + TX, sulfofós + TX, aceites de alquitrán + TX, tazimcarb + TX, TDE + TX, tebupirimfós + TX, temefós + TX, teraletrina + TX, tetracloroetano + TX, ticrofós + TX, tiociclam + TX, hidrogenoxalato de tiociclam + TX, tionazina + TX, tiosultap + TX, tiosultap-sodio + TX, tralometrina + TX, transpermetrina + TX, triazamato + TX, triclorometafós-3 + TX, tricloronat + TX, trimetacarb + TX, tolprocarb + TX,

triclopiricarb + TX, tripreno + TX, veratridina + TX, veratrina + TX, XMC + TX, zetametrina + TX, fosfuro de cinc + TX, zolaprofós + TX, y meperflutrina + TX, tetrametilflutrina + TX, óxido de bis(tributilestaño) + TX, bromoacetamida + TX, fosfato férrico + TX, niclosamida-olamina + TX, óxido de tributilestaño + TX, pirimorf + TX, trifenmorf + TX, 1,2-dibromo-3-cloropropano + TX, 1,3-dicloropropeno + TX, 1,1-dióxido de 3,4-diclorotetrahidrotiofeno + TX, 3-(4-clorofenil)-5-metilrodanina + TX, ácido 5-metil-6-tioxo-1,3,5-tiadiazinan-3-ilacético + TX, 6-isopentenilaminopurina + TX, 2-fluoro-N-(3-metoxifenil)-9H-purin-6-amina + TX, benclotiaz + TX, citocininas + TX, DCIP + TX, furfural + TX, isamidofós + TX, cinetina + TX, composición de *Myrothecium verrucaria* + TX, tetraclorotiofeno + TX, xilenoles + TX, zeatina + TX, etilxantato de potasio + TX, acibenzolar + TX, acibenzolar-S-metilo + TX, extracto de *Reynoutria sachalinensis* + TX, alfa-clorohidrina + TX, antu + TX, carbonato de bario + TX, bistiosemi + TX, brodifacum + TX, bromadiolona + TX, brometalina + TX, clorofacinona + TX, colecalciferol + TX, cumaclor + TX, cumafurilo + TX, cumatetralilo + TX, crimidina + TX, difenacum + TX, difetialona + TX, difacinona + TX, ergocalciferol + TX, flocumafeno + TX, fluoroacetamida + TX, flupropadina + TX, clorhidrato de flupropadina + TX, norbormida + TX, fosacetim + TX, fósforo + TX, pindona + TX, pirinurón + TX, escilirrosida + TX, fluoroacetato de sodio + TX, sulfato de talio + TX, warfarina + TX, piperonilato de 2-(2-

butoxietoxi)etilo + TX, 5-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-hexilciclohex-2-enona + TX, farnesol con nerolidol + TX, verbutina + TX, MGK 264 + TX, butóxido de piperonilo + TX, piprotal + TX, isómero de propilo + TX, S421 + TX, sesamex + TX, sesasmolina + TX, sulfóxido + TX, antraquinona + TX, naftenato de cobre + TX, oxicloruro de cobre + TX, diciclopentadieno + TX, tiram + TX, naftenato de cinc + TX, ziram + TX, imanina + TX, ribavirina + TX, óxido mercúrico + TX, tiofanato-metilo + TX, azaconazol + TX, bitertanol + TX, bromuconazol + TX, ciproconazol + TX, difenoconazol + TX, diniconazol + TX, epoxiconazol + TX, fenbuconazol + TX, fluquinconazol + TX, flusilazol + TX, flutriafol + TX, furametpir + TX, hexaconazol + TX, imazalilo + TX, imibenconazol + TX, ipconazol + TX, metconazol + TX, miclobutanilo + TX, paclobutrazol + TX, pefurazoato + TX, penconazol + TX, protioconazol + TX, pirifenox + TX, procloraz + TX, propiconazol + TX, pirisoxazol + TX, simeconazol + TX, tebuconazol + TX, tetraconazol + TX, triadimefón + TX, triadimenol + TX, triflumizol + TX, triticonazol + TX, ancimidol + TX, fenarimol + TX, nuarimol + TX, bupirimato + TX, dimetirimol + TX, etirimol + TX, dodemorf + TX, fenpropidina + TX, fenpropimorf + TX, espiroxamina + TX, tridemorf + TX, ciprodinilo + TX, mepanipirim + TX, pirimetanilo + TX, fenpiclonilo + TX, fludioxonilo + TX, benalaxilo + TX, furalaxilo + TX, metalaxilo + TX, Rmetalaxilo + TX, ofurace + TX, oxadixilo + TX, carbendazim + TX, debacarb + TX, fuberidazol + TX,

tiabendazol + TX, clozolinato + TX, diclozolina + TX,
miclozolina + TX, procimidona + TX, vinclozolina + TX,
boscalida + TX, carboxina + TX, fenfuram + TX, flutolanilo +
TX, mepronilo + TX, oxicarboxina + TX, pentiopirad + TX,
tifluzamida + TX, dodina + TX, iminoctadina + TX,
azoxiestrobina + TX, dimoxiestrobina + TX, enestroburina +
TX, fenaminaestrobina + TX, flufenoxiestrobina + TX,
fluoxaestrobina + TX, kresoxim-metilo + TX, metominoestrobina
+ TX, trifloxiestrobina + TX, orisaestrobina + TX,
picoxiestrobina + TX, piracloestrobina + TX,
pirametoestrobina + TX, piraoxiestrobina + TX, ferbam + TX,
mancozeb + TX, maneb + TX, metiram + TX, propineb + TX, zineb
+ TX, captafol + TX, captán + TX, fluoroimida + TX, folpet +
TX, tolilfluanida + TX, caldo bordelés + TX, óxido de cobre +
TX, mancobre + TX, oxin-cobre + TX, nitrotal-isopropilo + TX,
edifenfós + TX, iprobenfós + TX, fosdifeno + TX, tolclofós-
metilo + TX, anilazina + TX, bentiavalicarb + TX,
blasticidina-S + TX, cloroneb + TX, clorotalonilo + TX,
ciflufenamida + TX, cimoxanilo + TX, ciclobutrifluram + TX,
diclocimet + TX, diclomezina + TX, diclorán + TX,
dietofencarb + TX, dimetomorf + TX, flumorf + TX, ditianona +
TX, etaboxam + TX, etridiazol + TX, famoxadona + TX,
fenamidona + TX, fenoxanilo + TX, ferimzona + TX, fluazinam +
TX, fluopicolida + TX, flusulfamida + TX, fluxapiroxad + TX,
fenhexamida + TX, fosetil-aluminio + TX, himexazol + TX,
iprovalicarb + TX, ciazofamida + TX, metasulfocarb + TX,
metrafenona + TX, pencicurón + TX, ftalida + TX, polioxinas +

TX, propamocarb + TX, piribencarb + TX, proquinazida + TX, piroquilón + TX, piriofenona + TX, quinoxifeno + TX, quintoceno + TX, tiadinilo + TX, triazóxido + TX, triciclazol + TX, triforina + TX, validamicina + TX, valifenalato + TX, zoxamida + TX, mandipropamida + TX, flubeneteram + TX, isopirazam + TX, sedaxano + TX, benzovindiflupir + TX, pidiflumetofeno + TX, ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (3',4',5'-trifluoro-bifenil-2-il)-amida + TX, isoflucipram + TX, isotianilo + TX, dipimetitrona + TX, 6-etil-5,7-dioxo-pirrolo[4,5][1,4]ditio[1,2-c]isotiazol-3-carbonitrilo + TX, 2-(difluorometil)-N-[3-etil-1,1-dimetil-indan-4-il]piridin-3-carboxamida + TX, 4-(2,6-difluorofenil)-6-metil-5-fenil-piridazin-3-carbonitrilo + TX, (R)-3-(difluorometil)-1-metil-N-[1,1,3-trimetilindan-4-il]pirazol-4-carboxamida + TX, 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-N-(2-cloro-6-fluorofenil)-2,5-dimetilpirazol-3-amina + TX, 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-N-(2-cloro-6-fluorofenil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-amina + TX, fluindapir + TX, cumetoxiestrobina (jiaxiangjunzhi) + TX, lvbenmixianan + TX, diclobentiazox + TX, mandestrobina + TX, 3-(4,4-difluoro-3,4-dihidro-3,3-dimetilisoquinolin-1-il)quinolona + TX, 2-[2-fluoro-6-[(8-fluoro-2-metil-3-quinolil)oxi]fenil]propan-2-ol + TX, oxatiapiprolina + TX, N-[6-[(1-metiltetrazol-5-il)-fenil-metilen]amino]oximetil]-2-piridil]carbamato de terc-butilo + TX, piraziflumida + TX, inpirfluxam + TX, trolprocarb + TX, mefentrifluconazol + TX, ipfentrifluconazol + TX, 2-(difluorometil)-N-[(3R)-3-etil-1,1-dimetil-indan-4-

il]piridin-3-carboxamida + TX, N'-(2,5-dimetil-4-fenoxi-fenil)-N-etil-N-metil-formamidina + TX, N'-[4-(4,5-diclorotiazol-2-il)oxi-2,5-dimetil-fenil]-N-etil-N-metil-formamidina + TX, metansulfonato de [2-[3-[2-[1-[2-[3,5-bis(difluorometil)pirazol-1-il]acetil]-4-piperidil]tiazol-4-il]-4,5-dihidroisoxazol-5-il]-3-clorofenilo] + TX, N-[6-[(Z)-[(1-metiltetrazol-5-il)-fenil-metilen]amino]oximetil]-2-piridil]carbamato de but-3-inilo + TX, N-[[5-[4-(2,4-dimetilfenil)triazol-2-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de metilo + TX, 3-cloro-6-metil-5-fenil-4-(2,4,6-trifluorofenil)piridazina + TX, piridaclometilo + TX, 3-(difluorometil)-1-metil-N-[1,1,3-trimetilindan-4-il]pirazol-4-carboxamida + TX, 1-[2-[[1-(4-clorofenil)pirazol-3-il]oximetil]-3-metilfenil]-4-metiltetrazol-5-ona + TX, 1-metil-4-[3-metil-2-[[2-metil-4-(3,4,5-trimetilpirazol-1-il)fenoxi]metil]fenil]tetrazol-5-ona + TX, aminopirifeno + TX, ametoctradina + TX, amisulbrom + TX, penflufeno + TX, (Z,2E)-5-[1-(4-clorofenil)pirazol-3-il]oxi-2-metoxiimino-N,3-dimetil-pent-3-enamida + TX, florilpicoxamid + TX, fenpicoxamid + TX, tebufloquina + TX, ipflufenoquina + TX, quinofumelina + TX, isofetamid + TX, N-[2-[2,4-diclorofenoxi]fenil]-3-(difluorometil)-1-metil-pirazol-4-carboxamida + TX, N-[2-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi]fenil]-3-(difluorometil)-1-metil-pirazol-4-carboxamida + TX, benztioestrobina + TX, fenamacrilo + TX, sal de cinc de 5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-tiol (2:1) + TX, fluopiram + TX, flutianilo + TX, fluopimomida + TX, pirapropoína + TX,

picarbutrazox + TX, 2-(difluorometil)-N-(3-etil-1,1-dimetilindan-4-il)piridin-3-carboxamida + TX, 2-(difluorometil)-N-((3R)-1,1,3-trimetilindan-4-il) piridin-3-carboxamida + TX, 4-[[6-[2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1,2,4-triazol-1-il)propil]-3-piridil]oxi]benzonitrilo + TX, metiltetraprol + TX, 2-(difluorometil)-N-((3R)-1,1,3-trimetilindan-4-il) piridin-3-carboxamida + TX, α -(1,1-dimetiletil)- α -[4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-4-il]-5-pirimidinmetanol + TX, fluoxapiprolina + TX, enoxaestrobina + TX, 4-[[6-[2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1,2,4-triazol-1-il)propil]-3-piridil]oxi]benzonitrilo + TX, 4-[[6-[2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(5-sulfanil-1,2,4-triazol-1-il)propil]-3-piridil]oxi]benzonitrilo + TX, 4-[[6-[2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(5-tioxo-4H-1,2,4-triazol-1-il)propil]-3-piridil]oxi]benzonitrilo + TX, trinexapac + TX, cumoxiestrobina + TX, zhongshengmicina + TX, tiodiazol cobre + TX, tiazol cinc + TX, amectotractina + TX, iprodiona + TX, N-octil-N'-[2-(octilamino)etil]etan-1,2-diamina + TX; N'-[5-bromo-2-metil-6-[(1S)-1-metil-2-propoxi-etoxi]-3-piridil]-N-etil-N-metil-formamidina + TX, N'-[5-bromo-2-metil-6-[(1R)-1-metil-2-propoxi-etoxi]-3-piridil]-N-etil-N-metil-formamidina + TX, N'-[5-bromo-2-metil-6-(1-metil-2-propoxi-etoxi)-3-piridil]-N-etil-N-metil-formamidina + TX, N'-[5-cloro-2-metil-6-(1-metil-2-propoxi-etoxi)-3-piridil]-N-etil-N-metil-formamidina + TX, N'-[5-bromo-2-metil-6-(1-metil-2-propoxi-etoxi)-3-piridil]-N-isopropil-N-metil-formamidina + TX (estos

compuestos pueden prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO2015/155075); N'-[5-bromo-2-metil-6-(2-propoxipropoxi)-3-piridil]-N-etil-N-metil-formamidina + TX (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en el documento IPCOM000249876D); N-isopropil-N'-[5-metoxi-2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-fenil-etil)fenil]-N-metil-formamidina+ TX, N'-[4-(1-ciclopropil-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-5-metoxi-2-metil-fenil]-N-isopropil-N-metil-formamidina + TX (estos compuestos pueden prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO2018/228896); N-etil-N'-[5-metoxi-2-metil-4-[2-trifluorometil)oxetan-2-il]fenil]-N-metil-formamidina + TX, N-etil-N'-[5-metoxi-2-metil-4-[2-trifluorometil)tetrahidrofurano-2-il]fenil]-N-metil-formamidina + TX (estos compuestos pueden prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO2019/110427); N-[(1R)-1-bencil-3-cloro-1-metil-but-3-enil]-8-fluoro-quinolin-3-carboxamida + TX, N-[(1S)-1-bencil-3-cloro-1-metil-but-3-enil]-8-fluoro-quinolina-3-carboxamida + TX, N-[(1R)-1-bencil-3,3,3-trifluoro-1-metil-propil]-8-fluoro-quinolin-3-carboxamida + TX, N-[(1S)-1-bencil-3,3,3-trifluoro-1-metil-propil]-8-fluoroquinolin-3-carboxamida + TX, N-[(1R)-1-bencil-1,3-dimetil-butil]-7,8-difluoro-quinolin-3-carboxamida + TX, N-[(1S)-1-bencil-1,3-dimetil-butil]-7,8-difluoro-quinolin-3-carboxamida + TX, N-[(1S)-1-bencil-1,3-dimetil-butil]-7,8-difluoro-quinolin-3-carboxamida + TX, 8-fluoro-N-[(1R)-1-[(3-fluorofenil)metil]-1,3-dimetil-butil]quinolin-3-

carboxamida + TX, 8-fluoro-N-[(1S)-1-[(3-fluorofenil)metil]-1,3-dimetil-butil]quinolin-3-carboxamida + TX, N-[(1R)-1-bencil-1,3-dimetil-butil]-8-fluoroquinolin-3-carboxamida + TX, N-[(1S)-1-bencil-1,3-dimetil-butil]-8-fluoroquinolin-3-carboxamida + TX, N-((1R)-1-bencil-3-cloro-1-metil-but-3-enil)-8-fluoroquinolin-3-carboxamida + TX, N-((1S)-1-bencil-3-cloro-1-metil-but-3-enil)-8-fluoro-quinolina-3-carboxamida + TX (estos compuestos pueden prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO2017/153380);

1-(6,7-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-4,4,5-trifluoro-3,3-dimetil-isoquinolina + TX, 1-(6,7-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-4,4,6-trifluoro-3,3-dimetil-isoquinolina + TX, 4,4-difluoro-3,3-dimetil-1-(6-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)isoquinolina + TX, 4,4-difluoro-3,3-dimetil-1-(7-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)isoquinolina + TX, 1-(6-cloro-7-metil-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-4,4-difluoro-3,3-dimetil-isoquinolina + TX (estos compuestos pueden prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO2017/025510);

1-(4,5-dimetilbencimidazol-1-il)-4,4,5-trifluoro-3,3-dimetil-isoquinolina + TX, 1-(4,5-dimetilbencimidazol-1-il)-4,4-difluoro-3,3-dimetil-isoquinolina + TX, 6-cloro-4,4-difluoro-3,3-dimetil-1-(4-metilbencimidazol-1-il)isoquinolina + TX, 4,4-difluoro-1-(5-fluoro-4-metil-bencimidazol-1-il)-3,3-dimetil-isoquinolina + TX, 3-(4,4-difluoro-3,3-dimetil-1-isoquinolil)-7,8-dihidro-6H-ciclopenta[e]bencimidazol + TX (estos compuestos pueden prepararse a partir de los métodos descritos en el documento

WO2016/156085); N-metoxi-N-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]ciclopropancarboxamida + TX, N,2-dimetoxi-N-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]propanamida + TX, N-etil-2-metil-N-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]propanamida + TX, 1-metoxi-3-metil-1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]urea + TX, 1,3-dimetoxi-1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]urea + TX, 3-etil-1-metoxi-1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]urea + TX, N-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]propanamida + TX, 4,4-dimetil-2-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]isoxazolidin-3-ona + TX, 5,5-dimetil-2-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]isoxazolidin-3-ona + TX, 1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pirazol-4-carboxilato de etilo + TX, N,N-dimetil-1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-1,2,4-triazol-3-amina + TX. Los compuestos en este párrafo pueden prepararse a partir de los métodos descritos en los documentos WO2017/055473, WO2017/055469, WO2017/093348 y WO2017/118689; 2-[6-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)-3-piridil]-1-(1,2,4-triazol-1-il)propan-2-ol + TX (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO2017/029179); 2-[6-(4-bromofenoxi)-2-(trifluorometil)-3-piridil]-1-(1,2,4-triazol-1-il)propan-2-ol + TX (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos

descritos en el documento WO2017/029179); 3-[2-(1-clorociclopropil)-3-(2-fluorofenil)-2-hidroxi-propil]imidazol-4-carbonitrilo + TX (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO2016/156290); 3-[2-(1-clorociclopropil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-2-hidroxi-propil]imidazol-4-carbonitrilo + TX (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO2016/156290); 2-amino-6-metil-piridin-3-carboxilato de (4-fenoxifenil)metilo + TX (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO2014/006945); 2,6-Dimetil-1H,5H-[1,4]ditiino[2,3-c:5,6-c']dipirrolo-1,3,5,7(2H,6H)-tetrona + TX (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO2011/138281); N-metil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]bencenocarbotioamida + TX; N-metil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzamida + TX; (Z,2E)-5-[1-(2,4-diclorofenil)pirazol-3-il]oxi-2-metoxiimino-N,3-dimetil-pent-3-enamida+ TX (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO2018/153707); N'-(2-cloro-5-metil-4-fenoxifenil)-N-etil-N-metil-formamidina + TX; N'-[2-cloro-4-(2-fluorofenoxi)-5-metil-fenil]-N-etil-N-metil-formamidina + TX (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO2016/202742); 2-(difluorometil)-N-[(3S)-3-etil-1,1-dimetil-indan-4-il]piridin-3-carboxamida + TX (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO2014/095675); (5-metil-2-

piridil)-[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metanona + TX, (3-metilisoxazol-5-il)-[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metanona + TX (estos compuestos pueden prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO2017/220485); 2-oxo-N-propil-2-[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]acetamida + TX (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO2018/065414); 1-[[5-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-tienil]metil]pirazol-4-carboxilato de etilo + TX (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO2018/158365); 2,2-difluoro-N-metil-2-[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]acetamida + TX, N-[(E)-metoxiiminometil]-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzamida + TX, N-[(Z)-metoxiiminometil]-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzamida + TX, N-[N-metoxi-C-metil-carbonimidoil]-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzamida + TX (estos compuestos pueden prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO2018/202428); cloroinconazida + TX, flumetilsulforim + TX, fluoxitioconazol + TX, flufenoxadiazam +TX, metarilpicoxamid +TX.

Las referencias entre corchetes tras los principios activos, p. ej., [3878-19-1], se refieren al número de registro del Chemical Abstracts. Los otros componentes de las mezclas descritos anteriormente son conocidos. En los casos en los que los principios activos están incluidos en "The

Pesticide Manual" [The Pesticide Manual - A World Compendium, decimotercera edición; Editor: C. D. S. Tomlin; The British Crop Protection Council], se describen en el mismo con el número de registro facilitado entre paréntesis anteriormente en el presente documento para el compuesto particular; por ejemplo, el compuesto "abamectina" se describe con el número de registro (1). Cuando se ha añadido "[CCN]" anteriormente en el presente documento al compuesto particular, el compuesto en cuestión está incluido en el "Compendium of Pesticide Common Names", que está disponible en Internet [A. Wood; Compendium of Pesticide Common Names, Copiright © 1995-2004]; por ejemplo, el compuesto "acetoprol" se describe en la dirección de Internet <http://www.alanwood.net/pesticides/acetoprole.html>.

A la mayoría de los principios activos descritos anteriormente se les ha hecho referencia anteriormente en el presente documento por un denominado "nombre común", usándose el "nombre común ISO" pertinente u otro "nombre común" en casos individuales. Si la denominación no es un "nombre común", la naturaleza de la denominación usada en su lugar se indica entre paréntesis para el compuesto particular; en este caso, se usa el nombre de acuerdo con la IUPAC, el nombre de acuerdo con la IUPAC/Chemical Abstracts, un "nombre químico", un "nombre tradicional", un "nombre del compuesto" o un "código de desarrollo" o, si no se usa ninguna de estas denominaciones ni ningún "nombre común", se emplea un "nombre

alternativo". "N.º de Reg. CAS" quiere decir el número de registro de Chemical Abstracts.

La mezcla de principios activos de los compuestos de fórmula (I) seleccionados entre un compuesto representado en la Tabla C1 a C-23 o la Tabla T1 (a continuación) es preferentemente en una razón de mezcla de desde 100:1 hasta 1:100, especialmente desde 50:1 hasta 1:50, más especialmente en una razón de desde 20:1 hasta 1:20, incluso más especialmente desde 10:1 hasta 1:10, aún más preferentemente desde 2:1 hasta 1:2. Estas relaciones de mezcla son en peso.

Las mezclas descritas anteriormente pueden usarse en un método para controlar plagas, que comprende aplicar una composición que comprende una mezcla como se ha descrito anteriormente a las plagas o su entorno, con la excepción de un método para el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante cirugía o terapia y métodos de diagnóstico practicados en el cuerpo humano o animal.

Las mezclas que comprenden un compuesto representado en las tablas C-1 a C-23 o la tabla T1 (a continuación), y uno o más principios activos como los descritos anteriormente pueden aplicarse, por ejemplo, en una única forma "ya mezclada", en una mezcla de pulverización combinada compuesta por formulaciones diferentes de cada uno de los componentes que son principios activos, tal como una "mezcla de tanque", y en un uso combinado de los principios activos individuales cuando estos se aplican de manera secuencial, es decir, uno después del otro en un periodo razonablemente corto tal como

unas pocas horas o días. El orden de aplicación de un compuesto representado en las Tablas C-1 a C-23 o la Tabla T1 (a continuación) y el principio activo o los principios activos descritos anteriormente, no es esencial para elaborar la presente invención.

Las composiciones de acuerdo con la invención también pueden comprender otros auxiliares sólidos o líquidos tales como estabilizantes, por ejemplo, aceites vegetales epoxidados o no epoxidados (por ejemplo, aceite de coco, aceite de colza o aceite de soja epoxidados), antiespumantes, por ejemplo, aceite de silicona, conservantes, reguladores de la viscosidad, aglutinantes y/o taquificantes, fertilizantes u otros principios activos para obtener efectos específicos, por ejemplo, bactericidas, fungicidas, nematocidas, activadores de plantas, molusquicidas o herbicidas.

Las composiciones de acuerdo con la invención se preparan de una manera conocida por sí misma, en ausencia de auxiliares, por ejemplo, moliendo, tamizando y/o comprimiendo un principio activo sólido y en presencia de al menos un auxiliar, por ejemplo, mezclando íntimamente y/o moliendo el principio activo con el auxiliar (auxiliares). Estos procesos para la preparación de las composiciones y el uso de los compuestos (I) para la preparación de estas composiciones también son objeto de la invención.

Otro aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la invención o de un compuesto individual preferido como se define en el presente

documento, de una composición que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) o al menos un compuesto individual preferido como se ha definido en el presente documento, o de una mezcla fungicida o insecticida que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) o al menos un compuesto individual preferido como se ha definido en el presente documento, mezclados con otros fungicidas o insecticidas, como se han descrito anteriormente, para controlar o prevenir la infestación de plantas, por ejemplo, plantas útiles tales como plantas de cultivo, material de propagación de las mismas, p. ej., semillas, cultivos recolectados, p. ej., cultivos alimentarios recolectados, o materiales inertes por parte de insectos o microorganismos fitopatógenos, preferentemente organismos fúngicos.

Otro aspecto de la invención se refiere a un método para controlar o prevenir una infestación de plantas, p. ej., de plantas útiles tales como plantas de cultivo, del material de propagación de estas, por ejemplo, semillas, cultivos recolectados, por ejemplo, cultivos alimentarios recolectados, o de materiales inertes por parte de microorganismos fitopatógenos o responsables de la descomposición, u organismos potencialmente dañinos para el ser humano, especialmente organismos fúngicos, que comprende aplicar un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la invención o de un compuesto individual preferido como los definidos en el presente documento como principio activo a las plantas, a partes de las plantas o al emplazamiento de

estas, al material de propagación de estas o a cualquier parte de los materiales inertes.

Controlar o prevenir se refiere a reducir la infestación por parte de insectos o microorganismos fitopatógenos o responsables de la descomposición, u organismos potencialmente dañinos para el ser humano, en especial, organismos fúngicos, hasta tal nivel que se demuestra una mejora.

Un método preferido de control o prevención de una infestación de plantas de cultivo por parte de microorganismos fitopatógenos, en especial, organismos fúngicos, o insectos que comprende la aplicación de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la invención, o una composición agroquímica que contenga al menos un compuesto de fórmula (I) es la aplicación foliar. La frecuencia de aplicación y la tasa de aplicación dependerán del riesgo de infestación por parte del patógeno o insecto correspondiente. Sin embargo, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención también pueden penetrar en la planta a través de las raíces a través del suelo (acción sistémica) empapando el emplazamiento de la planta con una formulación líquida, o aplicando los compuestos en forma sólida al suelo, por ejemplo, en forma granular (aplicación al suelo). En cultivos de agua de arroz, tales granulados se pueden aplicar al campo de arroz inundado. Los compuestos de fórmula (I) también se pueden aplicar a las semillas (recubrimiento) impregnando las

semillas o los tubérculos con una formulación líquida del fungicida o recubriéndolos con una formulación sólida.

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

Son tasas ventajosas de aplicación normalmente de 5g a 2kg de principio activo (p.a.) por hectárea (ha), preferentemente de 10g a 1 kg de p.a./ha, mucho más preferentemente de 20g a 600g de p.a./ha. Cuando se utiliza como agente para empapar las semillas, las dosificaciones convenientes son de 10mg a 1g de sustancia activa por kg de semillas.

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

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

Las composiciones de la invención pueden emplearse en cualquier forma convencional, por ejemplo, en forma de un paquete doble, un polvo para el tratamiento de semillas en seco (SS), una emulsión para el tratamiento de semillas (ES), un concentrado fluido para el tratamiento de semillas (CF), una solución para el tratamiento de semillas (LS), un polvo dispersable en agua para el tratamiento de semillas (DS), una suspensión de cápsulas para el tratamiento de semillas (CF), un gel para el tratamiento de semillas (GF), un concentrado emulsionable (CE), un concentrado en suspensión (CS), una suspoemulsión (SE), una suspensión de cápsulas (SC), un gránulo dispersable en agua (GD), un gránulo emulsionable (GE), una emulsión de agua en aceite (EAc), una emulsión de aceite en agua (EAg), una microemulsión (ME), una dispersión oleosa (DO), un fluido miscible en aceite (FAC), un líquido miscible en aceite (LAc), un concentrado soluble (SL), una suspensión de volumen ultrabajo (SU), un líquido de volumen ultrabajo (LU), un concentrado técnico (CT), un concentrado dispersable (CD), un polvo humectable (PH) o cualquier formulación técnicamente factible combinada con adyuvantes aceptables en agricultura.

Dichas composiciones se pueden producir empleando métodos convencionales, p. ej., mezclando los principios activos con materiales inertes de formulación adecuados (diluyentes, disolventes, cargas y, opcionalmente, otros ingredientes de formulación tales como tensioactivos, biocidas, anticongelantes, adherentes, espesantes y

compuestos que proporcionen efectos adyuvantes). También se pueden emplear formulaciones convencionales de liberación lenta cuando se pretende una eficacia duradera. En particular, las formulaciones que se van a aplicar en formas de pulverización, tales como los concentrados dispersables en agua (p. ej., CE, CS, CD, DO, SE, EAg, EAc y similares), gránulos y polvos humectables, pueden contener tensioactivos tales como agentes humectantes y dispersantes y otros compuestos que proporcionen efectos adyuvantes, p. ej., el producto de condensación del formaldehído con naftalenosulfonato, un alquilarilsulfonato, un ligninosulfonato, un sulfato de alquilo graso, alquifenol etoxilado y un alcohol graso etoxilado.

Una formulación de revestimiento de semillas se aplica de una manera conocida per se a las semillas, empleando la combinación de la invención y un diluyente en una forma adecuada de formulación de revestimiento de semillas, por ejemplo, como una suspensión acuosa o en una forma de polvo seco que tiene buena adherencia a las semillas. Dichas formulaciones de revestimiento de semillas son conocidas en la técnica. Las formulaciones para el revestimiento de semillas pueden contener los principios activos individuales o la combinación de principios activos en forma encapsulada, por ejemplo, como microcápsulas o cápsulas de liberación lenta.

En general, las formulaciones incluyen entre un 0.01 y un 90 % en peso de agente activo, entre un 0 y un 20 % de

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

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

Las formulaciones preferidas pueden tener las siguientes composiciones (% en peso):

Concentrados emulsionables:

principio activo:	1 a 95 %, preferentemente 60 a 90 %
agente tensioactivo:	1 a 30 %, preferentemente 5 a 20 %
portador líquido:	1 a 80 %, preferentemente 1 a 35 %

Polvos:

principio activo: 0.1 a 10 %, preferentemente 0.1 a 5 %

portador sólido: 99.9 a 90 %, preferentemente 99.9 a 99 %

Concentrados en suspensión:

principio activo: 5 a 75 %, preferentemente 10 a 50 %

agua: 94 a 24 %, preferentemente 88 a 30 %

agente tensioactivo: 1 a 40 %, preferentemente 2 a 30 %

Polvos humectables:

principio activo: 0.5 a 90 %, preferentemente 1 a 80 %

agente tensioactivo: 0.5 a 20 %, preferentemente 1 a 15 %

portador sólido: 5 a 95 %, preferentemente 15 a 90 %

Gránulos:

principio activo: 0.1 a 30 %, preferentemente 0.1 a 15 %

portador sólido: 99.5 a 70 %, preferentemente 97 a 85 %

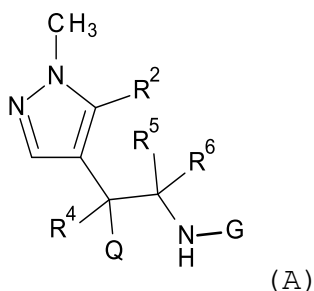
La divulgación en la presente solicitud proporciona todas y cada una de las combinaciones de realizaciones divulgadas en el presente documento.

Los compuestos de acuerdo con las siguientes Tablas C-1 a C-23 pueden prepararse de acuerdo con los métodos descritos

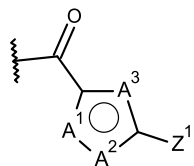
anteriormente. Los ejemplos que siguen están destinados a ilustrar la invención y muestran compuestos preferidos de fórmula (I). En cualquiera de las Tablas C-1 a C-23 a continuación, la presencia de uno o más posibles átomos de carbono asimétricos en un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la invención significa que los compuestos pueden existir en formas isómeras quirales, es decir, formas enantiómeras o diastereómeras.

Tabla A

Esta tabla divulga 12 compuestos de fórmula (A):



en la que R^2 , R^4 , R^5 , R^6 y Q son tal como se definieron anteriormente para los compuestos de fórmula (I) y G es de



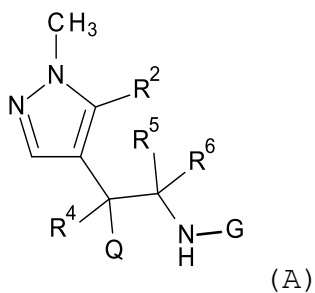
fórmula tal como se definen a continuación:

Índice	G	Índice	G
G1	[5-(2,4-difluorofenil)isoxazol-3-carbonilo]	G7	[5-(4-fluorofenil)isoxazol-3-carbonilo]
G2	[5-(2,4-diclorofenil)isoxazol-	G8	[5-(4-clorofenil)isoxazol-3-

Índice	G	Índice	G
	3-carbonilo]		carbonilo]
G3	[3-(2,4-difluorofenil)isoxazol-5-carbonilo]	G9	[3-(4-fluorofenil)isoxazol-5-carbonilo]
G4	[3-(2,4-diclorofenil)isoxazol-5-carbonilo]	G10	[3-(4-clorofenil)isoxazol-5-carbonilo]
G5	[5-(2,4-difluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-carbonilo]	G11	[5-(4-fluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-carbonilo]
G6	[5-(2,4-diclorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-carbonilo]	G12	[5-(4-clorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-carbonilo]

Tabla B

Esta tabla divulga 33 compuestos de fórmula (A):



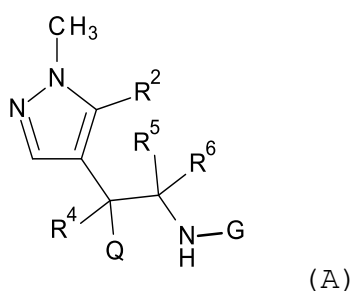
en la que R^2 , R^4 , R^5 , R^6 y G son tal como se definieron anteriormente para los compuestos de fórmula (I) y Q es tal como se define a continuación:

Índice	Q	Índice	Q
--------	---	--------	---

Índice	Q	Índice	Q
Q1	2-piridilo	Q18	[4-(4-cloropirazol-1-il)-2-piridilo]
Q2	(6-cloro-2-piridilo)	Q19	[4-(4-clorofenil)-2-piridilo]
Q3	(6-metoxi-2-piridilo)	Q20	(6-bromo-2-piridilo)
Q4	(6-metilsulfonil-2-piridilo)	Q21	(6-fluoro-2-piridilo)
Q5	[6-(trifluorometil)-2-piridilo]	Q22	(5-cloro-2-piridilo)
Q6	[6-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)-2-piridilo]	Q23	(3-cloro-2-piridilo)
Q7	[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridilo]	Q24	piridazin-3-ilo
Q8	[6-(2,2-difluoroetoxi)-2-piridilo]	Q25	(6-cloropiridazin-3-ilo)
Q9	[6-(4-cloropirazol-1-il)-2-piridilo]	Q26	pirimidin-4-ilo
Q10	[6-(4-clorofenil)-2-piridilo]	Q27	(6-cloropirimidin-4-ilo)

Índice	Q	Índice	Q
Q11	(4-cloro-2-piridilo)	Q28	(2-cloropirimidin-4-ilo)
Q12	(4-metoxi-2-piridilo)	Q29	(5-cloropirazin-2-ilo)
Q13	(4-metilsulfonil-2-piridilo)	Q30	(6-cloropirazin-2-ilo)
Q14	[4-(trifluorometil)-2-piridilo]	Q31	pirazin-2-ilo
Q15	[4-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)-2-piridilo]	Q32	(4-cloropirimidin-2-ilo)
Q16	[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridilo]	Q33	pirimidin-2-ilo
Q17	[4-(2,2-difluoroetoxi)-2-piridilo]		

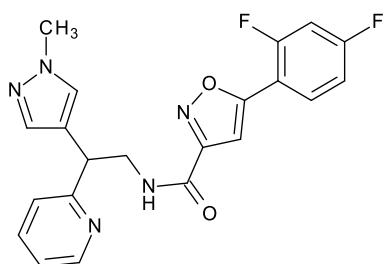
Las Tablas C-1 a C-23 dan a conocer compuestos específicos de fórmula (A):



en la que R^2 , R^4 , R^5 y R^6 son tal como se definen en cualquiera de las Tablas C-1 a C-23, y los sustituyentes G y Q son tal como se definen en las Tablas A y B, respectivamente.

Tabla C-1: Esta tabla proporciona 12 compuestos C-1.01 a C-1.012 de fórmula (A) en la que R^2 , R^4 , R^5 y R^6 son H, Q es Q1, y G es tal como se define en la Tabla A.

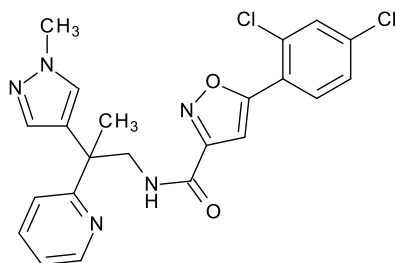
Por ejemplo, el compuesto C-1.01 tiene la siguiente estructura:



Compuesto C-1.01

Tabla C-2: Esta tabla proporciona 12 compuestos C-2.01 a C-2.012 de fórmula (A) en la que R^2 , R^5 y R^6 son H, R^4 es CH_3 , Q es Q1 y G es tal como se define en la Tabla A.

Por ejemplo, el compuesto C-2.02 tiene la siguiente estructura:



Compuesto C-2.02

Tabla C-3: Esta tabla proporciona 12 compuestos C-3.01 a C-3.012 de fórmula (A) en la que R^2 , R^4 , R^5 y R^6 son H, Q es Q2, y G es tal como se define en la Tabla A.

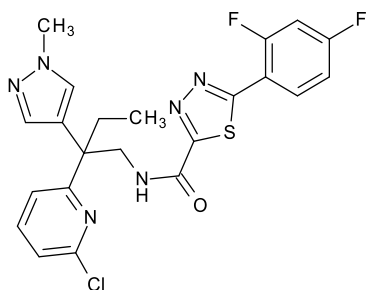
Tabla C-4: Esta tabla proporciona 12 compuestos C-4.01 a C-4.012 de fórmula (A) en la que R^2 , R^5 y R^6 son H, R^4 es CH_3 , Q es Q2, y G es tal como se define en la Tabla A.

Tabla C-5: Esta tabla proporciona 12 compuestos C-5.01 a C-5.012 de fórmula (A) en la que R^5 y R^6 son H, R^2 y R^4 son CH_3 , Q es Q2, y G es tal como se define en la Tabla A.

Tabla C-6: Esta tabla proporciona 12 compuestos C-6.01 a C-6.012 de fórmula (A) en la que R^5 y R^6 son H, R^2 es flúor, R^4 es CH_3 , Q es Q2, y G es tal como se define en la Tabla A.

Tabla C-7: Esta tabla proporciona 12 compuestos C-7.01 a C-7.012 de fórmula (A) en la que R^2 , R^5 y R^6 son H, R^4 es CH_2CH_3 , Q es Q2, y G es tal como se define en la Tabla A.

Por ejemplo, el compuesto C-7.05 tiene la siguiente estructura:



Compuesto C-7.05

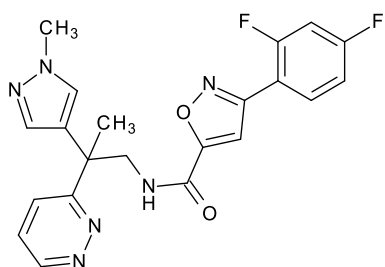
Tabla C-8: Esta tabla proporciona 12 compuestos C89.01 a C-8.012 de fórmula (A) en la que R^2 , R^5 y R^6 son H, R^4 es $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, Q es Q2, y G es tal como se define en la Tabla A.

Tabla C-9: Esta tabla proporciona 12 compuestos C-9.01 a C-9.012 de fórmula (A) en la que R^2 , R^5 y R^6 son H, R^4 es CN, Q es Q2, y G es tal como se define en la Tabla A.

Tabla C-10: Esta tabla proporciona 12 compuestos C-10.01 a C-10.12 de fórmula (A) en la que R^2 , R^5 y R^6 son H, R^4 es CH_2OCH_3 , Q es Q2, y G es tal como se define en la Tabla A.

Tabla C-11: Esta tabla proporciona 6 compuestos C-11.01 a C-11.06 de fórmula (A) en la que R^2 , R^5 y R^6 son H, R^4 es CH_3 , Q es Q24, y G es tal como se define en la Tabla A.

Por ejemplo, el compuesto C-11.03 tiene la siguiente estructura:



Compuesto C-11.03

Tabla C-12: Esta tabla proporciona 6 compuestos C-12.01 a C-12.06 de fórmula (A) en la que R^2 , R^5 y R^6 son H, R^4 es CH_3 , Q es Q25, y G es tal como se define en la Tabla A.

Tabla C-13: Esta tabla proporciona 6 compuestos C-13.01 a C-13.06 de fórmula (A) en la que R^2 , R^5 y R^6 son H, R^4 es CH_3 , Q es Q26, y G es tal como se define en la Tabla A.

Tabla C-14: Esta tabla proporciona 6 compuestos C-14.01 a C-14.06 de fórmula (A) en la que R^2 , R^5 y R^6 son H, R^4 es CH_3 , Q es Q27, y G es tal como se define en la Tabla A.

Tabla C-15: Esta tabla proporciona 6 compuestos C-15.01 a C-15.06 de fórmula (A) en la que R^2 , R^5 y R^6 son H, R^4 es CH_3 , Q es Q28, y G es tal como se define en la Tabla A.

Tabla C-16: Esta tabla proporciona 6 compuestos C-16.01 a C-16.06 de fórmula (A) en la que R^2 , R^5 y R^6 son H, R^4 es CH_3 , Q es Q29, y G es tal como se define en la Tabla A.

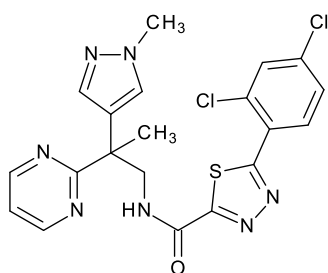
Tabla C-17: Esta tabla proporciona 6 compuestos C-17.01 a C-17.06 de fórmula (A) en la que R^2 , R^5 y R^6 son H, R^4 es CH_3 , Q es Q30, y G es tal como se define en la Tabla A.

Tabla C-18: Esta tabla proporciona 6 compuestos C-18.01 a C-18.06 de fórmula (A) en la que R^2 , R^5 y R^6 son H, R^4 es CH_3 , Q es Q31, y G es tal como se define en la Tabla A.

Tabla C-19: Esta tabla proporciona 6 compuestos C-19.01 a C-19.06 de fórmula (A) en la que R^2 , R^5 y R^6 son H, R^4 es CH_3 , Q es Q32, y G es tal como se define en la Tabla A.

Tabla C-20: Esta tabla proporciona 6 compuestos C-20.01 a C-20.06 de fórmula (A) en la que R^2 , R^5 y R^6 son H, R^4 es CH_3 , Q es Q33, y G es tal como se define en la Tabla A.

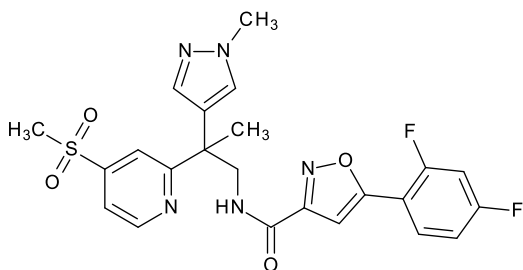
Por ejemplo, el compuesto C-20.06 tiene la siguiente estructura:



Compuesto C-20.06

Tabla C-21: Esta tabla proporciona 31 compuestos C-21.03 a C-21.033 de fórmula (A) en la que R^2 , R^5 y R^6 son H, R^4 es CH_3 , G es G1, y Q es tal como se define en la Tabla B.

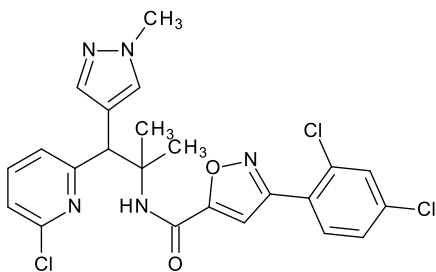
Por ejemplo, el compuesto C-21.013 tiene la siguiente estructura:



Compuesto C-21.013

Tabla C-22: Esta tabla proporciona 6 compuestos C-22.01 a C-22.06 de fórmula (A) en la que R^2 y R^4 son H, R^5 y R^6 son metilo, Q es Q2, y G es tal como se define en la Tabla A.

Por ejemplo, el compuesto C-22.04 tiene la siguiente estructura:



Compuesto C-22.04

Tabla C-23: Esta tabla proporciona 6 compuestos C-23.01 a C-23.06 de fórmula (A) en la que R^2 , R^4 y R^5 son H, R^6 es metilo, Q es Q2, y G es tal como se define en la Tabla A.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención y no se pretende de ningún modo que limiten la invención.

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

más bajas, cuando proceda, por ejemplo, 60 ppm, 20 ppm o 2 ppm.

Los compuestos de fórmula (I) pueden poseer cualquier cantidad de beneficios que incluyen, entre otros, niveles ventajosos de actividad biológica para proteger a las plantas contra enfermedades causadas por hongos o propiedades superiores para su uso como ingredientes agroquímicos activos (por ejemplo, mayor actividad biológica, un espectro de actividad ventajoso, un perfil de seguridad incrementado (incluyendo tolerancia mejorada al cultivo), propiedades fisicoquímicas mejoradas, o biodegradabilidad incrementada).

En toda esta descripción, las temperaturas se proporcionan en grados Celsius y "p.f." significa punto de fusión. CL/EM significa cromatografía líquida-espectroscopía de masas, y la descripción del aparato y los métodos es la siguiente.

Las mediciones de ^1H RMN y ^{19}F RMN se registraron en un espectrómetro Brucker de 400 MHz, los desplazamientos químicos se proporcionan en ppm con respecto a un patrón de TMS (^1H) Y CFCl_3 (^{19}F). Los espectros se midieron en disolventes deuterados como se indica. Para caracterizar los compuestos, se usó uno de los métodos de LCMS (cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas, Liquid Chromatography-Mass Spectrometry) mencionados a continuación. Los valores de CLEM característicos obtenidos para cada compuesto fueron el tiempo de retención (" t_R ", registrado en minutos) y el ion molecular medido $(\text{M}+\text{H})^+$ o $(\text{M}-\text{H})^-$.

Método A

Los espectros se registraron en un espectrómetro de masas de Waters Corporation (espectrómetro de masas de cuadrupolo único SQD, SQDII o QDA) equipado con una fuente de electronebulización (polaridad: iones positivos y negativos), capilaridad: 0.8-3.00 kV, cono: 5-30 V, temperatura de la fuente: 120-150 °C, temperatura de desolvatación: 350-600 °C, flujo de gas del cono: 50-150 l/h, flujo de gas de desolvatación: 650-1000 l/h, Intervalo de masas: de 50 a 900 Da y un UPLC Acquity de Waters Corporation: Bomba binaria, compartimento térmico de columna, detector de matriz de diodos y ELSD. Columna: Waters UPLC HSS T3, 1.8 µm, de 30 x 2.1 mm, temp.: 60 °C, intervalo de longitudes de onda del DAD (nm): 210 a 400, tiempo de ejecución: 1.5 min; disolventes: A = agua + MeOH al 5 % + HCOOH al 0.05 %, B= Acetonitrilo + HCOOH al 0.05 %; Flujo (ml/min) 0.85, Gradiente: 10 % de B isocrático durante 0.2 min, después 10-100 % de B en 1.0 min, 100 % de B isocrático durante 0.2 min, 100-10 % de B en 0.05 min, 10 % de B isocrático durante 0.05 min.

Método B

Los espectros se registraron en un espectrómetro de masas de Waters Corporation (espectrómetro de masas de cuadrupolo único SQD, SQDII o QDA) equipado con una fuente de electronebulización (polaridad: iones positivos y negativos), capilaridad: 0.8-3.00 kV, cono: 5-30 V, temperatura de la fuente: 120-150 °C, temperatura de desolvatación: 350-600 °C, flujo de gas del cono: 50-150 l/h, flujo de gas de

desolvatación: 650-1000 l/h, Intervalo de masas: de 50 a 900 Da y un UPLC Acquity de Waters Corporation: Bomba binaria, compartimento térmico de columna, detector de matriz de diodos y ELSD. Columna: Waters UPLC HSS T3, 1.8 μ m, de 30 x 2.1 mm, temp.: 60 °C, intervalo de longitudes de onda del DAD (nm): 210 a 400, tiempo de ejecución: 3.0 min; disolventes: A = agua + MeOH al 5 % + HCOOH al 0.05 %, B= Acetonitrilo + HCOOH al 0.05 %; Flujo (ml/min) 0.85, Gradiente: 10 % de B isocrático durante 0.2 min, después 10-100 % de B en 2.5 min, 100 % de B isocrático durante 0.3 min.

Método C

Los espectros se registraron en un espectrómetro de masas de Waters Corporation (espectrómetro de masas de cuadrupolo único SQD, SQDII o QDA) equipado con una fuente de electronebulización (polaridad: iones positivos y negativos), capilaridad: 0.8-3.00 kV, cono: 5-30 V, temperatura de la fuente: 120-150 °C, temperatura de desolvatación: 350-600 °C, flujo de gas del cono: 50-150 l/h, flujo de gas de desolvatación: 650-1000 l/h, Intervalo de masas: de 50 a 900 Da y un UPLC Acquity de Waters Corporation: Bomba binaria, compartimento térmico de columna, detector de matriz de diodos y ELSD. Columna: Waters UPLC HSS T3, 1.8 μ m, de 30 x 2.1 mm, temp.: 60 °C, intervalo de longitudes de onda del DAD (nm): 210 a 400, tiempo de ejecución: 3.0 min; disolventes: A = agua + 5 % de MeOH + 0.05 % de HCOOH, B= acetonitrilo + 0.05 % de HCOOH; Flujo: 0-2.5 min: 0.85, luego 1 ml/min, Gradiente: 0 % de B isocrático durante 0.2 min, luego 0-10 %

de B en 2.3 min, 10-100 % de B en 0.05 min Flujo de 1 ml/min, 100 % de B isocrático durante 0.2 min, 100-0 % de B en 0.05 min, 0 % de B isocrático durante 0.2 min.

Método D

Los espectros se registraron en un espectrómetro de masas de Waters Corporation (espectrómetro de masas de cuadrupolo único SQD, SQDII o QDA) equipado con una fuente de electronebulización (polaridad: iones positivos y negativos), capilaridad: 0.8-3.00 kV, cono: 5-30 V, temperatura de la fuente: 120-150 °C, temperatura de desolvatación: 350-600 °C, flujo de gas del cono: 50-150 l/h, flujo de gas de desolvatación: 650-1000 l/h, Intervalo de masas: de 50 a 900 Da y un UPLC Acquity de Waters Corporation: Bomba binaria, compartimento térmico de columna, detector de matriz de diodos y ELSD. Columna: Waters UPLC HSS T3, 1.8 µm, de 30 x 2.1 mm, temp.: 60 °C, intervalo de longitudes de onda del DAD (nm): 210 a 400, tiempo de ejecución: 1.5 min; disolventes: A = agua + MeOH al 5 % + HCOOH al 0.05 %, B= Acetonitrilo + HCOOH al 0.05 %; Flujo (ml/min) 0.85, Gradiente: 10-40% B en 0.1min, 40% de B isocrático durante 0.1 min, luego 40-100% B en 1.0 min, 100% de B isocrático durante 0.2min, 100-10% B en 0.05min, 10% de B isocrático durante 0.1 min.

Método Agilent

Los espectros se registraron en un espectrómetro de masas de Agilent Technologies (6410 Triple Quadrupole MS, Agilent 1200 Series HPLC) equipado con una fuente de electronebulización (ESI, Cambio de polaridad positiva y

negativa, tipo de exploración: MS2), Capilaridad: 7.00kV, Fragmentador: 120.00 V, Temperatura del gas 350 °C, Flujo de gas (L/min): 11, Gas Nebulizador (psi): 40, Rango de masa: 110 a 650 Da, Longitud de onda de VWD: 254 nm. Los Parámetros Cromatográficos Optimizados son tal como sigue: Columna: KINETEX EVO C18, Longitud de columna: 50 mm, Diámetro interno de columna: 4.6 mm; Tamaño de partícula: 2.6 µ, Temperatura de horno de la columna: 40 °C. Condiciones del gradiente: Disolvente A: Agua con ácido fórmico al 0.1 %: Acetonitrilo = 95 : 5 v/v, Disolvente B: Acetonitrilo con ácido fórmico al 0.1 %

	Tiempo (minutos)	A (%)	B (%)	Caudal (ml/min)
0	90	10	1.8	
0.9	0	100	1.8	
1.8	0	100	1.8	
2.2	90	10	1.8	
2.5	90	10	1.8	

Método SQD

Los espectros se registraron en un espectrómetro de masas Acquity SQD de Waters (HPLC: Clase UPLC 'H') equipado con una fuente de electronebulización (ESI, Cambio de polaridad positiva y negativa, tipo de exploración: exploración completa), Capilaridad (kV): 3.00, Tensión del Cono (V): 41.00, Temperatura de la fuente (°C): 150, Flujo de Gas de Desolvatación (L/h): 1000, Temperatura de desolvatación (°C): 500, Flujo de gas en el Cono (L/h): 50, Rango de masa: 110 a 800 Da, intervalo de longitudes de onda

del PDA: 210 a 400 nm. Columna: Acquity UPLC HSS T3 C18, longitud de la columna: 30 mm, Diámetro interno de columna: 2.1 mm; Tamaño de partícula: 1.8 μ , Temperatura de horno de la columna: 40 °C. Los Parámetros Cromatográficos Optimizados son tal como sigue: Condiciones del gradiente: Disolvente A: Agua con ácido fórmico al 0.1 %: Acetonitrilo = 95 : 5 v/v, Disolvente B: Acetonitrilo con ácido fórmico al 0.05 %

Tiempo (minutos)		A (%)	B (%)	Caudal (ml/min)
0.0	90	10	0.6	
0.2	90	10	0.6	
0.3	50	50	0.6	
0.6	0	100	0.6	
1.3	0	100	0.6	
1.4	90	10	0.6	
1.6	90	10	0.6	

Método QDA

Los espectros se registraron en un espectrómetro de masas Acquity QDA de Waters (HPLC: Clase UPLC 'H') equipado con una fuente de electronebulización (ESI, Cambio de polaridad positiva y negativa, tipo de exploración: exploración completa), Capilaridad (kV): 0.8, Tensión del Cono (V): 25.00, Temperatura de la fuente (°C): 120, Flujo de Gas de Desolvatación (L/h) 1000, Temperatura de desolvatación (°C): 600, Flujo de gas en el Cono (L/h): 50, Rango de masa: 110 a 850 Da, intervalo de longitudes de onda del PDA: 230 a 400 nm. Los Parámetros Cromatográficos Optimizados son tal como sigue: Columna: Acquity UPLC HSS T3 C18, longitud de la

columna: 30 mm, Diámetro interno de columna: 2.1 mm; Tamaño de partícula: 1.8 μ , Temperatura de horno de la columna: 40 °C, Condiciones del gradiente: Disolvente A: Agua con ácido fórmico al 0.1 %: Acetonitrilo = 95: 5 v/v, Disolvente B: Acetonitrilo con ácido fórmico al 0.05 %

Tiempo (minutos)		A (%)	B (%)	Caudal (ml/min)
0	90	10	0.6	
0.2	90	10	0.6	
0.3	50	50	0.6	
0.6	0	100	0.6	
1.3	0	100	0.6	
1.4	90	10	0.6	
1.6	90	10	0.6	

Método HSS

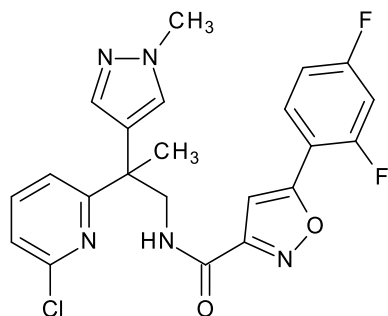
Se registraron los espectros en un espectrómetro de masas ACQUITY de Waters Corporation (espectrómetro de masas de cuadrupolo único SQD o SQDII) dotado de una fuente de electronebulización (polaridad: iones positivos o negativos, capilaridad: 3.0 kV, cono: 30 V, extractor: 3.00 V, temperatura de la fuente: 150 °C, temperatura de desolvatación: 400 °C, flujo de gas del cono: 60 l/h, flujo de gas de desolvatación: 700 l/h, intervalo de masas: de 140 a 800 Da) y un ACQUITY UPLC de Waters Corporations con desgasificador de disolvente, bomba binaria, compartimento de columna calentado y detector de matriz de diodos. Columna: Waters UPLC HSS T3, 1.8 μ m, 30 x 2.1 mm, Temp: 60 °C, intervalo de longitudes de onda del DAD (nm): 210 a 400,

gradiente de disolvente: A = 9:1 de agua/metanol + ácido fórmico al 0.1 %, B = acetonitrilo + ácido fórmico al 0.1 %, gradiente: 0-100 % de B en 2.5 min; Flujo (ml/min) 0.75.

EJEMPLOS DE PREPARACIÓN

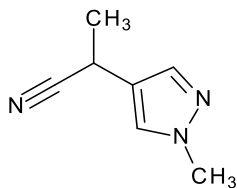
Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención pueden prepararse usando las técnicas sintéticas descritas tanto anteriormente como a continuación.

Ejemplo P1: Preparación de N-[2-(6-cloro-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]-5-(2,4-difluorofenil)isoxazol-3-carboxamida (Compuesto P-10, Tabla T1)



(Compuesto P-10, Tabla T1)

Etapas 1: Preparación de 2-(1-metil-1h-pirazol-4-il)propanonitrilo



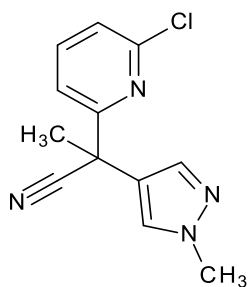
Se disolvió una muestra de 2-(1-metil-1h-pirazol-4-il)acetonitrilo (10.00 g, 78.42 mmol) en tetrahidrofurano (314 mL) bajo argón y se enfrió una disolución amarilla pálida hasta -78 °C. A esta disolución se le añadió gota a gota n-butilitio (31 mL, 78.42 mmol) y se agitó la suspensión marrón pálida resultante a esta temperatura durante 25 minutos. Después de este tiempo, se añadió gota a

gota yodometano (11.24 g, 4.93 mL, 78.42 mmol). Se agitó la disolución marrón resultante a -78°C durante 5 minutos, se dejó que se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos bajo argón. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas una vez con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando 2-(1-metilpirazol-4-il)propanonitrilo como un líquido marrón claro.

LC/MS (Método A); 136 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$; tiempo de retención: 0.43 min, 0.44 min, 0.55 min.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.64 (d, $J=6.90$ Hz, 3 H) 3.86 - 3.93 (m, 4 H) 7.40 (s, 1 H) 7.46 (s, 1 H).

Etapas 2: Preparación de 2-(6-cloro-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)propanonitrilo



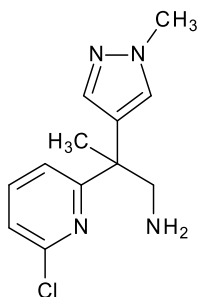
Se disolvió una muestra de 2-(1-metilpirazol-4-il)propanonitrilo (2.00 g, 14.80 mmol) en tetrahidrofurano (59.18 mL) bajo argón proporcionando una disolución amarilla pálida. Se enfrió la disolución hasta -78°C y luego se trató gota a gota con n-butil-litio (5.90 mL, 14.80 mmol). Se agitó la suspensión de color marrón pálido resultante a esta

temperatura durante 10 minutos antes de la adición de 2,6-dicloropiridina (2.23 g, 14.80 mmol) en porciones. Se agitó la suspensión marrón resultante a -78 °C durante 5 minutos, se dejó que se alcanzara temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos bajo argón proporcionando una disolución de color marrón claro. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas una vez con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío a 60 °C proporcionando 3.68 g de un líquido marrón oscuro. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida con un eluyente de acetato de etilo en ciclohexano produciendo 2-(6-cloro-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)propanonitrilo (2.71 g, 74.2 de rendimiento) como un aceite amarillo pálido.

LC/MS (método A); 247 [M+H]⁺; tiempo de retención: 0.82 min.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.12 (s, 3 H) 3.90 (s, 3 H) 7.27 - 7.32 (m, 1 H) 7.45 (s, 1 H) 7.46 - 7.54 (m, 2 H) 7.62 - 7.74 (m, 1 H).

Etapas 3: Preparación de 2-(6-cloro-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)propan-1-amina

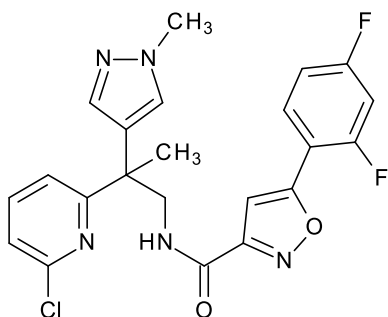


Se trató gota a gota una disolución de 2-(6-cloro-2-

piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)propanonitrilo (2.71 g, 11.0 mmol) en tetrahidrofurano (33.0 mL) con BMS (2.50 g, 3.13 mL, 33.0 mmol) a temperatura ambiente bajo argón y se agitó la disolución amarilla pálida resultante durante 4 horas a 65 °C. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C antes de la adición gota a gota ácido clorhídrico concentrado (7.36 mL, 44.2 mmol). Luego se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora a 50 °C. Se enfrió la mezcla de reacción y se trató con agua. Se neutralizó la mezcla de reacción hasta pH 12 con NaOH 6 N y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas una vez con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío proporcionando 2-(6-cloro-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)propan-1-amina como un aceite de color amarillo pálido, que pudo usarse en la siguiente etapa sin purificación adicional.

¹H RMN (400 MHz, DMSO d6) δ ppm 1.57 (s, 3 H) 2.98 (d, J=12.72 Hz, 1 H) 3.16 (d, J=12.72 Hz, 1 H) 3.77 (s, 3 H) 7.20 - 7.35 (m, 3 H) 7.50 (s, 1 H) 7.75 (t, J=7.81 Hz, 1 H).

Etapa 4: Preparación de N-[2-(6-cloro-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]-5-(2,4-difluorofenil)isoxazol-3-carboxamida (Compuesto P-10, Tabla T1)



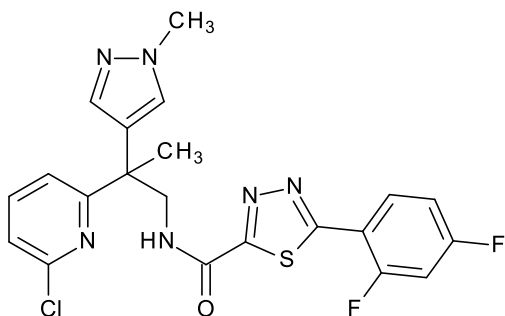
(Compuesto P-10, Tabla T1)

Se añadió una muestra de (1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenaminoxidimetilamino-morfolino-carbenio-hexafluorofosfato (COMU) (0.10 g, 0.23 mmol) a una suspensión blanca de 2-(6-cloro-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)propan-1-amina (0.05 g, 0.20 mmol), ácido 5-(2,4-difluorofenil)isoxazol-3-carboxílico (0.05 g, 0.22 mmol, preparado tal como se describe en el documento WO2018/019929) y N,N-diisopropiletilamina (0.05 g, 0.07 mL, 0.40 mmol) en 2-MeTHF (2.0 mL) bajo argón. Después de completar la reacción, se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo, y se lavó la fase de acetato de etilo separada una vez con 10 ml de HCl acuoso 0.05 M, una vez con bicarbonato de sodio acuoso saturado, y luego se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a vacío proporcionando un polvo aceitoso de color marrón pálido. En primer lugar se purificó la mezcla en bruto mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo en ciclohexano y luego mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con acetonitrilo en agua proporcionando N-[2-(6-cloro-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]-5-(2,4-difluorofenil)isoxazol-3-carboxamida como un polvo blanco.

LC/MS (Método A); 458 [M+H]⁺; tiempo de retención: 1.08 min.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.74 (s, 3 H) 3.89 (s, 3 H) 4.01 - 4.15 (m, 2 H) 6.96 - 7.16 (m, 4 H) 7.23 - 7.31 (m, 3 H) 7.60 (t, J=7.81 Hz, 1 H) 7.94 (qd, J=8.90, 6.36 Hz, 2 H).

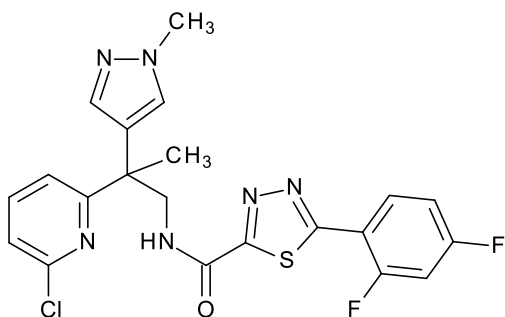
Ejemplo P2: Preparación de N-[2-(6-cloro-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]-5-(2,4-difluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida (Compuesto P-9, Tabla T1)



(Compuesto P-9, Tabla T1)

Las Etapas 1-3 son las mismas que para el Ejemplo 1.

Etapa 4: Preparación de N-[2-(6-cloro-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]-5-(2,4-difluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida (Compuesto P-9, Tabla T1)



(Compuesto P-9, Tabla T1)

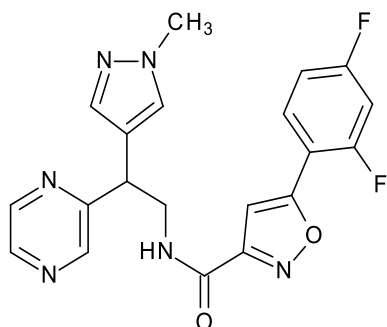
Se añadió gota a gota trimetilaluminio (0.20 mL, 0.40 mmol) a una suspensión beige pálido de 5-(2,4-difluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxilato de etilo (0.070 g, 0.26 mmol, preparado tal como se describe en el documento WO2019/014308) en 0.4 ml de tolueno bajo atmósfera de argón (desprendimiento

de gas y adición exotérmica). Se agitó la disolución de color marrón pálido resultante a temperatura ambiente durante 15 minutos. Luego se añadió gota a gota una disolución de color marrón pálido de 2-(6-cloro-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)propan-1-amina (0.05 g, 0.20 mmol) en 0.4 ml de tolueno a temperatura ambiente (desprendimiento de gas). Se agitó la disolución amarilla resultante durante 2 horas a 90 °C bajo argón. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0 °C y se extinguió con cuidado mediante adición de HCl 1 M (0.25 mL). Se diluyó la mezcla con NaHCO₃ saturado y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas una vez con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando el producto en bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con acetonitrilo en agua proporcionando el compuesto del título como un polvo blanco.

LC/MS (método A); 475 [M+H]⁺; tiempo de retención: 1.08 min.

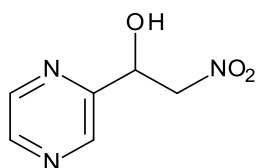
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.75 (s, 3 H) 3.89 (s, 3 H) 4.05 - 4.20 (m, 2 H) 7.00 - 7.18 (m, 3 H) 7.24 - 7.30 (m, 3 H) 7.60 (t, J=7.81 Hz, 1 H) 8.31 (t a, J=6.18 Hz, 1 H) 8.45 (td, J=8.54, 6.54 Hz, 1 H).

Ejemplo P3: Preparación de 5-(2,4-difluorofenil)-N-[2-(1-metilpirazol-4-il)-2-pirazin-2-il-etil]isoxazol-3-carboxamida (Compuesto P-8, Tabla T1)



(Compuesto P-8, Tabla T1)

Etapas 1: Preparación de 2-nitro-1-pirazin-2-il-etanol

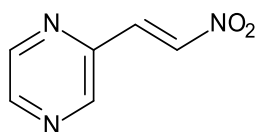


A un matraz de fondo redondo se le añadió 2-pirazincarboxaldehído (770 mg, 7.12 mmol) en 10 mL de nitro metano, seguido de la adición de trietilamina (721 mg, 7.12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora. Luego se concentró la mezcla de reacción a vacío y se cargó el residuo en una columna de cromatografía ultrarrápida. Se eluyó la columna con metanol al 0-5% en CH₂Cl₂. Se recogieron las fracciones de producto y se concentraron produciendo 2-nitro-1-pirazin-2-il-etanol.

LC/MS (método A); 170 [M+H]⁺; tiempo de retención: 0.26 min.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.81 (s a, 1 H) 4.69 - 4.82 (m, 1 H) 4.96 (dd, J=13.62, 3.45 Hz, 1 H) 5.61 (dd, J=8.36, 3.27 Hz, 1 H) 8.55 - 8.62 (m, 2 H) 8.88 (s, 1 H).

Etapas 2: Preparación de 2-[(E)-2-nitrovinil]pirazina

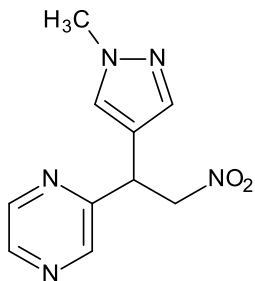


Se enfrió una disolución de 2-nitro-1-pirazin-2-il-etanol (0.80 g, 4.69 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (10mL) hasta -20°C . Se añadió anhídrido trifluoroacético (0.38 mL, 5.85 mmol) manteniendo la temperatura por debajo de -10°C . Se agitó la disolución durante dos minutos después de la adición del anhídrido trifluoroacético. Luego se añadió gota a gota trietilamina (TEA, 1.49 mL, 10.64 mmol) manteniendo la disolución por debajo de -10°C . La disolución se volvió homogénea y de color naranja/marrón tras la adición de la base. Se agitó la disolución durante 15 minutos tras la adición de TEA. Se diluyó la disolución con más CH_2Cl_2 y se lavó con una solución saturada de cloruro de amonio. Se extrajo la fase acuosa con CH_2Cl_2 (2x50 mL) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío. Se suspendió el sólido marrón en bruto en 300 mL de acetato de etilo caliente y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. Se purificó el residuo a través de cromatografía ultrarrápida y se eluyó con acetato de etilo al 50% en ciclohexano produciendo 2-[(E)-2-nitrovinil]pirazina como un sólido amarillo brillante.

LC/MS (método A); 152 $[\text{M}+\text{H}]^+$; tiempo de retención: 0.52 min.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.98 (d, $J=1.00$ Hz, 1 H) 8.07 (d, $J=1.00$ Hz, 1 H) 8.68 (s, 2 H) 8.75 (s, 1 H).

Etapas 3: Preparación de 2-[1-(1-metilpirazol-4-il)-2-nitro-etil]pirazina



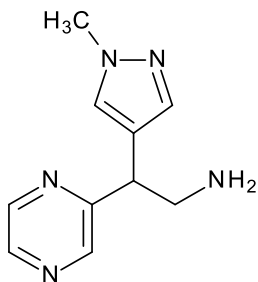
Se cargó un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación magnética con 4-yodo-1-metil-1h-pirazol (0.19 g, 0.89 mmol) y tetrahidrofurano (0.89 ml) bajo argón para dar una disolución incolora. Se añadió gota a gota complejo de cloruro de litio-cloruro de isopropilmagnesio (0.68 mL, 0.89 mmol) a 0 °C. Se agitó la solución turbia blanca resultante a 0 °C durante 20 minutos bajo argón. A esta disolución se le añadió 2-[(E)-2-nitrovinil]pirazina (0.13 g, 0.89 mmol) y se agitó la disolución amarilla pálida resultante a 0 °C durante 10 minutos, y luego se dejó que se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora bajo argón. Se vertió la mezcla de reacción en 60 ml de agua y se extrajo dos veces con 30 ml de acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas una vez con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente: acetato de etilo en ciclohexano) produciendo 2-[1-(1-metilpirazol-4-il)-2-nitro-etil]pirazina.

LC/MS (método A); 234 [M+H]⁺; tiempo de retención: 0.56 min.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.88 (s, 3 H) 4.84 (dd, J=13.81, 6.54 Hz, 1 H) 5.00 (dd, J=8.17, 6.72 Hz, 1 H) 5.27

(dd, $J=13.44$, 8.36 Hz, 1 H) 7.30 (s, 1 H) 7.42 (s, 1 H) 8.49 - 8.60 (m, 3 H).

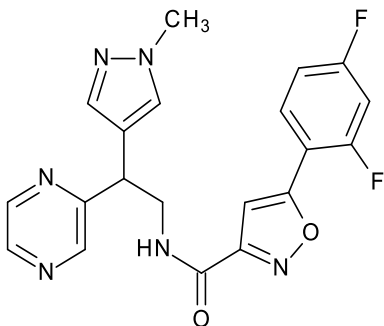
Etapla 4: Preparación de 2-(1-metilpirazol-4-il)-2-pirazin-2-il-etanamina



Se agitó una mezcla de 2-[1-(1-metilpirazol-4-il)-2-nitro-etil]pirazina (0.11 g, 0.47 mmol), cloruro de amonio (0.51 g, 9.43 mmol) y zinc (0.62 g, 9.43 mmol) en tetrahidrofurano (0.47 mL) y metanol (0.47 mL) a temperatura ambiente durante 4.5 horas. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo (20 mL) y se filtró a través de Celite. Se concentró el filtrado a vacío y se usó como producto en bruto en la siguiente etapa.

LC/MS (método A); 204 $[M+H]^+$; tiempo de retención: 0.16 min.

Etapla 5: Preparación de 5-(2,4-difluorofenil)-N-[2-(1-metilpirazol-4-il)-2-pirazin-2-il-etil]isoxazol-3-carboxamida
(Compuesto P-8, Tabla T1)



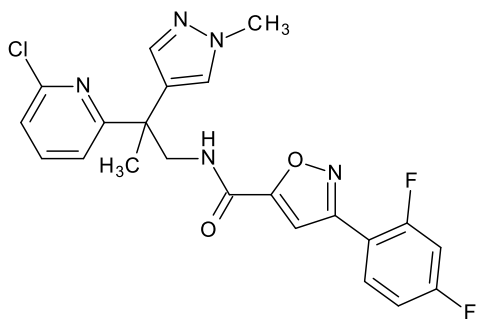
(Compuesto P-8, Tabla T1)

Se cargó un matraz de fondo redondo, equipado con una barra de agitación magnética, con 2-[(E)-2-nitrovinil]pirazina (0.10 g, 0.49 mmol), acetato de etilo (4.92 mL), N,N-diisopropiletilamina (0.25 mL, 1.48 mmol) y ácido 5-(2,4-difluorofenil)isoxazol-3-carboxílico (0.12 g, 0.54 mmol). Luego se añadió gota a gota anhídrido de ácido propanofosfónico (0.87 mL, 1.48 mmol) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se extinguió la mezcla de reacción con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo (3x20mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato sódico y se concentraron a vacío. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida usando ciclohexano y acetato de etilo como eluyente (gradiente del 1 al 100% de acetato de etilo en ciclohexano) produciendo el compuesto de título como un sólido amarillento.

LC/MS (método A); 211 [M+H]⁺; tiempo de retención: 0.85 min.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.89 (s, 3 H) 4.09 - 4.19 (m, 2 H) 4.51 (dd, J=7.81, 6.36 Hz, 1 H) 6.95 - 7.11 (m, 3 H) 7.35 (s, 1 H) 7.38 - 7.48 (m, 2 H) 7.93 (td, J=8.54, 6.18 Hz, 1 H) 8.51 (dd, J=8.90, 2.00 Hz, 2 H) 8.61 (dd, J=2.54, 1.45 Hz, 1 H).

Ejemplo P4: Preparación de N-[2-(6-cloro-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]-3-(2,4-difluorofenil)isoxazol-5-carboxamida (Compuesto P-4, Tabla T1)



(Compuesto P-4, Tabla T1)

Las Etapas 1-3 son las mismas que para el Ejemplo 1.

Etapa 4: Preparación de N-[2-(6-cloro-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]-3-(2,4-difluorofenil)isoxazol-5-carboxamida (Compuesto P-4, Tabla T1)

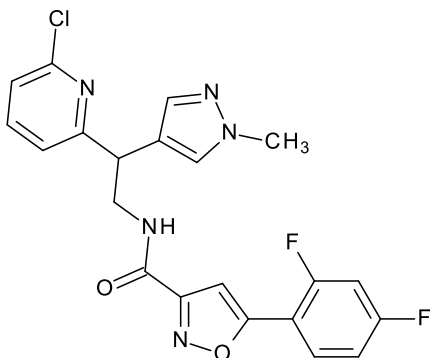
Se añadió COMU (0.14 g, 0.32 mmol) a una disolución incolora de 2-(6-cloro-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)propan-1-amina (0.070 g, 0.28 mmol), ácido 3-(2,4-difluorofenil)-1,2-oxazol-5-carboxílico (0.073 g, 0.31 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0.073 g, 0.098 mL, 2.0, 0.56 mmol) en 2-MeTHF (2.8 mL) bajo argón. Se agitó la suspensión amarilla resultante durante 30 minutos a temperatura ambiente proporcionando una disolución amarilla clara. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo, y se lavó la fase orgánica separada con 10 ml de HCl acuoso 0.05 M, bicarbonato de sodio acuoso saturado, y luego se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a vacío proporcionando un polvo aceitoso amarillo pálido. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida con un gradiente de etanol/acetato de etilo en ciclohexano, y luego se purificó adicionalmente mediante cromatografía ultrarrápida con un

gradiente de acetonitrilo en agua proporcionando el compuesto del título como un polvo aceitoso incoloro.

LC/MS (método A); 458 [M+H]⁺; tiempo de retención: 1.03 min.

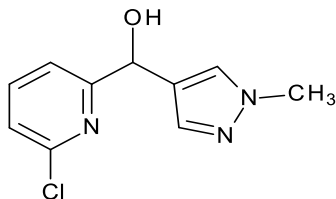
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.73 (s, 3 H) 3.89 (s, 3 H) 4.00 - 4.11 (m, 2 H) 6.94 - 7.06 (m, 2 H) 7.13 (dd, J=7.63, 0.73 Hz, 1 H) 7.24 - 7.34 (m, 4 H) 7.62 (t, J=7.81 Hz, 1 H) 7.97 - 8.04 (m, 1 H) 8.08 (t a, J=5.99 Hz, 1 H).

Ejemplo P5: Preparación de N-[2-(6-cloro-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)etil]-5-(2,4-difluorofenil)isoxazol-3-carboxamida (Compuesto P-13, Tabla T1)



(Compuesto P-13, Tabla T1)

Etapas 1: Preparación de (6-cloro-2-piridil)-(1-metilpirazol-4-il)metanol



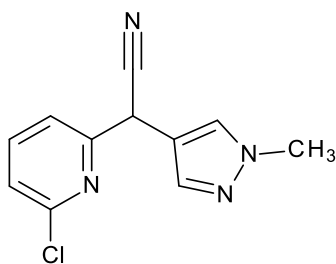
Se cargó un matraz de fondo redondo de 3 cuellos equipado con una barra de agitación magnética con 4-yodo-1-metil-1H-pirazol (3.20 g, 15.1 mmol) y tetrahidrofurano (54.8 ml) con argón para dar una disolución incolora. Se añadió gota a gota complejo de cloruro de litio-cloruro de

isopropilmagnesio (17 mL, 21.9 mmol) a 0°C. Se agitó la solución turbia blanca resultante a 0 °C durante 20 minutos bajo argón. A esta disolución se le añadió 6-cloropiridin-2-carbaldehído (2.00 g, 13.7 mmol) y se agitó la suspensión amarilla resultante a 0 °C durante 10 minutos, y luego se dejó que se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas bajo argón. Se vertió la mezcla de reacción en 60 ml de agua y se extrajo dos veces con 30 ml de acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas una vez con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando el compuesto en bruto. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida con un gradiente de acetato de etilo en ciclohexano proporcionando el compuesto del título como un aceite amarillo pálido.

LC/MS (método A); 224 [M+H]⁺; tiempo de retención: 0.58 min.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.45 - 3.79 (s a, 1 H) 3.90 (s, 3 H) 5.80 (s, 1 H) 7.25 - 7.30 (m, 2 H) 7.36 (s, 1 H) 7.46 (s, 1 H) 7.67 (t, J=7.81 Hz, 1 H).

Etapa 2: Preparación de 2-(6-cloro-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)acetonitrilo

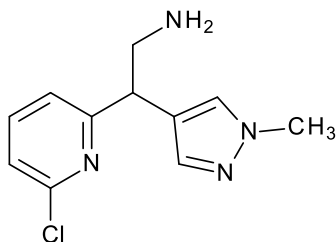


Se disolvió (6-cloro-2-piridil)-(1-metilpirazol-4-il)metanol (2.35 g, 10.5 mmol) en diclorometano (168 mL) y luego se trató con carbonato de litio (0.16 g, 2.10 mmol). Se añadieron sucesivamente cianuro de trimetilsililo (6.10 mL, 47.3 mmol) y yodo (4.85 g, 18.9 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la disolución de color marrón claro oscuro resultante a 35 °C durante 2 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió en una disolución acuosa saturada de Na₂S₂O₃ y se extrajo dos veces con diclorometano. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando 2.54 g de un sólido aceitoso marrón. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida con un eluyente de acetato de etilo proporcionando el compuesto del título como un aceite marrón pálido.

LC/MS (método A); 233 [M+H]⁺; tiempo de retención: 0.73 min.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.94 (s, 3 H) 5.24 (s, 1 H) 7.34 (d, J=7.99 Hz, 1 H) 7.42 (d, J=7.63 Hz, 1 H) 7.52 (d, J=6.90 Hz, 2 H) 7.73 (t, J=7.81 Hz, 1 H).

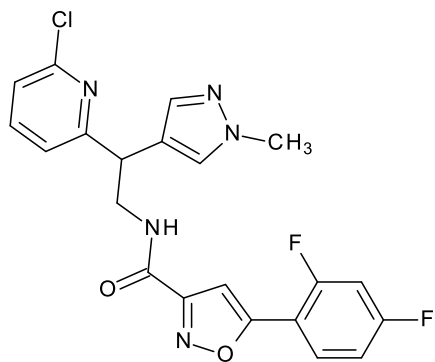
Etapa 3: Preparación de 2-(6-cloro-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)etanamina



Se trató una disolución de 2-(6-cloro-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)acetonitrilo (0.79 g, 3.38 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) con BMS (5.07 mL, 10.1 mmol) a temperatura ambiente bajo argón y se agitó la disolución de color marrón claro resultante durante 1 hora a 65 °C proporcionando una suspensión de color rojo claro. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0 °C antes de la adición de ácido clorhídrico (2.26 mL, 13.6 mmol) gota a gota. Se agitó la suspensión de color naranja pálido resultante durante 1 hora a 65 °C. Se añadió algo de agua. Luego se neutralizó con NaOH 6 N hasta pH 12 y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas una vez con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío a 60 °C proporcionando 2-(6-cloro-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)etanamina (0.40 g, rendimiento del 50%) como un aceite marrón pálido con pequeñas impurezas.

LC/MS (método A); 237 [M+H]⁺; tiempo de retención: 0.16 min y 0.26 min.

Etapa 4: Preparación de N-[2-(6-cloro-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)etil]-5-(2,4-difluorofenil)isoxazol-3-carboxamida (Compuesto P-13, Tabla T1)



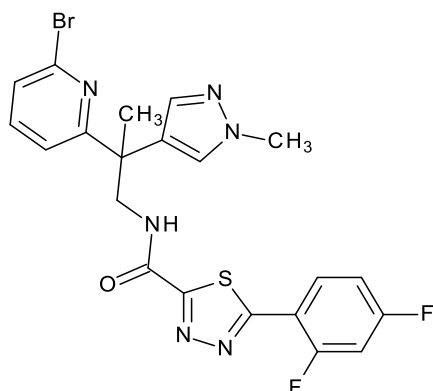
(Compuesto P-13, Tabla T1)

Se añadió ácido 5-(2,4-difluorofenil)isoxazol-3-carboxílico (0.024 g, 0.10 mmol) a una disolución de color marrón pálido de 2-(6-cloro-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)etanamina (0.022 g, 1.0, 0.09 mmol) en N,N-dimetilformamida (0.46 mL). Luego se añadieron lentamente N,N-diisopropiletilamina (0.049 g, 0.065 mL, 0.37 mmol) y hexafluorofosfato de 3-óxido de (1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (HATU) (0.043 g, 0.11 mmol) proporcionando una disolución de color marrón claro (adicciones ligeramente exotérmicas). Se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y luego se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas una vez con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando el producto en bruto como un aceite de color marrón pálido. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo en ciclohexano proporcionando N-[2-(6-cloro-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-

il)etil]-5-(2,4-difluorofenil)isoxazol-3-carboxamida como un aceite amarillo pálido.

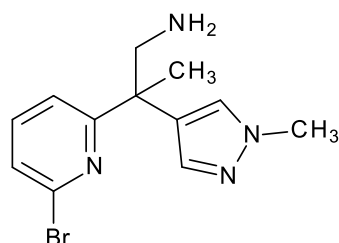
LC/MS (método A); 444 [M+H]⁺; tiempo de retención: 1.00 min.

Ejemplo P6: Preparación de N-[2-(6-bromo-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]-5-(2,4-difluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida (Compuesto P-5, Tabla T1)



(Compuesto P-5, Tabla T1)

Etapas 1: Preparación de 2-(6-bromo-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)propan-1-amina



Se disolvió 2-(1-metilpirazol-4-il)propanonitrilo (0.10 g, 0.74 mmol, preparado tal como se describió anteriormente en el Ejemplo 1, etapa 1) en tetrahidrofurano (3.00 mL) bajo argón y se enfrió la disolución amarilla pálida hasta -78 °C. A esta disolución se le añadió n-butilitio (0.30 mL, 0.74 mmol) y se agitó la suspensión marrón pálida resultante a esta temperatura durante 10 minutos antes de añadir 2,6-dibromopiridina (0.18 g, 0.74 mmol). Se agitó la suspensión

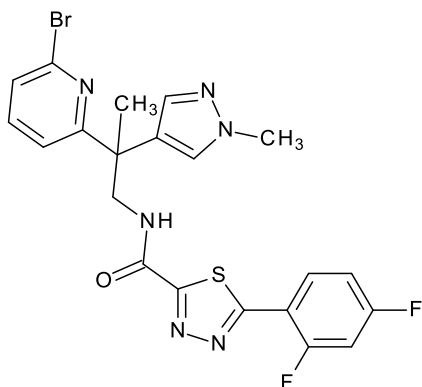
marrón resultante a -78 °C durante 5 minutos, se dejó que se calentara hasta temperatura ambiente, y se agitó durante 30 minutos bajo argón proporcionando 2-(6-bromo-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)propanonitrilo como una disolución amarilla en THF.

LC/MS (método A); 291 [M+H]⁺; tiempo de retención: 0.83 min.

A esta disolución se le añadió BMS (0.38 mL, 4.03 mmol) a temperatura ambiente bajo argón y se agitó la disolución incolora resultante a 65 °C durante 1 hora. Luego se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C y se concentró se añadió gota a gota ácido clorhídrico (0.90 mL, 5.40 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos a 65 °C. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y luego se trató con NaOH 6 N para ajustar la mezcla hasta pH 10. Se extrajo la mezcla tres veces con acetato de etilo y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío proporcionando 2-(6-bromo-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)propan-1-amina como un aceite incoloro.

LC/MS (método A); 295 [M+H]⁺; tiempo de retención: 0.47 min.

Etapa 2: Preparación de N-[2-(6-bromo-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]-5-(2,4-difluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida (Compuesto P-5, Tabla T1)



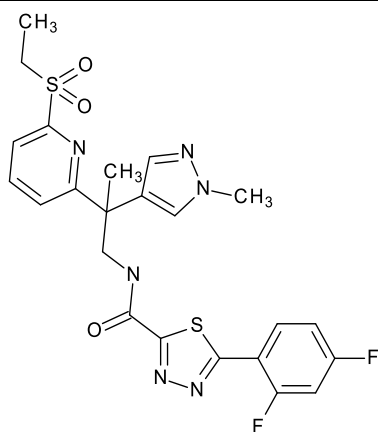
(Compuesto P-5, Tabla T1)

Se añadió gota a gota trimetilaluminio (0.86 mL, 1.73 mmol) a una suspensión de color marrón claro de 2-(6-bromo-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)propan-1-amina (0.26 g, 0.86 mmol) y 5-(2,4-difluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxilato de etilo (0.30 g, 1.12 mmol) en tolueno (3.46 mL) bajo argón. Se agitó la disolución de color marrón claro oscuro resultante a 90 °C durante 1 hora bajo argón. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0 °C y se extinguió con cuidado mediante adición de HCl 1 M (1 mL). Se diluyó la mezcla con algo de NaHCO₃ saturado y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas una vez con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando el producto en bruto como un aceite de color marrón claro. Se purificó esto usando cromatografía ultrarrápida con el eluyente etanol/acetato de etilo en ciclohexano proporcionando N-[2-(6-bromo-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]-5-(2,4-difluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida como un polvo amarillo.

LC/MS (método A); 419 [M+H]⁺; tiempo de retención: 1.08 min.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.75 (s, 3 H) 3.89 (s, 3 H) 4.04 - 4.20 (m, 2 H) 7.00 - 7.13 (m, 2 H) 7.17 (d, $J=7.63$ Hz, 1 H) 7.25 - 7.31 (m, 1 H) 7.35 (s, 1 H) 7.37 - 7.44 (m, 1 H) 7.46 - 7.53 (m, 1 H) 8.32 (t a, $J=6.18$ Hz, 1 H) 8.45 (td, $J=8.45$, 6.36 Hz, 1 H).

Ejemplo P7: Preparación de 5-(2,4-difluorofenil)-N-[2-(6-etilsulfonil-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida (Compuesto P-3, Tabla T1)



(Compuesto P-3, Tabla T1)

Se añadió etanosulfonato de sodio (0.04 g, 0.31 mmol) a una disolución verde-amarillo pálido de N-[2-(6-bromo-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]-5-(2,4-difluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida (0.04 g, 0.08 mmol) y yoduro de cobre(i) (0.016 g, 0.09 mmol) en dimetilsulfóxido (DMSO, 0.39 mL) bajo argón. Se agitó la disolución de color marrón verdoso pálido resultante a 90 °C bajo argón durante 20 horas proporcionando una disolución de color marrón claro. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo y agua. Se lavó la fase orgánica una vez con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó a vacío a 60

°C proporcionando 40 mg de un aceite de color marrón pálido. Se purificó el material en bruto usando cromatografía ultrarrápida con eluyente etanol/acetato de etilo en ciclohexano proporcionando 5-(2,4-difluorofenil)-N-[2-(6-etilsulfonil-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida (5.5 mg, 13% de rendimiento) como un aceite de color marrón pálido.

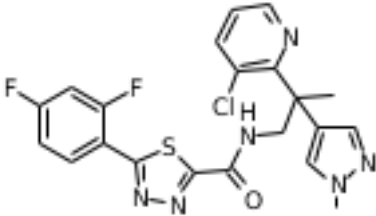
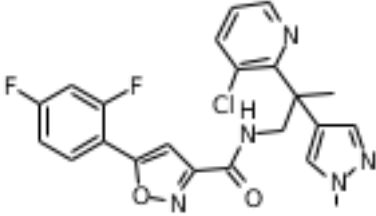
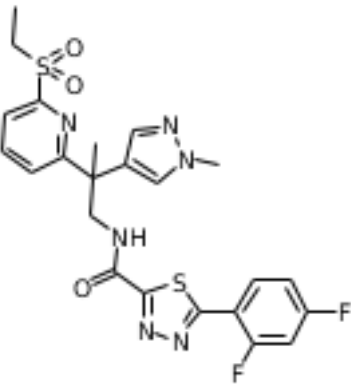
LC/MS estándar 533 [M+H]⁺; tiempo de retención: 0.94 min.

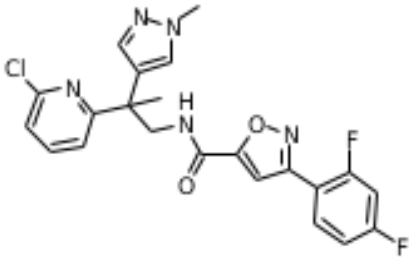
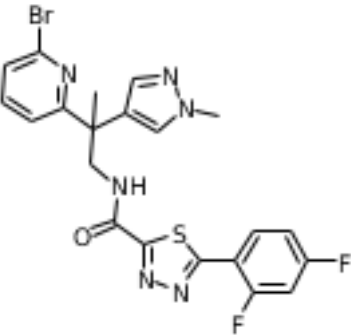
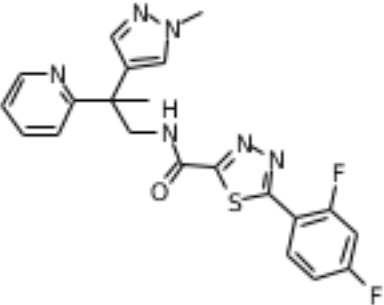
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.39 - 1.51 (t, 3 H) 1.80 (s, 3 H) 3.68 (c, J=7.63 Hz, 2 H) 3.91 (s, 3 H) 4.10 - 4.25 (m, 2 H) 7.01 - 7.14 (m, 2 H) 7.29 (s, 1 H) 7.34 (s, 1 H) 7.48 (dd, J=7.99, 0.73 Hz, 1 H) 7.87 - 7.97 (m, 1 H) 8.05 (dd, J=7.63, 1.09 Hz, 1 H) 8.25 (t a, J=6.54 Hz, 1 H) 8.43 (td, J=8.54, 6.18 Hz, 1 H).

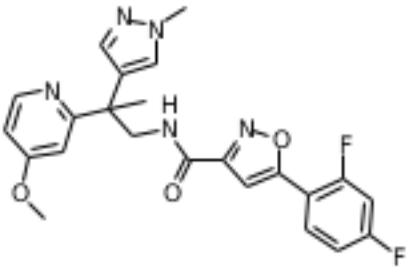
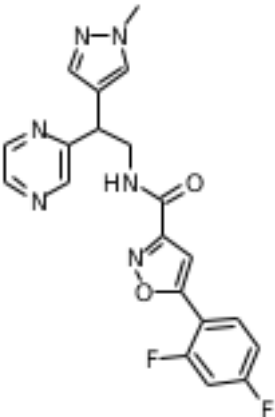
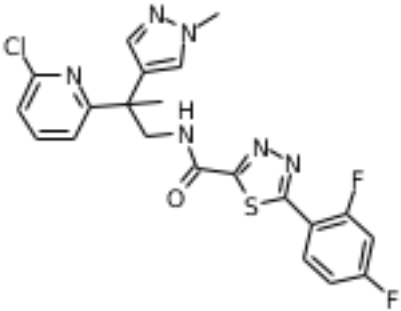
Los ejemplos adicionales de compuestos sintetizados se muestran en la Tabla T1.

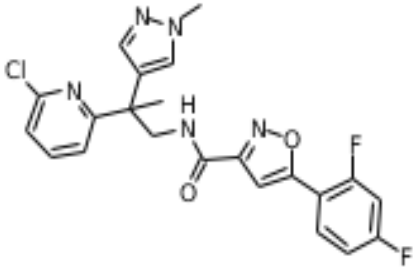
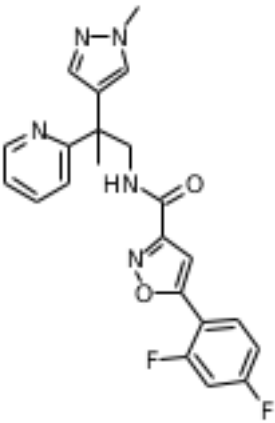
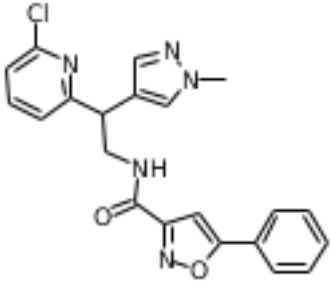
Tabla T1: Compuestos sintetizados y datos espectrales y fisicoquímicos.

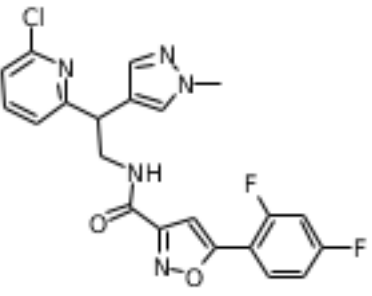
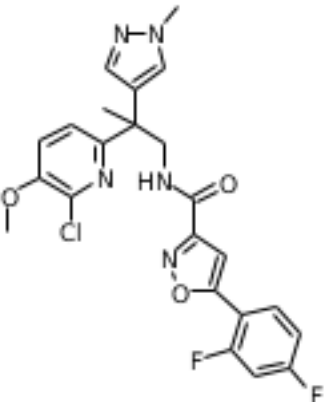
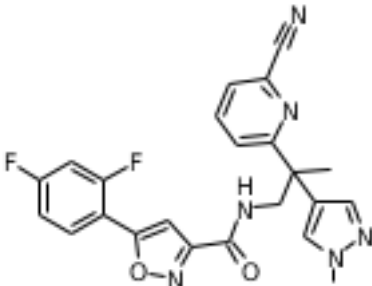
Entrada	Nombre según la IUPAC	Estructura	TR [(min)]	[M+H] (medido)	Método	PF [°C]
---------	-----------------------	------------	------------	----------------	--------	---------

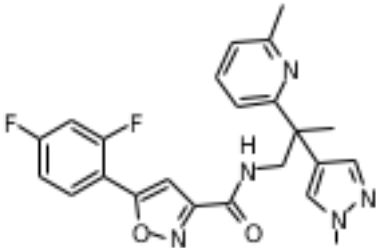
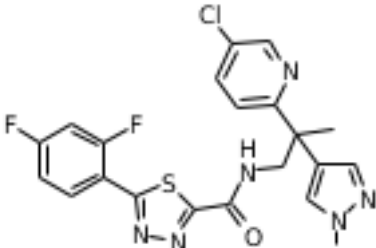
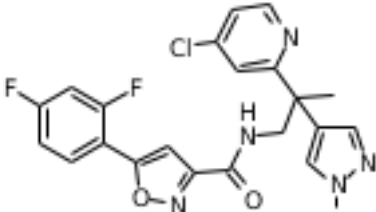
P-1	N-[2-(3-cloro-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]-5-(2,4-difluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida		1. 07	47 5	A	
P-2	N-[2-(3-cloro-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]-5-(2,4-difluorofenil)isoxazol-3-carboxamida		1. 07	45 8	A	
P-3	5-(2,4-difluorofenil)-N-[2-(6-etilsulfonil-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida		0. 94	53 3	A	

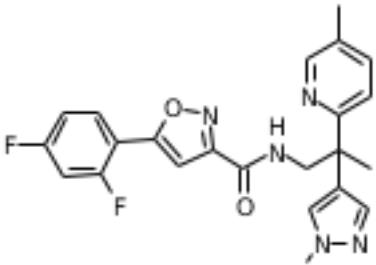
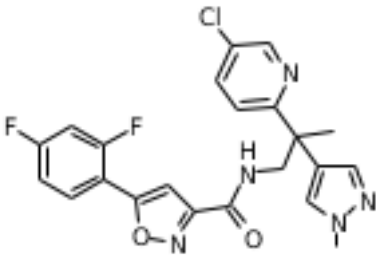
P-4	N-[2-(6-cloro-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]-3-(2,4-difluorofenil)isoxazol-5-carboxamida		0.94	533	A	
P-5	N-[2-(6-bromo-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]-5-(2,4-difluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida		1.08	419	A	
P-6	5-(2,4-difluorofenil)-N-[2-(1-metilpirazol-4-il)-2-(2-piridil)propil]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida		0.96	441	A	

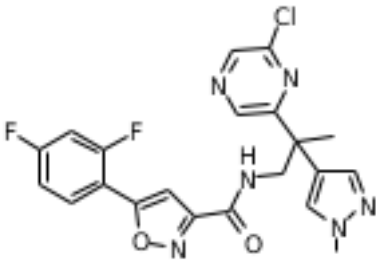
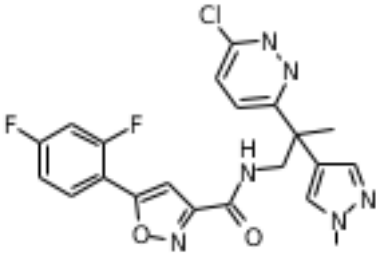
P-7	5-(2,4-difluorofenil)-N-[2-(4-metoxi-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]isoxazol-3-carboxamida		0.77	454	A	
P-8	5-(2,4-difluorofenil)-N-[2-(1-metilpirazol-4-il)-2-pirazin-2-il-etil]isoxazol-3-carboxamida		0.86	411	A	
P-9	N-[2-(6-cloro-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]-5-(2,4-difluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida		1.08	475	A	

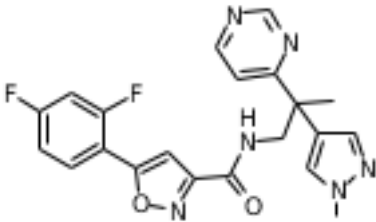
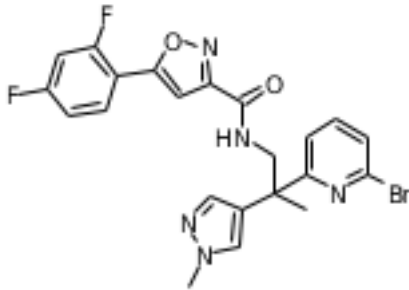
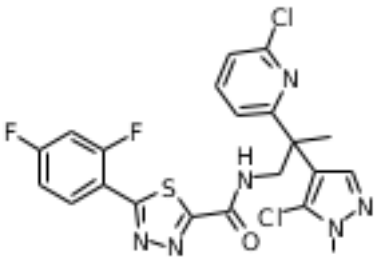
P-10	N-[2-(6-cloro-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]-5-(2,4-difluorofenil)isoxazol-3-carboxamida		1.08	458	A	139-141
P-11	5-(2,4-difluorofenil)-N-[2-(1-metilpirazol-4-il)-2-(2-piridil)propil]isoxazol-3-carboxamida		0.96	424		
P-12	N-[2-(6-cloro-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)etil]-5-fenil-isoxazol-3-carboxamida		0.97	408	A	

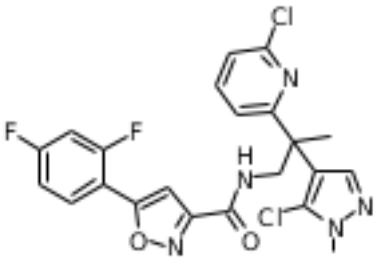
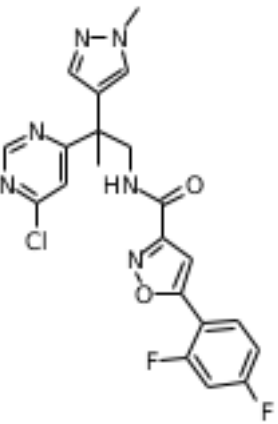
P-13	N-[2-(6-cloro-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)etil]-5-(2,4-difluorofenil)is oxazol-3-carboxamida		1.00	444	A	
P-14	N-[2-(6-cloro-5-metoxi-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]-5-(2,4-difluorofenil)is oxazol-3-carboxamida		1.07	488	A	196-199
P-15	N-[2-(6-ciano-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]-5-(2,4-difluorofenil)is oxazol-3-carboxamida		0.97	449	A	128-131

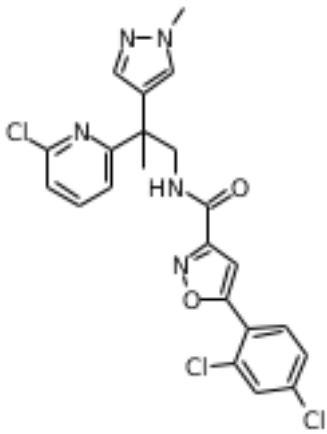
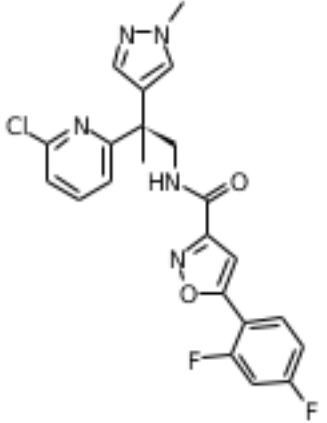
P-16	5-(2,4-difluorofenil)-N-[2-(1-metilpirazol-4-il)-2-(6-metil-2-piridil)propil]isoxazol-3-carboxamida		1.02	438	A	
P-17	N-[2-(5-cloro-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]-5-(2,4-difluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida		1.09	475	A	
P-18	N-[2-(4-cloro-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]-5-(2,4-difluorofenil)isoxazol-3-carboxamida		1.07	458	A	

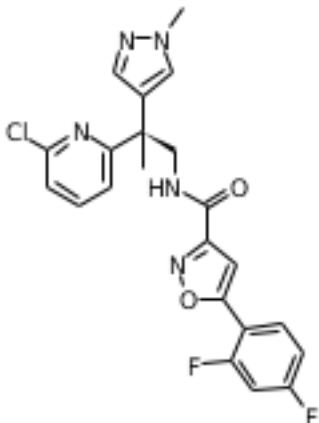
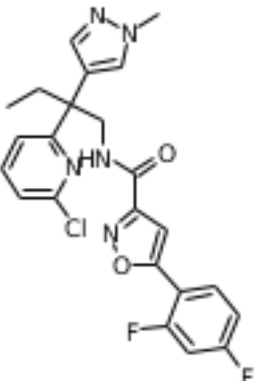
P-19	5-(2,4-difluorofenil)-N-[2-(1-metilpirazol-4-il)-2-(5-metil-2-piridil)propil]isoxazol-3-carboxamida		0.98	438	A	
P-20	N-[2-(5-cloro-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]-5-(2,4-difluorofenil)isoxazol-3-carboxamida		1.09	458	A	

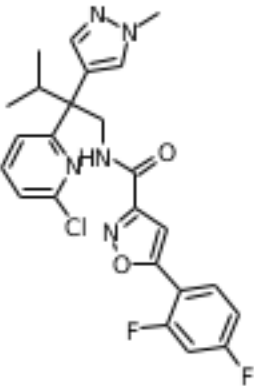
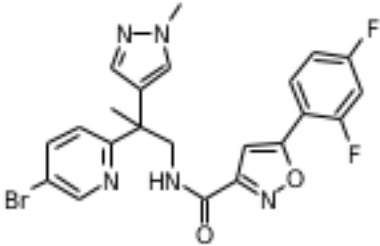
P-21	N-[2-(6-cloropirazin-2-il)-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]-5-(2,4-difluorofenil)is oxazol-3-carboxamida		1.01	459	A	
P-22	N-[2-(6-cloropiridazin-3-il)-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]-5-(2,4-difluorofenil)is oxazol-3-carboxamida		0.96	459	A	

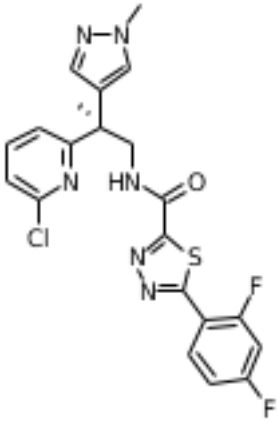
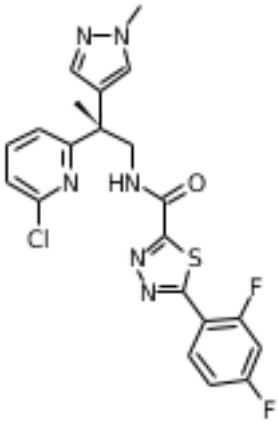
P-23	5-(2,4-difluorofenil)-N-[2-(1-metilpirazol-4-il)-2-pirimidin-4-il-propil]isoxazol-3-carboxamida		0.90	425	A	
P-24	N-[2-(6-bromo-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]-5-(2,4-difluorofenil)isoxazol-3-carboxamida		1.08	504	A	141-143
P-25	N-[2-(5-cloro-1-metil-pirazol-4-il)-2-(6-cloro-2-piridil)propil]-5-(2,4-difluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida		1.15	509	A	

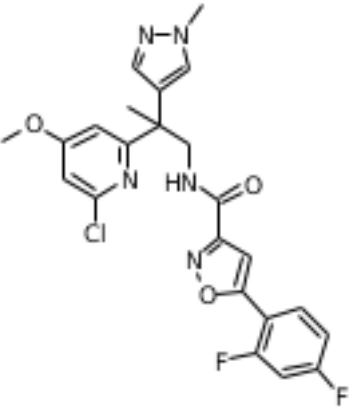
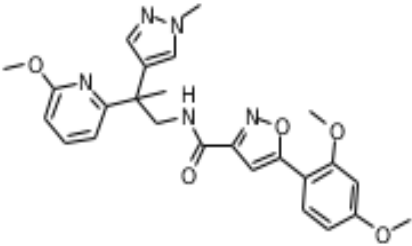
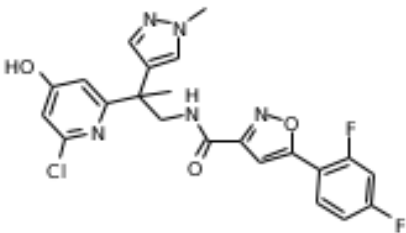
P-26	N-[2-(5-cloro-1-metil-pirazol-4-il)-2-(6-cloro-2-piridil)propil]-5-(2,4-difluorofenil)is oxazol-3-carboxamida		1.14	492	A	
P-27	N-[2-(6-cloropirimidin-4-il)-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]-5-(2,4-difluorofenil)is oxazol-3-carboxamida		1.00	459	A	

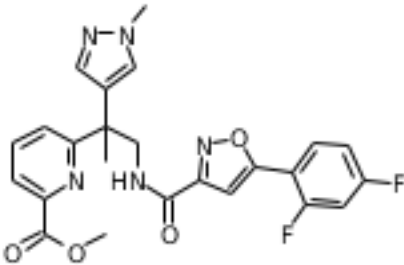
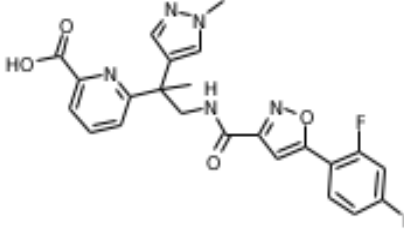
P-28	N-[2-(6-cloro-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]-5-(2,4-diclorofenil)isoxazol-3-carboxamida		1.17	490	A	
P-29	N-[(2S)-2-(6-cloro-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]-5-(2,4-difluorofenil)isoxazol-3-carboxamida		1.07	458	A	

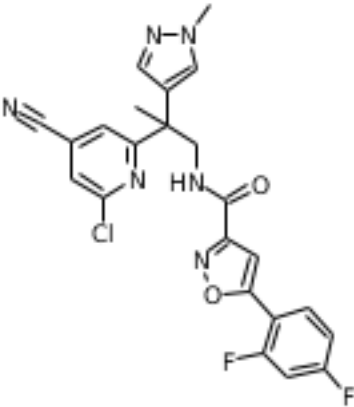
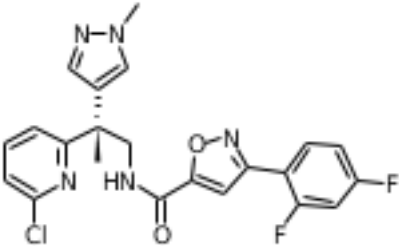
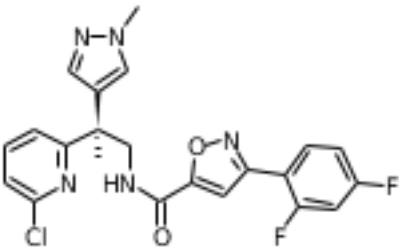
P-30	N-[(2S)-2-(6-cloro-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]-5-(2,4-difluorofenil)is oxazol-3-carboxamida		1.07	458	A	
P-31	N-[2-(6-cloro-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)butil]-5-(2,4-difluorofenil)is oxazol-3-carboxamida		1.12	472	A	

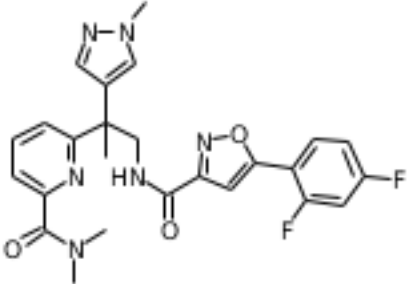
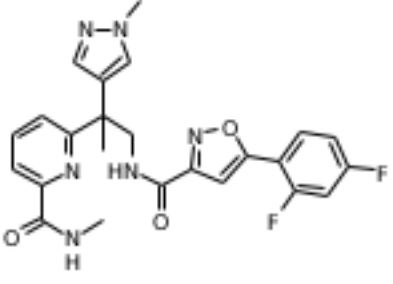
P-32	N-[2-(6-cloro-2-piridil)-3-metil-2-(1-metilpirazol-4-il)butil]-5-(2,4-difluorofenil)is oxazol-3-carboxamida		1. 16	48 6	A	
P-33	N-[2-(5-bromo-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]-5-(2,4-difluorofenil)is oxazol-3-carboxamida		1. 10	50 4	A	

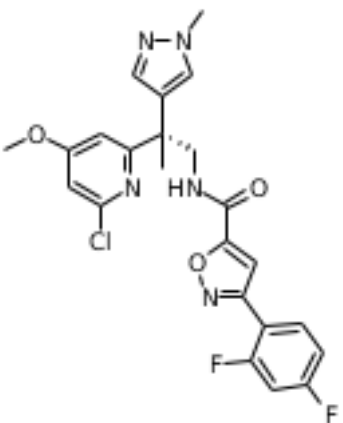
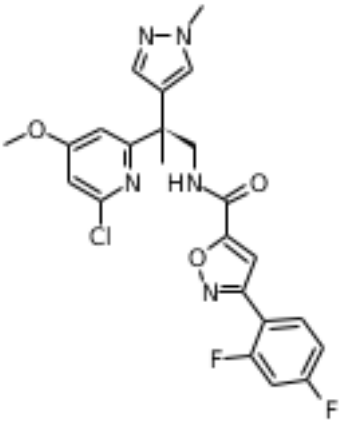
P-34	N-[(2S)-2-(6-cloro-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]-5-(2,4-difluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida		1.08	475	A	
P-35	N-[(2R)-2-(6-cloro-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]-5-(2,4-difluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida		1.08	475	A	

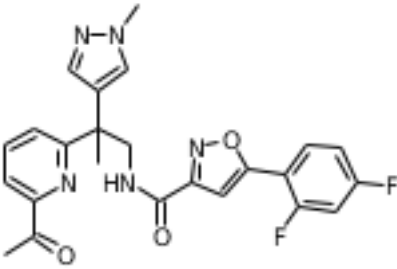
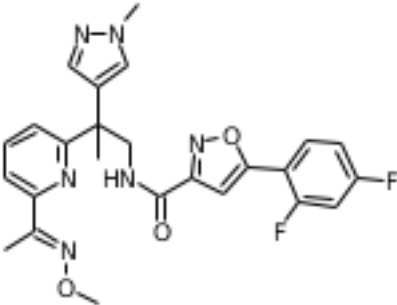
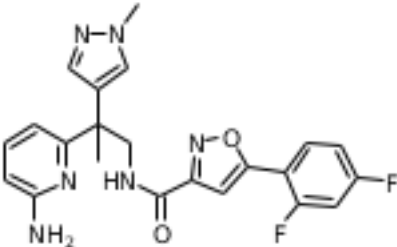
P-36	N-[2-(6-cloro-4-metoxi-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]-5-(2,4-difluorofenil)isoxazol-3-carboxamida		1.09	488	A	157-159
P-37	5-(2,4-dimetoxifenil)-N-[2-(6-metoxi-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]isoxazol-3-carboxamida		1.09	478	A	
P-38	N-[2-(6-cloro-4-hidroxi-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]-5-(2,4-difluorofenil)isoxazol-3-carboxamida		1.00	474	A	

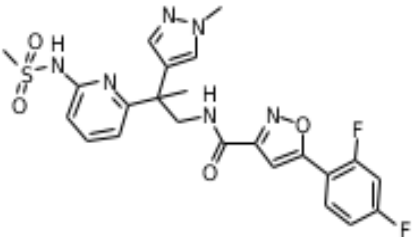
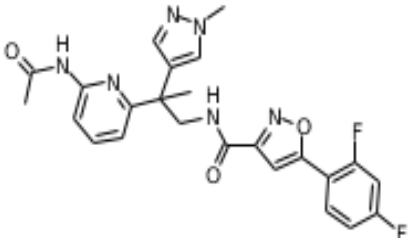
P-39	6-[2-[[5-(2,4-Difluorofenil)isoxazol-3-carbonil]amino]-1-metil-1-(1-metilpirazol-4-il)etil]piridin-2-carboxilato de metilo		1.02	482	A	
P-40	Ácido 6-[2-[[5-(2,4-difluorofenil)isoxazol-3-carbonil]amino]-1-metil-1-(1-metilpirazol-4-il)etil]piridin-2-carboxílico		0.9	468	A	

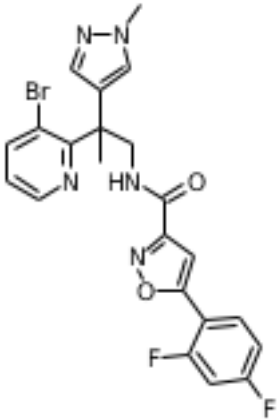
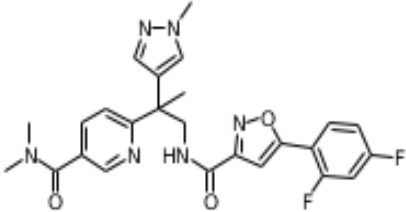
P-41	N-[2-(6-cloro-4-ciano-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]-5-(2,4-difluorofenil)is oxazol-3-carboxamida		1.06	483	A	
P-42	N-[2-(6-cloro-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]-3-(2,4-difluorofenil)is oxazol-5-carboxamida		1.04	458	A	126 - 128
P-43	N-[2-(6-cloro-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]-3-(2,4-difluorofenil)is oxazol-5-carboxamida		1.04	458	A	126 - 128

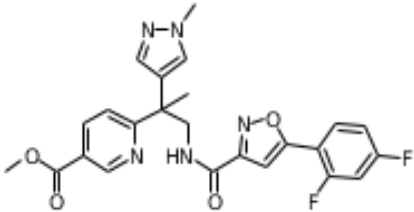
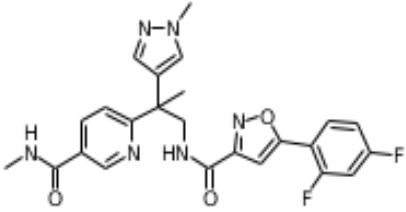
P-44	5-(2,4-difluorofenil)-N-[2-[6-(dimetilcarbamoil)-2-piridil]-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]isoxazol-3-carboxamida		0.92	495	A	
P-45	5-(2,4-difluorofenil)-N-[2-[6-(metilcarbamoil)-2-piridil]-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]isoxazol-3-carboxamida		0.92	479 (M-H)	A	

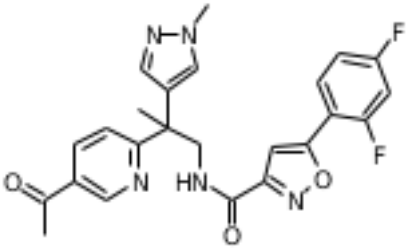
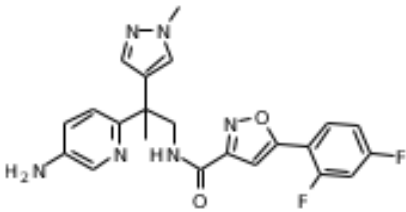
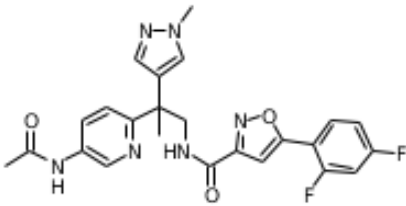
P-46	N-[(2R)-2-(6-cloro-4-metoxi-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]-3-(2,4-difluorofenil)is oxazol-5-carboxamida		1.09	488	A	
P-47	N-[(2S)-2-(6-cloro-4-metoxi-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]-3-(2,4-difluorofenil)is oxazol-5-carboxamida		1.09	488	A	

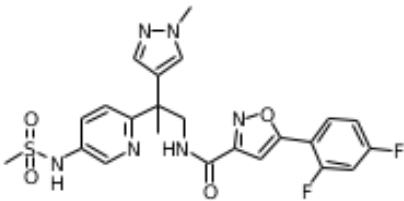
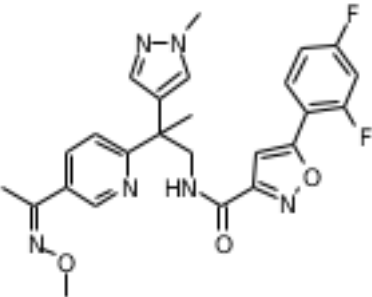
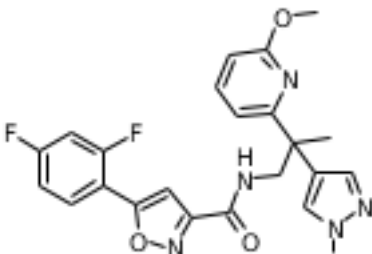
P-48	N-[2-(6-acetil-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]-5-(2,4-difluorofenil)isoxazol-3-carboxamida		1.03	466	A	
P-49	5-(2,4-difluorofenil)-N-[2-[6-[(E)-N-metoxi-C-metil-carbonimidoil]-2-piridil]-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]isoxazol-3-carboxamida		1.15	495	A	
P-50	N-[2-(6-amino-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]-5-(2,4-difluorofenil)isoxazol-3-carboxamida		0.72	439	A	

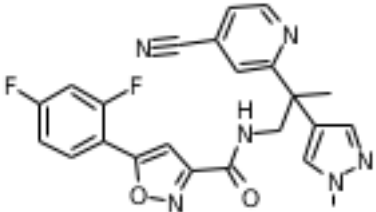
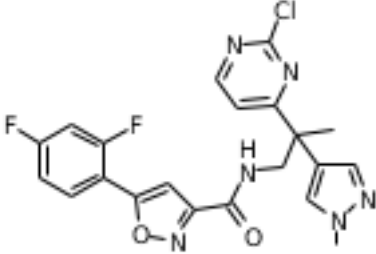
P-51	5-(2,4-difluorofenil)-N-[2-[6-(metanosulfonamido)-2-piridil]-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]isoxazol-3-carboxamida		0.90	517	A	
P-52	N-[2-(6-acetamido-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]-5-(2,4-difluorofenil)isoxazol-3-carboxamida		0.94	481	A	

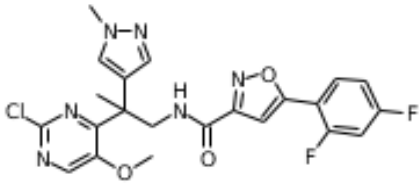
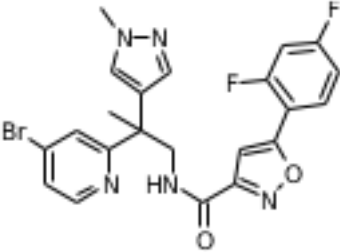
P-53	N-[2-(3-bromo-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]-5-(2,4-difluorofenil)isoxazol-3-carboxamida		1.11	504	A	
P-54	5-(2,4-difluorofenil)-N-[2-[5-(dimetilcarbamoil)-2-piridil]-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]isoxazol-3-carboxamida		0.93	495	A	

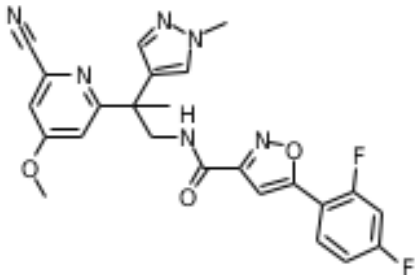
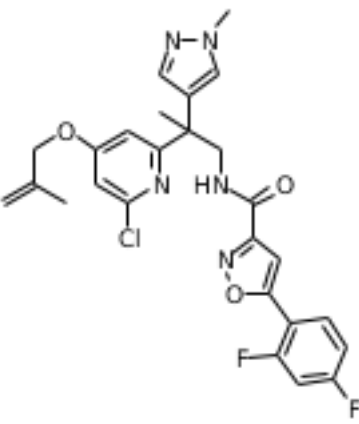
P-55	6-[2-[[5-(2,4-difluorofenil)isoxazol-3-carbonil]amino]-1-metil-1-(1-metilpirazol-4-il)etil]piridin-3-carboxilato de metilo		1.02	482	A	
P-56	5-(2,4-difluorofenil)-N-[2-[5-(metilcarbamoil)-2-piridil]-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]isoxazol-3-carboxamida		0.91	481	A	

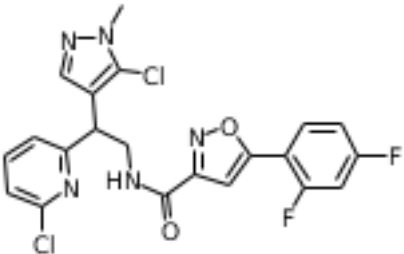
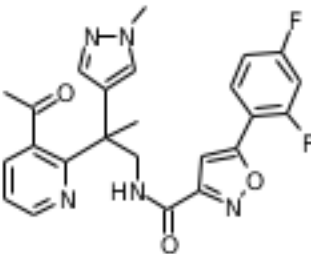
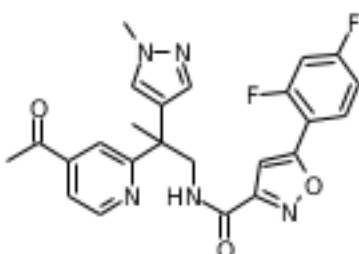
P-57	N-[2-(5-acetil-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]-5-(2,4-difluorofenil)is oxazol-3-carboxamida		0.98	466	A	
P-58	N-[2-(5-amino-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]-5-(2,4-difluorofenil)is oxazol-3-carboxamida		0.75	439	A	
P-59	N-[2-(5-acetamido-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]-5-(2,4-difluorofenil)is oxazol-3-carboxamida		0.90	481	A	

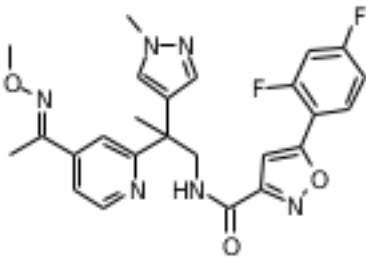
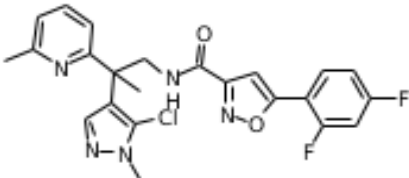
P-60	5-(2,4-difluorofenil)-N-[2-[5-(metanosulfonamido)-2-piridil]-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]isoxazol-3-carboxamida		0.90	517	A	
P-61	5-(2,4-difluorofenil)-N-[2-[5-[(Z)-N-metoxi-C-metil-carbonimidoil]-2-piridil]-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]isoxazol-3-carboxamida		1.10	495	A	
P-62	5-(2,4-difluorofenil)-N-[2-(6-metoxi-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]isoxazol-3-carboxamida		1.05	454	A	

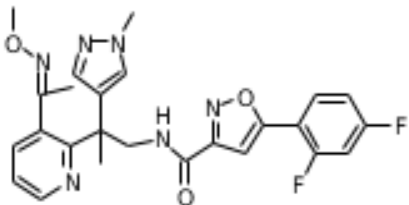
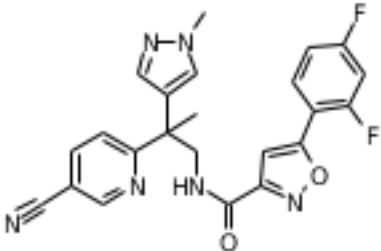
P-63	N-[2-(4-ciano-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]-5-(2,4-difluorofenil)is oxazol-3-carboxamida		0.96	449	A	156-158
P-64	N-[2-(2-cloropirimidin-4-il)-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]-5-(2,4-difluorofenil)is oxazol-3-carboxamida		0.97	459	A	

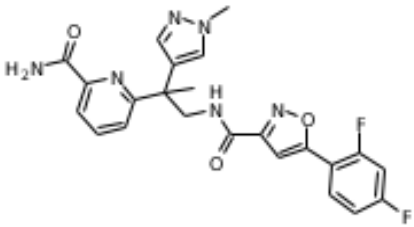
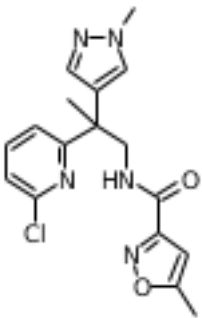
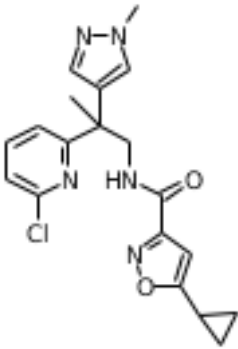
P-65	N-[2-(2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]-5-(2,4-difluorofenil)is oxazol-3-carboxamida		1.00	489	A	145-151
P-66	N-[2-(4-bromo-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]-5-(2,4-difluorofenil)is oxazol-3-carboxamida		1.05	502	A	

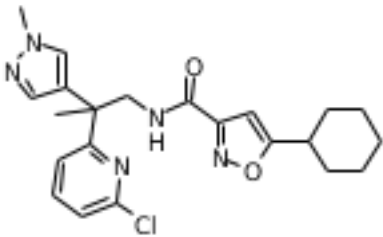
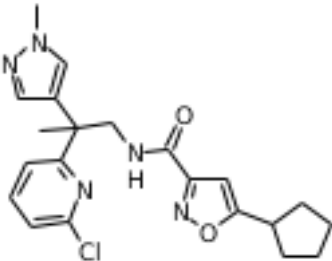
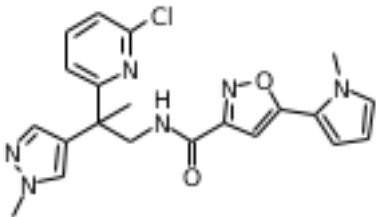
P-67	N-[2-(6-ciano-4-metoxi-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]-5-(2,4-difluorofenil)is oxazol-3-carboxamida		0.98	479	A	
P-68	N-[2-[6-cloro-4-(2-metilaliloxi)-2-piridil]-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]-5-(2,4-difluorofenil)is oxazol-3-carboxamida		1.15	528	A	

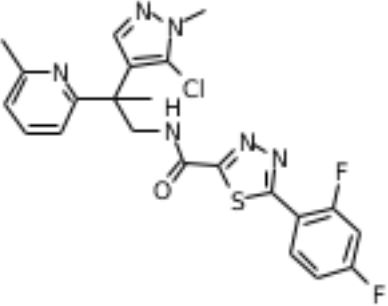
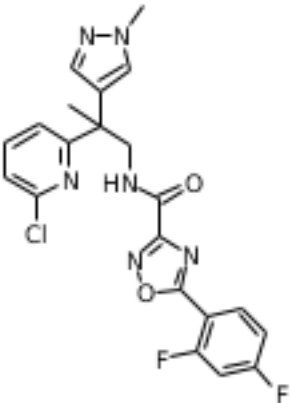
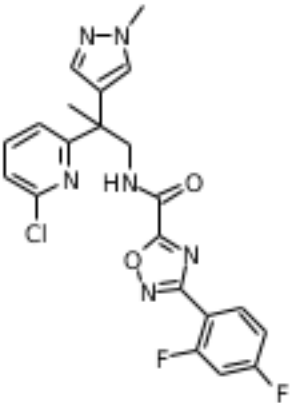
P-69	N-[2-(5-cloro-1-metil-pirazol-4-il)-2-(6-cloro-2-piridil)etil]-5-(2,4-difluorofenil)is oxazol-3-carboxamida		1.05	478	A	113-115
P-70	N-[2-(3-acetil-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]-5-(2,4-difluorofenil)is oxazol-3-carboxamida		0.97	466	A	
P-71	N-[2-(4-acetil-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]-5-(2,4-difluorofenil)is oxazol-3-carboxamida		0.95	466	A	

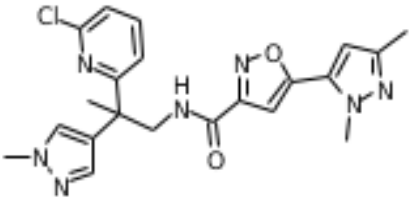
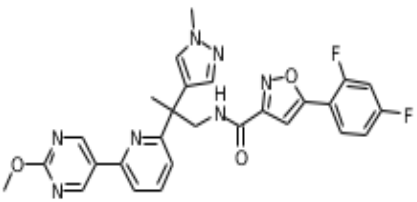
P-72	5-(2,4-difluorofenil)-N-[2-[4-[(E)-N-metoxi-C-metil-carbonimidoil]-2-piridil]-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]isoxazol-3-carboxamida		1.07	495	A	88-90
P-73	N-[2-(5-cloro-1-metil-pirazol-4-il)-2-(6-metil-2-piridil)propil]-5-(2,4-difluorofenil)isoxazol-3-carboxamida		1.08	472	A	

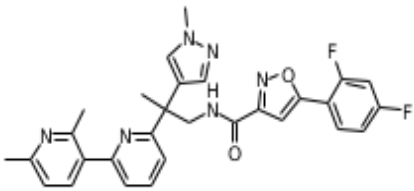
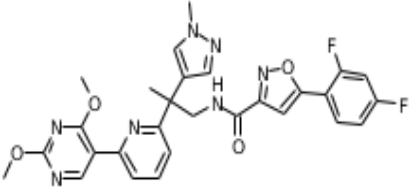
P-74	5-(2,4-difluorofenil)-N-[2-[3-[(Z)-N-metoxi-C-metil-carbonimidoil]-2-piridil]-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]isoxazol-3-carboxamida		1.06	495	A	
P-75	N-[2-(5-ciano-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]-5-(2,4-difluorofenil)isoxazol-3-carboxamida		0.98	449	A	

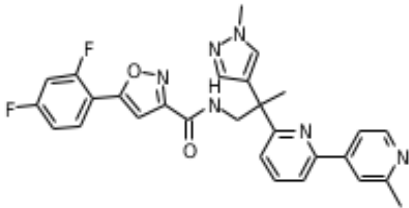
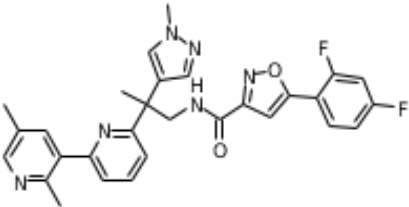
P-76	N-[2-(6-carbamoyl-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]-5-(2,4-difluorofenil)isoxazol-3-carboxamida		0.85	467	A	
P-77	N-[2-(6-cloro-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]-5-metil-isoxazol-3-carboxamida		1.02	360	SQD	
P-78	N-[2-(6-cloro-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]-5-ciclopropil-isoxazol-3-carboxamida		1.11	386	QDA	

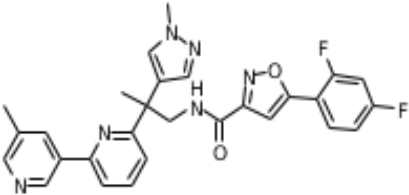
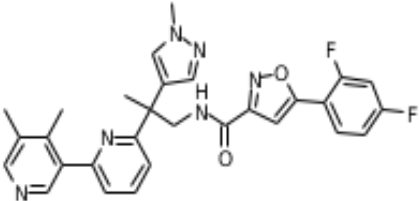
P-79	N-[2-(6-cloro-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]-5-ciclohexil-isoxazol-3-carboxamida		1.60	428	Agi len t	
P-80	N-[2-(6-cloro-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]-5-ciclopentil-isoxazol-3-carboxamida		1.56	414	Agi len t	
P-81	N-[2-(6-cloro-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]-5-(1-metilpirrol-2-il)isoxazol-3-carboxamida		1.48	425	Agi len t	111 - 113

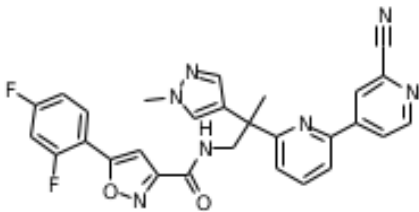
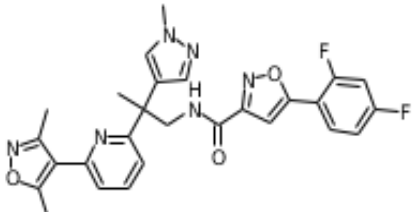
P-82	N-[2-(5-cloro-1-metil-pirazol-4-il)-2-(6-metil-2-piridil)propil]-5-(2,4-difluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida		1.11	489	A	
P-83	N-[2-(6-cloro-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]-5-(2,4-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida		1.49	459	Agilent	
P-84	N-[2-(6-cloro-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]-3-(2,4-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida		1.53	459	Agilent	

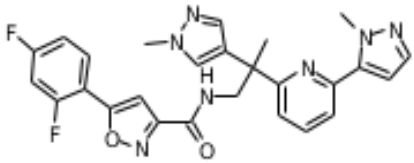
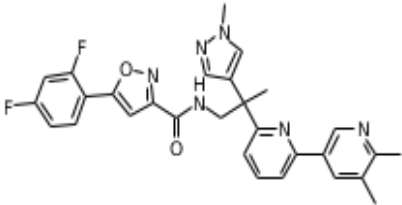
P-85	N-[2-(6-cloro-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]-5-(2,5-dimetilpirazol-3-il)isoxazol-3-carboxamida		1. 42	44 0	Agi len t	182 - 184
P-86	5-(2,4-difluorofenil)-N-[2-[6-(2-metoxipirimidin-5-il)-2-piridil]-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]isoxazol-3-carboxamida		1. 54	53 2	HSS	

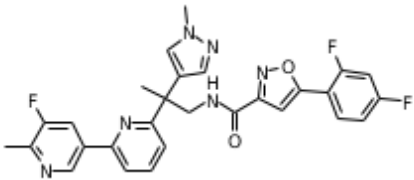
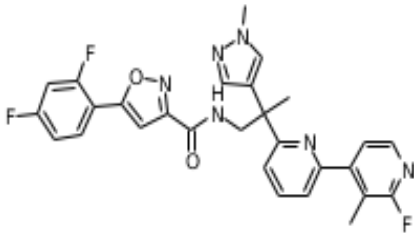
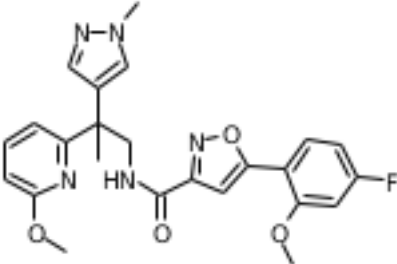
P-87	5-(2,4-difluorofenil)-N-[2-[6-(2,6-dimetil-3-piridil)-2-piridil]-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]isoxazol-3-carboxamida		1.08	529	HSS	
P-88	5-(2,4-difluorofenil)-N-[2-[6-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-2-piridil]-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]isoxazol-3-carboxamida		1.65	562	HSS	

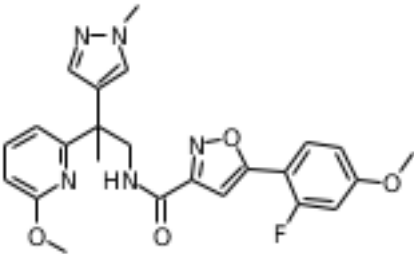
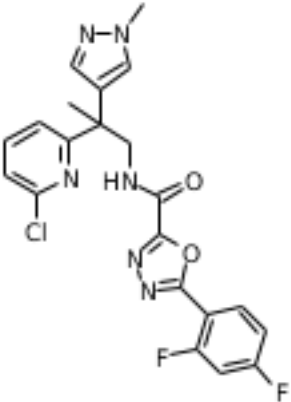
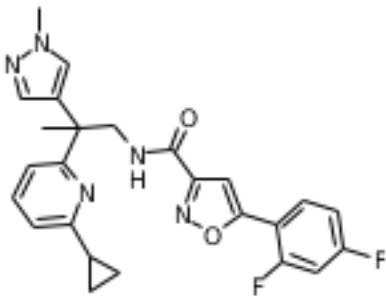
P-89	5-(2,4-difluorofenil)-N-[2-(1-metilpirazol-4-il)-2-[6-(2-metil-4-piridil)-2-piridil]propil]isoxazol-3-carboxamida		1.11	515	HSS	
P-90	5-(2,4-difluorofenil)-N-[2-[6-(2,5-dimetil-3-piridil)-2-piridil]-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]isoxazol-3-carboxamida		1.14	529	HSS	

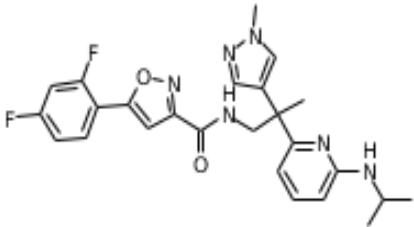
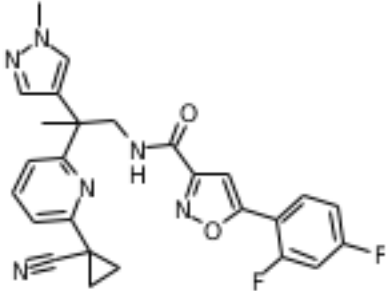
P-91	5-(2,4-difluorofenil)-N-[2-(1-metilpirazol-4-il)-2-[6-(5-metil-3-piridil)-2-piridil]propil]isoxazol-3-carboxamida		1.32	515	HSS	
P-92	5-(2,4-difluorofenil)-N-[2-[6-(4,5-dimetil-3-piridil)-2-piridil]-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]isoxazol-3-carboxamida		1.18	529	HSS	

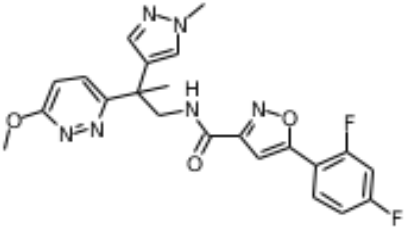
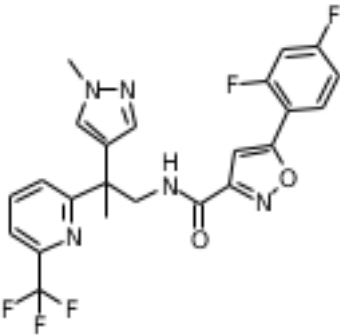
P-93	N-[2-[6-(2-ciano-4-piridil)-2-piridil]-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]-5-(2,4-difluorofenil)isoxazol-3-carboxamida		1. 59	52 6	HSS	
P-94	5-(2,4-difluorofenil)-N-[2-[6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-piridil]-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]isoxazol-3-carboxamida		1. 6	51 9	HSS	

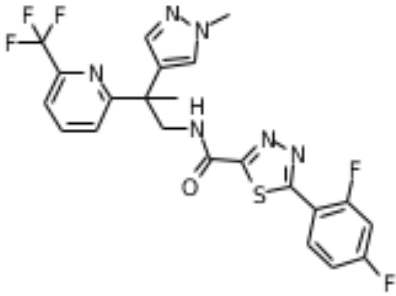
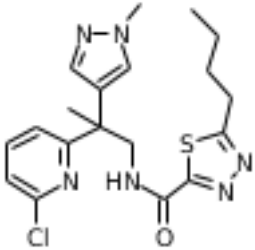
P-95	5-(2,4-difluorofenil)-N-[2-(1-metilpirazol-4-il)-2-[6-(2-metilpirazol-3-il)-2-piridil]propil]isoxazol-3-carboxamida		1. 5	50 4	HSS	
P-96	5-(2,4-difluorofenil)-N-[2-[6-(5,6-dimetil-3-piridil)-2-piridil]-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]isoxazol-3-carboxamida		1. 18	52 9	HSS	

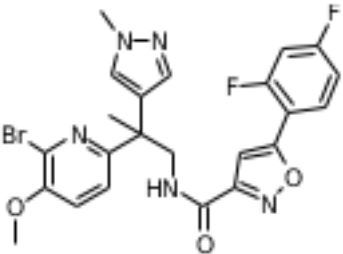
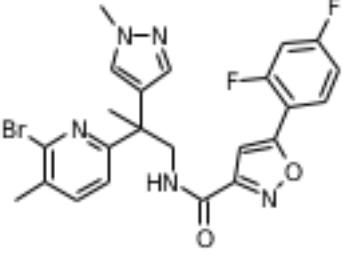
P-97	5-(2,4-difluorofenil)-N-[2-[6-(5-fluoro-6-metil-3-piridil)-2-piridil]-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]isoxazol-3-carboxamida		1.67	533	HSS	
P-98	5-(2,4-difluorofenil)-N-[2-[6-(2-fluoro-3-metil-4-piridil)-2-piridil]-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]isoxazol-3-carboxamida		1.67	533	HSS	
P-99	5-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-N-[2-(6-metoxi-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]isoxazol-3-carboxamida		1.10	466	A	

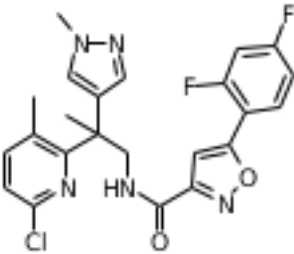
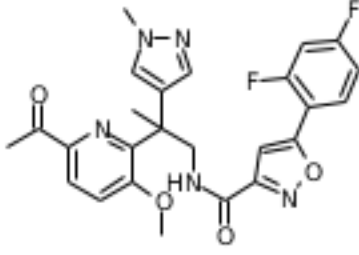
P-100	5-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-N-[2-(6-metoxi-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]isoxazol-3-carboxamida		1.08	466	A	
P-101	N-[2-(6-cloro-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]-5-(2,4-difluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida		3.07	459	SQD	
P-102	N-[2-(6-ciclopropil-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]-5-(2,4-difluorofenil)isoxazol-3-carboxamida		1.12	464	A	

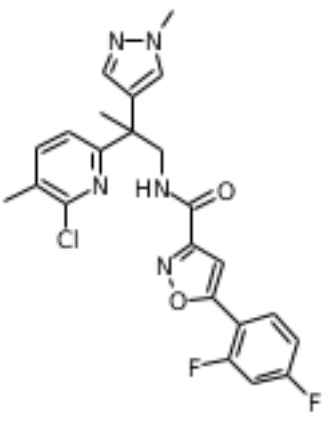
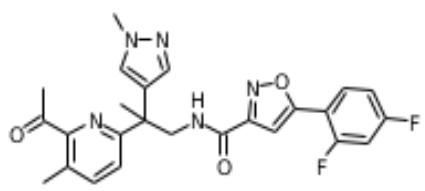
P-103	5-(2,4-difluorofenil)-N-[2-[6-(isopropilamino)-2-piridil]-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]isoxazol-3-carboxamida		1.31	480	HSS	
P-104	N-[2-[6-(1-cianociclopropil)-2-piridil]-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]-5-(2,4-difluorofenil)isoxazol-3-carboxamida		1.05	489	A	

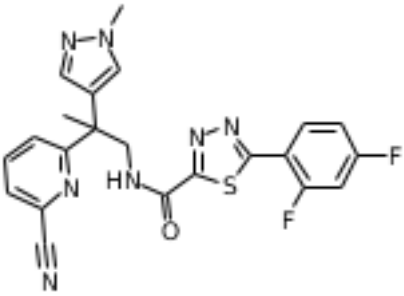
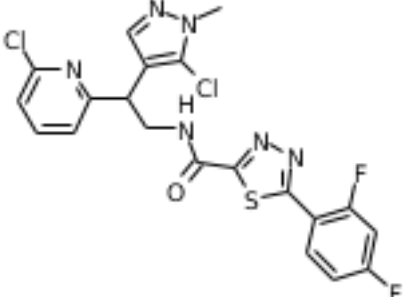
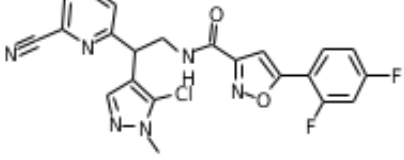
P- 105	5-(2,4-difluorofenil)- N-[2-(6-metoxipiridazin-3-il)-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]isoxazol-3-carboxamida		0. 95	45 5	A	
P- 106	5-(2,4-difluorofenil)- N-[2-(1-metilpirazol-4-il)-2-[6-(trifluorometil)-2-piridil]propil]isoxazol-3-carboxamida		1. 09	49 2	A	160 - 165

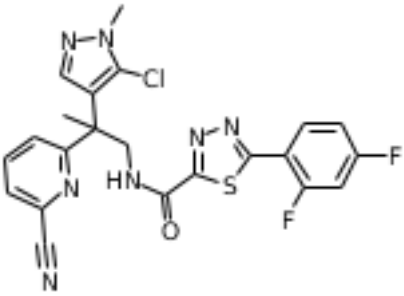
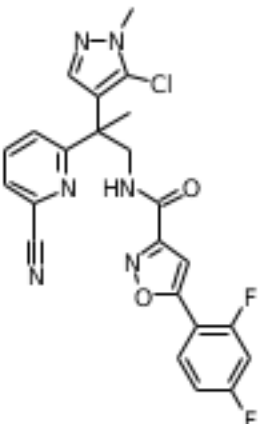
P-107	5-(2,4-difluorofenil)-N-[2-(1-metilpirazol-4-il)-2-[6-(trifluorometil)-2-piridil]propil]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida		1.10	509	A	162-163
P-108	5-butil-N-[2-(6-cloro-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida		1.15	419	QDA	

P-109	N-[2-(6-bromo-5-metoxi-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]-5-(2,4-difluorofenil)is oxazol-3-carboxamida		1. 10	53 2	A	
P-110	N-[2-(6-bromo-5-metil-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]-5-(2,4-difluorofenil)is oxazol-3-carboxamida		1. 13	51 8	A	

P-111	N-[2-(6-cloro-3-metil-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]-5-(2,4-difluorofenil)is oxazol-3-carboxamida		1.13	472	A	
P-112	N-[2-(6-acetil-3-metoxi-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]-5-(2,4-difluorofenil)is oxazol-3-carboxamida		1.02	497	A	

P-113	N-[2-(6-cloro-5-metil-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]-5-(2,4-difluorofenil)is oxazol-3-carboxamida		1.12	472	A	
P-114	N-[2-(6-acetil-5-metil-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]-5-(2,4-difluorofenil)is oxazol-3-carboxamida		1.07	481	A	

P-115	N-[2-(6-ciano-2-piridil)-2-(1-metilpirazol-4-il)propil]-5-(2,4-difluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida		0.99	466	A	169-170
P-116	N-[2-(5-cloro-1-metil-pirazol-4-il)-2-(6-cloro-2-piridil)etil]-5-(2,4-difluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida		1.08	495	A	150-151
P-117	N-[2-(5-cloro-1-metil-pirazol-4-il)-2-(6-ciano-2-piridil)etil]-5-(2,4-difluorofenil)isoxazol-3-carboxamida		1.00	469	A	

P-118	N-[2-(5-cloro-1-metil-pirazol-4-il)-2-(6-ciano-2-piridil)propil]-5-(2,4-difluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida		1.06	500	A	
P-119	N-[2-(5-cloro-1-metil-pirazol-4-il)-2-(6-ciano-2-piridil)propil]-5-(2,4-difluorofenil)isoxazol-3-carboxamida		1.05	483	A	

EJEMPLOS BIOLÓGICOS

Ejemplo B1: Alternaria solani/tomate/disco foliar (tizón temprano)

Los discos foliares de tomate cv. Baby se colocan sobre agar en placas de múltiples pocillos (formato de 24 pocillos) y se pulverizan con el compuesto de prueba formulado diluido en agua. Los discos foliares se inoculan con una suspensión de esporas del hongo 2 días después de la aplicación. Los

discos foliares inoculados se incuban a 23°C/21°C (día/noche) y el 80% de HR con un régimen de luz de 12/12 h (luz/oscuridad) en una cámara climática y la actividad de un compuesto se determina como el porcentaje de control de enfermedad, en comparación con los segmentos foliares no sometidos a tratamiento cuando se observa un nivel adecuado de daños debidos a la enfermedad en los discos foliares de disco de control no sometidos a tratamiento (5 - 7 días después de la aplicación). Los siguientes compuestos proporcionaron al menos el 80% de control de *Alternaria solani* a 200 ppm, en comparación con el control no sometido a tratamiento en las mismas condiciones, que mostró un desarrollo considerable de la enfermedad:

P-4, P-5, P-6, P-7, P-9, P-10, P-11, P-15, P-19, P-22, P-23, P-24, P-25, P-26, P-29, P-30, P-31, P-32, P-34, P-35, P-42, P-43, P-44, P-48, P-49, P-61, P-64, P-73, P-75, P-80, P-82, P-83, P-84, P-101, P-105, P-106, P-107, y P-110.

Ejemplo B2: *Botryotinia fuckeliana* (*Botrytis cinerea*)/cultivo líquido (moho gris)

Se mezclan conidios del hongo procedentes de un depósito criogénico directamente en un caldo de nutrientes (caldo de Vogels). Después de colocar una disolución (DMSO) del compuesto de prueba en una placa de microtitulación (formato de 96 pocillos), se añade el caldo de nutrientes que contiene las esporas fúngicas. Las placas de ensayo se incuban a 24 °C y la inhibición del crecimiento se determina de manera fotométrica 3-4 días después de la aplicación. Los siguientes

compuestos proporcionaron al menos un 80 % de control de *Botryotinia fuckeliana* con 20 ppm, en comparación con el control no tratado en las mismas condiciones, que presentó un desarrollo considerable de la enfermedad: P-1, P-2, P-4, P-5, P-6, P-9, P-10, P-11, P-13, P-15, P-16, P-19, P-21, P-24, P-25, P-26, P-29, P-30, P-31, P-32, P-34, P-35, P-36, P-38, P-39, P-41, P-42, P-43, P-46, P-47, P-48, P-49, P-50, P-55, P-64, P-68, P-69, P-73, P-80, P-81, P-82, P-83, P-84, P-88, P-101, P-102, P-106, P-107, P-108, P-110, P-115, P-116, P-117, P-118, y P-119

Ejemplo B3: Glomerella lagenarium (Colletotrichum lagenarium)/cultivo líquido (antracnosis)

Se mezclan conidios del hongo procedentes de un almacenamiento criogénico directamente en un caldo de nutrientes (caldo de dextrosa de patata, PDB). Después de colocar una disolución (DMSO) del compuesto de prueba en una placa de microtitulación (formato de 96 pocillos), se añade el caldo de nutrientes que contiene las esporas fúngicas. Se incuban las placas de prueba a 24 °C y se mide la inhibición del crecimiento fotométricamente 3-4 días después de la aplicación. Los siguientes compuestos proporcionaron al menos un 80 % de control de *Glomerella lagenarium* con 20 ppm, en comparación con el control no tratado en las mismas condiciones, que presentó un desarrollo considerable de la enfermedad:

P-4, P-5, P-6, P-7, P-9, P-10, P-11, P-15, P-16, P-17, P-19, P-20, P-24, P-25, P-26, P-28, P-29, P-30, P-31, P-33, P-34,

P-35, P-36, P-39, P-42, P-43, P-46, P-48, P-49, P-50, P-55, P-57, P-61, P-64, P-68, P-69, P-73, P-79, P-80, P-81, P-82, P-83, P-84, P-85, P-101, P-102, P-106, P-107, P-108, P-110, P-115, P-116, P-117, P-118, y P-119

Ejemplo B4: *Blumeria graminis f. sp. tritici* (*Erysiphe graminis f. sp. tritici*) / preventivo de disco foliar/ trigo (Moho polvoriento en el trigo)

Los segmentos foliares de trigo cv. Kanzler se colocan sobre agar en una placa de múltiples pocillos (formato de 24 pocillos) y se pulverizan con el compuesto de ensayo formulado diluido en agua. Los discos foliares se inoculan mediante la agitación de las plantas infectadas con oídio en polvo sobre las placas de ensayo 1 día después de la aplicación. Los discos foliares inoculados se incuban a 20 °C y el 60 % de HR con un régimen de 24 h de oscuridad seguido por 12 h de luz/12 h de oscuridad en una cámara climática y la actividad de un compuesto se determina como el porcentaje de control de enfermedad, en comparación con los segmentos foliares no sometidos a tratamiento cuando se observa un nivel adecuado de daños debidos a la enfermedad en los segmentos foliares de control no sometidos a tratamiento (6 - 8 días después de la aplicación). Los siguientes compuestos proporcionaron al menos un 80% de control de *Blumeria graminis f. sp. tritici* con 200 ppm, en comparación con el control no tratado en las mismas condiciones, el cual presentó un desarrollo considerable de la enfermedad:

P-4, P-5, P-6, P-8, P-9, P-10, P-11, P-15, P-16, P-19, P-21, P-24, P-25, P-26, P-29, P-30, P-31, P-34, P-35, P-36, P-42, P-43, P-49, P-59, P-64, P-69, P-73, P-82, P-83, P-84, P-85, P-101, P-107, y P-110

Ejemplo B5: Fusarium culmorum/cultivo líquido (fusariosis de la espiga)

Se mezclan conidios del hongo procedentes de un almacenamiento criogénico directamente en un caldo de nutrientes (caldo de dextrosa de patata, PDB). Después de colocar una disolución (DMSO) del compuesto de prueba en una placa de microtitulación (formato de 96 pocillos), se añade el caldo de nutrientes que contiene las esporas fúngicas. Las placas de ensayo se incuban a 24 °C y la inhibición del crecimiento se determina de manera fotométrica 3-4 días después de la aplicación. Los siguientes compuestos proporcionaron al menos un 80% de control de Fusarium culmorum con 20 ppm, en comparación con el control no tratado en las mismas condiciones, el cual presentó un desarrollo considerable de la enfermedad:

P-4, P-5, P-9, P-10, P-15, P-16, P-24, P-25, P-26, P-29, P-30, P-31, P-34, P-35, P-36, P-42, P-43, P-46, P-49, P-73, P-80, P-82, P-83, P-84, P-102, P-106, P-107, P-108, P-110, P-115, P-116, P-118, P-119

Ejemplo B6: Fusarium culmorum / preventivo de espiguillas/trigo (tizón de la cabeza)

Espiguillas de trigo cv. Monsun sobre agar en placas de múltiples pocillos (formato de 24 pocillos) y se pulverizan

con el compuesto de prueba formulado diluido en agua. Se inoculan las espiguillas con una suspensión de esporas del hongo 1 día después de la aplicación. Se incuban las espiguillas inoculadas a 20 °C y el 60 % de HR con una pauta de luz de 72 h de semioscuridad seguidas de 12 h de luz/12 h de oscuridad en una cámara climática, y se determina la actividad de un compuesto como el porcentaje de control de la enfermedad, en comparación con las espiguillas sin tratar cuando aparece un nivel adecuado de daño debido a la enfermedad en las espiguillas de control no sometidas a tratamiento (6-8 días después de la aplicación). Los siguientes compuestos proporcionaron al menos un 80 % de control de *Fusarium culmorum* a 200 ppm, en comparación con el control no tratado en las mismas condiciones, el cual presentó un desarrollo considerable de la enfermedad:

P-4, P-5, P-10, P-16, P-29, P-31, P-34, P-35, P-36, P-42, P-46, P-49, y P-73

Ejemplo B7: *Gibberella zeae* (*Fusarium graminearum*)/trigo/espiguilla preventiva (fusariosis de la espiga)

Espiguillas de trigo cv. Monsun sobre agar en placas de múltiples pocillos (formato de 24 pocillos) y se pulverizan con el compuesto de prueba formulado diluido en agua. Un día después de la aplicación, las espiguillas se inoculan con una suspensión de esporas del hongo. Los discos foliares de ensayo inoculados se incuban a 20 °C y el 60 % de HR con un régimen de luz de 72 h de semioscuridad seguidas de 12 h de

luz/12 h de oscuridad en una cámara climática y la actividad de un compuesto se determina como el porcentaje de control de la enfermedad, en comparación con los discos foliares no sometidos a tratamiento, cuando se observa un nivel adecuado de daños debidos a la enfermedad en espiguillas de control no sometidas a tratamiento (6 - 8 días después de la aplicación). Los siguientes compuestos proporcionaron al menos el 80 % de control de *Gibberella zeae* a 200 ppm, en comparación con el control no sometido a tratamiento en las mismas condiciones, que mostró un desarrollo extensivo de la enfermedad:

P-4, P-5, P-9, P-16, P-24, P-26, P-30, P-35, P-36, P-42, P-46, P-73, P-80, y P-82

Ejemplo B8: Phaeosphaeria nodorum (Septoria nodorum) / preventivo de disco foliar / trigo (Mancha de la pluma)

Los segmentos foliares de trigo cv. Kanzler se colocan sobre agar en una placa de múltiples pocillos (formato de 24 pocillos) y se pulverizan con el compuesto de ensayo formulado diluido en agua. Los discos foliares se inoculan con una suspensión de esporas del hongo 2 días después de la aplicación. Los discos foliares de prueba inoculados se incuban a 20 °C y el 75 % de HR con un régimen de luz de 12 h de luz/12 h de oscuridad en una cámara climática y la actividad de un compuesto se determina como el porcentaje de control de enfermedad, en comparación con los segmentos foliares no sometidos a tratamiento cuando se observa un nivel adecuado de daños debidos a la enfermedad en los discos

foliares de control no sometidos a tratamiento (5 - 7 días después de la aplicación). Los siguientes compuestos proporcionaron al menos un 80% de control de *Phaeosphaeria nodorum* a 200 ppm, en comparación con el control no tratado en las mismas condiciones, el cual presenta un desarrollo considerable de la enfermedad:

P-4, P-5, P-6, P-9, P-10, P-11, P-15, P-24, P-25, P-26, P-29, P-30, P-31, P-32, P-34, P-35, P-39, P-42, P-43, P-44, P-48, P-49, P-61, P-64, P-69, P-73, P-82, P-83, P-84, P-101, P-102, y P-110

Ejemplo B9: *Monographella nivalis* (*Microdochium nivale*)/cultivo líquido (gomosis de los cereales)

Se mezclan conidios del hongo procedentes de un almacenamiento criogénico directamente en un caldo de nutrientes (caldo de dextrosa de patata, PDB). Después de colocar una disolución (DMSO) del compuesto de prueba en una placa de microtitulación (formato de 96 pocillos), se añade el caldo de nutrientes que contiene las esporas fúngicas. Se incuban las placas de prueba a 24 °C y se determina la inhibición del crecimiento fotométricamente 4-5 días después de la aplicación. Los siguientes compuestos proporcionaron al menos el 80 % de control de *Monographella nivalis* a 20 ppm, en comparación con el control no sometido a tratamiento en las mismas condiciones, que mostró un desarrollo considerable de la enfermedad: Los siguientes compuestos proporcionaron al menos un 80 % de control de *Monographella nivalis* con 20 ppm, en comparación con el control no tratado en las mismas

condiciones, el cual presentó un desarrollo considerable de la enfermedad:

P-1, P-2, P-4, P-5, P-6, P-7, P-9, P-10, P-11, P-13, P-15, P-16, P-17, P-18, P-19, P-20, P-22, P-24, P-25, P-26, P-28, P-29, P-30, P-31, P-32, P-33, P-34, P-35, P-36, P-39, P-42, P-43, P-46, P-47, P-48, P-49, P-50, P-53, P-55, P-57, P-58, P-61, P-64, P-67, P-68, P-69, P-72, P-73, P-75, P-78, P-79, P-80, P-81, P-82, P-83, P-84, P-88, P-89, P-91, P-94, P-95, P-101, P-102, P-103, P-104, P-106, P-107, P-108, P-110, P-115, P-116, P-117, P-118, y P-119

Ejemplo B10: Mycosphaerella arachidis (Cercospora arachidicola)/cultivo líquido (mancha foliar temprana)

Se mezclan conidios del hongo procedentes de un almacenamiento criogénico directamente en un caldo de nutrientes (caldo de dextrosa de patata, PDB). Después de colocar una disolución (DMSO) del compuesto de prueba en una placa de microtitulación (formato de 96 pocillos), se añade el caldo de nutrientes que contiene las esporas fúngicas. Se incuban las placas de prueba a 24 °C y se determina la inhibición del crecimiento fotométricamente 4-5 días después de la aplicación. Los siguientes compuestos proporcionaron al menos el 80 % de control de *Mycosphaerella arachidis* a 20 ppm, en comparación con el control no sometido a tratamiento en las mismas condiciones, que mostró un desarrollo considerable de la enfermedad:

P-4, P-5, P-9, P-10, P-15, P-16, P-17, P-24, P-25, P-26, P-29, P-30, P-31, P-34, P-35, P-36, P-42, P-43, P-46, P-48, P-

49, P-50, P-61, P-68, P-69, P-73, P-78, P-79, P-80, P-81, P-82, P-83, P-84, P-101, P-102, P-106, P-107, P-108, P-110, P-115, P-116, P-117, P-118, y P-119

Ejemplo B11: Puccinia recondita f. sp. tritici / trigo / disco foliar curativo (Roya parda)

Los segmentos foliares de trigo cv. Kanzler se colocan sobre agar en placas de múltiples pocillos (formato de 24 pocillos). Los segmentos foliares se inoculan con una suspensión de esporas del hongo. Las placas se almacenan en la oscuridad a 19 °C y el 75 % de HR. El compuesto de ensayo formulado diluido en agua se aplica 1 día después de la inoculación. Los segmentos foliares se incuban a 19 °C y el 75 % de HR con un régimen de luz de 12 h de luz/12 h de oscuridad en una cámara climática y la actividad de un compuesto se determina como el porcentaje de control de enfermedad, en comparación con los segmentos foliares no sometidos a tratamiento cuando se observa un nivel adecuado de daños debidos a la enfermedad en los segmentos foliares de control no sometidos a tratamiento (6 - 8 días después de la aplicación).__Los siguientes compuestos proporcionaron al menos un 80% de control de Puccinia recondita f. sp. tritici con 200 ppm, en comparación con el control no tratado en las mismas condiciones, el cual presentó un desarrollo considerable de la enfermedad:

P-19

Ejemplo B12: Puccinia recondita f. sp. tritici / trigo / disco foliar preventivo (Roya parda)

Los segmentos foliares de trigo cv. Kanzler se colocan sobre agar en placas de múltiples pocillos (formato de 24 pocillos) y se pulverizan con el compuesto de prueba formulado diluido en agua. Los discos foliares se inoculan con una suspensión de esporas del hongo 1 día después de la aplicación. Los segmentos foliares inoculados se incuban a 19 °C y el 75 % de HR con un régimen de luz de 12 h de luz/12 h de oscuridad en una cámara climática y la actividad de un compuesto se determina como el porcentaje de control de enfermedad, en comparación con los segmentos foliares no sometidos a tratamiento cuando se observa un nivel adecuado de daños debidos a la enfermedad en los segmentos foliares de control no sometidos a tratamiento (7 - 9 días después de la aplicación). Los siguientes compuestos proporcionaron al menos un 80% de control de *Puccinia recondita* f. sp. *tritici* con 200 ppm, en comparación con el control no tratado en las mismas condiciones, el cual presentó un desarrollo considerable de la enfermedad:

P-10, P-20

Ejemplo B13: Magnaporthe grisea (*Pyricularia oryzae*)/arroz/disco foliar preventivo (tizón del arroz)

Los segmentos foliares de arroz cv. Ballila se colocan en agar en una placa de pocillos múltiples (formato de 24 pocillos) y se rocían con el compuesto de prueba formulado diluido en agua. Los segmentos foliares se inoculan con una suspensión de esporas del hongo 2 días después de la aplicación. Los segmentos foliares inoculados se incuban a 22

°C y el 80 % de HR con un régimen de luz de 24 h de oscuridad seguido por 12 h de luz/12 h de oscuridad en una cámara climática y la actividad de un compuesto se determina como el porcentaje de control de enfermedad, en comparación con los segmentos foliares no sometidos a tratamiento cuando se observa un nivel adecuado de daños debidos a la enfermedad en los segmentos foliares de control no sometidos a tratamiento (5 - 7 días después de la aplicación). Los siguientes compuestos proporcionaron al menos un 80% de control de Magnaporthe grisea a 200 ppm, en comparación con el control no tratado en las mismas condiciones, el cual presenta un desarrollo considerable de la enfermedad:

P-8, P-10, P-15, P-26, P-39, P-42, P-49, P-103, P-110

Ejemplo B14: Pyrenophora teres / preventivo de cebada / disco foliar (helminthosporiosis)

Se colocan segmentos foliares de cebada cv. Hasso se colocan sobre agar en una placa de múltiples pocillos (formato de 24 pocillos) y se pulverizan con el compuesto de ensayo formulado diluido en agua. Los segmentos foliares se inoculan con una suspensión de esporas del hongo 2 días después de la aplicación. Los segmentos foliares inoculados se incuban a 20 °C y el 65 % de HR con un régimen de luz de 12 h de luz/12 h de oscuridad en una cámara climática y la actividad de un compuesto se determina como el control de enfermedad, en comparación con los segmentos foliares no sometidos a tratamiento cuando se observa un nivel adecuado de daños debidos a la enfermedad en los segmentos foliares de

control no sometidos a tratamiento (5 - 7 días después de la aplicación). Los siguientes compuestos proporcionaron al menos un 80% de control de *Pyrenophora teres* a 200 ppm, en comparación con el control no tratado en las mismas condiciones, el cual presenta un desarrollo considerable de la enfermedad:

P-2, P-3, P-4, P-5, P-6, P-8, P-9, P-10, P-11, P-15, P-16, P-19, P-20, P-21, P-22, P-23, P-24, P-25, P-26, P-29, P-30, P-31, P-32, P-34, P-35, P-36, P-42, P-43, P-44, P-45, P-48, P-49, P-50, P-52, P-53, P-56, P-61, P-63, P-64, P-69, P-73, P-75, P-79, P-80, P-82, P-83, P-84, P-85, P-101, P-102, P-105, P-107, P-110

Ejemplo B15: *Sclerotinia sclerotiorum* / cultivo líquido (podredumbre algodonosa)

Se mezclan directamente fragmentos de micelios de un cultivo líquido recién cultivado del hongo en un caldo de nutrientes (caldo de dextrosa de patata, PDB). Después de colocar una solución (DMSO) del compuesto de ensayo en una placa de microtitulación (formato de 96 pocillos), se añade el caldo de nutrientes que contiene el material fúngico. Las placas de ensayo se incuban a 24 °C y la inhibición del crecimiento se determina de manera fotométrica 3-4 días después de la aplicación. Los siguientes compuestos proporcionaron al menos un 80% de control de *Sclerotinia sclerotiorum* con 20 ppm, en comparación con el control no tratado en las mismas condiciones, el cual presentó un desarrollo considerable de la enfermedad:

P-4, P-9, P-10, P-16, P-24, P-25, P-26, P-29, P-30, P-31, P-34, P-35, P-42, P-43, P-49, P-73, P-82, P-84, P-101, P-102, P-106, P-107, P-110, P-118, y P-119

Ejemplo B16: Mycosphaerella graminicola (Septoria tritici)/cultivo líquido (septoriosis)

Se mezclan conidios del hongo procedentes de un almacenamiento criogénico directamente en un caldo de nutrientes (caldo de dextrosa de patata, PDB). Después de colocar una disolución (DMSO) del compuesto de prueba en una placa de microtitulación (formato de 96 pocillos), se añade el caldo de nutrientes que contiene las esporas fúngicas. Se incuban las placas de prueba a 24 °C y se determina la inhibición del crecimiento fotométricamente 4-5 días después de la aplicación. Los siguientes compuestos proporcionaron al menos un 80% de control de *Mycosphaerella graminicola* a 20 ppm, en comparación con el control no tratado en las mismas condiciones, el cual presentó un desarrollo considerable de la enfermedad:

P-1, P-2, P-4, P-5, P-6, P-7, P-9, P-10, P-11, P-13, P-14, P-15, P-16, P-17, P-18, P-19, P-20, P-21, P-24, P-25, P-26, P-28, P-29, P-30, P-31, P-32, P-33, P-34, P-35, P-36, P-38, P-39, P-41, P-42, P-43, P-46, P-47, P-48, P-49, P-50, P-55, P-57, P-61, P-63, P-64, P-66, P-67, P-68, P-69, P-73, P-75, P-77, P-78, P-79, P-80, P-81, P-82, P-83, P-84, P-85, P-88, P-89, P-91, P-94, P-95, P-97, P-98, P-99, P-101, P-102, P-103, P-104, P-106, P-107, P-108, P-109, P-110, P-112, P-115, P-116, P-117, P-118, y P-119

Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro de la presente descripción de la invención.