

HETEROCICLOS SUSTITUIDOS FUNGICIDAS

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a heterociclos sustituidos, a sus *N*-óxidos, sales y composiciones, y a métodos de uso de los mismos como fungicidas.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

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

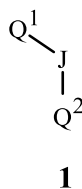
Las publicaciones de patente PCT WO 2004/009560 A1 y WO 2004/029204 A2 divulgan determinados derivados de pirimidina y su uso como productos farmacéuticos.

Los documentos US 2019/380340 A1, US 2021100782 A1 y US 2018279614 A1 divulgan determinados derivados de piridona y su uso como composiciones agrícolas.

El documento US 2012/0329787 A1 divulga determinados derivados de oxazinona y su uso como fungicidas.

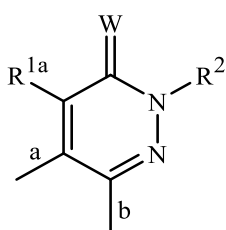
SUMARIO DE LA INVENCION

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

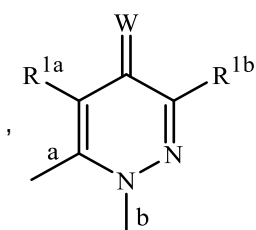


en donde

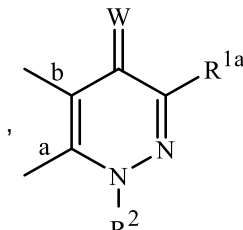
J se selecciona del grupo que consiste en:



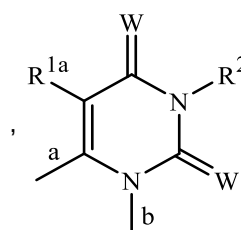
J-1



J-2

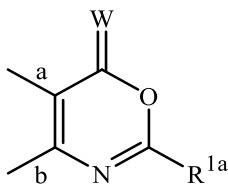


J-3

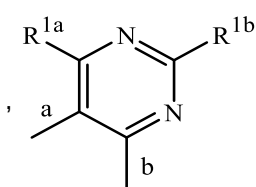


J-4

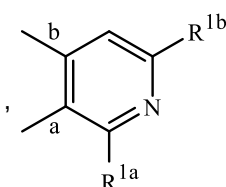
5



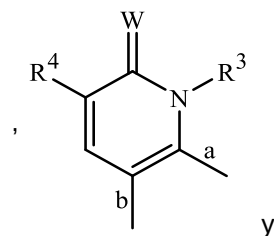
J-5



J-6

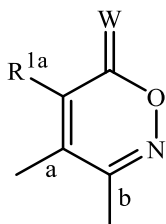


J-7



J-8

10



J-9

en donde el enlace de J-1, J-2, J-3, J-4, J-5, J-6, J-7, J-8 o J-9 que se identifica con "a" está conectado a Q¹ de Fórmula 1, y el enlace que se identifica con "b" está conectado a Q² de Fórmula 1;

15

cada W es independientemente O o S;

Q¹ y Q² son cada uno independientemente un anillo de fenilo sustituido opcionalmente con hasta 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre R⁵; o un anillo heteroaromático de 5 a 6 miembros, conteniendo cada anillo miembros anulares seleccionados entre átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre hasta 2 átomos de O, hasta 2 de S y hasta 4 de N, cada anillo sustituido opcionalmente con hasta 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre R⁵; o un anillo heterocíclico no aromático de 3 a 6 miembros, conteniendo cada anillo miembros anulares seleccionados entre átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre hasta 2 átomos de O, hasta 2 de S y hasta 4 de N, donde hasta 2 miembros anulares se seleccionan independientemente entre C(=O), C(=S), S(=O) y S(=O)₂, cada anillo sustituido opcionalmente con hasta 5 sustituyentes seleccionados independientemente de R⁵;

25

R^{1a} y R^{1b} son cada uno independientemente H, halógeno, ciano, hidroxilo, nitro, amino, C(=O)NR^{6a}R^{6b}, C(=O)OH, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, haloalquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, cianoalquilo C₂-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxialquilo C₂-C₆, haloalcoxialquilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alqueniloxi C₂-C₆, haloalqueniloxi C₂-C₆, alquiniloxi C₂-C₆, haloalquiniloxi C₂-C₆, cicloalcoxi C₃-C₆, halocicloalcoxi C₃-C₆, alquilcarboniloxi C₂-C₆, haloalquilcarboniloxi C₂-C₆, alcoxicarboniloxi C₂-C₆, haloalcoxycarboniloxi C₂-C₆, alquiltio C₁-C₆, haloalquiltio C₁-C₆, alquilsulfinilo C₁-C₆, haloalquilsulfinilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, haloalquilsulfonilo C₁-C₆, alquilcarbonilo C₂-C₆, haloalquilcarbonilo C₂-C₆, alcoxicarbonilo C₂-C₆, haloalcoxycarbonilo C₂-C₆, alquilamino C₁-C₆, haloalquilamino C₁-C₆, dialquilamino C₂-C₆, alquilcarbonilamino C₂-C₆ o alcoxicarbonilamino C₂-C₆;

35

R² es ciano, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, haloalquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquinilo C₂-C₆, cianoalquilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alqueniloxi C₂-C₆, haloalqueniloxi C₂-

C₆, alquiloxi C₂-C₆, haloalquiloxi C₂-C₆, cianoalcoxi C₂-C₆, alquilcarbonilo C₂-C₆, haloalquilcarbonilo C₂-C₆, alcoxicarbonilo C₂-C₆ o haloalcoxicarbonilo C₂-C₆; o cicloalquilo C₃-C₆ o cicloalquilalquilo C₄-C₆, cada uno opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano y alquilo C₁-C₃;

- 5 R³ es amino, ciano, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, haloalqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, haloalquino C₂-C₆, cianoalquilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquiloxi C₂-C₆, haloalquiloxi C₂-C₆, alquiloxi C₂-C₆, haloalquiloxi C₂-C₆, cianoalcoxi C₂-C₆, alquilcarbonilo C₂-C₆, haloalquilcarbonilo C₂-C₆, alcoxicarbonilo C₂-C₆ o haloalcoxicarbonilo C₂-C₆;

R⁴ es ciano;

- 10 cada R⁵ es independientemente amino, ciano, halógeno, hidroxilo, nitro o -U-V-T; o alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilalquilo C₄-C₆, cianoalquilo C₂-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquiloxi C₂-C₆, alquiloxi C₂-C₆, cicloalcoxi C₃-C₆, cianoalcoxi C₂-C₆, alquilcarbonilo C₂-C₆, alquilcarbonilo C₂-C₆, alcoxicarbonilo C₂-C₆, alquilamino C₁-C₆ o dialquilamino C₂-C₆, cada uno opcionalmente sustituido con hasta 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y alquilo C₁-C₃;

15 cada R^{6a} y R^{6b} es independientemente H, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, alquilcarbonilo C₂-C₄ o alcoxicarbonilo C₂-C₄;

cada U es independientemente un enlace directo, O, C(=O) o NR⁷;

- 20 cada V es independientemente alqueno C₁-C₆, alqueno C₂-C₆ o alquino C₃-C₆, en donde hasta 2 átomos de carbono son C(=O), cada uno opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y haloalcoxi C₁-C₆;

cada T es independientemente NR^{8a}R^{8b}, OR⁹ o S(=O)_pR¹⁰;

cada p es independientemente 0, 1 o 2;

- 25 cada R⁷ es independientemente H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquilcarbonilo C₂-C₆, haloalquilcarbonilo C₂-C₆, alcoxicarbonilo C₂-C₆, (alquiltio)carbonilo C₂-C₆ o alcoxi(tiocarbonilo) C₂-C₆;

cada R^{8a} y R^{8b} es independientemente H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, haloalqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, haloalquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquilcarbonilo C₂-C₆ o alcoxicarbonilo C₂-C₆; o

- 30 R^{8a} y R^{8b} se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico totalmente saturado de 3 a 6 miembros, conteniendo cada anillo miembros en el anillo, además del átomo de nitrógeno de conexión, seleccionados de átomos de carbono y hasta 2 heteroátomos seleccionados independientemente de hasta 2 átomos de O, hasta 2 de S y hasta 2 de N, cada anillo opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R¹¹;

- 35 cada R⁹ y R¹⁰ es independientemente H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, haloalqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, haloalquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, alquilcarbonilo C₂-C₆, haloalcoxicarbonilo C₂-C₆, alcoxicarbonilo C₂-C₆ o haloalcoxicarbonilo C₂-C₆; y

cada R¹¹ es independientemente halógeno, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ o haloalcoxi C₁-

C₃;

siempre que:

(a) cuando J es J-1, entonces como máximo solo uno de Q¹ y Q² es un anillo de fenilo opcionalmente sustituido;

5 (b) cuando J es J-8, entonces Q¹ es un anillo de fenilo sustituido con al menos un sustituyente R⁵ en una posición orto, y Q² es un anillo de fenilo opcionalmente sustituido;

(c) el compuesto de Fórmula 1 no es:

5-(4-clorofenil)-4-(2,4-diclorofenil)-2,6-bis(1-metiletoxi)pirimidina,

5-(4-clorofenil)-4-(2,4-diclorofenil)-2,6-dietoxipirimidina,

10 5-(4-clorofenil)-4-(2,4-diclorofenil)-2,6-dimetoxipirimidina,

2,4-dicloro-5-(4-metoxifenil)-6-fenilpirimidina,

2,4-dicloro-5-(4-clorofenil)-6-fenilpirimidina,

2,4-dicloro-6-(4-clorofenil)-5-fenilpirimidina,

2,4-dicloro-6-(4-metilfenil)-5-fenilpirimidina,

15 2,4-dicloro-5,6-difenilpirimidina,

4-cloro-6-(4-clorofenil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidina,

4-cloro-6-(3-fluorofenil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidina,

4-cloro-6-(3,5-dimetoxifenil)-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidina,

4-(4-clorofenil)-6-metil-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidina,

20 4-(3-fluorofenil)-6-metil-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidina,

4-(3,5-dimetoxifenil)-6-metil-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidina,

4-(4-clorofenil)-5-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-6-metilpirimidina,

5-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-4-(3-fluorofenil)-6-metilpirimidina y

5-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-4-(3,5-dimetoxifenil)-6-metilpirimidina.

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

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

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

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

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

invertebrados.

DETALLES DE LA INVENCION

Se pretende que los términos "comprende", "que comprende", "incluye", "que incluye", "tiene", "que tiene", "contiene", "que contiene", "caracterizado por" o cualquier otra variación de estos, tal como se utilizan en la presente, abarquen una inclusión no exclusiva, sujeta a cualquier limitación indicada de forma explícita. Por ejemplo, una composición, mezcla, proceso, método, artículo o aparato que comprenda una lista de elementos no se limita necesariamente a solo esos elementos, sino que puede incluir otros elementos no enumerados expresamente o inherentes a tal composición, mezcla, proceso, método, artículo o aparato.

La expresión de transición "que consiste en" excluye cualquier elemento, paso o ingrediente no especificado. Si estuviera en la reivindicación, dicha expresión cerraría la reivindicación a la inclusión de materiales que no sean los enumerados, excepto para las impurezas asociadas generalmente a ellos. Cuando la expresión "que consiste en" aparece en una cláusula del cuerpo de una reivindicación, en lugar de hacerlo justo después del preámbulo, solo limita el elemento expuesto en esa cláusula; no se excluyen otros elementos del conjunto de la reivindicación.

La expresión de transición "que consiste esencialmente en" se utiliza para definir una composición, método o aparato que incluye materiales, etapas, características, componentes o elementos, además de los divulgados literalmente, siempre que estos materiales, etapas, características, componentes o elementos adicionales no afecten materialmente a la característica o características básicas y novedosas de la invención reivindicada. El término "que consiste esencialmente en" ocupa un lugar intermedio entre "que comprende" y "que consiste en".

Cuando los solicitantes hayan definido una invención o una porción de esta con un término abierto tal como "que comprende", se ha de entender fácilmente que (a menos que se indique otra cosa) se debe interpretar que la descripción también describe una invención de este tipo utilizando los términos "que consiste esencialmente en" o "que consiste en".

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

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

El término "agronómico" se refiere a la producción de cultivos de campo tales como los destinados a la alimentación y a fibra, e incluye el crecimiento de maíz, soja y otras leguminosas, arroz, cereales (por ejemplo, trigo, avena, cebada, centeno y arroz), hortalizas de hoja (por ejemplo, lechuga, repollo y otros cultivos de coles), hortalizas de fruto (por ejemplo, tomates, pimiento, berenjena, crucíferas y

cucurbitáceas), patatas, boniatos, uvas, algodón, frutos arbóreos (por ejemplo, pomos, drupas y cítricos), frutos pequeños (por ejemplo, bayas y cerezas) y otros cultivos especiales (por ejemplo, colza, girasol y aceitunas).

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

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

El término "cantidad biológicamente eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto con actividad biológica (por ejemplo, un compuesto de Fórmula 1 o una mezcla con al menos un compuesto fungicida diferente) suficiente para producir el efecto biológico deseado cuando se aplica a (es decir, se pone en contacto con) un hongo que se ha de controlar o su entorno, o a una planta, la semilla a partir de la que se cultiva la planta o el emplazamiento de la planta (por ejemplo, medio de crecimiento) para proteger la planta de los daños provocados por la enfermedad fúngica o para otro efecto deseado (por ejemplo, aumentar el vigor de la planta).

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

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

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

Como se mencionan en la presente divulgación, las expresiones "patógeno fúngico" y "fitopatógeno

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

Como se utiliza en el presente documento, la expresión "modo de acción" (MOA, por sus siglas en inglés) es como lo define el Comité de Acción contra la Resistencia a los Fungicidas (FRAC, por sus siglas en inglés) y se utiliza para distinguir los fungicidas según su modo de acción bioquímico en las vías biosintéticas de los fitopatógenos y su riesgo de resistencia. Los modos de acción definidos por el FRAC incluyen (A) metabolismo de ácidos nucleicos, (B) proteínas motoras y del citoesqueleto, (C) respiración, (D) síntesis de aminoácidos y proteínas, (E) transducción de señales, (F) síntesis o transporte de lípidos e integridad o función de la membrana, (G) biosíntesis de esteroides en las membranas, (H) biosíntesis de la pared celular, (I) síntesis de melanina en la pared celular, (P) inducción de defensas en la planta hospedadora, (U) modo de acción desconocido, (M) productos químicos con actividad en múltiples sitios y (BM) productos biológicos con múltiples modos de acción. Cada modo de acción (es decir, las letras de A a BM) contiene uno o más subgrupos (por ejemplo, la A incluye los subgrupos A1, A2, A3 y A4) basados ya sea en sitios de acción diana validados individuales o, en los casos en los que se desconoce el sitio diana preciso, basados en perfiles de resistencia cruzada dentro de un grupo o con respecto a otros grupos. A cada uno de estos subgrupos (por ejemplo, A1, A2, A3 y A4) se le asigna un código FRAC que es un número y/o una letra. Por ejemplo, el código FRAC para el subgrupo A1 es 4. Se puede obtener información adicional sobre los sitios diana y los códigos FRAC en las bases de datos de acceso público mantenidas, por ejemplo, por el FRAC.

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

Como se utiliza en el presente documento, la expresión "agente alquilante" se refiere a un compuesto químico en el que un radical que contiene carbono se une a través de un átomo de carbono a un grupo saliente tal como haluro o sulfonato, que puede ser desplazado por la unión de un nucleófilo a dicho átomo de carbono. A menos que se indique otra cosa, el término "agente alquilante" no limita el radical que contiene carbono a alquilo; los radicales que contienen carbono en los agentes alquilantes incluyen la diversidad de radicales sustituyentes unidos a carbono especificados, por ejemplo, para R1a y R2.

Generalmente, cuando un fragmento molecular (es decir, un radical) se indica mediante una serie de símbolos de átomos (por ejemplo, C, H, N, O y S), el punto o los puntos de unión implícitos serán

fácilmente reconocidos por los expertos en la materia. En algunos casos del presente documento, particularmente cuando son posibles puntos de unión alternativos, el punto o puntos de unión se pueden indicar explícitamente con un guion ("-"). La línea discontinua en los anillos representados en la presente descripción (por ejemplo, el anillo de la Fórmula 1) representa que el enlace indicado puede ser un enlace sencillo o un enlace doble.

En las citas anteriores, el término "alquilo", utilizado solo o en palabras compuestas tales como "alquiltio" o "haloalquilo", incluye alquilo de cadena lineal y ramificado, tal como metilo, etilo, n-propilo, i-propilo y los diferentes isómeros de butilo, pentilo y hexilo. "Alquenilo" incluye alquenos de cadena lineal y ramificados tales como etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, y los diferentes isómeros de butenilo, pentenilo y hexenilo. "Alquenilo" también incluye polienos tales como 1,2-propadienilo y 2,4-hexadienilo. "Alquinilo" incluye alquinos de cadena lineal y ramificados tales como etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, y los diferentes isómeros de butinilo, pentinilo y hexinilo. "Alquinilo" también puede incluir restos compuestos por múltiples triples enlaces tales como 2,5-hexadiinilo. "Alquilenilo" indica un alcanodiilo de cadena lineal o ramificado. Los ejemplos de "alquilenilo" incluyen CH_2 , CH_2CH_2 , $\text{CH}(\text{CH}_3)$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$ y los diferentes isómeros de butilenilo. "Alquenilenilo" indica un alquenodiilo de cadena lineal o ramificado que contiene un enlace olefínico. Los ejemplos de "alquenilenilo" incluyen $\text{CH}=\text{CH}$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$, $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)$ y los diferentes isómeros de butenilenilo. "Alquinilenilo" indica un alquinodiilo de cadena lineal o ramificado que contiene un triple enlace. Los ejemplos de "alquinilenilo" incluyen $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}$, $\text{C}\equiv\text{CCH}_2$ y los diferentes isómeros de butinilenilo, pentinilenilo o hexinilenilo.

"Alcoxi" incluye, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propiloxi, i-propiloxi y los diferentes isómeros de butoxi. "Alqueniloxi" incluye alquenilo de cadena lineal y ramificado unido a y enlazado a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos de "alqueniloxi" incluyen $\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{O}$ y $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{O}$. "Alquiniloxi" incluye alquinilo de cadena lineal y ramificado unido a y enlazado a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos de "alquiniloxi" incluyen $\text{HC}\equiv\text{CCH}_2\text{O}$ y $\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{O}$.

El término "alquiltio" incluye restos alquiltio de cadena lineal y ramificados, tales como metiltio, etiltio, y los diferentes isómeros de propiltio y butiltio. "Alquilsulfonilo" incluye ambos enantiómeros de un grupo alquilsulfonilo. Los ejemplos de "alquilsulfonilo" incluyen $\text{CH}_3\text{S}(=\text{O})$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}(=\text{O})$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(=\text{O})$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHS}(=\text{O})$ y los diferentes isómeros de butilsulfonilo. Los ejemplos de "alquilsulfonilo" incluyen $\text{CH}_3\text{S}(=\text{O})_2$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}(=\text{O})_2$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(=\text{O})_2$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHS}(=\text{O})_2$ y los diferentes isómeros de butilsulfonilo.

"(Alquiltio)carbonilo" indica un grupo alquiltio de cadena lineal o ramificado unido a un resto $\text{C}(=\text{O})$. Los ejemplos de "(alquiltio)carbonilo" incluyen $\text{CH}_3\text{SC}(=\text{O})$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SC}(=\text{O})$ y $(\text{CH}_3)_2\text{CHSC}(=\text{O})$. "Alcoxi(tiocarbonilo)" indica un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificado unido a un resto $\text{C}(=\text{S})$. Los ejemplos de "alcoxi(tiocarbonilo)" incluyen $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}(=\text{S})$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}(=\text{S})$ y $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{OC}(=\text{S})$.

"Alquilamino" incluye un radical NH sustituido con un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado. Los ejemplos de "alquilamino" incluyen $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NH}$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ y $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{NH}$. Los ejemplos de "dialquilamino" incluyen $(\text{CH}_3)_2\text{N}$, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$ y $\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{CH}_3)\text{N}$.

"Alquilcarbonilo" indica un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado unido a un resto $C(=O)$. Los ejemplos de "alquilcarbonilo" incluyen $CH_3C(=O)$, $CH_3CH_2CH_2C(=O)$ y $(CH_3)_2CHC(=O)$. "Alcoxycarbonilo" incluye un resto $C(=O)$ sustituido con un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificado. Los ejemplos de "alcoxycarbonilo" incluyen $CH_3OC(=O)$, $CH_3CH_2OC(=O)$, $CH_3CH_2CH_2OC(=O)$, $(CH_3)_2CHOC(=O)$, y los diferentes isómeros de butoxi- y pentoxycarbonilo.

"Alquilaminocarbonilo" indica un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado unido a un resto $NHC(=O)$. Los ejemplos de "alquilaminocarbonilo" incluyen $CH_3NHC(=O)$, $CH_3CH_2NHC(=O)$, $CH_3CH_2CH_2NHC(=O)$, $(CH_3)_2CHNHC(=O)$, y los diferentes isómeros de butilamino- y pentilaminocarbonilo.

"Alcoxialquilo" indica una sustitución con alcoxi en alquilo. Los ejemplos de "alcoxialquilo" incluyen CH_3OCH_2 , $CH_3OCH_2CH_2$, $CH_3CH_2OCH_2$, $CH_3CH_2CH_2OCH_2$ y $CH_3CH_2OCH_2CH_2$.

El término "alquilcarboniloxi" indica un alquilo de cadena lineal o ramificado unido a un resto $C(=O)O$. Los ejemplos de "alcoxycarboniloxi" incluyen $CH_3CH_2C(=O)O$ y $(CH_3)_2CHC(=O)O$. El término "alcoxycarboniloxi" indica un alcoxi de cadena lineal o ramificado unido a un resto $C(=O)O$. Los ejemplos de "alcoxycarboniloxi" incluyen $CH_3CH_2CH_2OC(=O)O$ y $(CH_3)_2CHOC(=O)O$.

El término "cicloalquilo" indica un anillo carbocíclico saturado que consiste en de 3 a 6 átomos de carbono enlazados entre sí mediante enlaces sencillos. Los ejemplos de "cicloalquilo" incluyen ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo. El término "cicloalquilalquilo" indica una sustitución con cicloalquilo en un resto alquilo. Los ejemplos de "cicloalquilalquilo" incluyen ciclopropilmetilo, ciclopentiletilo y otros restos cicloalquilo unidos a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado. El término "cicloalcoxi" indica cicloalquilo unido a y enlazado a través de un átomo de oxígeno que incluye, por ejemplo, ciclopentiloxi y ciclohexiloxi.

El término "halógeno", ya sea solo o en palabras compuestas tales como "haloalquilo", o cuando se utiliza en descripciones tales como "alquilo sustituido con halógeno", incluye flúor, cloro, bromo o yodo. Además, cuando se utiliza en palabras compuestas tales como "haloalquilo", o cuando se utiliza en descripciones tales como "alquilo sustituido con halógeno", dicho alquilo puede estar sustituido parcial o totalmente con átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes. Los ejemplos de "haloalquilo" o "alquilo sustituido con halógeno" incluyen CF_3 , $ClCH_2$, CF_3CH_2 y CF_3CCl_2 . Los términos "haloalquenilo", "haloalquinilo", "haloalcoxi", "haloalquilsulfonilo", "halocicloalquilo" y similares se definen de forma análoga al término "haloalquilo". Los ejemplos de "haloalquenilo" incluyen $Cl_2C=CHCH_2$ y $CF_3CH_2CH=CHCH_2$. Los ejemplos de "haloalquinilo" incluyen $HC\equiv CCHCl$, $CF_3C\equiv C$, $CCl_3C\equiv C$ y $FCH_2C\equiv CCH_2$. Los ejemplos de "haloalcoxi" incluyen CF_3O , CCl_3CH_2O , $F_2CHCH_2CH_2O$ y CF_3CH_2O . Los ejemplos de "haloalquilsulfonilo" incluyen $CF_3S(=O)_2$, $CCl_3S(=O)_2$, $CF_3CH_2S(=O)_2$ y $CF_3CF_2S(=O)_2$. Los ejemplos de "halocicloalquilo" incluyen 2-clorociclopropilo, 2-fluorociclobutilo, 3-bromociclopentilo y 4-clorociclohexilo.

"Cianoalquilo" indica un grupo alquilo sustituido con un grupo ciano. Los ejemplos de "cianoalquilo" incluyen $NCCH_2$, $NCCH_2CH_2$ y $CH_3CH(CN)CH_2$. "Cianoalcoxi" indica un grupo alquilo sustituido con un grupo ciano. Los ejemplos de "cianoalcoxi" incluyen $NCCH_2O$, $NCCH_2CH_2O$ y $CH_3CH(CN)CH_2O$. El

término "hidroxialquilo" indica un grupo alquilo sustituido con un grupo hidroxilo. Los ejemplos de "hidroxialquilo" incluyen HOCH₂, HOCH₂CH₂ y CH₃CH(OH)CH₂.

El número total de átomos de carbono en un grupo sustituyente se indica con el sufijo "Ci-Cj" donde i y j son números de 1 a 6. Por ejemplo, alquilo C1-C3 indica de grupo metilo a propilo; alcoxialquilo C2 indica CH₃OCH₂; alcoxialquilo C3 indica, por ejemplo, CH₃CH(OCH₃), CH₃OCH₂CH₂ o CH₃CH₂OCH₂; y alcoxialquilo C4 indica los diversos isómeros de un grupo alquilo sustituido con un grupo alcoxi que contiene en total cuatro átomos de carbono, incluyendo los ejemplos CH₃CH₂CH₂OCH₂ y CH₃CH₂OCH₂CH₂.

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

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

El número de sustituyentes opcionales puede estar restringido por una limitación expresa. Por ejemplo, la expresión "sustituido opcionalmente con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R⁵" significa que puede haber 0, 1, 2 o 3 sustituyentes presentes (si lo permite el número de posibles puntos de conexión). Cuando un intervalo especificado para el número de sustituyentes (por ejemplo, siendo q un número entero de 0 a 4 en la Presentación A) supera el número de posiciones disponibles para los sustituyentes en un anillo (por ejemplo, 2 posiciones disponibles para (R⁵)_q en A-7 en la Presentación A), se reconoce que el extremo superior real del intervalo es el número de posiciones disponibles.

Cuando un compuesto está sustituido con un sustituyente que lleva un subíndice que indica que el número de dichos sustituyentes puede variar (p. ej., (R⁵)_q en la Presentación A en donde x es de 1 a 4), entonces dichos sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo de sustituyentes definidos, a menos que se indique otra cosa. Cuando se muestra que un grupo variable está unido opcionalmente a una posición, por ejemplo, (R⁵)_q en la Presentación A en donde x puede ser 0, entonces el hidrógeno puede estar en la posición incluso si no se menciona en la definición del grupo variable.

La denominación de sustituyentes en la presente divulgación utiliza terminología reconocida que proporciona concisión para transmitir con precisión a los expertos en la técnica la estructura química. En

aras de la concisión, se pueden omitir los descriptores de posición.

El término "miembro de anillo" se refiere a un átomo (por ejemplo, C, O, N o S) u otro resto (por ejemplo, C(=O), C(=S), S(=O) y S(=O)₂) que forma la cadena principal de un anillo o sistema anular. El término "aromático" indica que cada uno de los átomos anulares está esencialmente en el mismo plano y tiene un orbital p perpendicular al plano del anillo, y que $(4n + 2)$ electrones π , donde n es un número entero positivo, se asocian al anillo para cumplir con la regla de Hückel.

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

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

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

A menos que se indique otra cosa, los anillos heterocíclicos se unen al resto de la Fórmula 1 a través de cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible reemplazando un hidrógeno en dicho átomo de carbono o nitrógeno.

En el contexto de la presente invención, cuando una instancia de Q1 o Q2 comprende un fenilo o un anillo heterocíclico de 6 miembros (por ejemplo, piridinilo), las posiciones orto, meta y para de cada anillo son relativas a la conexión del anillo con el resto de la Fórmula 1.

Los compuestos de la presente invención pueden existir como uno o más estereoisómeros. Los estereoisómeros son isómeros de constitución idéntica pero que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio e incluyen enantiómeros, diastereómeros, isómeros cis y trans (conocidos también como isómeros geométricos) y atropisómeros. Los atropisómeros son el resultado de la rotación restringida alrededor de enlaces sencillos donde la barrera rotacional es suficientemente alta para permitir aislar las especies isoméricas. Un experto en la materia apreciará que un estereoisómero puede ser más activo y/o puede presentar efectos beneficiosos cuando hay un enriquecimiento de este con respecto al otro estereoisómero o estereoisómeros, o cuando se separa del otro estereoisómero o estereoisómeros. Adicionalmente, el experto sabe cómo separar, enriquecer y/o preparar selectivamente dichos

estereoisómeros. Para consultar un análisis exhaustivo de todos los aspectos de la estereoisomería, véase Ernest L. Eliel y Samuel H. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds*, John Wiley & Sons, 1994.

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

Un experto en la materia apreciará que no todos los heterociclos que contienen nitrógeno pueden formar N-óxidos, puesto que el nitrógeno necesita un par solitario disponible para la oxidación al óxido; un experto en la materia reconocerá los heterociclos que contienen nitrógeno que pueden formar N-óxidos. Un experto en la materia también reconocerá que las aminas terciarias pueden formar N-óxidos. Los métodos de síntesis para la preparación de N-óxidos de heterociclos y aminas terciarias son muy conocidos por los expertos en la materia, e incluyen la oxidación de heterociclos y aminas terciarias con peroxiácidos tales como ácido peracético y m-cloroperbenzoico (MCPBA), peróxido de hidrógeno, hidroperóxidos de alquilo tales como hidroperóxido de t-butilo, perborato de sodio y dioxiranos tales como dimetildioxirano. Estos métodos para la preparación de N-óxidos se han descrito y revisado ampliamente en la bibliografía, véanse, por ejemplo: T. L. Gilchrist en *Comprehensive Organic Synthesis*, vol. 7, págs. 748-750, S. V. Ley, Ed., Pergamon Press; M. Tisler y B. Stanovnik en *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, vol. 3, págs. 18-20, A. J. Boulton y A. McKillop, Eds., Pergamon Press; M. R. Grimmett y B. R. T. Keene en *Advances in Heterocyclic Chemistry*, vol. 43, págs. 149-161, A. R. Katritzqui, Ed., Academic Press; M. Tisler y B. Stanovnik en *Advances in Heterocyclic Chemistry*, vol. 9, págs. 285-291, A. R. Katritzqui y A. J. Boulton, Eds., Academic Press; y G. W. H. Cheeseman y E. S. G. Werstiuk en *Advances in Heterocyclic Chemistry*, vol. 22, págs. 390-392, A. R. Katritzqui y A. J. Boulton, Eds., Academic Press.

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

Los compuestos seleccionados de la Fórmula 1, estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos y sales de los mismos, existen normalmente en más de una forma, y la Fórmula 1 incluye, por lo tanto, todas las formas cristalinas y no cristalinas de los compuestos que representa la Fórmula 1. Las formas no cristalinas incluyen realizaciones que son sólidas, tales como ceras y gomas, así como realizaciones que son líquidas,

tales como soluciones y fundidos. Las formas cristalinas incluyen realizaciones que representan esencialmente un único tipo de cristal y realizaciones que representan una mezcla de polimorfos (es decir, tipos cristalinos diferentes). El término "polimorfo" se refiere a una forma cristalina particular de un compuesto químico que puede cristalizar en diferentes formas cristalinas, teniendo estas formas diferentes disposiciones y/o conformaciones de las moléculas en la red cristalina. Aunque los polimorfos pueden tener la misma composición química, también pueden diferir en su composición debido a la presencia o ausencia de agua cocrystalizada u otras moléculas, que pueden estar unidas a la red de manera débil o fuerte. Los polimorfos pueden diferir en propiedades químicas, físicas y biológicas tales como la forma cristalina, la densidad, la dureza, el color, la estabilidad química, el punto de fusión, la higroscopia, la capacidad de suspensión, la velocidad de disolución y la disponibilidad biológica. Un experto en la materia apreciará que un polimorfo de un compuesto representado por la Fórmula 1 puede presentar efectos beneficiosos (por ejemplo, idoneidad para la preparación de formulaciones útiles, rendimiento biológico mejorado) con respecto a otro polimorfo o una mezcla de polimorfos del mismo compuesto representado por la Fórmula 1. La preparación y el aislamiento de un polimorfo particular de un compuesto representado por la Fórmula 1 se pueden conseguir mediante métodos conocidos por los expertos en la materia que incluyen, por ejemplo, la cristalización utilizando disolventes y temperaturas seleccionados. Para consultar un análisis exhaustivo del polimorfismo, véase R. Hilfiker, Ed., *Polymorphism in the Pharmaceutical Industry*, Wiley-VCH, Weinheim, 2006.

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

Realización 1. Un compuesto de Fórmula 1 en donde J es J-1, J-2, J-4, J-6, J-7, J-8 o J-9.

Realización 2. Un compuesto de Fórmula 1 o la Realización 1 en donde J es J-1, J-2, J-4, J-6, J-8 o J-9.

Realización 2a. Un compuesto de Fórmula 1 o la Realización 2 en donde J es J-2, J-4, J-6 o J-8.

Realización 2b. Un compuesto de Fórmula 1 o la Realización 2a en donde J es J-2, J-6 o J-8.

Realización 2c. Un compuesto de Fórmula 1 o la Realización 2b en donde J es J-2 o J-8.

Realización 3. Un compuesto de Fórmula 1 o las Realizaciones 1-2 en donde J es J-2, J-4, J-6 o J-9.

Realización 4. Un compuesto de la Realización 3, en donde J es J-2 o J-6.

Realización 5. Un compuesto de Fórmula 1 o la Realización 1 en donde J es J-1.

Realización 6. Un compuesto de Fórmula 1 o la Realización 1 en donde J es J-2

Realización 7. Un compuesto de Fórmula 1 o la Realización 1 en donde J es J-4.

Realización 8. Un compuesto de Fórmula 1 o la Realización 1 en donde J es J-6.

Realización 9. Un compuesto de Fórmula 1 o la Realización 1 en donde J es J-7.

Realización 10. Un compuesto de Fórmula 1 o la Realización 1 en donde J es J-8.

Realización 11. Un compuesto de Fórmula 1 o la Realización 1 en donde J es J-9.

Realización 12. Un compuesto de Fórmula 1, en donde J es J-3.

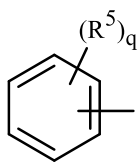
Realización 12a. Un compuesto de Fórmula 1, en donde J es J-5.

Realización 13. Un compuesto de Fórmula 1 o una cualquiera de las Realizaciones 1 a 12a en donde cada W es O.

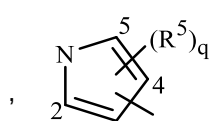
Realización 14. Un compuesto de Fórmula 1 o una cualquiera de las Realizaciones 1 a 12 en donde cada W es S.

Realización 15. Un compuesto de Fórmula 1 o una cualquiera de las Realizaciones 1 a 14 en donde Q^1 y Q^2 se seleccionan cada uno independientemente entre de A-1 a A-47 como se muestran en la Presentación A

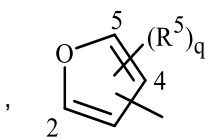
Presentación A



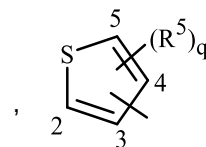
A-1



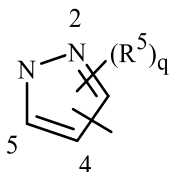
A-2



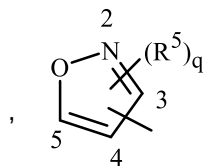
A-3



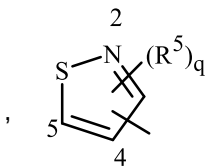
A-4



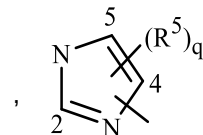
A-5



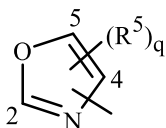
A-6



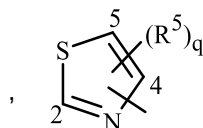
A-7



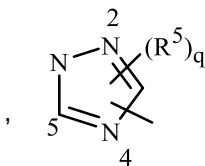
A-8



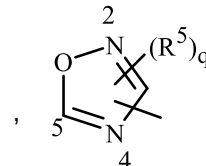
A-9



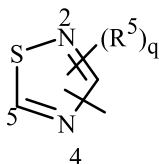
A-10



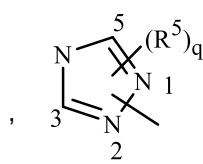
A-11



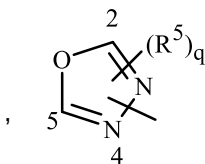
A-12



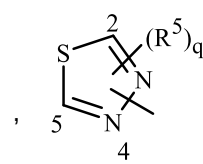
A-13



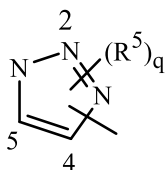
A-14



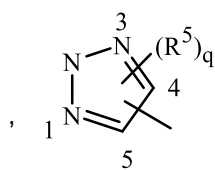
A-15



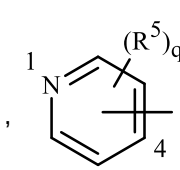
A-16



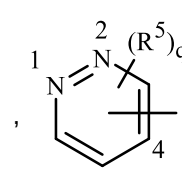
A-17



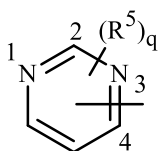
A-18



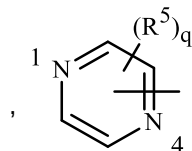
A-19



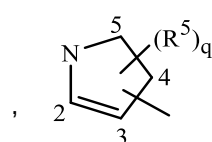
A-20



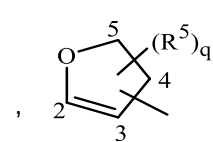
5 A-21



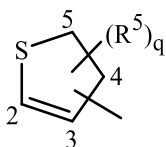
A-22



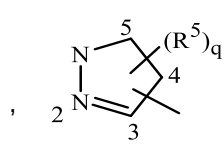
A-23



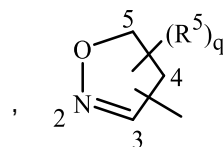
A-24



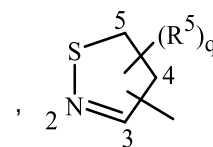
10 A-25



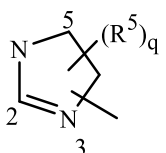
A-26



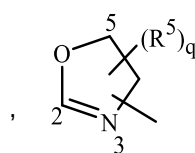
A-27



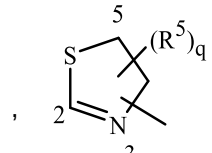
A-28



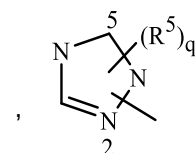
15 A-29



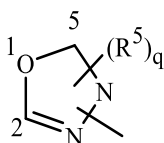
A-30



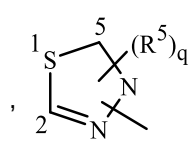
A-31



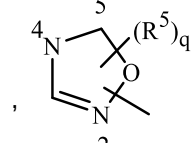
A-32



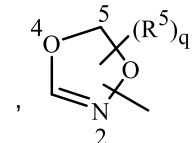
20 A-33



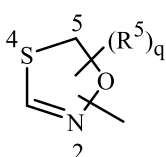
A-34



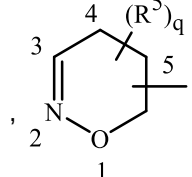
A-35



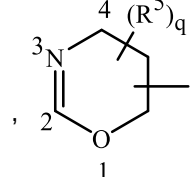
A-36



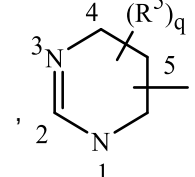
25 A-37



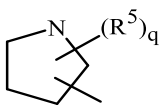
A-38



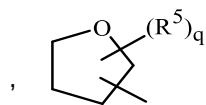
A-39



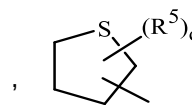
A-40



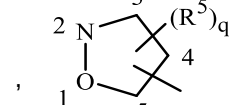
30 A-41



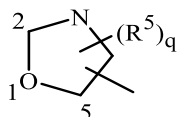
A-42



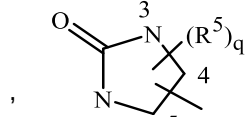
A-43



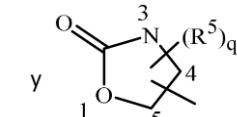
A-44



35 A-45



A-46



A-47

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

Realización 16. Un compuesto de la Realización 15 en donde Q1 y Q2 se seleccionan cada uno independientemente entre A-1, A-2, A-4, A-10, A-19, A-21, A-23, A-25, A-28, A-31 y A-43.

Realización 17. Un compuesto de la Realización 16 en donde Q1 y Q2 se seleccionan cada uno independientemente entre A-1, A-2, A-4, A-19, A-25, A-28, A-31 y A-43.

5 Realización 18. Un compuesto de la Realización 17 en donde Q1 y Q2 se seleccionan cada uno independientemente entre A-1, A-4 y A-19.

Realización 19. Un compuesto de la Realización 19 en donde Q1 y Q2 se seleccionan cada uno independientemente entre A-1 y A-4.

Realización 20. Un compuesto de la Realización 19 en donde Q2 es A-4.

10 Realización 21. Un compuesto de la Realización 19 en donde Q1 y Q2 son cada uno A-1.

Realización 22. Un compuesto de Fórmula 1 o una cualquiera de las Realizaciones 1 a 21 en donde Q1 se selecciona de A-2, A-4, A-19, A-25, A-28, A-31 y A-43, y Q2 es A-1.

Realización 23. Un compuesto de la Realización 22 en donde Q1 se selecciona de A-4 y A-19, y Q2 es A-1.

15 Realización 24. Un compuesto de la Realización 23 en donde Q1 es A-4 y Q2 es A-1.

Realización 25. Un compuesto de la Realización 23 en donde Q1 es A-19 y Q2 es A-1.

Realización 26. Un compuesto de Fórmula 1 o una cualquiera de las Realizaciones 1 a 21 en donde Q1 es A-1, y Q2 se selecciona de A-2, A-4, A-19, A-25, A-28, A-31 y A-43.

20 Realización 27. Un compuesto de la Realización 26 en donde Q1 es A-1, y Q2 se selecciona de A-4 y A-19.

Realización 28. Un compuesto de la Realización 27 en donde Q1 es A-1 y Q2 es A-4.

Realización 29. Un compuesto de la Realización 24 en donde Q1 es A-1 y Q2 es A-19.

Realización 30. Un compuesto de Fórmula 1 o una cualquiera de las Realizaciones 1 a 30 en donde Q1 está sustituido con al menos 1 sustituyente seleccionado de R5 unido en una posición orto (en relación con la conexión del anillo Q1 al resto de la Fórmula 1).

Realización 31. Un compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 15 a 30 en donde cada q es independientemente 0, 1, 2 o 3.

Realización 32. Un compuesto de una cualquiera de la Realización 31 en donde cada q es independientemente 1, 2 o 3.

30 Realización 33. Un compuesto de una cualquiera de la Realización 32 en donde cada q es independientemente 2 o 3.

Realización 34. Un compuesto de Fórmula 1 o de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 33, en donde R1a y R1b son cada uno independientemente H, halógeno, ciano, C(=O)NR6aR6b, alquilo C1-C3, haloalquilo C1-C3, alqueno C2-C3, haloalqueno C2-C3, alquino C2-C3, haloalquino C2-C3, cicloalquilo C3-C5, halocicloalquilo C3-C5, hidroxialquilo C1-C3, alcoxi C1-C3, haloalcoxi C1-C3, alquenoiloxi C2-C3, haloalquenoiloxi C2-C3, alquinoiloxi C2-C3, haloalquinoiloxi C2-C3, cicloalcoxi C3-C5, alquilamino C1-C3 o dialquilamino C2-C3.

Realización 34a. Un compuesto de la Realización 34 en donde R1a y R1b son cada uno

independientemente H, halógeno, ciano, C(=O)NR_{6a}R_{6b}, alquilo C1-C3, haloalquilo C1-C3, alqueno C2-C3, haloalqueno C2-C3, alquino C2-C3, haloalquino C2-C3, cicloalquilo C3-C5, halocicloalquilo C3-C5, alcoxi C1-C3, haloalcoxi C1-C3, alqueno C2-C3, haloalqueno C2-C3, alquino C2-C3, haloalquino C2-C3, cicloalcoxi C3-C5, alquilamino C1-C3 o dialquilamino C2-C3.

5 Realización 35. Un compuesto de la Realización 34a en donde R1a y R1b son cada uno independientemente H, halógeno, ciano, alquilo C1-C3, haloalquilo C1-C3, ciclopropilo, halociclopropilo, alcoxi C1-C3, haloalcoxi C1-C3, alqueno C2-C3 o haloalqueno C2-C3.

10 Realización 36. Un compuesto de la Realización 34 en donde R1a y R1b son cada uno independientemente H, halógeno, ciano, alquilo C1-C3, haloalquilo C1-C3, ciclopropilo, hidroxialquilo C1-C3, alcoxi C1-C3 o haloalcoxi C1-C3.

Realización 36a. Un compuesto de la Realización 36 en donde R1a y R1b son cada uno independientemente H, halógeno, ciano, alquilo C1-C3, haloalquilo C1-C3, ciclopropilo, C1-C2, alcoxi C1-C3 o haloalcoxi C1-C3.

15 Realización 37. Un compuesto de la Realización 36a en donde R1a y R1b son cada uno independientemente H, halógeno, ciano, alquilo C1-C2, haloalquilo C1-C2, ciclopropilo, alcoxi C1-C2 o haloalcoxi C1-C2.

Realización 38. Un compuesto de la Realización 36 en donde R1a y R1b son cada uno independientemente H, halógeno, ciano, alquilo C1-C2, haloalquilo C1-C2, ciclopropilo o hidroxialquilo C1-C2.

20 Realización 38a. Un compuesto de la Realización 38 en donde R1a y R1b son cada uno independientemente H, halógeno, ciano, alquilo C1-C2, haloalquilo C1-C2 o ciclopropilo.

Realización 39. Un compuesto de la Realización 38a en donde R1a y R1b son cada uno independientemente H, halógeno, ciano, metilo, etilo, halometilo o ciclopropilo.

25 Realización 39a. Un compuesto de la Realización 39 en donde R1a y R1b son cada uno independientemente H, halógeno, metilo, etilo o halometilo.

Realización 39b. Un compuesto de la Realización 39a en donde R1a y R1b son cada uno independientemente H, Cl, metilo, etilo o halometilo.

Realización 39c. Un compuesto de la Realización 39b en donde R1a y R1b son cada uno independientemente H, Cl, metilo o etilo.

30 Realización 39d. Un compuesto de la Realización 39c en donde R1a y R1b son cada uno independientemente Cl, metilo o etilo.

Realización 40. Un compuesto de la Realización 39 en donde R1a y R1b son cada uno independientemente H, halógeno, ciano, metilo, etilo o ciclopropilo.

35 Realización 41. Un compuesto de la Realización 38 en donde R1a y R1b son cada uno independientemente H, Br, Cl, F, ciano, metilo, etilo, CH₂OH o CH₂F.

Realización 41a. Un compuesto de la Realización 41 en donde R1a y R1b son cada uno independientemente H, Br, Cl, F, ciano, metilo, etilo o CH₂OH.

Realización 41b. Un compuesto de la Realización 41 en donde R1a y R1b son cada uno

independientemente H, Br, Cl, F, ciano, metilo, etilo o CH₂F.

Realización 41c. Un compuesto de la Realización 41b en donde R1a y R1b son cada uno independientemente H, Br, Cl, F, ciano, metilo o etilo.

5 Realización 42. Un compuesto de la Realización 41b en donde R1a y R1b son cada uno independientemente H, Br, Cl, F, metilo o etilo.

Realización 42a. Un compuesto de la Realización 42 en donde R1a y R1b son cada uno independientemente H, Br, Cl, metilo o etilo.

Realización 42b. Un compuesto de la Realización 42 en donde R1a y R1b son cada uno independientemente Br, Cl, F, metilo o etilo.

10 Realización 42b. Un compuesto de la Realización 42a en donde R1a y R1b son cada uno independientemente Br, Cl, metilo o etilo.

Realización 43. Un compuesto de la Realización 42 en donde R1a y R1b son cada uno independientemente H, Br, Cl o metilo.

15 Realización 44. Un compuesto de la Realización 44 en donde R1a y R1b son cada uno independientemente H, Cl o metilo.

Realización 44a. Un compuesto de la Realización 42 en donde R1a y R1b son cada uno independientemente H, Cl, metilo o etilo.

Realización 44b. Un compuesto de la Realización 44a en donde R1a y R1b son cada uno independientemente Cl, metilo o etilo.

20 Realización 45. Un compuesto de la Realización 44b en donde R1a y R1b son cada uno Cl.

Realización 46. Un compuesto de la Realización 44b en donde R1a y R1b son cada uno metilo.

Realización 47. Un compuesto de Fórmula 1 o una cualquiera de las Realizaciones 1 a 46 en donde R2 es alquilo C1-C3, haloalquilo C1-C3, alquenilo C2-C3, haloalquenilo C2-C3, cianoalquilo C2-C3, alcoxi C1-C3 o haloalcoxi C1-C3; o cicloalquilo C3-C5, opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes
25 seleccionados independientemente de halógeno y metilo.

Realización 48. Un compuesto de la Realización 47 en donde R2 es alquilo C1-C3, haloalquilo C1-C3, alcoxi C1-C3 o haloalcoxi C1-C3; o ciclopropilo, opcionalmente sustituido con hasta 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y metilo.

30 Realización 49. Un compuesto de la Realización 48 en donde R2 es alquilo C1-C2, haloalquilo C1-C2, alcoxi C1-C2 o haloalcoxi C1-C2.

Realización 50. Un compuesto de la Realización 49, en donde R2 es metilo, etilo o metoxi.

Realización 51. Un compuesto de la Realización 50, en donde R2 es metilo o etilo.

Realización 52. Un compuesto de la Realización 51, en donde R2 es metilo.

Realización 53. Un compuesto de la Realización 51, en donde R2 es etilo.

35 Realización 54. Un compuesto de Fórmula 1 o una cualquiera de las Realizaciones 1 a 53 en donde R3 es ciano, hidroxilo, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, cianoalquilo C2-C6, alcoxi C1-C6, haloalcoxi C1-C6, alquenilo C2-C6, haloalquenilo C2-C6 o cianoalcoxi C2-C6.

Realización 55. Un compuesto de la Realización 54 en donde R3 es ciano, hidroxilo, alquilo C1-C6,

haloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalcoxi C1-C6 o cianoalcoxi C2-C6.

Realización 56. Un compuesto de la Realización 55 en donde R3 es hidroxí, alquilo C1-C3, haloalquilo C1-C3, alcoxi C1-C3 o cianoalcoxi C2-C3.

Realización 57. Un compuesto de la Realización 56 en donde R3 es alquilo C1-C3, haloalquilo C1-
5 C3 o alcoxi C1-C3.

Realización 58. Un compuesto de la Realización 57 en donde R3 es alquilo C1-C2 o haloalquilo C1-C2.

Realización 59. Un compuesto de la Realización 58, en donde R3 es metilo o etilo.

Realización 60. Un compuesto de la Realización 59, en donde R3 es metilo.

10 Realización 61. Un compuesto de la Realización 59, en donde R3 es etilo.

Realización 62. Un compuesto de Fórmula 1 o una cualquiera de las Realizaciones 1 a 61 en donde cada R5 es independientemente ciano, halógeno, nitro o -U-V-T; o alquilo C1-C6, alquénilo C2-C6, alquínilo C2-C6, cicloalquilo C3-C6, cianoalquilo C2-C6, alcoxi C1-C6, alquéniloxi C2-C6, alquíniloxi C2-C6, cicloalcoxi C3-C6, cianoalcoxi C2-C6, alquilcarbonilo C2-C6 o alcóxicarbonilo C2-C6, cada uno
15 opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno.

Realización 63. Un compuesto de la Realización 62 en donde cada R5 es independientemente ciano, halógeno, nitro o -U-V-T; o alquilo C1-C3, alquénilo C2-C3, alquínilo C2-C3, alcoxi C1-C3, alquéniloxi C2-C3, alquíniloxi C2-C3, cicloalcoxi C3-C6 o cianoalcoxi C2-C3, cada uno opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno.

20 Realización 64. Un compuesto de la Realización 63, en donde cada R5 es independientemente ciano, halógeno, nitro, alquilo C1-C2, alquénilo C2-C3, alcoxi C1-C2, alquéniloxi C2-C3 o cianoalcoxi C2-C3, cada uno opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno.

Realización 65. Un compuesto de la Realización 64 en donde cada R5 es independientemente
25 ciano, halógeno, nitro, alquilo C1-C2, alcoxi C1-C2, alquéniloxi C2-C3 o cianoalcoxi C2-C3, cada uno opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno.

Realización 66. Un compuesto de la Realización 65, en donde cada R5 es independientemente ciano, halógeno, nitro, alquilo C1-C2, alcoxi C1-C2 o cianoalcoxi C2-C3.

Realización 67. Un compuesto de la Realización 66, en donde cada R5 es independientemente
30 ciano, Br, Cl, F, nitro, alquilo C1-C2, alcoxi C1-C2 o cianoalcoxi C2-C3.

Realización 68. Un compuesto de la Realización 67 en donde cada R5 es independientemente ciano, Br, Cl, F, nitro, metilo o metoxi.

Realización 69. Un compuesto de la Realización 68, en donde cada R5 es independientemente Br, Cl, F, metilo o metoxi.

35 Realización 70. Un compuesto de la Realización 69, en donde cada R5 es independientemente Br, Cl, F, metilo o metoxi.

Realización 71. Un compuesto de la Realización 70, en donde cada R5 es independientemente Br, Cl, F o metoxi.

Realización 72. Un compuesto de la realización 71, en donde cada R5 es independientemente F o metoxi.

Realización 73. Un compuesto de fórmula 1 o una cualquiera de las Realizaciones 1 a 72 en donde cada R6a y R6b es independientemente H, alquilo C1-C2, haloalquilo C1-C2, alcoxi C1-C2 o alquilcarbonilo C2-C4.

Realización 74. Un compuesto de la Realización 73 en donde cada R6a y R6b es independientemente H, metilo, trifluorometilo, metoxi o metilcarbonilo.

Realización 75. Un compuesto de la Realización 74, en donde cada R6a y R6b es independientemente H, metilo o metoxi.

Realización 76. Un compuesto de Fórmula 1 o de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 75, en donde cada U es independientemente un enlace directo, O, C(=O) o NH.

Realización 77. Un compuesto de la Realización 76, en donde cada U es independientemente un enlace directo, O o NH.

Realización 78. Un compuesto de la Realización 77, en donde cada U es independientemente un enlace directo u O.

Realización 79. Un compuesto de la Realización 78 donde cada U es un enlace directo.

Realización 80. Un compuesto de la Realización 78, en donde cada U es O.

Realización 81. Un compuesto de Fórmula 1 o de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 80, en donde cada V es independientemente alquileo C1-C3, en donde hasta 2 átomos de carbono son C(=O), cada uno opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C1-C2, haloalquilo C1-C2, alcoxi C1-C2 y haloalcoxi C1-C2.

Realización 82. Un compuesto de la Realización 81, en donde cada V es independientemente alquileo C1-C3, en donde hasta 1 átomo de carbono es C(=O), cada uno opcionalmente sustituido con hasta 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, metilo, halometilo y metoxi.

Realización 83. Un compuesto de la Realización 82, en donde cada V es independientemente CH₂, CH₂CH₂, C(=O), CH₂C(=O) o C(=O)CH₂.

Realización 84. Un compuesto de la Realización 83, en donde cada V es CH₂.

Realización 85. Un compuesto de Fórmula 1 o una cualquiera de las Realizaciones 1 a 84, en donde cada T es independientemente NR_{8a}R_{8b} o OR₉.

Realización 86. Un compuesto de la Realización 85 en donde cada T es independientemente NR_{8a}R_{8b}.

Realización 87. Un compuesto de la Realización 85 en donde cada T es independientemente OR₁₀.

Realización 88. Un compuesto de Fórmula 1 o de una cualquiera de las Realizaciones 1 a 84, en donde cada p es 0 o 2.

Realización 89. Un compuesto de Fórmula 1 o una cualquiera de las Realizaciones de 1 a 88, en donde cuando R_{8a} y R_{8b} están separados (es decir, no se toman juntos para formar un anillo), entonces cada R_{8a} y R_{8b} es independientemente H, alquilo C1-C3, haloalquilo C1-C3, ciclopropilo, alquilcarbonilo

C2-C3 o alcoxicarbonilo C2-C3.

Realización 90. Un compuesto de la Realización 89, en donde cada R8a y R8b es independientemente H, alquilo C1-C2, haloalquilo C1-C2 o ciclopropilo.

Realización 91. Un compuesto de la Realización 90, en donde cada R8a y R8b es independientemente H, metilo o halometilo.

Realización 92. Un compuesto de Fórmula 1 o una cualquiera de las Realizaciones de 1 a 91, en donde cada R9 y R10 es independientemente H, alquilo C1-C3, haloalquilo C1-C3, alquenilo C2-C3, haloalquenilo C2-C3 o ciclopropilo.

Realización 93. Un compuesto de la Realización 92, en donde cada R9 y R10 es independientemente H, alquilo C1-C2 o haloalquilo C1-C2.

Realización 94. Un compuesto de la Realización 93, en donde cada R9 y R10 es independientemente metilo o etilo.

Realización 95. Un compuesto de Fórmula 1 o una cualquiera de las Realizaciones 1 a 94, en donde cada R11 es independientemente halógeno, metilo, halometilo o metoxi.

Realización 96. Un compuesto de Fórmula 1 o una cualquiera de las Realizaciones 1 a 95 en donde Q1 es A-1 sustituido en las posiciones 2 y 4 con sustituyentes seleccionados independientemente de R5; o Q1 es A-1 sustituido en las posiciones 2 y 6 con sustituyentes seleccionados independientemente de R5; o Q1 es A-1 sustituido en las posiciones 2, 4 y 6 con sustituyentes seleccionados independientemente de R5 (todo relativo a la conexión del anillo Q1 al resto de la Fórmula 1).

Realización 97. Un compuesto de la Realización 96 en donde Q1 es A-1 sustituido en las posiciones 2 y 4 con sustituyentes seleccionados independientemente de R5; o Q1 es A-1 sustituido en las posiciones 2 y 6 con sustituyentes seleccionados independientemente de R5.

Realización 98. Un compuesto de la Realización 97 en donde Q1 es A-1 sustituido en las posiciones 2 y 4 con sustituyentes seleccionados independientemente de R5.

Realización 99. Un compuesto de la Realización 97 en donde Q1 es A-1 sustituido en las posiciones 2 y 6 con sustituyentes seleccionados independientemente de R5.

Realización 100. Un compuesto de Fórmula 1 o una cualquiera de las Realizaciones 1 a 99 en donde Q1 es A-1 sustituido con al menos un sustituyente R5 unido en una posición orto (posición 2) (en relación con la conexión del anillo Q1 al resto de la Fórmula 1).

Realización 101. Un compuesto de Fórmula 1 o una cualquiera de las Realizaciones 1 a 100 en donde Q2 es A-1 sustituido en las posiciones 2, 3 y 5 con sustituyentes seleccionados independientemente de R5; o Q2 es A-1 sustituido en las posiciones 2 y 5 con sustituyentes seleccionados independientemente de R5; Q2 es A-1 sustituido en las posiciones 3 y 5 con sustituyentes seleccionados independientemente de R5 (todo relativo a la conexión del anillo Q2 al resto de la Fórmula 1).

Realización 102. Un compuesto de la Realización 101 en donde Q2 es A-1 sustituido en las posiciones 2, 3 y 5 con sustituyentes seleccionados independientemente de R5; o Q2 es A-1 sustituido en las posiciones 3 y 5 con sustituyentes seleccionados independientemente de R5.

Realización 103. Un compuesto de Fórmula 1 o una cualquiera de las Realizaciones 1 a 102 en

donde Q2 es A-1 sustituido con al menos un sustituyente R5 unido en una posición orto (posición 2); o Q2 es A-1 sustituido con al menos un sustituyente R5 en una posición meta (posición 3) (todo relativo a la conexión del anillo Q2 al resto de la Fórmula 1).

Realización 104. Un compuesto de la Realización 103 en donde Q2 es A-1 sustituido con al menos un sustituyente R5 en una posición orto (posición 2).

Realización 105. Un compuesto de la Realización 103 en donde Q2 es A-1 sustituido con al menos un sustituyente R5 en una posición meta (posición 3).

Las realizaciones de la presente invención, incluyendo las Realizaciones 1-105 anteriores así como cualesquiera otras realizaciones descritas en el presente documento, se pueden combinar de cualquier manera, y las descripciones de variables en las realizaciones se refieren no solo a los compuestos de Fórmula 1 sino también a los compuestos de partida y compuestos intermedios útiles para preparar los compuestos de Fórmula 1. Además, las realizaciones de la presente invención, incluyendo las Realizaciones 1-105 anteriores así como cualesquiera otras realizaciones descritas en el presente documento, y cualquier combinación de estas, se refieren a las composiciones y métodos de la presente invención.

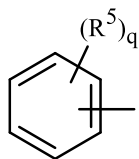
Se ilustran combinaciones de las Realizaciones 1-105 mediante:

Realización A. Un compuesto de Fórmula 1, en donde

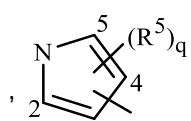
J es J-1, J-2, J-4, J-6, J-7, J-8 o J-9;

W es O;

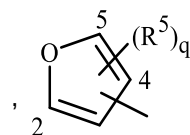
Q¹ y Q² se seleccionan cada uno independientemente de:



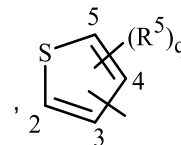
A-1



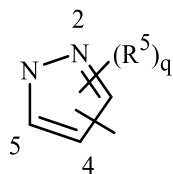
A-2



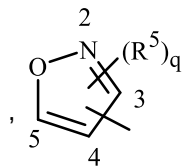
A-3



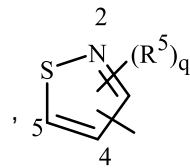
A-4



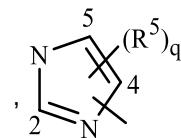
A-5



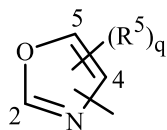
A-6



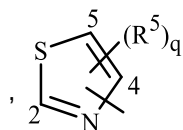
A-7



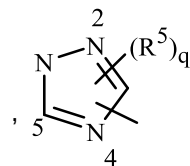
A-8



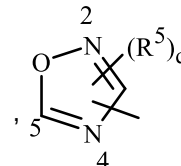
A-9



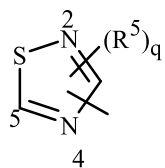
A-10



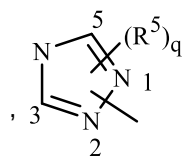
A-11



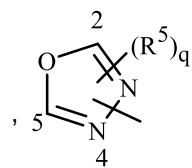
A-12



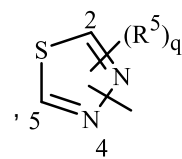
A-13



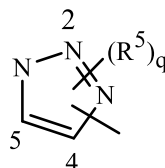
A-14



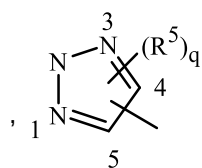
A-15



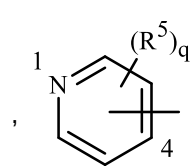
A-16



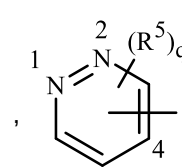
A-17



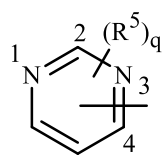
A-18



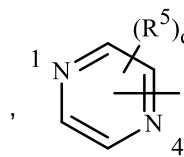
A-19



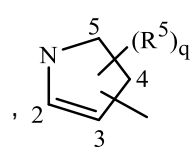
A-20



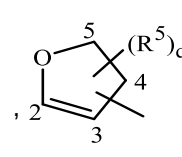
A-21



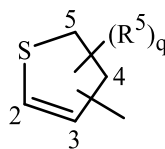
A-22



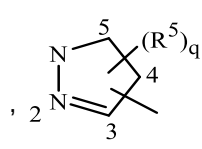
A-23



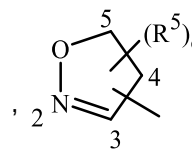
A-24



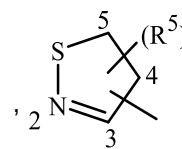
A-25



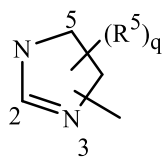
A-26



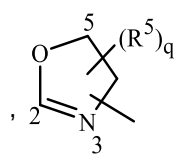
A-27



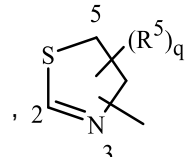
A-28



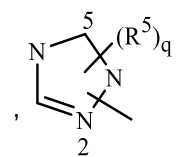
A-29



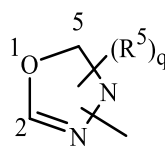
A-30



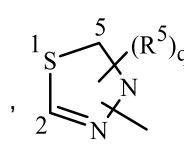
A-31



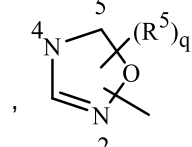
A-32



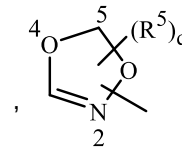
A-33



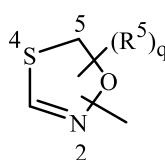
A-34



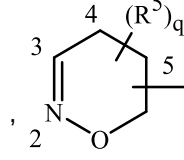
A-35



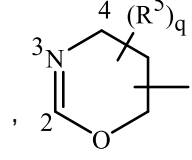
A-36



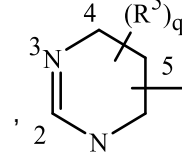
A-37



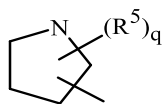
A-38



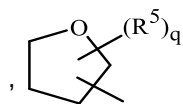
A-39



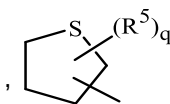
A-40



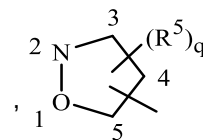
A-41



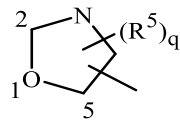
A-42



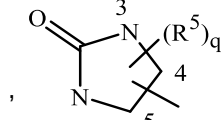
A-43



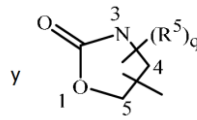
A-44



A-45



A-46



A-47

en donde el enlace flotante se conecta a la Fórmula 1 a través de cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible del anillo representado;

cada q es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4;

R^{1a} y R^{1b} son cada uno independientemente H, halógeno, ciano, $C(=O)NR^{6a}R^{6b}$, alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , alquenilo C_2-C_3 , haloalquenilo C_2-C_3 , alquinilo C_2-C_3 , haloalquinilo C_2-C_3 , cicloalquilo C_3-C_5 , halocicloalquilo C_3-C_5 , hidroxialquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , haloalcoxi C_1-C_3 , alqueniloxi C_2-C_3 , haloalqueniloxi C_2-C_3 , alquiniloxi C_2-C_3 , haloalquiniloxi C_2-C_3 , cicloalcoxi C_3-C_5 , alquilamino C_1-C_3 o dialquilamino C_2-C_3 ;

R^2 es alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , alquenilo C_2-C_3 , haloalquenilo C_2-C_3 , cianoalquilo C_2-C_3 , alcoxi C_1-C_3 o haloalcoxi C_1-C_3 ; o cicloalquilo C_3-C_5 , opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y metilo;

R^3 es ciano, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cianoalquilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , alqueniloxi C_2-C_6 , haloalqueniloxi C_2-C_6 o cianoalcoxi C_2-C_6 ;

cada R^5 es independientemente ciano, halógeno, nitro o -U-V-T; o alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , cianoalquilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alqueniloxi C_2-C_6 , alquiniloxi C_2-C_6 , cicloalcoxi C_3-C_6 , cianoalcoxi C_2-C_6 , alquilcarbonilo C_2-C_6 o alcocarbonilo C_2-C_6 , cada uno opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno;

cada R^{6a} y R^{6b} es independientemente H, metilo, trifluorometilo, metoxi o metilcarbonilo;

cada U es independientemente un enlace directo, O, $C(=O)$ o NH;

cada V es independientemente alquilenilo C_1-C_3 , en donde hasta 1 átomo de carbono es $C(=O)$, cada uno opcionalmente sustituido con hasta 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, metilo, halometilo y metoxi;

cada T es independientemente $NR^{8a}R^{8b}$ o OR^9 ;

cada R^{8a} y R^{8b} es independientemente H, alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , ciclopropilo, alquilcarbonilo C_2-C_3 o alcocarbonilo C_2-C_3 ; y

cada R^9 es independientemente H, alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , alquenilo C_2-C_3 , haloalquenilo C_2-C_3 o ciclopropilo.

Realización B. Un compuesto de la Realización A, en donde

J es J-1, J-2, J-4, J-6, J-8 o J-9;

Q^1 y Q^2 se seleccionan cada uno independientemente entre A-1, A-2, A-4, A-19, A-25, A-28, A-31 y A-43;

cada q es independientemente 1, 2 o 3;

R^{1a} y R^{1b} son cada uno independientemente H, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, ciclopropilo, hidroxialquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ o haloalcoxi C₁-C₃;

R² es alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ o haloalcoxi C₁-C₃; o ciclopropilo, opcionalmente
5 sustituido con hasta 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y metilo;

R³ es ciano, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆ o cianoalcoxi C₂-C₆;

cada R⁵ es independientemente ciano, halógeno, nitro o -U-V-T; o alquilo C₁-C₃, alqueno C₂-C₃, alquino C₂-C₃, alcoxi C₁-C₃, alqueno C₂-C₃, alquino C₂-C₃, cicloalcoxi C₃-C₆ o cianoalcoxi C₂-C₃, cada uno
opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno;

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

cada V es independientemente CH₂, CH₂CH₂, C(=O), CH₂C(=O) o C(=O)CH₂;

cada R^{8a} y R^{8b} es independientemente H, alquilo C₁-C₂, haloalquilo C₁-C₂ o ciclopropilo; y

cada R⁹ es independientemente metilo o etilo.

Realización C. Un compuesto de la Realización B en donde

15 Q¹ y Q² se seleccionan cada uno independientemente entre A-1, A-4 y A-19;

R^{1a} y R^{1b} son cada uno independientemente H, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₂, haloalquilo C₁-C₂ ciclopropilo o hidroxialquilo C₁-C₂;

R² es alquilo C₁-C₂, haloalquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂ o haloalcoxi C₁-C₂;

R³ es alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃ o alcoxi C₁-C₃; y

20 cada R⁵ es independientemente ciano, halógeno, nitro, alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, alqueno C₂-C₃ o cianoalcoxi C₂-C₃, cada uno opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno.

Realización D. Un compuesto de la Realización C en donde

J es J-2, J-4, J-6 o J-8;

25 Q¹ y Q² son cada uno A-1;

cada q es independientemente 2 o 3;

R^{1a} y R^{1b} son cada uno independientemente H, Br, Cl, F, ciano, metilo, etilo o CH₂F;

R² es metilo, etilo o metoxi;

R³ es metilo o etilo; y

30 cada R⁵ es independientemente ciano, halógeno, nitro, alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂ o cianoalcoxi C₂-C₃.

Realización D1. Un compuesto de la Realización D en donde

J es J-2 o J-6.

Realización E. Un compuesto de la Realización D en donde

R^{1a} y R^{1b} son cada uno independientemente Br, Cl, F, metilo o etilo;

35 R² es metilo o etilo; y

cada R⁵ es independientemente ciano, Br, Cl, F, metilo o metoxi.

Realización F. Un compuesto de la Realización E, en donde

R^{1a} y R^{1b} son cada uno independientemente Br, Cl, metilo o etilo;

R² es metilo; y

cada R⁵ es independientemente Br, Cl, F, metilo o metoxi.

Realización G. Un compuesto de la Realización F en donde

J es J-2, J-6 o J-8;

5 R^{1a} y R^{1b} son cada uno independientemente Br, Cl o metilo;

cada R⁵ es independientemente Br, Cl, F o metoxi.

Realización H. Un compuesto de una cualquiera de las Realizaciones A a G, en donde

Q¹ es A-1 sustituido en las posiciones 2 y 4 con sustituyentes seleccionados independientemente de R⁵; o

Q¹ es A-1 sustituido en las posiciones 2 y 6 con sustituyentes seleccionados independientemente de R⁵; o

10 Q¹ es A-1 sustituido en las posiciones 2, 4 y 6 con sustituyentes seleccionados independientemente de R⁵;

Q² es A-1 sustituido en las posiciones 2, 3 y 5 con sustituyentes seleccionados independientemente de R⁵;

o Q² es A-1 sustituido en las posiciones 3 y 5 con sustituyentes seleccionados independientemente de R⁵;

y

R^{1a} y R^{1b} son cada uno metilo.

15 Realización I. Un compuesto de Fórmula 1, en donde

J es J-1;

W es O;

Q¹ es A-1;

Q² es A-4 o A-19;

20 cada q es independientemente 1, 2 o 3;

R^{1a} es H, Br, Cl, F, ciano metilo, o etilo;

R² es metilo, etilo o metoxi; y

cada R⁵ es independientemente ciano, halógeno, nitro, alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂ o cianoalcoxi C₂-C₃.

Realización J. Un compuesto de Fórmula 1, en donde

25 J es J-8;

W es O;

Q¹ es A-1 sustituido con al menos un sustituyente R⁵ sustituido en una posición orto;

cada q es independientemente 1, 2 o 3;

R³ es alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃ o alcoxi C₁-C₃; y

30 cada R⁵ es independientemente ciano, halógeno, nitro, alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂ o cianoalcoxi C₂-C₃.

Realización K. Un compuesto de Fórmula 1, en donde

J es J-2;

Q¹ y Q² son cada uno A-1;

cada q es independientemente 2 o 3;

35 R^{1a} y R^{1b} son cada uno independientemente H, halógeno, ciano, amino, metilo, etilo, haloalquilo C₁,
alquilcarbonilamino C₂-C₅ o alcoxicarbonilamino C₂-C₅; y

cada R⁵ es independientemente ciano, halógeno, nitro, alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂ o cianoalcoxi C₂-C₃.

Realización L. Un compuesto de la Realización K en donde

R^{1a} y R^{1b} son cada uno independientemente halógeno, ciano, amino, metilo, haloalquilo C₁, alquilcarbonilamino C₂-C₃ o alcóxicarbonilamino C₂-C₃; y
cada R⁵ es independientemente ciano, Br, Cl, F, metilo o metoxi.

Realización M. Un compuesto de la Realización L, en donde

- 5 R^{1a} y R^{1b} son cada uno independientemente halógeno, ciano, amino, metilo o CH₂F; y
cada R⁵ es independientemente Br, Cl, F, metilo o metoxi.

Realización AA. Un compuesto de Fórmula 1, en donde

- R^{1a} y R^{1b} son cada uno independientemente H, halógeno, ciano, hidroxilo, nitro, C(=O)NR^{6a}R^{6b}, C(=O)OH, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, haloalqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, haloalquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, cianoalquilo C₂-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alcóxialquilo C₂-C₆, haloalcóxialquilo C₂-C₆, alcóxi C₁-C₆, haloalcóxi C₁-C₆, alquenoiloxi C₂-C₆, haloalquenoiloxi C₂-C₆, alquinoiloxi C₂-C₆, haloalquinoiloxi C₂-C₆, cicloalcóxi C₃-C₆, halocicloalcóxi C₃-C₆, alquilcarboniloxi C₂-C₆, haloalquilcarboniloxi C₂-C₆, alcóxicarboniloxi C₂-C₆, haloalcóxicarboniloxi C₂-C₆, alquiltio C₁-C₆, haloalquiltio C₁-C₆, alquilsulfino C₁-C₆, haloalquilsulfino C₁-C₆, alquilsulfono C₁-C₆, haloalquilsulfono C₁-C₆, alquilcarbonilo C₂-C₆, haloalquilcarbonilo C₂-C₆, alcóxicarbonilo C₂-C₆, haloalcóxicarbonilo C₂-C₆, alquilamino C₁-C₆, haloalquilamino C₁-C₆ o dialquilamino C₂-C₆; y
R³ es ciano, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, haloalqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, haloalquino C₂-C₆, cianoalquilo C₂-C₆, alcóxi C₁-C₆, haloalcóxi C₁-C₆, alquenoiloxi C₂-C₆, haloalquenoiloxi C₂-C₆, alquinoiloxi C₂-C₆, haloalquinoiloxi C₂-C₆, cianoalcóxi C₂-C₆, alquilcarbonilo C₂-C₆, haloalquilcarbonilo C₂-C₆, alcóxicarbonilo C₂-C₆ o haloalcóxicarbonilo C₂-C₆.
- 10
15
20

Realización BB. Un compuesto de la Realización AA, en donde

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

cada q es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4;

- R^{1a} y R^{1b} son cada uno independientemente H, halógeno, ciano, C(=O)NR^{6a}R^{6b}, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alqueno C₂-C₃, haloalqueno C₂-C₃, alquino C₂-C₃, haloalquino C₂-C₃, cicloalquilo C₃-C₅, halocicloalquilo C₃-C₅, alcóxi C₁-C₃, haloalcóxi C₁-C₃, alquenoiloxi C₂-C₃, haloalquenoiloxi C₂-C₃, alquinoiloxi C₂-C₃, haloalquinoiloxi C₂-C₃, cicloalcóxi C₃-C₅, alquilamino C₁-C₃ o dialquilamino C₂-C₃;
- 25

R² es alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alqueno C₂-C₃, haloalqueno C₂-C₃, cianoalquilo C₂-C₃, alcóxi C₁-C₃ o haloalcóxi C₁-C₃; o cicloalquilo C₃-C₅, opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y metilo;

30

R³ es ciano, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cianoalquilo C₂-C₆, alcóxi C₁-C₆, haloalcóxi C₁-C₆, alquenoiloxi C₂-C₆, haloalquenoiloxi C₂-C₆ o cianoalcóxi C₂-C₆;

cada R⁵ es independientemente ciano, halógeno, nitro o -U-V-T; o alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cianoalquilo C₂-C₆, alcóxi C₁-C₆, alquenoiloxi C₂-C₆, alquinoiloxi C₂-C₆, cicloalcóxi C₃-C₆, cianoalcóxi C₂-C₆, alquilcarbonilo C₂-C₆ o alcóxicarbonilo C₂-C₆, cada uno opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno;

35

cada R^{6a} y R^{6b} es independientemente H, metilo, trifluorometilo, metoxi o metilcarbonilo;

cada U es independientemente un enlace directo, O, C(=O) o NH;

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

cada T es independientemente NR^{8a}R^{8b} o OR⁹;

- 5 cada R^{8a} y R^{8b} es independientemente H, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, ciclopropilo, alquilcarbonilo C₂-C₃ o alcoxicarbonilo C₂-C₃; y

cada R⁹ es independientemente H, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alqueno C₂-C₃, haloalqueno C₂-C₃ o ciclopropilo.

Realización CC. Un compuesto de la Realización BB, en donde

- 10 J es J-1, J-2, J-4, J-6, J-8 o J-9;

Q¹ y Q² se seleccionan cada uno independientemente entre A-1, A-2, A-4, A-19, A-25, A-28, A-31 y A-43;

cada q es independientemente 1, 2 o 3;

R^{1a} y R^{1b} son cada uno independientemente H, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, ciclopropilo, alcoxi C₁-C₃ o haloalcoxi C₁-C₃;

- 15 R² es alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ o haloalcoxi C₁-C₃; o ciclopropilo, opcionalmente sustituido con hasta 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y metilo;

R³ es ciano, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆ o cianoalcoxi C₂-C₆;

cada R⁵ es independientemente ciano, halógeno, nitro o -U-V-T; o alquilo C₁-C₃, alqueno C₂-C₃, alquino C₂-C₃, alcoxi C₁-C₂, alqueno C₂-C₃, alquino C₂-C₃, cicloalcoxi C₃-C₆ o cianoalcoxi C₂-C₃, cada uno

- 20 opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno;

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

cada V es independientemente CH₂, CH₂CH₂, C(=O), CH₂C(=O) o C(=O)CH₂;

cada R^{8a} y R^{8b} es independientemente H, alquilo C₁-C₂, haloalquilo C₁-C₂ o ciclopropilo; y

cada R⁹ es independientemente metilo o etilo.

- 25 Realización DD. Un compuesto de la Realización CC, en donde

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

R^{1a} y R^{1b} son cada uno independientemente H, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₂, haloalquilo C₁-C₂ o ciclopropilo;

R² es alquilo C₁-C₂, haloalquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂ o haloalcoxi C₁-C₂;

- 30 R³ es alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃ o alcoxi C₁-C₃; y

cada R⁵ es independientemente ciano, halógeno, nitro, alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, alqueno C₂-C₃ o cianoalcoxi C₂-C₃, cada uno opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno.

Realización EE. Un compuesto de la Realización DD, en donde

- 35 J es J-2, J-4, J-6 o J-8;

Q¹ y Q² son cada uno A-1;

cada q es independientemente 2 o 3;

R^{1a} y R^{1b} son cada uno independientemente H, Br, Cl, F, ciano, metilo o etilo;

R² es metilo, etilo o metoxi;

R³ es metilo o etilo; y

cada R⁵ es independientemente ciano, halógeno, nitro, alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂ o cianoalcoxi C₂-C₃.

Realización FF. Un compuesto de la Realización EE, en donde

5 R^{1a} y R^{1b} son cada uno independientemente H, Br, Cl, F, metilo o etilo;

R² es metilo o etilo; y

cada R⁵ es independientemente ciano, Br, Cl, F, metilo o metoxi.

Realización GG. Un compuesto de la Realización FF, en donde

R^{1a} y R^{1b} son cada uno independientemente H, Cl o metilo;

10 R² es metilo; y

cada R⁵ es independientemente Br, Cl, F, metilo o metoxi.

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

- 6-(2,4-difluorofenil)-1-(3,5-dimetoxifenil)-3,5-dimetil-4(1*H*)-piridazinona (Compuesto 29);
- 15 1-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-6-(2,4-difluorofenil)-3,5-dimetil-4(1*H*)-piridazinona (Compuesto 33);
- 5-cloro-1-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-6-(2-cloro-4-fluorofenil)-3-metil-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona (Compuesto 35);
- 4-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(2-cloro-4-fluorofenil)-2,6-dimetilpirimidina (Compuesto 42);
- 2-cloro-4-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(2-cloro-4-fluorofenil)-6-metilpirimidina (Compuesto 49);
- 20 4-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-dimetil-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidina (Compuesto 54);
- 4-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(2-cloro-4-fluorofenil)-6-etil-2-metilpirimidina (Compuesto 56);
- 4-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(2,6-difluorofenil)-6-etil-2-metilpirimidina (Compuesto 57);
- 4-(2-bromo-3,5-dimetoxifenil)-2,6-dimetil-5-(2-cloro-4-fluorofenil)pirimidina (Compuesto 59);
- 5-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-1,2-dihidro-1-metil-2-oxo-6-(2,4,6-trifluorofenil)-3-piridincarbonitrilo (Compuesto 68);
- 25 1,2-dihidro-5-(3,5-dimetoxifenil)-1-etil-2-oxo-6-(2,4,6-trifluorofenil)-3-piridincarbonitrilo (Compuesto 69);
- 5-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-1,2-dihidro-1-etil-2-oxo-6-(2,4,6-trifluorofenil)-3-piridincarbonitrilo (Compuesto 70);
- 3-cloro-6-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-5-metil-4(1*H*)-piridazinona (Compuesto 92);
- 30 3-bromo-6-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-5-metil-4(1*H*)-piridazinona (Compuesto 94);
- 6-(2-cloro-4-fluorofenil)-3,5-dimetil-1-(3,5-dimetoxifenil)-4(1*H*)-piridazinona (Compuesto 97);
- 5-cloro-1-(2-cloro-5-metoxifenil)-6-(4-fluorofenil)-3-metil-4(1*H*)-piridazinona (Compuesto 105);
- 5-cloro-1-(2-cloro-5-metoxifenil)-6-(2-cloro-4-fluorofenil)-3-metil-4(1*H*)-piridazinona (Compuesto 123);
- 35 5-bromo-1-(2-cloro-5-metoxifenil)-6-(2-cloro-4-fluorofenil)-3-metil-4(1*H*)-piridazinona (Compuesto 124);
- 5-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-6-(2-cloro-4-fluorofenil)-1,2-dihidro-1-metil-2-oxo-3-piridincarbonitrilo (Compuesto 156); y
- 5-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-6-(2-cloro-4-fluorofenil)-1,2-dihidro-1-etil-2-oxo-3-piridincarbonitrilo

(Compuesto 157).

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

5 realizaciones de dichas composiciones las composiciones que comprenden un compuesto que corresponde a cualquiera de las realizaciones de compuestos descritas anteriormente.

La presente invención también proporciona una composición fungicida que comprende un compuesto de Fórmula 1 (incluyendo todos los estereoisómeros, N-óxidos y sales del mismo) (es decir, en una cantidad eficaz como fungicida) y al menos un componente adicional seleccionado del grupo que

10 consiste en tensioactivos, diluyentes sólidos y diluyentes líquidos. Cabe destacar como realizaciones de dichas composiciones las composiciones que comprenden un compuesto que corresponde a cualquiera de las realizaciones de compuestos descritas anteriormente.

La presente invención proporciona un método para controlar enfermedades de las plantas provocadas por fitopatógenos fúngicos que comprende aplicar a la planta o porción de la misma, o a una

15 semilla de la planta, una cantidad eficaz como fungicida de un compuesto de Fórmula 1 (incluyendo todos los estereoisómeros, N-óxidos y sales del mismo). Cabe destacar como realizaciones de dichos métodos los que comprenden aplicar una cantidad eficaz como fungicida de un compuesto correspondiente a cualquiera de las realizaciones de compuestos descritas anteriormente. Cabe destacar en particular las realizaciones donde los compuestos se aplican como composiciones de la presente invención.

Para preparar los compuestos de Fórmula 1 se pueden utilizar uno o más de los siguientes métodos y variaciones como se describen en los Esquemas 1-40 más adelante. Las definiciones de Q1, Q2, J, W, R1a, R1b, R2, R3 y R4 en los compuestos de Fórmulas 1-58 más adelante son como se han definido

20 anteriormente en el Sumario de la Invención a menos que se indique otra cosa. Los compuestos de Fórmulas 1a, 1b, 1c, 1d, 1e, 1f y 1g (y subconjuntos de los mismos) son diversos subconjuntos de los compuestos de Fórmula 1, y todos los sustituyentes de Fórmulas 1a, 1b, 1c, 1d, 1e, 1f y 1g son como se

25 definen arriba para la Fórmula 1 a menos que se indique otra cosa.

Como se muestra en el Esquema 1, los compuestos de Fórmula 1a (es decir, Fórmula 1 donde J es J-1) se pueden preparar mediante la reacción de compuestos de Fórmula 2 en donde X1 es un grupo saliente tal como halógeno o (halo)alquilsulfonato (por ejemplo, Cl, Br, I, p-toluenosulfonato, metanosulfonato o trifluorometanosulfonato) con un compuesto organometálico de Fórmula 3 en

30 condiciones de reacción de acoplamiento cruzado catalizado por un metal de transición, en presencia de un catalizador adecuado de paladio, cobre o níquel. En este método los compuestos de Fórmula 3 son ácidos organobóricos (por ejemplo, M1 es B(OH)₂), ésteres organobóricos (por ejemplo, M1 es B(-OC(CH₂)₃O-), organotrifluoroboratos (por ejemplo, M1 es BF₃K), reactivos de organoestaño (por ejemplo, M1 es Sn(n-Bu)₃, Sn(Me)₃), reactivos de Grignard (por ejemplo, M1 es MgBr o MgCl) o reactivos de organocinc (por ejemplo, M1 es ZnBr o ZnCl). Los catalizadores metálicos adecuados incluyen, entre otros:

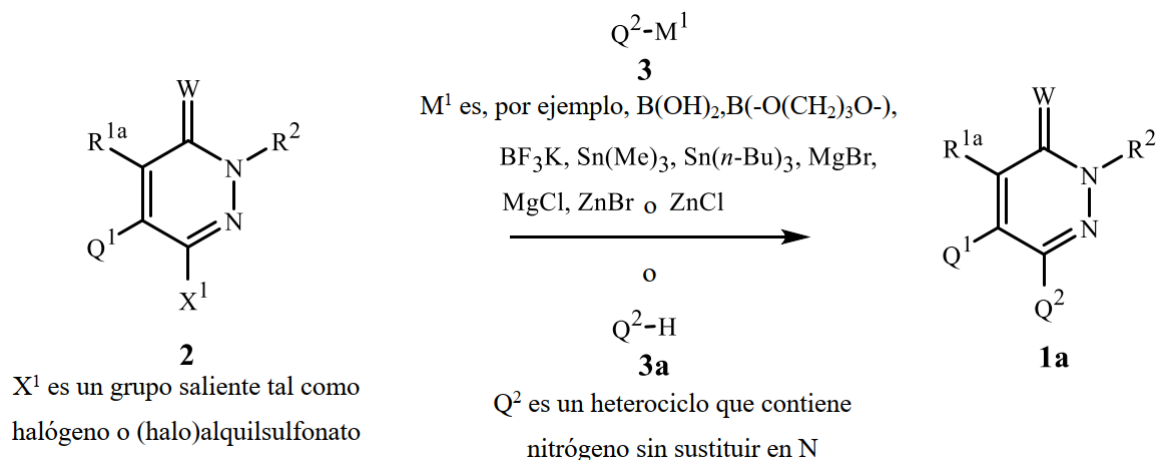
35 acetato de paladio (II), cloruro de paladio (II), tetrakis(trifenilfosfina)paladio, dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II),

bis(trifenilfosfina)dicloroníquel(II) y sales de cobre (I) (por ejemplo, yoduro de cobre (I), bromuro de cobre (I), cloruro de cobre (I), cianuro de cobre (I) o triflato de cobre (I)). Las condiciones óptimas dependerán del catalizador utilizado y el contraión incorporado al compuesto de Fórmula 3 (es decir, M¹), como entenderá un experto en la técnica. En algunos casos, la adición de un ligando tal como una fosfina sustituida o un bisfosfinoalcano sustituido estimula la reactividad. Asimismo, la presencia de una base tal como un carbonato alcalino, amina terciaria o fluoruro alcalino puede ser necesaria para algunas reacciones que involucran reactivos de organoboro de Fórmula 3. La reacción se lleva a cabo habitualmente a temperaturas comprendidas entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente. La reacción también se puede llevar a cabo a temperaturas por encima del punto de ebullición del disolvente utilizando un recipiente presurizado, tal como un reactor de microondas o un tubo de Fisher-Porter. Para consultar revisiones de este tipo de reacción véanse: E. Negishi, Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Inc., Nueva York, 2002; N. Miyaura, Cross-Coupling Reactions: A Practical Guide, Springer, Nueva York, 2002; H. C. Brown et al., Organic Synthesis via Boranes, Vol. 3, Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI, 2002; Suzuki et al., Chemical Review 1995, 95, 2457-2483 y Molander et al., Accounts of Chemical Research 2007, 40, 275-286. Además, el presente Ejemplo 1 (Paso D) y el Ejemplo 3 (Paso B) ilustran el método del Esquema 1 en donde Q² es un anillo de tienilo y fenilo sustituido, respectivamente.

Los compuestos de Fórmula 1a (es decir, Fórmula 1 en donde J es J-1) en donde Q² es un anillo enlazado a N se pueden preparar mediante reacciones de acoplamiento cruzado con paladio usando compuestos de Fórmula 3a en donde el anillo Q² contiene un átomo de nitrógeno sin sustituir (es decir, el anillo Q² tiene un miembro de anillo NH). Para las principales referencias, véase, por ejemplo, Buchwald et al., Accounts of Chemical Research, 1998, 31(12), 805-818 y Hartwig, Angew. Chem. Int. Ed., 1998, 37, 2046-2067.

Los compuestos de Fórmulas **3** y **3a** están disponibles en el mercado y se pueden preparar mediante métodos muy conocidos en la técnica.

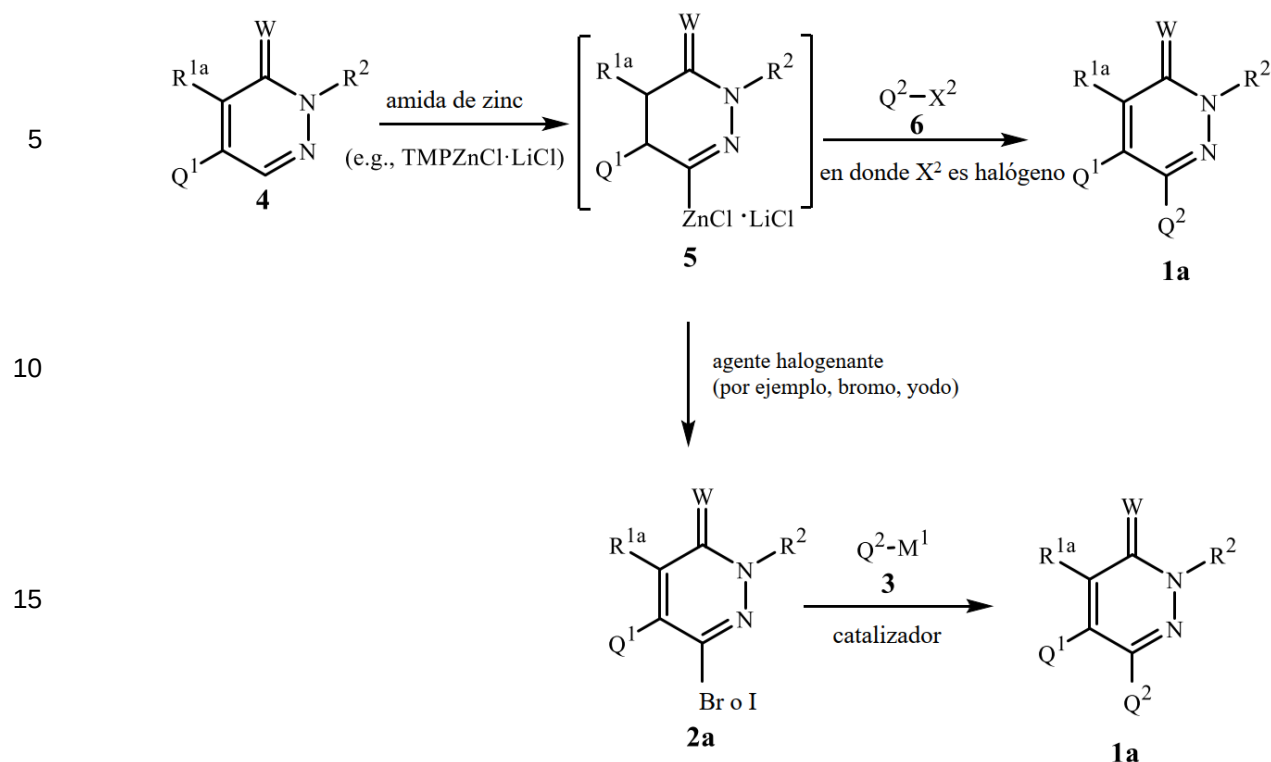
Esquema 1



Una variedad de procedimientos de acoplamiento catalizados por metales notificados en la bibliografía química ofrece alternativas a las condiciones descritas en el Esquema 1. Por ejemplo, como se

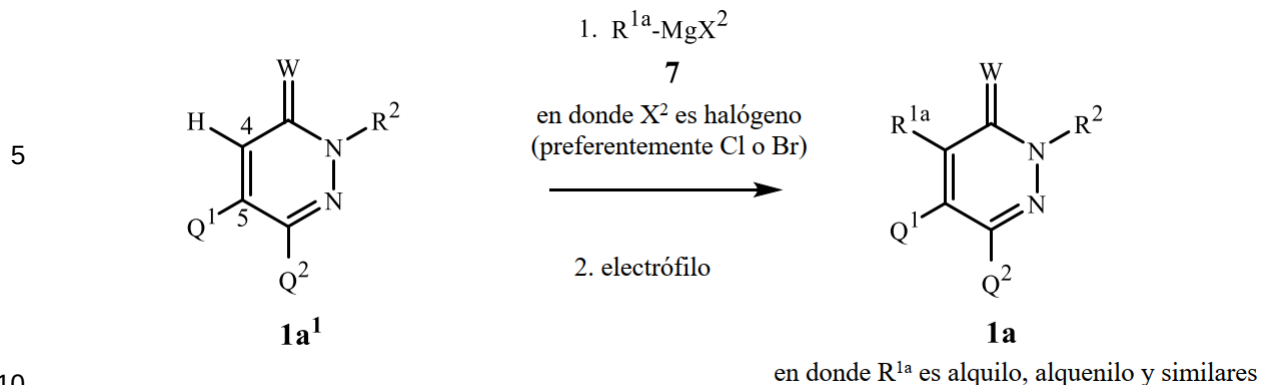
describe en el Esquema 2, los compuestos de Fórmula 4 se puede cincarse mediante tratamiento con una base de amida de cinc seguido de reacción con haluros de arilo de Fórmula 6 para proporcionar compuestos de Fórmula 1a (es decir, Fórmula 1 en donde J es J-1). Las condiciones de reacción típicas implican el tratamiento de un compuesto de Fórmula 4 con una base de amida de cinc como complejo de cloruro de litio-cloruro de 2,2,6,6-tetrametilpiperidinilcinc (n.º CAS 1145881-09-9) en presencia de un catalizador metálico y un ligando para obtener un intermedio de Fórmula 5 (preparado in situ). El enlace carbono-cinc más covalente de Fórmula 5 en comparación con los intermedios con un enlace carbono-magnesio, en algunos casos ofrece capacidades para introducir una gama más amplia de sustituyentes Q2 en el anillo central de piridazinona. En un paso posterior, los compuestos de Fórmula 5 se ponen en contacto con compuestos de Fórmula 6 en donde X2 es un grupo saliente tal como halógeno (preferentemente Br, Cl o I) en condiciones de acoplamiento de tipo Negishi para proporcionar compuestos de Fórmula 1a (es decir, Fórmula 1 en donde J es J-1). Las combinaciones de catalizador/ligando particularmente útiles incluyen tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) y tri(2-furil)fosfina. Para referencias relevantes véase, por ejemplo, Journal of Organic Chemistry 2011, 76(23), 9648-9659; ACS Catalysis 2016, 6(3), 1540-1552; y el documento WO 2020/069057. El presente Ejemplo 2 (Paso D) también ilustra el método del Esquema 2.

Como alternativa, los compuestos de Fórmula 5 puede reaccionar primero con un agente halogenante tal como yodo o bromo. Las 6-bromo o 6-yodo-3(2H)-piridazinonas resultantes de Fórmula 2a (es decir, Fórmula 2, que se muestra en el esquema 1, en donde X1 es Br o I) pueden usarse en reacciones de acoplamiento catalizadas por metales, tales como las descritas en el Esquema 1, para preparar compuestos de Fórmula 1a (es decir, Fórmula 1 en donde J es J-1). Las condiciones de reacción particularmente útiles implican el tratamiento de la Fórmula 2a con ácidos borónicos (por ejemplo, Fórmula 3 en donde M1 es B(OH)2) en condiciones de reacción de Suzuki-Miyaura. Para las condiciones de reacción de Suzuki-Miyaura véase, por ejemplo, Tetrahedron 2004, 60(52), 12177-12189; y Journal of Medicinal Chemistry **2006**, 49(8), 2600-2610. Una amplia variedad de catalizadores son útiles para este tipo de transformación; particularmente útil como catalizador es el tetrakis(trifenilfosfina)paladio. Son adecuados disolventes tales como tetrahidrofurano, acetonitrilo, éter dietílico y dioxano.

Esquema 2

Los compuestos de Fórmula **1a** (es decir, Fórmula **1** en donde J es J-1) en donde R^{1a} es alquilo, alquenilo y similares, se pueden preparar como se muestra en el Esquema 3. En este método, la adición nucleófila regioselectiva de un grupo R^{1a} en la posición C-4 del anillo de piridazinona se logra mediante el tratamiento de un compuesto de Fórmula **1a**¹ (es decir, Fórmula **1** en donde J es J-1 y R^{1a} es H) con un reactivo de Grignard de Fórmula **7** seguido de inactivación con un electrófilo tal como bromo o cloruro de cobre (II). En los casos en los que esté presente un grupo saliente en la posición C-5 del anillo de piridazinona (es decir, un compuesto de Fórmula **1a**¹ en donde Q^1 se reemplaza con un grupo saliente) la doble adición en las posiciones C-4 y C-5 puede producirse en un solo paso sintético. La ausencia de dicho grupo saliente en combinación con la inactivación con un electrófilo favorece la mono adición en la posición C-4. Para referencias relevantes, véase *Organic Letters* **2011**, 13(2), 272-275; y *Journal fuer Praktische Chemie (Leipzig)* **1985**, 327(4), 536-542. Además, el método del Esquema 3 que usa bromuro de metilmagnesio y bromo se ilustra en el presente Ejemplo 3 (Paso C).

Los compuestos de Fórmula **1a**¹ (es decir, Fórmula **1** en donde J es J-1 y R^{1a} es H) pueden prepararse mediante el método del Esquema 1, como se ilustra en el presente Ejemplo 3 (Paso B).

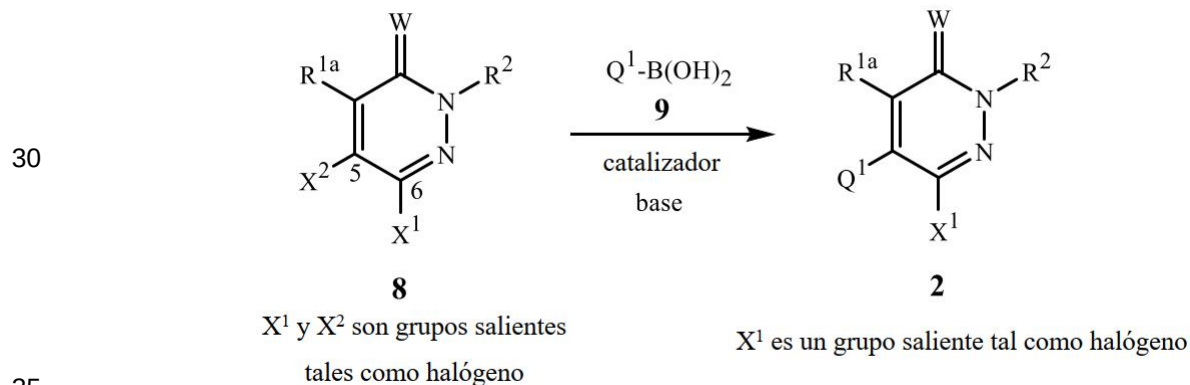
Esquema 3

Como se muestra en el Esquema 4, los compuestos de Fórmula 2 se pueden preparar poniendo en contacto compuestos de Fórmula 8 en donde X^2 es un grupo saliente (preferentemente halógeno) con ácidos borónicos de Fórmula 9 análogo al método descrito en el Esquema 1. Las condiciones de reacción particularmente útiles implican el uso de un catalizador metálico tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) y una base tal como carbonato sódico. Será evidente para un experto en la técnica que la regioselectividad de la sustitución nucleófila 5 frente a la 6 puede verse afectada por la naturaleza del nucleófilo (es decir, Fórmula 9) y los sustituyentes unidos al compuesto de Fórmula 8. En el método del Esquema 4, los isómeros sustituidos en 5 diana de Fórmula 2 son especialmente favorecidos cuando se parte de 5,6-dihalo-3(2H)-piridazinonas (por ejemplo, 5,6-dicloro) de Fórmula 9. Sin embargo, en la mayoría de los casos, si se obtienen mezclas de ambos regioisómeros, se pueden separar fácilmente utilizando técnicas de separación de rutina conocidas en la técnica. Para obtener referencias sobre las condiciones de acoplamiento regioselectivas catalizadas por metales de las piridazinonas, véase *Journal of Organic Chemistry* **2009**, 74, 5533-5540 y ARKIVOC **2011**, (10), 229-253. El presente Ejemplo 1 (Paso B) y el Ejemplo 3 (Paso A) ilustran el método del Esquema 4 en donde Q^1 es un fenilo y un piridinilo sustituidos, respectivamente.

15

20

25

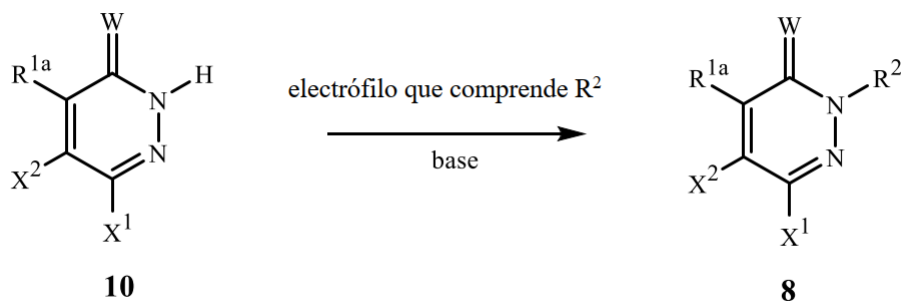
Esquema 4

Los compuestos intermedios de Fórmula 2 en donde R^{1a} es alquilo, alquenilo y similares, también se pueden preparar de manera análoga al método descrito en el Esquema 3. El presente Ejemplo 1 (Paso C) ilustra la preparación de un compuesto de Fórmula 2 en donde R^{1a} es metilo a partir de un compuesto

de fórmula **2** en donde R^{1a} es H.

Como se muestra en el Esquema 5, los compuestos de Fórmula **8** puede prepararse a partir de compuestos de Fórmula **10** mediante reacción con un electrófilo que comprende R². Normalmente, la reacción se lleva a cabo en presencia de una base tal como carbonato de potasio, *terc*-butóxido de potasio, etóxido de sodio o hidruro de sodio y un disolvente polar tal como acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida, tetrahidrofurano, acetonitrilo o etanol a temperaturas que oscilan entre aproximadamente 0 y 100 °C. En este contexto la expresión "electrófilo que comprende R²" significa un compuesto químico capaz de transferir un resto R² a un nucleófilo (es decir, el átomo de nitrógeno en la Fórmula **10**). A menudo electrófilos que comprenden R² tienen la fórmula R²-X³ en donde X³ es un nucleófugo (es decir, grupo saliente en reacciones nucleófilas). Los nucleófugos típicos incluyen haluro (por ejemplo, Br, Cl, I) o sulfonato (por ejemplo, mesilato, triflato, *p*-toluenosulfonato). Los electrófilos particularmente útiles incluyen, pero sin limitación, haluros de alquilo y similares (por ejemplo, yodoetano, bromuro de alilo, cloruro de propargilo) y sulfatos de alquilo (por ejemplo, sulfato de dimetilo). Para consultar las condiciones de reacción, véase *Journal of Medicinal Chemistry* **1980**, 23(12), 1398-1405. También el presente Ejemplo 1, (Paso A) ilustra el método del Esquema 5. Los compuestos de Fórmula **10** están disponibles en el mercado y se pueden preparar mediante métodos muy conocidos en la técnica.

Esquema 5

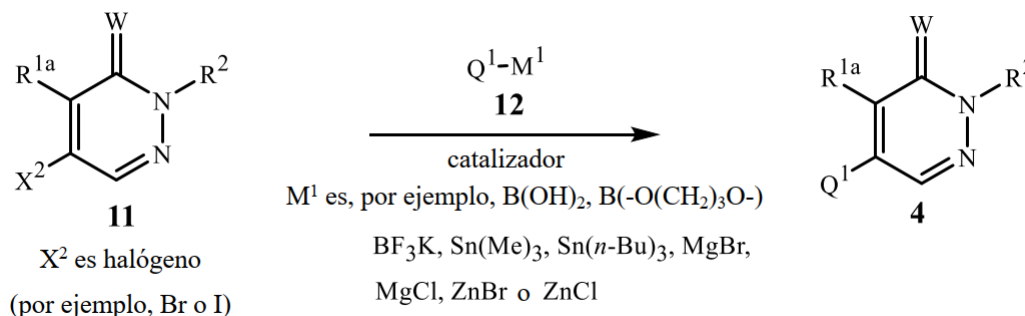


Como se muestra en el Esquema 6, los compuestos de Fórmula 4 (es decir, los compuestos de partida en el método del Esquema 2) se pueden preparar utilizando condiciones de reacción de acoplamiento cruzado catalizado por metales como se describe en el Esquema 1. Las condiciones particularmente útiles incluyen el acoplamiento cruzado catalizado por Pd de un haluro aromático de Fórmula 11 (preferentemente en donde X2 es Br o I) con un fenilo sustituido o ácido borónico heteroaromático de Fórmula 12 (es decir, en donde M1 es B(OH)₂). Por ejemplo, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de un catalizador (por ejemplo, dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II)) y una base (por ejemplo, carbonato de potasio, *terc*-butóxido de potasio o hidruro de sodio) en un disolvente polar tal como acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida, tetrahidrofurano o dioxano, a temperaturas que oscilan entre aproximadamente 0 y 100 °C. Un experto en la técnica apreciará que el grupo X2 unido a los compuestos de Fórmula 11 se debe seleccionar teniendo en cuenta la reactividad relativa de otros grupos funcionales presentes en la Fórmula 11 (por ejemplo, el grupo R1a), de modo que el grupo X2 se ha desplazado en primer lugar para dar los compuestos deseados de Fórmula 4. Para una selectividad óptima (es decir, desplazamiento preferente de X2), el grupo R1a debe ser menos reactivo que X2 en condiciones de

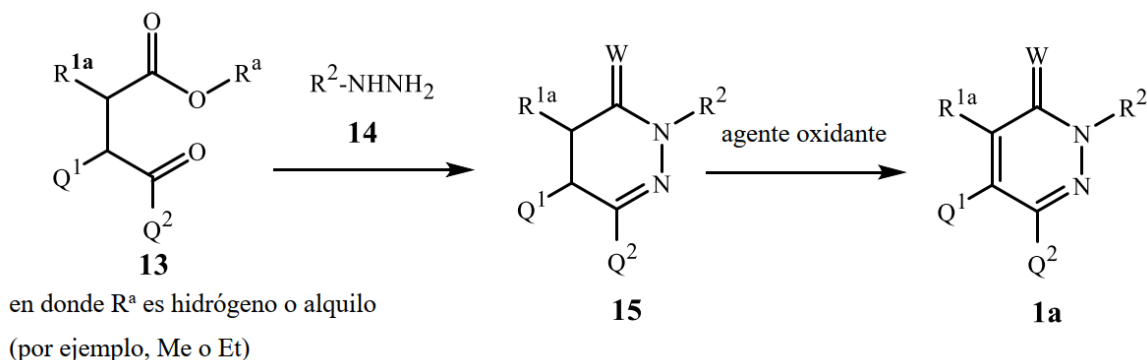
acoplamiento cruzado, y permitir de esta manera la diferenciación entre los dos centros reactivos. Por ejemplo, el uso de los compuestos de Fórmula 11 donde X² es I y R^{1a} es Br, Cl o alquilo a menudo permite la introducción selectiva del anillo Q¹ en la posición 5 del anillo de piridazinona. Para las condiciones de reacción típicas, véase, por ejemplo, Suzuki et al., Chemical Review, 1995, 95, 2457-2483. Además, el presente Ejemplo 2 (Paso C) ilustra el método del Esquema 6 a partir de un compuesto de Fórmula 11 en donde R^{1a} es Cl y X² es I para proporcionar un compuesto de Fórmula 4 en donde Q¹ es un anillo de fenilo sustituido.

Los compuestos intermedios de Fórmula 11 en donde R² es alquilo, alquenilo y similares, se pueden preparar a partir de los compuestos correspondientes en donde R² es H usando condiciones análogas a las descritas en el Esquema 5. El presente Ejemplo 2 (Paso C) ilustra la preparación de un compuesto de Fórmula 11 en donde R² es metilo.

Esquema 6



Además de los métodos descritos anteriormente, existe una amplia variedad de métodos sintéticos conocidos en la técnica para la preparación de 3(2H)-piridazinonas que se pueden adaptar fácilmente para preparar compuestos de Fórmula 1a (es decir, Fórmula 1 en donde J es J-1). Por ejemplo, como se muestra en el Esquema 7, la ciclocondensación de α -cetoácidos o ésteres de Fórmula 13 con hidrazinas apropiadamente sustituidas de Fórmula 14 seguida de oxidación del compuesto dihidro resultante de Fórmula 15, proporciona compuestos de Fórmula 1a. Las reacciones de ciclación de este tipo están bien documentadas en la bibliografía química; véase, por ejemplo, *Archives of Pharmacal Research* **2010**, 33(1), 25-46; *Journal of Medicinal Chemistry* **2001**, 44(16), 2511-2522; *Monatshefte fuer Chemie* **2004**, 135(12), 1519-1527; *Indo Global Journal of Pharmaceutical Sciences* **2016**, 6(2), 65-71; y el documento WO 2021/163519 (véase el Ejemplo 1, Paso D).

Esquema 7

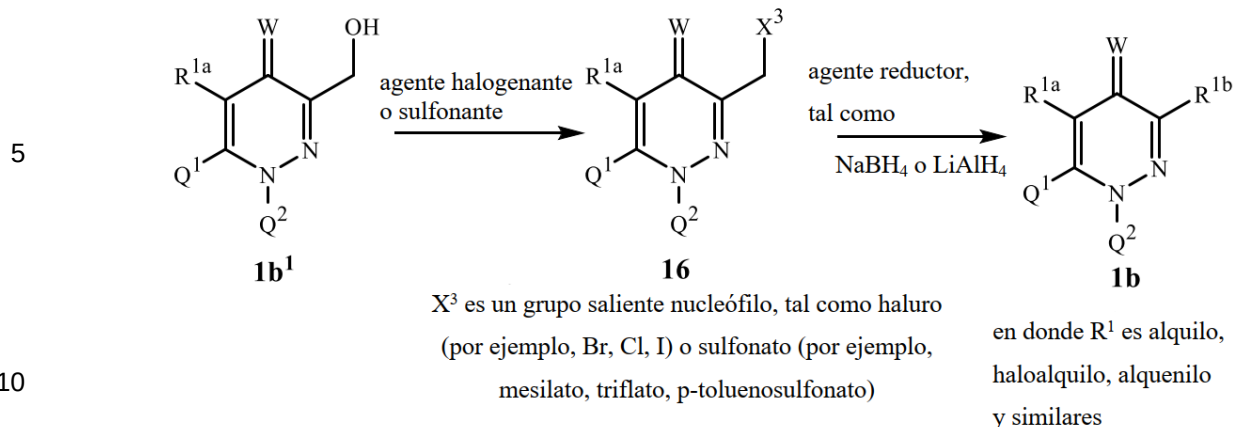
10 Los compuestos de Fórmula **1b** (es decir, Fórmula **1** en donde J es J-2) en donde R^{1b} es alquilo, haloalquilo, alquenilo y similares, se pueden preparar en una síntesis de dos pasos a partir de los compuestos correspondientes de Fórmula **1b**¹ (es decir, Fórmula **1** en donde J es J-2 y R^{1b} es CH₂OH), como se muestra en el Esquema 8. En el primer paso, el resto hidroxilo en la Fórmula **1b**¹ se convierte en un grupo saliente de reacción nucleófila apropiada X³ (es decir, grupo saliente en reacciones nucleófilas)

15 para proporcionar compuestos de Fórmula **16** (cabe señalar que cuando X³ es halógeno, los compuestos de Fórmula **16** también son compuestos de Fórmula **1b** en donde R^{1b} es haloalquilo). Normalmente X³ es haluro (por ejemplo, Br, Cl, I) o sulfonato (por ejemplo, mesilato, triflato, *p*-toluenosulfonato). Por ejemplo, los cloruros de alquilo de Fórmula **16** se puede preparar tratando los compuestos hidroxilo de Fórmula **1b**¹

20 con cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, oxiclورو de fósforo o tricloruro de fósforo en un disolvente tal como diclorometano o *N,N*-dimetilformamida. Los bromuros de alquilo pueden prepararse en una reacción similar usando tribromuro de fósforo u oxibromuro de fósforo. Los yodoalcanos se pueden preparar haciendo reaccionar compuestos de Fórmula **16** en donde X³ es Br o Cl con yoduro de sodio o yoduro de potasio en presencia de eterato de trifluoruro de boro y un disolvente de éter tal como 1,4-dioxano, o con ácido yodhídrico en un disolvente tal como acetonitrilo de acuerdo con los métodos generales descritos en

25 *Tetrahedron Letters* **2001**, 42(5), 951-953 y *Chinese Journal of Chemistry* 2004, 22(7), 619-621. Los sulfonatos pueden prepararse por reacción de la Fórmula **1b**¹ con un agente sulfonante tal como cloruro de metanosulfonilo, normalmente en presencia de una base, en condiciones bien conocidas por un experto en la técnica de la síntesis orgánica. La reducción posterior de los haluros o sulfonatos de Fórmula **16** se puede lograr mediante el tratamiento con un hidruro metálico. Las condiciones de reacción típicas incluyen el uso de borohidruro de sodio o hidruro de aluminio y litio en un disolvente tal como sulfóxido de dimetilo o diglima. Los métodos para la preparación de haluros y sulfonatos a partir de alcoholes son bien conocidos en la técnica; véase, por ejemplo, *Compendium of Organic Synthetic Methods*, Volumen 12, John Wiley and Sons, 2009; para métodos de reducción véase *Journal of Organic Chemistry* **1969**, 34(12), 3923-3926. Además, el Ejemplo 8 (Pasos A-B) y el Ejemplo 31 (Pasos A-B) ilustran el método del Esquema 8.

35

Esquema 8

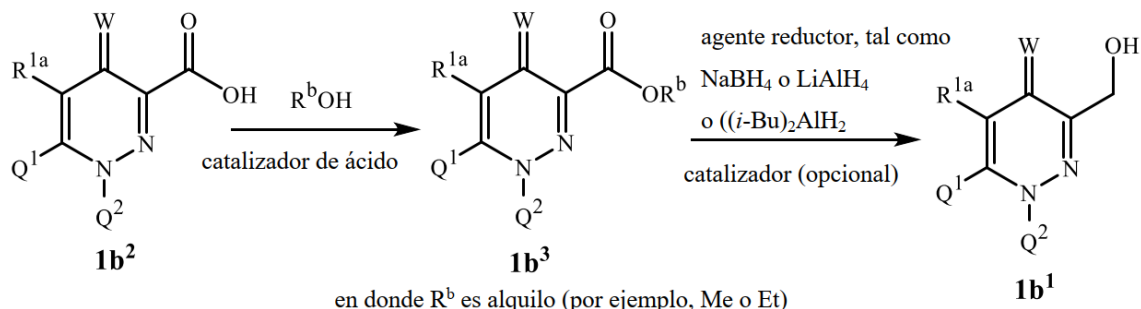
Un experto en la materia reconocerá que el método del Esquema 8 también se puede realizar a partir de un compuesto de Fórmula 1b1 en donde R1b es un grupo hidroxialquilo distinto de CH₂OH, proporcionando así otros compuestos funcionalizados de Fórmula 1b en donde R1b es alquilo, haloalquilo, alquenilo y similares.

Los compuestos de Fórmula 1b1 (es decir, Fórmula 1 en donde J es J-2 y R1b es CH₂OH) se pueden preparar en una síntesis de esterificación/hidrólisis a partir de los correspondientes ácidos carboxílicos de Fórmula 1b2 (es decir, Fórmula 1 en donde J es J-2 y R1b es C(=O)OH), como se muestra en el Esquema 9. En el primer paso, ácidos carboxílicos de Fórmula 1b2 se convierten en ésteres carboxílicos de Fórmula 1b3 (es decir, Fórmula 1 en donde J es J-2 y R1b es C(=O)Ob y Rb es alquilo, por ejemplo, Me o Et) usando procedimientos generales conocidos por los expertos en la técnica, tales como calentar los ácidos carboxílicos con alcoholes (por ejemplo, metanol o etanol) en presencia de un catalizador de ácido. Las condiciones particularmente útiles implican calentar ácidos carboxílicos de Fórmula 1b2 en metanol en presencia de cloruro de tionilo. La hidrólisis posterior de ésteres carboxílicos de Fórmula 1b3 proporciona compuestos de Fórmula 1b1 (es decir, Fórmula 1 en donde J es J-2 y R1b es CH₂OH). Las condiciones de reacción típicas implican poner en contacto un compuesto de Fórmula 1b3 con un agente reductor de base metálica tal como borohidruro de sodio, hidruro de litio y aluminio e hidruro de diisobutilaluminio. La reacción se puede llevar a cabo en una variedad de disolventes, incluidos metanol, etanol, diclorometano, acetonitrilo y tetrahidrofurano, y a temperaturas de reacción que oscilan entre aproximadamente -20 y 25 °C. Un experto en la técnica reconocerá que ciertas otras funcionalidades que pueden estar presentes en los compuestos de Fórmula 1b3 también pueden reducirse, lo que requiere una elección adecuada del catalizador y las condiciones de reacción. Para referencias relevantes véase, por ejemplo, Chemistry Letters 1983, (6), 835-8; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1989, 28, 218-220; y Journal of Organic Chemistry 1991, 56(20), 5964-5965. Además, los Ejemplos 5 y 6 ilustran el método del Esquema 9.

Como alternativa, los ácidos carboxílicos de Fórmula 1b2 pueden reducirse directamente a sus correspondientes alcoholes de Fórmula 1b1 por tratamiento con borohidruro de sodio y yodo usando las condiciones notificadas en el Journal of Organic Chemistry 1991, 56, 5964-5965. En un procedimiento

típico, una solución de un ácido carboxílico de Fórmula 1b2 en tetrahidrofurano se añade a una suspensión de borohidruro de sodio en tetrahidrofurano y la mezcla de reacción se agita hasta que cesa el desprendimiento de gas, y a continuación se añade yodo. Otros métodos conocidos para la reducción selectiva de ácidos carboxílicos de Fórmula 1b2 también se pueden emplear, por ejemplo, mediante la activación del ácido carboxílico con un anhídrido mixto (por ejemplo, cloroformiato de isobutilo y *N*-metilmorfolina) seguido de la reacción de borohidruro de sodio como se ilustra en el presente Ejemplo 30 (para una referencia relevante, véase *International Journal of Organic Chemistry* **2022**, 12, 116-112).

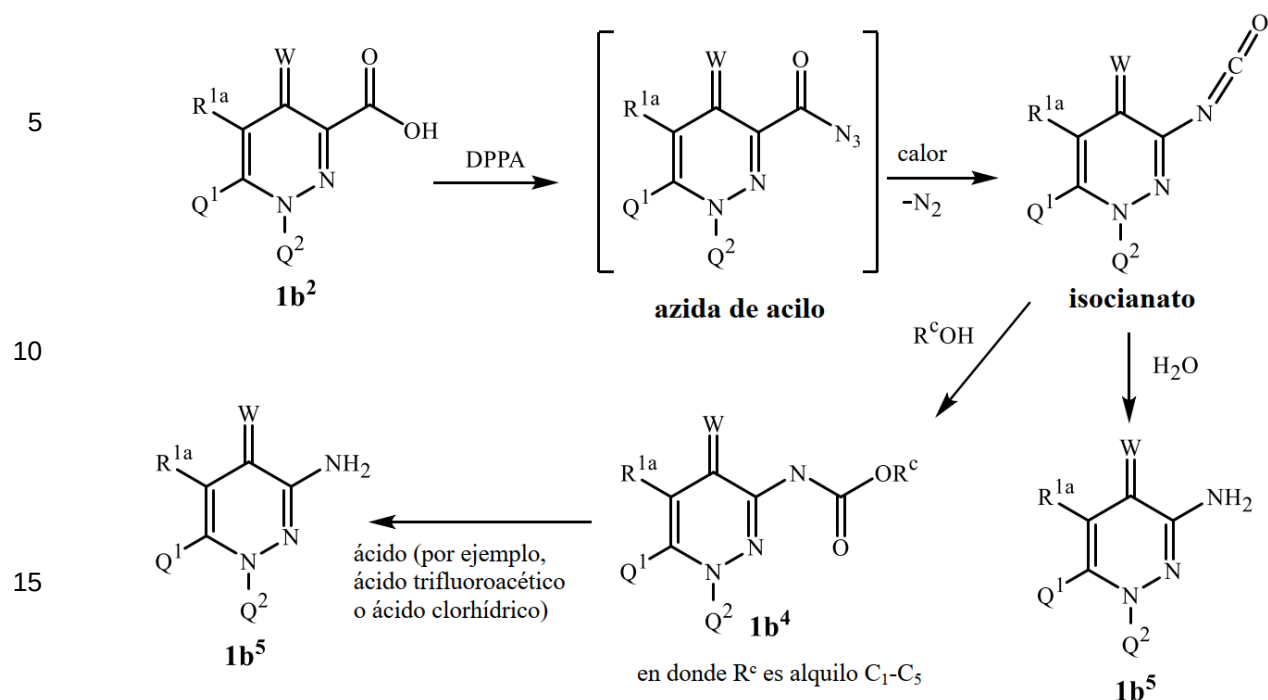
Esquema 9



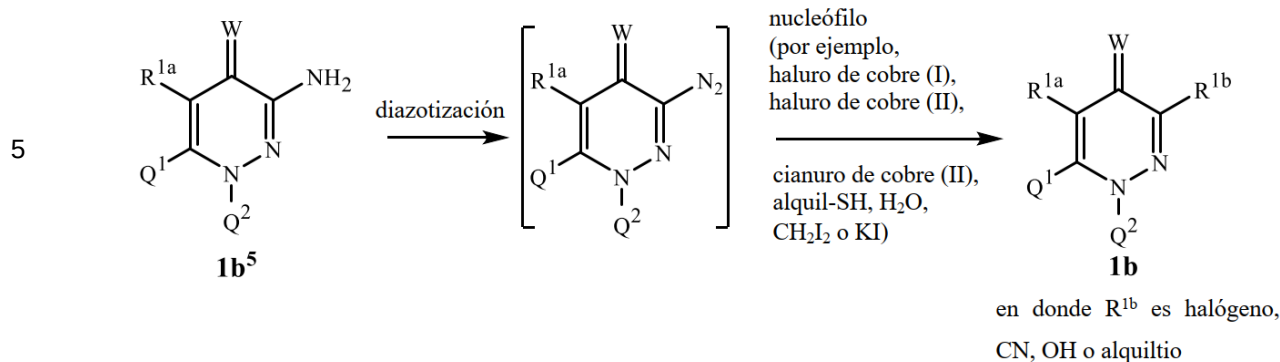
Como se muestra en el Esquema 10, los compuestos de Fórmula 1b² (es decir, Fórmula 1 en donde J es J-2 y R^{1b} es C(=O)OH) también pueden ser sometidos a condiciones de reacción que facilitan el reordenamiento de Curtius para proporcionar carbamatos de Fórmula 1b⁴ y aminas de Fórmula 1b⁵. En este método, un ácido carboxílico de Fórmula 1b² primero se convierte en un isocianato a través de un intermedio de acil azida. El isocianato estable resultante se puede transformar fácilmente en una variedad de carbamatos y aminas de Fórmula 1b⁴ y Fórmula 1b⁵. Las aminas de Fórmula 1b⁵ también se pueden obtener tratando un carbamato de Fórmula 1b⁴ con un ácido tal como, por ejemplo, ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico. El reordenamiento de Curtius se notifica ampliamente en la bibliografía, para una revisión, véase *Chemical Reviews* **1988**, 88(2), 297-368. Un procedimiento particularmente útil para preparar compuestos de Fórmulas 1b⁴ y 1b⁵ implica hacer reaccionar un ácido carboxílico de Fórmula 1b² con difenilfosforilazida en presencia de un compuesto de fórmula R^C-OH y en un disolvente a temperaturas que oscilan entre aproximadamente la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente para obtener el carbamato de Fórmula 1b⁴. Se puede emplear una variedad de disolventes en este método, los disolventes particularmente útiles incluyen alcoholes, diclorometano o dioxanos. Cuando la reacción se lleva a cabo en alcohol *terc*-butílico, el alcohol actúa como reactivo y como disolvente proporcionando compuestos en donde R^C es *terc*-butilo, que posteriormente se puede tratar con ácido trifluoroacético para proporcionar la amida de Fórmula 1b⁵. Para una referencia relevante que describe este procedimiento véase *Journal of the American Chemical Society* **1972**, 94, 6203-6205. Además del reordenamiento de Curtius, en la bibliografía química se han notificado otras reacciones de reordenamiento estructural que pueden adaptarse fácilmente para preparar compuestos de la presente invención. Por ejemplo, los reordenamientos de Hofmann, Schmidt y Lossen que generalmente implican migraciones nucleófilas desde un centro de carbono a un centro de nitrógeno deficiente en electrones. Para artículos sobre este tipo de reordenamientos; véase, por ejemplo, *Comprehensive Organic Synthesis* **1991**, 6, 795-828; y *Chemical*

Review **1934**, 14(2), 219-250.

Esquema 10



Como se muestra en el Esquema 11, los compuestos de Fórmula 1b (es decir, Fórmula 1 en donde J es J-2) en donde R1b es halógeno o ciano se pueden preparar a partir de las aminas correspondientes de Fórmula 1b5 (es decir, Fórmula 1 en donde J es J-2 y R1b es NH₂) utilizando las condiciones de reacción de Sandmeyer. Por ejemplo, las aminas de Fórmula 1b5 pueden convertirse en sales de diazonio y después reaccionar con un nucleófilo tal como una sal de cobre (por ejemplo, haluro de cobre (I), haluro de cobre (II) o cianuro de cobre (I)) para proporcionar compuestos de Fórmula 1b en donde R1b es halógeno o ciano. También se pueden emplear otros nucleófilos en este método, tales como tioles, agua y diyodometano o yoduro de potasio para proporcionar compuestos en donde R1b es alquiltio, hidroxilo o yodo, respectivamente. La sal de diazonio formada a partir de la amina de Fórmula 1b5 se genera en condiciones estándar, por ejemplo, usando un ácido fuerte (por ejemplo, una solución acuosa de ácido clorhídrico o bromhídrico) y nitrito de sodio o usando condiciones no acuosas (para referencia, véase *Molecules* **2016**, 21(7), 918). Para una revisión de la reacción de Sandmeyer véase *Chemical Reviews* **1947**, 40(2), 251-277; *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*, John Wiley & Sons, 2471-2475; y *Molecular Diversity* **2022**, 26(3), 1837-1873. Además, se pueden usar sal de cobre, *terc*-butil nitrilo y el acetonitrilo de acuerdo con el método general descrito en *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1991**, 28, 1003-1011.

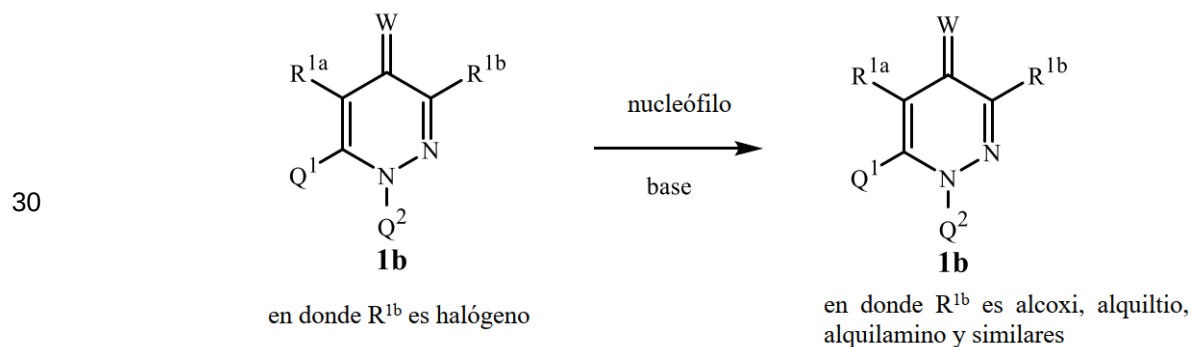
Esquema 11

10

Como se muestra en el Esquema 12, los compuestos de Fórmula **1b** (es decir, Fórmula **1** en donde J es J-2) en donde R^{1b} es halógeno pueden someterse a reacciones de sustitución nucleófila para proporcionar compuestos de Fórmula **1b** (es decir, Fórmula **1** en donde J es J-2) en donde R^{1b} es alcoxi, alquiltio, alquilamino y similares. Las condiciones de reacción típicas incluyen el contacto con un compuesto de Fórmula **1b** en donde R^{1b} es halógeno con un nucleófilo apropiado en presencia de una base adecuada.

15

La reacción se lleva a cabo en un disolvente tal como *N,N*-dimetilformamida, acetonitrilo, tetrahidrofurano, dioxanos, dimetilacetamida y sulfóxido de dimetilo a una temperatura entre aproximadamente 0 y 80 °C. Los nucleófilos útiles en el método del Esquema 12 incluyen, pero no se limitan a, alcoholes, alquiltios y alquilaminas. Las bases adecuadas incluyen hidruros alcalinos (por ejemplo, hidruro de litio e hidruro de sodio), hidróxidos alcalinos (por ejemplo, hidróxido de potasio e hidróxido de sodio), alcóxidos alcalinos (por ejemplo, *tert*-butóxido de potasio y *tert*-butóxido de sodio), hexametildisilazida alcalina (por ejemplo, hexametildisilazida de litio, sodio o potasio), trialquilaminas, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) y 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN). La base óptima variará dependiendo del nucleófilo utilizado, como entenderá un experto en la técnica.

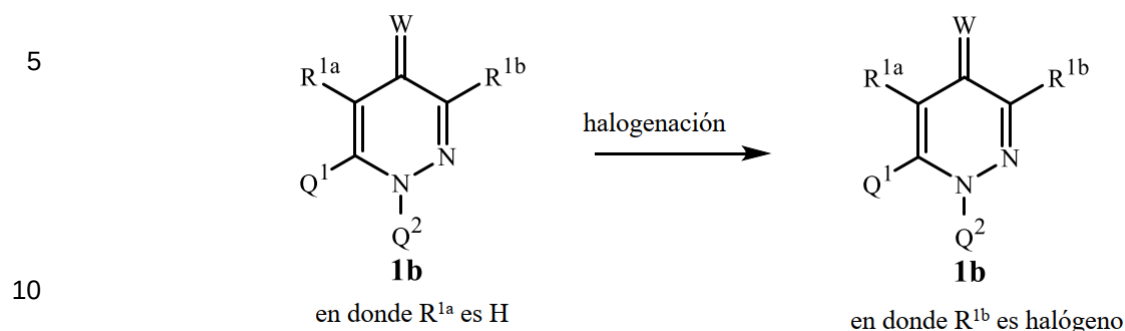
Esquema 12

35

Como se muestra en el Esquema 13, los compuestos de Fórmula **1b** (es decir, Fórmula **1** en donde J es J-2) en donde R^{1b} es halógeno se pueden preparar a partir de los compuestos correspondientes de Fórmula **1b** en donde R^{1b} es H. La halogenación se puede lograr utilizando una variedad de agentes halogenantes conocidos en la técnica, tales como halógeno elemental (por ejemplo, Cl₂, Br₂, I₂), cloruro de sulfurilo, monoclóruo de yodo o una *N*-halosuccinimida (por ejemplo, NBS, NCS, NIS) en un disolvente

apropiado tal como *N,N*-dimetilformamida, tetracloruro de carbono, acetonitrilo, diclorometano o ácido acético.

Esquema 13



Como se muestra en el Esquema 14, los compuestos de Fórmula **1b**⁶ (es decir, Fórmula **1** en donde J es J-2) en donde R^{1b} es alcoxicarbonilo se pueden preparar en una síntesis de dos pasos. En el primer paso, los compuestos de Fórmula **17** se halogenan de forma análoga al método del Esquema 13. En un

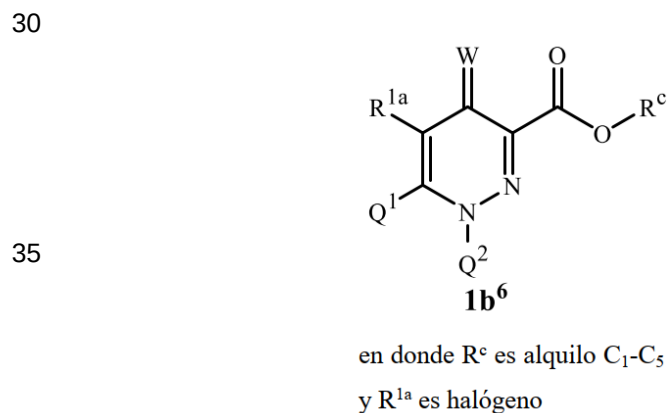
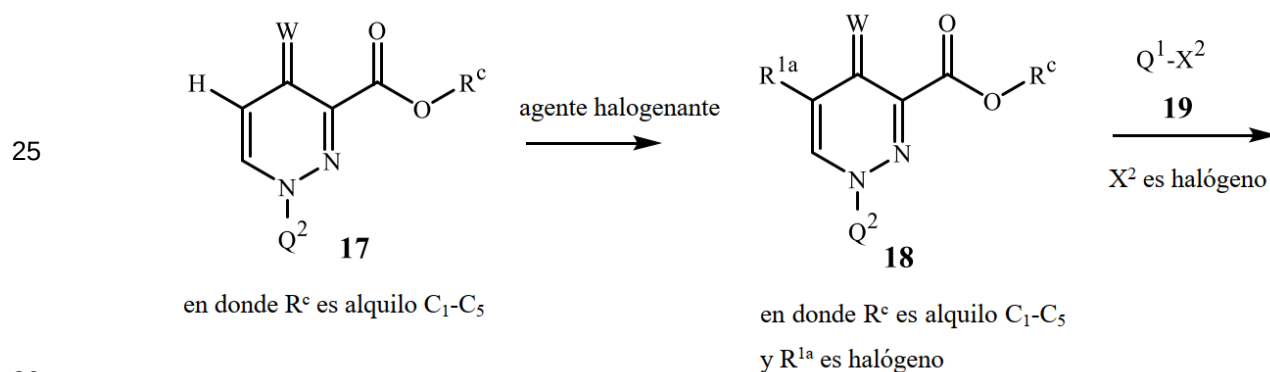
15

paso posterior, los compuestos de Fórmula **18** se puede hacer reaccionar con diversos reactivos de organocinc y luego acoplarse en condiciones de reacción de Negishi (análogas al método descrito en el Esquema 2) con compuestos de Fórmula **19** para proporcionar compuestos de Fórmula **1b**⁶. Para las condiciones de reacción, véase el presente Ejemplo 29, Pasos C a D.

Los compuestos de partida de Fórmula **17** pueden prepararse como se ilustra en el presente Ejemplo 29, Pasos A a B.

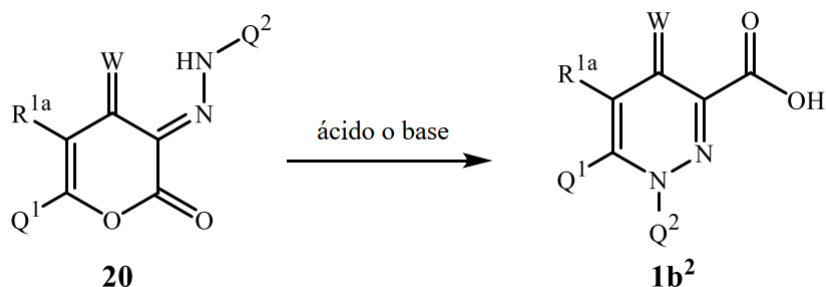
20

Esquema 14



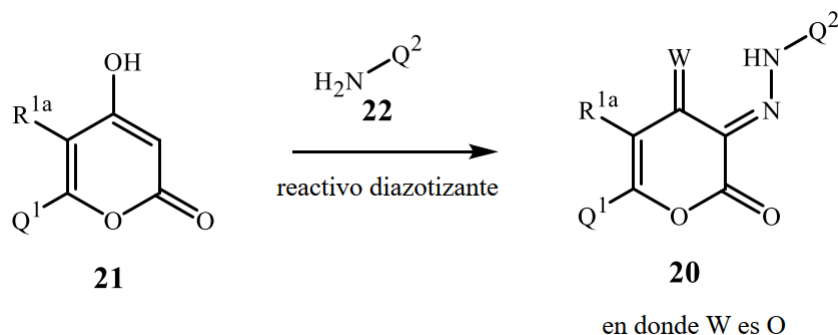
Como se muestra en el Esquema 15, los compuestos de Fórmula **1b**² (es decir, compuestos de Fórmula **1** en donde J es J-2 y R^{1b} es C(=O)OH) se pueden preparar mediante la reorganización de hidrazonas de Fórmula **20** en condiciones de ácido o base. Por ejemplo, las hidrazonas de Fórmula **20** pueden ponerse en contacto con un ácido acuoso, tal como ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico o ácido acético, o similares; o una base acuosa, tal como carbonato de sodio, hidróxido de sodio o una amina secundaria alcohólica tal como morfolina, piperidina, dialquilamina o similares, a una temperatura de aproximadamente 0 a 150 °C, preferentemente de aproximadamente 40 a 100 °C, para proporcionar compuestos de Fórmula **1b**². Las reacciones de reordenamiento de este tipo están bien documentadas en la bibliografía química; véase, por ejemplo, *Journal of the American Chemical Society* **1956**, 78, 624-626; *Journal of Chemical Research, Synopses* **2002**, (5), 228-230; documentos U.S. 7,915,258 y US 2,835,671. Además, el Ejemplo 4 (Paso E) ilustra el método del Esquema 15 utilizando ácido clorhídrico.

Esquema 15



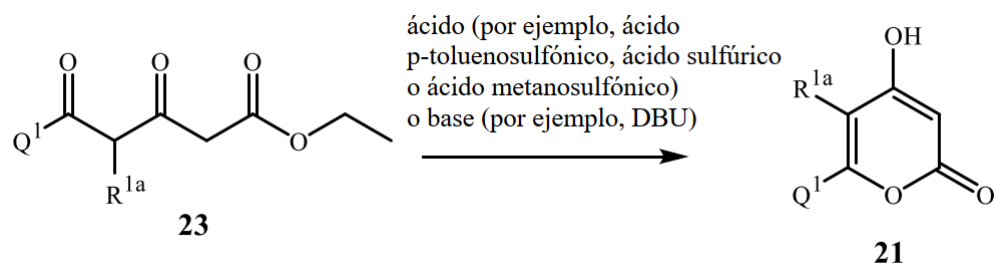
Los compuestos de Fórmula **20** donde W es O se puede preparar como se muestra en el Esquema 16. En este método, una sal de diazonio de Fórmula **22** primero se genera utilizando condiciones de diazotización conocidas. Por ejemplo, el tratamiento de Fórmula **22** con nitrito de sodio en presencia de un ácido fuerte, tal como una solución acuosa de ácido clorhídrico o ácido bromhídrico (para las condiciones de reacción, véase el documento US 7,915,258). También se pueden emplear condiciones no acuosas usando, por ejemplo, *tert*-butil nitrito como reactivo diazotizante (para las condiciones de reacción, véase *Molecules* **2016**, 21, 918). La reacción de la sal de diazonio formada a partir del compuesto de Fórmula **22** con un alcohol de Fórmula **21** proporciona compuestos de Fórmula **20**. El presente Ejemplo 4 (Paso D) ilustra el método del Esquema 16.

Esquema 16



Como se muestra en el Esquema 17, los compuestos de Fórmula **21** se puede preparar por ciclación de 1,3,5-cetoésteres de Fórmula **23** en condiciones de deshidratación catalizada por un ácido o una base. En el método del Esquema 17 se puede utilizar una variedad de condiciones generales de reacción con ácido o base descritas en la bibliografía sintética. Por ejemplo, calentar 1,3,5-dicetoésteres de Fórmula **23** en un disolvente de alto punto de ebullición tal como tolueno o xilenos en presencia de un ácido tal como ácido *p*-toluenosulfónico, ácido sulfúrico o ácido metanosulfónico proporcionan compuestos de Fórmula **21**. Como alternativa, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base tal como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) y un disolvente tal como metanol. Se pueden encontrar ejemplos de esta metodología sintética en *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1995**, 32(5), 1657-1660; *Synlett* **2017**, 28, 1596–1600; *Organic Letters* **2008**, 10(12), 2569-2572; y el documento U.S. 5,808,062. Además, el método del Esquema 17 se ilustra en el Ejemplo 4 (Paso C).

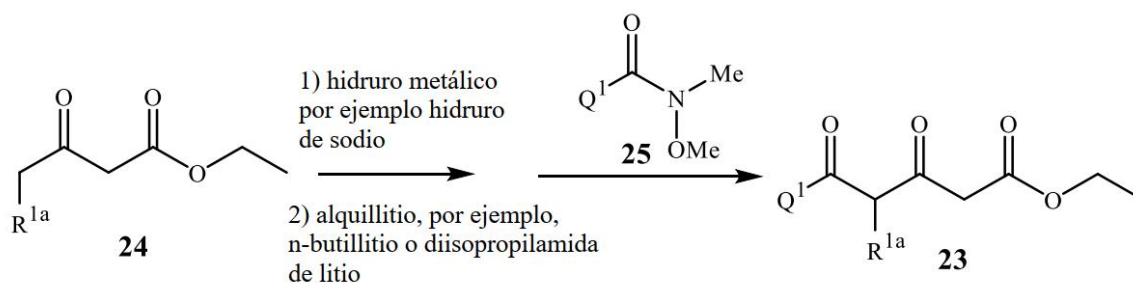
Esquema 17



Como se muestra en el Esquema 18, los 1,3,5-cetoésteres de Fórmula **23** se pueden preparar a partir de los correspondientes β -cetoésteres de Fórmula **24**. En este método, el β -cetoéster primero se desprotona por tratamiento con un equivalente de una base adecuada tal como un hidruro metálico, por ejemplo, hidruro de sodio, en un disolvente tal como éter dietílico o tetrahidrofurano. La solución de malonato resultante se trata a continuación con un segundo equivalente de una base más fuerte, tal como un alquililitio, por ejemplo, *N*-butillitio o diisopropilamida de litio, seguido de reacción con una amida de Fórmula **25** (por ejemplo, amidas de Weinreb) para proporcionar compuestos de Fórmula **23**. El método del Esquema 18 se ilustra en el Ejemplo 4 (Paso B).

Las amidas de Fórmula **25** pueden prepararse mediante métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, la reacción de los correspondientes cloruros de ácido con clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina como se ilustra en el presente Ejemplo 4 (Paso A).

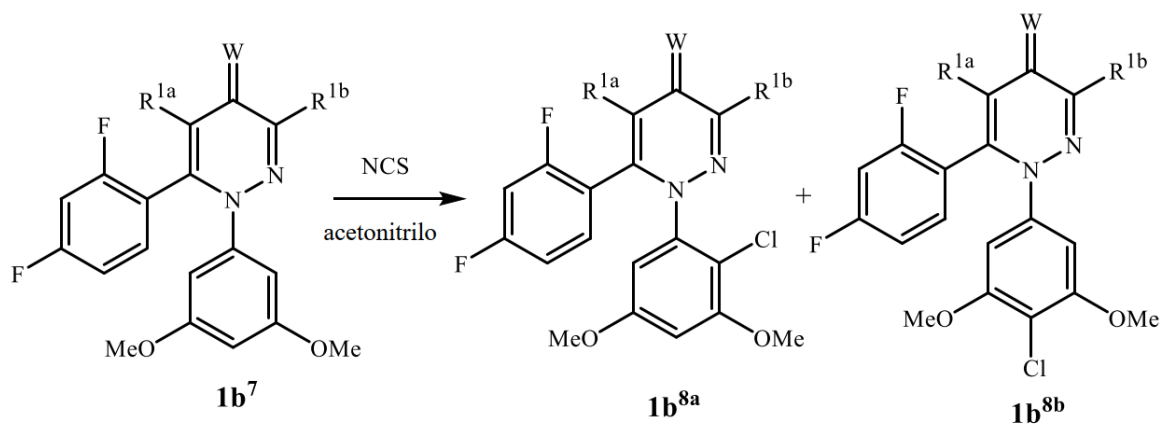
Esquema 18



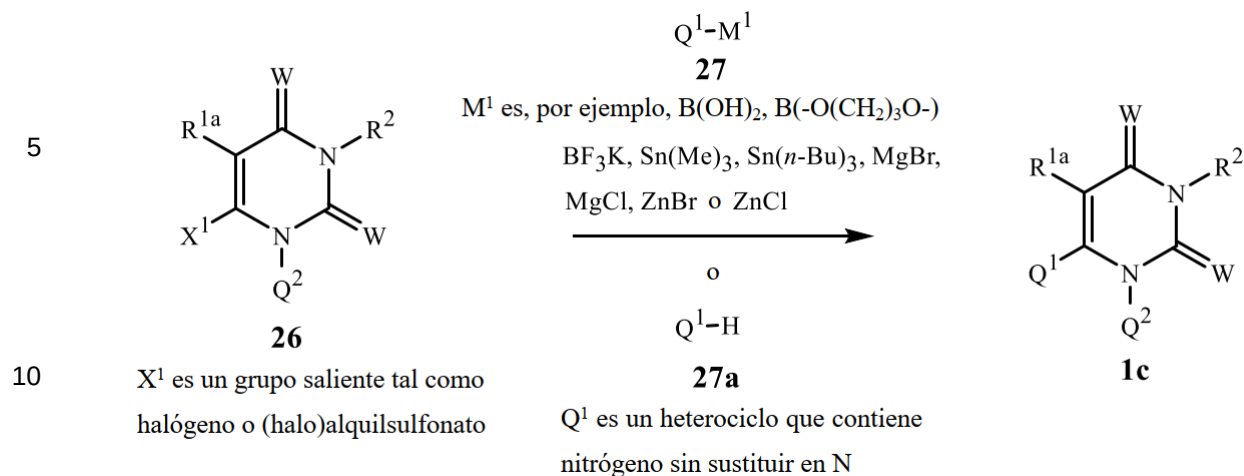
Un experto en la técnica apreciará que para algunos compuestos de Fórmula **1b** (es decir, Fórmula

1 en donde J es J-2), los sustituyentes R^5 unidos a los anillos Q^1 y Q^2 pueden incorporarse más convenientemente después de formar el anillo central de piridazinona con Q^1 y Q^2 unidos. Por ejemplo, cuando Q^1 y/o Q^2 son fenilo, se puede introducir un átomo de halógeno en el anillo por tratamiento con un agente halogenante tal como *N*-bromosuccinimida (NBS), *N*-clorosuccinimida (NCS), *N*-yodosuccinimida (NIS), bromo, bromito de sodio, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, dicloruro fenilfosfónico o fosgeno. Dependiendo de los reactivos y las condiciones de reacción, la halogenación puede dar como resultado mezclas de regioisómeros. La activación o desactivación del anillo de fenilo Q^1 y/o Q^2 hacia la halogenación electrófila estará fuertemente influenciada por los otros sustituyentes unidos al anillo de fenilo, con grupos atractores de electrones que favorecen la halogenación. El esquema 19 ilustra un ejemplo específico para la preparación de compuestos de Fórmula **1b^{8a}** (es decir, Fórmula **1** en donde J es J-2 y Q^1 es 2,4-difluorofenilo y Q^2 es 2-cloro-3,5-dimetoxifenilo) y Fórmula **1b^{8b}** (es decir, Fórmula **1** en donde J es J-2 y Q^1 es 2,4-difluorofenilo y Q^2 es 4-cloro-3,5-dimetoxifenilo) del correspondiente compuesto de Fórmula **1b⁷** (es decir, Fórmula **1** en donde J es J-1, Q^1 es 2,4-difluorofenilo y Q^2 es 3,5-dimetoxifenilo). El presente Ejemplo 7 ilustra el método del Esquema 19. En los casos en los que se producen mezclas regioisoméricas, los productos se pueden separar utilizando técnicas rutinarias conocidas en la materia.

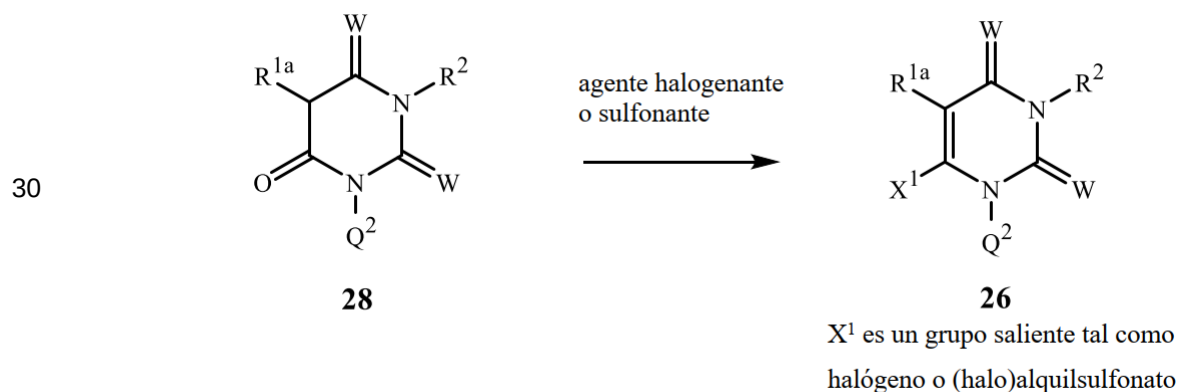
Esquema 19



Como se muestra en el Esquema 20, los compuestos de Fórmula **1c** (es decir, Fórmula **1** en donde J es J-4) se pueden preparar de forma análoga al método del Esquema 1. En este método, los compuestos de Fórmula **27** son los mismos que los compuestos organometálicos descritos para la Fórmula **3**, y los compuestos de Fórmula **27a** son los mismos heterociclos que los descritos para los compuestos de Fórmula **3a** en el Esquema 1. Las reacciones se llevan a cabo de la misma manera que la descrita en el Esquema 1. El presente Ejemplo 9 (Paso E) y el Ejemplo 12 (Paso E) ilustran el método del Esquema 20 en donde Q^1 es un anillo de fenilo sustituido.

Esquema 20

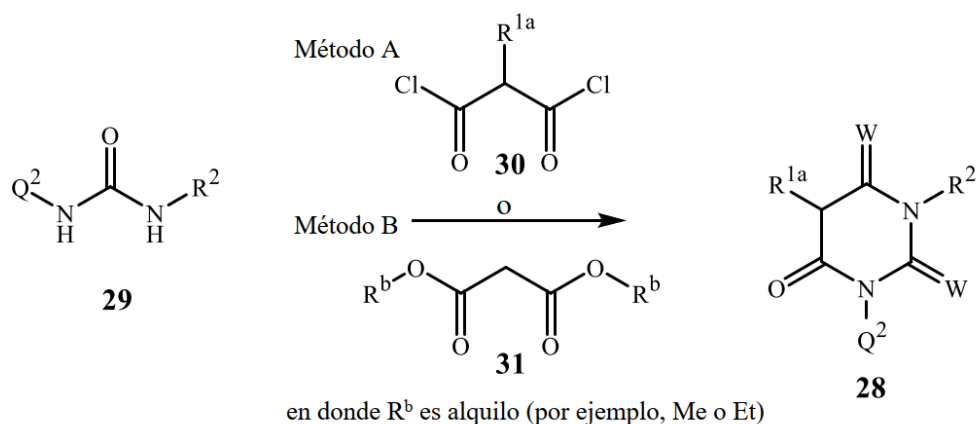
Como se muestra en el Esquema 21, los intermedios de Fórmula **26** se preparan fácilmente a partir de los compuestos correspondientes de Fórmula **28** mediante tratamiento con un agente halogenante o sulfonante utilizando técnicas estándar conocidas en la técnica. Por ejemplo, la reacción de compuestos de Fórmula **28** con tricloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo, oxiclورو de fósforo o cloruro de tionilo en un disolvente adecuado tal como diclorometano proporciona compuestos de Fórmula **26** en donde X^1 es cloro. Los compuestos de Fórmula **26** en donde X^1 es (halo)alquilsulfonato se pueden preparar a partir de compuestos correspondientes de Fórmula **28** mediante reacción, por ejemplo, con anhídrido trifluorometanosulfónico en presencia de una base no nucleófila suave. Para condiciones de reacción típicas, véase, por ejemplo, *Australian Journal of Chemistry* **1968**, 21(2) 467-76; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2011**, 21(10), 2958-2961; *Journal of Medicinal Chemistry* **2014**, 57, 435-448; *Accounts of Chemical Research* **1988**, 21(4), 47-53 y el documento WO 2013/183035. Además, el presente Ejemplo 9 (Paso D) y el Ejemplo 12 (Paso D) ilustran el método del Esquema 21.

Esquema 21

Los compuestos de Fórmula **28** se pueden preparar mediante reacción de compuestos de Fórmula **30** con un derivado malónico de Fórmula **30** como se muestra en el Método A del Esquema 22. Normalmente, la reacción se lleva a cabo en un disolvente tal como diclorometano, cloroformo,

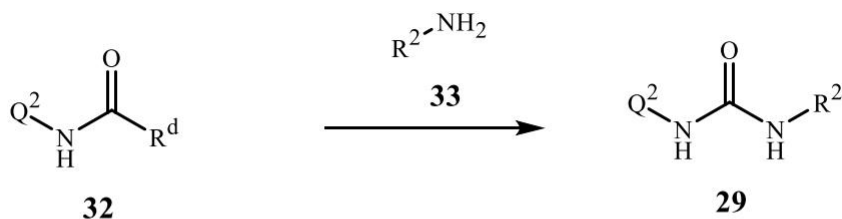
dicloroetano, tetrahidrofurano o tolueno. Como alternativa, los compuestos de Fórmula **29** se puede hacer reaccionar con ésteres de Fórmula **31** en presencia de un alcóxido de metal tal como etóxido de sodio, metóxido de sodio, *terc*-butóxido de potasio y en un disolvente tal como etanol, metanol o *terc*-butanol, como se muestra en el Método B del Esquema 22. Ambos métodos se llevan a cabo normalmente a una temperatura entre aproximadamente 50 °C y el punto de ebullición del disolvente o la mezcla de disolventes. Para las condiciones de reacción véase, *Dyes and Pigments* **2018**, 149, 543-552; y el documento WO 2002/068057. Además, el Ejemplo 9 (Paso C) y el Ejemplo 12 (Paso C) ilustran el método del Esquema 22.

Esquema 22



Los compuestos de Fórmula **29** pueden sintetizarse por una variedad de medios. Por ejemplo, como se muestra en el Esquema 23, la reacción de carbamatos de Fórmula **32** en donde R^d es un grupo saliente tal como fenoxi o *terc*-butoxi con aminas de Fórmula **33** en un disolvente tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, tolueno o acetonitrilo a temperatura ambiente proporciona compuestos de Fórmula **29**. Para referencias relevantes véase, por ejemplo, *Synthesis* **1989**, 6, 423-425. Además, el presente Ejemplo 9 (Paso B) y el Ejemplo 12 (Paso B) ilustran el método del Esquema 23. En la bibliografía se han notificado otros métodos generales para la preparación de ureas que se pueden adaptar fácilmente para preparar compuestos de Fórmula **29**. Por ejemplo, reacción de isocianatos con aminas según el procedimiento notificado en el *Journal of Organic Chemistry* **2000**, 65, 1549-1551; y *Organic Process Research & Development* **2002**, 6, 759-761.

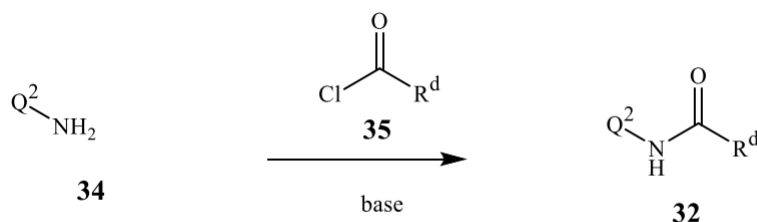
Esquema 23



en donde la R^d es un grupo saliente tal como fenoxi o *terc*-butoxi

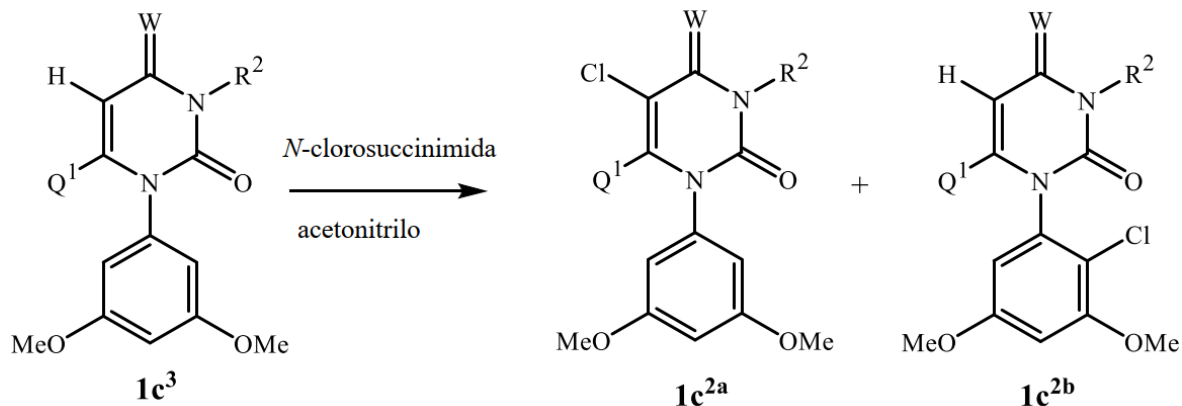
Como se muestra en el Esquema 24, los compuestos de Fórmula **32** pueden prepararse acoplando un cloruro de ácido de Fórmula **35** con una amina de Fórmula **34** en presencia de un neutralizante de ácido. Los neutralizantes de ácido típicos incluyen bases amínicas tales como trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina y piridina. Otros neutralizantes incluyen hidróxidos tales como hidróxido de sodio y de potasio, y carbonatos tales como carbonato de sodio y carbonato de potasio. Las sales de ácido de aminas de Fórmula **34** también se pueden usar en esta reacción, siempre que estén presentes al menos 2 equivalentes de un neutralizante de ácido. Los ácidos típicos usados para formar sales con aminas incluyen ácido clorhídrico, ácido oxálico y ácido trifluoroacético. Para las condiciones de reacción, véase el presente Ejemplo 9 (Paso A) y el Ejemplo 12 (Paso A).

Esquema 24

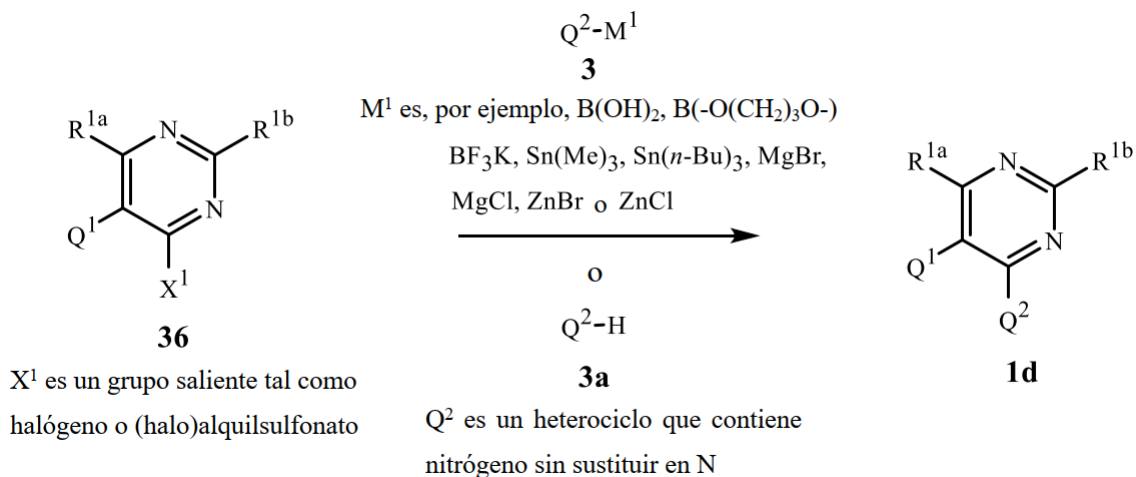


en donde la R^d es un grupo saliente tal como fenoxi o *terc*-butoxi

Los compuestos de Fórmula **1c** (es decir, Fórmula **1** en donde J es J-4) en donde R^{1a} es halógeno se pueden preparar a partir de los compuestos correspondientes de Fórmula **1c** en donde R^{1a} es H. La halogenación se puede lograr utilizando una variedad de agentes halogenantes conocidos en la técnica, tales como halógeno elemental (por ejemplo, Cl₂, Br₂, I₂), cloruro de sulfurilo, monoclóruo de yodo o una *N*-halosuccinimida (por ejemplo, NBS, NCS, NIS), y en un disolvente adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida, tetracloruro de carbono, acetonitrilo, diclorometano o ácido acético. Dependiendo de los reactivos y las condiciones de reacción, la halogenación puede dar como resultado mezclas de regioisómeros que se pueden separar utilizando técnicas rutinarias conocidas en la técnica. El Esquema 25 ilustra un ejemplo específico para la preparación de compuestos de Fórmula **1c^{2a}** (es decir, Fórmula **1** en donde J es J-4, R^{1a} es Cl y Q² es 3,5-dimetoxifenilo) y Fórmula **1c^{2b}** (es decir, Fórmula **1** en donde J es J-4, R^{1a} es H y Q² es 2-cloro-3,5-dimetoxifenilo) a partir del correspondiente compuesto de Fórmula **1c³** (es decir, Fórmula **1** en donde J es J-4, R^{1a} es H y Q² es 3,5-dimetoxifenilo). El presente Ejemplo 11 ilustra el método del Esquema 25.

Esquema 25

Como se muestra en el Esquema 26, los compuestos de Fórmula **1d** (es decir, Fórmula **1** en donde J es J-6) se pueden preparar de forma análoga al método del Esquema 1. El presente Ejemplo 14 (Paso B), Ejemplo 16 (Paso D), Ejemplo 18 (Paso D), Ejemplo 20 y Ejemplo 21 (Paso E) ilustran el método del Esquema 26 en donde Q² es un anillo de fenilo sustituido.

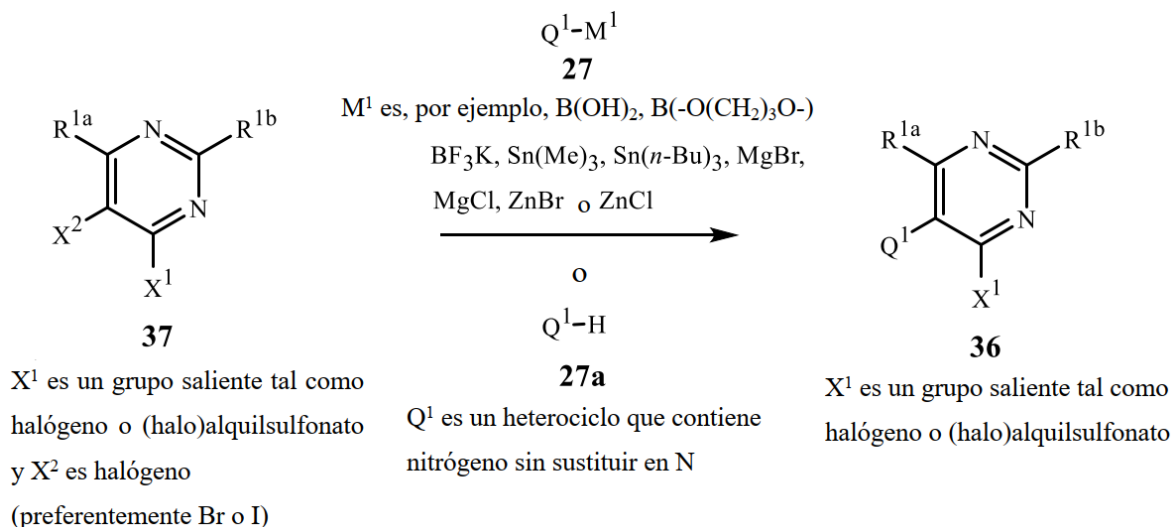
Esquema 26

Un experto en la técnica reconocerá que el método del Esquema 26 se puede llevar a cabo cuando las funcionalidades de X¹ and Q¹ unidas al compuesto de Fórmula 36 se invierten, para permitir así la introducción de un anillo Q¹ en lugar del anillo Q².

Como se muestra en el Esquema 27, los compuestos de partida de Fórmula 36 se pueden preparar de manera análoga al método del Esquema 1. En este método, los compuestos de Fórmula 27 son los mismos que los compuestos organometálicos descritos para la Fórmula 3, y los compuestos de Fórmula 27a son los mismos heterociclos que los descritos para los compuestos de Fórmula 3a en el Esquema 1. Como será evidente para un experto en la técnica, el grupo X² unido a los compuestos de Fórmula 37 se debe seleccionar teniendo cuenta la reactividad relativa de otros grupos funcionales presentes en la Fórmula 37 (por ejemplo, el grupo X¹), de modo que el grupo X² se ha desplazado en primer lugar para dar los compuestos deseados de Fórmula 36. Para una selectividad óptima (es decir, desplazamiento preferente de X²), el grupo X¹ debe ser menos reactivo que X² en condiciones de acoplamiento cruzado,

y permitir de esta manera la diferenciación entre los dos centros reactivos. Por ejemplo, el uso de los compuestos de Fórmula 37 en donde X² es I y X¹ es Br, Cl o alquilsulfonato a menudo permite la introducción selectiva del anillo Q¹ en la posición 5 del anillo de pirimidina. Para las condiciones de reacción típicas, véase, por ejemplo, Suzuki et al., Chemical Review, 1995, 95, 2457-2483 y las referencias citadas en el Esquema 1. Además, el Ejemplo 14 (Paso C) ilustra el método del Esquema 27 a partir de un compuesto de Fórmula 37 en donde X¹ es Cl y X² es I para proporcionar un compuesto de Fórmula 36 en donde Q¹ es un anillo de fenilo sustituido.

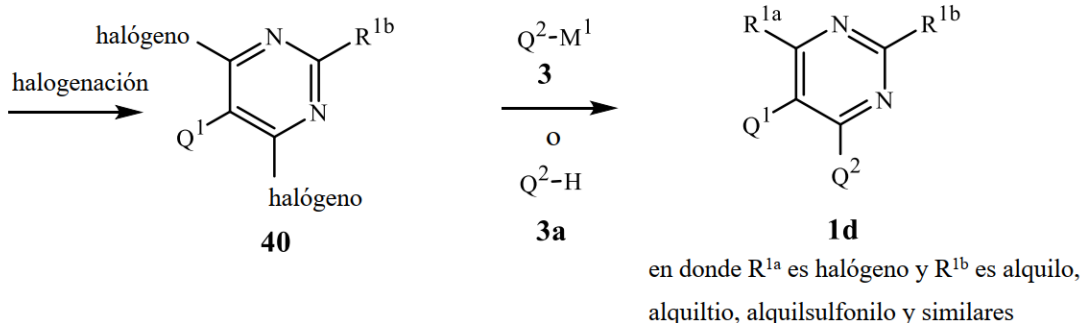
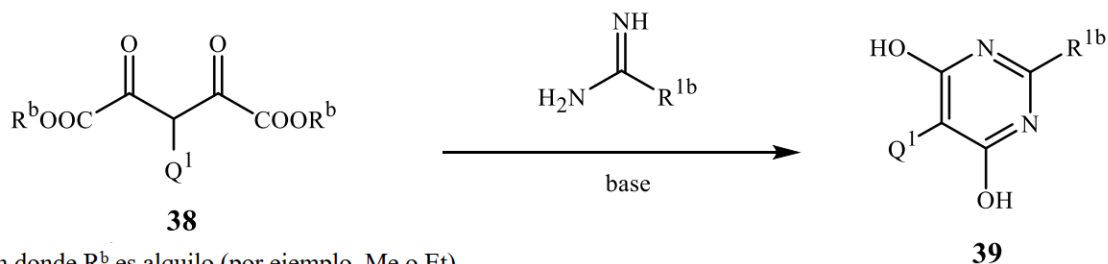
Esquema 27



En un método alternativo, como se describe en el Esquema 28, los compuestos de Fórmula 1d (es decir, Fórmula 1 en donde J es J-6) en donde R^{1b} es alquilo, alquiltio, alquilsulfonilo y similares, se pueden preparar por condensación cíclica de derivados de malonato de Fórmula 38 con una urea sustituida de fórmula NH₂C(=NH)R^{1b}, seguida de halogenación para obtener compuestos de Fórmula 40 que son intermedios útiles en reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición para preparar compuestos de Fórmula 1d (es decir, Fórmula 1 en donde J es J-6). La reacción de ciclación se puede llevar a cabo sin otro disolvente que el compuesto de Fórmula 38 y el derivado de urea, o en fase líquida con un disolvente tal como metanol, etanol, acetonitrilo, diclorometano, N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo y 1-metil-2-pirrolidinona, a una temperatura que oscila entre aproximadamente la temperatura ambiente y 200 °C. Generalmente es ventajoso llevar a cabo la reacción en presencia de una base adecuada. Las bases adecuadas para su uso en el método del Esquema 28 incluyen, por ejemplo, alcóxidos metálicos tales como *terc*-butóxido de potasio, metóxido de sodio, etóxido de sodio y similares; o un hidruro de metal alcalino tal como hidruro de sodio y similares; o una base orgánica tal como trietilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, N-metilmorfolina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) y similares; o una sal inorgánica tal como carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio y similares. La halogenación posterior de compuestos de Fórmula 39 se puede lograr utilizando una variedad de agentes halogenantes conocidos en la técnica. Por ejemplo, dicloropirimidinas de Fórmula 40 se pueden preparar haciendo reaccionar compuestos de Fórmula 39 con un agente de cloración tal como

cloruro de sulfurilo, tricloruro de fósforo o pentacloruro de fósforo en un disolvente apropiado tal como tetracloruro de carbono, acetonitrilo o diclorometano. Los compuestos de Fórmula **40** puede someterse a reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales análogas al método del Esquema 1 para proporcionar compuestos de Fórmula **1d** (es decir, Fórmula 1 en donde J es J-6). Para referencias que ilustran el método del Esquema 28 véase, por ejemplo, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2008**, *16*, 9804-9816; *Synthetic Communications* **2018**, *48*, 714-720; y el documento US 5,948,786. Además, el método del Esquema 28 se ilustra en el presente Ejemplo 21, Pasos C a E.

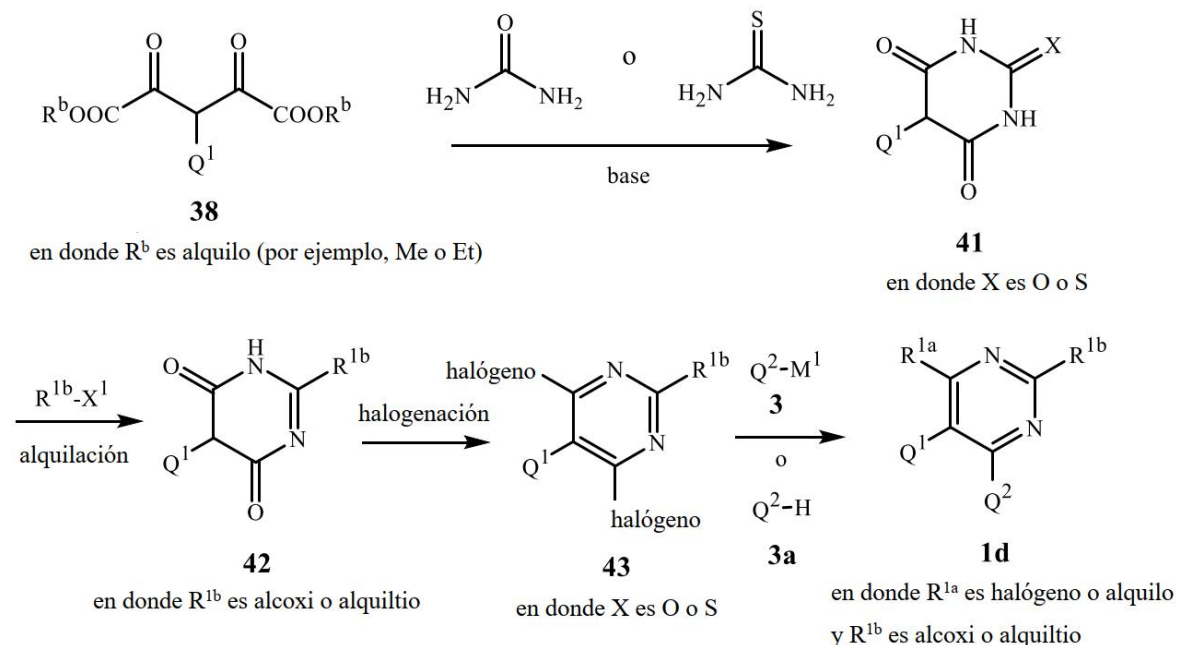
Esquema 28



Las variaciones de la metodología sintética descrita en el Esquema 28 también son útiles para preparar compuestos de Fórmula **1d** (es decir, Fórmula 1 en donde J es J-6). Por ejemplo, como se muestra en el Esquema 29, la urea o la tiourea sin sustituir se pueden hacer reaccionar con derivados de Fórmula **38** usando condiciones de reacción análogas al Esquema 28, para proporcionar compuestos de Fórmula **41**. La alquilación posterior, seguida de halogenación, proporciona compuestos de Fórmula **43** que son intermediarios útiles para reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición para preparar compuestos de Fórmula **1d** (es decir, Fórmula 1 en donde J es J-6). La alquilación se logra haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula **41** con un agente alquilante de fórmula R^{1b}-X¹ en donde X¹ es un grupo saliente tal como halógeno (por ejemplo, Cl, Br o I) o (halo)alquilsulfonato (por ejemplo, *p*-toluenosulfonato, metanosulfonato o trifluorometanosulfonato), preferentemente en presencia de una base tal como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), carbonato de potasio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, y en un disolvente tal como *N,N*-dimetilformamida, tetrahidrofurano, tolueno o agua. La halogenación posterior de compuestos de Fórmula **42** se puede lograr utilizando una variedad de agentes halogenantes conocidos en la técnica. Por ejemplo, dicloropirimidinas de Fórmula **43** se pueden preparar haciendo reaccionar compuestos de Fórmula **42** con un agente de cloración tal como cloruro de sulfurilo,

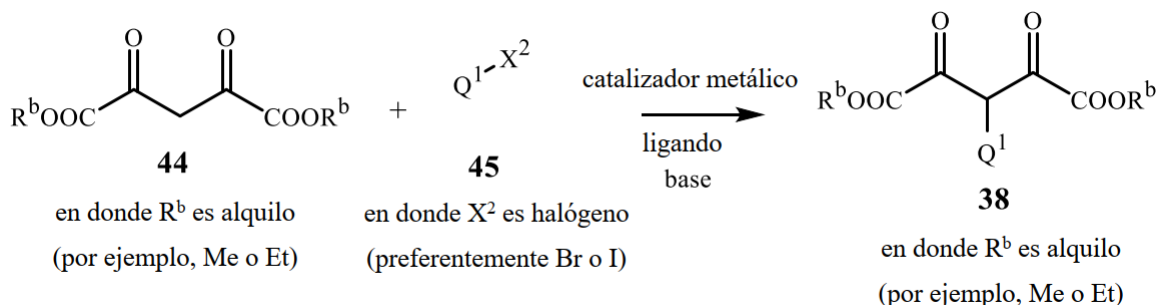
tricloruro de fósforo o pentacloruro de fósforo en un disolvente apropiado tal como tetracloruro de carbono, acetonitrilo o diclorometano. Los compuestos de Fórmula **43** puede someterse a reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales análogas al método del Esquema 1 para proporcionar compuestos de Fórmula **1d** (es decir, Fórmula 1 en donde J es J-6). Para referencias que ilustran el método del Esquema 29 véase, por ejemplo, el documento UA 2004116429, y referencias citadas en el mismo.

Esquema 29



Como se muestra en el Esquema 30, los compuestos de Fórmula **38** se pueden preparar a partir de acetoacetatos de alquilo de Fórmula **44** con haluros de arilo de Fórmula **45** usando condiciones de reacción de acoplamiento catalizada por metales. Se puede emplear una amplia variedad de procedimientos de acoplamiento catalizado por metales en el método del Esquema 30. Las condiciones particularmente útiles incluyen sales de cobre (I) tales como yoduro de cobre (I), L-prolina como ligando, sulfóxido de dimetilo como disolvente y carbonato de cesio como base, a una temperatura entre aproximadamente 40 y 50 °C. Para las condiciones de reacción, véase, por ejemplo, *Organic Letters* **2005**, 7(21), 4693-4695.

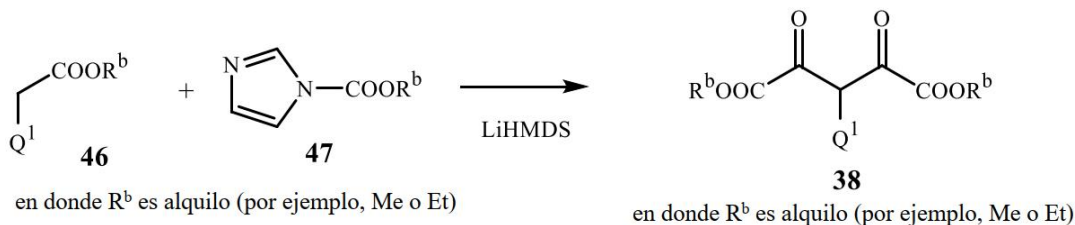
Esquema 30



Como alternativa, los compuestos de Fórmula **38** pueden prepararse por esterificación de un

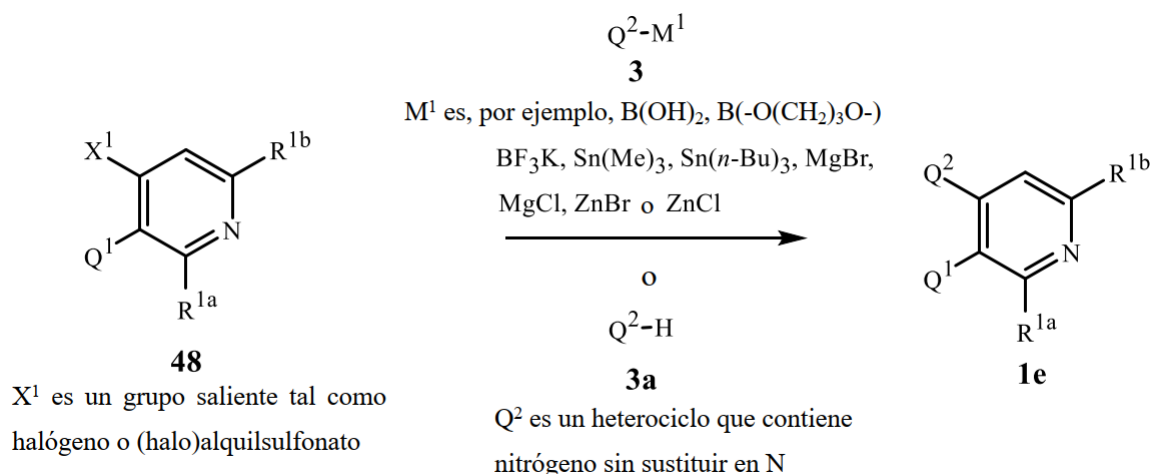
compuesto de Fórmula **46** utilizando un carbamato de alquil imidazol de Fórmula **47**. Para las condiciones de reacción, véase *Tetrahedron Letters* **2012**, 53, 1060-1061. Además, el método del Esquema 31 se ilustra en el presente Ejemplo 21 (Paso B).

Esquema 31



10 Como se muestra en el Esquema 32, los compuestos de Fórmula **1e** (es decir, Fórmula **1** en donde J es J-7) se pueden preparar de forma análoga al método del Esquema 1. El presente Ejemplo 26 (Paso E) ilustra el método del Esquema 32.

Esquema 32



25 Un experto en la técnica reconocerá que el método del Esquema 32 se puede llevar a cabo cuando las funcionalidades de X1 and Q1 unidas al compuesto de Fórmula 48 se invierten, para permitir así la introducción de un anillo Q1 en lugar del anillo Q2.

30 Como se muestra en el Esquema 33, los intermedios de Fórmula 48 se preparan fácilmente a partir de los derivados de 4-piridona correspondientes de Fórmula 49 mediante tratamiento con un agente halogenante o sulfonante utilizando técnicas estándar conocidas en la técnica. Por ejemplo, la reacción de compuestos de Fórmula 49 con tricloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo, oxiclورو de fósforo o cloruro de tionilo en un disolvente adecuado tal como diclorometano proporciona compuestos de Fórmula 48 en donde X1 es cloro. Para las condiciones de reacción típicas, véase, por ejemplo, *Synthesis* 2006, 17, 2855-2864; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2005, 15(22), 4998-5002; y el documento WO 2009158257.

35 En algunos casos, la reacción se puede llevar a cabo sin otro disolvente que el agente halogenante. El presente Ejemplo 26 (Paso D) ilustra un procedimiento de preparación de un compuesto de Fórmula 48 en donde X1 es bromo utilizando bromuro de fosforilo como agente halogenante sin disolvente añadido. Los compuestos de Fórmula 48 en donde X1 es (halo)alquilsulfonato se pueden preparar a partir de

10

15

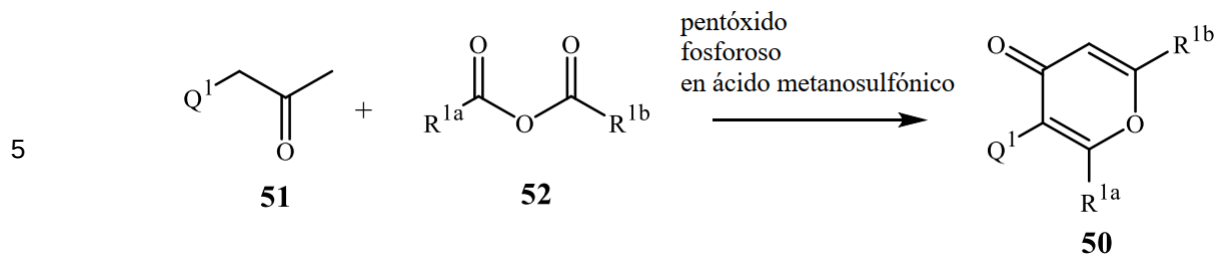


25



35

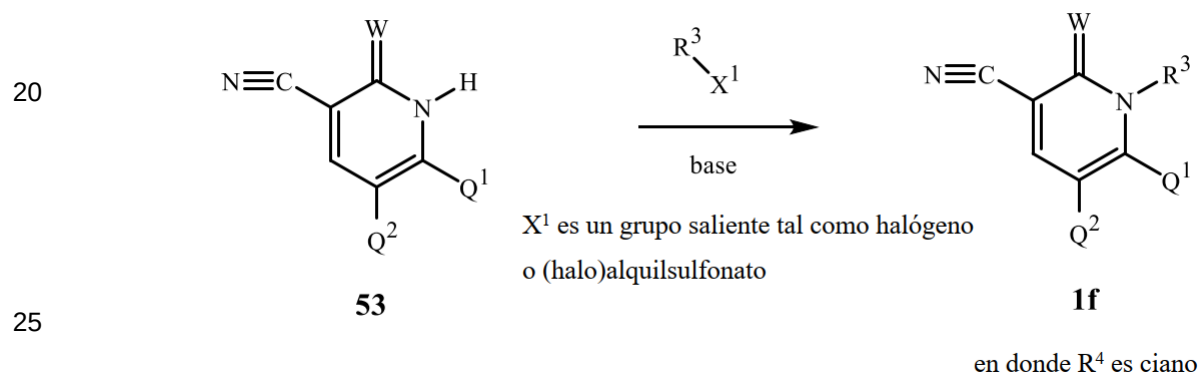
Muchos compuestos de Fórmula **51** son conocidos y pueden prepararse mediante métodos generales divulgados en la técnica (por ejemplo, véase el presente Ejemplo 26, Paso A).

Esquema 35

10

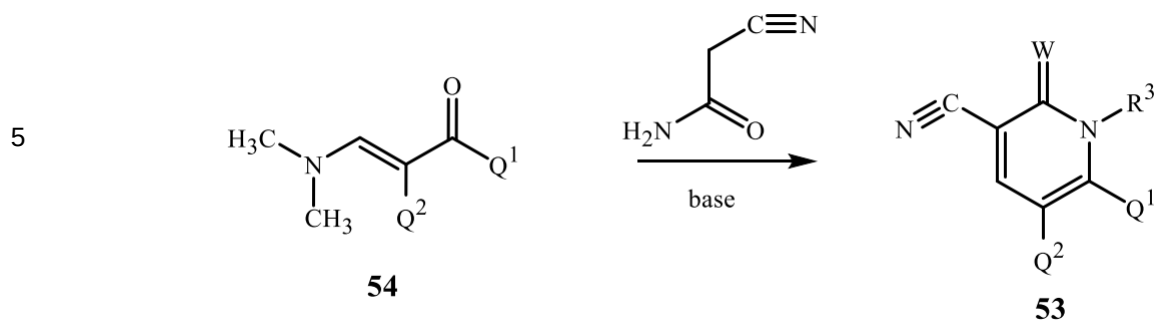
Como se muestra en el Esquema 36, los compuestos de Fórmula **1f** (es decir, Fórmula **1** en donde J es J-8) pueden prepararse mediante reacción de compuestos de Fórmula **53** con agentes alquilantes de fórmula $\text{R}^3\text{-X}^1$ en donde X^1 es un grupo saliente tal como halógeno (por ejemplo, Cl, Br o I) o (halo)alquilsulfonato (por ejemplo, *p*-toluenosulfonato, metanosulfonato o trifluorometanosulfonato), preferentemente en presencia de una base tal como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), carbonato potásico, hidróxido potásico o hidróxido sódico, y en un disolvente tal como *N,N*-dimetilformamida, tetrahidrofurano, tolueno o agua. Un amplio intervalo de temperaturas de reacción son útiles en el método del Esquema 36, y un experto en la técnica puede adaptar fácilmente las condiciones de reacción según sea necesario. El método del Esquema 36 se ilustra en el presente Ejemplo 27 (Paso E).

15

Esquema 36

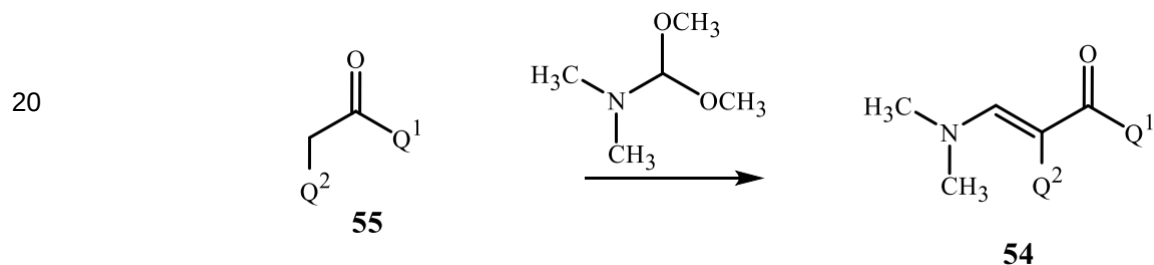
30

Como se muestra en el Esquema 37, los compuestos de Fórmula **53** se pueden preparar por reacción de compuestos de Fórmula **54** con 2-cianoacetamida en presencia de una combinación de base/disolvente tal como etóxido de sodio en etanol o *terc*-butóxido de potasio en *terc*-butanol, a temperaturas desde aproximadamente la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente. Para las condiciones de reacción véase, por ejemplo, *Journal of Medicinal Chemistry* **2002**, 45(9), 1887-1900. Además, el método del Esquema 37 se ilustra en el presente Ejemplo 27 (Paso D).

Esquema 37

10 Como se muestra en el Esquema 38, los compuestos de Fórmula **54** se pueden preparar a partir de derivados de bencil fenil cetona de Fórmula **55** mediante reacción con *N,N*-dimetilformamida dimetilacetal, normalmente en exceso de una cantidad estequiométrica, actuando el reactivo también como disolvente, u opcionalmente con la adición de un codisolvente tal como tolueno o tetrahidrofurano, y a una temperatura desde aproximadamente la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente.

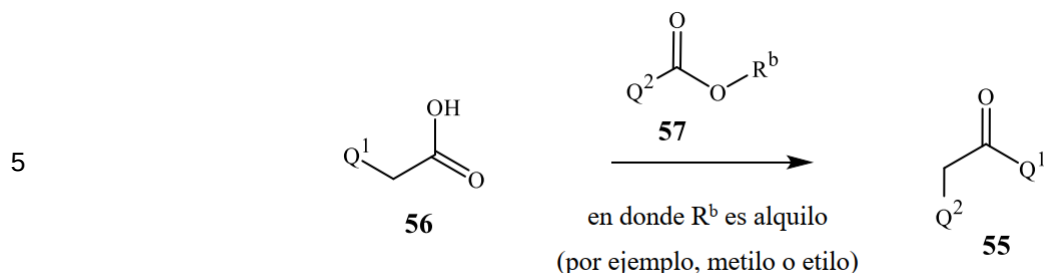
15 Para las condiciones de reacción, véase, por ejemplo, *Tetrahedron* **1998**, 54, 5075-5088 y *Tetrahedron* **1994**, 50, 2255-2264. Además, el método del Esquema 38 se ilustra en el presente Ejemplo 27 (Paso C).

Esquema 38

25 Los métodos generales útiles para la preparación de diaril cetonas de Fórmula **55** son bien conocidos en la técnica; véase, por ejemplo, *Chemical Research in Toxicology* **2011**, 24(11), 1853-1861; y *Royal Society of Chemistry* **2017**, 7, 11367-11372; y las referencias citadas en los mismos. Cabe destacar el método ilustrado en el Esquema 39 a continuación, que implica la reacción de un ácido acético de Fórmula **56** con un éster carboxílico de Fórmula **57**. Normalmente, la reacción se realiza con la ayuda de una base y en presencia de un disolvente orgánico inerte, por ejemplo, con hidruro de sodio,

30 diisopropilamida de litio o bis(trimetilsilil)amida de litio (LiHMDS) en un disolvente tal como benceno, tolueno, *N,N*-dimetilformamida o tetrahidrofurano. El producto puede aislarse ajustando el pH a aproximadamente 1 a 7 y después filtrando o extrayendo, opcionalmente después de retirar el disolvente orgánico. El presente Ejemplo 27 (Paso B) ilustra el método del Esquema 39.

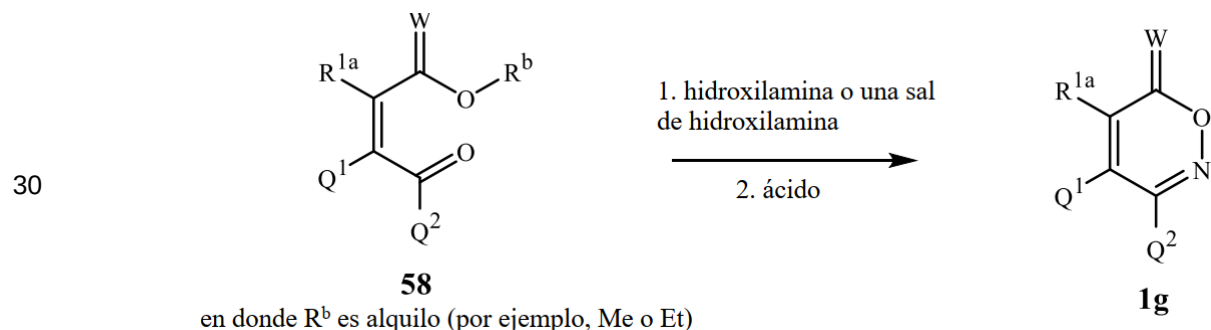
35

Esquema 39

10 Como se muestra en el Esquema 40, los compuestos de Fórmula **1g** (es decir, Fórmula **1** en donde J es J-9) pueden prepararse por condensación de ésteres de Fórmula **58** con hidroxilamina o una sal de hidroxilamina (por ejemplo, clorhidrato de hidroxilamina). La reacción se realiza normalmente en disolventes tales como metanol, etanol, agua, diclorometano y mezclas de los mismos, a temperaturas que oscilan entre 0 °C y el punto de ebullición del disolvente. La adición de una base, a menudo una amina, carbonato alcalino, acetato alcalino o hidróxido alcalino, puede ser beneficiosa, particularmente cuando se

15 usa hidroxilamina en su forma de sal. Ejemplos de bases comunes que se pueden emplear en la reacción son piridina, trietilamina, acetato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de sodio e hidróxido de sodio, que se pueden usar en cantidades catalíticas, estequiométricas, superestequiométricas o de disolvente. Una vez completada la reacción, el intermedio aislado o en bruto se trata con ácido, tal como ácido acético glacial, para proporcionar compuestos de Fórmula **1g**. En un método preferido, el intermedio se calienta

20 con ácido acético glacial como disolvente a una temperatura de aproximadamente 110 °C. El presente Ejemplo 25 (Paso G) ilustra el método del Esquema 40. Los compuestos de Fórmula **1g** (es decir, Fórmula **1** en donde J es J-9) también se pueden sintetizar por condensación de hidroxilamina o sus sales con 3-hidroxiбутенóíidos seguida de cierre del anillo con ácido (véase el documento US 20120329787), o por reacción de 3-metoxibutenóíidos con ácido hidroxilamina-O-sulfónico (véase *Journal of Organic Chemistry* **1987**, 52(20), 4521-4526).

Esquema 40

35 Un experto en la materia reconocerá que los compuestos de Fórmula **1** también pueden someterse a numerosas reacciones electrófilas, nucleófilas, radicalarias, organometálicas, de oxidación y de reducción diferentes para proporcionar otros compuestos funcionalizados de Fórmula **1**. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula **1** en donde R⁵ es halógeno se pueden utilizar para preparar compuestos de Fórmula **1** en donde R⁵ es alquilo. Los compuestos de Fórmula **1**, o intermedios para su preparación, pueden contener

grupos nitro aromáticos, que se pueden reducir a grupos amino y a continuación convertir mediante reacciones muy conocidas en la técnica (por ejemplo, reacción de Sandmeyer) en diferentes haluros. Mediante reacciones conocidas similares, los haluros aromáticos tales como bromuros o yoduros preparados mediante la reacción de Sandmeyer pueden reaccionar con alcoholes en condiciones catalizadas por cobre, tales como la reacción de Ullmann o modificaciones conocidas de esta, para proporcionar compuestos de Fórmula 1 que contengan sustituyentes alcoxi. Adicionalmente, algunos grupos halógenos, tales como flúor o cloro, se pueden desplazar con alcoholes en condiciones básicas para proporcionar compuestos de Fórmula 1 que contengan los sustituyentes alcoxi correspondientes. Los compuestos de Fórmula 1 o precursores de estos que contienen un haluro, preferentemente bromuro o yoduro, son intermedios particularmente útiles para reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por un metal de transición para preparar compuestos de Fórmula 1. Estos tipos de reacciones están debidamente documentadas en la bibliografía; véanse, por ejemplo, Tsuji en *Transition Metal Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Chichester, 2002; Tsuji en *Palladium in Organic Synthesis*, Springer, 2005; y Miyaura y Buchwald en *Cross Coupling Reactions: A Practical Guide*, 2002; y las referencias citadas en dichos documentos.

Los compuestos de Fórmula 1 y los intermedios descritos en los métodos anteriores, en donde W es O pueden convertirse en los correspondientes tiolatos, en donde W es S utilizando diversos reactivos de tiación convencionales tales como pentasulfuro de fósforo o 2,4-disulfuro de 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetano (reactivo de Lawesson). Este tipo de reacciones son muy conocidas en la técnica, véanse, por ejemplo, *Heterocycles* 1995, 40, 271-278; *Journal of Medicinal Chemistry* 2008, 51, 8124-8134; *Journal of Medicinal Chemistry* 1990, 33, 2697-706; *Synthesis* 1989, (5), 396-3977; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1988, 1663-1668; *Tetrahedron* 1988 44, 3025-3036; y *Journal of Organic Chemistry* 1988 53(6), 1323-1326. Además, para consultar ejemplos relacionados con las piridazinonas, véase *Journal of Heterocyclic Chemistry* 1988, 25(6), 1719-23; y *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements* 2000, 156, 213-223.

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

Sin entrar en más detalles, se cree que un experto en la materia que utilice la descripción anterior

puede sacar el máximo provecho de la presente invención. Por lo tanto, los siguientes ejemplos han de interpretarse como meramente ilustrativos y no limitantes de la divulgación en modo alguno. Los pasos en los siguientes ejemplos ilustran un procedimiento para cada paso en una transformación de síntesis global y el material de partida para cada paso puede no haberse preparado necesariamente mediante una ejecución preparativa particular cuyo procedimiento se describa en otros ejemplos o pasos. La temperatura ambiente se define como aproximadamente 20-25 °C. En los siguientes ejemplos, las reacciones se llevan a cabo con agitación en atmósfera de nitrógeno, independientemente de que se indique o no en el ejemplo, a menos que se indique explícitamente lo contrario. Los porcentajes son en peso, salvo para las mezclas de disolventes cromatográficos o cuando se indique otra cosa. Las partes y los porcentajes para las mezclas de disolventes cromatográficos son en volumen, a menos que se indique otra cosa. MPLC se refiere a cromatografía de líquidos a media presión en gel de sílice. Los espectros de ¹H RMN se notifican en ppm campo abajo desde tetrametilsilano; "s" significa singulete, "d" significa doblete, "t" significa triplete, "c" significa cuarteto, "m" significa multiplete, "s a" significa singulete ancho, "dd" significa doblete de dobletes, "td" significa triplete de dobletes doblete, "ddd" significa doblete de dobletes de dobletes. Los espectros de ¹⁹F RMN se reportan en ppm utilizando triclorofluorometano como referencia. Los espectros de masas se presentan como el peso molecular del ion precursor de mayor abundancia isotópica (M+1) formado por la adición de H⁺ (peso molecular de 1) a la molécula, o (M-1) formado por la pérdida de H⁺ (peso molecular de 1) de la molécula, observado mediante el uso de cromatografía de líquidos acoplada a un espectrómetro de masas (LCMS) utilizando la ionización química a presión atmosférica (AP⁺) o ionización por electronebulización (ESI⁺).

EJEMPLO 1

Preparación de 5-(2-cloro-4-fluorofenil)-6-(2-cloro-3-tienil)-2,4-dimetil-3(2*H*)-piridazinona (Compuesto 7)

Paso A: Preparación de 5,6-dicloro-2-metil-3(2*H*)-piridazinona

Una mezcla de 5,6-dicloro-3(2*H*)-piridazinona (20.0 g, 0.12 mol), yodometano (31.0 g, 13.6 ml, 0.22 mol) y carbonato de potasio (20.1 g, 0.145 mol) en acetonitrilo (400 ml) se calentó a 100 °C durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (20.4 g).

¹H RMN (CDCl₃): δ 7.09 (s, 1H), 3.74 (s, 3H).

Paso B: Preparación de 6-cloro-5-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-metil-3(2*H*)-piridazinona

Una mezcla de 5,6-dicloro-2-metil-3(2*H*)-piridazinona (es decir, el producto del Paso A) (2.50 g, 14.0 mmol), ácido B-(2-cloro-4-fluorofenil)borónico (2.56 g, 14.7 mmol), carbonato de sodio (solución acuosa 2 M, 6.15 ml, 12.3 mmol) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (1.96 g, 2.79 mmol) en 1,4-dioxano (97.7 ml) se calentó a 100 °C durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de

sílice (eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 0 al 40 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (2.03 g).

^1H RMN (CDCl_3): δ 7.28 (m, 2H), 7.13 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 3.82 (s, 3H).

Paso C: Preparación de 6-cloro-5-(2-cloro-4-fluorofenil)-2,4-dimetil-3(2H)-piridazinona

5 Una mezcla de 6-cloro-5-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-metil-3(2H)-piridazinona (es decir, el producto del Paso B) (2.04 g, 7.47 mmol) en tetrahidrofurano (74.7 ml) se enfrió a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ y luego se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (solución 3.4 M en éter dietílico, 8.8 ml, 29.9 mmol). Después de 10 minutos, se añadió bromo (4.78 g, 29.9 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se dejó calentar gradualmente hasta la temperatura ambiente y a continuación se diluyó con agua y acetato de etilo. Las
10 capas orgánica y acuosa se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 0 al 40 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (1.58 g).

15 ^1H RMN (CDCl_3): δ 7.30 (m, 1H), 7.15 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 1.99 (s, 3H).

Paso D: Preparación de 5-(2-cloro-4-fluorofenil)-6-(2-cloro-3-tienil)-2,4-dimetil-3(2H)-piridazinona

Una mezcla de 6-cloro-5-(2-cloro-4-fluorofenil)-2,4-dimetil-3(2H)-piridazinona (es decir, el producto del Paso C) (0.30 g, 1.05 mmol), ácido B-(2-cloro-3-tienil)borónico (0.16 g, 0.99 mmol), carbonato de sodio (solución acuosa 2 M, 0.46 ml, 0.92 mmol) y diclorobis(trifenilfosfina) paladio (0.15 g, 0.21 mmol) en 1,4-dioxano (7.3 ml) se calentó a $100\text{ }^\circ\text{C}$ durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y acetato de etilo, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con un gradiente del 0 al 100 % de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar
20 el compuesto del título, un compuesto de la presente invención, como un aceite incoloro (95 mg).

^1H RMN (CDCl_3): δ 7.13 (dd, 1H), 7.04 (dd, 1H), 6.95 (td, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.56 (d, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.02 (s, 3H).

LCMS: m/z: 369 $[\text{M}+\text{H}]^+$

EJEMPLO 2

30 Preparación de 4-cloro-5-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-metil-6-(4-metil-3-piridinil)-3(2H)-piridazinona (Compuesto 4)

Paso A: Preparación de 4,5-dicloro-2-metil-3(2H)-piridazinona

Una mezcla de 4,5-dicloro-3(2H)-piridazinona (20.0 g, 0.12 mol), yodometano (31.0 g, 13.6 ml, 0.22 mol) y carbonato de potasio (20.1 g, 0.15 mol) en acetonitrilo (400 ml) se calentó a $100\text{ }^\circ\text{C}$ durante 16 h. Después
35 de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido (19.5 g).

^1H RMN (CDCl_3): δ 7.77 (s, 1H), 3.82 (s, 3H).

Paso B: Preparación de 4-cloro-5-yodo-2-metil-3(2H)-piridazinona

A una mezcla de 4,5-dicloro-2-metil-3(2H)-piridazinona (es decir, el producto del Paso A) (2 g, 11.2 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) se le añadió yoduro de sodio (6.7 g, 44.7 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 150 °C durante 16 h y a continuación se añadió más yoduro de sodio (1.68 g, 11.2 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a 150 °C durante otras 6 h y a continuación se añadió más yoduro de sodio (1.68 g, 11.2 mmol). La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y se repartió entre agua y acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido (1.92 g).

¹H RMN (CDCl₃): δ 7.96 (s, 1H), 3.79 (s, 3H).

Paso C: Preparación de 4-cloro-5-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-metil-3(2H)-piridazinona

Una mezcla de 4-cloro-5-yodo-2-metil-3(2H)-piridazinona (es decir, el producto del Paso B) (6.03 g, 22.3 mmol), ácido B-(2-cloro-4-fluorofenil)borónico (4.67 g, 26.8 mmol), carbonato de sodio (solución acuosa 2 M, 20 ml) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (3.13 g, 4.46 mmol) en 1,4-dioxano (156 ml) se calentó a 100 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua y acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 0 al 40 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (5.91 g).

¹H RMN (CDCl₃): δ 7.64 (s, 1H), 7.14 (m, 1H) 7.30 (ddd, 2H), 3.9 (s, 3H).

LCMS: m/z: 273 [M+H]⁺

Paso D: Preparación de 4-cloro-5-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-metil-6-(4-metil-3-piridinil)-3(2H)-piridazinona

A una mezcla de 4-cloro-5-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-metil-3(2H)-piridazinona (es decir, el producto del Paso C) (0.1 g, 0.37 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml) se le añadió complejo de cloruro de 2,2,6,6-tetrametilpiperidinilcinc-cloruro de litio (n.º CAS 1145881-09-9) (solución 0.7 M en tetrahidrofurano, 1.0 ml, 0.67 mmol), se agitó durante 5 minutos y a continuación se añadió una mezcla que contenía tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (34 mg, 0.037 mmol), tri-2-furanilfosfina (17 mg, 0.073 mmol) y 3-yodo-4-metilpiridina (162 mg, 0.74 mmol) y tetrahidrofurano (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h y a continuación se repartió entre agua y acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 0 al 40 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título, un compuesto de la presente invención, en forma de un sólido (89.7 mg).

¹H RMN (CDCl₃): δ 8.32 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.07 (m, 3H), 6.95 (m, 1H), 3.95 (s, 3 H), 2.25 (s, 3H).

^{19}F RMN (CDCl_3): δ 108.40

LCMS: m/z : 364 $[\text{M}+\text{H}]^+$

EJEMPLO 3

Preparación de 6-(2-cloro-5-metoxifenil)-2,4-dimetil-5-(4-metil-3-piridinil)-3(2H)-piridazinona (Compuesto 21)

Paso A: Preparación de 6-cloro-2-metil-5-(4-metil-3-piridinil)-3(2H)-piridazinona

Una mezcla de 5,6-dicloro-2-metil-3(2H)-piridazinona (preparada por el método del Ejemplo 1, Paso A) (0.44 g, 2.46 mmol), ácido *B*-(4-metil-3-piridinil)borónico (0.67 g, 4.92 mmol), carbonato de sodio (0.78 g, 7.36 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0.28 g, 0.25 mmol) en tolueno (5.5 ml), etanol (2.86 ml) y agua (2.86 ml) se desgasificó burbujeando gas nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 30 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se calentó en un tubo sellado a 160 °C durante 1.25 h mientras se sometía a irradiación con microondas, a continuación se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre agua y acetato de etilo. Los extractos orgánicos se separaron y se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 0 al 100 % en hexanos y a continuación metanol al 20% en acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0.29 g).

^1H RMN (CDCl_3): δ 8.57 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.25 (s, 3H).

Paso B: Preparación de 6-(2-cloro-5-metoxifenil)-2-metil-5-(4-metil-3-piridinil)-3(2H)-piridazinona

Una mezcla de 6-cloro-2-metil-5-(4-metil-3-piridinil)-3(2H)-piridazinona (es decir, el producto del Paso A) (0.29 g, 1.23 mmol), ácido *B*-(2-cloro-5-metoxifenil)borónico (0.24 g, 1.29 mmol), carbonato de sodio (solución acuosa 2 M, 0.54 ml, 1.1 mmol) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (0.17 g, 0.24 mmol) en 1,4-dioxano (8.6 ml) se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con agua y acetato de etilo, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 0 al 100 % en hexanos y a continuación metanol al 20% en acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (0.13 g).

^1H RMN (CDCl_3): δ 8.36 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.9 (s, 1H), 6.79 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).

Paso C: Preparación de 6-(2-cloro-5-metoxifenil)-2,4-dimetil-5-(4-metil-3-piridinil)-3(2H)-piridazinona

Una mezcla de 6-(2-cloro-5-metoxifenil)-2-metil-5-(4-metil-3-piridinil)-3(2H)-piridazinona (es decir, el producto del Paso B) (0.13 g, 0.38 mmol) en tetrahidrofurano (3.8 ml) se enfrió a -20 °C y a continuación se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (3.4 M en éter dietílico, 0.45 ml, 1.52 mmol). Después de 10 minutos, se añadió bromo (0.24 g, 1.52 mmol) gota a gota a la mezcla de reacción. La mezcla se dejó calentar gradualmente hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua y acetato de etilo, y las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron

sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 0 al 100 % en hexanos y a continuación metanol al 20% en acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título, un compuesto de la presente invención en forma de un sólido (55 mg).

5 ¹H RMN (CDCl₃): δ 8.6 (m, 2H), 7.73 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.82 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.01 (s, 3H).

LCMS: m/z: 356 [M+H]⁺

EJEMPLO 4

Preparación de ácido 6-(2,4-difluorofenil)-1-(3,5-dimetoxifenil)-1,4-dihidro-5-metil-4-oxo-3-
10 piridazincarboxílico (Compuesto 27)

Paso A: Preparación de 2,4-difluoro-*N*-metoxi-*N*-metilbenzamida

A una mezcla de clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (60 g, 0.62 mol) en *N,N*-dimetilformamida (600 ml) a 0 °C se le añadió trietilamina (62 g, 0.61 mol), seguida de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) (120 g, 0.63 mol). Después de agitar durante 15 minutos a 0 °C, se añadió gota a
15 gota cloruro de 2,4-difluorobenzoílo (100 g, 0.57 mol) en *N,N*-dimetilformamida (1 l) a la mezcla de reacción. Después de 10 minutos, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 10 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (1.5 l) y agua (2 l), las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (1 l), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El material resultante se purificó mediante cromatografía en columna de
20 gel de sílice (eluyendo con un 20 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (75 g).

¹H RMN (CDCl₃): δ 7.48-7.42 (m, 1H), 6.96-6.91 (m, 1H), 6.88-6.83 (m, 1H), 3.56 (s a, 3H), 3.34 (s a, 3H).

LCMS: m/z: 202 [M+H]⁺

25 Paso B: Preparación de 2,4-difluoro-γ-metil-β,δ-dioxobencenopentanoato de etilo

A una solución de tetrahidrofurano (400 ml) a 0 °C se le añadió en porciones hidruro de sodio (60 % en aceite, 11 g, 0.46 mol), seguido de 3-oxopentanoato de etilo (40 g, 0.28 mol). Después de 10 minutos, se añadió diisopropilamida de litio (LDA) (2 M en tetrahidrofurano, 138 ml, 0.28 mol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 40 minutos a 0 °C y a continuación se añadió 2,4-difluoro-*N*-metoxi-*N*-metilbenzamida (es decir, el producto del Paso A) (55 g, 0.27 mol) en tetrahidrofurano (275 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y a continuación se enfrió a 0 °C y se acidificó a
30 pH 2 mediante la adición de ácido clorhídrico (solución acuosa 1 N). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 600 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El material resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con un 5 %
35 de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (45 g).

LCMS: m/z: 285 [M+H]⁺

Paso C: Preparación de 6-(2,4-difluorofenil)-4-hidroxi-5-metil-2*H*-piran-2-ona

A una solución de 2,4-difluoro- γ -metil- β,δ -dioxobencenopentanoato de etilo (es decir, el producto del Paso B) (88 g, 0.31 mol) a 0 °C se le añadió ácido sulfúrico concentrado gota a gota (528 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 10 h y a continuación se diluyó con agua helada (1 l). El precipitado sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico (100 ml) y acetona (100 ml) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido marrón claro (50 g).

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 12.17 (s, 1H), 7.67-7.61 (c, 1H), 7.49-7.43 (m, 1H), 7.28-7.23 (m, 1H), 5.49 (s, 1H), 1.76 (s, 3H).

LCMS: m/z: 239 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Paso D: Preparación de (3E)-6-(2,4-difluorofenil)-5-metil-2H-piran-2,3,4-triona 3-[2-(3,5-dimetoxifenil)hidrazona]

A una mezcla de 3,5-dimetoxibencenamina (9.6 g, 62.7 mmol) en ácido acético (18 ml) a 0 °C se le añadió ácido clorhídrico concentrado (76.8 ml) y nitrito de sodio (4.3 g, 62.3 mmol) en agua (86 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h.

En un matraz de reacción separado, una mezcla de 6-(2,4-difluorofenil)-4-hidroxi-5-metil-2H-piran-2-ona (es decir, el producto del Paso C) (15 g, 63.0 mmol) y carbonato de sodio (92 g, 0.87 mol) en agua/tetrahidrofurano (600 ml, solución 1:1) se agitó durante 30 minutos, se enfrió a 0 °C y a continuación la mezcla de reacción anterior se añadió gota a gota durante 40 minutos. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. El precipitado sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con n-pentano (50 ml) y éter dietílico (50 ml) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido marrón pálido (21 g).

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.66 (s a, 1H), 7.46 (s a, 1H), 7.27 (s a, 1H), 6.85 (s a, 2H), 6.43 (s a, 1H), 3.79 (s, 6H), 1.71 (s, 3H).

LCMS: m/z: 403 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Paso E: Preparación de ácido 6-(2,4-difluorofenil)-1-(3,5-dimetoxifenil)-1,4-dihidro-5-metil-4-oxo-3-piridazincarboxílico

Una mezcla de (3E)-6-(2,4-difluorofenil)-5-metil-2H-piran-2,3,4-triona 3-[2-(3,5-dimetoxifenil)hidrazona] (es decir, el producto del Paso D) (20 g, 49.7 mmol) y ácido clorhídrico concentrado (400 ml) se calentó a 100 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y después se diluyó con agua (500 ml) y el precipitado sólido resultante se recogió por filtración, aclarando con éter dietílico (100 ml), para proporcionar el compuesto del título, un compuesto de la presente invención, en forma de un sólido (13 g).

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 15.73 (s a, 1H), 7.72(c, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.32 (t, 1H), 6.95-6.94 (t, 2H), 6.50 (d, 1H), 3.81 (s, 6H) 1.71 (s, 3H).

LCMS: m/z: 403 $[\text{M}+\text{H}]^+$

EJEMPLO 5

Preparación de 6-(2,4-difluorofenil)-1-(3,5-dimetoxifenil)-1,4-dihidro-5-metil-4-oxo-3-piridazincarboxilato de etilo (Compuesto 28)

A una mezcla de ácido 6-(2,4-difluorofenil)-1-(3,5-dimetoxifenil)-1,4-dihidro-5-metil-4-oxo-3-

piridazincarboxílico (es decir, el producto del Ejemplo 4, Paso E) (5 g, 12.4 mmol) en etanol (50 ml) a 0 °C, se le añadió cloruro de tionilo (4.4 g, 37 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos y a continuación se calentó a 90 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título, un compuesto de la presente invención, en forma de un sólido blanquecino (4 g).

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 7.62-7.58 (c, 1H), 7.37-7.33 (t, 1H), 7.18-7.14 (t, 1H), 6.55 (m, 2H), 6.46-6.45 (m, 1H), 4.34 4.30 (c, 2H), 3.65 (s, 6H), 1.75 (s, 3H), 1.30-1.27 (t, 3H).

LCMS: m/z: 431 [M+H]⁺

EJEMPLO 6

Preparación de 6-(2,4-difluorofenil)-1-(3,5-dimetoxifenil)-3-(hidroximetil)-5-metil-4(1H)-piridazinona (Compuesto 23)

A una mezcla de 6-(2,4-difluorofenil)-1-(3,5-dimetoxifenil)-1,4-dihidro-5-metil-4-oxo-3-piridazincarboxilato de etilo (es decir, el producto del Ejemplo 5) (2.8 g, 6.5 mmol) en etanol (28 ml) a 0 °C se le añadió borohidruro de sodio (508 mg, 13.42 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a 0 °C y a continuación se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y agua (50 ml), la capa orgánica se separó y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El material resultante se purificó mediante cromatografía en columna (eluyendo con un 10 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título, un compuesto de la presente invención, en forma de un sólido marrón pálido (1.6 g).

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 7.61-7.56 (c, 1H), 7.36-7.31 (t, 1H), 7.17-7.13 (t, 1H), 6.48-6.44 (dd, 3H), 5.06-5.03 (t, 1H), 4.58-4.49 (d, 2H), 3.60 (s, 6H), 1.72 (s, 3H).

LCMS: m/z: 389 [M+H]⁺

EJEMPLO 7

Preparación de 1-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-6-(2,4-difluorofenil)-3-(hidroximetil)-5-metil-4(1H)-piridazinona (Compuesto 30) y 1-(4-cloro-3,5-dimetoxifenil)-6-(2,4-difluorofenil)-3-(hidroximetil)-5-metil-4(1H)-piridazinona (Compuesto 32)

A una mezcla de 6-(2,4-difluorofenil)-1-(3,5-dimetoxifenil)-3-(hidroximetil)-5-metil-4(1H)-piridazinona (es decir, el producto del Ejemplo 6) (2 g, 5.15 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se le añadió N-clorosuccinimida (685 mg, 5.15 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente y a continuación se calentó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua (50 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), y los extractos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material resultante se purificó por HPLC preparativa (X-Bridge C18 (150 x 30 mm), 5 µm fase móvil A: acetato de amonio 10 mM (solución acuosa), B: acetonitrilo, para proporcionar los compuestos del título, compuestos de la presente

invención. El compuesto número 30 se obtuvo en forma de un sólido blanquecino (600 mg) y el compuesto número 32 se obtuvo en forma de un sólido blanquecino (180 mg).

^1H RMN (CDCl_3): δ 7.31-7.26 (m, 1H), 6.86-6.76 (m, 2H), 6.49-6.44 (dd, 2H), 4.88 4.74 (m, 2H), 3.85-3.82 (m, 4H), 3.76-3.73 (d, 3H) 1.87 (s, 3H).

5 LCMS: m/z: 423 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H RMN (CDCl_3): δ 7.08-7.06 (m, 1H), 6.90-6.82 (m, 2H), 6.42 (s, 2H), 4.81 (t, 2H), 3.78 (s, 7H), 1.90 (s, 3H).

LCMS: m/z: 423 $[\text{M}+\text{H}]^+$

EJEMPLO 8

10 Preparación de 1-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-6-(2,4-difluorofenil)-3,5-dimetil-4(1H)-piridazinona (Compuesto 33)

Paso A: Preparación de 1-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-6-(2,4-difluorofenil)-5-metil-3-[[[(metilsulfonyl)oxi]metil]-4(1H)-piridazinona

15 A una mezcla de 1-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-6-(2,4-difluorofenil)-3-(hidroximetil)-5-metil-4(1H)-piridazinona (es decir, el producto del Ejemplo 7, comp. n.º 30) (400 mg, 0.95 mmol) en diclorometano (4 ml) a 0 °C, se le añadió cloruro de metanosulfonilo (108 mg, 0.94 mmol) y trietilamina (105 mg, 1.04 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 minutos y a continuación a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el material resultante se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido.

Paso B: Preparación de 1-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-6-(2,4-difluorofenil)-3,5-dimetil-4(1H)-piridazinona

25 A una mezcla de 1-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-6-(2,4-difluorofenil)-5-metil-3-[[[(metilsulfonyl)oxi]metil]-4(1H)-piridazinona (es decir, el producto del Paso A) (500 mg, 1.0 mmol) en sulfóxido de dimetilo (5 ml) a 0 °C se le añadió borohidruro de sodio (75 mg, 1.98 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h y a continuación se filtró con agua (20 ml). El precipitado sólido resultante se recogió por filtración y se enjuagó con éter dietílico (10 ml) para proporcionar el compuesto del título, un compuesto de la presente invención, en forma de un sólido blanquecino (190 mg).

30 ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.67-7.31 (m, 2H), 7.15-7.10 (m, 1H), 7.00-6.62 (m, 2H), 3.80 (d, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.25 (d, 3H), 1.72(d, 3H).

LCMS: m/z: 407 $[\text{M}+\text{H}]^+$

EJEMPLO 9

35 Preparación de 6-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-(3,5-dimetoxifenil)-3-metil-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (Compuesto 34)

Paso A: Preparación de N-(3,5-dimetoxifenil)carbamato de fenilo

A una mezcla de 3,5-dimetoxibencenamina (25 g, 0.16 mol) en diclorometano (100 ml) se le añadió

trietilamina (34.1 ml, 0.24 mol), seguido de cloroformiato de fenilo (38.2 ml, 0.30 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y a continuación se diluyó con agua (300 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 40% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (19.6 g).

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 10.17 (s, 1H), 7.42 (t, 2H), 7.28-7.20 (m, 3H), 6.74 (d, 2H), 6.22 (t, 1H), 3.70 (s, 6H).

Paso B: Preparación de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-metilurea

A una mezcla de N-(3,5-dimetoxifenil)carbamato de fenilo (es decir, el producto del Paso A) (19 g, 69.5 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml) se le añadió metilamina (2 M en tetrahidrofurano, 51.28 ml, 0.28 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y a continuación se concentró a presión reducida. La mezcla resultante se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 40% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (12 g).

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 8.48 (s, 1H), 6.22 (d, 2H), 6.04 (d, 1H), 5.59 (d, 1H), 3.67 (s, 6H), 2.61 (d, 3H).

Paso C: Preparación de 1-(3,5-dimetoxifenil)-3-metil-2,4,6(1H,3H,5H)-pirimidintriona

A una mezcla de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-metilurea (es decir, el producto del Paso B) (12 g, 57.1 mmol) en diclorometano (150 ml) a 0 °C se le añadió dicloruro de propanodioilo (5.59 ml, 57.5 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y a continuación se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (13.50 g).

¹H RMN (CDCl₃): δ 6.54 (d, 1H), 6.34 (d, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.78 (s, 6H), 3.36 (s, 3H).

Paso D: Preparación de 6-cloro-1-(3,5-dimetoxifenil)-3-metil-2,4(1H,3H)-pirimidindiona

A una solución de tricloruro fosfórico (35 ml, 0.38 moles) a 0 °C se le añadió 1-(3,5-dimetoxifenil)-3-metil-2,4,6(1H,3H,5H)-pirimidintriona (es decir, el producto del Paso C) (6.5 g, 23.4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 6 h y a continuación se concentró a presión reducida. La mezcla resultante se diluyó con agua helada (300 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 30% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (2.1 g).

¹H RMN (CDCl₃): δ 6.58 (t, 1H), 6.39 (d, 2H), 6.03 (s, 1H), 3.80 (s, 6H), 3.36 (s, 3H).

Paso E: Preparación de 6-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-(3,5-dimetoxifenil)-3-metil-2,4(1H,3H)-pirimidindiona

A una mezcla de 6-cloro-1-(3,5-dimetoxifenil)-3-metil-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona (es decir, el producto del Paso D) (4 g, 13.5 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml) y agua (4 ml) se le añadió ácido B-(2-cloro-4-fluorofenil)borónico (3.50 g, 20.1 mmol), seguido de carbonato de cesio (13.2 g, 40.5 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó burbujeando gas argón a través de la reacción durante 10 minutos y a continuación se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (3.12 g, 2.7 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó nuevamente burbujeando gas argón a través de la reacción durante 5 minutos y a continuación se calentó en un tubo sellado a 100 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite®, el filtrado se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 60% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título, un compuesto de la presente invención, en forma de un sólido amarillo pálido (1.8 g).

¹H RMN (CDCl₃): δ 7.26-7.10 (m, 1H), 7.05 (dd, 1H), 6.90-6.85 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 3.69 (s, 6H), 3.44 (s, 3H).

EJEMPLO 10

Preparación de 5-cloro-1-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-6-(2-cloro-4-fluorofenil)-3-metil-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona (Compuesto 35) y 1-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-6-(2-cloro-4-fluorofenil)-3-metil-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona (Compuesto 36)

A una mezcla de 6-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-(3,5-dimetoxifenil)-3-metil-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona (es decir, el producto del Ejemplo 9, Paso E) (500 mg, 1.28 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se le añadió N-clorosuccinimida (343 mg, 2.57 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un tubo sellado a 80 °C durante 1 h mientras se sometía a irradiación con microondas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 30% en hexanos) para proporcionar los compuestos del título, compuestos de la presente invención. El compuesto número 35 se obtuvo en forma de un sólido blanco (150 mg) y el compuesto número 36 se obtuvo en forma de un sólido blanco (125 mg).

¹H RMN (CDCl₃): δ 7.30-7.28 (m, 1H), 7.11 (dd, 1H), 6.92-6.87 (m, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.41 (d, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.52 (s, 3H).

¹H RMN (CDCl₃): δ 7.33-7.30 (m, 1H), 7.05-7.03 (dd, 1H), 6.88-6.83 (m, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.40 (d, 1H), 5.81 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.45 (s, 3H).

EJEMPLO 11

Preparación de 5-cloro-6-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-(3,5-dimetoxifenil)-3-metil-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona (Compuesto 38) y 1-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-6-(2-cloro-4-fluorofenil)-3-metil-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona (Compuesto 36)

A una mezcla de 6-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-(3,5-dimetoxifenil)-3-metil-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona (es decir, el producto del Ejemplo 9, Paso E) (300 mg, 0.768 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se le añadió

N-clorosuccinimida (103 mg, 0.77 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un tubo sellado a 80 °C durante 2 h mientras se sometía a irradiación con microondas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 30% en hexanos) para proporcionar los compuestos del título, compuestos de la presente invención. El compuesto número 38 se obtuvo en forma de un sólido blanco (30 mg) y el compuesto número 36 se obtuvo en forma de un sólido blanco (90 mg).

¹H RMN (CDCl₃): δ 7.09-7.05 (m, 2H), 6.93-6.89 (m, 1H), 6.41 (d, 1H), 6.31 (t, 1H), 6.25 (d, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.38 (s, 3H).

¹H RMN (CDCl₃): δ 7.33-7.30 (m, 1H), 7.05-7.03 (dd, 1H), 6.88-6.83 (m, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.40 (d, 1H), 5.81 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.45 (s, 3H).

EJEMPLO 12

Preparación de 6-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-(3,5-dimetoxifenil)-3,5-dimetil-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (Compuesto 39)

Paso A: Preparación de N-(3,5-dimetoxifenil)carbamato de fenilo

A una mezcla de 3,5-dimetoxibencenamina (25 g, 0.16 mol) en diclorometano (100 ml) se le añadió trietilamina (34.1 ml, 0.24 mol), seguido de cloroformiato de fenilo (38.2 ml, 0.30 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y a continuación se diluyó con agua (300 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 40% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (19.6 g).

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 10.17 (s, 1H), 7.42 (t, 2H), 7.28-7.20 (m, 3H), 6.74 (d, 2H), 6.22 (t, 1H), 3.70 (s, 6H).

Paso B: Preparación de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-metilurea

A una mezcla de N-(3,5-dimetoxifenil)carbamato de fenilo (es decir, el producto del Paso A) (19 g, 69.5 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml) se le añadió metilamina (2 M en tetrahidrofurano, 51.28 ml, 0.28 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y a continuación se concentró a presión reducida. La mezcla resultante se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 40% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (12 g).

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 8.48 (s, 1H), 6.22 (d, 2H), 6.04 (d, 1H), 5.59 (d, 1H), 3.67 (s, 6H), 2.61 (d, 3H).

Paso C: Preparación de 1-(3,5-dimetoxifenil)-3,5-dimetil-2,4,6(1H,3H,5H)-pirimidintriona

A una mezcla de N-(3,5-dimetoxifenil)-N'-metilurea (es decir, el producto del Paso B) (3.0 g, 14.27

mmol) en anhídrido acético (9 ml) a 0 °C se le añadió ácido 2-metilpropanodioico (1.68 ml, 14.23 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 h y a continuación se concentró a presión reducida. El material resultante se diluyó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (50 ml) y se lavó con acetato de etilo (2 x 10 ml). La capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico concentrado y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Al material resultante se le añadió metanol (15 ml) e hidróxido de sodio (solución acuosa 2 M, 9 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió ácido clorhídrico (solución acuosa 1 M) para llevar el pH a 6. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite (3 g).

Paso D: Preparación de 6-cloro-1-(3,5-dimetoxifenil)-3,5-dimetil-2,4(1H,3H)-pirimidindiona

A una solución de tricloruro de fósforo (15.7 ml, 0.17 mol) a 0 °C se le añadió 1-(3,5-dimetoxifenil)-3,5-dimetil-2,4,6(1H,3H,5H)-pirimidintrona (es decir, el producto del Paso C) (3.0 g, 10.26 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h y a continuación se concentró a presión reducida y se diluyó con agua helada (100 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y concentraron a presión reducida. El material resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 60% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1 g).

¹H RMN (CDCl₃): δ 6.55 (s, 1H), 6.39 (d, 2H), 3.80 (s, 6H), 3.39 (s, 3H), 2.12 (s, 3H).

Paso E: Preparación de 6-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-(3,5-dimetoxifenil)-3,5-dimetil-2,4(1H,3H)-pirimidindiona

A una mezcla de 6-cloro-1-(3,5-dimetoxifenil)-3,5-dimetil-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (es decir, el producto del Paso D) (900 mg, 2.9 mmol) en 1,4-dioxano (9 ml) y agua (1 ml) se le añadió ácido B-(2-cloro-4-fluorofenil)borónico (0.78 g, 4.44 mmol) y carbonato de cesio (2.16 g, 6.63 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó burbujeando gas argón a través de la reacción durante 10 minutos y a continuación se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (1.02 g, 0.89 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó nuevamente burbujeando gas argón a través de la reacción durante 5 minutos y a continuación se calentó en un tubo sellado a 120 °C durante 2 h mientras se sometía a irradiación con microondas. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite® y el filtrado se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 50% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título, un compuesto de la presente invención, en forma de un sólido blanco (550 mg).

¹H RMN (CDCl₃): δ 7.13-7.01 (m, 2H), 6.90-6.85 (m, 1H), 6.49-6.46 (m, 1H), 6.29-6.24 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 1.72 (s, 3H).

EJEMPLO 13

Preparación de 1-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-6-(2-cloro-4-fluorofenil)-3,5-dimetil-2,4(1H,3H)-

pirimidindiona (Compuesto 37)

A una mezcla de 6-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-(3,5-dimetoxifenil)-3,5-dimetil-2,4(1*H*,3*H*)-pirimidindiona (es decir, el producto del Ejemplo 12, Paso E) (500 mg, 1.24 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añadió *N*-clorosuccinimida (269 mg, 2.01 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un tubo sellado a 100 °C durante 2 h mientras se sometía a irradiación con microondas y a continuación se concentró a presión reducida. El material resultante se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 60% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título, un compuesto de la presente invención, en forma de un sólido blanco (360 mg).

¹H RMN (CDCl₃): δ 7.26-7.23 (m, 1H), 7.08 (dd, 1H), 6.89-6.84 (m, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.38 (d, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 1.72 (s, 3H).

EJEMPLO 14

Preparación de 5-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-(3,5-dimetoxifenil)-2,6-dimetilpirimidina (Compuesto 44)

Paso A: Preparación de 4-cloro-5-(2-cloro-4-fluorofenil)-2,6-dimetilpirimidina

A una mezcla de 4-cloro-5-yodo-2,6-dimetilpirimidina (0.50 g, 1.86 mmol) y ácido B-(2-cloro-4-fluorofenil)borónico (0.39 g, 2.24 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y agua (1 ml) se le añadió carbonato de potasio (0.62 g, 4.49 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0.21 g, 0.18 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 18 h y a continuación se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua y acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El aceite resultante se purificó mediante cromatografía en columna MPLC (eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 0 al 50 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0.32 g).

¹H RMN (CDCl₃): δ 7.29 (d, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.27 (s, 3H).

Paso B: Preparación de 5-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-(3,5-dimetoxifenil)-2,6-dimetilpirimidina

A una mezcla de 4-cloro-5-(2-cloro-4-fluorofenil)-2,6-dimetilpirimidina (es decir, el producto del Paso A) (0.3 g, 1.11 mmol) y ácido B-(3,5-dimetoxifenil)borónico (0.30 g, 1.65 mmol) en tolueno (36 ml) se le añadió carbonato de potasio (0.30 g, 2.17 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0.12 g, 0.104 mmol) y agua (1 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 h, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua y acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material resultante se purificó por cromatografía en columna MPLC (eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 0 al 20 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título, un compuesto de la presente invención, en forma de un sólido (0.16 g).

¹H RMN (CDCl₃): δ 7.21 (d, 1H), 7.92-7.02 (m, 2H), 6.48 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 3.66 (s, 6H), 2.81 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).

EJEMPLO 15

Preparación de 4-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(2-cloro-4-fluorofenil)-2,6-dimetilpirimidina (Compuesto 42)

A una mezcla de 5-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-(3,5-dimetoxifenil)-2,6-dimetilpirimidina (es decir, el producto del Ejemplo 14, Paso B) (0.1 g, 0.27 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se le añadió N-clorosuccinimida (35 mg, 0.26 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 82 °C durante 4 h, a continuación se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche y a continuación se calentó a reflujo durante 21 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con agua y acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material resultante se purificó por cromatografía en columna MPLC (eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 0 al 30% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título, un compuesto de la presente invención, en forma de un sólido (60 mg).

¹H RMN (CDCl₃): δ 7.12 (d, 1H), 6.88 (t, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.39 (d, 1H), 6.32 (d, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).

EJEMPLO 16

Preparación de 2-cloro-5-(2,6-difluorofenil)-4-(3,5-dimetoxifenil)-6-metilpirimidina (Compuesto 46)

Paso A: Preparación de 5-(2,6-difluorofenil)-2,4-dimetoxi-6-metil-pirimidina

Una mezcla de 1,3-difluorobenceno (2.25 g, 19.72 mmol) en tetrahidrofurano (26 ml) se enfrió a -78 °C y a continuación se añadió n-butilitio (2.5 M en hexanos, 8.6 ml, 21.5 mmol) gota a gota mientras se mantenía la temperatura de reacción a -60 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a aproximadamente -78 °C y a continuación se añadió gota a gota una mezcla de cloruro de cinc en 2-metiltetrahidrofurano (1.9 M, 12.5 ml, 23.7 mmol) mientras se mantenía la temperatura de reacción a -65 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente, se agitó durante 1 h y a continuación se preparó una mezcla de 5-bromo-2,4-dimetoxi-6-metilpirimidina (2.0 g, 8.58 mmol), diciclohexil[2',4',6'-tris(1-metiletil)[1,1'-bifenil]-2-il]-fosfina (82 mg, 0.17 mmol) y XPhosPdG3 (número CAS 1445085-55-1) (145 mg, 0.17 mmol) en tetrahidrofurano (38 ml). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 18 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con agua helada (30 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo, las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El material resultante se purificó mediante cromatografía en columna MPLC (eluyendo con un gradiente del 0 al 30 % de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite (1.8 g).

¹H RMN (CDCl₃): δ 7.34 (m, 1H), 6.97 (t, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).

Paso B: Preparación de 5-(2,6-difluorofenil)-6-metil-2,4(1H,3H)-pirimidindiona

A una mezcla de 5-(2,6-difluorofenil)-2,4-dimetoxi-6-metilpirimidina (es decir, el producto del Paso A) (1.74 g, 6.54 mmol) en metanol (65 ml) se le añadió ácido clorhídrico concentrado (4.5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 18 h y a continuación se añadió ácido clorhídrico más concentrado

(3 ml) a la mezcla de reacción. Después de 6 h adicionales a 80 °C, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El material resultante se repartió entre agua y acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material resultante se mezcló con éter dietílico y se filtró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1.23 g).

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 7.49 (m, 1H), 7.16 (t, 2H), 1.90 (s, 3H).

Paso C: Preparación de 2,4-dicloro-5-(2,6-difluorofenil)-6-metil-pirimidina

Una mezcla de 5-(2,6-difluorofenil)-6-metil-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (es decir, el producto del Paso B) (789 mg, 3.31 mmol) y tricloruro fosfórico (20 ml, 0.21 mmol) se calentó a 105 °C durante 6 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con tolueno y se concentró a presión reducida. El material resultante se purificó mediante cromatografía en columna MPLC (eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 0 al 30 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0.83 g).

¹H RMN (CDCl₃): δ 7.50 (m, 1H), 7.07 (t, 2H), 2.39 (s, 3H).

Paso D: Preparación de 2-cloro-5-(2,6-difluorofenil)-4-(3,5-dimetoxifenil)-6-metilpirimidina

A una mezcla de 2,4-dicloro-5-(2,6-difluorofenil)-6-metil-pirimidina (es decir, el producto del Paso C) (0.83 g, 3.02 mmol) y ácido B-(3,5-dimetoxifenil)borónico (0.63 g, 3.46 mmol) en tolueno (50 ml) se le añadió carbonato de potasio (1.25 g, 9.0 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0.35 g, 0.30 mmol) y agua (2.75 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 20 h, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua y acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna MPLC (eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 0 al 30% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título, un compuesto de la presente invención, en forma de un aceite (50 mg).

¹H RMN (CDCl₃): δ 6.38 (m, 1H), 6.93 (t, 2H), 6.50 (s, 2H), 6.41 (s, 1H), 3.65 (s, 6H), 2.40 (s, 3H).

EJEMPLO 17

Preparación de 2-cloro-4-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(2,6-difluorofenil)-6-metilpirimidina (Compuesto 48)

A una mezcla de 2-cloro-5-(2,6-difluorofenil)-4-(3,5-dimetoxifenil)-6-metilpirimidina (es decir, el producto del Ejemplo 16, Paso D) (50 mg, 0.13 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se le añadió N-clorosuccinimida (18 mg, 0.13 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 20 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título, un compuesto de la presente invención, en forma de un aceite (80 mg).

¹H RMN (CDCl₃): δ 7.29 (m, 1H), 6.86 (t, 2H), 6.42 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.71 (s, 3H),

2.44 (s, 3H).

EJEMPLO 18

Preparación de 2-cloro-5-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-(3,5-dimetoxifenil)-6-metilpirimidina (Compuesto 45)

5 Paso A: Preparación de 5-(2-cloro-4-fluorofenil)-2,4-dimetoxi-6-metilpirimidina

A una mezcla de 5-bromo-2,4-dimetoxi-6-metilpirimidina (2.10 g, 9.01 mmol) y ácido B-(2-cloro-4-fluorofenil)borónico (2.35 g, 13.5 mmol) en 1,4-dioxano (24 ml) se le añadió carbonato de potasio (3.0 g, 21.7 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (1.04 g, 0.90 mmol) y agua (4 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 20 h, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua y acetato de etilo.

10 Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material resultante se purificó mediante cromatografía en columna MPLC (eluyendo con un gradiente del 0 al 20 % de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite (1.69 g).

15 ¹H RMN (CDCl₃): δ 6.38 (m, 1H), 6.93 (t, 2H), 6.50 (s, 2H), 6.41 (s, 1H), 3.65 (s, 6H), 2.40 (s, 3H).

Paso B: Preparación de 5-(2-cloro-4-fluorofenil)-6-metil-2,4(1H,3H)-pirimidindiona

A una mezcla de 5-(2-cloro-4-fluorofenil)-2,4-dimetoxi-6-metilpirimidina (es decir, el producto del Paso A) (1.59 g, 5.62 mmol) en metanol (51 ml) se le añadió ácido clorhídrico concentrado (3 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 3.5 h, a continuación se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche y a continuación se calentó a reflujo durante 20 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y a continuación se repartió entre agua y acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material resultante se mezcló con éter dietílico y se filtró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1.09 g).

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 7.50 (d, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.24 (t, 1H), 1.82 (s, 3H).

Paso C: Preparación de 2,4-dicloro-5-(2-cloro-4-fluorofenil)-6-metilpirimidina

Una mezcla de 5-(2-cloro-4-fluorofenil)-6-metil-2,4(1H,3H)-pirimidindiona (es decir, el producto del Paso B) (1.07 g, 4.21 mmol) y tricloruro fosfórico (26 ml, 0.28 mol) se calentó a 105 °C durante 4 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con tolueno y se concentró a presión reducida. El material resultante se purificó mediante cromatografía en columna MPLC (eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 0 al 30 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1.08 g).

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 7.73 (d, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.06 (t, 1H), 2.25 (s, 3H).

35 Paso D: Preparación de 2-cloro-5-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-(3,5-dimetoxifenil)-6-metilpirimidina

A una mezcla de 2,4-dicloro-5-(2-cloro-4-fluorofenil)-6-metilpirimidina (es decir, el producto del Paso C) (0.79 g, 2.71 mmol) y ácido B-(3,5-dimetoxifenil)borónico (0.60 g, 3.3 mmol) en tolueno (45 ml) se le añadió carbonato de potasio (1.12 g, 8.10 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0.31 g, 0.27 mmol) y

agua (2.5 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 20 h, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua y acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna MPLC (eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 0 al 20% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título, un compuesto de la presente invención, en forma de un aceite (100 mg).

¹H RMN (CDCl₃): δ 7.00 (m, 2H), 6.49 (s, 2H), 6.40 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.66 (s, 6H), 2.33 (s, 3H).

10 EJEMPLO 19

Preparación de 2-cloro-4-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-5-(2-cloro-4-fluorofenil)-6-metilpirimidina (Compuesto 49)

A una mezcla de 2-cloro-5-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-(3,5-dimetoxifenil)-6-metilpirimidina (es decir, el producto del Ejemplo 18, Paso D) (100 mg, 0.25 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se le añadió N-clorosuccinimida (44 mg, 0.33 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 82 °C durante 4 h, y a continuación se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material resultante se purificó mediante cromatografía en columna MPLC (eluyendo con acetato de etilo al 20% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título, un compuesto de la presente invención, en forma de un sólido (30 mg).

¹H RMN (CDCl₃): δ 7.26 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.91 (t, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

EJEMPLO 20

25 Preparación de 5-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-(2-cloro-5-metoxifenil)-2,6-dimetilpirimidina (Compuesto 50)

A una mezcla de 4-cloro-5-(2-cloro-4-fluorofenil)-2,6-dimetilpirimidina (es decir, el producto del Ejemplo 14, Paso A) (0.37 g, 1.37 mmol) y ácido B-(2-cloro-5-metoxifenil)borónico (0.38 g, 2.04 mmol) en tolueno (45 ml) y agua (1.35 ml) se le añadió carbonato de potasio (0.37 g, 2.68 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0.16 g, 0.14 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante la noche, se enfrió hasta la temperatura ambiente y a continuación se diluyó con agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo, y los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material resultante se purificó por cromatografía en columna MPLC (eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 0 al 20 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título, un compuesto de la presente invención, en forma de un sólido (0.13 g).

¹H RMN (CDCl₃): δ 7.17 (d, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.89 (t, 1H), 6.72 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).

EJEMPLO 21

Preparación de 4-cloro-6-(3,5-dimetoxifenil)-2-metil-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidina (Compuesto 65)

Paso A: Preparación de 2-(2,4,6-trifluorofenil)acetato de etilo

- 5 A una mezcla de ácido 2,4,6-trifluorobencenoacético (45 g, 0.24 mol) en alcohol etílico (120 ml) se le añadió ácido sulfúrico concentrado (1.2 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche, se enfrió hasta la temperatura ambiente y a continuación se concentró a presión reducida. El material resultante se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se
- 10 filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite (48.3 g).

¹H RMN (CDCl₃): δ 6.67 (dd, 2H), 4.18 (c, 2H), 3.64 (s, 2H), 1.26 (t, 3H).

¹⁹F RMN (CDCl₃): δ -111.63 (m, 2F), -109.18 (m, 1F).

Paso B: Preparación de 2-(2,4,6-trifluorofenil)propanodioato de 1,3-dietilo

- 15 A una mezcla de 2-(2,4,6-trifluorofenil)acetato de etilo (es decir, el producto del Paso A) (6.36 g, 29.2 mmol) en tetrahidrofurano (62 ml) a -78 °C se le añadió gota a gota una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio (1 M en THF, 35 ml, 0.035 mol). La mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos a aproximadamente -78 °C, y a continuación se añadió gota a gota una solución de 1H-imidazol-1-carboxilato de etilo (5.2 ml, 43.1 mmol) en tetrahidrofurano (62 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar
- 20 gradualmente hasta 0 °C, a continuación se enfrió hasta aproximadamente -78 °C y se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo, y los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material resultante se purificó mediante cromatografía en columna MPLC (eluyendo con un gradiente del 0 al 10 % de acetato de etilo en hexanos)
- 25 para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite (5.03 g)

¹H RMN (CDCl₃): δ 6.78-6.60 (m, 2H), 4.90 (s, 1H), 4.26 (c, 4H), 1.37-1.21 (m, 6H).

¹⁹F RMN (CDCl₃): δ -109.42 - -109.06 (m, 1F), -107.50 - -107.09 (m, 1F).

Paso C: Preparación de 2-metil-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4,6-diol

- 30 Una mezcla de 2-(2,4,6-trifluorofenil)propanodioato de 1,3-dietilo (es decir, el producto del Paso B) (3.01 g, 10.4 mmol), clorhidrato de acetamida (1.5 g, 15.9 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (2.33 g, 20.8 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (10 ml) se calentó a 95 °C durante 5 h y a continuación a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se añadió ácido clorhídrico (1 N en agua). El precipitado sólido resultante se recogió por filtración, enjuagando con agua, para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1.1 g).

- 35 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 12.68-11.87 (m, 2H), 7.10 (dd, 2H), 2.32 (s, 3H).

¹⁹F RMN (DMSO-d₆): δ -110.82 (s a, 1F), -109.36 (t, 1F), -106.41 (s a, 1F).

Paso D: Preparación de 4,6-dicloro-2-metil-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidina

Una mezcla de 2-metil-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidin-4,6-diol (es decir, el producto del Paso C)

(300 mg, 1.17 mmol) y tricloruro fosfórico (7.2 ml) se calentó a 105 °C durante 3 h y a continuación se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con tolueno y se concentró a presión reducida y a continuación se añadió diclorometano y se concentró nuevamente a presión reducida. El material resultante se purificó mediante cromatografía en columna MPLC (eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 0 al 100 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0.3 g).

¹H RMN (CDCl₃): δ 6.91-6.75 (m, 2H), 2.78 (s, 3H).

Paso E: Preparación de 4-cloro-6-(3,5-dimetoxifenil)-2-metil-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidina

A una mezcla de 4,6-dicloro-2-metil-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidina (es decir, el producto del Paso D) (1.2 g, 4.1 mmol) y ácido B-(3,5-dimetoxifenil)borónico (0.89 g, 4.9 mmol) en tolueno (110 ml) y agua (3.5 ml) se le añadió carbonato de potasio (1.13 g, 8.18 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0.47 g, 0.41 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 6 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material resultante se purificó por cromatografía en columna MPLC (eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 0 al 30 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título, un compuesto de la presente invención, en forma de un sólido (1.08 g).

¹H RMN (CDCl₃): δ 6.70-6.67 (m, 2H), 6.51-6.46 (m, 2H), 6.45-6.43 (m, 1H), 3.69 (s, 6H), 2.84 (s, 3H).

¹⁹F RMN (CDCl₃): δ -107.14 (t, 1F), -105.28 (t, 1F).

EJEMPLO 22

Preparación de 4-(3,5-dimetoxifenil)-2,6-dimetil-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidina (Compuesto 53)

A una mezcla de 4-cloro-6-(3,5-dimetoxifenil)-2-metil-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidina (es decir, el producto del Ejemplo 21, Paso E) (300 mg, 0.76 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a -78 °C se le añadió bromuro de metilmagnesio (3.4 M en 2-metiltetrahidrofurano, 1.2 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y a continuación se añadió acetilacetato de hierro (III) (27 mg, 0.076 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y a continuación se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material resultante se purificó mediante cromatografía en columna MPLC (eluyendo con un gradiente del 0 al 30 % de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título, un compuesto de la presente invención, en forma de un aceite (0.16 g).

¹H RMN (CDCl₃): δ 6.68 (dd, 2 H), 6.46 (d, 2 H), 6.41-6.39 (m, 1H), 3.69 (s, 6H), 2.82 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

¹⁹F RMN (CDCl₃): δ -107.50 (t, 1F), -106.83 - -106.34 (t, 1F).

EJEMPLO 23

Preparación de 4-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2,6-dimetil-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidina (Compuesto 54)

Una mezcla de 4-(3,5-dimetoxifenil)-2,6-dimetil-5-(2,4,6-trifluorofenil)pirimidina (es decir, el producto del Ejemplo 22) (40 mg, 0.11 mmol) y N-clorosuccinimida (13 mg, 0.097 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se calentó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material resultante se purificó por cromatografía en columna MPLC (eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 0 al 20% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título, un compuesto de la presente invención, en forma de un sólido (60 mg).

¹H RMN (CDCl₃): δ 6.74-6.51 (m, 2H), 6.43 (d, 1H), 6.38 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

¹⁹F RMN (CDCl₃): δ -106.43 (m, 1F).

EJEMPLO 24

Preparación de 4-(3,5-dimetoxifenil)-6-etil-2-metil-5-(2,6-difluorofenil)pirimidina (Compuesto 66)

A una mezcla de 4-cloro-6-(3,5-dimetoxifenil)-2-metil-5-(2,6-difluorofenil)pirimidina (preparada de manera análoga al método del Ejemplo 21, Pasos A-E) (390 mg, 1.04 mmol) en tetrahidrofurano (12 ml) a -50 °C se le añadió bromuro de etilmagnesio (3.4 M en THF, 0.69 g, 1.522 ml, 0.005 mol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y a continuación se añadió acetilacetato de hierro(III) (37 mg, 0.104 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos, se enfrió y a continuación se diluyó con agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo, y los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material resultante se purificó mediante cromatografía en columna MPLC (eluyendo con un gradiente del 0 al 25 % de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el compuesto del título, un compuesto de la presente invención, en forma de un aceite (0.18 g).

¹H RMN (CDCl₃): δ 7.35-7.28 (m, 1H), 6.92-6.84 (m, 2H), 6.48 (d, 2H), 6.37 (t, 1H), 3.65 (s, 6H), 2.83 (s, 3H), 2.59 (c, 2H), 1.18 (t, 3H).

¹⁹F RMN (CDCl₃): δ -111.69 (t, 1F), -110.28 (t, 1F).

EJEMPLO 25

Preparación de 3-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-metil-6H-1,2-oxazin-6-ona (Compuesto 64)

Paso A: Preparación de 2-cloro-4-fluoro-β-hidroxi-α-metilenbencenopropionato de etilo

A una mezcla de 2-cloro-4-fluorobenzaldehído (20 g, 0.13 mol) y 2-propenoato de etilo (13.65 ml, 0.13 mol) se le añadió 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (7.07 g, 63.03 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, y a continuación se añadió agua helada (500 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 500 ml), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con

solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 5% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido marrón claro (20 g).

5 1H RMN (DMSO-d₆): δ 7.42-7.38 (m, 2H), 7.23-7.19 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.91 (d, 1H), 5.78-5.75 (m, 2H), 4.10-4.03 (m, 2H), 1.12 (t, 3H).

Paso B: Preparación de 2-(bromometil)-3-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-propenoato de etilo

Una mezcla de 2-cloro-4-fluoro-β-hidroxi-α-metilenbencenopropanoato de etilo (es decir, el producto del Paso A) (20 g, 77.51 mmol) en ácido bromhídrico (solución acuosa al 47 %, 40 ml, 77.51 mmol) se calentó a 75 °C. Después de 4 h, la mezcla de reacción se enfrió y a continuación se añadió agua helada (500 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 400 ml), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 5 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (16 g, mezcla de isómeros *cis* y *trans*).

LCMS: m/z: 321 [M+H]⁺

Paso C: Preparación de 2-cloro-β-(2-cloro-4-fluorofenil)-γ-hidroxi-3,5-dimetoxi-α-metilenbencenobutanoato de etilo

20 A una mezcla de 2-(bromometil)-3-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-propenoato de etilo (es decir, el producto del Paso B) (8 g, 25.07 mmol) y 2-cloro-3,5-dimetoxibenzaldehído (5.01 g, 25.07 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) y agua (100 ml) se le añadió en porciones polvo de indio (3.14 g, 27.35 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 24 h y a continuación se filtró a través de una almohadilla de Celite®. El filtrado se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (2 x 500 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material resultante se mezcló con N-pentano y se filtró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (7 g).

25 1H RMN (DMSO-d₆): δ 7.57-7.53 (m, 1H), 7.18-7.14 (m, 2H), 6.53 (d, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 6.07 (d, 1H), 5.79 (d, 1H), 5.52 (t, 1H), 4.66-4.65 (m, 1H), 4.01-3.91 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 1.05 (t, 3H).

Paso D: Preparación de 2-cloro-β-(2-cloro-4-fluorofenil)-3,5-dimetoxi-α-metileno-γ-oxobencenobutanoato de etilo

35 A una mezcla de 2-cloro-β-(2-cloro-4-fluorofenil)-γ-hidroxi-3,5-dimetoxi-α-metilenbencenobutanoato de etilo (es decir, el producto del Paso C) (7 g, 15.8 mmol) en diclorometano (100 ml) a 0 °C se le añadió clorocromato de piridinio (5.12 g, 23.75 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h, y a continuación se filtró a través de una almohadilla de Celite®, enjugando con diclorometano (100 ml). El filtrado se concentró a presión reducida y el material resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de

etilo al 15 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (6 g).

^1H RMN (CDCl_3): δ 7.33-7.29 (m, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.00-6.96 (m, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.23 (c, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 1.28 (t, 3H).

5 Paso E: Preparación de 4-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-3-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-metil-4-oxo-2-butenato de etilo

A una mezcla de 2-cloro- β -(2-cloro-4-fluorofenil)-3,5-dimetoxi- α -metilen- γ -oxobencenobutanoato de etilo (es decir, el producto del Paso D) (6 g, 13.63 mmol) en N,N-dimetilformamida (80 ml) se le añadió trietilamina (2.01 ml, 13.63 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 16 h y a continuación se añadió agua helada (500 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El material resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 15 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (2.5 g, mezcla de isómeros cis y trans).

Paso F: Preparación de 4-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-3-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-(hidroxiimino)-2-metil-2-butenato de etilo

A una mezcla de 4-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-3-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-metil-4-oxo-2-butenato de etilo (es decir, el producto del Paso E) (0.25 g, 0.58 mmol) en diclorometano (20 ml) a 0 °C se le añadió trietilamina (0.16 ml, 1.17 mmol), ácido acético glacial (0.07 ml, 1.17 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (0.081 g, 1.17 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 48 h, y a continuación se añadió agua helada (50 ml). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material resultante (0.28 g) se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

LCMS m/z: 456 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Paso G: Preparación de 3-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-metil-6H-1,2-oxazin-6-ona

Una mezcla de 4-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-3-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-(hidroxiimino)-2-metil-2-butenato de etilo (es decir, el producto del Paso F) (0.28 g) en ácido acético glacial (20 ml) se calentó a 100 °C durante 16 h y a continuación se añadió agua helada (50 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material resultante se purificó mediante HPLC preparativa (columna YMC Triart C18 (150 x 25 mm 10 μ); fase móvil: A. ácido fórmico al 0.10 % en agua y B. acetonitrilo; gradiente 0/40, 4/75, 8/75, 9/95, 10/95, 12/40% B durante 14 minutos) para proporcionar el compuesto del título, un compuesto de la presente invención, en forma de un sólido marrón (25 mg).

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.53 (dd, 1H), 7.45-7.41 (m, 1H), 7.35-7.25 (m, 1H), 6.72-6.60 (m, 2H), 3.81

(s, 3H), 3.72 (s, 3H), 1.90 (s, 3H).

LCMS m/z: 410 [M+H]⁺

EJEMPLO 26

Preparación de 3-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-(2-cloro-5-metoxifenil)-2,6-dimetilpiridina (Compuesto 138)

Paso A: Preparación de 1-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-propanona

A una mezcla de 2-cloro-4-fluorobencenamina (30.0 gramos, 0.21 mol) en ácido trifluoroacético (300 ml) a 0 °C se le añadió nitrito de sodio (15.6 g, 0.23 mol) en porciones. Después de 30 minutos, se añadió ácido sulfámico (2.0 g, 0.02 mol) y se continuó agitando durante 30 minutos adicionales a 0 °C.

En un matraz de reacción separado, una mezcla de acetato de isopropenilo (41.2 g, 0.41 mol) en acetonitrilo (300 ml) a 0 °C se cargó con ferroceno (2.3 g, 0.012 mol). Después de 1 h a 0 °C, la mezcla de reacción anterior (es decir, sal de diazonio) se añadió gota a gota mientras se mantenía la temperatura de reacción a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y a continuación se diluyó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (1 l). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 500 ml), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (500 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con un 8 % de acetato de etilo en éter dietílico) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite (16.0 g).

¹H RMN (CDCl₃): δ 7.19-7.14 (m, 2H), 6.98-6.95 (m, 1H), 3.81 (s, 2H), 2.20 (s, 3H).

Paso B: Preparación de 3-(2-cloro-4-fluorofenil)-2,6-dimetil-4H-piran-4-ona

A una mezcla de 1-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-propanona (es decir, el producto del Paso A) (16.0 g, 0.086 mol) en anhídrido acético (34 ml) a 0 °C se le añadió una solución de pentóxido de fósforo-ácido metanosulfónico (también conocido como reactivo de Eaton, n.º CAS 39394-84-8) (80 ml) en anhídrido acético (34 ml, 0.66 mol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 5 minutos y a continuación se calentó a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua helada (300 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 300 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 200 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (300 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con un 30 % de acetato de etilo en éter dietílico) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite (8.0 g).

¹H RMN (CDCl₃): δ 7.24-7.21 (m, 1H), 7.18-7.15 (m, 1H), 7.06-7.04 (m, 1H), 6.20 (s, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.09 (s, 3H).

LCMS m/z: 253 [M+H]⁺

Paso C: Preparación de 3-(2-cloro-4-fluorofenil)-2,6-dimetilpiridin-4(1H)-ona

A una mezcla de 3-(2-cloro-4-fluorofenil)-2,6-dimetil-4H-piran-4-ona (es decir, el producto del Paso B) (8.0 g, 0.029 mol) en etanol (7 ml) se le añadió hidróxido de amonio (100 ml). La mezcla de reacción se calentó en un reactor a presión de acero a 180 °C durante 24 h. La mezcla resultante se dejó enfriar hasta

temperatura ambiente y a continuación se concentró a presión reducida. El material resultante se purificó por trituración con éter dietílico al 10-20 % en pentano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido marrón pálido (7.1 g) con un punto de fusión de 292-295 °C.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 11.18 (s a, 1H), 7.47-7.44 (dd, 1H), 7.22-7.18 (t, 2H), 5.91 (s, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.92 (s, 3H).

LCMS m/z: 252 [M+H]⁺

Paso D: Preparación de 4-bromo-3-(2-cloro-4-fluorofenil)-2,6-dimetilpiridina

A una mezcla de 3-(2-cloro-4-fluorofenil)-2,6-dimetilpiridin-4(1H)-ona (es decir, el producto del Paso C) (7.1 g, 0.03 mol) se le añadió bromuro de fosforilo (30 g, 0.11 mol). La mezcla de reacción se calentó en un reactor a presión de acero a 180 °C durante 1 h. La mezcla resultante se diluyó con agua helada (100 ml) y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y a continuación se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida. El material resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 60 % en éter dietílico) para proporcionar el compuesto del título (3.4 g) en forma de un sólido blanquecino.

¹H RMN (CDCl₃): δ 7.35 (s, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.16-7.07 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.27 (s, 3H).

LCMS m/z: 314 [M+H]⁺

Paso E: Preparación de 3-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-(2-cloro-5-metoxifenil)-2,6-dimetilpiridina

A una mezcla de 4-bromo-3-(2-cloro-4-fluorofenil)-2,6-dimetilpiridina (es decir, el producto del Paso D) (500 mg, 1.59 mmol) y ácido 2-cloro-5-metoxifenilborónico (592 mg, 3.18 mmol) en etanol (2 ml), tolueno (8 ml) y agua (1 ml), se le añadió carbonato de sodio (334 mg, 3.18 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó burbujeando nitrógeno gaseoso a través de la mezcla de reacción durante 5 minutos y a continuación se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (459 mg, 0.398 mmol) y la mezcla se calentó a 100 °C. Después de 16 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua helada (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 20 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material resultante se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título, un compuesto de la presente invención, en forma de un sólido blanquecino (150 mg) con un punto de fusión de 106-108 °C.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 7.49-7.47 (d, 1H), 7.39-7.30 (m, 1H), 7.15-7.13 (d, 2H), 7.10-7.09 (d, 1H), 6.83-6.77 (m, 1H), 6.63-6.62 (d, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.18 (s, 3H).

LCMS m/z: 376 [M+H]⁺

EJEMPLO 27

Preparación de 1,2-dihidro-5-(3,5-dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-6-(2,4,6-trifluorofenil)-3-piridincarbonitrilo (Compuesto 67)

Paso A: Preparación de 2,4,6-trifluorobenzoato de metilo

A una mezcla de ácido 2,4,6-trifluorobenzoico (20 g, 113.5 mmol) en metanol (200 ml) se le añadió ácido sulfúrico (5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 h, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El material resultante se diluyó con agua helada y se extrajo

con diclorometano (3 x 300 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100 ml) y solución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite incoloro. El aceite se combinó con tolueno (2 x 150 ml) y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite (17 g).

¹H RMN (CDCl₃): δ 7.75 (m, 2H), 7.2 (m, 2H), 3.96 (s, 3H).

Paso B: Preparación de 2-(3,5-dimetoxifenil)-1-(2,4,6-trifluorofenil)etanona

A una mezcla de ácido 2-(3,5-dimetoxifenil)acético (15.5 g, 79 mmol) en tetrahidrofurano (155 ml) a -78 °C se le añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amida de litio (1 M en tetrahidrofurano, 237 ml, 237 mmol).

La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a -78 °C y a continuación se añadió gota a gota una solución de 2,4,6-trifluorobenzoato de metilo (es decir, el producto del Paso A) (16.5 g, 86.9 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml). Se permitió que la mezcla de reacción se calentara hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 5 h, y a continuación se llevó a pH 6 añadiendo ácido clorhídrico (solución acuosa 1 N). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con agua (200 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (200 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con un 0-20 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (7.5 g).

¹H RMN (CDCl₃): δ 6.67 (m, 2H), 6.35 (s, 3H), 4.06 (s, 2H), 3.75 (s, 6H).

LCMS m/z: 322 [M+H]⁺

Paso C: Preparación de (E)-2-(3,5-dimetoxifenil)-3-(dimetilamino)-1-(2,4,6-trifluorofenil)-2-propen-1-ona

A una mezcla de 2-(3,5-dimetoxifenil)-1-(2,4,6-trifluorofenil)etanona (es decir, el producto del Paso B) (7.5 g, 24 mmol) en tolueno (75 ml) se le añadió 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (4.3 g, 36 mmol).

La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 16 h, se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El material resultante se trituró con éter dietílico y n-pentano (30 ml: 90 ml). El precipitado se recogió en un embudo de fritada de vidrio para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (7.5 g).

¹H RMN (CDCl₃): δ 7.80 (s a, 1H), 6.60-6.20 (m a, 5H), 3.75-3.73 (dos s, total 6H), 3.4-2.4 (m a, 6H).

LCMS m/z: 365 [M+H]⁺

Paso D: Preparación de 1,2-dihidro-5-(3,5-dimetoxifenil)-6-(2,4,6-trifluorofenil)-2-oxo-3-piridincarbonitrilo

A una solución de etóxido de sodio (preparada a partir de sodio (1 g, 41 mmol) y 75 ml de etanol) a 0 °C se le añadió 2-cianoacetamida (1.9 g, 22.59 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y a continuación se añadió una solución de (E)-2-(3,5-dimetoxifenil)-3-(dimetilamino)-1-(2,4,6-trifluorofenil)-2-propen-1-ona (es decir, el producto del Paso C) (7.5 g, 20.54 mmol) en etanol (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 h, y a continuación se diluyó con agua helada

(100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 250 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con un 0-50 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (3 g) que se funde a 290-293 °C.

^1H RMN (CDCl_3): δ 8.01 (s, 1H), 6.75 (m, 2H), 6.37 (t, 1H), 6.19 (d, 2H), 3.69 (s, 6H).

LCMS m/z: 387 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Paso E: Preparación de 1,2-dihidro-5-(3,5-dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-6-(2,4,6-trifluorofenil)-3-piridincarbonitrilo

A una mezcla de 1,2-dihidro-5-(3,5-dimetoxifenil)-6-(2,4,6-trifluorofenil)-2-oxo-3-piridincarbonitrilo (es decir, el producto del Paso C) (1.2 g, 3.1 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se le añadió carbonato de potasio (0.85 g, 6.21 mmol), seguido de yodometano (4.66 mmol). Después de 4 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua helada (50 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. El precipitado sólido resultante se recogió en un embudo de fritada de vidrio, se secó al aire y a continuación se trituró con éter de petróleo. El sólido obtenido se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título, un compuesto de la presente invención, en forma de un sólido amarillo (800 mg) con un punto de fusión de 180-183 °C.

^1H RMN (CDCl_3): δ 7.87 (s, 1H), 6.71 (m, 2H), 6.33 (t, 1H), 6.15 (d, 2H), 3.69 (s, 6H), 3.43 (s, 3H).

LCMS m/z: 401 $[\text{M}+\text{H}]^+$

EJEMPLO 28

Preparación de 5-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-1,2-dihidro-1-metil-2-oxo-6-(2,4,6-trifluorofenil)-3-piridincarbonitrilo (Compuesto 68) y 5-(4-cloro-3,5-dimetoxifenil)-1,2-dihidro-1-metil-2-oxo-6-(2,4,6-trifluorofenil)-3-piridincarbonitrilo (Compuesto 71)

A una mezcla de 1,2-dihidro-5-(3,5-dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-6-(2,4,6-trifluorofenil)-3-piridincarbonitrilo (es decir, el producto del Ejemplo 27) (530 mg, 1.32 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) a 0 °C se le añadió N-clorosuccinimida (176 mg, 1.32 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 6 h, y a continuación se diluyó con agua helada (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material resultante se cristalizó en metanol y agua (2:1) y a continuación se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar los compuestos del título, compuestos de la presente invención. El compuesto número 68 se obtuvo en forma de un sólido blanco (215 mg) con un punto de fusión de 159-163 °C; y el compuesto número 71 se obtuvo en forma de un sólido blanco (20 mg) con un punto de fusión de 223-227 °C.

^1H RMN (CDCl_3): δ 7.80 (s, 1H), 6.64-6.73 (m, 2H), 6.41 (m, 1H), 6.16 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.44 (s, 3H).

LCMS m/z: 435 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H RMN (CDCl_3): δ 7.89 (s, 1H), 6.73 (m, 2H), 6.25 (s, 2H), 3.78 (s, 6H), 3.44 (s, 3H).

LCMS m/z: 435 $[\text{M}+\text{H}]^+$

EJEMPLO 29

Preparación de ácido 5-cloro-1-(2-cloro-5-metoxifenil)-1,4-dihidro-6-(4-fluorofenil)-4-oxo-3-piridazincarboxílico (Compuesto 104)

Paso A: Preparación de (2E)-2-[2-(2-cloro-5-metoxifenil)hidrazinilideno]-3-oxobutanoato de etilo

5 A ácido clorhídrico (50 ml) a 0 °C se le añadió clorhidrato de 2-cloro-5-metoxibencenamina (1:1, 5.00 g, 25.8 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos y a continuación se añadió gota a gota una solución de nitrito de sodio (2.04 g, 30.0 mmol) en agua (20 ml) durante 2 minutos.

10 En un matraz de reacción separado, se combinaron acetoacetato de etilo (3.69 g, 28.3 mmol), acetato de sodio (5.00 g) y etanol (30 ml) y se enfriaron a 0 °C, y a continuación la mezcla de reacción anterior se añadió gota a gota durante 5 minutos. La mezcla de reacción se mantuvo a aproximadamente pH 5 mediante la adición de acetato de sodio (30 g). La mezcla de reacción se agitó durante la noche y a continuación se filtró recogiendo un precipitado sólido que se lavó con agua. El sólido se disolvió en acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (7.18 gramos).

15 ¹H RMN (CDCl₃): δ 7.28-7.24 (m, 2H), 6.64 (m, 1H), 4.41 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 1.43-1.39 (m, 3H).

Paso B: Preparación de 1-(2-cloro-5-metoxifenil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-piridazincarboxilato de etilo

20 A (2E)-2-[2-(2-cloro-5-metoxifenil)hidrazinilideno]-3-oxobutanoato de etilo (es decir, el producto del Paso A) (7.18 g, 24.04 mmol) se le añadió N,N-dimetilformamida dimetilacetil (30 ml). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante la noche, se enfrió y se concentró a presión reducida. El material resultante se purificó mediante MPLC (eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 0 al 100 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (5.54 g).

¹H RMN (CDCl₃): δ 7.86 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.54 (m, 1H), 6.06 (d, 1H), 4.32 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 1.40 (m, 3H).

25 Paso C: Preparación de 5-cloro-1-(2-cloro-5-metoxifenil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-piridazincarboxilato de etilo

30 A una mezcla de 1-(2-cloro-5-metoxifenil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-piridazincarboxilato de etilo (es decir, el producto del Paso B) (6.92 g, 22.4 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se le añadió N-clorosuccinimida (3.00 g, 22.4 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche y a continuación se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (4 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material resultante se purificó mediante MPLC (eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 0 al 100 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (5.54 g).

35 ¹H RMN (CDCl₃): δ 8.23 (s, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 4.45 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 1.40 (m, 3H).

Paso D: Preparación de 5-cloro-1-(2-cloro-5-metoxifenil)-6-(4-fluorofenil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-piridazincarboxilato de etilo

Se combinaron 1-fluoro-4-yodobenceno (4.30 g, 19.4 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.739 g, 0.807 mmol) y tri-2-furanilfosfina (0.375 g, 1.61 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml) y se agitó durante 10 minutos.

En un matraz de reacción separado, se combinaron complejo de cloruro de 2,2,6,6-tetrametilpiperidinilcinc-cloruro de litio (0.7 M en tetrahidrofurano, 34.6 ml, 24.2 mmol), 5-cloro-1-(2-cloro-5-metoxifenil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-piridazincarboxilato de etilo (es decir, el producto del Paso C) (5.54 g, 16.1 mmol) y tetrahidrofurano (35 ml) y se enfriaron a 0 °C, se agitaron durante 10 minutos y a continuación la mezcla de reacción anterior se añadió gota a gota durante 5 minutos. Se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h y a continuación se concentró a presión reducida. El material resultante se purificó mediante MPLC (eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 20 al 100 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (4.71 g).

¹H RMN (CDCl₃): δ 7.42-7.38 (m, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.19-7.14 (m, 1H), 7.05-7.01 (m, 2H), 6.84-6.76 (m, 2H), 4.51-4.42 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 1.45-1.37 (m, 3H).

Paso E: Preparación de ácido 5-cloro-1-(2-cloro-5-metoxifenil)-1,4-dihidro-6-(4-fluorofenil)-4-oxo-3-piridazincarboxílico

A una mezcla de 5-cloro-1-(2-cloro-5-metoxifenil)-6-(4-fluorofenil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-piridazincarboxilato de etilo (es decir, el producto del Paso D) (3.05 g, 6.98 mmol) en metanol (30 ml) y agua (30 ml) se le añadió hidróxido de sodio (solución acuosa al 50 %, 2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h y después se concentró a presión reducida hasta aproximadamente el 50 % del volumen total. La mezcla resultante se acidificó mediante la adición de ácido clorhídrico (1 N) y a continuación se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título, un compuesto de la presente invención, en forma de un sólido de color canela (2.48 g).

¹H RMN (CDCl₃): δ 7.50-7.43 (m, 1H), 7.25-7.17 (m, 2H), 7.11-7.04 (m, 3H), 6.86-6.83 (m, 1H), 3.75 (s, 3H).

EJEMPLO 30

Preparación de 5-cloro-1-(2-cloro-5-metoxifenil)-1,4-dihidro-6-(4-fluorofenil)-3-(hidroximetil)-4(1H)-piridazinona (Compuesto 128)

A una mezcla de ácido 5-cloro-1-(2-cloro-5-metoxifenil)-1,4-dihidro-6-(4-fluorofenil)-4-oxo-3-piridazincarboxílico (es decir, el producto del Ejemplo 29) (2.44 g, 5.96 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a 0 °C se le añadió cloroformiato de isobutilo (1.22 g, 8.94 mmol), seguido de N-metilmorfolina (1.31 ml, 1.21 g, 11.9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos y a continuación se añadió una solución de borohidruro de sodio (0.271 g, 7.15 mmol) en agua. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con cloruro de metileno. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El material resultante se purificó por MPLC (eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 30 al 100% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título, un compuesto de la presente invención, en forma de un sólido (1.13 mg).

^1H RMN (CDCl_3): δ 7.42-7.35 (m, 1H), 7.25-7.17 (m, 2H), 7.06-7.00 (m, 2H), 6.83 (m, 1H), 6.80-6.73 (m, 1H), 4.91-4.79 (m, 2H), 3.74 (s, 3H).

EJEMPLO 31

Preparación de 5-cloro-1-(2-cloro-5-metoxifenil)-6-(4-fluorofenil)-3-metil-4(1H)-piridazinona (Compuesto 105)

Paso A: Preparación de 5-cloro-1-(2-cloro-5-metoxifenil)-6-(4-fluorofenil)-3-[[[(metilsulfonil)oxi]metil]-4(1H)-piridazinona

A una mezcla de 5-cloro-1-(2-cloro-5-metoxifenil)-1,4-dihidro-6-(4-fluorofenil)-3-(hidroximetil)-4(1H)-piridazinona (es decir, el producto del Ejemplo 30) (1.13 g, 2.86 mmol) en cloruro de metileno (20 ml) a 0 °C se le añadió trietilamina (0.318 g, 3.14 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0.36 g, 3.14 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró a presión reducida. El material resultante se purificó mediante MPLC (eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 0 al 100 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color canela (0.64 g).

^1H RMN (CDCl_3): δ 7.45-7.27 (m, 1H), 7.25-7.19 (m, 2H), 7.07-6.97- (m, 2H), 6.86-6.79 (m, 1H), 6.75 (d, 1H), 4.82-4.61 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.70-2.68 (m, 3H).

Paso B: Preparación de 1-(2-cloro-5-metoxifenil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-piridazincarboxilato de etilo

A una mezcla de 5-cloro-1-(2-cloro-5-metoxifenil)-6-(4-fluorofenil)-3-[[[(metilsulfonil)oxi]metil]-4(1H)-piridazinona (es decir, el producto del Paso A) (0.576 g, 1.22 mmol) en sulfóxido de dimetilo (5 ml) a 0 °C se le añadió borohidruro de sodio (0.092 g, 2.43 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, a continuación se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material resultante se purificó mediante MPLC (eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 0 al 100 % en hexanos) para proporcionar un sólido. El sólido se recrystalizó en metanol y éter dietílico para proporcionar el compuesto del título, un compuesto de la presente invención en forma de un sólido blanquecino (235 mg) con un punto de fusión de 207-210 °C.

^1H RMN (CDCl_3): δ 7.43-7.31 (m, 1H), 7.25-7.14 (m, 2H), 7.00 (m, 2H), 6.80 (m, 1H), 6.74 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.47 (s, 3H).

LCMS m/z: 379 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Formulación/Utilidad

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

Un compuesto de Fórmula 1, o una mezcla de este, se puede formular de varias maneras, que incluyen:

(65) el compuesto de Fórmula 1 y opcionalmente uno o más de otros compuestos o agentes con actividad biológica se pueden formular por separado y aplicar por separado o aplicar simultáneamente en una relación en peso apropiada, por ejemplo, como una mezcla de tanque; o

(ii) el compuesto de Fórmula 1 y opcionalmente uno o más de otros compuestos o agentes con actividad biológica se pueden formular juntos en la relación en peso adecuada.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ejemplo AConcentrado de concentración elevada

	Compuesto 33	98.5%
	aerogel de sílice	0.5%
5	sílice fina amorfa sintética	1.0%

Ejemplo BPolvo humectable

	Compuesto 29	65.0%
	dodecilfenol polietilenglicol éter	2.0%
10	ligninsulfonato de sodio	4.0%
	silicoaluminato de sodio	6.0%
	montmorillonita (calcinada)	23.0%

Ejemplo CGránulo

15	Compuesto 26	10.0%
	gránulos de atapulgita (materia poco volátil, 0.71/0.30 mm; tamices U.S.S. N.º 25–50)	90.0%

Ejemplo DMicrogránulo extruido

20	Compuesto 48	25.0%
	sulfato de sodio anhidro	10.0%
	ligninsulfonato de calcio bruto	5.0%
	alquilnaftalenosulfonato de sodio	1.0%
	bentonita de calcio/magnesio	59.0%

25 Ejemplo EConcentrado emulsionable

	Compuesto 49	10.0%
	hexoleato de polioxietilen sorbitol	20.0%
	éster metílico de ácido graso C ₆ -C ₁₀	70.0%

30 Ejemplo FMicroemulsión

	Compuesto 54	5.0%
	copolímero de polivinilpirrolidona-acetato de vinilo	30.0%
	alquilpoliglicósido	30.0%
35	monooleato de glicerilo	15.0%
	agua	20.0%

Ejemplo GTratamiento de semillas

	Compuesto 55	20.00%
	copolímero de polivinilpirrolidona-acetato de vinilo	5.00%
	cera de ácido montánico	5.00%
	ligninsulfonato de calcio	1.00%
5	copolímeros de bloques de polioxietileno/polioxipropileno	1.00%
	alcohol estearílico (POE 20)	2.00%
	poliorganosilano	0.20%
	tinte rojo colorante	0.05%
	agua	65.75%
10	<u>Ejemplo H</u>	
	<u>Barra fertilizante</u>	
	Compuesto 59	2.50%
	copolímero de pirrolidona-estireno	4.80%
	16-etoxilato de triestirilfenilo	2.30%
15	talco	0.80%
	almidón de maíz	5.00%
	fertilizante de liberación lenta	36.00%
	caolín	38.00%
	agua	10.60%
20	<u>Ejemplo I</u>	
	<u>Concentrado en suspensión</u>	
	Compuesto 35	35%
	copolímero de bloques de butilpolioxietileno/polipropileno	4.0%
	copolímero de ácido esteárico/polietilenglicol	1.0%
25	polímero acrílico de estireno	1.0%
	goma xantana	0.1%
	propilenglicol	5.0%
	antiespumante a base de silicona	0.1%
	1,2-benzisotiazolin-3-ona	0.1%
30	agua	53.7%
	<u>Ejemplo J</u>	
	<u>Emulsión en agua</u>	
	Compuesto 37	10.0%
	copolímero de bloques de butilpolioxietileno/polipropileno	4.0%
35	copolímero de ácido esteárico/polietilenglicol	1.0%
	polímero acrílico de estireno	1.0%
	goma xantana	0.1%
	propilenglicol	5.0%

antiespumante a base de silicona	0.1%
1,2-benzisotiazolin-3-ona	0.1%
hidrocarburo aromático a base de petróleo	20.0
agua	58.7%

5 Ejemplo K

Dispersión en aceite

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

10

Ejemplo L

Suspoemulsión

Compuesto 63	10.0%
imidacloprid	5.0%
copolímero de bloques de butilpolioxietileno/polipropileno	4.0%
copolímero de ácido esteárico/polietilenglicol	1.0%
polímero acrílico de estireno	1.0%
goma xantana	0.1%
propilenglicol	5.0%
antiespumante a base de silicona	0.1%
1,2-benzisotiazolin-3-ona	0.1%
hidrocarburo aromático a base de petróleo	20.0%
agua	53.7%

15

20

25

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

30

35

Las semillas se tratan normalmente en una tasa de aproximadamente 0.001 g (más normalmente aproximadamente 0.1 g) a aproximadamente 10 g por kilogramo de semilla (es decir, de aproximadamente el 0.0001 al 1 % en peso de la semilla antes del tratamiento). Una suspensión fluida formulada para el tratamiento de semillas comprende normalmente de aproximadamente el 0.5 a aproximadamente el 70 % del principio activo, de aproximadamente el 0.5 a aproximadamente el 30 % del adhesivo que forma películas, de aproximadamente el 0.5 a aproximadamente el 20 % del agente dispersante, del 0 a aproximadamente el 5 % del espesante, del 0 a aproximadamente el 5 % del pigmento y/o colorante, del 0 a aproximadamente el 2 % del agente antiespumante, del 0 a aproximadamente el 1 % del conservante y del 0 a aproximadamente el 75 % del diluyente líquido volátil.

Los compuestos de la presente invención son útiles como agentes para el control de enfermedades

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

Tabla 1-1

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

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

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

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

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

El tratamiento de plantas y semillas modificadas genéticamente con compuestos de la invención puede dar como resultado efectos superaditivos o potenciados. Por ejemplo, la reducción de las tasas de aplicación, la ampliación del espectro de actividad, el aumento de la tolerancia a las agresiones bióticas/abióticas o la potenciación de la estabilidad de almacenamiento pueden ser superiores a lo que se

espera de solamente los simples efectos aditivos de la aplicación de los compuestos de la invención sobre plantas y semillas modificadas genéticamente.

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

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

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

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

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

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

Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles para aumentar el vigor de una

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

El aumento del vigor del cultivo puede dar lugar a uno o más de los siguientes efectos observados:

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

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

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

Cabe destacar un método para aumentar el vigor de una planta de cultivo en donde la planta de cultivo se cultiva en un entorno que comprende enfermedades de las plantas provocadas por fitopatógenos

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

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

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

Cabe destacar una composición que además del compuesto de Fórmula 1 del componente (a) incluye como componente (b) al menos un compuesto fungicida seleccionado del grupo que consiste en las clases de modo de acción (MOA, por sus siglas en inglés) definidas por FRAC, que incluye el (A) metabolismo de ácidos nucleicos, (B) citoesqueleto y proteínas motoras, (C) respiración, (D) síntesis de aminoácidos y proteínas, (E) transducción de señales, (F) síntesis o transporte de lípidos e integridad o función de membranas, (G) biosíntesis de esteroides en membranas, (H) biosíntesis de la pared celular, (I)

síntesis de melanina en la pared celular, (P) inducción de defensas de la planta hospedadora, (U) modo de acción desconocido, (M) sustancias químicas con actividad en múltiples sitios y (BM) productos biológicos con múltiples modos de acción.

Los sitios de acción diana propuestos o reconocidos por el FRAC junto con sus códigos de sitio

5 diana del FRAC que pertenecen a las clases de MOA anteriores son (A1) ARN polimerasa I, (A2) adenosina desaminasa, (A3) síntesis de ADN/ARN (propuesta), (A4) ADN topoisomerasa de tipo II (girasa), (B1)-(B3) ensamblaje de β -tubulina en la mitosis, (B4) división celular (sitio desconocido), (B5) deslocalización de proteínas similares a espectrina, (B6) función de actina/miosina/fimbrina, (C1) complejo I de NADH oxidorreductasa, (C2) complejo II: succinato deshidrogenasa, (C3) complejo III: citocromo bc1

10 (ubiquinol-oxidasa) en el sitio Qo, (C4) complejo III: citocromo bc1 (ubiquinona reductasa) en el sitio Qi, (C5) desacopladores de la fosforilación oxidativa, (C6) inhibidores de la fosforilación oxidativa, ATP sintasa, (C7) producción de ATP (propuesta), (C8) complejo III: citocromo bc1 (ubiquinona reductasa) en el sitio Qo, subsitio de unión a estigmatelina (D1) biosíntesis de metionina (propuesta), (D2) síntesis de proteínas (ribosoma, paso de terminación), (D3) síntesis de proteínas (ribosoma, paso de iniciación), (D4) síntesis de

15 proteínas (ribosoma, paso de iniciación), (D5) síntesis de proteínas (ribosoma, paso de elongación), (E1) transducción de señales (mecanismo desconocido), (E2)-(E3) MAP/histidina cinasa en la transducción de señales osmóticas, (F2) biosíntesis de fosfolípidos, metil transferasa, (F3) peroxidación celular (propuesta), (F4) permeabilidad de la membrana celular, ácidos grasos (propuesta), (F6) alteradores microbianos de las membranas celulares de patógenos, (F7) alteración de la membrana celular, (F8) unión a ergosterol, (F9)

20 homeostasis y transferencia/almacenamiento de lípidos, (G1) C14-desmetilasa en la biosíntesis de esteroides, (G2) $\Delta 14$ -reductasa y $\Delta 8 \rightarrow \Delta 7$ -isomerasa en la biosíntesis de esteroides, (G3) 3-ceto reductasa, C4-desmetilación, (G4) escualeno epoxidasa en la biosíntesis de esteroides, (H4) quitina sintasa, (H5) celulosa sintasa, (I1) reductasa en la biosíntesis de melanina, (I2) deshidratasa en la biosíntesis de melanina, (I3) policétido sintasa en la biosíntesis de melanina, (P1)-(P3) relación con salicilato, (P4)

25 inductores polisacáridicos, (P5) inductores de antraquinona, (P6) inductores microbianos, (P7) fosfonatos, (BM01) extracto de plantas, y (BM02) metabolitos microbianos, microbios vivos o extractos.

Cabe señalar una composición en la que la adición del compuesto de Fórmula 1 del componente (a), incluye como componente (b) al menos un compuesto fungicida seleccionado del grupo que consiste en las clases (b1) fungicidas de tipo bencimidazolcarbamato de metilo (MBC, por sus siglas en inglés); (b2)

30 fungicidas de tipo dicarboximida; (b3) fungicidas inhibidores de la desmetilación (DMI, por sus siglas en inglés); (b4) fungicidas de tipo fenilamida (PA, por sus siglas en inglés); (b5) fungicidas de tipo amina/morfolina; (b6) fungicidas inhibidores de la biosíntesis de fosfolípidos; (b7) fungicidas inhibidores de la succinato deshidrogenasa (SDHI, por sus siglas en inglés); (b8) fungicidas de tipo hidroxí(2-amino-)pirimidina; (b9) fungicidas de tipo anilino pirimidina (AP); (b10) fungicidas de tipo carbamato de N-fenilo;

35 (b11) fungicidas inhibidores externos de la quinona (QoI, por sus siglas en inglés); (b12) fungicidas de tipo fenilpirrol (PP, por sus siglas en inglés); (b13) fungicidas de tipo azanaftaleno; (b14) fungicidas inhibidores de la peroxidación celular; (b15) fungicidas que actúan sobre la reductasa inhibidores de la biosíntesis de melanina (MBI-R, por sus siglas en inglés); (b16a) fungicidas que actúan sobre la deshidratasa de la

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

Cabe destacar también las realizaciones donde el componente (b) comprende al menos un compuesto fungicida de cada uno de los dos grupos diferentes seleccionados entre de (b1) a (b54).

A continuación se presentan descripciones adicionales de los grupos de (b1) a (b54).

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

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

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

Por lo tanto, la exposición a estos fungicidas da como resultado un crecimiento anómalo y, en última instancia, la muerte de los hongos sensibles. Los fungicidas DMI se dividen en varias clases químicas: piperazinas, piridinas, pirimidinas, imidazoles, triazoles y triazolintionas. Las piperazinas incluyen triforina. Las piridinas incluyen butiobato, pirifenox, pirisoxazol y α S)-[3-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(2,4-difluorofenil)-4-isoxazolil]-3-piridinometanol. Las pirimidinas incluyen fenarimol, nuarimol y triarimol. Los imidazoles incluyen econazol, imazalilo, oxpoconazol, pefurazoato, procloraz y triflumizol. Los triazoles incluyen azaconazol, bitertanol, bromuconazol, ciproconazol, difenoconazol, diniconazol (incluido diniconazol-M), epoxiconazol, etaconazol, fenbuconazol, fluquinconazol, flusilazol, flutriafol, hexaconazol, imibenconazol, ipconazol, ipfentrifluconazol, mefentrifluconazol, metconazol, miclobutanilo, penconazol, propiconazol, quinconazol, simeconazol, tebuconazol, tetraconazol, triadimefón, triadimenol, triticonazol, uniconazol, uniconazol-P, α -(1-clorociclopropil)- α -[2-(2,2-diclorociclopropil)etil]-1H-1,2,4-triazol-1-etanol, rel-1-[[[(2R,3S)-3-(2-clorofenil)-2-(2,4-difluorofenil)-2-oxiranil]metil]-1H-1,2,4-triazol, rel-2-[[[(2R,3S)-3-(2-clorofenil)-2-(2,4-difluorofenil)-2-oxiranil]metil]-1,2-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-iona y rel-1-[[[(2R,3S)-3-(2-clorofenil)-2-(2,4-difluorofenil)-2-oxiranil]metil]-5-(2-propen-1-iltio)-1H-1,2,4-triazol. Las triazolintionas incluyen protioconazol. Las investigaciones bioquímicas han demostrado que todos los fungicidas mencionados anteriormente son fungicidas DMI como los que describen K. H. Kuck et al. en *Modern Selective Fungicides - Properties, Applications and Mechanisms of Action*, H. Lyr (Ed.), Gustav Fischer Verlag: Nueva York, 1995, 205-258.

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

(b5) Los "fungicidas de tipo amina/morfolina" (código FRAC 5) (SBI: Clase II) inhiben dos sitios diana dentro de la vía biosintética de esteroides, la $\Delta 8 \rightarrow \Delta 7$ -isomerasa y la $\Delta 14$ -reductasa. Los esteroides, tales como el ergosterol, son necesarios para la estructura y la función de las membranas, por lo que son esenciales para el desarrollo de paredes celulares funcionales. Por lo tanto, la exposición a estos fungicidas da como resultado un crecimiento anómalo y, en última instancia, la muerte de los hongos sensibles. Los fungicidas de tipo amina/morfolina (también conocidos como inhibidores de la biosíntesis de esteroides que no son DMI) incluyen fungicidas de tipo morfolina, piperidina y espirocetamina. Las morfolinas incluyen aldimorf, dodemorf, fenpropimorf, tridemorf y trimorfamida. Las piperidinas incluyen fenpropidina y piperalina. Las espirocetaminas incluyen espiroxamina.

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

(b7) Los "fungicidas inhibidores de la succinato-deshidrogenasa (SDHI)" (código FRAC 7) inhiben la respiración fúngica del complejo II alterando una enzima clave del ciclo de Krebs (ciclo del TCA) denominada succinato-deshidrogenasa. La inhibición de la respiración impide al hongo fabricar ATP y, por lo tanto, inhibe su crecimiento y reproducción. Los fungicidas SDHI incluyen fungicidas de tipo

5 fenilbenzamida, feniloxoetilfenilamida, piridiniletibenzamida, fenilciclobutilpiridinamida, furanocarboxamida, oxatiincaroaxamida, tiazolcarboxamida, pirazol-4-carboxamida, N-ciclopropil-N-bencilpirazolcarboxamida, N-metoxi(feniletíl)pirazolcarboxamida, piridincaroaxamida y pirazincaroaxamida. Las fenilbenzamidias incluyen benodanilo, flutolanilo y mepronilo. Las feniloxietiltiofenamidias incluyen isofetamida. Las piridiniletibenzamidias incluyen fluopiram. La fenilciclobutilpiridinamida incluye

10 ciclobutrifluram. Las furanocarboxamidias incluyen fenfuram. Las oxatiincaroaxamidias incluyen carboxina y oxicarboxina. Las tiazolcarboxamidias incluyen tifulzamida. Las pirazol-4-carboxamidias incluyen benzovindiflupir, bixafeno, flubeneteram (nombre común provisional, Número de Registro 1676101-39-5), fluindapir, fluxapirroxad, furametpir, inpirfluxam, isopirazam, penflufeno, pentiopirad, pirapropoína (nombre común provisional, Número de Registro 1803108-03-3), sedaxano y N-[2-(2,4-diclorofenil)-2-metoxi-1-

15 metiletíl]-3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida. Las N-ciclopropil-N-bencilpirazolcarboxamidias incluyen isoflucipram. Las N-metoxi(feniletíl)pirazolcarboxamidias incluyen pidiflumetofeno. Las piridincaroaxamidias incluyen boscalida. Las pirazincaroaxamidias incluyen piraziflumida.

(b8) Los "fungicidas de tipo hidroxí(2-amino-)pirimidina" (código FRAC 8) inhiben la síntesis de

20 ácidos nucleicos al interferir con la adenosina desaminasa. Los ejemplos incluyen bupirimato, dimetirimol y etirimol.

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

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

(b11) Los "fungicidas inhibidores externos de la quinona (QoI)" (código FRAC 11) inhiben la

30 respiración mitocondrial del complejo III en los hongos afectando a la ubiquinol oxidasa. La oxidación del ubiquinol se bloquea en el sitio "externo de la quinona" (Qo) del complejo del citocromo bc1, que está ubicado en la membrana mitocondrial interna de los hongos. La inhibición de la respiración mitocondrial impide el crecimiento y el desarrollo fúngicos normales. Los fungicidas inhibidores externos de la quinona incluyen fungicidas de tipo metoxiacrilato, metoxiacetamida, metoxicarbamato, oximinoacetato,

35 oximinoacetamida y dihidrodioxazina (conocidos colectivamente también como fungicidas de tipo estrobilurina) y fungicidas de tipo oxazolidinodiona, imidazolinona y bencilcarbamato. Los metoxiacrilatos incluyen azoxiestrobina, cumoxiestrobina, enoxaestrobina (también conocida como enestroburina), flufenoxiestrobina, picoxiestrobina y piraxiestrobina. Las metoxiacetamidias incluyen mandestrobina. Los

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(b21) Los "fungicidas inhibidores internos de la quinona (Qil)" (código FRAC 21) inhiben la respiración mitocondrial del complejo III en los hongos al afectar a la ubiquinona reductasa. La reducción de la ubiquinona se bloquea en el sitio "interno de la quinona" (Qi) del complejo del citocromo bc1, que se ubica en la membrana mitocondrial interna de los hongos. La inhibición de la respiración mitocondrial impide el crecimiento y el desarrollo fúngicos normales. Los fungicidas inhibidores internos de la quinona incluyen fungicidas de tipo cianoimidazol, sulfamoiltriazol y picolinamida. Los cianoimidazoles incluyen ciazofamid. Los sulfamoiltriazoles incluyen amisulbrom. Las picolinamidas incluyen fempicoxamid (Número de Registro 517875-34-2).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

15 (b45) Los "fungicidas inhibidores externos de la quinona, de unión a estigmatelina (QoSI)" (código FRAC 45) inhiben la respiración mitocondrial del complejo III en los hongos al afectar a la ubiquinona reductasa en el sitio "externo de la quinona" (Qo), subsitio de unión a estigmatelina, del complejo del citocromo bc1. La inhibición de la respiración mitocondrial impide el crecimiento y el desarrollo fúngicos normales. Los fungicidas QoSI incluyen triazolopirimidilaminas tales como ametotradina.

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

(b47) Los "fungicidas de tipo cianoacrilato" (código FRAC 47) se unen al dominio motor de la miosina y afectan a la actividad motora y al ensamblaje de la actina. Los cianoacrilatos incluyen fungicidas tales como fenamacril.

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

30 (b49) Los fungicidas "inhibidores de la proteína de unión a oxiestero (OSBPI)" (código FRAC 49) se unen a la proteína de unión a oxiestero en los oomicetos y provocan la inhibición de la liberación de las zoosporas, la movilidad de las zoosporas y la germinación de los esporangios. Los fungicidas de unión a oxisterol incluyen piperdiniltiazolisoxazolininas tales como oxatiapiprolina y fluoxapiprolina.

(b50) Los "fungicidas de tipo cetona aril fenólica" (código FRAC 50, anteriormente código FRAC U8 reclasificado a 50) inhiben el crecimiento del micelio en los hongos. Los fungicidas de tipo cetona aril fenólica incluyen benzofenonas tales como metrafenona y benzoilpiridinas tales como pirofenona.

(b51) Los "fungicidas que inducen las defensas de la planta hospedadora" inducen los mecanismos de defensa de la planta hospedadora. Los fungicidas inductores de las defensas de la planta hospedadora

incluyen fungicidas de tipo benzotiadiazol (código FRAC P01), benzisotiazol (código FRAC P02), tiadiazolcarboxamida (código FRAC P03), polisacárido (código FRAC P04), de extractos vegetales (código FRAC P05), microbianos (código FRAC P06) y de tipo fosfonato (código FRAC P07, véase (b33) anteriormente). Los benzotiadiazoles incluyen acibenzolar-S-metilo. Los bencisotiazoles incluyen 5 probenazol. Las tiadiazolcarboxamidas incluyen tiadinilo e isotianilo. Los polisacáridos incluyen laminarina. Los extractos vegetales incluyen el extracto de *Reynoutria sachalinensis* (sanguinaria gigante). Los microbianos incluyen aislado J de *Bacillus mycoides* y paredes celulares de la cepa LAS117 de *Saccharomyces cerevisiae*.

(b52) Los "fungicidas con actividad en múltiples sitios" inhiben el crecimiento fúngico a través de 10 múltiples sitios de acción y tienen actividad de contacto/preventiva. Los fungicidas con actividad en múltiples sitios incluyen fungicidas de cobre (código FRAC M01), fungicidas de azufre (código FRAC M02), fungicidas de tipo ditiocarbamato (código FRAC M03), fungicidas de tipo ftalimida (código FRAC M04), fungicidas de tipo cloronitrilo (código FRAC M05), fungicidas de tipo sulfamida (código FRAC M06), fungicidas de tipo guanidina de contacto en múltiples sitios (código FRAC M07), fungicidas de tipo triazina 15 (código FRAC M08), fungicidas de tipo quinona (código FRAC M09), fungicidas de tipo quinoxalina (código FRAC M10), fungicidas de tipo maleimida (código FRAC M11) y fungicidas de tipo tiocarbamato (código FRAC M12, véase (b42) anteriormente). Los fungicidas de cobre son compuestos inorgánicos que contienen cobre, normalmente en el estado de oxidación de cobre (II); los ejemplos incluyen oxiclورو de cobre, sulfato de cobre e hidróxido de cobre, incluidas composiciones tales como el caldo bordelés (sulfato 20 de cobre tribásico). Los fungicidas de azufre son compuestos químicos inorgánicos que contienen anillos o cadenas de átomos de azufre; los ejemplos incluyen azufre elemental. Los fungicidas de tipo ditiocarbamato contienen un resto molecular de ditiocarbamato; los ejemplos incluyen ferbam, mancozeb, maneb, metiram, propineb, tiram, cinc-tiazol, zineb y ziram. Los fungicidas de tipo ftalimida contienen un resto molecular de ftalimida; los ejemplos incluyen folpet, captano y captafol. Los fungicidas de tipo 25 cloronitrilo contienen un anillo aromático sustituido con cloro y ciano; los ejemplos incluyen clorotalonilo. Los fungicidas de tipo sulfamida incluyen diclofluanid y tolifuanid. Los fungicidas de guanidina de contacto en múltiples sitios incluyen guazatina, albesilato de iminoctadina y triacetato de iminoctadina. Los fungicidas de tipo triazina incluyen anilazina. Los fungicidas de quinona incluyen ditianón. Los fungicidas de tipo quinoxalina incluyen quinometionato (también conocido como cinometionato). Los fungicidas de maleimida 30 incluyen fluoroimida.

(b53) Los "productos biológicos con múltiples modos de acción" incluyen agentes de origen biológico que muestran múltiples mecanismos de acción sin evidencia de un modo de acción dominante. Esta clase de fungicidas incluye fungicidas polipeptídicos (lectina), fenólicos, sesquiterpénicos, tritepenoides y cumarínicos (código FRAC BM01) tales como el extracto de los cotiledones de plántulas de 35 altramuza. Esta clase también incluye fungicidas microbianos (código FRAC BM02, véase (b44) anteriormente).

(b54) Los "fungicidas diferentes a los fungicidas del componente (a) y componentes de (b1) a (b53)" incluyen ciertos fungicidas cuyo modo de acción puede desconocerse. Estos incluyen: (b54.1) "fungicidas

de tipo fenilacetamida" (código FRAC U06), (b54.2) "fungicidas de tipo guanidina" (código FRAC U12), (b54.3) "fungicidas de tipo tiazolidina" (código FRAC U13), (b54.4) "fungicidas de tipo pirimidinonahidrazona" (código FRAC U14), (b54.5) "fungicidas de tipo acetato de 4-quinolilo" (código FRAC U16), (54.6) "fungicidas de tipo tetrazoliloxima" (código FRAC U17) y "fungicidas antibióticos de tipo glucopiranosilo" (código FRAC U18, véase (b26) anteriormente). Las fenilacetamidas incluyen ciflufenamida. Las guanidinas incluyen dodina. Las tiazolidinas incluyen flutianilo. Las pirimidinonahidrazonas incluyen ferimzona. Los acetatos de 4-quinolilo incluyen tebufloquina. Las tetrazoliloximas incluyen picarbutrazox.

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

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

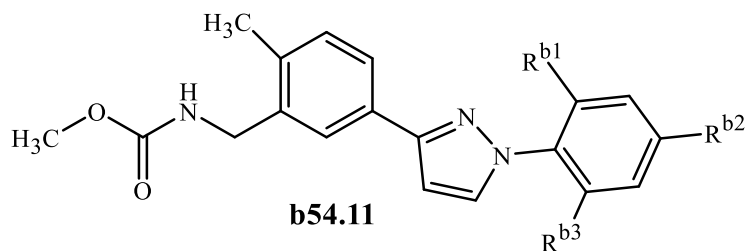
El componente (54.7) se refiere a N-[[3-(acetiloxi)-4-metoxi-2-piridinil]carbonil]-L-alaninato de (1S)-2,2-bis(4-fluorofenil)-1-metiletilo (nombre común provisional florilpicoxamid, Número de Registro 1961312-55-9) que se cree que es un fungicida inhibidor interno de la quinona (Qil) (código FRAC 21) que inhibe la respiración mitocondrial del Complejo III en los hongos.

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

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

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

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



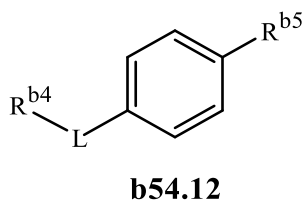
en donde

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

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

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

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



en donde

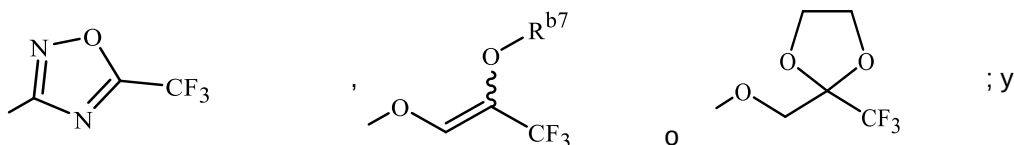
R^{b4} es



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

L es CH_2 o CH_2O , donde el átomo de la derecha está conectado al anillo de fenilo en la Fórmula **b54.12**;

R^{b5} es



R^{b7} es alquilo C_1 - C_3 , en donde el enlace ondulado indica la configuración (Z) o (E) del doble enlace adyacente o una mezcla de estos.

Los ejemplos de compuestos de Fórmula **b54.12** incluyen (b54.12a) *N*-(2,2,2-trifluoroetil)-2-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-4-oxazolcarboxamida, (b54.12b) 1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]metil]-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo, (b54.12c) 1-[[4-[[1*Z*]-2-etoxi-3,3,3-trifluoro-1-propen-1-il]oxi]fenil]metil]-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo y (b54.12d) 1-[[4-[[2-(trifluorometil)-1,3-dioxolan-2-il]metoxi]fenil]metil]-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo. Se conocen generalmente compuestos de Fórmula **b54.12**, su uso como fungicidas y métodos de preparación; véanse, por ejemplo, las Publicaciones de Patente PCT WO 2008/187553 y WO 2020/056090.

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

Los ejemplos de fungicidas del componente (b) incluyen acibenzolar-*S*-metilo, aldimorf, ametoctradina, amisulbrom, anilazina, azaconazol, azoxiestrobina, benalaxilo (incluido benalaxilo-M), benodanilo, benomilo, bentiavalicarb (incluido bentiavalicarb-isopropilo), benzovindiflupir, betoxazina, binapacril, bifenilo, bitertanol, bixafeno, blastidina-*S*, boscalid, bromuconazol, bupirinato, butiobato, captafol, captano, carbendazim, carboxina, carpropamid, cloroinconazida, cloroneb, clorotalonilo, clozolinato, clotrimazol, hidróxido de cobre, oxiclورو de cobre, sulfato de cobre, cumoxiestrobina, ciazofamid, ciclobutrifluram, ciflufenamid, cimoxanilo, ciproconazol, ciprodinilo, diclofluanid, diclocimet, diclomecina, diclorano, dietofencarb, difenoconazol, diflumetorim, dimetirimol, dimetomorf, dimoxiestrobina, diniconazol (incluido diniconazol-M), dinocap, ditianón, ditiolanós, dodemorf, dodina, dipimetitrona, econazol, edifenfós, enoxaestrobina (también conocida como enestrobina), epoxiconazol, etaconazol, etaboxam, etirimol, etridiazol, famoxadona, fenamidona, fenarimol, fenaminestrobina, fenbuconazol, fenfuram, fenhexamid, fenoxanilo, fenciclonilo, fenpropidina, fenpropimorf, fencipirazamina, acetato de fentina, cloruro de fentina, hidróxido de fentina, ferbam, ferimzona, flometoquina, florilpicoxamid, fluazinam, fludioxonilo, flufenoxadiazam, flufenoxiestrobina, fluindapir, flumetilsulforim, flumorf, fluopicolida, fluopimomida, fluopiram, flouroimida, fluoxaestrobina, fluoxitioconazol, fluquinconazol, flusilazol, flusulfamida, flutianilo, flutolanilo, flutriafol, fluxapiraxad, folpet, ftalida, fuberidazol, furalaxilo, furametpir, guazatina, hexaconazol, himexazol, imazalilo, imibenconazol, albesilato de iminocadina, triacetato de iminocadina, yodocarb, ipconazol, ipfentrifluconazol, iprobenfós, iprodiona, iprovalicarb, isoconazol, isofetamid, isoprotiolano, isoflucipram, isopirazam, isotianilo, kasugamicina, kresoxim-metilo, mancozeb, mandeppamid, mandestrobina, maneb, mepanipirim, mepronilo, meptildinocap, metalaxilo (incluido

metalaxilo-M/mefenoxam), mefentrifluconazol, metarilpicoxamid, metconazol, metasulfocarb, metiram, metominoestrobina, metrafenona, miconazol, miclobutanilo, naftifina, neo-asozina, nuarimol, octilinona, ofurace, orisaestrobina, oxadixilo, oxatiapiprolina, ácido oxolínico, oxpoconazol, oxicarboxina, oxitetraciclina, pefurazoato, penconazol, pencicurón, penflufeno, pentiopirad, ácido fosforoso (incluidas sales de este, por ejemplo, fosetilo-aluminio), picarbutrazox, picoxiestrobina, piperalina, polioxina,

5 probenazol, procloraz, procimidona, propamacarb, propiconazol, propineb, proquinazid, protiocarb, protioconazol, piracloestrobina, pirametoestrobina, piraoxiestrobina, pirazofós, piribencarb, piributicarb, pirifenox, pirimetanilo, piriofenona, pirisoxazol, piroquilón, pirrolnitrina, quinconazol, quinofumelina (Número de Registro 861647-84-9) quinometionato, quinoxifeno, quintozeno, sedaxano, siltiofam, simeconazol,

10 espiroxamina, estreptomicina, azufre, tebuconazol, tebufloquina, tecloftalam, tecnazeno, terbinafina, tetraconazol, tiabendazol, tifluzamida, tiofanato, tiofanato-metilo, tiram, tiadinilo, tolclófós-metilo, tolnifanida, tolprocarb, tolifluanid, triadimefón, triadimenol, triarimol, triticonazol, triazóxido, sulfato de cobre tribásico, triciclazol, triclopiricarb, tridemorf, trifloxiestrobina, triflumizol, triforina, trimorfamida, uniconazol, uniconazol-P, validamicina, valifenalato (también conocido como valifenal), vinclozolin, zineb, ziram,

15 zoxamida, N-[2-(1S,2R)-[1,1'-biciclopropil]-2-ilfenil]-3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida, α -(1-clorociclopropil)- α -[2-(2,2-diclorociclopropil)etil]-1H-1,2,4-triazol-1-etanol, (α S)-[3-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(2,4-difluorofenil)-4-isoxazolil]-3-piridinometanol, rel-1-[[2(2R,3S)-3-(2-clorofenil)-2-(2,4-difluorofenil)-2-oxiranil]metil]-1H-1,2,4-triazol, rel-2-[[2(2R,3S)-3-(2-clorofenil)-2-(2,4-difluorofenil)-2-oxiranil]metil]-1,2-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona, rel-1-[[2(2R,3S)-3-(2-clorofenil)-2-(2,4-difluorofenil)-2-oxiranil]metil]-5-(2-propen-1-iltio)-1H-1,2,4-triazol, N-[2-[4-[[3-(4-clorofenil)-2-propin-1-il]oxi]-3-metoxifenil]etil]-3-metil-2-[(metilsulfonil)amino]butanamida, N-[2-[4-[[3-(4-clorofenil)-2-propin-1-il]oxi]-3-metoxifenil]etil]-3-metil-2-[(etilsulfonil)amino]butanamida, N'-[4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]-2,5-dimetilfenil]-N-etil-N-metilmetanimidamida, N-[[ciclopropilmetoxi]amino][6-(difluorometoxi)-2,3-difluorofenil]metileno]bencenoacetamida, N-[2-(2,4-diclorofenil)-2-metoxi-1-metiletil]-3-(difluorometil)-1-

25 metil-1H-pirazol-4-carboxamida, N-(3',4'-difluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-3-(trifluorometil)-2-pirazinocarboxamida, 3-(difluorometil)-N-(2,3-dihidro-1,1,3-trimetil-1H-inden-4-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida, 5,8-difluoro-N-[2-[3-metoxi-4-[[4-(trifluorometil)-2-piridinil]oxi]fenil]etil]-4-quinazolinamina, 1-[4-[4-[5R-[(2,6-difluorofenoxi)metil]-4,5-dihidro-3-isoxazolil]-2-tiazolil]-1-piperdinil]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]etanona, N-[1-[[[1-(4-cianofenil)etil]sulfonil]metil]propil]carbamato de 4-fluorofenilo, 5-fluoro-2-[(4-fluorofenil)metoxi]-4-pirimidinamina, α -(metoxiimino)-N-metil-2-[[[1-[3-(trifluorometil)fenil]etoxi]imino]metil]bencenoacetamida, 2-metilpropanoato de [[4-metoxi-2-[[[(3S,7R,8R,9S)-9-metil-8-(2-metil-1-oxopropoxi)-2,6-dioxo-7-(fenilmetil)-1,5-dioxonan-3-il]amino]carbonil]-3-piridinil]oxi]metilo, 2-[2-cloro-4-(4-clorofenoxi)fenil]-2-hidroxi-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propanoato de metilo, 3-[(4-clorofenil)metil]-2-hidroxi-1-metil-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]ciclopentanocarboxilato de metilo y 6-(4-clorofenoxi)- α -metil- α -(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-2-(trifluorometil)-3-piridinmetanol. Por lo tanto, cabe destacar una composición fungicida que comprende como componente (a) un compuesto de Fórmula 1 (o un N-óxido o una sal del mismo) y como componente (b) al menos un fungicida seleccionado de la lista anterior.

Cabe destacar particularmente combinaciones de compuestos de Fórmula 1 (o un N-óxido o una sal de este) (es decir, el Componente (a) en las composiciones) con aminopirifeno (Número de Registro 1531626-08-0), azoxiestrobina, benzovindiflupir, bixafeno, captano, carpropamid, clorotalonilo, hidróxido de cobre, oxiclورو de cobre, sulfato de cobre, cimoxanilo, ciproconazol, ciprodinilo, diclobentiazox (Número de Registro 957144-77-3), dietofencarb, difenoconazol, dimetomorf, dipimetitrona, epoxiconazol, etaboxam, fenarimol, fenhexamid, fluazinam, fludioxonilo, fluindapir, fluopiram, flusilazol, flutianilo, flutriafol, fluxapiroxad, folpet, ipflufeniquina (Número de Registro 1314008-27-9), iprodiona, isofetamid, isoflucipram, isopirazam, kresoxim-metilo, mancozeb, mandestrobina, meptildinocap, metalaxilo (incluido metalaxilo-M/mefenoxam), mefentrifluconazol, metarilpicoxamid, metconazol, metrafenona, metiltetraprol (Número de Registro 1472649-01-6), miclobutanilo, oxatiapirolina, penflufeno, pentiopirad, ácido fosforoso (incluidas las sales de este, por ejemplo, fosetilo-aluminio), picoxiestrobina, propiconazol, proquinazid, protioconazol, piradclometilo (Número de Registro 1358061-55-8), piracloestrobina, pirapropoína (Número de Registro 1803108-03-3), pirimetanilo, sedaxano, espiroxamina, azufre, tebuconazol, tiofanato-metilo, trifloxiestrobina, zoxamida, α -(1-clorociclopropil)- α -[2-(2,2-diclorociclopropil)etil]-1H-1,2,4-triazol-1-etanol, N-[2-(2,4-diclorofenil)-2-metoxi-1-metiletil]-3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida, 3-(difluorometil)-N-(2,3-dihidro-1,1,3-trimetil-1H-inden-4-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida, 1-[4-[4-[5R-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-isoxazolil]-2-tiazolil]-1-piperidinil]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]etanona, N-[6-[[[(1-metil-1H-tetrazol-5-il)fenilmetileno]amino]oxi]metil]-2-piridinil]carbamato de 1,1-dimetiletilo, 5-fluoro-2-[(4-fluorofenil)metoxi]-4-pirimidinamina, (α S)-[3-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(2,4-difluorofenil)-4-isoxazolil]-3-piridinometanol, rel-1-[[[(2R,3S)-3-(2-clorofenil)-2-(2,4-difluorofenil)-2-oxiranil]metil]-1H-1,2,4-triazol, rel-2-[[[(2R,3S)-3-(2-clorofenil)-2-(2,4-difluorofenil)-2-oxiranil]metil]-1,2-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-iona y rel-1-[[[(2R,3S)-3-(2-clorofenil)-2-(2,4-difluorofenil)-2-oxiranil]metil]-5-(2-propen-1-iltio)-1H-1,2,4-triazol (es decir, como Componente (b) en las composiciones).

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

Son ejemplos de otros compuestos o agentes con actividad biológica con los que se pueden formular los compuestos de esta invención: compuestos o agentes para el control de plagas de invertebrados, tales como abamectina, acefato, acetamiprid, acrinatrina, afidopiropeno (ciclopropanocarboxilato de [(3S,4R,4aR,6S,6aS,12R,12aS,12bS)-3-[(ciclopropilcarbonil)oxi]-

1,€3,4,4a,5,6,6a,12,12a,12b-decahidro-6,12-dihidroxi-4,6a,12b-trimetil-11-oxo-9-(3-piridinil)-2H,11H-nafto[2,1-b]pirano[3,4-e]piran-4-il]metilo), amidoflumet (S-1955), avermectina, azadiractina, azinfós-metilo, bifentrina, bifenazato, buprofecina, carbofurano, cartap, clorantraniliprol, clorfenapir, clorfluazurón, clorpirifós, clorpirifós-metilo, cromafenozida, clotianidina, ciantraniliprol (3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-N-[4-ciano-2-metil-6-[(metilamino)carbonil]fenil]-1H-pirazol-5-carboxamida),
5 [4-ciano-2-metil-6-[(1-ciclopropiletil)amino]carbonil]fenil]-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazol-5-carboxamida), ciclaniliprol (3-bromo-N-[2-bromo-4-cloro-6-[(1-ciclopropiletil)amino]carbonil]fenil]-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazol-5-carboxamida), cicloxaprid ((5S,8R)-1-[(6-cloro-3-piridinil)metil]-2,3,5,6,7,8-hexahidro-9-nitro-5,8-epoxi-1H-imidazo[1,2-a]azepina), ciflumetofeno, ciflutrina, beta-ciflutrina, cihalotrina, lambda-cihalotrina, cipermetrina, ciromazina, deltametrina, diafentiurón, diazinón, dieldrina, diflubenzurón, dimeflutrina, dimetoato,
10 dinotefurano, diofenolano, emamectina, endosulfano, esfenvalerato, etiprol, fenotiocarb, fenoxicarb, fenpropatrina, fenvalerato, fipronilo, flonicamid, flubendiamida, flucitrinato, flufenoxiestrobina ((αE)-2-[[2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi]metil]-α-(metoximetileno)bencenoacetato de metilo), fluensulfona (5-cloro-2-[(3,4,4-trifluoro-3-buten-1-il)sulfonil]tiazol), flupiprol (1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-5-[(2-metil-2-propen-1-il)amino]-4-[(trifluorometil)sulfonil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo), flupiradifurona (4-[[[(6-cloro-3-piridinil)metil](2,2-difluoroetil)amino]-2(5H)-furanona), tau-fluvalinato, flufenerim (UR-50701), flufenoxurón,
15 fonofós, halofenozida, heptaflutrina (2,2-dimetil-3-[(1Z)-3,3,3-trifluoro-1-propen-1-il]ciclopropanocarboxilato de [2,3,5,6-tetrafluoro-4-(metoximetil)fenil]metilo), hexaflumurón, hidrametilnón, imidacloprid, indoxacarb, isofenfós, lufenurón, malatión, meperflutrina ((1R,3S)-3-(2,2-dicloroetenil)-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de [2,3,5,6-tetrafluoro-4-(metoximetil)fenil]metilo), metaflumizona, metaldehído, metamidofós, metidatión, metomilo, metopreno, metoxiclor, metoxifeno, metoflutrina, oxima de milbemicina, momfluorotrina (3-(2-ciano-1-propen-1-il)-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de [2,3,5,6-tetrafluoro-4-(metoximetil)fenil]metilo), monocrotofós, nicotina, nitenpiram, nitiazina, novalurón, noviflumurón (XDE-007), oxamilo, piflubumida (1,3,5-trimetil-N-(2-metil-1-oxopropil)-N-[3-(2-metilpropil)-4-[2,2,2-trifluoro-1-metoxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida), paratión, paratión-metilo,
25 permetrina, forato, fosadona, fosmet, fosfamidón, pirimicarb, profenofós, proflutrina, pimetozina, pirafluprol, piretrina, piridililo, pirifluquinazón, piriminoestrobina ((αE)-2-[[[2-[(2,4-diclorofenil)amino]-6-(trifluorometil)-4-pirimidinil]oxi]metil]-α-(metoximetileno)bencenoacetato de metilo), piriprol, piriproxifeno, rotenona, rianodina, espinetoram, espinosad, espirodiclofeno, espiromesifeno (BSN 2060), espirotetramat, sulfoxaflor, sulprofós, tebufenozida, teflubenzurón, teflutrina, terbufós, tetraclorvinfós, tetrametilflutrina, tiacloprid, tiametoxam, tiodicarb, tiosultap-sodio, tolfenpirad, tralometrina, triazamato, triclorfón y triflumurón; y agentes biológicos que incluyen bacterias entomopatógenas, tales como *Bacillus thuringiensis* subsp. *aizawai*, *Bacillus thuringiensis* subsp. *kurstaki* y las delta-endotoxinas encapsuladas de *Bacillus thuringiensis* (por ejemplo, Cellcap, MPV, MPVII); hongos entomopatógenos, tales como el hongo de la muscardina verde; y virus entomopatógenos que incluyen baculovirus, nucleopolihedrovirus
35 (NPV) tales como H_zNPV, A_fNPV; y virus de la granulosis (GV) tales como CpGV.

Una realización de agentes biológicos para mezclar con los compuestos de esta divulgación incluye bacterias entomopatógenas tales como *Bacillus thuringiensis* y las delta-endotoxinas encapsuladas de *Bacillus thuringiensis* tales como los bioinsecticidas MVP® y MVPII® preparados mediante el proceso

CellCap® (CellCap®, MVP® y MVPII® son marcas comerciales de Mycogen Corporation, Indianápolis, Indiana, EE. UU.); hongos entomopatógenos, tales como el hongo de la muscardina verde; y virus entomopatógenos (tanto naturales como modificados genéticamente), que incluyen baculovirus, nucleopoliedrovirus (NPV) tales como el nucleopoliedrovirus de *Helicoverpa zea* (HzNPV), el
 5 nucleopoliedrovirus de *Anagrapha falcifera* (AfNPV); y el virus de la granulosis (GV) tal como el virus de la granulosis de *Cydia pomonella* (CpGV).

Las referencias generales para estos protectores agrícolas (es decir, insecticidas, fungicidas, nematocidas, acaricidas, herbicidas y agentes biológicos) incluyen *The Pesticide Manual*, 13.^a edición, C. D. S. Tomlin, Ed., British Crop Protection Council, Farnham, Surrey, R.U., 2003 y *The BioPesticide Manual*,
 10 2.a edición, L. G. Copping, Ed., British Crop Protection Council, Farnham, Surrey, Reino Unido, 2001.

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

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

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

Los fungicidas relevantes para la formulación con los compuestos de Fórmula 1 para proporcionar

mezclas útiles en el tratamiento de semillas incluyen, pero sin limitación, amisulbrom, azoxiestrobina, boscalida, carbendazim, carboxina, cimoxanilo, ciproconazol, difenoconazol, dimetomorf, florilpicoxamid, fluazinam, fludioxonilo, flufenoxiestrobina, fluquinconazol, fluopicolida, fluoxaestrobina, flutriafol, fluxapiroxad, ipconazol, iprodiona, metalaxilo, mefenoxam, mefentrifluconazol, metconazol, miclobutanilo, 5 paclobutrazol, penflufeno, picoxiestrobina, protioconazol, piracloestrobina, sedaxano, siltiofam, tebuconazol, tiabendazol, tiofanato-metilo, tiram, trifloxiestrobina y triticonazol.

Los compuestos o agentes para el control de plagas de invertebrados con los que se pueden formular los compuestos de Fórmula 1 para proporcionar mezclas útiles en el tratamiento de semillas incluyen, pero sin limitación, abamectina, acetamiprid, acrinatrina, afidopiropeno, amitraz, avermectina, 10 azadiractina, bensultap, bifentrina, buprofecina, cadusafós, carbarilo, carbofurano, cartap, clorantraniliprol, clorfenapir, clorpirifós, clotianidina, ciantraniliprol, ciclaniliprol, ciflutrina, beta-ciflutrina, cihalotrina, gamma-cihalotrina, lambda-cihalotrina, cipermetrina, alfa-cipermetrina, zeta-cipermetrina, ciromazina, deltametrina, dieldrina, dinotefurano, diofenolano, emamectina, endosulfano, esfenvalerato, etiprol, etofenprox, etoxazol, fenotiocarb, fenoxicarb, fenvalerato, fipronilo, flonicamida, flubendiamida, fluensulfona, flufenoxurón, 15 flufiprol, flupiradifurona, fluvalinato, formetanato, fostiazato, heptaflutrina, hexaflumurón, hidrametilnona, imidacloprid, indoxacarb, lufenurón, meperflutrina, metaflumizona, metiocarb, metomilo, metopreno, metoxifeno, momfluorotrina, nitenpiram, nitiazina, novalurón, oxamilo, piflubumida, pimetrozina, piretrina, piridabeno, piriminostrobina, piridililo, piriproxifeno, rianodina, espinetoram, espinosad, espiroclorfen, espiromesifeno, espirotetramat, sulfoxaflor, tebufenozida, tetrametrina, tetrametilflutrina, 20 tiacloprid, tiametoxam, tiodicarb, tiosultap-sodio, tralometrina, triazamato, triflumurón, delta-endotoxinas de *Bacillus thuringiensis*, cepas de *Bacillus thuringiensis* y cepas de virus de la Nucleo polihidrosis.

Las composiciones que comprenden compuestos de Fórmula 1 útiles para el tratamiento de semillas pueden comprender además bacterias y hongos que tengan la capacidad de proporcionar protección frente a los efectos dañinos de bacterias u hongos fitopatógenos y/o animales del suelo, tales 25 como los nematodos. Las bacterias que presentan propiedades nematocidas pueden incluir, pero sin limitación, *Bacillus firmus*, *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis* y *Pasteuria penetrans*. Una cepa adecuada de *Bacillus firmus* es la cepa CNCM I-1582 (GB-126) comercializada como BioNem™. Una cepa adecuada de *Bacillus cereus* es la cepa NCMM I-1592. Ambas cepas de *Bacillus* se divulgan en el documento US 6,406,690. Otras bacterias adecuadas que presentan actividad nematocida son la cepa IN937a de *B. amyloliquefaciens* y la GB03 de *B. subtilis*. Las bacterias que presentan propiedades fungicidas pueden 30 incluir, pero sin limitación, la cepa GB34 de *B. pumilus*. Las especies fúngicas que presentan propiedades nematocidas pueden incluir, pero sin limitación, *Myrothecium verrucaria*, *Paecilomyces lilacinus* y *Purpureocillium lilacinum*.

Los tratamientos de semillas también pueden incluir uno o más agentes nematocidas de origen 35 natural, tales como la proteína inductora denominada harpin, que se aísla a partir de ciertos fitopatógenos bacterianos tales como *Erwinia amylovora*. Un ejemplo es la tecnología de tratamiento de semillas Harpin-N-Tek disponible como N-Hibit™ Gold CST.

Los tratamientos de semillas también pueden incluir una o más especies de bacterias noduladoras

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

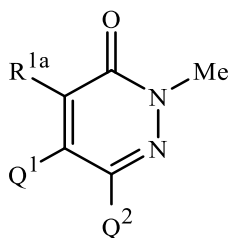
Los tratamientos de semillas también pueden incluir una o más isoflavonas que pueden aumentar el nivel de colonización de las raíces por parte de hongos micorrícicos. Los hongos micorrícicos mejoran el crecimiento de las plantas potenciando la captación de nutrientes por parte de las raíces tales como agua, sulfatos, nitratos, fosfatos y metales. Los ejemplos de isoflavonas incluyen, pero sin limitación, genisteína, biocanina A, formononetina, daidzeína, gliciteína, hesperetina, naringenina y pratenseína. La formononetina está disponible como principio activo en productos inoculantes micorrícicos tales como PHC Colonize® AG.

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

Sorprendentemente, se ha descubierto que los compuestos de 3-piridincarbonitrilo de Fórmula 1 (es decir, Fórmula 1 en donde J es J-8 y R4 es ciano) tienen propiedades fungicidas significativamente mejoradas en comparación con los compuestos correspondientes en donde R4 es distinto de ciano. Los compuestos números 68, 69 y 70 son ilustrativos de compuestos de 3-piridincarbonitrilo de Fórmula 1 en donde J es J-8 y R4 es ciano.

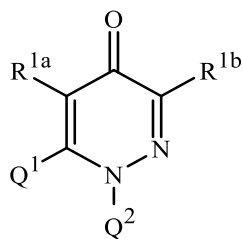
Los siguientes ENSAYOS demuestran la eficacia de control de los compuestos de la presente invención sobre patógenos específicos. Sin embargo, la protección de control de patógenos obtenida mediante los compuestos no se limita a estas especies. Véanse las Tablas de Índices A-G siguientes para consultar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

TABLA DE ÍNDICES A



5						
	Comp. N.º	R ^{1a}	Q ¹	Q ²	p.f. (°C)	MS (M+1)
	1	H	2,6-di-F-Ph	3-tienilo		305
10	2	H	2,6-di-F-Ph	3-piridinilo		300
	3	H	2,6-di-F-Ph	3-furanilo		289
	4 (Ej. 2)	Cl	2-Cl, 4-F-Ph	4-Me-3-piridinilo		364
	5	Me	2-Cl, 4-F-Ph	3-tienilo	113-115	335
	6	Me	2-Cl, 4-F-Ph	2-Br-3-tienilo	135-136	415
15	7 (Ej. 1)	Me	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl-3-tienilo		369
	8	Me	2-Cl, 4-F-Ph	2-Me-3-tienilo	92-95	349
	9	Me	2-Cl, 4-F-Ph	2-tienilo	126-128	335
	10	Me	2-Cl, 4-F-Ph	5-Cl-2-tienilo	120-122	369
	11	Me	2-Cl, 4-F-Ph	4-Me-1 <i>H</i> -pirazol-1-ilo	68-70	333
20	12	Me	2-Cl-Ph	4-Me-1 <i>H</i> -pirazol-1-ilo		315
	13	Me	2-Cl, 4-F-Ph	2,5-di-Br-3-tienilo	125-127	493
	14	Me	2-Cl, 4-F-Ph	4-Me-3-tienilo	113-115	349
	15	Me	2-Cl, 4-F-Ph	4-Me, 5-Br-3-tienilo		429
	16	Me	2-Cl, 4-F-Ph	3,5-di-Br-2-tienilo	130-132	493
25	17	Me	2-Cl, 4-F-Ph	5-Br-2-tienilo	62-65	415
	18	Me	2-Me-3-tienilo	2-Cl, 5-MeO-Ph		361
	19	H	2-Me-3-tienilo	2-Cl, 5-MeO-Ph		361
	20	Me	2-Cl, 4-F-Ph	1-Me-1 <i>H</i> -pirazol-3-ilo		333
	21 (Ej. 3)	Me	4-Me-3-piridinilo	2-Cl, 5-MeO-Ph	155-158	356
30	22	Me	2-Cl, 4-F-Ph	1-Me-4-Cl-1 <i>H</i> -pirazol-3-ilo		367

TABLA DE ÍNDICES B



	Comp. N.º	R ^{1a}	R ^{1b}	Q ¹	Q ²	p.f. (°C)	MS (M+1)
5	23 (Ej. 6)	Me	CH ₂ OH	2,4-di-F-Ph	3,5-di-MeO-Ph	157- 160	
	24	Me	C(=O)OMe	2,4-di-F-Ph	3,5-di-MeO-Ph	157- 160	
	25	Me	CH ₂ Cl	2,4-di-F-Ph	3,5-di-MeO-Ph	120- 123	
10	26	Me	CH ₂ F	2,4-di-F-Ph	3,5-di-MeO-Ph	125- 129	
	27 (Ej. 4)	Me	C(=O)OH	2,4-di-F-Ph	3,5-di-MeO-Ph	195- 198	
	28 (Ej. 5)	Me	C(=O)OEt	2,4-di-F-Ph	3,5-di-MeO-Ph	146- 149	
15	29	Me	Me	2,4-di-F-Ph	3,5-di-MeO-Ph	124- 127	
	30 (Ej. 7)	Me	CH ₂ OH	2,4-di-F-Ph	2-Cl, 3,5-di-MeO-Ph	166- 169	
	31	Me	CH ₂ C≡N	2,4-di-F-Ph	3,5-di-MeO-Ph		398
20	32 (Ej. 7)	Me	CH ₂ OH	2,4-di-F-Ph	4-Cl, 3,5-di-MeO-Ph	255- 258	
	33 (Ej. 8)	Me	Me	2,4-di-F-Ph	2-Cl, 3,5-di-MeO-Ph	135- 138	
	73	Cl	Cl	2,4-di-F-Ph	2-Cl, 5-MeO-Ph	163- 166	
25	74	Br	Cl	2,4-di-F-Ph	2-Cl, 5-MeO-Ph		461
	75	Br	Br	2,4-di-F-Ph	2-Cl, 5-MeO-Ph	212- 215	
	76	H	MeO	2,4-di-F-Ph	2-Cl, 5-MeO-Ph	193- 196	
30	77	Cl	C(=O)OH	4-F-Ph	2-Cl, 3-MeO-Ph		
	78	Cl	Br	2,4-di-F-Ph	2-Cl, 5-MeO-Ph	193- 196	
	79	Cl	CH ₂ OH	4-F-Ph	2-Cl, 3-MeO-Ph		
35	80	Cl	Me	4-F-Ph	2-Cl, 3-MeO-Ph		
	81	EtOC(=O))	EtOC(=O)	2,4-di-F-Ph	2-Cl, 5-MeO-Ph		493
	82	EtOC(=O)	EtOC(=O)	4-F-Ph	2-Cl, 5-MeO-Ph		475

	Comp. N.º	R ^{1a}	R ^{1b}	Q ¹	Q ²	p.f. (°C)	MS (M+1)
		)					
5	83	Me	N≡C	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 3,5-di-MeO-Ph	222- 225	
	84	Me	Me	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 3,5-di-MeO-Ph	147- 150	
	85	Me	CH ₂ F	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 3,5-di-MeO-Ph	153- 156	
10	86	Me	<i>t</i> - BuOC(=O)NH	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 3,5-di-MeO-Ph	239- 242	
	87	Me	NH ₂	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 3,5-di-MeO-Ph	209- 212	
	88	EtOC(=O))	EtOC(=O)	2,4-di-F-Ph	3,5-di-MeO-Ph		489
15	89	EtOC(=O))	C(=O)OH	2,4-di-F-Ph	3,5-di-MeO-Ph		
	90	Me	CH ₂ F	2-Cl, 4-F-Ph	3,5-di-MeO-Ph	135- 138	
	91	Me	CH ₂ OH	2-Cl, 4-F-Ph	3,5-di-MeO-Ph	321- 324	
20	92	Me	Cl	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 3,5-di-MeO-Ph	192- 195	
	93	Me	C(=O)OH	2-Cl, 4-F-Ph	3,5-di-MeO-Ph	185- 188	
	94	Me	Br	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 3,5-di-MeO-Ph	191- 194	
25	95	Me	C(=O)OH	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 3,5-di-MeO-Ph	240- 243	
	96	Me	I	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 3,5-di-MeO-Ph	228- 231	
	97	Me	Me	2-Cl, 4-F-Ph	3,5-di-MeO-Ph	148- 151	
30	98	Me	EtOC(=O)	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 3,5-di-MeO-Ph	179- 182	
	99	Cl	CH ₂ OH	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 3,5-di-MeO-Ph	177- 178	
	100	H	H	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 5-MeO-Ph	174-	

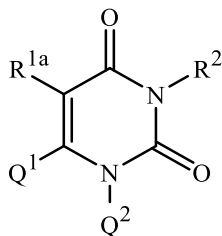
	Comp. N.º	R ^{1a}	R ^{1b}	Q ¹	Q ²	p.f. (°C)	MS (M+1)
						177	
5	101	Cl	Br	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 5-MeO-Ph	205- 208	
	102	Br	Br	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 5-MeO-Ph	215- 218	
	103	Cl	Cl	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 5-MeO-Ph	159- 161	
10	104 (Ej. 29)	Cl	C(=O)OH	4-F-Ph	2-Cl, 5-MeO-Ph	*	
	105 (Ej. 31)	Cl	Me	4-F-Ph	2-Cl, 5-MeO-Ph	207- 210	380
	106	H	C(=O)OH	2,4-di-F-Ph	2-Cl, 5-MeO-Ph	190- 193	
15	107	H	EtOC(=O)	2,4-di-F-Ph	2-Cl, 5-MeO-Ph	130- 133	
	108	H	CH ₂ OH	2,4-di-F-Ph	2-Cl, 5-MeO-Ph	164- 168	
	109	H	Me	2,4-di-F-Ph	2-Cl, 5-MeO-Ph	95-98	
20	110	Cl	Me	2,4-di-F-Ph	2-Cl, 5-MeO-Ph	161- 164	
	111	Br	Me	2,4-di-F-Ph	2-Cl, 5-MeO-Ph	176- 178	
	112	H	<i>t</i> - BuOC(=O)NH	2,4-di-F-Ph	2-Cl, 5-MeO-Ph	180- 182	
25	113	H	NH ₂	2,4-di-F-Ph	2-Cl, 5-MeO-Ph	183- 186	
	114	H	Cl	2,4-di-F-Ph	2-Cl, 5-MeO-Ph	168- 170	
	115	H	Br	2,4-di-F-Ph	2-Cl, 5-MeO-Ph	171- 174	
30	116	H	H	2,4-di-F-Ph	2-Cl, 5-MeO-Ph	192- 195	
	117	H	C(=O)OH	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 5-MeO-Ph	217- 220	
	118	H	MeO	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 5-MeO-Ph	157- 160	
35	119	H	EtOC(=O)	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 5-MeO-Ph	135-	

	Comp. N.º	R ^{1a}	R ^{1b}	Q ¹	Q ²	p.f. (°C)	MS (M+1)
						137	
5	120	H	CH ₂ OH	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 5-MeO-Ph	171- 174	
	121	H	Me	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 5-MeO-Ph	156- 159	
	122	Cl	MeOC(=O)	2-F-Ph	2-Cl, 5-MeO-Ph		
10	123	Cl	Me	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 5-MeO-Ph	231- 233	
	124	Br	Me	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 5-MeO-Ph	155- 158	
	125	EtOC(=O))	EtOC(=O)	4-F-Ph	3,5-di-MeO-Ph		471
15	126	EtOC(=O))	EtOC(=O)	4-F-Ph	2-Cl, 3,5-di-MeO-Ph		505
	127	EtOC(=O))	EtOC(=O)	2,4-di-F-Ph	2-Cl, 3,5-di-MeO-Ph		523
	128 (Ej. 30)	Cl	CH ₂ OH	4-F-Ph	2-Cl, 5-MeO-Ph	*	
20	129	Cl	Me	2-Cl, 4-MeO-Ph	2-Cl, 5-MeO-Ph	216- 218	
	130	Br	Me	2-Cl, 4-MeO-Ph	2-Cl, 5-MeO-Ph	213- 216	
	131	H	<i>t</i> - BuOC(=O)NH	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 5-MeO-Ph	190- 193	
25	132	H	NH ₂	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 5-MeO-Ph	207- 210	
	133	H	Cl	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 5-MeO-Ph	193- 196	
	134	Br	Cl	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 5-MeO-Ph	194- 197	
30	135	H	MeC(=O)NH	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 5-MeO-Ph	203- 206	
	136	H	Br	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 5-MeO-Ph	178- 181	

* Véase la tabla de índices H para consultar los ¹H RMN data.

TABLA DE ÍNDICES C

5



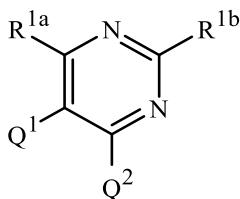
10

Comp. N.º	R ^{1a}	R ²	Q ¹	Q ²	p.f. (°C)
34 (Ej. 9)	H	Me	2-Cl, 4-F-Ph	3,5-di-MeO-Ph	145-148
35 (Ej. 10)	Cl	Me	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 3,5-di-MeO-Ph	213-216
36 (Ej. 10 y Ej. 11)	H	Me	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 3,5-di-MeO-Ph	167-170
37 (Ej. 13)	Me	Me	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 3,5-di-MeO-Ph	196-199
38 (Ej. 11)	Cl	Me	2-Cl, 4-F-Ph	3,5-di-MeO-Ph	
39 (Ej. 12)	Me	Me	2-Cl, 4-F-Ph	3,5-di-MeO-Ph	

15

TABLA DE ÍNDICES D

20



25

30

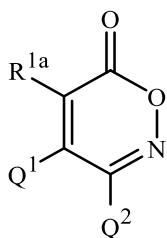
35

Comp. N.º	R ^{1a}	R ^{1b}	Q ¹	Q ²	p.f. (°C)	MS (M+1)
40	H	H	2,4,6-tri-F-Ph	3,5-di-MeO-Ph		347
41	H	Me	2,4,6-tri-F-Ph	3,5-di-MeO-Ph		361
42 (Ej. 15)	Me	Me	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 3,5-di-MeO-Ph		407
43	Me	H	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 4-F-Ph		*
44 (Ej. 14)	Me	Me	2-Cl, 4-F-Ph	3,5-di-MeO-Ph		373
45 (Ej. 18)	Me	Cl	2-Cl, 4-F-Ph	3,5-di-MeO-Ph		393
46 (Ej. 16)	Me	Cl	2,6-di-F-Ph	3,5-di-MeO-Ph		377
47	Me	Cl	2-Cl, 4-F-Ph	3,5-di-MeO-Ph		393
48 (Ej. 17)	Me	Cl	2,6-di-F-Ph	2-Cl, 3,5-di-MeO-Ph		411
49 (Ej. 19)	Me	Cl	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 3,5-di-MeO-Ph		427
50 (Ej. 20)	Me	Me	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 5-MeO-Ph		377
51	MeO	H	2,4,6-tri-F-Ph	3,5-di-MeO-Ph		377
52	Cl	Me	2-Cl, 4-F-Ph	3,5-di-MeO-Ph		393

	Comp. N.º	R ^{1a}	R ^{1b}	Q ¹	Q ²	p.f. (°C)	MS (M+1)
5	53 (Ej.22)	Me	Me	2,4,6-tri-F- ph	3,5-di-MeO-Ph		375
	54 (Ej. 23)	Me	Me	2,4,6-tri-F- Ph	2-Cl, 3,5-di-MeO-Ph		409
	55	Me	Me	2,6-di-F-Ph	2-Cl, 3,5-di-MeO-Ph		391
	56	Et	Me	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 3,5-di-MeO-Ph		421
	57	Et	Me	2,6-di-F-Ph	2-Cl, 3,5-di-MeO-Ph		405
10	58	MeO	Me	2-Cl, 4-F-Ph	3,5-di-MeO-Ph		390
	59	Me	Me	2-Cl, 4-F-Ph	2-Br, 3,5-di-MeO- Ph		451
	65 (Ej. 21)	Cl	Me	2,4,6-tri-F- Ph	3,5-di-MeO-Ph		451
15	66 (Ej. 24)	Et	Me	2,6-di-F-Ph	3,5-di-MeO-Ph		371
	147	Me	Me	2,4-di-F-Ph	2-Cl, 3,5-di-MeO-Ph	112-115	
	148	Me	Me	2,4-di-F-Ph	2-Br, 5-MeO-Ph	132-135	
	149	Me	Me	2,4-di-F-Ph	2-Cl, 5-MeO-Ph	99-101	
	150	Me	Me	2,4-di-F-Ph	2-Me, 5-MeO-Ph	109-111	

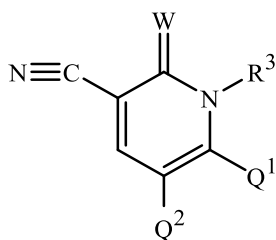
* Véase la Tabla de índices H para consultar los datos de ¹H RMN.

TABLA DE ÍNDICES E



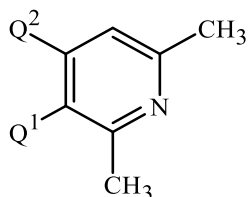
	Comp. N.º	R ^{1a}	Q ¹	Q ²	p.f. (°C)
30	60	Me	3,5-di-MeO-Ph	2,4,6-tri-F-Ph	140-143
	61	Me	3,5-di-MeO-Ph	2,4-di-F-Ph	129-132
	62	Me	2-Cl, 3,5-di-MeO-Ph	2,4-di-F-Ph	125-128
	63	Me	2-Br, 3,5-di-MeO- Ph	2,4-di-F-Ph	136-139
	64 (Ej. 25)	Me	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 3,5-di-MeO-Ph	161-164

TABLA DE ÍNDICES F



	Comp. N.º	R³	Q¹	Q²	p.f. (°C)	MS (M+1)
10	67 (Ej. 27)	Me	2,4,6-tri-F-Ph	3,5-di-MeO-Ph	180-183	
	68 (Ej. 28)	Me	2,4,6-tri-F-Ph	2-Cl, 3,5-di-MeO-Ph	159-162	
	69	Et	2,4,6-tri-F-Ph	3,5-di-MeO-Ph	185-187	
	70	Et	2,4,6-tri-F-Ph	2-Cl, 3,5-di-MeO-Ph	171-173	
	71 (Ej. 28)	Me	2,4,6-tri-F-Ph	4-Cl, 3,5-di-MeO-Ph	223-227	
	72	Et	2,4,6-tri-F-Ph	4-Cl, 3,5-di-MeO-Ph	205-208	
15	153	NH₂	2,4,6-tri-F-Ph	3,5-di-MeO-Ph		402
	154	Me	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 5-MeO-Ph	210-213	
	155	Et	2-Cl, 4-F-Ph	3,5-di-MeO-Ph	232-235	
	156	Me	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 3,5-di-MeO-Ph	209-211	
	157	Et	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 3,5-di-MeO-Ph	100-103	
20	158	Me	2-Cl, 4-F-Ph	3,5-di-MeO-Ph	227-230	
	159	Et	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 5-MeO-Ph	171-174	
	160	Me	2-Cl, 4-F-Ph	4-Cl, 3-MeO-Ph	205-208	

TABLA DE ÍNDICES G



	Comp. N.º	Q¹	Q²	p.f. (°C)	MS (M+1)
30	137	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 3,5-di-MeO-Ph	131-134	
	138 (Ej. 26)	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 5-MeO-Ph	106-108	
	139	2,4-di-F-Ph	2-Cl, 5-MeO-Ph		360
	140	2-Cl, 4-F-Ph	2,4-di-Br, 3,5-di-MeO-Ph	152-155	
	141	2,4-di-F-Ph	2-Br, 3,5-di-MeO-Ph	69-72	
35	142	2-Cl, 4-F-Ph	2-Br, 3,5-di-MeO-Ph	133-136	
	143	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 3-MeO-Ph	125-127	
	144	2,6-di-F-Ph	2,4-di-Br, 3,5-di-MeO-Ph	156-159	

Comp. N.º	Q ¹	Q ²	p.f. (°C)	MS (M+1)
145	2,4-di-F-Ph	2-Cl, 3-MeO-Ph	120-123	
146	2,4-di-F-Ph	3,5-di-MeO-Ph	116-119	

5 TABLA DE ÍNDICES H

N.º de compuesto	Datos de ¹ H RMN (solución en CDCl ₃) ^a
43	δ 9.18 (d, 1H), 7.67 (dd, 1 H), 7.57 (d, 1H), 7.24 (d, 1H) 7.17-7.12 (m, 2H), 2.61 (s, 3H).
51	δ 8.89 (s, 1H), 6.66 (dd, 2H), 6.52 (d, 2H), 6.43 (t, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.68 (s, 6H).
55	δ 7.25-7.20 (m, 1H), 6.84 (d a, 2H), 6.46-6.30 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).
56	δ 7.24-7.15 (m, 1H), 7.13-7.07 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.44-6.27 (m, 2H), 3.80 (m, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.64-2.54 (m, 1H), 2.54-2.44 (m, 1H), 1.20 (t, 3H).
57	δ 7.25-7.20 (m, 1H), 6.93-6.72 (m, 2H), 6.44-6.32 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.62 (c, 2H), 1.21 (t, 3H).
58	δ 7.17 (dd, 1H), 6.98 (dd, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.48 (d, 2H), 6.36 (t, 1 ,H), 3.96 (s, 3H), 3.68-3.61 (m, 6H), 2.73 (s, 3H).
59	δ 7.25-7.17 (m, 1H), 7.12 (dd, 1H), 6.88 (m, 2.60 1H), 6.38-6.31 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.67 (m, 3H), 2.82 (m, 3H), 2.32 (s, 3H).
104	δ 7.50-7.43 (m, 1H), 7.25-7.17 (m, 2H), 7.11-7.04 (m, 3H), 6.86-6.83 (m, 1H), 3.75 (s, 3H).
105	δ 7.31-7.43 (m, 1H), 7.14-7.25 (m, 2H), 7.00 (m, 2H), 6.80 (m, 1H), 6.74 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.47 (s, 3H).
128	δ 7.42-7.35 (m, 1H), 7.25-7.17 (m, 2H), 7.06-7.00 (m, 2H), 6.83 (m, 1H), 6.80-6.73 (m, 1H), 4.91-4.79 (m, 2H), 3.74 (s, 3H).

^a Los datos de ¹H RMN se notifican en ppm campo abajo respecto al tetrametilsilano. Los acoplamientos se designan por (s)-singulete, (s a)-singulete ancho, (d)-doblete, y (m)-multiplete.

EJEMPLOS BIOLÓGICOS DE LA INVENCION

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

ENSAYO A

La solución de ensayo se pulverizó hasta el punto de escorrentía sobre plántulas de trigo. Al día siguiente, las plántulas se inocularon con una suspensión de esporas de *Zymoseptoria tritici* (el agente causal de la mancha foliar del trigo) y se incubaron en una atmósfera saturada a 24 °C durante 48 h, y

después se trasladaron a una cámara de crecimiento a 20 °C durante 17 días, tras lo cual se calificó la enfermedad.

ENSAYO B

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

ENSAYO C

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

ENSAYO D

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

ENSAYO E

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

ENSAYO F

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

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

TABLA A

	Comp	Tasa							Ensayo
	N.º	en ppm	Ensayo A	Ensayo B	Ensayo C	Ensayo D	Ensayo E	F	
5	1	250	0	0	0	65	0	0	
	2	50	0	0	0	0	0	0	
	3	250	0	0	0	38	0	0	
	4	50	100	89	89	38	65	70	
	5	50	100	74	96	21	93	91	
10	6	50	100	100	99	78	91	99	
	7	50	99	100	99	100	97	99	
	8	50	99	100	99	96	94	99	
	9	50	100	79	95	8	98	16	
	10	50	100	68	96	12	96	16	
15	11	50	70	0	97	0	91	24	
	12	50	0	0	0	17	0	15	
	13	50	99	80	73	0	90	0	
	14	50	100	99	97	72	96	94	
	15	50	100	100	99	24	92	99	
20	16	50	99	68	64	0	37	0	
	17	50	99	68	56	12	39	0	
	18	50	96	92	93	13	97	0	
	19	250	0	—	0	0	94	0	
	20	50	0	19	72	0	33	0	
25	21	50	54	68	86	25	96	0	
	22	50	94	93	98	53	94	0	
	23	50	3	68	0	43	46	53	
	24	50	8	0	0	0	0	0	
	25	50	18	0	43	75	34	0	
30	26	50	100	100	98	99	98	99	
	27	—	—	—	—	—	—	—	
	28	250	0	83	43	0	31	0	
	29	50	100	100	100	99	98	100	
	30	50	63	100	98	92	94	99	
35	31	50	61	0	0	0	9	0	
	32	50	0	0	0	25	0	0	
	33	50	100	100	100	100	98	94	
	34	250	25	86	0	64	63	0	
	35	50	100	100	98	91	94	0	

	Comp	Tasa						Ensayo
	N.º	en ppm	Ensayo A	Ensayo B	Ensayo C	Ensayo D	Ensayo E	F
5	36	50	95	100	92	89	88	0
	37	50	100	100	98	77	95	53
	38	50	0	96	0	0	70	0
	39	50	0	100	98	73	90	9
	40	250	0	9	69	0	0	0
10	41	250	84	0	91	0	17	0
	42	250	96	100	100	100	99	100
	43	250	0	0	0	78	0	0
	44	250	99	100	99	95	99	98
	45	—	—	—	—	—	—	—
15	46	—	—	—	—	—	—	—
	47	250	100	100	98	98	93	92
	48	250	100	100	100	100	99	100
	49	250	100	100	100	100	96	100
	50	250	100	100	100	100	99	100
20	51	50	0	9	0	8	30	0
	52	250	100	89	99	13	94	26
	53	50	100	100	100	97	96	97
	54	50	100	100	100	100	97	99
	55	50	100	100	100	100	99	99
25	56	50	100	100	100	88	94	91
	57	50	100	100	100	73	96	97
	58	50	24	0	21	0	79	0
	59	50	100	100	100	100	88	98
	60	50	82	99	96	75	87	62
30	61	50	63	55	0	0	83	0
	62	50	100	99	76	87	97	0
	63	50	100	100	56	0	97	0
	64	50	97	100	98	99	91	99
	65	—	—	—	—	—	—	—
35	66	—	—	—	—	—	—	—
	67	50	100	100	84	92	98	98
	68	50	100	100	99	100	93	99
	69	50	100	100	99	86	93	99
	70	50	100	100	99	100	96	98
	71	50	87	99	47	92	63	0

	Comp	Tasa							Ensayo
	N.º	en ppm	Ensayo A	Ensayo B	Ensayo C	Ensayo D	Ensayo E	F	
5	72	50	93	98	21	77	90	0	
	73	—	—	—	—	—	—	—	
	74	—	—	—	—	—	—	—	
	75	—	—	—	—	—	—	—	
	76	—	—	—	—	—	—	—	
10	77	—	—	—	—	—	—	—	
	78	—	—	—	—	—	—	—	
	79	—	—	—	—	—	—	—	
	80	—	—	—	—	—	—	—	
15	81	50	0	19	0	0	0	0	
	82	50	3	28	0	0	0	0	
	83	50	99	100	98	100	94	100	
	84	50	100	100	99	100	94	100	
	85	50	100	100	99	100	93	100	
	86	250	83	98	0	0	43	0	
20	87	50	100	98	96	100	96	99	
	88	250	0	0	0	0	0	0	
	89	250	0	0	0	0	0	0	
	90	50	99	100	97	100	99	99	
	91	250	0	99	0	75	79	17	
25	92	50	100	100	99	100	96	99	
	93	—	—	—	—	—	—	—	
	94	50	100	100	100	100	98	100	
	95	—	—	—	—	—	—	—	
	96	50	100	100	99	100	98	100	
30	97	50	100	100	99	100	96	100	
	98	250	0	98	0	94	96	0	
	99	250	100	100	95	99	93	96	
	100	—	—	—	—	—	—	—	
35	101	50	98	99	89	99	98	98	
	102	50	97	99	0	99	99	88	
	103	50	100	100	97	100	100	99	
	104	—	—	—	—	—	—	—	
	105	50	100	100	95	96	98	100	
	106	—	—	—	—	—	—	—	
	107	—	—	—	—	—	—	—	

	Comp	Tasa						Ensayo
	N.º	en ppm	Ensayo A	Ensayo B	Ensayo C	Ensayo D	Ensayo E	F
	108	—	—	—	—	—	—	—
	109	—	—	—	—	—	—	—
5	110	—	—	—	—	—	—	—
	111	—	—	—	—	—	—	—
	112	—	—	—	—	—	—	—
	113	—	—	—	—	—	—	—
	114	—	—	—	—	—	—	—
10	115	—	—	—	—	—	—	—
	116	—	—	—	—	—	—	—
	117	—	—	—	—	—	—	—
	118	50	80	99	56	0	97	0
	119	—	—	—	—	—	—	—
15	120	—	—	—	—	—	—	—
	121	—	—	—	—	—	—	—
	122	50	0	19	0	0	0	0
	123	50	100	100	100	100	99	100
	124	50	100	100	100	100	99	100
20	125	50	3	28	0	0	0	0
	126	50	0	28	0	0	0	0
	127	50	0	41	0	0	0	0
	128	—	—	—	—	—	—	—
	129	50	100	100	99	99	98	100
25	130	50	100	100	99	98	99	100
	131	—	—	—	—	—	—	—
	132	—	—	—	—	—	—	—
	133	—	—	—	—	—	—	—
	134	50	100	100	86	100	99	99
30	135	50	41	89	0	0	94	0
	136	50	82	99	68	0	99	0
	137	—	—	—	—	—	—	—
	138	—	—	—	—	—	—	—
	139	—	—	—	—	—	—	—
35	140	—	—	—	—	—	—	—
	141	—	—	—	—	—	—	—
	142	—	—	—	—	—	—	—
	143	—	—	—	—	—	—	—

	Comp	Tasa						Ensayo
	N.º	en ppm	Ensayo A	Ensayo B	Ensayo C	Ensayo D	Ensayo E	F
5	144	—	—	—	—	—	—	—
	145	—	—	—	—	—	—	—
	146	—	—	—	—	—	—	—
	153	50	0	80	0	0	0	0
	154	50	100	98	35	59	98	0
10	155	50	8	89	0	0	92	0
	156	50	100	100	98	99	98	91
	157	50	100	100	96	97	99	98
	158	50	0	68	0	0	40	0
	159	50	100	100	27	77	99	94
	160	250	46	80	0	0	94	—

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.

20

25

30

35