

Derivados de imidazo[1,2-a]pirazina

La presente invención se refiere a derivados microbiocidas de imidazo[1,2-a]pirazina, por ejemplo, como principios activos, que tienen actividad microbiocida, en particular actividad fungicida, más particularmente actividad 5 contra oomicetos. La invención también se refiere a la preparación de estos derivados de imidazo[1,2-a]pirazina, a intermediarios útiles en la preparación de estos derivados de imidazo[1,2-a]pirazina, a la preparación de estos 10 intermediarios, a composiciones agroquímicas que comprenden al menos uno de los derivados de imidazo[1,2-a]pirazina, a la preparación de estas composiciones y al uso de los derivados o composiciones de imidazo[1,2-a]pirazina en agricultura u horticultura para combatir, controlar o prevenir la 15 infestación de plantas, cultivos alimentarios recolectados, semillas o materiales no vivos por microorganismos fitopatógenos, en particular hongos, más concretamente oomicetos.

Ahora se ha descubierto sorprendentemente que ciertos 20 derivados nuevos de imidazo[1,2-a]pirazina tienen propiedades fungicidas favorables, en particular contra los oomicetos.

Por lo tanto, en un primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I)

(I)

en donde Z es 0 o S , y preferiblemente Z es 0;

A^1 es CH o N, y preferiblemente N;

R^{1a} se selecciona de hidroxilo, halógeno, CN, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, alquilsulfanilo C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, amino y NHC(O)alquilo C₁₋₆;

R^{1b} y R^{1c} se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, CN, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, alquilsulfanilo C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, amino y NHC(O)alquilo C₁₋₆;

A^2 son independientemente CR^2 o N , con la condición de que no más de tres A^2 sean N , preferiblemente no más de dos A^2 sean N , preferiblemente no más de un A^2 sea N , y más preferiblemente los cuatro A^2 sean CR^2 ;

R² se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, CN, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆

C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} ,
 alquilsulfanilo C_{1-6} , alquilsulfinilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} ,
 C_{1-6} , alcoxycarbonilo C_{1-6} , alquilaminocarbonilo C_{1-6} ,
 dialquilaminocarbonilo C_{1-6} y alquilcarbonilo C_{1-6} , en donde
 5 cada uno de los grupos alquilo C_{1-6} , alcoxí C_{1-6} , alcoxí C_{1-6} -
 alquilo C_{1-6} , alcoxí C_{1-6} -alcoxí C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo
 C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} ,
 alquilsulfanilo C_{1-6} , alquilsulfinilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} ,
 C_{1-6} , alcoxycarbonilo C_{1-6} , alquilaminocarbonilo C_{1-6} ,
 10 dialquilaminocarbonilo C_{1-6} y alquilo C_{1-6} está opcionalmente
 sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados
 independientemente de halógeno, hidroxí, y CN;

A^3 es independientemente CR^3 o N;

R^3 se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, CN,
 15 alquilo C_{1-6} , alcoxí C_{1-6} , alcoxí C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , alcoxí C_{1-6} -
 alcoxí C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} ,
 cicloalquil C_{3-6} -alquil C_{1-6} , alquilsulfanilo C_{1-6} ,
 alquilsulfinilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , amino, alquilamino
 C_{1-6} , di-alquilamino C_{1-6} y cicloalquilamino C_{3-6} , en donde cada
 20 uno de los grupos alquilo C_{1-6} , alcoxí C_{1-6} , alcoxí C_{1-6} -alquilo
 C_{1-6} , alcoxí C_{1-6} -alcoxí C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} ,
 cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} ,
 alquilsulfanilo C_{1-6} , alquilsulfinilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} ,
 C_{1-6} , amino, alquilamino C_{1-6} , di-alquilamino C_{1-6} y
 25 cicloalquilamino C_{3-6} está opcionalmente sustituido con de uno

a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxí y CN;

5 R^4 se selecciona de alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-6} , alqueno C_{2-6} , alcoxilo C_{1-6} , alquilsulfanil C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , alquilsulfinil C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , alquilsulfonil C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , alcoxycarbonil C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , alquilaminocarbonil C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , dialquilaminocarbonil C_{1-6} -alquilo C_{1-6} y CN, donde cada uno de los grupos de alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -
10 alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-6} , alqueno C_{2-6} , alcoxilo C_{1-6} , alquilsulfanil C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , alquilsulfinil C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , alquilsulfonil C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , alcoxycarbonil C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , alquilaminocarbonil C_{1-6} -alquilo C_{1-6} y dialquilaminocarbonil
15 C_{1-6} -alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y CN;

en donde A^3 y R^4 tomados juntos opcionalmente forman un anillo, más preferentemente un heterociclo de 5 a 8 miembros,
20 más preferentemente un heterociclo de 6 miembros; y

R^5 se selecciona de alquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , alquilamino C_{1-6} , di-alquilamino C_{1-6} , y alquil C_{1-6} -alcoxiamino C_{1-6} , en donde cada uno de dichos grupos está

opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y CN;

o una sal o N-óxido del mismo.

En un segundo aspecto, la presente invención proporciona una composición agroquímica que comprende un compuesto de fórmula (I), y más particularmente una composición agroquímica que comprende una cantidad eficaz como fungicida de un compuesto de fórmula (I). Dicha composición puede comprender además al menos un compuesto seleccionado entre un principio activo adicional, una formulación inerte apropiada, un portador, un adyuvante y cualquier mezcla de los mismos.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden utilizar para controlar microorganismos fitopatógenos. Por lo tanto, para controlar un fitopatógeno, un compuesto de fórmula (I), o una composición que comprenda un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la invención, puede aplicarse directamente al fitopatógeno, al emplazamiento de un fitopatógeno, en particular a una planta susceptible de ser atacada por fitopatógenos, o a un material de propagación de una planta.

Por lo tanto, en un tercer aspecto la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una composición que comprende un compuesto de fórmula (I), como se describe en el presente documento para combatir, evitar o controlar un fitopatógeno.

En un cuarto aspecto, la presente invención proporciona un método para combatir, evitar o controlar fitopatógenos, que comprende aplicar un compuesto de fórmula (I), o una composición que comprende un compuesto de fórmula (I), tal como se describe en el presente documento a dicho fitopatógeno, al emplazamiento de dicho fitopatógeno, en particular a una planta susceptible de ser atacada por un fitopatógeno, o a un material de propagación de una planta.

Los compuestos de fórmula (I) son particularmente eficaces para combatir, prevenir o controlar hongos fitopatógenos, en particular oomicetos. Por lo tanto, en un quinto aspecto la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una composición que comprende un compuesto de fórmula (I), como se describe en el presente documento para controlar hongos fitopatógenos, en particular oomicetos.

En un sexto aspecto, la presente invención proporciona un método para combatir, evitar o controlar enfermedades fitopatógenas, tales como hongos fitopatógenos, que comprende aplicar un compuesto de fórmula (I), o una composición que comprende un compuesto de fórmula (I), tal como se describe en el presente documento a dichos hongos fitopatógenos, o al emplazamiento de dichos hongos fitopatógenos, en particular a una planta susceptible de ser atacada por hongos

fitopatógenos, en particular oomicetos, o a un material de propagación de una planta.

Cuando se indique que un grupo está sustituido, por ejemplo, alquilo, esto incluirá aquellos grupos que formen parte de otros grupos, por ejemplo, el alquilo en alquiltio.

Definiciones:

- El término "halógeno" o "halo" se refiere a flúor (fluoro o F), cloro (cloro o Cl), bromo (bromo o Br) o yodo (yodo o I), preferiblemente flúor, cloro o bromo.
- El término "amino" se refiere a un grupo -NH_2 .
- El término "alquilo", tal como se utiliza en la presente, aislado o como parte de un grupo químico, representa hidrocarburos ramificados o de cadena lineal, preferiblemente con de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,2-dimetilpropilo, 1,1-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,2-dimetilpropilo, 1,3-dimetilbutilo, 1,4-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etilbutilo y 2-etilbutilo. Se prefieren grupos alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, n-

propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, s-butilo o t-butilo.

- El término "alquenilo" -aislado o como parte de un grupo químico- representa hidrocarburos de cadena recta o ramificada, preferiblemente con 2 a 6 átomos de carbono y al menos un doble enlace, por ejemplo vinilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-metil-2-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-metil-3-butenilo, 2-metil-3-butenilo, 3-metil-3-butenilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 1,2-dimetil-2-propenilo, 1-etil-2-propenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 1-metil-2-pentenilo, 2-metil-2-pentenilo, 3-metil-2-pentenilo, 4-metil-2-pentenilo, 3-metil-3-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-metil-4-pentenilo, 2-metil-4-pentenilo, 3-metil-4-pentenilo, 4-metil-4-pentenilo, 1, 1-dimetil-2-butenilo, 1,1-dimetil-3-butenilo, 1,2-dimetil-2-butenilo, 1,2-dimetil-3-butenilo, 1,3-dimetil-2-butenilo, 2,2-dimetil-3-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, 2,3-dimetil-3-butenilo, 1-etil-2-butenilo, 1-etil-3-butenilo, 2-etil-2-butenilo, 2-etil-3-butenilo, 1, 1,2-trimetil-2-propenilo, 1-etil-1-metil-2-propenilo y 1-etil-2-metil-2-propenilo. Se prefieren los grupos alquenilo con 2 a 4 átomos de carbono, por ejemplo 2-propenilo, 2-butenilo o 1-metil-2-propenilo.

El término "alquinilo", aislado o como parte de un grupo químico, representa hidrocarburos ramificados o de cadena lineal, preferiblemente con de 2 a 6 átomos de carbono y al menos un triple enlace, por ejemplo, 2-propinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-metil-2-propinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-metil-3-butinilo, 2-metil-3-butinilo, 1-metil-2-butinilo, 1,1-dimetil-2-propinilo, 1-etil-2-propinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo, 1-metil-2-pentinilo, 1-metil-3-pentinilo, 1-metil-4-pentinilo, 2-metil-3-pentinilo, 2-metil-4-pentinilo, 3-metil-4-pentinilo, 4-metil-2-pentinilo, 1,1-dimetil-3-butinilo, 1,2-dimetil-3-butinilo, 2,2-dimetil-3-butinilo, 1-etil-3-butinilo, 2-etil-3-butinilo, 1-etil-1-metilo,-2-propinilo y 2,5-hexadiinilo. Se prefieren alquiniolos con de 2 a 4 átomos de carbono, por ejemplo, etinilo, 2-propinilo o 2-butinil-2-propenilo.

- El término "haloalquilo" se refiere a un radical alquilo como se define anteriormente en general sustituido con uno o más átomos de halógeno iguales o diferentes, por ejemplo fluorometilo, fluoroetilo, difluorometilo, trifluorometilo o 2,2,2-trifluoroetilo.

- El término "cianoalquilo" se refiere a un radical alquilo como se define anteriormente en general sustituido por uno o más grupos ciano.

El término "cicloalquilo", aislado o como parte de un grupo químico, representa hidrocarburos mono-, bi- o

tricíclicos saturados o parcialmente insaturados, preferiblemente con 3 a 10 átomos de carbono, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, biciclo[2.2.1]heptilo, 5 biciclo[2.2.2]octilo o adamantilo. Se prefieren cicloalquilos con 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono, por ejemplo, ciclopropilo o ciclobutilo.

- El término "halocicloalquilo" se refiere a un anillo cicloalquilo tal como se define anteriormente sustituido por uno o más átomos de halógeno iguales o diferentes. 10

- El término "cianocicloalquilo" se refiere a un radical cicloalquilo como se ha definido en general anteriormente sustituido por uno o más grupos ciano.

- El término "alcoxi" se refiere a un radical de fórmula 15 $-OR_a$, en donde R_a es un radical alquilo como se ha definido en general anteriormente. Los ejemplos de alcoxi incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi, iso-propoxi y *terc*-butoxi. El término "alcoxialquilo" se refiere a un radical alquilo (como se ha mencionado anteriormente) sustituido con 20 dicho grupo alcoxi. Son ejemplos metoximetilo, metoxietilo, etoximetilo y propoximetilo.

- El término "alquilsulfanilo" se refiere a un radical de la fórmula $-SR_a$ en el que R_a es un radical alquilo como se ha definido generalmente anteriormente.

- El término "alquilsulfinilo" se refiere a un radical de la fórmula $-S(O)R_a$ en el que R_a es un radical alquilo como se ha definido generalmente anteriormente.

5 - El término "alquilsulfonilo" se refiere a un radical de la fórmula $-S(O)_2R_a$ en el que R_a es un radical alquilo como se ha definido generalmente anteriormente.

- El término "alquilcarbonilo" se refiere a un radical de la fórmula $R_aC(O)-$ en el que R_a es un radical alquilo como se ha definido generalmente anteriormente.

10 - El término "alcoxicarbonilo" se refiere a un radical de la fórmula $R_aOC(O)-$, en el que R_a es un radical alquilo como se ha definido generalmente anteriormente.

15 - El término "alquilamino" se refiere a un radical de la fórmula R_aNH- en el que R_a es un radical alquilo como se ha definido generalmente anteriormente.

- El término "cicloalquilamino" se refiere a un radical de la fórmula R_aNH- , en donde R_a es un radical cicloalquilo como se ha definido generalmente anteriormente.

20 - El término "alcoxiamino" se refiere a un radical de la fórmula R_aNH- , en donde R_a es un radical alcóxilo como se ha definido generalmente anteriormente.

- El término "alquilaminocarbonilo" se refiere a un radical de la fórmula $R_aNHC(O)-$, en donde R_a es un radical alquilo como se ha definido generalmente anteriormente.

25 - Hidroxilo o hidroxí representa un grupo $-OH$.

Los términos "combatir", "prevenir" o "controlar", y sus inflexiones, dentro del contexto de la presente invención, significan reducir cualquier efecto no deseado, tal como patógeno y más particularmente fitopatógeno, especialmente hongos tales como oomicetos, infestación o ataque de, y daño patógeno a una planta o a un producto de origen vegetal a un nivel tal que se demuestre una mejora.

Tal como se utiliza en la presente, el término "cantidad efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto, una sal, o N-óxido del mismo, que, después de una o múltiples aplicaciones proporciona el efecto deseado.

Una cantidad eficaz se determina fácilmente por el experto en la materia, mediante el uso de técnicas conocidas y observando los resultados obtenidos en circunstancias análogas. Al determinar la cantidad eficaz se consideran varios factores incluyendo, pero no se limitan a: el tipo de planta o producto derivado que se va a aplicar; la plaga que va a controlarse y su ciclo de vida; el compuesto particular aplicado; el tipo de aplicación; y otras circunstancias relevantes.

Los compuestos de fórmula (I) que tienen al menos un centro básico pueden formar, por ejemplo, sales de adición ácida, por ejemplo, con ácidos inorgánicos fuertes, tales como ácidos minerales, por ejemplo, ácido perclórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido nitroso, ácido fosfórico o

ácido hidrohálico, con ácidos carboxílicos orgánicos fuertes, tales como ácidos alcanocarboxílicos C_1-4 no sustituidos o sustituidos, por ejemplo, por halógeno, por ejemplo, ácido acético, tales como ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, por ejemplo, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico o ácido ftálico, tales como ácidos hidroxicarboxílicos, por ejemplo, ácido ascórbico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico o ácido cítrico, o tal como ácido benzoico, o con ácidos sulfónicos orgánicos, tales como los ácidos alcano C_1-4 o arilsulfónicos no sustituidos o sustituidos, por ejemplo, por halógeno, por ejemplo, ácido metano- o p-toluenosulfónico. Los compuestos de fórmula (I) que tienen al menos un grupo ácido pueden formar, por ejemplo, sales con bases, por ejemplo, sales minerales, tales como sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, por ejemplo, sales de sodio, potasio o magnesio, o sales con amoníaco o una amina orgánica, tales como morfolina, piperidina, pirrolidina, una mono-, di- o tri- alquilamina inferior, por ejemplo, etil-, dietil-, trietil- o dimetilpropilamina, o una mono-, di- o trihidroxialquilamina inferior, por ejemplo, mono-, di- o trietanolamina.

En cada caso, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención están en forma libre, en forma oxidada como un N-óxido, en forma covalentemente hidratada, o en forma de

sal, por ejemplo, una forma de sal agronómicamente usable o agroquímicamente aceptable. Los N-óxidos son formas oxidadas de aminas terciarias o formas oxidadas de compuestos heteroaromáticos que contienen nitrógeno. Se describen, por ejemplo, en el libro "Heterocyclic N-oxides" de A. Albini y S. Pietra, CRC Press, Boca Ratón 1991. Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención también incluyen hidratos, que pueden formarse durante la formación de sales.

Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención también incluyen hidratos que pueden formarse durante la formación de sales.

En una realización adicional, se proporciona un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención, en donde R^{1a} se selecciona de alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-4} , y alcoxi C_{1-6} , y preferentemente alquilo C_{1-6} .

En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención, en donde R^{1b} y R^{1c} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-4} , y alcoxilo C_{1-6} ; y preferentemente hidrógeno.

En una realización particular, se proporciona un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención, en donde R^{1a} se selecciona de hidroxilo, halógeno, CN, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ,

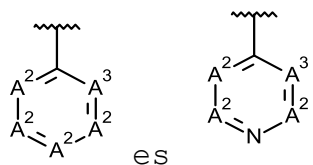
cicloalquilo C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, alquilsulfanilo C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, amino, y NHC(O)alquilo C₁₋₆; y R^{1b} y R^{1c} son hidrógeno.

En una realización adicional, se proporciona un
 5 compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención, en donde R² se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, CN, alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, y alcoxi C₁₋₆-alcoxilo C₁₋₆, alcoxycarbonilo C₁₋₆, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, di-
 10 alquilaminocarbonilo C₁₋₆, y alquilcarbonilo C₁₋₆, en donde cada uno de los grupos alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxilo C₁₋₆, alcoxycarbonilo C₁₋₆, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, di-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, y alquilcarbonilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con de uno
 15 a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, y CN; y preferiblemente R² se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, CN, alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, y alcoxi C₁₋₆-alcoxilo C₁₋₆, en donde cada uno de los grupos alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆,
 20 alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, y alcoxi C₁₋₆-alcoxilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, y CN; y más preferentemente R² se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, CN, alquilo C₁₋₆, y alcoxilo C₁₋₆.

En una realización adicional, se proporciona un compuesto de fórmula (I) según la presente invención, en donde R^3 se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, CN, alquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alcoxilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , amino, alquilamino C_{1-6} , di-alquilamino C_{1-6} , y cicloalquilamino C_{3-6} , en donde cada uno de los grupos alquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alcoxilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , amino, alquilamino C_{1-6} , dialquilamino C_{1-6} y cicloalquilamino C_{3-6} está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, y CN. En una realización preferida, R^3 puede ser hidrógeno.

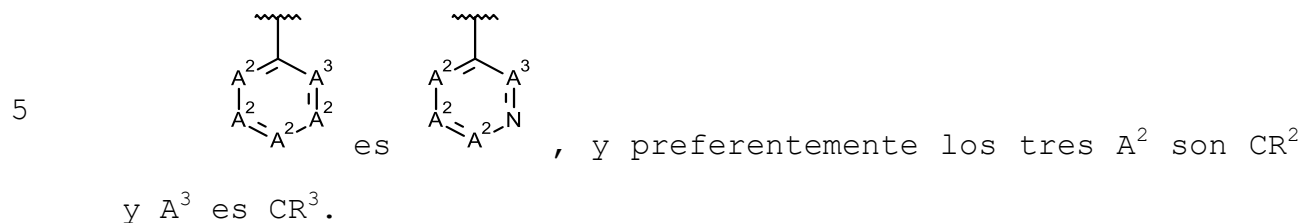
En una realización adicional, se proporciona un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención, en donde cuatro A^2 son CR^2 y A^3 es N.

En una realización adicional, se proporciona un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención, en donde

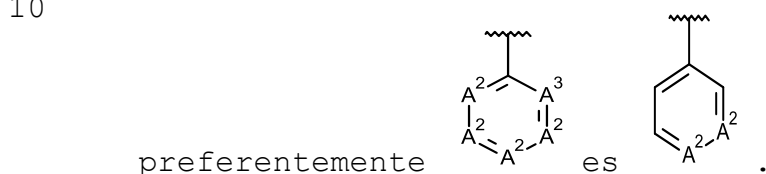


es , y preferentemente los tres A^2 son CR^2 y A^3 es CR^3 .

En una realización adicional, se proporciona un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención, en donde



En una realización adicional, se proporciona un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención, en donde cuatro A^2 son CR^2 y A^3 es CR^3 , y



En la realización particular en donde R^2 es tal como se define en la presente invención; preferentemente R^2 se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, CN, alquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alcoxilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , alcoxycarbonil C_{1-6} , alquilaminocarbonilo C_{1-6} , di-alquilaminocarbonilo C_{1-6} , y alquilcarbonilo C_{1-6} , en donde cada uno de los grupos alquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alcoxilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , alcoxycarbonilo C_{1-6} , alquilaminocarbonilo C_{1-6} , di-

20

25

alquilaminocarbonilo C_{1-6} , y alquilcarbonilo C_{1-6} está
 opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes
 seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, y
 CN; preferentemente R^2 se selecciona independientemente de
 5 hidrógeno, halógeno, CN, alquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -
 alquilo C_{1-6} , y alcoxi C_{1-6} -alcoxilo C_{1-6} , en donde cada uno
 de los grupos alquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo
 C_{1-6} , y alcoxi C_{1-6} -alcoxilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido
 con de uno a tres sustituyentes seleccionados
 10 independientemente de halógeno, hidroxilo, y CN; y más
 preferentemente R^2 se selecciona independientemente de
 hidrógeno, halógeno, CN, alquilo C_{1-6} , y alcoxilo C_{1-6} .

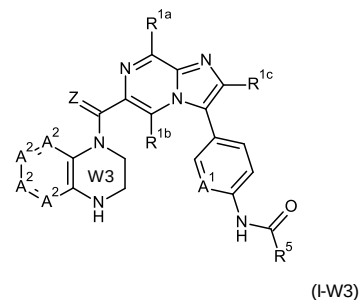
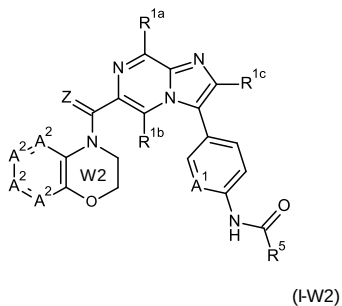
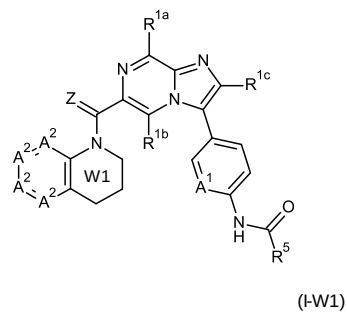
En una realización adicional, se proporciona un
 compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la presente
 15 invención, en donde R^4 se selecciona de alquilo C_{1-6} , alcoxi
 C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-4} ,
 alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , y alcoxilo C_{1-6} , en donde
 cada uno de los grupos alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ,
 cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-6} ,
 20 alquinilo C_{2-6} , y alcoxilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido
 con de uno a tres sustituyentes seleccionados
 independientemente de halógeno y CN; preferentemente y R^4 se
 selecciona de alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ,
 cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-4} , y alcoxilo C_{1-6} -
 25 C_{1-6} , en donde cada uno de los grupos alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -

alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, y alcoxilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y CN; y

5 en donde A³ y R⁴ tomados juntos opcionalmente forman un anillo, más preferentemente un heterociclo de 5 a 8 miembros, más preferentemente un heterociclo de 6 miembros.

En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención, en donde A³ es CR³, y en donde R³ y R⁴ juntos forman un anillo, preferentemente un heterociclo de 5-8 miembros, preferentemente un heterociclo de 6 miembros, y más preferentemente uno de los anillos W1, W2 o W3 como se describe en los compuestos de fórmula (I) a continuación:

15

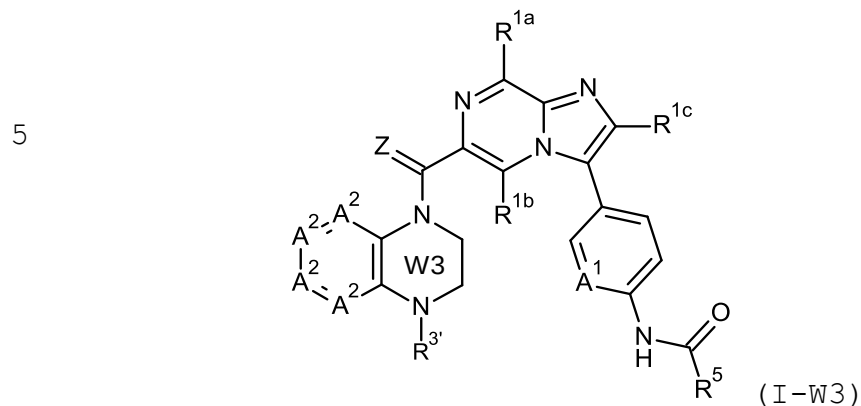


20

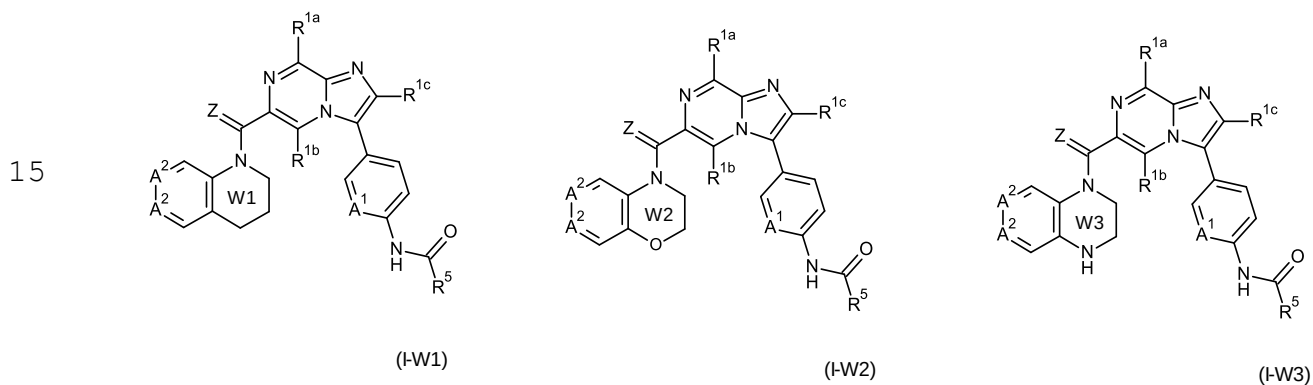
Los átomos de carbono y/o nitrógeno que forman dicho anillo (W1, W2 o W3) pueden estar sustituidos, especialmente por un grupo R_{3'}, en donde R^{3'} se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, y cicloalquilo C₃₋₆, en donde cada uno de los grupos alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados

25

independientemente de halógeno y CN. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I-W3) pueden ser tal como sigue:

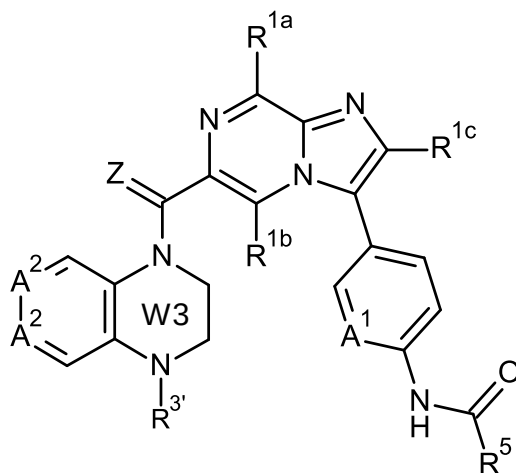


10 En una realización preferida, los compuestos de fórmula (I-W1), (I-W2) y (I-W3) pueden ser tal como se describe a continuación:



20 Los átomos de carbono y/o nitrógeno que forman dicho anillo (W1, W2 o W3) pueden estar sustituidos, especialmente por un grupo $R_{3'}$, en donde $R_{3'}$ se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , y cicloalquilo C_{3-6} , en donde cada uno de los grupos alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados

independientemente de halógeno y CN. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I-W3) pueden ser tal como sigue:



(I-W3)

En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención, en donde R⁵ se selecciona de alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, y alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, en donde cada uno de dichos grupos está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y CN.

En una realización particular, se proporciona un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención, en donde

Z es O;

A¹ es N;

R^{1a} se selecciona de alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-4} , y alcoxi C_{1-6} , y preferentemente alquilo C_{1-6} ;

5 R^{1b} se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-4} , y alcoxi C_{1-6} , y preferentemente hidrógeno;

R^{1c} se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-4} , y alcoxi C_{1-6} , y preferentemente hidrógeno;

10 los cuatro A^2 son CR^2 ; seleccionándose R^2 independientemente de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, CN, alquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alcoxilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , alquilsulfanilo C_{1-6} ,
 15 alquilsulfinilo C_{1-6} , y alquilsulfonilo C_{1-6} , en donde cada uno de los grupos alquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alcoxilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , alquilsulfanilo C_{1-6} , alquilsulfinilo C_{1-6} y alquilsulfonilo C_{1-6}
 20 C_{1-6} está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeni, hidroxilo, y CN; seleccionándose preferentemente R^2 independientemente de hidrógeno, halógeno, CN, alquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , y alcoxi C_{1-6} -alcoxilo
 25 C_{1-6} , en donde cada uno de los grupos alquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6}

6, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, y alcoxi C₁₋₆-alcoxilo C₁₋₆ está
 opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes
 seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, y
 CN; y más seleccionándose preferentemente R²
 5 independientemente de hidrógeno, halógeno, CN, alquilo C₁₋₆, y
 alcoxilo C₁₋₆;

A³ es CR³, siendo R³ seleccionado independientemente de
 hidrógeno, hidroxilo, halógeno, CN, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆,
 alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆,
 10 alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆,
 alquilsulfanilo C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆,
 6, amino, alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆ y
 cicloalquilamino C₃₋₆, en donde cada uno de los grupos alquilo
 C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi C₁₋₆,
 15 6, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆,
 cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, alquilsulfanilo C₁₋₆,
 alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, amino, alquilamino
 C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆ y cicloalquilamino C₃₋₆ está
 opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes
 20 seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, y CN;
 y preferentemente siendo R³ hidrógeno;

R⁴ se selecciona de alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆,
 cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, y alcoxilo C₁₋₆,
 6, en donde cada uno de los grupos alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-
 25 alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆-alquilo C₁₋₄,

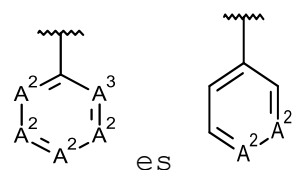
y alcoxilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y CN; y en donde A³ y R⁴ tomados juntos opcionalmente forman un anillo, más preferiblemente un heterociclo de 5 a 8 miembros, más preferiblemente un heterociclo de 6 miembros; y

R⁵ se selecciona de alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, y alquil C₁₋₆-alcoxiamino C₁₋₆, en donde cada uno de dichos grupos está

opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y CN, y preferiblemente R⁵ se selecciona de alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, y alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, en donde cada uno de dichos grupos está

opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y CN.

En una realización preferida,



es , en donde

R² es tal como se define en la presente invención; preferentemente R² se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, CN, alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, alcoxicarbonilo C₁₋₆, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, di-

alquilaminocarbonilo C₁₋₆, y alquilcarbonilo C₁₋₆, en donde cada uno de los grupos alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, alcoxí C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, alcoxí C₁₋₆-alcoxilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, alcoxycarbonilo C₁₋₆,
 5 alquilaminocarbonilo C₁₋₆, di-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, y alquilcarbonilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, y CN; preferentemente R² se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, CN, alquilo C₁₋₆,
 10 alcoxilo C₁₋₆, alcoxí C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, y alcoxí C₁₋₆-alcoxilo C₁₋₆, en donde cada uno de los grupos alcoxilo C₁₋₆, alcoxí C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, y alcoxí C₁₋₆-alcoxilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, y CN; y más
 15 preferentemente R² se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, CN, alquilo C₁₋₆, y alcoxilo C₁₋₆.

En una realización adicional, el compuesto de acuerdo con la presente invención se selecciona de:

20 N-[5-[6-[2-cianoetil-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)carbamoil]-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-2-piridil]carbamato de metilo;

N-[5-[6-[cianometil-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)carbamoil]-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-2-piridil]carbamato de metilo;

N-[5-[6-[etil-(4-fluoro-3-metoxi-fenil) carbamoil]-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-2-piridil]carbamato de metilo;

5 N-[5-[6-(6-fluoro-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carbonil)-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-2-piridil]carbamato de metilo;

N-[5-[6-[(4-fluoro-3-metil-fenil)-metil-carbamoil]-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-2-piridil]carbamato de metilo;

10 N-[5-[6-[(4-fluorofenil)-metil-carbamoil]-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-2-piridil]carbamato de metilo;

N-[5-[6-[(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-metil-carbamoil]-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-2-piridil]carbamato de metilo;

15 N-[5-[6-[(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-(metoximetil) carbamoil]-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-2-piridil]carbamato de metilo;

N-[5-[6-[alil-(3-fluorofenil) carbamoil]-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-2-piridil]carbamato de metilo;

20 N-[5-[6-[(4-metoxi-2-piridil)-metil-carbamoil]-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-2-piridil]carbamato de metilo;

N-[5-[8-metil-6-[metil-(3-metilsulfonilfenil) carbamoil]imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-2-piridil]carbamato de metilo;

3-[6-(ciclopropanocarbonilamino)-3-piridil]-N-(3,4-difluorofenil)-N,8-dimetil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida;

5 3-[6-(etilcarbamoilamino)-3-piridil]-N-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-N,8-dimetil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-3-[4-(2-metoxiacetil) amino] fenil]-N,8-dimetil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida;

10 3-[4-(ciclopropanocarbonilamino) fenil]-N-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-N,8-dimetil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida;

3-[4-(etilcarbamoilamino) fenil]-N-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-N,8-dimetil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida;

15 3-(4-acetamidofenil)-N-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-N,8-dimetil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida;

3-(6-acetamido-3-piridil)-N-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-N,8-dimetil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida;

20 3-[6-(ciclopropanocarbonilamino)-3-piridil]-N-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-N,8-dimetil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida;

3-(6-acetamido-3-piridil)-N-(3,4-difluorofenil)-N,8-dimetil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida;

N-[5-[8-acetamido-6-[etil-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)carbamoil]imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-2-piridil]carbamato de metilo;

5 N-[5-[8-acetamido-6-[(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-metil-carbamoil]imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-2-piridil]carbamato de metilo;

N-[5-[8-ciano-6-[(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-metil-carbamoil]imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-2-piridil]carbamato de metilo;

10 N-[5-[8-ciclopropil-6-[(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-metil-carbamoil]imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-2-piridil]carbamato de metilo;

15 N-[5-[8-bromo-6-[(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-metil-carbamoil]imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-2-piridil]carbamato de metilo;

N-[5-[8-etil-6-[(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-metil-carbamoil]imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-2-piridil]carbamato de metilo;

20 N-[5-[6-[(4-clorofenil)-metil-carbamoil]-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-2-piridil]carbamato de metilo;

N-[5-[6-[(3,4-difluorofenil)-metil-carbamoil]-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-2-piridil]carbamato de metilo;

25 N-[5-[6-(6-fluoro-4-metil-2,3-dihidroquinoxalin-1-carbonil)-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-2-piridil]carbamato de metilo;

N-[5-[6-(7-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-4-carbonil)-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-2-piridil]carbamato de metilo;

5 N-[5-[6-[(4-ciano-3-metil-fenil)-metil-carbamoil]-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-2-piridil]carbamato de metilo;

N-[5-[6-(6-ciano-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carbonil)-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-2-piridil]carbamato de metilo;

10 N-[5-[6-[(4-cianofenil)-metil-carbamoil]-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-2-piridil]carbamato de metilo;

N-[5-[6-[(4-ciano-3-metoxi-fenil)-metil-carbamoil]-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-2-piridil]carbamato de metilo;

15 N-[4-[6-[(4-ciano-3-metoxi-fenil)-metil-carbamoil]-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]fenil]carbamato de metilo;

N-[4-[6-[(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-metil-carbamoil]-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]fenil]carbamato de metilo;

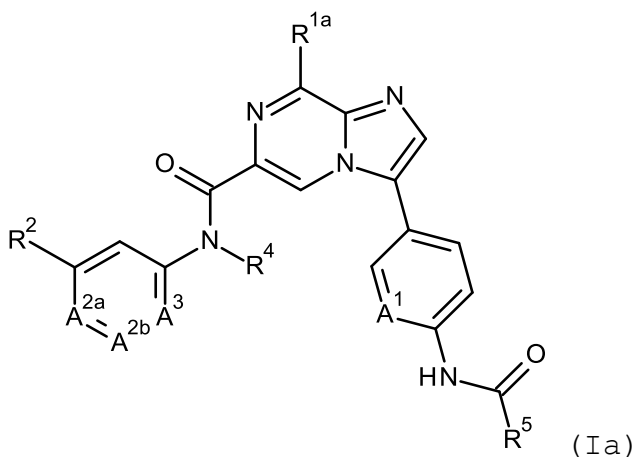
20 N-[5-[6-[(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-metil-carbamoil]-2-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-2-piridil]carbamato de metilo; y

N-[5-[6-[(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-metil-carbamoil]-2,8-dimetil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-2-piridil]carbamato de metilo.

El método de acuerdo con la presente invención tiene propiedades ventajosas para proteger plantas contra patógenos, tal como fitopatógenos, especialmente hongos como oomicetos, ataque o infestación, que resultan en una enfermedad y daño a la planta; particularmente en el caso de plantas, la presente invención puede controlar, limitar o prevenir el daño patógeno en la planta, partes de la planta, material de propagación de la planta y/o planta cultivada.

Los compuestos de las Tablas 1.1 a 1.297 a continuación ilustran compuestos específicos de la invención.

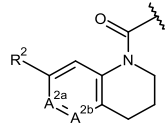
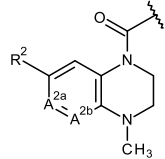
La Tabla 1.1 proporciona los compuestos E1.1 a E1.418 de fórmula (Ia)



en donde R^{1a} es CH₃, R² es H, R⁵ es CH₃ y A¹, A^{2a}, A^{2b}, A³, R⁴ son tal como se definen en la tabla Z. Más particularmente, la tabla Z también incluye los compuestos en donde A³ y R⁴ tomados juntos forman un anillo. En este caso, este anillo se representa en las columnas A³ y R⁴ (tabla Z) fusionadas conjuntamente, a lo largo del átomo de amida

vinculado al núcleo de biciclo de la fórmula (Ia). Por ejemplo, véanse las columnas A³ y R⁴ del compuesto E1.8.

Tabla Z: Definiciones de sustituyentes de A¹, A^{2a}, A^{2b}, A³ y R⁴:

5	Compuesto	A ^{2a}	A ^{2b}	A ³	R ⁴	A ¹
	E1.1	N	CH	CH	CH ₃	CH
	E1.2	N	CH	CH	CH ₂ CH ₃	CH
	E1.3	N	CH	CH	CH ₂ OCH ₃	CH
	E1.4	N	CH	CH	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH
10	E1.5	N	CH	CH	CH ₂ CN	CH
	E1.6	N	CH	CH	CH ₂ CH ₂ CN	CH
	E1.7	N	CH	CH	alilo	CH
	E1.8	N	CH			CH
15	E1.9	N	CH			CH
	E1.10	CH	CH	CH	CH ₃	CH
	E1.11	CH	CH	CH	CH ₂ CH ₃	CH
20	E1.12	CH	CH	CH	CH ₂ OCH ₃	CH
	E1.13	CH	CH	CH	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH
	E1.14	CH	CH	CH	CH ₂ CN	CH
	E1.15	CH	CH	CH	CH ₂ CH ₂ CN	CH
	E1.16	CH	CH	CH	alilo	CH
25	E1.17	CH	CH	N	CH ₃	CH

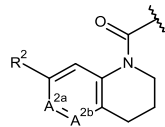
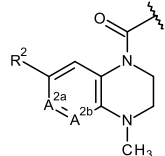
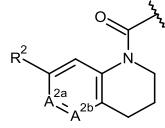
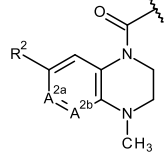
5

10

15

20

25

Compuesto	A ^{2a}	A ^{2b}	A ³	R ⁴	A ¹
E1.18	CH	CH	N	CH ₂ CH ₃	CH
E1.19	CH	CH	N	CH ₂ OCH ₃	CH
E1.20	CH	CH	N	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH
E1.21	CH	CH	N	CH ₂ CN	CH
E1.22	CH	CH	N	CH ₂ CH ₂ CN	CH
E1.23	CH	CH	N	alilo	CH
E1.24	CH	CH			CH
E1.25	CH	CH			CH
E1.26	CH	N	CH	CH ₃	CH
E1.27	CH	N	CH	CH ₂ CH ₃	CH
E1.28	CH	N	CH	CH ₂ OCH ₃	CH
E1.29	CH	N	CH	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH
E1.30	CH	N	CH	CH ₂ CN	CH
E1.31	CH	N	CH	CH ₂ CH ₂ CN	CH
E1.32	CH	N	CH	alilo	CH
E1.33	CH	N			CH
E1.34	CH	N			CH
E1.35	CF	CH	CH	CH ₃	CH

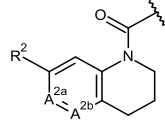
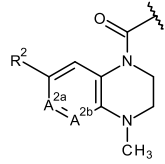
5

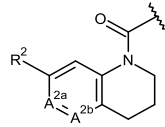
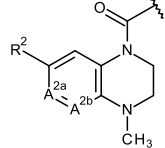
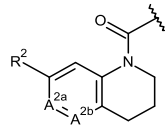
10

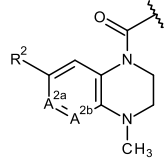
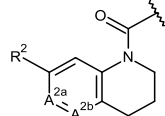
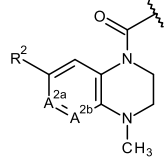
15

20

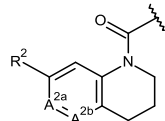
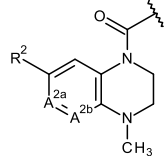
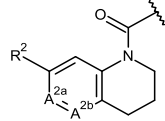
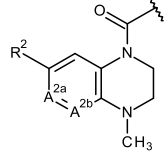
25

Compuesto	A ^{2a}	A ^{2b}	A ³	R ⁴	A ¹
E1.36	CF	CH	CH	CH ₂ CH ₃	CH
E1.37	CF	CH	CH	CH ₂ OCH ₃	CH
E1.38	CF	CH	CH	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH
E1.39	CF	CH	CH	CH ₂ CN	CH
E1.40	CF	CH	CH	CH ₂ CH ₂ CN	CH
E1.41	CF	CH	CH	alilo	CH
E1.42	CF	CH	N	CH ₃	CH
E1.43	CF	CH	N	CH ₂ CH ₃	CH
E1.44	CF	CH	N	CH ₂ OCH ₃	CH
E1.45	CF	CH	N	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH
E1.46	CF	CH	N	CH ₂ CN	CH
E1.47	CF	CH	N	CH ₂ CH ₂ CN	CH
E1.48	CF	CH	N	alilo	CH
E1.49	CF	CH			CH
E1.50	CF	CH			CH
E1.51	CF	N	CH	CH ₃	CH
E1.52	CF	N	CH	CH ₂ CH ₃	CH
E1.53	CF	N	CH	CH ₂ OCH ₃	CH
E1.54	CF	N	CH	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH
E1.55	CF	N	CH	CH ₂ CN	CH
E1.56	CF	N	CH	CH ₂ CH ₂ CN	CH

Compuesto	A ^{2a}	A ^{2b}	A ³	R ⁴	A ¹
E1.57	CF	N	CH	alilo	CH
E1.58	CF	N			CH
E1.59	CF	N			CH
E1.60	CCl	CH	CH	CH ₃	CH
E1.61	CCl	CH	CH	CH ₂ CH ₃	CH
E1.62	CCl	CH	CH	CH ₂ OCH ₃	CH
E1.63	CCl	CH	CH	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH
E1.64	CCl	CH	CH	CH ₂ CN	CH
E1.65	CCl	CH	CH	CH ₂ CH ₂ CN	CH
E1.66	CCl	CH	CH	alilo	CH
E1.67	CCl	CH	N	CH ₃	CH
E1.68	CCl	CH	N	CH ₂ CH ₃	CH
E1.69	CCl	CH	N	CH ₂ OCH ₃	CH
E1.70	CCl	CH	N	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH
E1.71	CCl	CH	N	CH ₂ CN	CH
E1.72	CCl	CH	N	CH ₂ CH ₂ CN	CH
E1.73	CCl	CH	N	alilo	CH
E1.74	CCl	CH			CH

Compuesto	A ^{2a}	A ^{2b}	A ³	R ⁴	A ¹
E1.75	CCl	CH			CH
E1.76	CCl	N	CH	CH ₃	CH
E1.77	CCl	N	CH	CH ₂ CH ₃	CH
E1.78	CCl	N	CH	CH ₂ OCH ₃	CH
E1.79	CCl	N	CH	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH
E1.80	CCl	N	CH	CH ₂ CN	CH
E1.81	CCl	N	CH	CH ₂ CH ₂ CN	CH
E1.82	CCl	N	CH	alilo	CH
E1.83	CCl	N			CH
E1.84	CCl	N			CH
E1.85	CBr	CH	CH	CH ₃	CH
E1.86	CBr	CH	CH	CH ₂ CH ₃	CH
E1.87	CBr	CH	CH	CH ₂ OCH ₃	CH
E1.88	CBr	CH	CH	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH
E1.89	CBr	CH	CH	CH ₂ CN	CH
E1.90	CBr	CH	CH	CH ₂ CH ₂ CN	CH
E1.91	CBr	CH	CH	alilo	CH
E1.92	CBr	CH	N	CH ₃	CH
E1.93	CBr	CH	N	CH ₂ CH ₃	CH

5

Compuesto	A ^{2a}	A ^{2b}	A ³	R ⁴	A ¹
E1.94	CBr	CH	N	CH ₂ OCH ₃	CH
E1.95	CBr	CH	N	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH
E1.96	CBr	CH	N	CH ₂ CN	CH
E1.97	CBr	CH	N	CH ₂ CH ₂ CN	CH
E1.98	CBr	CH	N	alilo	CH
E1.99	CBr	CH			CH
E1.100	CBr	CH			CH
E1.101	CBr	N	CH	CH ₃	CH
E1.102	CBr	N	CH	CH ₂ CH ₃	CH
E1.103	CBr	N	CH	CH ₂ OCH ₃	CH
E1.104	CBr	N	CH	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH
E1.105	CBr	N	CH	CH ₂ CN	CH
E1.106	CBr	N	CH	CH ₂ CH ₂ CN	CH
E1.107	CBr	N	CH	alilo	CH
E1.108	CBr	N			CH
E1.109	CBr	N			CH
E1.110	CCH ₃	CH	CH	CH ₃	CH
E1.111	CCH ₃	CH	CH	CH ₂ CH ₃	CH

25

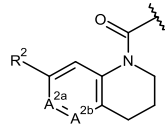
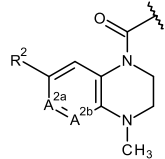
5

10

15

20

25

Compuesto	A ^{2a}	A ^{2b}	A ³	R ⁴	A ¹
E1.112	CCH ₃	CH	CH	CH ₂ OCH ₃	CH
E1.113	CCH ₃	CH	CH	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH
E1.114	CCH ₃	CH	CH	CH ₂ CN	CH
E1.115	CCH ₃	CH	CH	CH ₂ CH ₂ CN	CH
E1.116	CCH ₃	CH	CH	alilo	CH
E1.117	CCH ₃	CH	N	CH ₃	CH
E1.118	CCH ₃	CH	N	CH ₂ CH ₃	CH
E1.119	CCH ₃	CH	N	CH ₂ OCH ₃	CH
E1.120	CCH ₃	CH	N	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH
E1.121	CCH ₃	CH	N	CH ₂ CN	CH
E1.122	CCH ₃	CH	N	CH ₂ CH ₂ CN	CH
E1.123	CCH ₃	CH	N	alilo	CH
E1.124	CCH ₃	CH			CH
E1.125	CCH ₃	CH			CH
E1.126	CCH ₃	N	CH	CH ₃	CH
E1.127	CCH ₃	N	CH	CH ₂ CH ₃	CH
E1.128	CCH ₃	N	CH	CH ₂ OCH ₃	CH
E1.129	CCH ₃	N	CH	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH
E1.130	CCH ₃	N	CH	CH ₂ CN	CH
E1.131	CCH ₃	N	CH	CH ₂ CH ₂ CN	CH
E1.132	CCH ₃	N	CH	alilo	CH

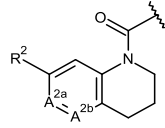
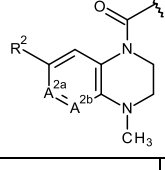
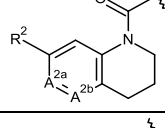
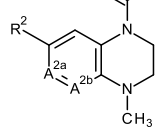
5

10

15

20

25

Compuesto	A ^{2a}	A ^{2b}	A ³	R ⁴	A ¹
E1.133	CCH ₃	N			CH
E1.134	CCH ₃	N			CH
E1.135	CCH ₂ CH ₃	CH	CH	CH ₃	CH
E1.136	CCH ₂ CH ₃	CH	CH	CH ₂ CH ₃	CH
E1.137	CCH ₂ CH ₃	CH	CH	CH ₂ OCH ₃	CH
E1.138	CCH ₂ CH ₃	CH	CH	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH
E1.139	CCH ₂ CH ₃	CH	CH	CH ₂ CN	CH
E1.140	CCH ₂ CH ₃	CH	CH	CH ₂ CH ₂ CN	CH
E1.141	CCH ₂ CH ₃	CH	CH	alilo	CH
E1.142	CCH ₂ CH ₃	CH	N	CH ₃	CH
E1.143	CCH ₂ CH ₃	CH	N	CH ₂ CH ₃	CH
E1.144	CCH ₂ CH ₃	CH	N	CH ₂ OCH ₃	CH
E1.145	CCH ₂ CH ₃	CH	N	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH
E1.146	CCH ₂ CH ₃	CH	N	CH ₂ CN	CH
E1.147	CCH ₂ CH ₃	CH	N	CH ₂ CH ₂ CN	CH
E1.148	CCH ₂ CH ₃	CH	N	alilo	CH
E1.149	CCH ₂ CH ₃	CH			CH
E1.150	CCH ₂ CH ₃	CH			CH

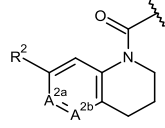
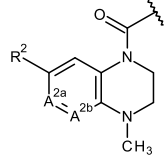
5

10

15

20

25

Compuesto	A ^{2a}	A ^{2b}	A ³	R ⁴	A ¹
E1.151	CCH ₂ CH ₃	N	CH	CH ₃	CH
E1.152	CCH ₂ CH ₃	N	CH	CH ₂ CH ₃	CH
E1.153	CCH ₂ CH ₃	N	CH	CH ₂ OCH ₃	CH
E1.154	CCH ₂ CH ₃	N	CH	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH
E1.155	CCH ₂ CH ₃	N	CH	CH ₂ CN	CH
E1.156	CCH ₂ CH ₃	N	CH	CH ₂ CH ₂ CN	CH
E1.157	CCH ₂ CH ₃	N	CH	alilo	CH
E1.158	CCH ₂ CH ₃	N			CH
E1.159	CCH ₂ CH ₃	N			CH
E1.160	CCN	CH	CH	CH ₃	CH
E1.161	CCN	CH	CH	CH ₂ CH ₃	CH
E1.162	CCN	CH	CH	CH ₂ OCH ₃	CH
E1.163	CCN	CH	CH	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH
E1.164	CCN	CH	CH	CH ₂ CN	CH
E1.165	CCN	CH	CH	CH ₂ CH ₂ CN	CH
E1.166	CCN	CH	CH	alilo	CH
E1.167	CCN	CH	N	CH ₃	CH
E1.168	CCN	CH	N	CH ₂ CH ₃	CH
E1.169	CCN	CH	N	CH ₂ OCH ₃	CH
E1.170	CCN	CH	N	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH
E1.171	CCN	CH	N	CH ₂ CN	CH

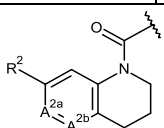
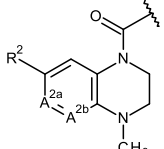
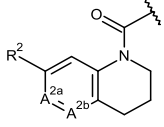
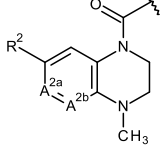
5

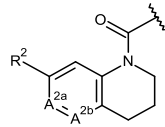
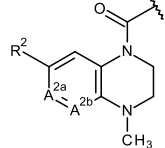
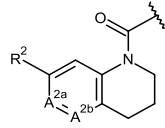
10

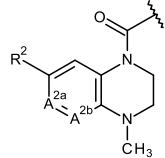
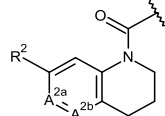
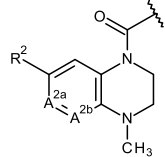
15

20

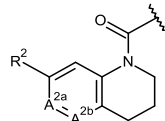
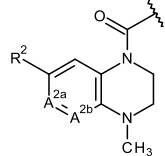
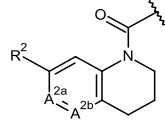
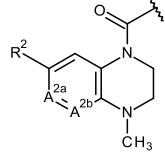
25

Compuesto	A ^{2a}	A ^{2b}	A ³	R ⁴	A ¹
E1.172	CCN	CH	N	CH ₂ CH ₂ CN	CH
E1.173	CCN	CH	N	alilo	CH
E1.174	CCN	CH			CH
E1.175	CCN	CH			CH
E1.176	CCN	N	CH	CH ₃	CH
E1.177	CCN	N	CH	CH ₂ CH ₃	CH
E1.178	CCN	N	CH	CH ₂ OCH ₃	CH
E1.179	CCN	N	CH	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH
E1.180	CCN	N	CH	CH ₂ CN	CH
E1.181	CCN	N	CH	CH ₂ CH ₂ CN	CH
E1.182	CCN	N	CH	alilo	CH
E1.183	CCN	N			CH
E1.184	CCN	N			CH
E1.185	COCH ₃	CH	CH	CH ₃	CH
E1.186	COCH ₃	CH	CH	CH ₂ CH ₃	CH
E1.187	COCH ₃	CH	CH	CH ₂ OCH ₃	CH
E1.188	COCH ₃	CH	CH	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH
E1.189	COCH ₃	CH	CH	CH ₂ CN	CH

Compuesto	A ^{2a}	A ^{2b}	A ³	R ⁴	A ¹
E1.190	COCH ₃	CH	CH	CH ₂ CH ₂ CN	CH
E1.191	COCH ₃	CH	CH	alilo	CH
E1.192	COCH ₃	CH	N	CH ₃	CH
E1.193	COCH ₃	CH	N	CH ₂ CH ₃	CH
E1.194	COCH ₃	CH	N	CH ₂ OCH ₃	CH
E1.195	COCH ₃	CH	N	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH
E1.196	COCH ₃	CH	N	CH ₂ CN	CH
E1.197	COCH ₃	CH	N	CH ₂ CH ₂ CN	CH
E1.198	COCH ₃	CH	N	alilo	CH
E1.199	COCH ₃	CH			CH
E1.200	COCH ₃	CH			CH
E1.201	COCH ₃	N	CH	CH ₃	CH
E1.202	COCH ₃	N	CH	CH ₂ CH ₃	CH
E1.203	COCH ₃	N	CH	CH ₂ OCH ₃	CH
E1.204	COCH ₃	N	CH	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH
E1.205	COCH ₃	N	CH	CH ₂ CN	CH
E1.206	COCH ₃	N	CH	CH ₂ CH ₂ CN	CH
E1.207	COCH ₃	N	CH	alilo	CH
E1.208	COCH ₃	N			CH

	Compuesto	A ^{2a}	A ^{2b}	A ³	R ⁴	A ¹
5	E1.209	COCH ₃	N			CH
	E1.210	N	CH	CH	CH ₃	N
	E1.211	N	CH	CH	CH ₂ CH ₃	N
	E1.212	N	CH	CH	CH ₂ OCH ₃	N
	E1.213	N	CH	CH	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	N
10	E1.214	N	CH	CH	CH ₂ CN	N
	E1.215	N	CH	CH	CH ₂ CH ₂ CN	N
	E1.216	N	CH	CH	alilo	N
	E1.217	N	CH			N
	E1.218	N	CH			N
15	E1.219	CH	CH	CH	CH ₃	N
	E1.220	CH	CH	CH	CH ₂ CH ₃	N
	E1.221	CH	CH	CH	CH ₂ OCH ₃	N
	E1.222	CH	CH	CH	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	N
	E1.223	CH	CH	CH	CH ₂ CN	N
20	E1.224	CH	CH	CH	CH ₂ CH ₂ CN	N
	E1.225	CH	CH	CH	alilo	N
	E1.226	CH	CH	N	CH ₃	N
	E1.227	CH	CH	N	CH ₂ CH ₃	N
25	E1.227	CH	CH	N	CH ₂ CH ₃	N

5

Compuesto	A ^{2a}	A ^{2b}	A ³	R ⁴	A ¹
E1.228	CH	CH	N	CH ₂ OCH ₃	N
E1.229	CH	CH	N	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	N
E1.230	CH	CH	N	CH ₂ CN	N
E1.231	CH	CH	N	CH ₂ CH ₂ CN	N
E1.232	CH	CH	N	alilo	N
E1.233	CH	CH			N
E1.234	CH	CH			N
E1.235	CH	N	CH	CH ₃	N
E1.236	CH	N	CH	CH ₂ CH ₃	N
E1.237	CH	N	CH	CH ₂ OCH ₃	N
E1.238	CH	N	CH	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	N
E1.239	CH	N	CH	CH ₂ CN	N
E1.240	CH	N	CH	CH ₂ CH ₂ CN	N
E1.241	CH	N	CH	alilo	N
E1.242	CH	N			N
E1.243	CH	N			N
E1.244	CF	CH	CH	CH ₃	N
E1.245	CF	CH	CH	CH ₂ CH ₃	N

25

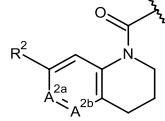
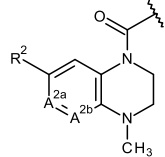
5

10

15

20

25

Compuesto	A ^{2a}	A ^{2b}	A ³	R ⁴	A ¹
E1.246	CF	CH	CH	CH ₂ OCH ₃	N
E1.247	CF	CH	CH	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	N
E1.248	CF	CH	CH	CH ₂ CN	N
E1.249	CF	CH	CH	CH ₂ CH ₂ CN	N
E1.250	CF	CH	CH	alilo	N
E1.251	CF	CH	N	CH ₃	N
E1.252	CF	CH	N	CH ₂ CH ₃	N
E1.253	CF	CH	N	CH ₂ OCH ₃	N
E1.254	CF	CH	N	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	N
E1.255	CF	CH	N	CH ₂ CN	N
E1.256	CF	CH	N	CH ₂ CH ₂ CN	N
E1.257	CF	CH	N	alilo	N
E1.258	CF	CH			N
E1.259	CF	CH			N
E1.260	CF	N	CH	CH ₃	N
E1.261	CF	N	CH	CH ₂ CH ₃	N
E1.262	CF	N	CH	CH ₂ OCH ₃	N
E1.263	CF	N	CH	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	N
E1.264	CF	N	CH	CH ₂ CN	N
E1.265	CF	N	CH	CH ₂ CH ₂ CN	N
E1.266	CF	N	CH	alilo	N

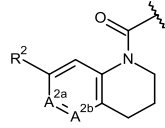
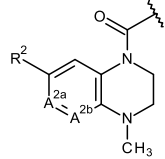
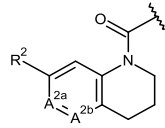
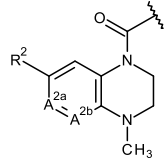
5

10

15

20

25

Compuesto	A ^{2a}	A ^{2b}	A ³	R ⁴	A ¹
E1.267	CF	N			N
E1.268	CF	N			N
E1.269	CCl	CH	CH	CH ₃	N
E1.270	CCl	CH	CH	CH ₂ CH ₃	N
E1.271	CCl	CH	CH	CH ₂ OCH ₃	N
E1.272	CCl	CH	CH	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	N
E1.273	CCl	CH	CH	CH ₂ CN	N
E1.274	CCl	CH	CH	CH ₂ CH ₂ CN	N
E1.275	CCl	CH	CH	alilo	N
E1.276	CCl	CH	N	CH ₃	N
E1.277	CCl	CH	N	CH ₂ CH ₃	N
E1.278	CCl	CH	N	CH ₂ OCH ₃	N
E1.279	CCl	CH	N	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	N
E1.280	CCl	CH	N	CH ₂ CN	N
E1.281	CCl	CH	N	CH ₂ CH ₂ CN	N
E1.282	CCl	CH	N	alilo	N
E1.283	CCl	CH			N
E1.284	CCl	CH			N

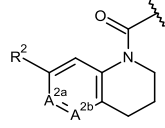
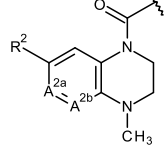
5

10

15

20

25

Compuesto	A ^{2a}	A ^{2b}	A ³	R ⁴	A ¹
E1.285	CCl	N	CH	CH ₃	N
E1.286	CCl	N	CH	CH ₂ CH ₃	N
E1.287	CCl	N	CH	CH ₂ OCH ₃	N
E1.288	CCl	N	CH	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	N
E1.289	CCl	N	CH	CH ₂ CN	N
E1.290	CCl	N	CH	CH ₂ CH ₂ CN	N
E1.291	CCl	N	CH	alilo	N
E1.292	CCl	N			N
E1.293	CCl	N			N
E1.294	CBr	CH	CH	CH ₃	N
E1.295	CBr	CH	CH	CH ₂ CH ₃	N
E1.296	CBr	CH	CH	CH ₂ OCH ₃	N
E1.297	CBr	CH	CH	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	N
E1.298	CBr	CH	CH	CH ₂ CN	N
E1.299	CBr	CH	CH	CH ₂ CH ₂ CN	N
E1.300	CBr	CH	CH	alilo	N
E1.301	CBr	CH	N	CH ₃	N
E1.302	CBr	CH	N	CH ₂ CH ₃	N
E1.303	CBr	CH	N	CH ₂ OCH ₃	N
E1.304	CBr	CH	N	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	N
E1.305	CBr	CH	N	CH ₂ CN	N

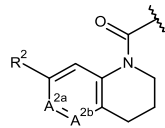
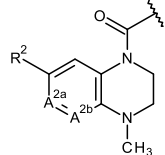
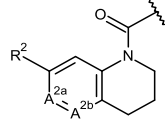
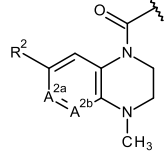
5

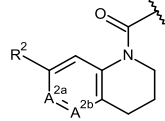
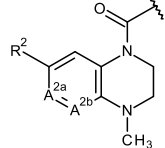
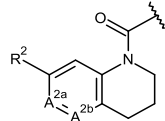
10

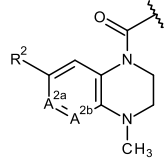
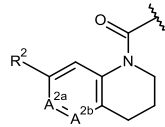
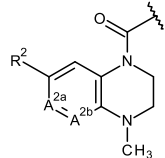
15

20

25

Compuesto	A ^{2a}	A ^{2b}	A ³	R ⁴	A ¹
E1.306	CBr	CH	N	CH ₂ CH ₂ CN	N
E1.307	CBr	CH	N	alilo	N
E1.308	CBr	CH			N
E1.309	CBr	CH			N
E1.310	CBr	N	CH	CH ₃	N
E1.311	CBr	N	CH	CH ₂ CH ₃	N
E1.312	CBr	N	CH	CH ₂ OCH ₃	N
E1.313	CBr	N	CH	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	N
E1.314	CBr	N	CH	CH ₂ CN	N
E1.315	CBr	N	CH	CH ₂ CH ₂ CN	N
E1.316	CBr	N	CH	alilo	N
E1.317	CBr	N			N
E1.318	CBr	N			N
E1.319	CCH ₃	CH	CH	CH ₃	N
E1.320	CCH ₃	CH	CH	CH ₂ CH ₃	N
E1.321	CCH ₃	CH	CH	CH ₂ OCH ₃	N
E1.322	CCH ₃	CH	CH	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	N
E1.323	CCH ₃	CH	CH	CH ₂ CN	N

Compuesto	A ^{2a}	A ^{2b}	A ³	R ⁴	A ¹
E1.324	CCH ₃	CH	CH	CH ₂ CH ₂ CN	N
E1.325	CCH ₃	CH	CH	alilo	N
E1.326	CCH ₃	CH	N	CH ₃	N
E1.327	CCH ₃	CH	N	CH ₂ CH ₃	N
E1.328	CCH ₃	CH	N	CH ₂ OCH ₃	N
E1.329	CCH ₃	CH	N	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	N
E1.330	CCH ₃	CH	N	CH ₂ CN	N
E1.331	CCH ₃	CH	N	CH ₂ CH ₂ CN	N
E1.332	CCH ₃	CH	N	alilo	N
E1.333	CCH ₃	CH			N
E1.334	CCH ₃	CH			N
E1.335	CCH ₃	N	CH	CH ₃	N
E1.336	CCH ₃	N	CH	CH ₂ CH ₃	N
E1.337	CCH ₃	N	CH	CH ₂ OCH ₃	N
E1.338	CCH ₃	N	CH	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	N
E1.339	CCH ₃	N	CH	CH ₂ CN	N
E1.340	CCH ₃	N	CH	CH ₂ CH ₂ CN	N
E1.341	CCH ₃	N	CH	alilo	N
E1.342	CCH ₃	N			N

	Compuesto	A ^{2a}	A ^{2b}	A ³	R ⁴	A ¹
	E1.343	CCH ₃	N			N
5	E1.344	CCH ₂ CH ₃	CH	CH	CH ₃	N
	E1.345	CCH ₂ CH ₃	CH	CH	CH ₂ CH ₃	N
	E1.346	CCH ₂ CH ₃	CH	CH	CH ₂ OCH ₃	N
	E1.347	CCH ₂ CH ₃	CH	CH	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	N
	E1.348	CCH ₂ CH ₃	CH	CH	CH ₂ CN	N
10	E1.349	CCH ₂ CH ₃	CH	CH	CH ₂ CH ₂ CN	N
	E1.350	CCH ₂ CH ₃	CH	CH	alilo	N
	E1.351	CCH ₂ CH ₃	CH	N	CH ₃	N
	E1.352	CCH ₂ CH ₃	CH	N	CH ₂ CH ₃	N
	E1.353	CCH ₂ CH ₃	CH	N	CH ₂ OCH ₃	N
15	E1.354	CCH ₂ CH ₃	CH	N	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	N
	E1.355	CCH ₂ CH ₃	CH	N	CH ₂ CN	N
	E1.356	CCH ₂ CH ₃	CH	N	CH ₂ CH ₂ CN	N
	E1.357	CCH ₂ CH ₃	CH	N	alilo	N
20	E1.358	CCH ₂ CH ₃	CH			N
	E1.359	CCH ₂ CH ₃	CH			N
	E1.360	CCH ₂ CH ₃	N	CH	CH ₃	N
25	E1.361	CCH ₂ CH ₃	N	CH	CH ₂ CH ₃	N

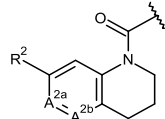
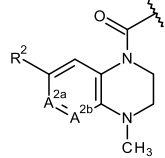
5

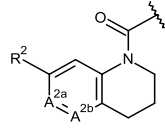
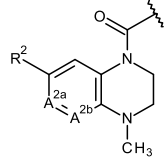
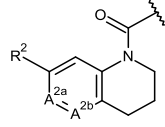
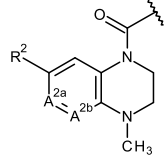
10

15

20

25

Compuesto	A ^{2a}	A ^{2b}	A ³	R ⁴	A ¹
E1.362	CCH ₂ CH ₃	N	CH	CH ₂ OCH ₃	N
E1.363	CCH ₂ CH ₃	N	CH	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	N
E1.364	CCH ₂ CH ₃	N	CH	CH ₂ CN	N
E1.365	CCH ₂ CH ₃	N	CH	CH ₂ CH ₂ CN	N
E1.366	CCH ₂ CH ₃	N	CH	alilo	N
E1.367	CCH ₂ CH ₃	N			N
E1.368	CCH ₂ CH ₃	N			N
E1.369	CCN	CH	CH	CH ₃	N
E1.370	CCN	CH	CH	CH ₂ CH ₃	N
E1.371	CCN	CH	CH	CH ₂ OCH ₃	N
E1.372	CCN	CH	CH	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	N
E1.373	CCN	CH	CH	CH ₂ CN	N
E1.374	CCN	CH	CH	CH ₂ CH ₂ CN	N
E1.375	CCN	CH	CH	alilo	N
E1.376	CCN	CH	N	CH ₃	N
E1.377	CCN	CH	N	CH ₂ CH ₃	N
E1.378	CCN	CH	N	CH ₂ OCH ₃	N
E1.379	CCN	CH	N	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	N
E1.380	CCN	CH	N	CH ₂ CN	N
E1.381	CCN	CH	N	CH ₂ CH ₂ CN	N
E1.382	CCN	CH	N	alilo	N

	Compuesto	A ^{2a}	A ^{2b}	A ³	R ⁴	A ¹
5	E1.383	CCN	CH			N
	E1.384	CCN	CH			N
	E1.385	CCN	N	CH	CH ₃	N
	E1.386	CCN	N	CH	CH ₂ CH ₃	N
	E1.387	CCN	N	CH	CH ₂ OCH ₃	N
10	E1.388	CCN	N	CH	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	N
	E1.389	CCN	N	CH	CH ₂ CN	N
	E1.390	CCN	N	CH	CH ₂ CH ₂ CN	N
	E1.391	CCN	N	CH	alilo	N
	E1.392	CCN	N			N
15	E1.393	CCN	N			N
	E1.394	COCH ₃	CH	CH	CH ₃	N
	E1.395	COCH ₃	CH	CH	CH ₂ CH ₃	N
	E1.396	COCH ₃	CH	CH	CH ₂ OCH ₃	N
	E1.397	COCH ₃	CH	CH	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	N
20	E1.398	COCH ₃	CH	CH	CH ₂ CN	N
	E1.399	COCH ₃	CH	CH	CH ₂ CH ₂ CN	N
	E1.400	COCH ₃	CH	CH	alilo	N
25						

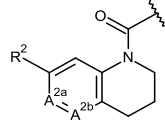
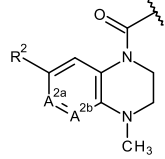
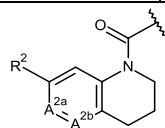
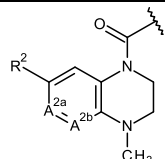
5

10

15

20

25

Compuesto	A ^{2a}	A ^{2b}	A ³	R ⁴	A ¹
E1.401	COCH ₃	CH	N	CH ₃	N
E1.402	COCH ₃	CH	N	CH ₂ CH ₃	N
E1.403	COCH ₃	CH	N	CH ₂ OCH ₃	N
E1.404	COCH ₃	CH	N	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	N
E1.405	COCH ₃	CH	N	CH ₂ CN	N
E1.406	COCH ₃	CH	N	CH ₂ CH ₂ CN	N
E1.407	COCH ₃	CH	N	alilo	N
E1.408	COCH ₃	CH			N
E1.409	COCH ₃	CH			N
E1.410	COCH ₃	N	CH	CH ₃	N
E1.411	COCH ₃	N	CH	CH ₂ CH ₃	N
E1.412	COCH ₃	N	CH	CH ₂ OCH ₃	N
E1.413	COCH ₃	N	CH	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	N
E1.414	COCH ₃	N	CH	CH ₂ CN	N
E1.415	COCH ₃	N	CH	CH ₂ CH ₂ CN	N
E1.416	COCH ₃	N	CH	alilo	N
E1.417	COCH ₃	N			N
E1.418	COCH ₃	N			N

La Tabla 1.2 proporciona 418 compuestos E2.1 a E2.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_3 , R^2 es H, R^5 es OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

5 La Tabla 1.3 proporciona 418 compuestos E3.1 a E3.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_3 , R^2 es H, R^5 es ciclopropilo y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.4 proporciona 418 compuestos E4.1 a E4.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_3 , R^2 es H, R^5 es CH_2OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

10 La Tabla 1.5 proporciona 418 compuestos E5.1 a E5.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_3 , R^2 es H, R^5 es NHCH_2CH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.6 proporciona 418 compuestos E6.1 a E6.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_3 , R^2 es CH_3 , R^5 es CH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.7 proporciona 418 compuestos E7.1 a E7.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_3 , R^2 es CH_3 , R^5 es OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

20 La Tabla 1.8 proporciona 418 compuestos E8.1 a E8.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_3 , R^2 es CH_3 , R^5 es ciclopropilo y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.9 proporciona 418 compuestos E9.1 a E9.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_3 , R^2 es CH_3 , R^5 es CH_2OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.10 proporciona 418 compuestos E10.1 a E10.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_3 , R^2 es CH_3 , R^5 es NHCH_2CH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

5 La Tabla 1.11 proporciona 418 compuestos E11.1 a E11.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_3 , R^2 es CH_2CH_3 , R^5 es CH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.12 proporciona 418 compuestos E12.1 a E12.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_3 , R^2 es CH_2CH_3 , R^5 es OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

10 La Tabla 1.13 proporciona 418 compuestos E13.1 a E13.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_3 , R^2 es CH_2CH_3 , R^5 es ciclopropilo y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

15 La Tabla 1.14 proporciona 418 compuestos E14.1 a E14.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_3 , R^2 es CH_2CH_3 , R^5 es CH_2OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

20 La Tabla 1.15 proporciona 418 compuestos E15.1 a E15.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_3 , R^2 es CH_2CH_3 , R^5 es NHCH_2CH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.16 proporciona 418 compuestos E16.1 a E16.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_3 , R^2 es F , R^5 es CH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.17 proporciona 418 compuestos E17.1 a E17.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_3 , R^2 es F, R^5 es OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

5 La Tabla 1.18 proporciona 418 compuestos E18.1 a E18.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_3 , R^2 es F, R^5 es ciclopropilo y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

10 La Tabla 1.19 proporciona 418 compuestos E19.1 a E19.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_3 , R^2 es F, R^5 es CH_2OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.20 proporciona 418 compuestos E20.1 a E20.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_3 , R^2 es F, R^5 es NHCH_2CH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

15 La Tabla 1.21 proporciona 418 compuestos E21.1 a E21.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_3 , R^2 es Cl, R^5 es CH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.22 proporciona 418 compuestos E22.1 a E22.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_3 , R^2 es Cl, R^5 es OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

20 La Tabla 1.23 proporciona 418 compuestos E23.1 a E23.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_3 , R^2 es Cl, R^5 es ciclopropilo y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.24 proporciona 418 compuestos E24.1 a E24.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_3 , R^2 es Cl , R^5 es CH_2OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

5 La Tabla 1.25 proporciona 418 compuestos E25.1 a E25.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_3 , R^2 es Cl , R^5 es $NHCH_2CH_3$ y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.26 proporciona 418 compuestos E26.1 a E26.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_3 , R^2 es Br , R^5 es CH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

10 La Tabla 1.27 proporciona 418 compuestos E27.1 a E27.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_3 , R^2 es Br , R^5 es OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.28 proporciona 418 compuestos E28.1 a E28.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_3 , R^2 es Br , R^5 es ciclopropilo y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.29 proporciona 418 compuestos E29.1 a E29.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_3 , R^2 es Br , R^5 es CH_2OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

20 La Tabla 1.30 proporciona 418 compuestos E30.1 a E30.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_3 , R^2 es Br , R^5 es $NHCH_2CH_3$ y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.31 proporciona 418 compuestos E31.1 a E31.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_3 , R^2 es CN , R^5 es CH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

25

La Tabla 1.32 proporciona 418 compuestos E32.1 a E32.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_3 , R^2 es CN , R^5 es OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

5 La Tabla 1.33 proporciona 418 compuestos E33.1 a E33.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_3 , R^2 es CN , R^5 es ciclopropilo y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

10 La Tabla 1.34 proporciona 418 compuestos E34.1 a E34.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_3 , R^2 es CN , R^5 es CH_2OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.35 proporciona 418 compuestos E35.1 a E35.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_3 , R^2 es CN , R^5 es NHCH_2CH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

15 La Tabla 1.36 proporciona 418 compuestos E36.1 a E36.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_3 , R^2 es OCH_3 , R^5 es CH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.37 proporciona 418 compuestos E37.1 a E37.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_3 , R^2 es OCH_3 , R^5 es OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

20 La Tabla 1.38 proporciona 418 compuestos E38.1 a E38.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_3 , R^2 es OCH_3 , R^5 es ciclopropilo y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.39 proporciona 418 compuestos E39.1 a E39.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_3 , R^2 es OCH_3 , R^5 es CH_2OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

5 La Tabla 1.40 proporciona 418 compuestos E40.1 a E40.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_3 , R^2 es OCH_3 , R^5 es $NHCH_2CH_3$ y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.41 proporciona 418 compuestos E41.1 a E41.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_3 , R^2 es OCH_2CH_3 , R^5 es CH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

10 La Tabla 1.42 proporciona 418 compuestos E42.1 a E42.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_3 , R^2 es OCH_2CH_3 , R^5 es OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

15 La Tabla 1.43 proporciona 418 compuestos E43.1 a E43.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_3 , R^2 es OCH_2CH_3 , R^5 es ciclopropilo y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

20 La Tabla 1.44 proporciona 418 compuestos E44.1 a E44.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_3 , R^2 es OCH_2CH_3 , R^5 es CH_2OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.45 proporciona 418 compuestos E45.1 a E45.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_3 , R^2 es OCH_2CH_3 , R^5 es $NHCH_2CH_3$ y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.46 proporciona 418 compuestos E46.1 a E46.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_2CH_3 , R^2 es H, R^5 es CH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

5 La Tabla 1.47 proporciona 418 compuestos E47.1 a E47.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_2CH_3 , R^2 es H, R^5 es OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

10 La Tabla 1.48 proporciona 418 compuestos E48.1 a E48.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_2CH_3 , R^2 es H, R^5 es ciclopropilo y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.49 proporciona 418 compuestos E49.1 a E49.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_2CH_3 , R^2 es H, R^5 es CH_2OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

15 La Tabla 1.50 proporciona 418 compuestos E50.1 a E50.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_2CH_3 , R^2 es H, R^5 es NHCH_2CH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.51 proporciona 418 compuestos E51.1 a E51.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_2CH_3 , R^2 es CH_3 , R^5 es CH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

20 La Tabla 1.52 proporciona 418 compuestos E52.1 a E52.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_2CH_3 , R^2 es CH_3 , R^5 es OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.53 proporciona 418 compuestos E53.1 a E53.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_2CH_3 , R^2 es CH_3 , R^5 es

ciclopropilo y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.54 proporciona 418 compuestos E54.1 a E54.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_2CH_3 , R^2 es CH_3 , R^5 es CH_2OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.55 proporciona 418 compuestos E55.1 a E55.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_2CH_3 , R^2 es CH_3 , R^5 es NHCH_2CH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.56 proporciona 418 compuestos E56.1 a E56.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_2CH_3 , R^2 es CH_2CH_3 , R^5 es CH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.57 proporciona 418 compuestos E57.1 a E57.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_2CH_3 , R^2 es CH_2CH_3 , R^5 es OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.58 proporciona 418 compuestos E58.1 a E58.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_2CH_3 , R^2 es CH_2CH_3 , R^5 es ciclopropilo y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.59 proporciona 418 compuestos E59.1 a E59.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_2CH_3 , R^2 es CH_2CH_3 , R^5 es CH_2OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.60 proporciona 418 compuestos E60.1 a E60.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_2CH_3 , R^2 es CH_2CH_3 , R^5 es

NHCH₂CH₃ y A¹, A^{2a}, A^{2b}, A³, R⁴ son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.61 proporciona 418 compuestos E61.1 a E61.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH₂CH₃, R² es F, R⁵ es CH₃ y A¹, A^{2a}, A^{2b}, A³, R⁴ son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.62 proporciona 418 compuestos E62.1 a E62.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH₂CH₃, R² es F, R⁵ es OCH₃ y A¹, A^{2a}, A^{2b}, A³, R⁴ son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.63 proporciona 418 compuestos E63.1 a E63.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH₂CH₃, R² es F, R⁵ es ciclopropilo y A¹, A^{2a}, A^{2b}, A³, R⁴ son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.64 proporciona 418 compuestos E64.1 a E64.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH₂CH₃, R² es F, R⁵ es CH₂OCH₃ y A¹, A^{2a}, A^{2b}, A³, R⁴ son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.65 proporciona 418 compuestos E65.1 a E65.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH₂CH₃, R² es F, R⁵ es NHCH₂CH₃ y A¹, A^{2a}, A^{2b}, A³, R⁴ son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.66 proporciona 418 compuestos E66.1 a E66.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH₂CH₃, R² es Cl, R⁵ es CH₃ y A¹, A^{2a}, A^{2b}, A³, R⁴ son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.67 proporciona 418 compuestos E67.1 a E67.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH₂CH₃, R² es Cl, R⁵ es OCH₃ y A¹, A^{2a}, A^{2b}, A³, R⁴ son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.68 proporciona 418 compuestos E68.1 a E68.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_2CH_3 , R^2 es Cl , R^5 es ciclopropilo y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

5 La Tabla 1.69 proporciona 418 compuestos E69.1 a E69.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_2CH_3 , R^2 es Cl , R^5 es CH_2OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.70 proporciona 418 compuestos E70.1 a E70.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_2CH_3 , R^2 es Cl , R^5 es NHCH_2CH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.71 proporciona 418 compuestos E71.1 a E71.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_2CH_3 , R^2 es Br , R^5 es CH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.72 proporciona 418 compuestos E72.1 a E72.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_2OCH_3 , R^2 es Br , R^5 es OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.73 proporciona 418 compuestos E73.1 a E73.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_2CH_3 , R^2 es Br , R^5 es ciclopropilo y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.74 proporciona 418 compuestos E74.1 a E74.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_2CH_3 , R^2 es Br , R^5 es CH_2OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.75 proporciona 418 compuestos E75.1 a E75.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_2CH_3 , R^2 es Br, R^5 es NHCH_2CH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

5 La Tabla 1.76 proporciona 418 compuestos E76.1 a E76.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_2CH_3 , R^2 es CN, R^5 es CH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.77 proporciona 418 compuestos E77.1 a E77.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_2CH_3 , R^2 es CN, R^5 es OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

10 La Tabla 1.78 proporciona 418 compuestos E78.1 a E78.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_2CH_3 , R^2 es CN, R^5 es ciclopropilo y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

15 La Tabla 1.79 proporciona 418 compuestos E79.1 a E79.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_2CH_3 , R^2 es CN, R^5 es CH_2OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.80 proporciona 418 compuestos E80.1 a E80.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_2CH_3 , R^2 es CN, R^5 es NHCH_2CH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

20 La Tabla 1.81 proporciona 418 compuestos E81.1 a E81.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_2CH_3 , R^2 es OCH_3 , R^5 es CH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

25 La Tabla 1.82 proporciona 418 compuestos E82.1 a E82.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_2CH_3 , R^2 es OCH_3 , R^5 es OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.83 proporciona 418 compuestos E83.1 a E83.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_2CH_3 , R^2 es OCH_3 , R^5 es ciclopropilo y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

5 La Tabla 1.84 proporciona 418 compuestos E84.1 a E84.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_2CH_3 , R^2 es OCH_3 , R^5 es CH_2OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

10 La Tabla 1.85 proporciona 418 compuestos E85.1 a E85.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_2CH_3 , R^2 es OCH_3 , R^5 es NHCH_2CH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

15 La Tabla 1.86 proporciona 418 compuestos E86.1 a E86.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_2CH_3 , R^2 es OCH_2CH_3 , R^5 es CH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.87 proporciona 418 compuestos E87.1 a E87.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_2CH_3 , R^2 es OCH_2CH_3 , R^5 es OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

20 La Tabla 1.88 proporciona 418 compuestos E88.1 a E88.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_2CH_3 , R^2 es OCH_2CH_3 , R^5 es ciclopropilo y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

25 La Tabla 1.89 proporciona 418 compuestos E89.1 a E89.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_2CH_3 , R^2 es OCH_2CH_3 , R^5 es

CH_2OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.90 proporciona 418 compuestos E90.1 a E90.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_2CH_3 , R^2 es OCH_2CH_3 , R^5 es NHCH_2CH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.91 proporciona 418 compuestos E91.1 a E91.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_2OCH_3 , R^2 es H, R^5 es CH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.92 proporciona 418 compuestos E92.1 a E92.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_2OCH_3 , R^2 es H, R^5 es OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.93 proporciona 418 compuestos E93.1 a E93.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_2OCH_3 , R^2 es H, R^5 es ciclopropilo y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.94 proporciona 418 compuestos E94.1 a E94.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_2OCH_3 , R^2 es H, R^5 es CH_2OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.95 proporciona 418 compuestos E95.1 a E95.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_2OCH_3 , R^2 es H, R^5 es NHCH_2CH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.96 proporciona 418 compuestos E96.1 a E96.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_2OCH_3 , R^2 es CH_3 , R^5 es CH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.97 proporciona 418 compuestos E97.1 a E97.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_2OCH_3 , R^2 es CH_3 , R^5 es OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

5 La Tabla 1.98 proporciona 418 compuestos E98.1 a E98.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_2OCH_3 , R^2 es CH_3 , R^5 es ciclopropilo y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

10 La Tabla 1.99 proporciona 418 compuestos E99.1 a E99.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_2OCH_3 , R^2 es CH_3 , R^5 es CH_2OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

15 La Tabla 1.100 proporciona 418 compuestos E100.1 a E100.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_2OCH_3 , R^2 es CH_3 , R^5 es NHCH_2CH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.101 proporciona 418 compuestos E101.1 a E101.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_2OCH_3 , R^2 es CH_2CH_3 , R^5 es CH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

20 La Tabla 1.102 proporciona 418 compuestos E102.1 a E102.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_2OCH_3 , R^2 es CH_2CH_3 , R^5 es OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

25 La Tabla 1.103 proporciona 418 compuestos E103.1 a E103.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_2OCH_3 , R^2 es CH_2CH_3 ,

R^5 es ciclopropilo y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.104 proporciona 418 compuestos E104.1 a E104.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_2OCH_3 , R^2 es CH_2CH_3 , R^5 es CH_2OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.105 proporciona 418 compuestos E105.1 a E105.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_2OCH_3 , R^2 es CH_2CH_3 , R^5 es $NHCH_2CH_3$ y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.106 proporciona 418 compuestos E106.1 a E106.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_2OCH_3 , R^2 es F, R^5 es CH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.107 proporciona 418 compuestos E107.1 a E107.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_2OCH_3 , R^2 es F, R^5 es OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.108 proporciona 418 compuestos E108.1 a E108.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_2OCH_3 , R^2 es F, R^5 es ciclopropilo y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.109 proporciona 418 compuestos E109.1 a E109.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_2OCH_3 , R^2 es F, R^5

es CH_2OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.110 proporciona 418 compuestos E110.1 a E110.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_2OCH_3 , R^2 es F, R^5 es NHCH_2CH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.111 proporciona 418 compuestos E111.1 a E111.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_2OCH_3 , R^2 es Cl, R^5 es CH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.112 proporciona 418 compuestos E112.1 a E112.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_2OCH_3 , R^2 es Cl, R^5 es OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.113 proporciona 418 compuestos E113.1 a E113.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_2OCH_3 , R^2 es Cl, R^5 es ciclopropilo y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.114 proporciona 418 compuestos E114.1 a E114.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_2OCH_3 , R^2 es Cl, R^5 es CH_2OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.115 proporciona 418 compuestos E115.1 a E115.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_2OCH_3 , R^2 es Cl, R^5

es NHCH_2CH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.116 proporciona 418 compuestos E116.1 a E116.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_2OCH_3 , R^2 es Br, R^5 es CH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.117 proporciona 418 compuestos E117.1 a E117.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_2OCH_3 , R^2 es Br, R^5 es OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.118 proporciona 418 compuestos E118.1 a E118.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_2OCH_3 , R^2 es Br, R^5 es ciclopropilo y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.119 proporciona 418 compuestos E119.1 a E119.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_2OCH_3 , R^2 es Br, R^5 es CH_2OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.120 proporciona 418 compuestos E120.1 a E120.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_2OCH_3 , R^2 es Br, R^5 es NHCH_2CH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.121 proporciona 418 compuestos E121.1 a E121.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_2OCH_3 , R^2 es CN, R^5

es CH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.122 proporciona 418 compuestos E122.1 a E122.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_2OCH_3 , R^2 es CN , R^5 es OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.123 proporciona 418 compuestos E123.1 a E123.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_2OCH_3 , R^2 es CN , R^5 es ciclopropilo y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.124 proporciona 418 compuestos E124.1 a E124.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_2OCH_3 , R^2 es CN , R^5 es CH_2OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.125 proporciona 418 compuestos E125.1 a E125.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_2OCH_3 , R^2 es CN , R^5 es NHCH_2CH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.126 proporciona 418 compuestos E126.1 a E126.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_2OCH_3 , R^2 es OCH_3 , R^5 es CH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.127 proporciona 418 compuestos E127.1 a E127.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_2OCH_3 , R^2 es OCH_3 ,

R^5 es OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.128 proporciona 418 compuestos E128.1 a E128.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_2OCH_3 , R^2 es OCH_3 , R^5 es ciclopropilo y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.129 proporciona 418 compuestos E129.1 a E129.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_2OCH_3 , R^2 es OCH_3 , R^5 es CH_2OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.130 proporciona 418 compuestos E130.1 a E130.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_2OCH_3 , R^2 es OCH_3 , R^5 es $NHCH_2CH_3$ y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.131 proporciona 418 compuestos E131.1 a E131.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_2OCH_3 , R^2 es OCH_2CH_3 , R^5 es CH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.132 proporciona 418 compuestos E132.1 a E132.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_2OCH_3 , R^2 es OCH_2CH_3 , R^5 es OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.133 proporciona 418 compuestos E133.1 a E133.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_2OCH_3 , R^2 es

OCH_2CH_3 , R^5 es ciclopropilo y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.134 proporciona 418 compuestos E134.1 a E134.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_2OCH_3 , R^2 es OCH_2CH_3 , R^5 es CH_2OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.135 proporciona 418 compuestos E135.1 a E135.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CH_2OCH_3 , R^2 es OCH_2CH_3 , R^5 es NHCH_2CH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.136 proporciona 418 compuestos E136.1 a E136.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es ciclopropilo, R^2 es H, R^5 es CH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.137 proporciona 418 compuestos E137.1 a E137.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es ciclopropilo, R^2 es H, R^5 es OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.138 proporciona 418 compuestos E138.1 a E138.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es ciclopropilo, R^2 es H, R^5 es CH_2OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.139 proporciona 418 compuestos E139.1 a E139.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es ciclopropilo, R^2 es

H, R^5 es NHCH_2CH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.140 proporciona 418 compuestos E140.1 a E140.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es ciclopropilo, R^2 es CH_3 , R^5 es CH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.141 proporciona 418 compuestos E141.1 a E141.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es ciclopropilo, R^2 es CH_3 , R^5 es OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.142 proporciona 418 compuestos E142.1 a E142.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es ciclopropilo, R^2 es CH_3 , R^5 es CH_2OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.143 proporciona 418 compuestos E143.1 a E143.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es ciclopropilo, R^2 es CH_3 , R^5 es NHCH_2CH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.144 proporciona 418 compuestos E144.1 a E144.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es ciclopropilo, R^2 es CH_2CH_3 , R^5 es CH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.145 proporciona 418 compuestos E145.1 a E145.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es ciclopropilo, R^2 es

CH_2CH_3 , R^5 es OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.146 proporciona 418 compuestos E146.1 a E146.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es ciclopropilo, R^2 es CH_2CH_3 , R^5 es CH_2OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.147 proporciona 418 compuestos E147.1 a E147.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es ciclopropilo, R^2 es CH_2CH_3 , R^5 es NHCH_2CH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.148 proporciona 418 compuestos E148.1 a E148.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es ciclopropilo, R^2 es F, R^5 es CH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.149 proporciona 418 compuestos E149.1 a E149.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es ciclopropilo, R^2 es F, R^5 es OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.150 proporciona 418 compuestos E150.1 a E150.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es ciclopropilo, R^2 es F, R^5 es CH_2OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.151 proporciona 418 compuestos E151.1 a E151.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es ciclopropilo, R^2 es

F, R^5 es NHCH_2CH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.152 proporciona 418 compuestos E152.1 a E152.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es ciclopropilo, R^2 es Cl, R^5 es CH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.153 proporciona 418 compuestos E153.1 a E153.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es ciclopropilo, R^2 es Cl, R^5 es OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.154 proporciona 418 compuestos E154.1 a E154.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es ciclopropilo, R^2 es Cl, R^5 es CH_2OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.155 proporciona 418 compuestos E155.1 a E155.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es ciclopropilo, R^2 es Cl, R^5 es NHCH_2CH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.156 proporciona 418 compuestos E156.1 a E156.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es ciclopropilo, R^2 es Br, R^5 es CH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.157 proporciona 418 compuestos E157.1 a E157.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es ciclopropilo, R^2 es

Br, R^5 es OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.158 proporciona 418 compuestos E158.1 a E158.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es ciclopropilo, R^2 es Br, R^5 es CH_2OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.159 proporciona 418 compuestos E159.1 a E159.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es ciclopropilo, R^2 es Br, R^5 es $NHCH_2CH_3$ y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.160 proporciona 418 compuestos E160.1 a E160.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es ciclopropilo, R^2 es CN, R^5 es CH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.161 proporciona 418 compuestos E161.1 a E161.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es ciclopropilo, R^2 es CN, R^5 es OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.162 proporciona 418 compuestos E162.1 a E162.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es ciclopropilo, R^2 es CN, R^5 es CH_2OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.163 proporciona 418 compuestos E163.1 a E163.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es ciclopropilo, R^2 es

CN, R^5 es NHCH_2CH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.164 proporciona 418 compuestos E164.1 a E164.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es ciclopropilo, R^2 es OCH_3 , R^5 es CH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.165 proporciona 418 compuestos E165.1 a E165.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es ciclopropilo, R^2 es OCH_3 , R^5 es OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.166 proporciona 418 compuestos E166.1 a E166.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es ciclopropilo, R^2 es OCH_3 , R^5 es CH_2OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.167 proporciona 418 compuestos E167.1 a E167.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es ciclopropilo, R^2 es OCH_3 , R^5 es NHCH_2CH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.168 proporciona 418 compuestos E168.1 a E168.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es ciclopropilo, R^2 es OCH_2CH_3 , R^5 es CH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.169 proporciona 418 compuestos E169.1 a E169.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es ciclopropilo, R^2 es

OCH₂CH₃, R⁵ es OCH₃ y A¹, A^{2a}, A^{2b}, A³, R⁴ son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.170 proporciona 418 compuestos E170.1 a E170.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es ciclopropilo, R² es OCH₂CH₃, R⁵ es CH₂OCH₃ y A¹, A^{2a}, A^{2b}, A³, R⁴ son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.171 proporciona 418 compuestos E171.1 a E171.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es ciclopropilo, R² es OCH₂CH₃, R⁵ es NHCH₂CH₃ y A¹, A^{2a}, A^{2b}, A³, R⁴ son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.172 proporciona 418 compuestos E172.1 a E172.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es  , R² es H, R⁵ es CH₃ y A¹, A^{2a}, A^{2b}, A³, R⁴ son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.173 proporciona 418 compuestos E173.1 a E173.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es , R² es H, R⁵ es OCH₃ y A¹, A^{2a}, A^{2b}, A³, R⁴ son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.174 proporciona 418 compuestos E174.1 a E174.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es , R² es H, R⁵ es CH₂OCH₃ y A¹, A^{2a}, A^{2b}, A³, R⁴ son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.175 proporciona 418 compuestos E175.1 a E175.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es , R^2 es H, R^5 es NHCH_2CH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

5

La Tabla 1.176 proporciona 418 compuestos E176.1 a E176.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es , R^2 es CH_3 , R^5 es CH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

10

La Tabla 1.177 proporciona 418 compuestos E177.1 a E177.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es , R^2 es CH_3 , R^5 es OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

15

La Tabla 1.178 proporciona 418 compuestos E178.1 a E178.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es , R^2 es CH_3 , R^5 es CH_2OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

20

La Tabla 1.179 proporciona 418 compuestos E179.1 a E179.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es , R^2 es CH_3 , R^5 es NHCH_2CH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

25

La Tabla 1.180 proporciona 418 compuestos E180.1 a E180.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es , R^2 es CH_2CH_3 ,

R^5 es CH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.181 proporciona 418 compuestos E181.1 a E181.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es , R^2 es CH_2CH_3 , R^5 es OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.182 proporciona 418 compuestos E182.1 a E182.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es , R^2 es CH_2CH_3 , R^5 es CH_2OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.183 proporciona 418 compuestos E183.1 a E183.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es , R^2 es CH_2CH_3 , R^5 es NHCH_2CH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.184 proporciona 418 compuestos E184.1 a E184.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es , R^2 es F , R^5 es CH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.185 proporciona 418 compuestos E185.1 a E185.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es , R^2 es F , R^5 es OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.186 proporciona 418 compuestos E186.1 a E186.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es , R^2 es F, R^5 es CH_2OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

5

La Tabla 1.187 proporciona 418 compuestos E187.1 a E187.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es , R^2 es F, R^5 es NHCH_2CH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

10

La Tabla 1.188 proporciona 418 compuestos E188.1 a E188.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es , R^2 es Cl, R^5 es CH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

15

La Tabla 1.189 proporciona 418 compuestos E189.1 a E189.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es , R^2 es Cl, R^5 es OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

20

La Tabla 1.190 proporciona 418 compuestos E190.1 a E190.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es , R^2 es Cl, R^5 es CH_2OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

25

La Tabla 1.191 proporciona 418 compuestos E191.1 a E191.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es , R^2 es Cl, R^5

es NHCH_2CH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.192 proporciona 418 compuestos E192.1 a E192.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es , R^2 es Br, R^5 es CH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.193 proporciona 418 compuestos E193.1 a E193.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es , R^2 es Br, R^5 es OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.194 proporciona 418 compuestos E194.1 a E194.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es , R^2 es Br, R^5 es CH_2OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.195 proporciona 418 compuestos E195.1 a E195.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es , R^2 es Br, R^5 es NHCH_2CH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.196 proporciona 418 compuestos E196.1 a E196.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es , R^2 es CN, R^5 es CH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.197 proporciona 418 compuestos E197.1 a E197.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es , R^2 es CN, R^5 es OCH₃ y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

5

La Tabla 1.198 proporciona 418 compuestos E198.1 a E198.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es , R^2 es CN, R^5 es CH₂OCH₃ y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

10

La Tabla 1.199 proporciona 418 compuestos E199.1 a E199.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es , R^2 es CN, R^5 es NHCH₂CH₃ y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

15

La Tabla 1.200 proporciona 418 compuestos E200.1 a E200.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es , R^2 es OCH₃, R^5 es CH₃ y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

20

La Tabla 1.201 proporciona 418 compuestos E201.1 a E201.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es , R^2 es OCH₃, R^5 es OCH₃ y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

25

La Tabla 1.202 proporciona 418 compuestos E202.1 a E202.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es , R^2 es OCH₃, R^5

es CH_2OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.203 proporciona 418 compuestos E203.1 a E203.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es , R^2 es OCH_3 , R^5 es NHCH_2CH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.204 proporciona 418 compuestos E204.1 a E204.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es , R^2 es OCH_2CH_3 , R^5 es CH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.205 proporciona 418 compuestos E205.1 a E205.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es , R^2 es OCH_2CH_3 , R^5 es OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.206 proporciona 418 compuestos E206.1 a E206.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es , R^2 es OCH_2CH_3 , R^5 es CH_2OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.207 proporciona 418 compuestos E207.1 a E207.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es , R^2 es OCH_2CH_3 , R^5 es NHCH_2CH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.208 proporciona 418 compuestos E208.1 a E208.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es NHAc, R^2 es H, R^5 es CH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

5 La Tabla 1.209 proporciona 418 compuestos E209.1 a E209.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es NHAc, R^2 es H, R^5 es OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

10 La Tabla 1.210 proporciona 418 compuestos E210.1 a E210.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es NHAc, R^2 es H, R^5 es ciclopropilo y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

15 La Tabla 1.211 proporciona 418 compuestos E211.1 a E211.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es NHAc, R^2 es H, R^5 es CH_2OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

20 La Tabla 1.212 proporciona 418 compuestos E212.1 a E212.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es NHAc, R^2 es H, R^5 es $NHCH_2CH_3$ y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.213 proporciona 418 compuestos E213.1 a E213.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es NHAc, R^2 es CH_3 , R^5 es CH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.214 proporciona 418 compuestos E214.1 a E214.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es NHAc, R^2 es CH_3 , R^5 es OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

5 La Tabla 1.215 proporciona 418 compuestos E215.1 a E215.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es NHAc, R^2 es CH_3 , R^5 es ciclopropilo y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

10 La Tabla 1.216 proporciona 418 compuestos E216.1 a E216.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es NHAc, R^2 es CH_3 , R^5 es CH_2OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

15 La Tabla 1.217 proporciona 418 compuestos E217.1 a E217.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es NHAc, R^2 es CH_3 , R^5 es $NHCH_2CH_3$ y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

20 La Tabla 1.218 proporciona 418 compuestos E218.1 a E218.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es NHAc, R^2 es CH_2CH_3 , R^5 es CH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.219 proporciona 418 compuestos E219.1 a E219.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es NHAc, R^2 es CH_2CH_3 , R^5 es OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.220 proporciona 418 compuestos E220.1 a E220.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es NHAc, R^2 es CH_2CH_3 , R^5 es ciclopropilo y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

5 La Tabla 1.221 proporciona 418 compuestos E221.1 a E221.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es NHAc, R^2 es CH_2CH_3 , R^5 es CH_2OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

10 La Tabla 1.222 proporciona 418 compuestos E222.1 a E222.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es NHAc, R^2 es CH_2CH_3 , R^5 es $NHCH_2CH_3$ y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

15 La Tabla 1.223 proporciona 418 compuestos E223.1 a E223.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es NHAc, R^2 es F, R^5 es CH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

20 La Tabla 1.224 proporciona 418 compuestos E224.1 a E224.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es NHAc, R^2 es F, R^5 es OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.225 proporciona 418 compuestos E225.1 a E225.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es NHAc, R^2 es F, R^5 es ciclopropilo y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.226 proporciona 418 compuestos E226.1 a E226.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es NHAc, R^2 es F, R^5 es CH_2OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

5 La Tabla 1.227 proporciona 418 compuestos E227.1 a E227.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es NHAc, R^2 es F, R^5 es NHCH_2CH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

10 La Tabla 1.228 proporciona 418 compuestos E228.1 a E228.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es NHAc, R^2 es Cl, R^5 es CH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

15 La Tabla 1.229 proporciona 418 compuestos E229.1 a E229.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es NHAc, R^2 es Cl, R^5 es OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

20 La Tabla 1.230 proporciona 418 compuestos E230.1 a E230.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es NHAc, R^2 es Cl, R^5 es ciclopropilo y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.231 proporciona 418 compuestos E231.1 a E231.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es NHAc, R^2 es Cl, R^5 es CH_2OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.232 proporciona 418 compuestos E232.1 a E232.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es NHAc, R^2 es Cl, R^5 es $NHCH_2CH_3$ y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

5 La Tabla 1.233 proporciona 418 compuestos E233.1 a E233.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es NHAc, R^2 es Br, R^5 es CH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

10 La Tabla 1.234 proporciona 418 compuestos E234.1 a E234.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es NHAc, R^2 es Br, R^5 es OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

15 La Tabla 1.235 proporciona 418 compuestos E235.1 a E235.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es NHAc, R^2 es Br, R^5 es ciclopropilo y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

20 La Tabla 1.236 proporciona 418 compuestos E236.1 a E236.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es NHAc, R^2 es Br, R^5 es CH_2OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.237 proporciona 418 compuestos E237.1 a E237.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es NHAc, R^2 es Br, R^5 es $NHCH_2CH_3$ y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.238 proporciona 418 compuestos E238.1 a E238.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es NHAc, R^2 es CN, R^5 es CH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

5 La Tabla 1.239 proporciona 418 compuestos E239.1 a E239.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es NHAc, R^2 es CN, R^5 es OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

10 La Tabla 1.240 proporciona 418 compuestos E240.1 a E240.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es NHAc, R^2 es CN, R^5 es ciclopropilo y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

15 La Tabla 1.241 proporciona 418 compuestos E241.1 a E241.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es NHAc, R^2 es CN, R^5 es CH_2OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

20 La Tabla 1.242 proporciona 418 compuestos E242.1 a E242.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es NHAc, R^2 es CN, R^5 es $NHCH_2CH_3$ y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.243 proporciona 418 compuestos E243.1 a E243.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es NHAc, R^2 es OCH_3 , R^5 es CH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.244 proporciona 418 compuestos E244.1 a E244.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es NHAc, R^2 es OCH₃, R^5 es OCH₃ y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

5 La Tabla 1.245 proporciona 418 compuestos E245.1 a E245.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es NHAc, R^2 es OCH₃, R^5 es ciclopropilo y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

10 La Tabla 1.246 proporciona 418 compuestos E246.1 a E246.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es NHAc, R^2 es OCH₃, R^5 es CH₂OCH₃ y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

15 La Tabla 1.247 proporciona 418 compuestos E247.1 a E247.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es NHAc, R^2 es OCH₃, R^5 es NHCH₂CH₃ y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

20 La Tabla 1.248 proporciona 418 compuestos E248.1 a E248.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es NHAc, R^2 es OCH₂CH₃, R^5 es CH₃ y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.249 proporciona 418 compuestos E249.1 a E249.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es NHAc, R^2 es OCH₂CH₃, R^5 es OCH₃ y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.250 proporciona 418 compuestos E250.1 a E250.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es NHAc, R^2 es OCH_2CH_3 , R^5 es ciclopropilo y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

5 La Tabla 1.251 proporciona 418 compuestos E251.1 a E251.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es NHAc, R^2 es OCH_2CH_3 , R^5 es CH_2OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

10 La Tabla 1.252 proporciona 418 compuestos E252.1 a E252.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es NHAc, R^2 es OCH_2CH_3 , R^5 es $NHCH_2CH_3$ y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

15 La Tabla 1.253 proporciona 418 compuestos E253.1 a E253.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CN, R^2 es H, R^5 es CH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.254 proporciona 418 compuestos E254.1 a E254.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CN, R^2 es H, R^5 es OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

20 La Tabla 1.255 proporciona 418 compuestos E255.1 a E255.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CN, R^2 es H, R^5 es ciclopropilo y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

25 La Tabla 1.256 proporciona 418 compuestos E256.1 a E256.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CN, R^2 es H, R^5 es

CH_2OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.257 proporciona 418 compuestos E257.1 a E257.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CN, R^2 es H, R^5 es NHCH_2CH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.258 proporciona 418 compuestos E258.1 a E258.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CN, R^2 es CH_3 , R^5 es CH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.259 proporciona 418 compuestos E259.1 a E259.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CN, R^2 es CH_3 , R^5 es OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.260 proporciona 418 compuestos E260.1 a E260.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CN, R^2 es CH_3 , R^5 es ciclopropilo y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.261 proporciona 418 compuestos E261.1 a E261.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CN, R^2 es CH_3 , R^5 es CH_2OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.262 proporciona 418 compuestos E262.1 a E262.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CN, R^2 es CH_3 , R^5 es

NHCH₂CH₃ y A¹, A^{2a}, A^{2b}, A³, R⁴ son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.263 proporciona 418 compuestos E263.1 a E263.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CN, R² es CH₂CH₃, R⁵ es CH₃ y A¹, A^{2a}, A^{2b}, A³, R⁴ son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.264 proporciona 418 compuestos E264.1 a E264.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CN, R² es CH₂CH₃, R⁵ es OCH₃ y A¹, A^{2a}, A^{2b}, A³, R⁴ son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.265 proporciona 418 compuestos E265.1 a E265.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CN, R² es CH₂CH₃, R⁵ es ciclopropilo y A¹, A^{2a}, A^{2b}, A³, R⁴ son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.266 proporciona 418 compuestos E266.1 a E266.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CN, R² es CH₂CH₃, R⁵ es CH₂OCH₃ y A¹, A^{2a}, A^{2b}, A³, R⁴ son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.267 proporciona 418 compuestos E267.1 a E267.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CN, R² es CH₂CH₃, R⁵ es NHCH₂CH₃ y A¹, A^{2a}, A^{2b}, A³, R⁴ son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.268 proporciona 418 compuestos E268.1 a E268.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CN, R² es F, R⁵ es CH₃ y A¹, A^{2a}, A^{2b}, A³, R⁴ son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.269 proporciona 418 compuestos E269.1 a E269.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CN, R^2 es F, R^5 es OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

5 La Tabla 1.270 proporciona 418 compuestos E270.1 a E270.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CN, R^2 es F, R^5 es ciclopropilo y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

10 La Tabla 1.271 proporciona 418 compuestos E271.1 a E271.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CN, R^2 es F, R^5 es CH_2OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

15 La Tabla 1.272 proporciona 418 compuestos E272.1 a E272.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CN, R^2 es F, R^5 es $NHCH_2CH_3$ y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

20 La Tabla 1.273 proporciona 418 compuestos E273.1 a E273.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CN, R^2 es Cl, R^5 es CH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.274 proporciona 418 compuestos E274.1 a E274.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CN, R^2 es Cl, R^5 es OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.275 proporciona 418 compuestos E275.1 a E275.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CN, R^2 es Cl, R^5 es ciclopropilo y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

5 La Tabla 1.276 proporciona 418 compuestos E276.1 a E276.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CN, R^2 es Cl, R^5 es CH_2OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

10 La Tabla 1.277 proporciona 418 compuestos E277.1 a E277.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CN, R^2 es Cl, R^5 es $NHCH_2CH_3$ y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

15 La Tabla 1.278 proporciona 418 compuestos E278.1 a E278.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CN, R^2 es Br, R^5 es CH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

20 La Tabla 1.279 proporciona 418 compuestos E279.1 a E279.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CN, R^2 es Br, R^5 es OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.280 proporciona 418 compuestos E280.1 a E280.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CN, R^2 es Br, R^5 es ciclopropilo y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

25

La Tabla 1.281 proporciona 418 compuestos E281.1 a E281.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CN, R^2 es Br, R^5 es CH_2OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

5 La Tabla 1.282 proporciona 418 compuestos E282.1 a E282.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CN, R^2 es Br, R^5 es NHCH_2CH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

10 La Tabla 1.283 proporciona 418 compuestos E283.1 a E283.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CN, R^2 es CN, R^5 es CH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

15 La Tabla 1.284 proporciona 418 compuestos E284.1 a E284.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CN, R^2 es CN, R^5 es OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

20 La Tabla 1.285 proporciona 418 compuestos E285.1 a E285.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CN, R^2 es CN, R^5 es ciclopropilo y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.286 proporciona 418 compuestos E286.1 a E286.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CN, R^2 es CN, R^5 es CH_2OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.287 proporciona 418 compuestos E287.1 a E287.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CN, R^2 es CN, R^5 es $NHCH_2CH_3$ y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

5 La Tabla 1.288 proporciona 418 compuestos E288.1 a E288.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CN, R^2 es OCH_3 , R^5 es CH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

10 La Tabla 1.289 proporciona 418 compuestos E289.1 a E289.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CN, R^2 es OCH_3 , R^5 es OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

15 La Tabla 1.290 proporciona 418 compuestos E290.1 a E290.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CN, R^2 es OCH_3 , R^5 es ciclopropilo y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

20 La Tabla 1.291 proporciona 418 compuestos E291.1 a E291.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CN, R^2 es OCH_3 , R^5 es CH_2OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.292 proporciona 418 compuestos E292.1 a E292.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CN, R^2 es OCH_3 , R^5 es $NHCH_2CH_3$ y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

La Tabla 1.293 proporciona 418 compuestos E293.1 a E293.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CN, R^2 es OCH_2CH_3 , R^5 es CH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

5 La Tabla 1.294 proporciona 418 compuestos E294.1 a E294.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CN, R^2 es OCH_2CH_3 , R^5 es OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

10 La Tabla 1.295 proporciona 418 compuestos E295.1 a E295.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CN, R^2 es OCH_2CH_3 , R^5 es ciclopropilo y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

15 La Tabla 1.296 proporciona 418 compuestos E296.1 a E296.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CN, R^2 es OCH_2CH_3 , R^5 es CH_2OCH_3 y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

20 La Tabla 1.297 proporciona 418 compuestos E297.1 a E297.418 de fórmula (Ia) en donde R^{1a} es CN, R^2 es OCH_2CH_3 , R^5 es $NHCH_2CH_3$ y A^1 , A^{2a} , A^{2b} , A^3 , R^4 son tal como se definen en la tabla Z.

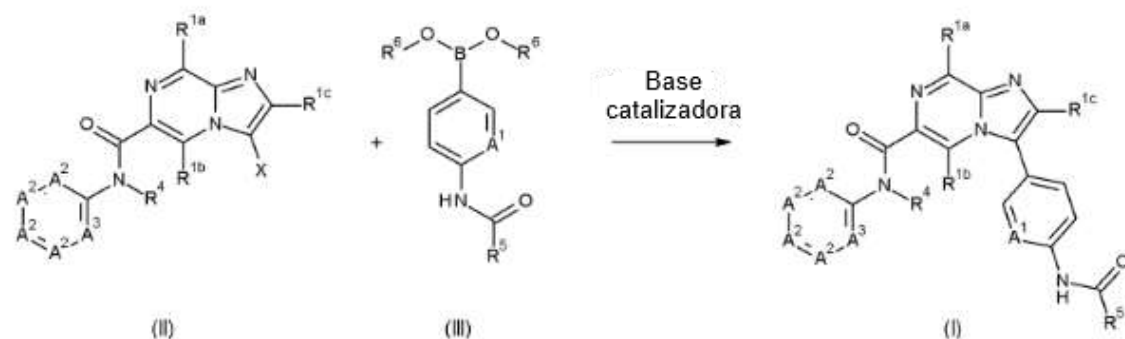
25 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden poseer cualquier número de beneficios incluyendo, *inter alia*, niveles ventajosos de actividad biológica para proteger plantas contra enfermedades que se provocan por hongos o propiedades superiores para usarse como principios activos

agroquímicos (por ejemplo, mayor actividad biológica, un espectro ventajoso de actividad, un perfil de seguridad incrementado, propiedades fisicoquímicas mejoradas, o biodegradabilidad incrementada). Los compuestos según la invención tienen niveles particularmente ventajosos de actividad biológica para proteger plantas frente a oomicetos tales como *Phytophthora*, *Plasmopara* y *Pythium*.

Los compuestos de fórmula (I), en donde Z es O, se pueden preparar como se muestra en los siguientes esquemas 1 a 18, en los cuales, salvo que se indique lo contrario, la definición de cada variable es como se define en la presente invención.

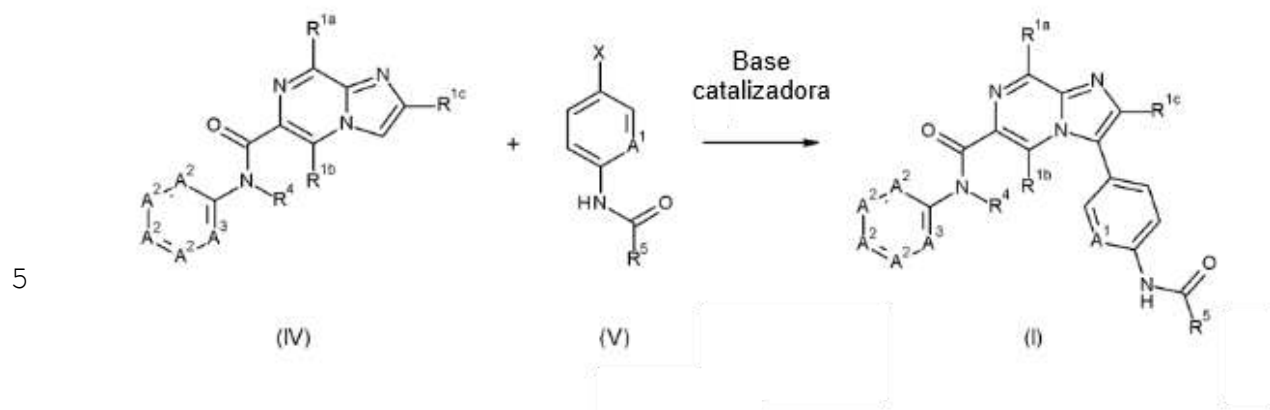
Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar a través de acoplamiento cruzado de Suzuki de compuestos de fórmula (II), en donde X es Cl, Br o I, y un compuesto de fórmula (III), en donde cualquier R⁶ es independientemente entre sí hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o en donde dos R⁶ juntos pueden formar un cicloalquilo C₃₋₈, en presencia de una base, tal como Cs₂CO₃, K₂CO₃ o NaOtBu, y un catalizador de paladio adecuado, tal como tetraquistrifenilfosfinapaladio, [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), cloruro de bis(difenilfosfina)paladio (II), dicloruro de paladio o acetato de paladio, en un disolvente adecuado, tal como dimetilformamida, dioxano, tetrahidrofurano, etanol o agua. Los compuestos de fórmula (III), en donde cualquier R⁶ es

independientemente entre sí hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o en donde dos R⁶ juntos pueden formar un cicloalquilo C₃₋₈, se preparan mediante métodos conocidos o están disponibles comercialmente. Esta transformación se representa en el Esquema 1.



Esquema 1

Alternativamente, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar por arilación directa de compuestos de fórmula (IV) con compuestos de fórmula (V), en donde X es Cl, Br o I, en presencia de un catalizador tal como diacetato de paladio, un ligando tal como trifenilfosfina o (díciclohexilfosfino)bifenilo, y una base tal como carbonato de cesio o carbonato de potasio. Los compuestos de la fórmula (V), en donde X es Cl, Br o I, se preparan por métodos conocidos o están comercialmente disponibles. Esta reacción de acoplamiento se representa en el Esquema 2.



Esquema 2

Los compuestos de conformación (II), en donde X es Cl, Br o I, se pueden preparar al hacer reaccionar compuestos de conformación (VI), en donde X es Cl, Br o I, con un reactivo de conformación (VII), en donde X^1 es un buen grupo saliente tal como Cl, Br, I, triflato, tosilo o mesilo, en presencia de una base tal como Cs_2CO_3 , K_2CO_3 , NaH o NaOtBu. Un compuesto de fórmula (VIII) en donde R^7 es un grupo que retira electrones, tal como un ciano o un éster, se puede usar alternativamente para funcionalizar el nitrógeno amida, opcionalmente en presencia de una base como trietilamina o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno. Los compuestos de fórmula (VI), en donde X es Cl, Br o I, se pueden preparar mediante una reacción de acoplamiento de péptidos entre un compuesto de fórmula (IX), en donde X es Cl, Br o I, y X^2 es OH, y aminas de fórmula (X) y activando la función de ácido carboxílico de los compuestos de fórmula (IX), un proceso que suele tener lugar convirtiendo el -OH del ácido carboxílico

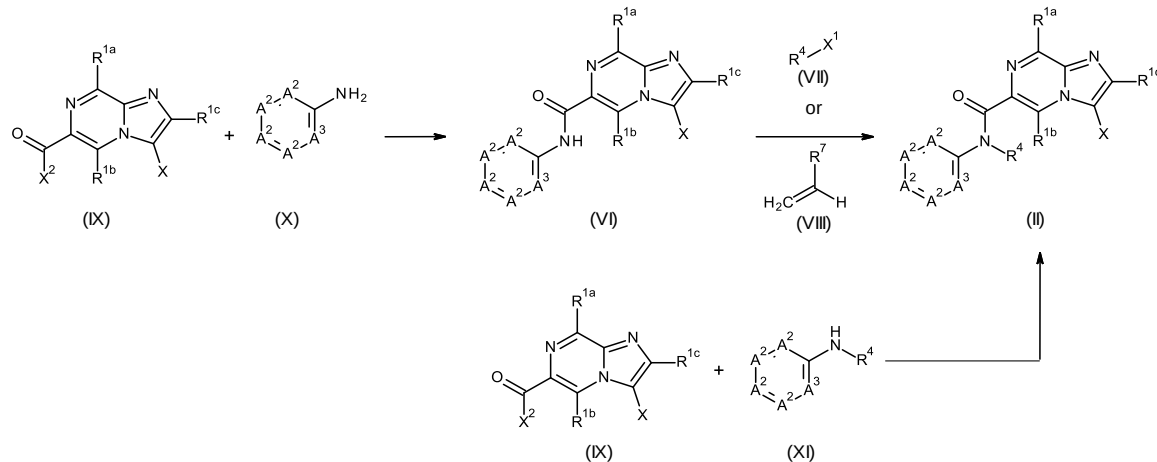
10

15

20

25

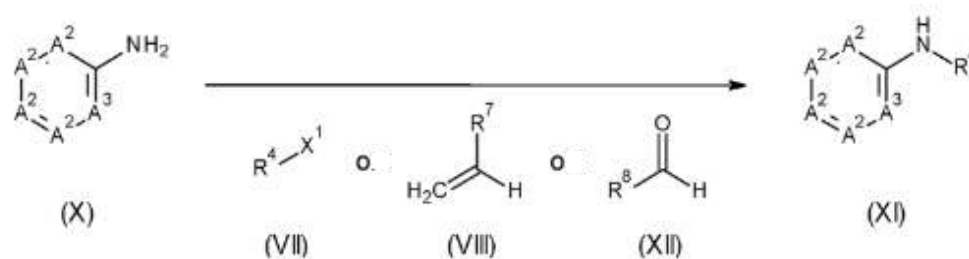
en un buen grupo saliente, tal como un grupo cloruro, por ejemplo, usando $(\text{COCl})_2$ o SOCl_2 , antes del tratamiento con aminas de fórmula (X), preferiblemente en un disolvente adecuado (por ejemplo, N-metilpirrolidona, acetonitrilo, dimetilacetamida, diclorometano o tetrahidrofurano), preferiblemente a temperaturas entre 25 °C y 60 °C, y opcionalmente en presencia de una base tal como trietilamina o N,N-diisopropiletilamina; o como alternativa, en las condiciones descritas en la bibliografía para un acoplamiento de amida tal como anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico (T3P) en un disolvente adecuado (por ejemplo, acetonitrilo) opcionalmente en presencia de una base (por ejemplo, trietilamina o N,N-diisopropiletilamina). Para ejemplos, véase *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 606 y *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 5084. Como alternativa, los compuestos de fórmula (II), en donde X es Cl, Br o I, se pueden obtener mediante una transformación de acoplamiento de amida entre compuestos de fórmula (IX), en donde X es Cl, Br o I, y X^2 es OH, y aminas de fórmula (XI) usando las condiciones descritas anteriormente. Estas transformaciones se representan en el Esquema 3.



Esquema 3

Los compuestos de fórmula (XI) están disponibles comercialmente o se pueden obtener por reacción de compuestos de fórmula (X) con un compuesto de fórmula (VII) en donde X^1 es un buen grupo saliente tal como Cl, Br, I, triflato, tosilo o mesilo, en presencia de una base tal como Cs_2CO_3 , K_2CO_3 , NaH o NaOtBu. Alternativamente, los compuestos de fórmula (XI) también se pueden sintetizar al hacer reaccionar compuestos de fórmula (X) con compuestos de fórmula (VIII), en donde R^7 es un grupo secuestrador de electrones tal como ciano o éster, opcionalmente en presencia de una base tal como trietilamina o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno. Alternativamente, los compuestos de fórmula (XI) se pueden obtener a partir de aminas de fórmula (X) por una aminación reductora con aldehídos de fórmula (XII), en donde R^8 se selecciona de alquilo C_{1-5} , alcoxilo C_{1-6} -alquilo C_{1-5} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-3} , alquenilo C_{1-5} , alquinilo C_{1-5} , alcoxilo C_{1-5} , alquilsulfanil C_{1-6} -alquilo C_{1-5} , alquilsulfinil

C_{1-6} -alquilo C_{1-5} , alquilsulfonil C_{1-6} -alquilo C_{1-5} ,
 alcoxycarbonil C_{1-6} -alquilo C_{1-5} , alquilaminocarbonil C_{1-6} -
 alquilo C_{1-5} , dialquilaminocarbonil C_{1-6} -alquilo C_{1-5} , por
 ejemplo, en presencia de $NaBH(OAc)_3$ o $NaBH_3CN$, en un
 5 disolvente adecuado, opcionalmente en presencia de un ácido
 de Brønsted o Lewis como el ácido acético. Como alternativa,
 otro sistema reactivo para la aminación reductora usa una
 combinación de isopropóxido de titanio y $NaBH_4$. En el Esquema
 4 se representa la síntesis de compuestos de fórmula (XI) a
 10 partir de aminas de fórmula (X).

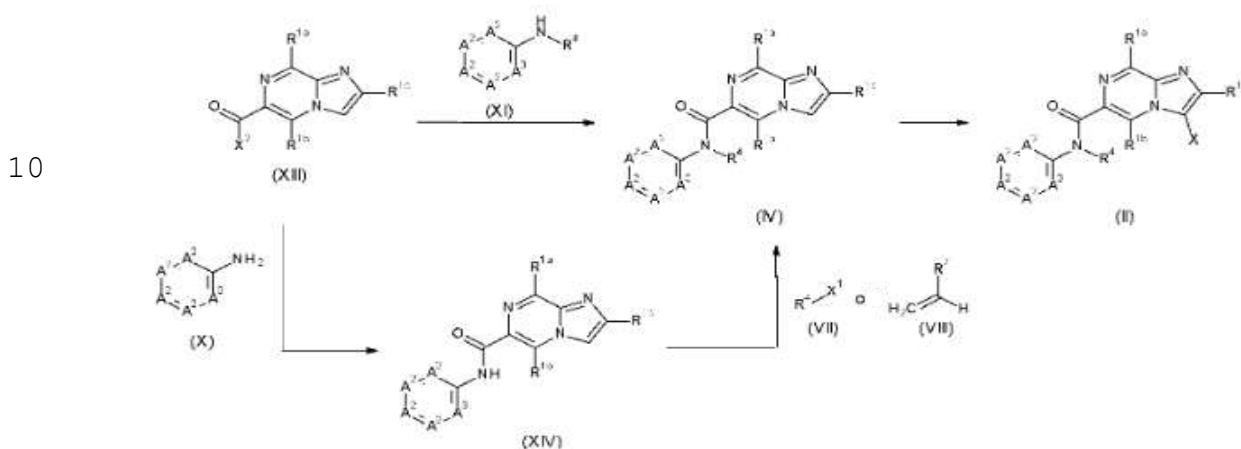


Esquema 4

Alternativamente, los compuestos de fórmula (II), en
 donde X es Cl, Br o I, se pueden preparar a partir de la
 reacción de un compuesto de fórmula (IV) y un agente
 20 halogenante, como N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida, N-
 yodosuccinimida o bromo en un disolvente adecuado, como
 diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano o acetonitrilo.
 Los compuestos de fórmula (IV) se pueden obtener por una
 transformación de acoplamiento amida de aminas de fórmula
 25 (XI) con compuestos de fórmula (XIII), en donde X^2 es OH, y

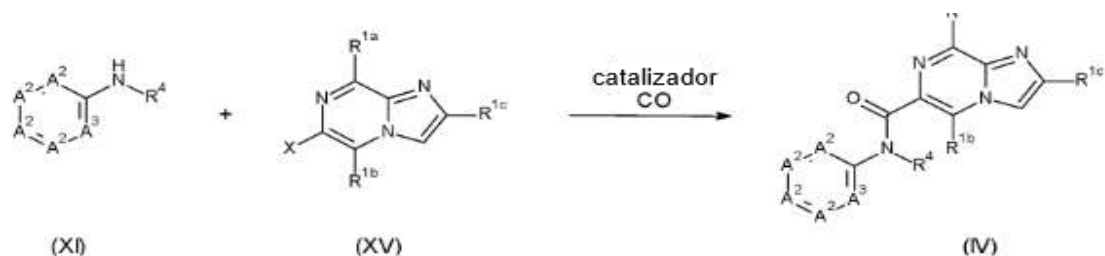
al activar la función de ácido carboxílico de los compuestos de fórmula (XIII), un proceso usualmente tiene lugar al convertir el -OH del ácido carboxílico en un buen grupo saliente, tal como un grupo cloruro, por ejemplo, usando
5 (COCl)₂ o SOCl₂, antes del tratamiento con aminas de fórmula (XI), preferiblemente en un disolvente adecuado (por ejemplo, N-metilpirrolidona, acetonitrilo, dimetilacetamida, diclorometano o tetrahidrofurano), preferiblemente a temperaturas entre 25 °C y 60 °C, y opcionalmente en
10 presencia de una base tal como trietilamina o N,N-diisopropiletilamina; o alternativamente en condiciones descritas en la bibliografía para un acoplamiento amida tal como anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico (T3P) en disolvente adecuado (por ejemplo, acetonitrilo) opcionalmente
15 en presencia de una base (por ejemplo, trietilamina o N,N-diisopropiletilamina). Alternativamente, los compuestos de fórmula (IV) se pueden obtener por alquilación de compuestos de fórmula (XIV) con compuestos de fórmula (VII), en donde X¹ es un buen grupo saliente tal como Cl, Br, I, triflato, tosilo o mesilo, en presencia de una base tal como Cs₂CO₃,
20 K₂CO₃, NaH o NaOtBu. Alternativamente, los compuestos de fórmula (IV) también se pueden sintetizar al hacer reaccionar compuestos de fórmula (XIV) con compuestos de fórmula (VIII), en donde R⁷ es un grupo secuestrador de electrones tal como
25 ciano o éster, opcionalmente en presencia de una base tal

como trietilamina o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno. Los compuestos de fórmula (XIV) se pueden preparar por una transformación de acoplamiento peptídico a partir de compuestos de fórmula (XIII), en donde X^2 es OH, con aminas de fórmula (X) usando las condiciones descritas anteriormente. Estas transformaciones se representan en el Esquema 5.



Esquema 5

Alternativamente, los compuestos de fórmula (IV) se pueden sintetizar al hacer reaccionar compuestos de fórmula (XV), en donde X es Cl, Br o I, con aminas de fórmula (XI) y monóxido de carbono en presencia de un catalizador tal como [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), y, opcionalmente, una base tal como trietilamina. Esta transformación se representa en el Esquema 6.



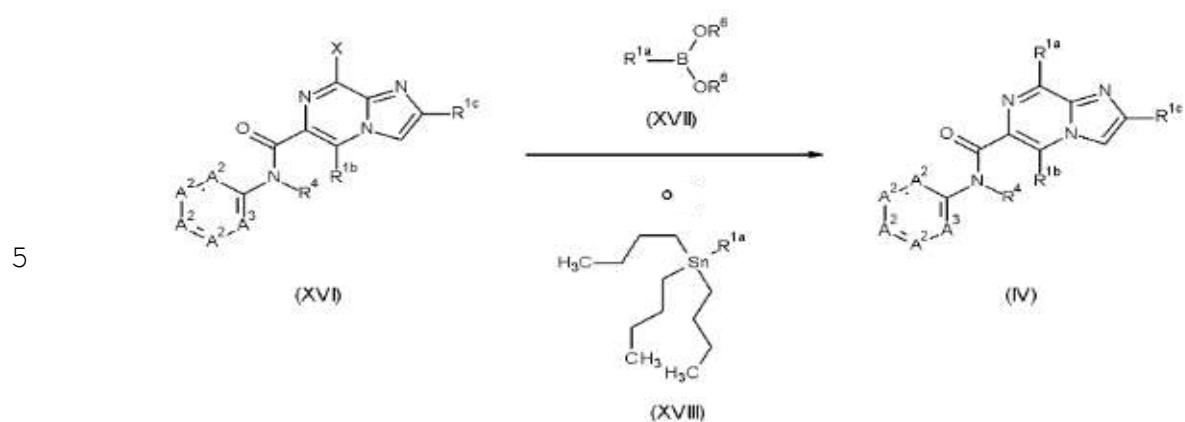
5

Esquema 6

De manera alternativa, los compuestos de la fórmula (IV) se pueden obtener a partir de los compuestos de la fórmula (XVI), en donde X es Cl, Br o I, por una transformación de acoplamiento cruzado con un compuesto de la fórmula (XVII), en donde ya sea R⁶ es independientemente uno del otro hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o en donde dos R⁶ juntos pueden formar un cicloalquilo C₃₋₈ (acoplamiento cruzado Suzuki), o un compuesto de fórmula (XVIII) (acoplamiento Stille), o mediante una reacción de cianación catalizada por paladio.

Los acoplamientos cruzados de Suzuki se pueden conseguir usando un catalizador de paladio adecuado, tal como tetraquistrifenilfosfinapaladio, [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), cloruro de bis(difenilfosfina)paladio (II), dicloruro de paladio o acetato de paladio, en presencia de una base, tal como Cs₂CO₃, K₂CO₃ o NaOtBu, en un disolvente adecuado, tal como dimetilformamida, dioxano, tetrahidrofurano, etanol o agua. Los acoplamientos de Stille se pueden lograr con un catalizador de paladio adecuado tal como tetraquistrifenilfosfinapaladio,

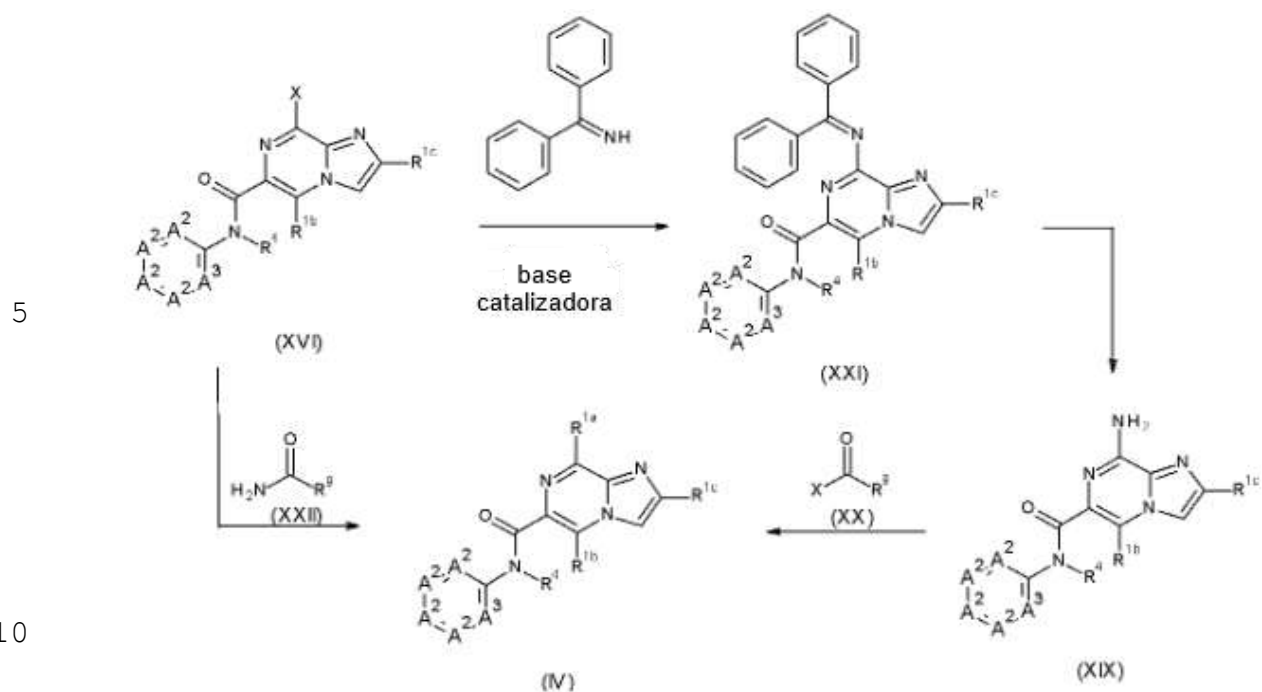
tris(dibencilidenacetona)dipaladio, dicloruro de paladio o
 acetato de paladio en presencia de una base, tal como Cs_2CO_3 o
 acetato de sodio, en un disolvente adecuado, tal como
 dimetilformamida, dioxano o acetonitrilo. La cianación
 5 catalizada por paladio puede lograrse usando un catalizador
 adecuado tal como tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) o
 acetato de paladio, [1,1-
 bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II),
 opcionalmente con ligandos adecuados tales como 5-
 10 difenilfosfanil-9,9-dimetilxanten-4-il)-difenilfosfano
 (Xantphos), 2-diciclohexilfosfin-2',4',6'-
 triisopropilbifenilo (XPhos) y un reactivo cianante tal como
 cianuro de zinc, cianuro de potasio o hexacianoferato(II) de
 potasio trihidratado opcionalmente en presencia de una base
 15 tal como acetato de potasio o carbonato de cesio, en un
 disolvente adecuado tal como dimetilformamida, dioxano,
 tetrahidrofurano con o sin la presencia de agua como
 codisolvente. Los compuestos de fórmula (XVII), en donde R^6
 es independientemente entre sí hidrógeno, alquilo C_{1-6} o en
 20 donde dos R^6 juntos pueden formar un cicloalquilo C_{3-8} , y los
 compuestos de fórmula (XVIII) se preparan mediante métodos
 conocidos o están disponibles comercialmente. Estas
 transformaciones se representan en el Esquema 7.



Esquema 7

De manera alternativa, los compuestos de la fórmula (IV) se pueden obtener a partir de los compuestos de la fórmula (XIX) por reacción con un compuesto de la fórmula (XX), en donde X es Cl o Br y R⁹ es alquilo C₁₋₆, en la presencia de una base tal como piridina o diisopropiletilamina. Las aminas de la fórmula (XIX) se pueden preparar por tratamiento de los compuestos de la fórmula (XXI) con un ácido, habitualmente ácido clorhídrico, o con acetato de sodio y clorhidrato de hidroxiamina en un solvente prótico tal como metanol. Los compuestos de la fórmula (XXI) se pueden sintetizar por la reacción de los compuestos de la fórmula (XVI), en donde X es Cl, Br o I, con difenilmetanimina (número de CAS 1013-88-3) en la presencia de un catalizador, tal como acetato de paladio o tris(dibencilidenacetona)dipaladio, opcionalmente un ligando tal como 1,1'-[1,1'-binaftaleno]-2,2'-diilbis[1,1-difenilfosfina] o (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-

diil)bis(difenilfosfano), y en la presencia de una base tal como carbonato de cesio o terc-butóxido de sodio. Alternativamente, los compuestos de fórmula (IV) se pueden obtener directamente haciendo reaccionar compuestos de fórmula (XVI) con compuestos de fórmula (XXII), en la que R⁹ es alquilo C₁₋₆, mediante una reacción de acoplamiento catalizada por paladio (reacción de Buchwald-Hartwig). Esta reacción puede lograrse usando un catalizador adecuado tal como Xantphos-Pd-G2 (CAS 1375325-77-1), XantPhos Pd G3 (Cas 1445085-97-1) o [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II), en presencia de una base tal como carbonato de cesio, terc-butóxido de sodio o fosfato de potasio en un disolvente adecuado tal como dioxano, tetrahidrofurano o tolueno. Estas transformaciones se representan en el Esquema 8.



Esquema 8

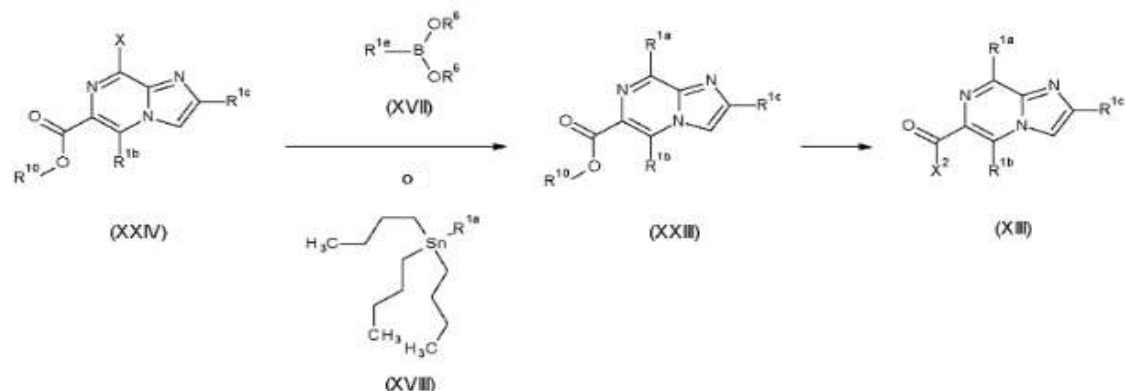
Los compuestos de la fórmula (XIV), en donde X^2 es OH, se pueden sintetizar a partir de los compuestos de la fórmula (XXIII), en donde R^9 es alquilo C_{1-6} , por tratamiento con un ácido o una base. Esta transformación es bien conocida por aquellos expertos en la técnica. Los compuestos de fórmula (XXIII), en donde R^{10} es alquilo C_{1-6} , pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula (XXIV), en donde X es Cl, Br o I y R^{10} es alquilo C_{1-6} , mediante una transformación de acoplamiento cruzado con un compuesto de fórmula (XVII) (acoplamiento cruzado Suzuki) o un compuesto de fórmula (XVIII) (acoplamiento Stille), usando las condiciones descritas anteriormente. Estas transformaciones se representan en el Esquema 9.

15

20

25

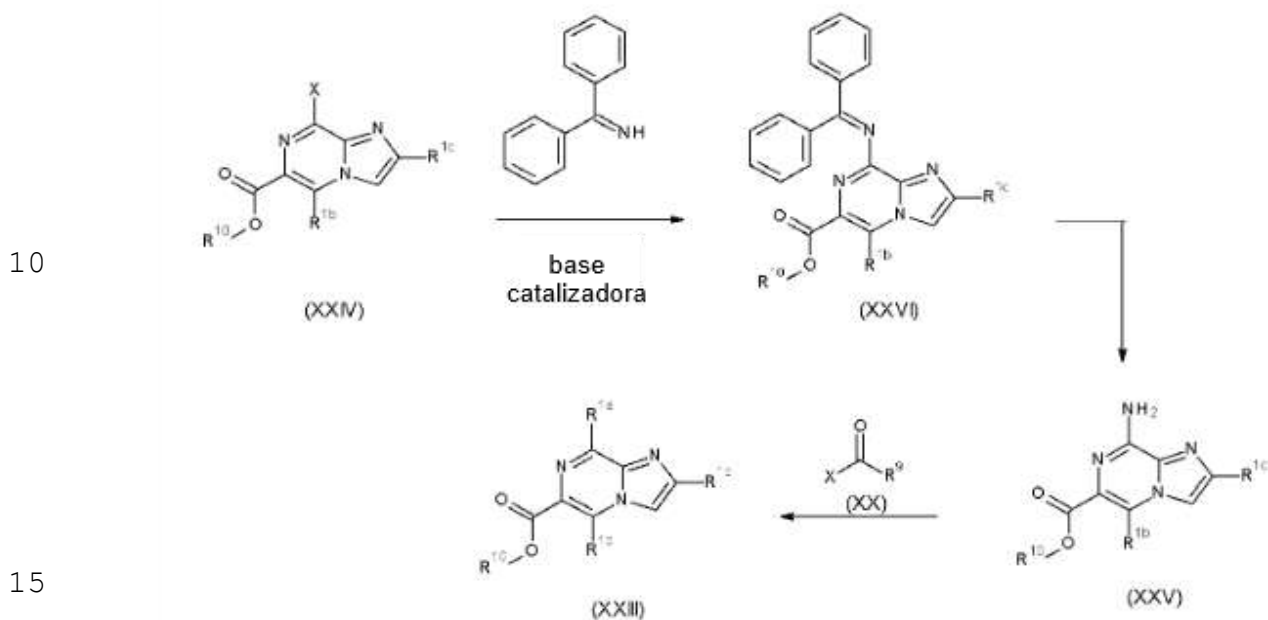
5



Esquema 9

De manera alternativa, los compuestos de fórmula (XXIII), en donde R^{10} es alquilo C_{1-6} , se pueden obtener a partir de los compuestos de fórmula (XXV), en donde R^{10} es alquilo C_{1-6} , por reacción con un compuesto de fórmula (XX), en donde X es Cl o Br y R^9 es alquilo C_{1-6} , en presencia de una base tal como piridina o diisopropiletilamina. Las aminas de la fórmula (XXV), en donde R^{10} es alquilo C_{1-6} , se pueden preparar por tratamiento de los compuestos de la fórmula (XXVI), en donde R^{10} es alquilo C_{1-6} , con un ácido, habitualmente ácido clorhídrico, o con acetato de sodio y clorhidrato de hidroxiamina en un solvente prótico tal como metanol. Los compuestos de la fórmula (XXVI), en donde R^{10} es alquilo C_{1-6} , se pueden sintetizar por la reacción de los compuestos de la fórmula (XXIV), en donde X es Cl, Br o I, y R^{10} es alquilo C_{1-6} , con difenilmetanimina (número de CAS 1013-88-3) en la presencia de un catalizador, tal como acetato de paladio o tris(dibencilidenacetona)dipaladio, opcionalmente

un ligando tal como 1,1'-[1,1'-binaftaleno]-2,2'-diilbis[1,1-difenilfosfina] o (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfano), y en la presencia de una base tal como carbonato de cesio o ter-butóxido de sodio. Estas transformaciones se representan en el Esquema 10.



Esquema 10

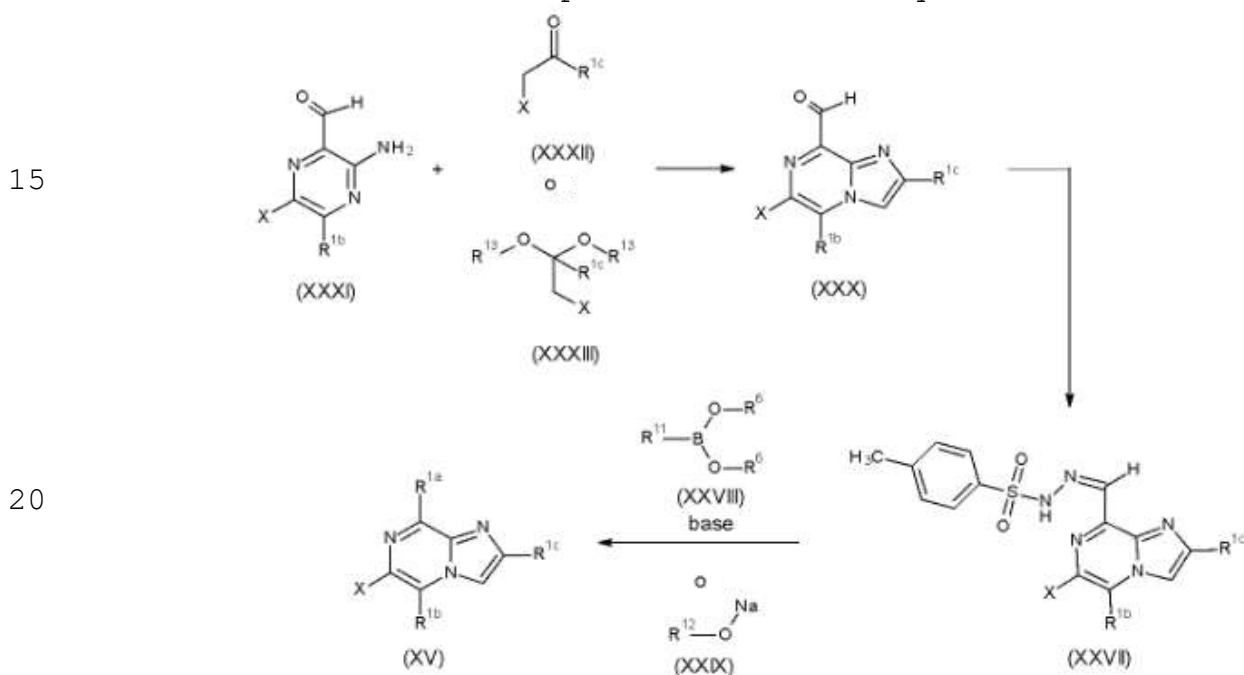
Los compuestos de fórmula (XV), en donde X es Cl, Br o I, pueden prepararse mediante acoplamiento cruzado de hidrazonas de fórmula (XXVII), en donde X es Cl, Br o I, con un compuesto de fórmula (XXVIII), en donde o bien R^6 es independientemente entre sí hidrógeno, alquilo C_{1-6} o bien en donde dos R^6 juntos pueden formar un cicloalquilo C_{3-8} y R^{11} se selecciona de alquilo C_{1-5} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-5} y cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-3} , en presencia de una base, tal

como Cs_2CO_3 , K_2CO_3 o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno. Tales transformaciones se describen en la bibliografía, por ejemplo, en *Org. Lett.* **2020**, 22, 2271. Alternativamente, un compuesto de fórmula (XV), en donde X es Cl, Br o I, se puede
5 obtener haciendo reaccionar hidrazona de fórmula (XXVII), en donde X es Cl, Br o I, con un alcóxido de fórmula (XXIX), en donde R^{12} es alquilo C_{1-5} , en un disolvente prótico tal como metanol o terc-butanol. Los compuestos de fórmula (XXVIII), en donde o bien R^6 es independientemente entre sí hidrógeno,
10 alquilo C_{1-6} o en donde dos R^6 juntos pueden formar un cicloalquilo C_{3-8} y R^{11} se selecciona de alquilo C_{1-5} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-5} y cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-3} , y los compuestos de fórmula (XXIX), en donde R^{12} es alquilo C_{1-5} , están disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante
15 métodos conocidos. Las hidrazonas de fórmula (XXVII), en donde X es Cl, Br o I, se pueden preparar mediante condensación de p-toluenosulfonhidrazida (CAS 1576-35-8) con aldehídos de fórmula (XXX), en donde X es Cl, Br o I. Los aldehídos de fórmula (XXX), en donde X es Cl, Br o I, están
20 disponibles comercialmente o, alternativamente, pueden prepararse mediante la condensación de un compuesto de fórmula (XXXI), en donde X es Cl, Br o I, con un compuesto de fórmula (XXXII), en donde X es Cl, Br o I, o su correspondiente acetal de fórmula (XXXIII), en donde X es Cl,
25 Br o I y cualquiera de los R^{13} es independientemente entre sí

alquilo C_{1-6} o en donde dos R^{13} juntos pueden formar un cicloalquilo C_{3-8} , en un disolvente, tal como agua, etanol, acetona o acetonitrilo. En algunos casos, el resultado de la reacción se puede mejorar usando una base, tal como bicarbonato de sodio o carbonato de potasio, o usando un

5 ácido, tal como ácido p-toluenosulfónico o bromuro ácido. Los compuestos de fórmula (XXXI), en donde X es Cl, Br o I, los compuestos de fórmula (XXXII), en donde X es Cl, Br o I, y los compuestos de fórmula (XXXIII) en donde X es Cl, Br o I,

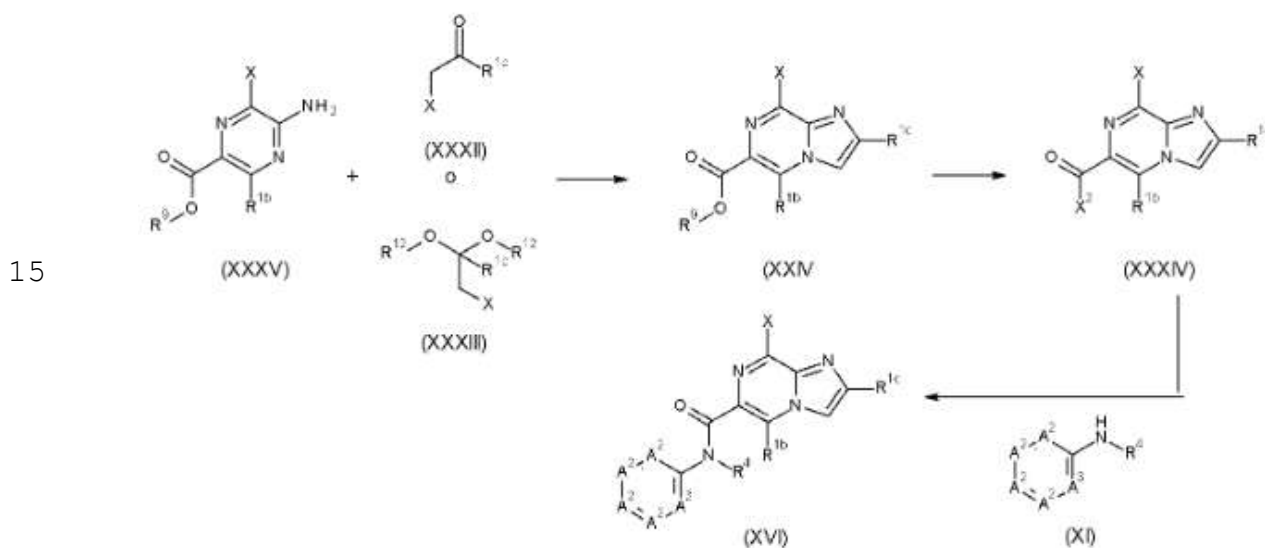
10 están comercialmente disponibles o preparados usando métodos conocidos por los expertos en la técnica. Estas transformaciones se representan en el Esquema 11.



Esquema 11

Los compuestos de fórmula (XVI), en donde X es Cl, Br o I, se pueden obtener mediante una transformación de acoplamiento de amida de aminas de fórmula (XI) con compuestos de fórmula (XXXIV), en donde X es Cl, Br o I, y X² es OH, y activando la función de ácido carboxílico de los compuestos de fórmula (XXXIV), un proceso que suele tener lugar convirtiendo el -OH del ácido carboxílico en un buen grupo saliente, tal como un grupo cloruro, por ejemplo, usando (COCl)₂ o SOCl₂, antes del tratamiento con aminas de fórmula (XI), preferiblemente en un disolvente adecuado (por ejemplo, N-metilpirrolidona, acetonitrilo, dimetilacetamida, diclorometano o tetrahidrofurano), preferiblemente a temperaturas entre 25 °C y 60 °C, y opcionalmente en presencia de una base tal como trietilamina o N,N-diisopropiletilamina; o como alternativa, en las condiciones descritas en la bibliografía para un acoplamiento de amida tal como anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico (T3P) en un disolvente adecuado (por ejemplo, acetonitrilo), opcionalmente en presencia de una base (por ejemplo, trietilamina o N,N-diisopropiletilamina). Los compuestos de fórmula (XXXIV), en donde X es Cl, Br o I, y X² es OH, pueden prepararse mediante hidrólisis de la función éster de compuestos de fórmula (XXIV), en donde X es Cl, Br o I, y R¹⁰ es alquilo C₁₋₆, que a su vez pueden sintetizarse mediante condensación de compuestos de fórmula (XXXV), en donde X es

Cl, Br o I, y R^{10} es alquilo C_{1-6} , con un compuesto de fórmula (XXXII), en donde X es Cl, Br o I, o su correspondiente acetal de fórmula (XXXIII), en donde X es Cl, Br o I y o bien R^{13} es independientemente entre sí otro alquilo C_{1-6} o en donde dos R^{13} juntos pueden formar un cicloalquilo C_{3-8} , usando las condiciones descritas anteriormente. Los compuestos de fórmula (XXXV) en donde X es Cl, Br o I, y R^{10} es alquilo C_{1-6} , están disponibles comercialmente o preparados usando métodos conocidos por los expertos en la técnica. Estas transformaciones se representan en el Esquema 12.



20

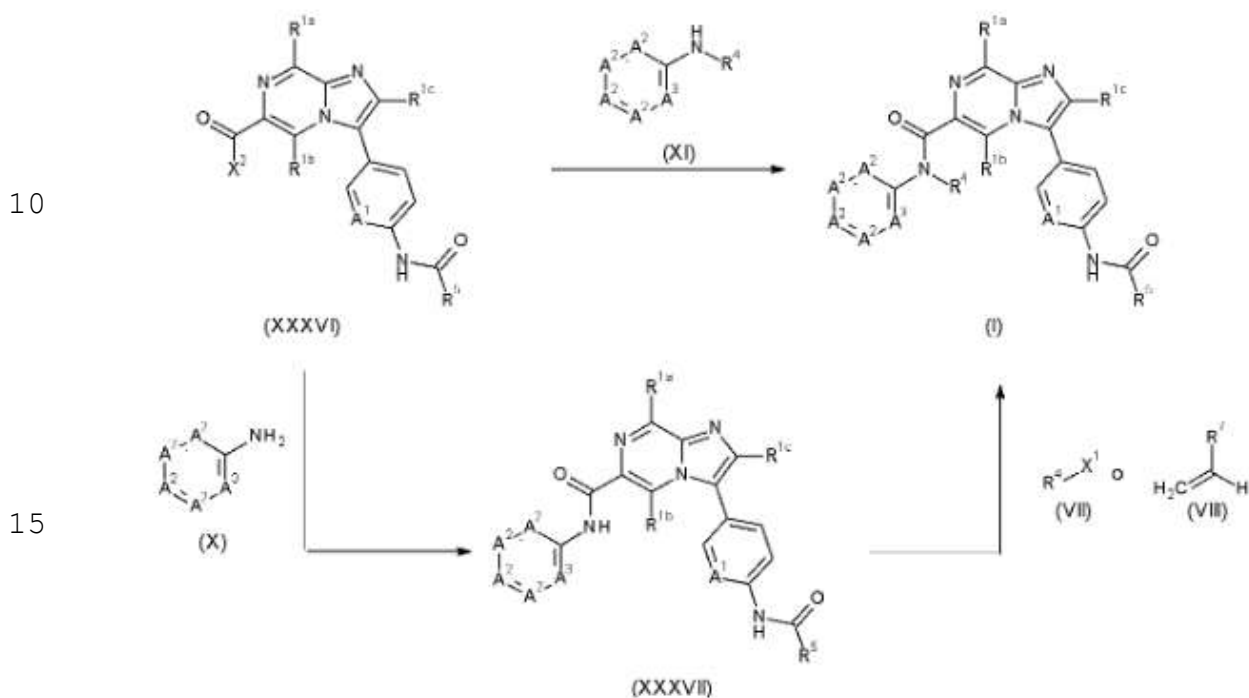
Esquema 12

Como alternativa, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar mediante una transformación de acoplamiento de amida de aminas de fórmula (XI) con compuestos de fórmula (XXXVI), en donde X es Cl, Br o I, y X^2 es OH, y mediante la activación de la función de ácido carboxílico de los

25

compuestos de fórmula (XXXVI), un proceso que suele tener lugar convirtiendo el -OH del ácido carboxílico en un buen grupo saliente, tal como un grupo cloruro, por ejemplo, usando $(\text{COCl})_2$ o SOCl_2 , antes del tratamiento con aminas de
5 fórmula (XI), preferiblemente en un disolvente adecuado (por ejemplo, N-metilpirrolidona, acetonitrilo, dimetilacetamida, diclorometano o tetrahidrofurano), preferiblemente a temperaturas entre 25 °C y 60 °C, y opcionalmente en presencia de una base tal como trietilamina o N,N-
10 diisopropiletilamina; o como alternativa, en las condiciones descritas en la bibliografía para un acoplamiento de amida tal como anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico (T3P) en un disolvente adecuado (por ejemplo, acetonitrilo), opcionalmente en presencia de una base (por ejemplo,
15 trietilamina o N,N-diisopropiletilamina). Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar alternativamente por alquilación de compuestos de fórmula (XXXVII) con compuestos de fórmula (VII), en donde X^1 es un buen grupo saliente tal como Cl, Br, I, triflato, tosilo o mesilo, en presencia de
20 una base tal como Cs_2CO_3 , K_2CO_3 , NaH o NaOtBu. Alternativamente, los compuestos de fórmula (I) también se pueden sintetizar al hacer reaccionar compuestos de fórmula (XXXVII) con compuestos de fórmula (VIII), en donde R^7 es un grupo secuestrador de electrones tal como ciano o éster,
25 opcionalmente en presencia de una base tal como trietilamina

o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno. Los compuestos de la fórmula (XXXVII) se pueden sintetizar por una transformación de acoplamiento de péptidos a partir de los compuestos de la fórmula (XXXVI), en donde X^2 es OH, y las aminas de la fórmula (X) usando las condiciones descritas anteriormente. Estas transformaciones se representan en el Esquema 13.

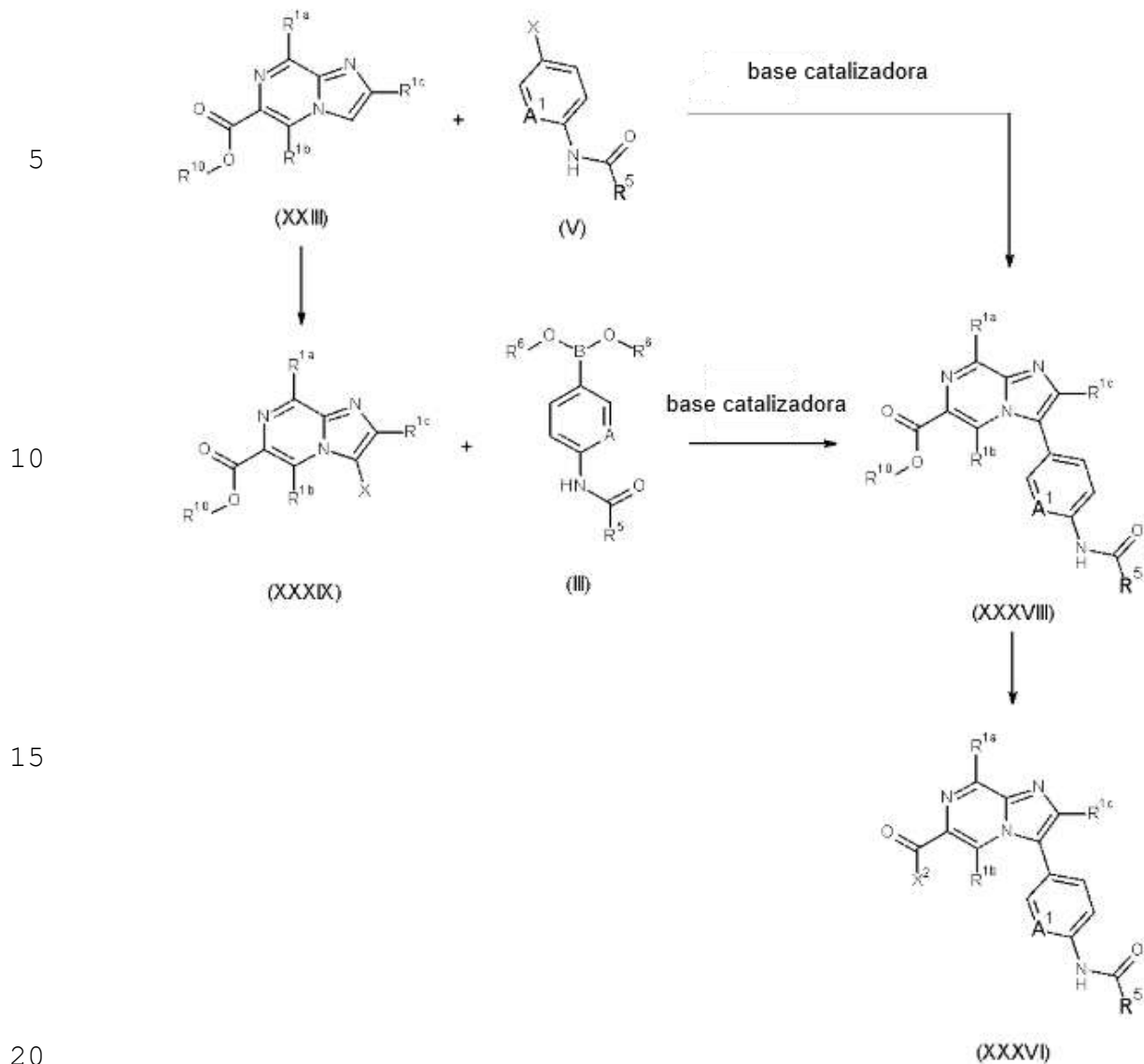


Esquema 13

Los compuestos de la fórmula (XXXVI), en donde X^2 es OH, se pueden obtener por hidrólisis de la porción éster de los compuestos de la fórmula (XXXVIII), en donde R^{10} es alquilo C_{1-6} . Los compuestos de fórmula (XXXVIII), en donde R^{10} es alquilo C_{1-6} , se pueden preparar por arilación directa de compuestos de fórmula (XXIII), en donde R^{10} es alquilo C_{1-6} ,

con compuestos de fórmula (V), en donde X es Cl, Br o I, en presencia de un catalizador tal como diacetato de paladio, un ligando tal como trifenilfosfina o (diciclohexilfosfino)bifenilo, y una base tal como carbonato de cesio o carbonato de potasio. Alternativamente, los compuestos de fórmula (XXXVIII), en donde R^{10} es alquilo C_{1-6} , pueden ser el resultado de una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki entre compuestos de fórmula (XXXIX), en donde X es Cl, Br o I, y R^{10} es alquilo C_{1-6} , y compuestos de fórmula (III), en donde cualquier R^6 es independientemente entre sí hidrógeno, alquilo C_{1-6} o en donde dos R^6 juntos pueden formar un cicloalquilo C_{3-8} , en presencia de una base, tal como Cs_2CO_3 , K_2CO_3 o $NaOtBu$, y un catalizador de paladio adecuado, tal como tetraquistrifenilfosfinapaladio, [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), cloruro de bis(difenilfosfina)paladio (II), dicloruro de paladio o acetato de paladio, en un disolvente adecuado, tal como dimetilformamida, dioxano, tetrahidrofurano, etanol o agua. Los compuestos de la fórmula (XXXIX), en donde X es Cl, Br o I, y R^{10} es alquilo C_{1-6} , se pueden sintetizar por la reacción de un compuesto de la fórmula (XXIII), en donde R^{10} es alquilo C_{1-6} , y un agente halogenante, tal como N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida, N-yodosuccinimida o bromo en un solvente adecuado, tal como diclorometano, cloroformo,

tetrahidrofurano o acetonitrilo. Estas transformaciones se representan en el Esquema 14.



Esquema 14

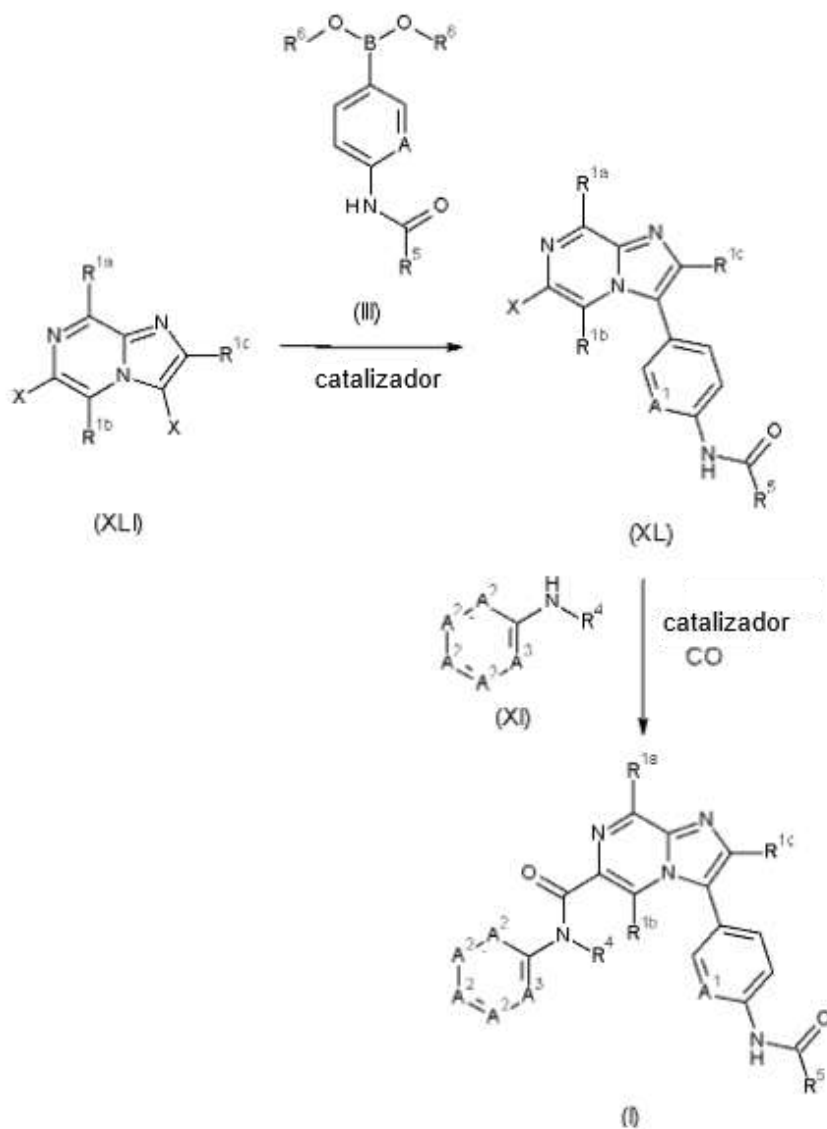
Alternativamente, los compuestos de fórmula (I) se pueden sintetizar al hacer reaccionar compuestos de fórmula (XL), en donde X es Cl, Br o I, con aminas de fórmula (XI) y monóxido de carbono en presencia de un catalizador tal como

25

[1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), y, opcionalmente, una base tal como trietilamina. Los compuestos de fórmula (XL), en donde X es Cl, Br o I, se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (XLI), en donde cualquier X es independientemente entre sí Cl, Br o I, a través de un acoplamiento cruzado de Suzuki con compuestos de fórmula (III), en donde cualquier R⁶ es independientemente entre sí hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o en donde dos R⁶ juntos pueden formar un cicloalquilo C₃₋₈, en presencia de una base, tal como Cs₂CO₃, K₂CO₃ o NaOtBu, y un catalizador de paladio adecuado, tal como tetraquistrifenilfosfinapaladio, [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), cloruro de bis(difenilfosfina)paladio (II), dicloruro de paladio o acetato de paladio, en un disolvente adecuado, tal como dimetilformamida, dioxano, tetrahidrofurano, etanol o agua. Estas transformaciones se representan en el Esquema 15.

20

25



Esquema 15

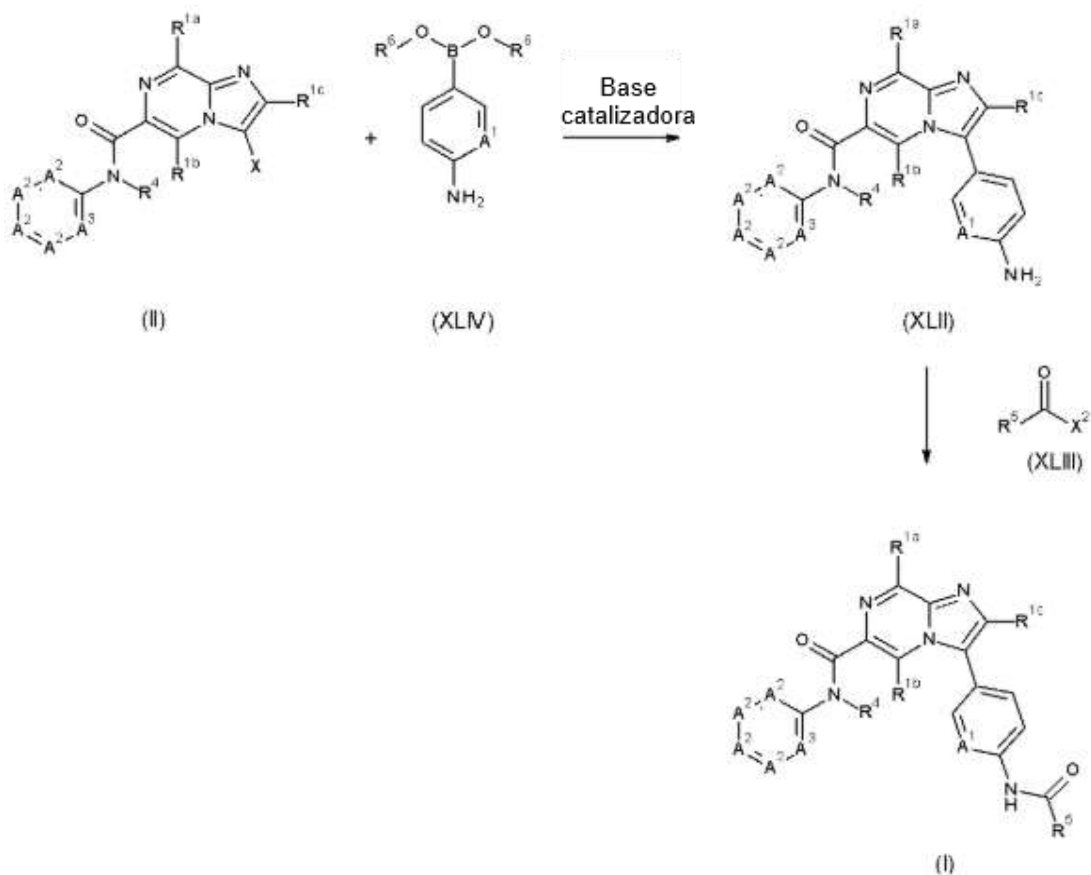
De manera alternativa, los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar por la reacción de un compuesto de la fórmula (XLII) con los compuestos de la fórmula (XLIII), en donde X^2 es OH, en una transformación de acoplamiento de péptidos, usando las condiciones descritas anteriormente. Los

compuestos de fórmula (XLII) se pueden preparar a través de acoplamiento cruzado de Suzuki de un compuesto de fórmula (II), en donde X es Cl, Br o I, y un compuesto de fórmula (XLIV), en donde cualquier R^6 es independientemente entre sí hidrógeno, alquilo C_{1-6} o en donde dos R^6 juntos pueden formar un cicloalquilo C_{3-8} , en presencia de una base, tal como Cs_2CO_3 , K_2CO_3 o $NaOtBu$, y un catalizador de paladio adecuado, tal como tetraquistrifenilfosfinapaladio, [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), cloruro de bis(difenilfosfina)paladio (II), dicloruro de paladio o acetato de paladio, en un disolvente adecuado, tal como dimetilformamida, dioxano, tetrahidrofurano, etanol o agua. Los compuestos de fórmula (XLIV), en donde cualquier R^6 es independientemente entre sí hidrógeno, alquilo C_{1-6} o en donde dos R^6 juntos pueden formar un cicloalquilo C_{3-8} , se preparan mediante métodos conocidos o están disponibles comercialmente. Estas transformaciones se representan en el Esquema 16.

20

25

5



10

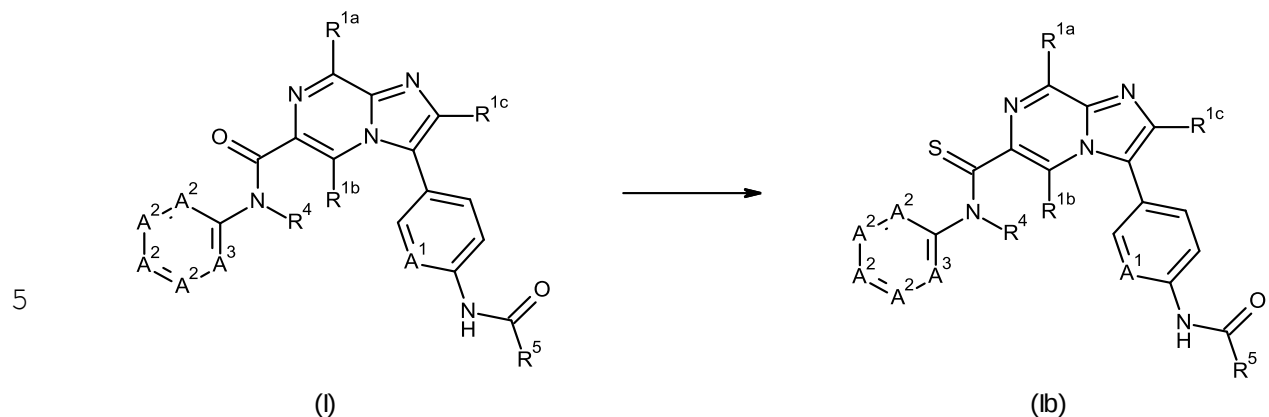
15

Esquema 16

20

Los compuestos de fórmula (Ib), en donde Z es S, se pueden preparar por la reacción de un compuesto de fórmula (I), en donde Z es O, con pentasulfuro de fósforo o reactivo de Lawesson (CAS: 19172-47-5) en un disolvente adecuado tal como tolueno, xileno o diclorometano. Esta transformación se representa en el Esquema 17.

25

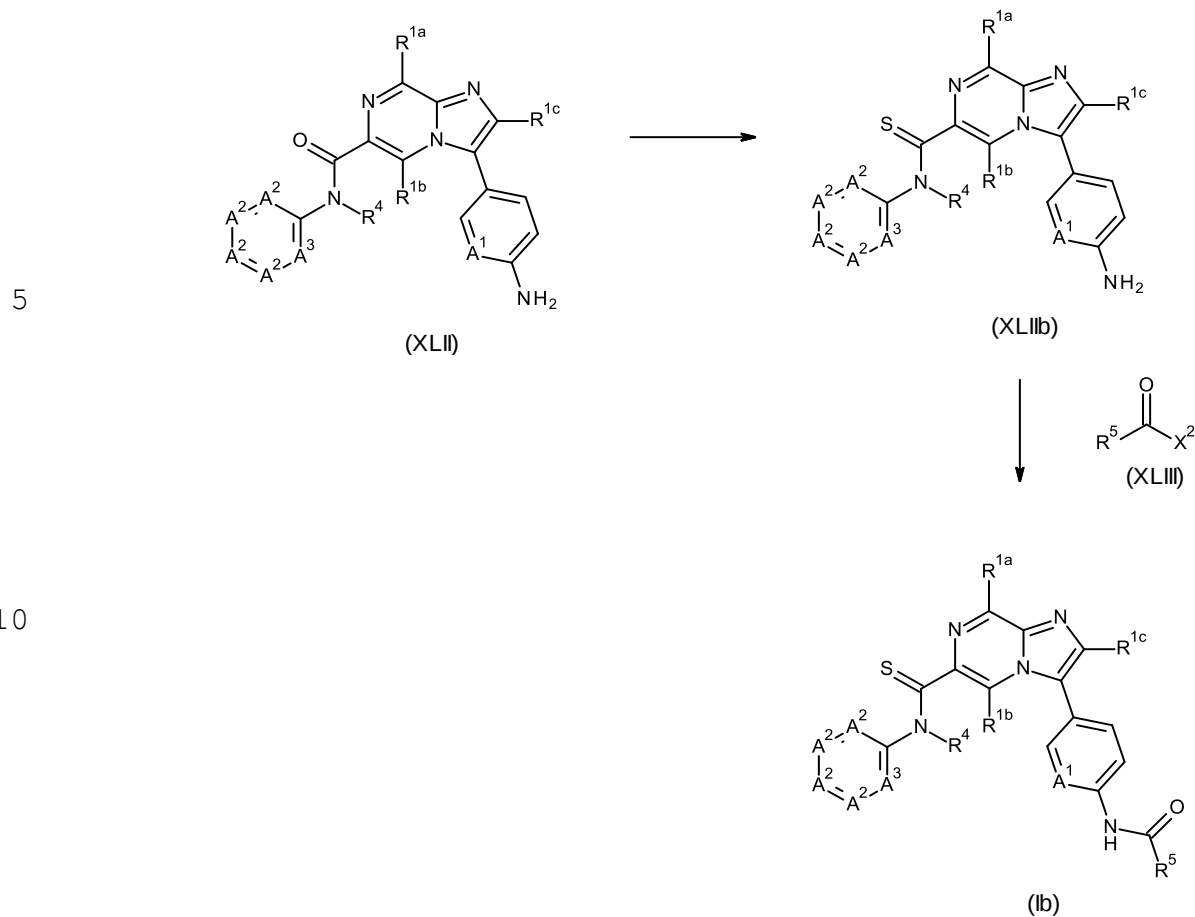


Esquema 17

De manera alternativa, los compuestos de la fórmula (Ib), en donde Z es S, se pueden preparar por la reacción de un compuesto de la fórmula (XLI Ib) con los compuestos de la fórmula (XLIII), en donde X² es OH, en una transformación de acoplamiento de péptidos, usando las condiciones descritas anteriormente. Los compuestos de fórmula (XLI Ib) se pueden preparar por la reacción de un compuesto de fórmula (XLII), con pentasulfuro de fósforo o reactivo de Lawesson (CAS: 19172-47-5) en un disolvente adecuado tal como tolueno, xileno o diclorometano. Esta transformación se representa en el Esquema 18.

20

25



Esquema 18

El experto en la técnica entenderá que las reacciones de acoplamiento de amida descritas anteriormente entre un ácido, una amina y un agente de acoplamiento también se podrían realizar usando el correspondiente cloruro de ácido y amina. La transformación de un ácido en su correspondiente cloruro de ácido se conoce bien por el experto en la técnica.

20

Cuando se usa el término "compuesto/compuestos de acuerdo con la invención", se hace referencia a compuestos de acuerdo con la presente invención.

25

De manera alternativa, los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden obtener mediante el uso de técnicas de síntesis estándar conocidas por el experto en la técnica. Ejemplos no exhaustivos incluyen reacciones de oxidación, reacciones de reducción, reacciones de hidrólisis, reacciones de acoplamiento, reacciones de sustitución aromáticas nucleófilas o electrófilas, reacciones de sustitución nucleófilas, reacciones de adición nucleófilas, reacciones de olefinación, formación de oxima, reacciones de alquilación y reacciones de halogenación.

Un compuesto de acuerdo con la presente invención se puede convertir de manera conocida de por sí en otro compuesto de acuerdo con la presente invención reemplazando uno o más sustituyentes del compuesto de partida de acuerdo con la presente invención de la manera habitual por (un)otro(s) sustituyente(s) de acuerdo con la invención.

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

Las sales de los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden preparar de manera conocida de por sí.

Por tanto, por ejemplo, se obtienen sales de adición de ácido de los compuestos de acuerdo con la presente invención mediante tratamiento con un ácido adecuado o un reactivo de intercambio iónico adecuado y se obtienen sales con bases mediante tratamiento con una base adecuada o con un reactivo de intercambio iónico adecuado.

Las sales de los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden convertir de manera habitual en los compuestos libres, sales de adición de ácido, por ejemplo, mediante tratamiento con un compuesto básico adecuado o con un reactivo de intercambio iónico adecuado y sales con bases, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido adecuado o con un reactivo de intercambio iónico adecuado.

Las sales de los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden convertirse de una manera conocida en sí misma en otras sales de los compuestos de acuerdo con la presente invención, sales de adición de ácido, por ejemplo, en otras sales de adición de ácido, por ejemplo, mediante el tratamiento de una sal de ácido inorgánico, tal como clorhidrato, con una sal metálica adecuada, tal como una sal de sodio, de bario o de plata, de un ácido, por ejemplo, con acetato de plata, en un disolvente adecuado en el que la sal inorgánica que se forma, por ejemplo, cloruro de plata, es insoluble y, por lo tanto, precipita en la mezcla de reacción.

Dependiendo del procedimiento o las condiciones de reacción, los compuestos de acuerdo con la presente invención, que tienen propiedades de formación de sales, pueden obtenerse en forma libre o en forma de sales.

5 Los compuestos de acuerdo con la presente invención y, cuando sea apropiado, sus tautómeros, en cada caso en forma libre o en forma de sal, pueden estar presentes en forma de uno de los estereoisómeros que son posibles o como una mezcla de estos, por ejemplo, en forma de estereoisómeros puros, 10 tales como enantiómeros y/o diastereómeros, o como mezclas de estereoisómeros, tales como mezclas de enantiómeros, por ejemplo, racematos, mezclas de diastereómeros o mezclas racémicas, dependiendo del número, configuración absoluta y relativa de átomos de carbono asimétricos que están presentes 15 en la molécula y/o dependiendo de la configuración de dobles enlaces no aromáticos que están presentes en la molécula; la invención se refiere a los estereoisómeros puros y también a todas las mezclas de estereoisómero que son posibles y se debe entender en cada caso en este sentido anteriormente y a 20 continuación en la presente, aunque no se mencionen específicamente detalles estereoquímicos en cada caso.

Las mezclas de diastereómeros o mezclas de racematos de los compuestos de acuerdo con la presente invención, en forma libre o en forma de sal, que se pueden obtener dependiendo de 25 qué materiales de partida y procedimientos se hayan elegido,

se pueden separar de manera conocida en los diastereómeros o racematos puros basados en las diferencias fisicoquímicas de los componentes, por ejemplo, por cristalización fraccionada, destilación y/o cromatografía.

5 Las mezclas de enantiómeros, tales como los racematos, que pueden obtenerse de manera similar pueden resolverse en las antípodas ópticas por métodos conocidos, por ejemplo por
10 recristalización a partir de un disolvente ópticamente activo, por cromatografía sobre adsorbentes quirales, por ejemplo cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) sobre acetilcelulosa, con ayuda de microorganismos adecuados, por escisión con enzimas específicas inmovilizadas, mediante la formación de compuestos de inclusión, por ejemplo
15 utilizando éteres corona quirales, en los que sólo se compleja un enantiómero, o por conversión en sales diastereoméricas, por ejemplo haciendo reaccionar un racemato de producto final básico con un ácido ópticamente activo, tal como un ácido carboxílico, por ejemplo alcanfor, ácido tartárico o ácido málico, o ácido sulfónico, por ejemplo
20 alcanfor sulfónico, y separando la mezcla de diastereómeros que puede obtenerse de este modo, por ejemplo mediante cristalización fraccionada basada en sus diferentes solubilidades, para dar los diastereómeros, a partir de los cuales puede liberarse el enantiómero deseado mediante la
25 acción de agentes adecuados, por ejemplo agentes básicos.

Se pueden obtener diastereómeros o enantiómeros puros de acuerdo con la invención no solamente separando mezclas de estereoisómeros adecuadas, sino también mediante métodos conocidos generalmente de síntesis diastereoselectiva o enantioselectiva, por ejemplo, llevando a cabo el procedimiento de acuerdo con la invención con materiales de partida con una estereoquímica adecuada.

Los N-óxidos se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de acuerdo con la presente invención con un agente oxidante adecuado, por ejemplo, el aducto de H₂O₂/urea en la presencia de un anhídrido de ácido, por ejemplo, anhídrido trifluoroacético. Hay constancia de dichas oxidaciones en la bibliografía, por ejemplo, en *J. Med. Chem.*, 32 (12), 2561-73, 1989 o WO 00/15615.

Es ventajoso aislar o sintetizar en cada caso el estereoisómero biológicamente más eficaz, por ejemplo enantiómero o diastereómero, o mezcla de estereoisómeros, por ejemplo mezcla de enantiómeros o mezcla de diastereómeros, si los componentes individuales tienen una actividad biológica diferente.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención y, en su caso, los tautómeros de los mismos, en cada caso en forma libre o en forma de sal, pueden, si procede, obtenerse también en forma de hidratos y/o incluir otros disolventes,

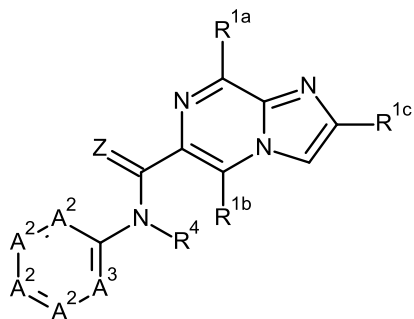
por ejemplo los que puedan haberse utilizado para la cristalización de compuestos presentes en forma sólida.

Los siguientes Ejemplos ilustran, pero no limitan, la invención.

5 La presente invención también proporciona intermedios útiles para la preparación de compuestos de acuerdo con la presente invención.

Los siguientes intermedios forman un aspecto adicional de la invención.

10 Un compuesto de fórmula (IV)



(IV)

en donde Z es O o S, y preferiblemente Z es O;

R^{1a} se selecciona de hidroxilo, halógeno, CN, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-4} , alquilsulfanilo C_{1-6} , alquilsulfinilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , amino y $NHC(O)$ alquilo C_{1-6} ; y preferentemente R^{1a} se selecciona de alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-6} ;

R^{1b} y R^{1c} se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, CN, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} ,

alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄,
 alquilsulfanilo C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆,
 alcoxilo C₁₋₆, amino, y NHC(O)alquilo C₁₋₆; y
 preferiblemente R^{1b} y R^{1c} son hidrógeno;

5 A² es independientemente CR² o N, con la condición de que
 no más de tres A² sean N, preferiblemente no más de dos A²
 sean N, preferiblemente no más de un A² sea N, y más
 preferiblemente los cuatro A² sean CR²;

10 R² se selecciona independientemente de hidrógeno,
 hidroxilo, halógeno, CN, alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-
 alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆,
 alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆,
 alquilsulfanilo C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆,
 alcoxycarbonilo C₁₋₆, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, di-
 15 alquilaminocarbonilo C₁₋₆, y alquilcarbonilo C₁₋₆, en donde
 cada uno de los grupos alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-
 alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆,
 alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆,
 alquilsulfanilo C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆,
 20 alcoxycarbonilo C₁₋₆, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, di-
 alquilaminocarbonilo C₁₋₆, y alquilcarbonilo C₁₋₆ está
 opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes
 seleccionados independientemente de from halógeno, hidroxilo,
 y CN, y preferentemente R² se seleccionan independientemente
 25 de hidrógeno, halógeno, CN, alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, alcoxi

C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, y alcoxí C₁₋₆-alcoxilo C₁₋₆, en donde cada uno de los grupos alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, alcoxí C₁₋₆-alcoxilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados
 5 independientemente de halógeno, hidroxilo, y CN;

A³ es independientemente CR³ o N;

R³ se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, CN, alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, alcoxí C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, alcoxí C₁₋₆-alcoxilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, alquilsulfanilo C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, y cicloalquilamino C₃₋₆, en donde cada uno de los grupos alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, alcoxí C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, alcoxí C₁₋₆-alcoxilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, alquilsulfanilo C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, y cicloalquilamino C₃₋₆ está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de
 10 halógeno, hidroxilo, y CN, y preferentemente R³ se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, CN, alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, y alcoxí C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, en donde cada uno de los grupos alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, y alcoxí C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes
 15
 20
 25

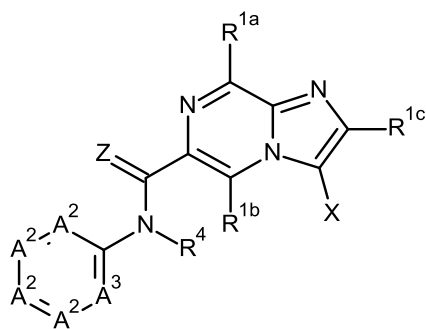
seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, y CN;

R^4 se selecciona de alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , alcoxilo C_{1-6} , alquilsulfanil C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , alquilsulfinil C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , alquilsulfonil C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , alcoxycarbonil C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , alquilaminocarbonil C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , di-alquilaminocarbonil C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , y CN, en donde cada uno de los grupos alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , alcoxilo C_{1-6} , alquilsulfanil C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , alquilsulfinil C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , alquilsulfonil C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , alcoxycarbonil C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , alquilaminocarbonil C_{1-6} -alquilo C_{1-6} y di-alquilaminocarbonil C_{1-6} -alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y CN; y preferentemente R^4 se selecciona de alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-4} , y alcoxilo C_{1-6} , en donde cada uno de los grupos alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-4} , y alcoxilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y CN; y

en donde A^3 y R^4 tomados juntos opcionalmente forman un anillo, más preferentemente un heterociclo de 5 a 8 miembros, más preferentemente un heterociclo de 6 miembros.

o una sal o N-óxido del mismo.

Un compuesto de la fórmula (II):



(II)

en donde Z es O o S, y preferiblemente Z es O;

R^{1a} se selecciona de hidroxilo, halógeno, CN, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-4} , alquilsulfanilo C_{1-6} , alquilsulfinilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , amino y $NHC(O)$ alquilo C_{1-6} ; y preferentemente R^{1a} se selecciona de alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-6} ;

R^{1b} y R^{1c} se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, CN, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-4} , alquilsulfanilo C_{1-6} , alquilsulfinilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} , amino, y $NHC(O)$ alquilo C_{1-6} ; y preferiblemente R^{1b} y R^{1c} son hidrógeno;

A^2 es independientemente CR^2 o N, con la condición de que no más de tres A^2 sean N, preferiblemente no más de dos A^2 sean N, preferiblemente no más de un A^2 sea N, y más preferiblemente los cuatro A^2 sean CR^2 ;

5 R^2 se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, CN, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alcoxi C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , alquilsulfanilo C_{1-6} , alquilsulfinilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} ,
10 C_{1-6} , alcoxycarbonilo C_{1-6} , alquilaminocarbonilo C_{1-6} , dialquilaminocarbonilo C_{1-6} y alquilcarbonilo C_{1-6} , donde cada uno de los alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alcoxi C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , Los grupos cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} ,
15 alquilsulfanilo C_{1-6} , alquilsulfinilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , C_{1-6} , alcoxycarbonilo C_{1-6} , alquilaminocarbonilo C_{1-6} , dialquilaminocarbonilo C_{1-6} y alquilcarbonilo C_{1-6} están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo y CN,
20 y preferiblemente R^2 se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, CN, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} y alcoxilo C_{1-6} -alcoxi C_{1-6} , en donde cada uno de los grupos alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} -alcoxi C_{1-6} está opcionalmente

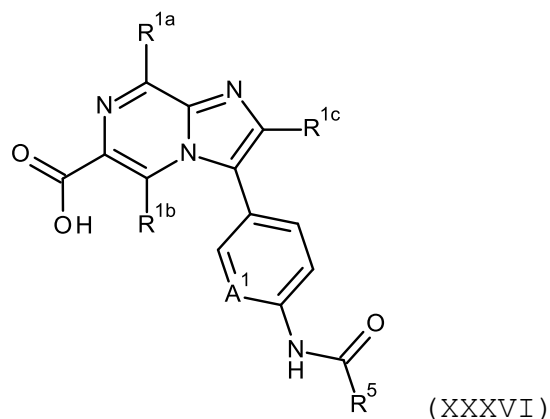
sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo y CN;

A^3 es independientemente CR^3 o N;

A^3 es CR_3 , siendo R_3 seleccionado independientemente de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, CN, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alcoxi C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alqueno C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , alquilsulfanilo C_{1-6} , alquilsulfinilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , amino, alquilamino C_{1-6} , di-alquilamino C_{1-6} y cicloalquilamino C_{3-6} , en donde cada uno de los grupos alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alcoxi C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alqueno C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , alquilsulfanilo C_{1-6} , alquilsulfinilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , amino, alquilamino C_{1-6} , di-alquilamino C_{1-6} y cicloalquilamino C_{3-6} está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, y CN; y preferentemente siendo R^3 seleccionado de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, CN, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , y alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , en donde cada uno de los grupos alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , y alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo y CN;

R^4 se selecciona de alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-6} ,

alquinilo C₂₋₆, alcoxilo C₁₋₆, alquilsulfanil C₁₋₆-alquilo C₁₋₆,
 alquilsulfinil C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, alquilsulfonil C₁₋₆-alquilo C₁₋₆,
 alcoxycarbonil C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, alquilaminocarbonil C₁₋₆-
 alquilo C₁₋₆, di-alquilaminocarbonil C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, y CN, en
 5 donde cada uno de los grupos alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo
 C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, alquenilo
 C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxilo C₁₋₆, alquilsulfanil C₁₋₆-alquilo
 C₁₋₆, alquilsulfinil C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, alquilsulfonil C₁₋₆-
 alquilo C₁₋₆, alcoxycarbonil C₁₋₆-alquilo C₁₋₆,
 10 alquilaminocarbonil C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ y di-alquilaminocarbonil
 C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con de uno a
 tres sustituyentes seleccionados independientemente de
 halógeno y CN; y preferentemente R⁴ se selecciona de alquilo
 C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-
 15 alquilo C₁₋₄, y alcoxilo C₁₋₆, en donde cada uno de los
 grupos alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆,
 cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, y alcoxilo C₁₋₆ está
 opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes
 seleccionados independientemente de halógeno y CN;
 20 en donde A³ y R⁴ tomados juntos opcionalmente forman un
 anillo, más preferentemente un heterociclo de 5 a 8 miembros,
 más preferentemente un heterociclo de 6 miembros; y
 X es Cl, Br o I;
 o una sal o N-óxido del mismo.
 25 Un compuesto de fórmula (XXXVI)



en donde A^1 es CH o N, y preferiblemente N;

R^{1a} se selecciona de hidroxilo, halógeno, CN, alquilo C_{1-6} ,
 10 cicloalquilo C_{3-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} -
 alquilo C_{1-4} , alquilsulfanilo C_{1-6} , alquilsulfinilo C_{1-6} ,
 alquilsulfonilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , amino y $NHC(O)$ alquilo C_{1-6} ;
 y preferentemente R^{1a} se selecciona de alquilo C_{1-6} ,
 cicloalquilo C_{3-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} -
 15 alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-6} ;

R^{1b} y R^{1c} se seleccionan independientemente de hidrógeno,
 hidroxilo, halógeno, CN, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} ,
 alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-4} ,
 alquilsulfanilo C_{1-6} , alquilsulfinilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-}
 20 6, alcoxi C_{1-6} , amino, y $NHC(O)$ alquilo C_{1-6} ; y
 preferiblemente R^{1b} y R^{1c} son hidrógeno;

R^5 se selecciona de alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} ,
 cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -
 alquilo C_{1-6} , alquilamino C_{1-6} , di-alquilamino C_{1-6} , y alquil C_{1-}
 25 6-alcoxiamino C_{1-6} , en donde cada uno de dichos grupos está

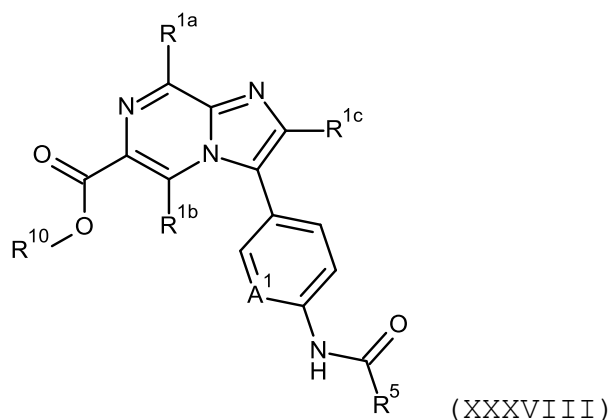
opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y CN;

o una sal o N-óxido del mismo.

Un compuesto de fórmula (XXXVIII)

5

10



en donde A¹ es CH o N, y preferiblemente N;

15

R^{1a} se selecciona de hidroxilo, halógeno, CN, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, alquilsulfanilo C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, amino y NHC(O)alquilo C₁₋₆; y preferentemente R^{1a} se selecciona de alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆-alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₆;

20

R^{1b} y R^{1c} se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, CN, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, alquilsulfanilo C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, amino, y NHC(O)alquilo C₁₋₆; y preferiblemente R^{1b} y R^{1c} son hidrógeno;

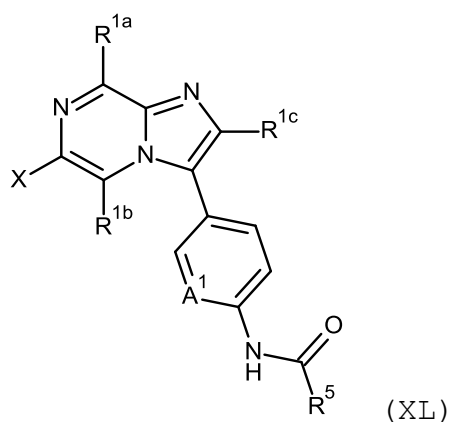
25

R^5 se selecciona de alquilo C_{1-6} , alcoilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , alcoi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , alquilamino C_{1-6} , dialquilamino C_{1-6} , y alquil C_{1-6} -alcoxi-amino C_{1-6} , en donde cada uno de dichos grupos está
 5 opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y CN; y

R^{10} es un alquilo C_{1-6} ;

o una sal o N-óxido del mismo.

Un compuesto de fórmula (XL)



en donde A^1 es CH o N, y preferiblemente N;

R^{1a} se selecciona de hidroxí, halógeno, CN, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , alcoi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-4} , alquilsulfanilo C_{1-6} , alquilsulfinilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alcoi C_{1-6} , amino y NHC(O)alquilo C_{1-6} ; y preferentemente R^{1a} se selecciona de alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , alcoi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-4} y alcoi C_{1-6} ;

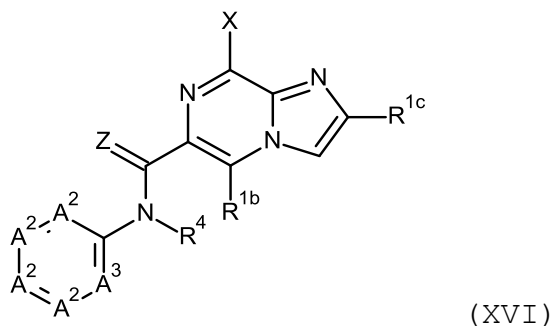
R^{1b} y R^{1c} se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, CN, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-4} , alquilsulfanilo C_{1-6} , alquilsulfinilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} , amino, y $NHC(O)$ alquilo C_{1-6} ; y preferiblemente R^{1b} y R^{1c} son hidrógeno;

R^5 se selecciona de alquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , alquilamino C_{1-6} , dialquilamino C_{1-6} , y alquil C_{1-6} -alcoxiamino C_{1-6} , en donde cada uno de dichos grupos está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y CN; y

X es Cl, Br o I;

o una sal o N-óxido del mismo.

Un compuesto de fórmula (XVI)



en donde Z es O o S, y preferiblemente Z es O;

R^{1b} y R^{1c} se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, CN, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-4} , alquilsulfanilo C_{1-6} , alquilsulfinilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} ,

6, alcoxilo C_{1-6} , amino, y $NHC(O)alquilo$ C_{1-6} ; y preferiblemente R^{1b} y R^{1c} son hidrógeno;

A^2 es independientemente CR^2 o N, con la condición de que no más de tres A^2 sean N, preferiblemente no más de dos A^2 sean N, preferiblemente no más de un A^2 sea N, y más preferiblemente los cuatro A^2 sean CR^2 ;

R^2 se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, CN, alquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} -alcoxilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alqueno C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , alquilsulfanilo C_{1-6} , alquilsulfinilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alcoxycarbonilo C_{1-6} , alquilaminocarbonilo C_{1-6} , dialquilaminocarbonilo C_{1-6} y alquilcarbonilo C_{1-6} , donde cada uno de los alquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} -alcoxilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alqueno C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , Los grupos cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , alquilsulfanilo C_{1-6} , alquilsulfinilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alcoxycarbonilo C_{1-6} , alquilaminocarbonilo C_{1-6} , dialquilaminocarbonilo C_{1-6} y alquilcarbonilo C_{1-6} están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo y CN, y preferiblemente R^2 se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, CN, alquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} -alquilo C_{1-6} y alcoxilo C_{1-6} -alcoxilo C_{1-6} , en donde cada uno de los grupos alquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} -alquilo C_{1-6} y

alcoxi C₁₋₆-alcoxi C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo y CN;

A³ es independientemente CR³ o N;

5 A³ es CR₃, siendo R₃ seleccionado independientemente de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, CN, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, alquilsulfanilo C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆,
10 6, amino, alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆ y cicloalquilamino C₃₋₆, en donde cada uno de los grupos alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, alquilsulfanilo C₁₋₆,
15 alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆ y cicloalquilamino C₃₋₆ está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, y CN; y preferentemente siendo R³ seleccionado de hidrógeno,
20 hidroxilo, halógeno, CN, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, y alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, en donde cada uno de los grupos alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, y alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo y CN;

R^4 se selecciona de alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ,
 cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-6} ,
 alquino C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , alquilsulfanil C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ,
 alquilsulfinil C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , alquilsulfonil C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ,
 5 alcoxicarbonil C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , alquilaminocarbonil C_{1-6} -
 alquilo C_{1-6} , di-alquilaminocarbonil C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , y CN, en
 donde cada uno de los grupos alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo
 C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-4} , alqueno
 C_{2-6} , alquino C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , alquilsulfanil C_{1-6} -alquilo
 10 C_{1-6} , alquilsulfinil C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , alquilsulfonil C_{1-6} -
 alquilo C_{1-6} , alcoxicarbonil C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ,
 alquilaminocarbonil C_{1-6} -alquilo C_{1-6} y di-alquilaminocarbonil
 C_{1-6} -alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con de uno a
 tres sustituyentes seleccionados independientemente de
 15 halógeno y CN; y preferentemente R^4 se selecciona de alquilo
 C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -
 alquilo C_{1-4} , y alcoxi C_{1-6} , en donde cada uno de los
 grupos alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} ,
 cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-4} , y alcoxi C_{1-6} está
 20 opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes
 seleccionados independientemente de halógeno y CN;

en donde A^3 y R^4 tomados juntos opcionalmente forman un
 anillo, más preferentemente un heterociclo de 5 a 8 miembros,
 más preferentemente un heterociclo de 6 miembros; y

25 X es Cl, Br o I;

o una sal o N-óxido del mismo.

Los compuestos de fórmula (I) como se definen en la presente invención se pueden usar en el sector agrícola y campos de uso relacionados, por ejemplo, como principios
5 activos para controlar patógenos de plantas o en materiales no vivos para el control de microorganismos de descomposición u organismos potencialmente dañinos para el hombre. Los compuestos novedosos se distinguen por una excelente actividad a bajas tasas de aplicación, por ser bien tolerados
10 por las plantas y por ser seguros para el medio ambiente. Estos tienen unas propiedades curativas, preventivas y sistémicas muy útiles y se pueden utilizar para la protección de numerosas plantas de cultivo. Los compuestos de fórmula (I) como se definen en la presente invención se pueden usar
15 para inhibir o destruir los patógenos que se aparecen en plantas o partes de plantas (frutos, flores, hojas, tallos, tubérculos, raíces) de diferentes cultivos de plantas útiles, mientras que al mismo tiempo protegen también aquellas partes de las plantas que crecen más tarde, por ejemplo, de
20 microorganismos fitopatógenos.

También es posible utilizar los compuestos de fórmula (I) definidos en la presente invención como fungicidas. El término "fungicida" tal como se usa en el presente documento significa un compuesto que controla, modifica o previene el
25 crecimiento de hongos. Por "cantidad eficaz como fungicida"

se entiende la cantidad de un compuesto o combinación de compuestos capaz de producir un efecto sobre el crecimiento de los hongos. Los efectos de control o modificación incluyen todas las desviaciones del desarrollo natural, tales como la muerte, el retraso y similares, y la prevención incluye la formación de barreras u otras defensas en o sobre una planta para evitar la infección fúngica.

También es posible utilizar compuestos de fórmula (I) tal como se definen en la presente invención como agentes de revestimiento para el tratamiento de material de propagación vegetal, por ejemplo, semillas, tales como frutos, tubérculos o granos, o esquejes de plantas (por ejemplo, arroz), para la protección contra infecciones fúngicas, así como contra hongos fitopatógenos que se producen en el suelo. El material de propagación se puede tratar con una composición que comprende un compuesto de fórmula (I) tal como se define en la presente invención antes de la siembra: la semilla, por ejemplo, se puede revestir antes de ser sembrada. Los compuestos de fórmula (I) definidos en la presente invención también pueden aplicarse a los granos (recubrimiento), ya sea impregnando las semillas en una formulación líquida o recubriéndolas con una formulación sólida. La composición también puede aplicarse al sitio de siembra cuando se está plantando el material de propagación, por ejemplo, en el surco de la semilla durante la siembra. La invención también

se refiere a dichos métodos de tratamiento del material de propagación vegetal y al material de propagación vegetal tratado de esta manera.

Además, los compuestos de fórmula (I) tal como se
5 definen en la presente invención se pueden utilizar para controlar hongos en áreas relacionadas, por ejemplo, en la protección de materiales técnicos, incluyendo madera y productos técnicos relacionados con la madera, en el almacenamiento de alimentos, en la gestión de la higiene.

10 Además, la invención podría utilizarse para proteger materiales no vivos del ataque de hongos, por ejemplo, madera, tableros de pared y pintura.

Los compuestos de fórmula (I) tal como se definen en la presente invención y las composiciones fungicidas que los
15 contienen pueden usarse para controlar enfermedades de las plantas causadas por un amplio espectro octupleteo de patógenos fúngicos de plantas. Son eficaces para controlar un espectro octupleteo de enfermedades de las plantas, tales como patógenos foliares de cultivos ornamentales, césped,
20 hortalizas, campos, cereales y frutales.

Estos hongos y hongos vectores de enfermedades, así como bacterias fitopatógenas y virus, que pueden controlarse son, por ejemplo:

Absidia corymbifera, Alternaria spp, Aphanomyces spp,
25 Ascochyta spp, Aspergillus spp. incluyendo A. flavus, A.

fumigatus, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. terrus*, *Aureobasidium* spp. incluyendo *A. pullulans*, *Blastomyces dermatitidis*, *Blumeria graminis*, *Bremia lactucae*, *Botryosphaeria* spp. incluyendo *B. dothidea*, *B. obtusa*, *Botrytis* spp. incluyendo

5 *B. cinerea*, *Candida* spp. incluyendo *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. lusitaniae*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *Cephaloascus fragrans*, *Ceratocystis* spp, *Cercospora* spp. incluyendo *C. arachidicola*, *Cercosporidium personatum*, *Cladosporium* spp, *Claviceps purpurea*,

10 *Coccidioides immitis*, *Cochliobolus* spp, *Colletotrichum* spp. incluyendo *C. musae*,

Cryptococcus neoformans, *Diaporthe* spp, *Didymella* spp, *Drechslera* spp, *Elsinoe* spp,

Epidermophyton spp, *Erwinia amylovora*, *Erysiphe* spp.

15 incluyendo *E. cichoracearum*,

Eutypa lata, *Fusarium* spp. incluyendo *F. culmorum*, *F. graminearum*, *F. langsethiae*, *F. moniliforme*, *F. oxysporum*, *F. proliferatum*, *F. subglutinans*, *F. solani*, *Gaeumannomyces graminis*, *Gibberella fujikuroi*, *Gloeodes pomigena*,

20 *Gloeosporium musarum*, *Glomerella cingulate*, *Guignardia bidwellii*, *Gymnosporangium juniperi-virginianae*, *Helminthosporium* spp, *Hemileia* spp, *Histoplasma* spp. incluyendo *H. capsulatum*, *Laetisaria fuciformis*, *Leptographium lindbergi*, *Leveillula taurica*, *Lophodermium*

25 *seditiosum*, *Microdochium nivale*, *Microsporum* spp, *Monilinia*

spp, Mucor spp, Mycosphaerella spp. incluyendo M. graminicola, M. pomi, Oncobasidium theobromaeon, Ophiostoma piceae, Paracoccidioides spp, Penicillium spp. incluyendo P. digitatum, P. italicum, Petriellidium spp, Peronosclerospora spp. incluyendo P. maydis, P. philippinensis y P. sorghi, 5 Peronospora spp, Phaeosphaeria nodorum, Phakopsora pachyrhizi, Phellinus igniarius, Phialophora spp, Phoma spp, Phomopsis viticola, Phytophthora spp. incluyendo P. infestans, Plasmopara spp. incluyendo P. halstedii, P. viticola, Pleospora spp., Podosphaera spp. incluyendo P. leucotricha, Polymyxa graminis, Polymyxa betae, 10 Pseudocercospora herpotrichoides, Pseudomonas spp, Pseudoperonospora spp. incluyendo P. cubensis, P. humuli, Pseudopeziza tracheiphila, Puccinia Spp. incluyendo P. hordei, P. recondita, P. striiformis, P. triticina, 15 Pyrenopeziza spp, Pyrenophora spp, Pyricularia spp. incluyendo P. oryzae, Pythium spp. incluyendo P. ultimum, Ramularia spp, Rhizoctonia spp, Rhizomucor pusillus, Rhizopus arrhizus, Rhynchosporium spp, Scedosporium spp. incluyendo S. apiospermum y S. prolificans, Schizothyrium pomi, 20 Sclerotinia spp, Sclerotium spp, Septoria spp, incluyendo S. nodorum, S. tritici, Sphaerotheca macularis, Sphaerotheca fusca (Sphaerotheca fuliginea), Sporothrix spp, Stagonospora nodorum, Stemphylium spp,. Stereum hirsutum, 25 Thanatephorus cucumeris, Thielaviopsis basicola, Tilletia

spp, Trichoderma spp. incluyendo T. harzianum, T. pseudokoningii, T. viride,

Trichophyton spp, Typhula spp, Uncinula necator, Urocystis spp, Ustilago spp, Venturia spp. incluyendo V. inaequalis, Verticillium spp, y Xanthomonas spp.

En particular, los compuestos de fórmula (I) tal como se definen en la presente invención y las composiciones fungicidas que los contienen pueden usarse para controlar enfermedades de las plantas causadas por un espectro octupleteo de patógenos fúngicos de las plantas en las clases Basidiomycete, Ascomycete, Oomycete y/o Deuteromycete, Blasocladiomycete, Chytridiomycete, Glomeromycete y/o Mucoromycete. Más particularmente, los compuestos de fórmula (I) tal como se definen en la presente invención pueden utilizarse para controlar oomicetos.

Estos patógenos pueden incluir:

Oomicetos, incluyendo enfermedades por *Phytophthora* tales como las provocadas por *Phytophthora capsici*, *Phytophthora infestans*, *Phytophthora sojae*, *Phytophthora fragariae*, *Phytophthora nicotianae*, *Phytophthora cinnamomi*, *Phytophthora citricola*, *Phytophthora citrophthora* y *Phytophthora erythroseptica*; *Pythium* enfermedades tales como las provocadas por *Pythium aphanidermatum*, *Pythium arrhenomanes*, *Pythium graminicola*, *Pythium irregulare*, *Pythium sylvaticum* y *Pythium ultimum* enfermedades provocadas

por *Peronosporales* tales como *Peronospora destructor*,
Peronospora parasitica, *Plasmopara viticola*, *Plasmopara*
halstedii, *Pseudoperonospora cubensis*, *Albugo candida*,
Sclerophthora macrospora y *Bremia lactucae*; y otros tales
5 como *Aphanomyces cochlioides*, *Labyrinthula zosterae*,
Peronosclerospora sorghi y *Sclerospora graminicola*.

Ascomicetos, incluidas las enfermedades y/o podredumbres
por mancha, ráfaga o tizón, por ejemplo las causadas por
Pleosporales tales como *Stemphylium solani*, *Stagonospora*
10 *tainanensis*, *Spilocaea oleaginea*, *Setosphaeria turcica*,
Pyrenochaeta lycoperisici, *Pleospora herbarum*, *Phoma*
destructiva, *Phaeosphaeria herpotrichoides*, *Phaeocryptocus*
gaeumannii, *Ophiosphaerella graminicola*, *Ophiobolus*
graminis, *Leptosphaeria maculans*, *Hendersonia creberrima*,
15 *Helminthosporium tritici-repentis*, *Setosphaeria turcica*,
Drechslera glycines, *Didymella bryoniae*, *Cycloconium*
oleagineum, *Corynespora cassiicola*, *Cochliobolus sativus*,
Bipolaris cactivora, *Venturia inaequalis*, *Pyrenophora teres*,
Pyrenophora tritici-repentis, *Alternaria alternata*,
20 *Alternaria brassicicola*, *Alternaria solani* y *Alternaria*
tomatophila, *Capnodiales* *Septoria tritici*, *Septoria nodorum*,
Septoria glycines, *Cercospora arachidicola*, *Cercospora*
sojina, *Cercospora zeae-maydis*, *Cercospora* *capsellae* y
Cercospora *herpotrichoides*, *Cladosporium carpophilum*,
25 *Cladosporium effusum*, *Passalora fulva*, *Cladosporium*

oxysporum, *Dothistroma septosporum*, *Isariopsis clavispora*,
Mycosphaerella fijiensis, *Mycosphaerella graminicola*,
Mycovellosiella koepkeii, *Phaeoisariopsis bataticola*,
Pseudocercospora vitis, *Pseudocercospora herpotrichoides*,
5 *Ramularia beticola*, *Ramularia collo-cygni*, Magnaporthales
tales como *Gaeumannomyces graminis*, *Magnaporthe grisea*,
Pyricularia oryzae, Diaporthales tales *Anisogramma anomala*,
Apiognomonina errabunda, *Cytospora platani*, *Diaporthe*
phaseolorum, *Discula destructiva*, *Gnomonia fructicola*,
10 *Greeneria uvicola*, *Melanconium juglandinum*, *Phomopsis*
viticola, *Sirococcus clavigignenti-juglandacearum*, *Tubakia*
dryina, *Dicarpella* spp., *Valsa ceratosperma*, y tales como
Actinothyrium graminis, *Ascochyta pisi*, *Aspergillus flavus*,
Aspergillus fumigatus, *Aspergillus nidulans*, *Asperisporium*
15 *caricae*, *Blumeriella jaapii*, *Candida* spp., *Capnodium ramosum*,
Cephaloascus spp., *Cephalosporium gramineum*, *Ceratocystis*
paradoxa, *Chaetomium* spp., *Hymenoscyphus pseudoalbidus*,
Coccidioides spp., *Cylindrosporium padi*, *Diplocarpon malae*,
Drepanopeziza campestris, *Elsinoe ampelina*, *Epicoccum nigrum*,
20 *Epidermophyton* spp., *Eutypa lata*, *Geotrichum candidum*,
Gibellina cerealis, *Gloeocercospora sorghi*, *Gloeodes*
pomigena, *Gloeosporium perennans*; *Gloeotinia temulenta*,
Griphospora corticola, *Kabatiella lini*, *Leptographium*
microsporum, *Leptosphaerulina crassiasca*, *Lophodermium*
25 *seditiosum*, *Marssonina graminicola*, *Microdochium nivale*,

Monilinia fructicola, *Monographella albescens*, *Monosporascus*
cannonballus, *Naemacyclus* spp., *Ophiostoma novo-ulmi*,
Paracoccidioides brasiliensis, *Penicillium expansum*,
Pestalotia rhododendri, *Petriellidium* spp., *Pezicula* spp.,
5 *Phialophora gregata*, *Phyllachora pomigena*, *Phymatotrichum*
omnivora, *Physalospora abdita*, *Plectosporium tabacinum*,
Polyscytalum pustulans, *Pseudopeziza medicaginis*,
Pyrenopeziza brassicae, *Ramulispora sorghi*, *Rhabdocline*
pseudotsugae, *Rhynchosporium secalis*, *Sacrocladium oryzae*,
10 *Scedosporium* spp., *Schizothyrium pomi*, *Sclerotinia*
sclerotiorum, *Sclerotinia minor*; *Sclerotium* spp., *Typhula*
ishikariensis, *Seimatosporium mariae*, *Lepteutypa cupressi*,
Septocyta ruborum, *Sphaceloma perseae*, *Sporonema*
phacididioides, *Stigmina palmivora*, *Tapesia yallundae*, *Taphrina*
15 *bullata*, *Thielviopsis basicola*, *Trichoseptoria fructigena*,
Zygophiala jamaicensis; enfermedades de mildiú polvoroso por
ejemplo las causadas por Erysiphales tales como *Blumeria*
graminis, *Erysiphe polygoni*, *Uncinula necator*, *Sphaerotheca*
fuligena, *Podosphaera leucotricha*, *Podosphaera macularis*
20 *Golovinomyces cichoracearum*, *Leveillula taurica*, *Microsphaera*
diffusa, *Oidiopsis gossypii*, *Phyllactinia guttata* y *Oidium*
arachidis; mohos por ejemplo los causados por
Botryosphaeriales tales como *Dothiorella aromatica*, *Diplodia*
seriata, *Guignardia bidwellii*, *Botrytis cinerea*, *Botryotinia*
25 *allii*, *Botryotinia fabae*, *Fusicoccum amygdali*, *Lasiodiplodia*

theobromae, *Macrophoma theicola*, *Macrophomina phaseolina*,
Phyllosticta cucurbitacearum; anthracnoses ,por ejemplo las
 causadas por Glommerelales tales como *Colletotrichum*
gloeosporioides, *Colletotrichum lagenarium*, *Colletotrichum*
 5 *gossypii*, *Glomerella cingulata*, y *Colletotrichum graminicola*;
 y marchitamientos o tizones, por ejemplo los causados por
 Hypocreale tales como *Acremonium strictum*, *Claviceps*
purpurea, *Fusarium culmorum*, *Fusarium graminearum*, *Fusarium*
virguliforme, *Fusarium oxysporum*, *Fusarium subglutinans*,
 10 *Fusarium oxysporum* f.sp. *cubense*, *Gerlachia nivale*,
Gibberella fujikuroi, *Gibberella zeae*, *Gliocladium* spp.,
Myrothecium verrucaria, *Nectria ramulariae*, *Trichoderma*
viride, *Trichothecium roseum*, y *Verticillium theobromae*.

Basidiomicetos, incluyendo tizones, por ejemplo los
 15 causados por Ustilaginalestales como *Ustilaginoidea virens*,
Ustilago nuda, *Ustilago tritici*, *Ustilago zeae*, royas, por
 ejemplo las causadas por Pucciniales tales como *Cerotelium*
fici, *Chrysomyxa arctostaphyli*, *Coleosporium ipomoeae*,
Hemileia vastatrix, *Puccinia arachidis*, *Puccinia cacabata*,
 20 *Puccinia graminis*, *Puccinia recondita*, *Puccinia sorghi*,
Puccinia hordei, *Puccinia striiformis* f.sp. *Hordei*, *Puccinia*
striiformis f.sp. *Secalis*, *Pucciniastrum coryli*, o Uredinales
 tal como *Cronartium ribicola*, *Gymnosporangium juniperi-*
viginianae, *Melampsora medusae*, *Phakopsora pachyrhizi*,
 25 *Phragmidium mucronatum*, *Physopella ampelosidis*, *Tranzschelia*

discolor y *Uromyces viciae-fabae*; y otras podredumbres y enfermedades tales como las causadas por *Cryptococcus* spp., *Exobasidium vexans*, *Marasmiellus inoderma*, *Mycena* spp., *Sphacelotheca reiliana*, *Typhula ishikariensis*, *Urocystis*
 5 *agropyri*, *Itersonilia perplexans*, *Corticium invisum*, *Laetisaria fuciformis*, *Waitea circinata*, *Rhizoctonia solani*, *Thanetophorus cucurmeris*, *Entyloma dahliae*, *Entylomella microspora*, *Neovossia molinae* y *Tilletia caries*.

Blastocladiomycetes, tales como *Physoderma maydis*.

10 Mucoromycetes, tales como *Choanephora cucurbitarum*.; *Mucor* spp.; *Rhizopus arrhizus*.

Así como también enfermedades provocadas por otras especies y géneros estrechamente relacionados con los enumerados anteriormente.

15 Además de su actividad fungicida, los compuestos y composiciones que comprenden los compuestos de la fórmula (I) como se define en la presente invención también pueden tener actividad contra bacterias tal como *Erwinia amylovora*, *Erwinia caratovora*, *Xanthomonas campestris*, *Pseudomonas*
 20 *syringae*, *Strptomyces scabies* y otras especies relacionadas, así como ciertos protozoos.

Dentro del alcance de la presente invención, los cultivos diana y/o las plantas útiles que deben protegerse comprenden normalmente cultivos perennes y anuales, tales
 25 como plantas de bayas, por ejemplo zarzamoras, arándanos,

arándanos rojos, frambuesas y fresas; cereales, por ejemplo cebada, maíz, mijo, avena, arroz, centeno, sorgo, triticale y trigo; plantas fibrosas, por ejemplo algodón, lino, cáñamo, yute y sisal; cultivos de campo, como la remolacha azucarera y forrajera, el café, el lúpulo, la mostaza, la colza oleaginosa (canola), la adormidera, la caña de azúcar, el girasol, el té y el tabaco; árboles frutales, como el manzano, el albaricoquero, el aguacate, el plátano, la cereza, los cítricos, la nectarina, el melocotón, el peral y el ciruelo; gramíneas, como la Bermuda, el bluegrass, el bentgrass, el ciempiés, la festuca, el ryegrass, el St. Augustine y Zoysia; hierbas como albahaca, borraja, cebollino, cilantro, lavanda, levístico, menta, orégano, perejil, romero, salvia y tomillo; legumbres como judías, lentejas, guisantes y soja; frutos de cáscara como almendra, anacardo, cacahuete, avellana, cacahuete, nuez pecana, pistacho y nuez; palmeras como la palma de aceite; plantas ornamentales, por ejemplo flores, arbustos y árboles; otros árboles, por ejemplo cacao, coco, olivo y caucho; hortalizas, por ejemplo espárragos, berenjenas, brécol, col, zanahoria, pepino, ajo, lechuga, calabacín, melón, quingombó, cebolla, pimiento, patata, calabaza, ruibarbo, espinacas y tomate; y vides, por ejemplo uvas.

Las plantas y/o cultivos diana útiles según la invención incluyen variedades convencionales, así como variedades

mejoradas genéticamente o manipuladas, tales como, por ejemplo, variedades resistentes a insectos (por ejemplo, variedades Bt. y VIP), así como variedades resistentes a enfermedades, tolerantes a herbicidas (por ejemplo, variedades de maíz resistentes al glifosato y al glufosinato, disponibles comercialmente bajo los nombres comerciales RoundupReady® y LibertyLink®) y tolerantes a nematodos. A modo de ejemplo, entre las variedades de cultivo genéticamente mejoradas o modificadas se incluyen las variedades de algodón Stoneville 5599BR y Stoneville 4892BR.

Debe entenderse que la expresión "plantas útiles" y/o "cultivos diana" incluye también plantas útiles que se han hecho tolerantes a herbicidas como el bromoxinil o clases de herbicidas (tales como, por ejemplo, inhibidores de la HPPD, inhibidores de la ALS, por ejemplo primisulfurón, prosulfurón y trifloxisulfurón, inhibidores de la EPSPS (5-enol-pirovilshikimato-3-fosfato-sintasa), inhibidores de la GS (glutamina sintetasa) o inhibidores de la PPO (protoporfirinógeno-oxidasa)) como resultado de métodos convencionales de mejora o ingeniería genética. Un ejemplo de cultivo que se ha hecho tolerante a las imidazolinonas, por ejemplo el imazamox, mediante métodos convencionales de cultivo (mutagénesis) es la colza de verano Clearfield® (Canola). Algunos ejemplos de cultivos que se han hecho tolerantes a herbicidas o clases de herbicidas mediante métodos de ingeniería genética son las

variedades de maíz resistentes al glifosato y al glufosinato, disponibles comercialmente con los nombres comerciales RoundupReady® , Herculex I® y LibertyLink®.

5 Debe entenderse que el término "plantas útiles" y/o "cultivos diana" incluye aquellos que de forma natural son o se han hecho resistentes a los insectos dañinos. Esto incluye plantas transformadas mediante el uso de técnicas de ADN recombinante, por ejemplo, para que sean capaces de sintetizar una o más toxinas de acción selectiva, tales como
10 las conocidas, por ejemplo, a partir de bacterias productoras de toxinas. Algunos ejemplos de toxinas que pueden expresarse son las δ endotoxinas, las proteínas insecticidas vegetativas (Vip), las proteínas insecticidas de bacterias colonizadoras de nematodos y las toxinas producidas por escorpiones,
15 arácnidos, avispas y hongos. Un ejemplo de un cultivo que se ha modificado para que exprese la toxina de *Bacillus thuringiensis* es el maíz Bt KnockOut® (Syngenta Seeds). Un ejemplo de cultivo que comprende más de un gen que codifica para la resistencia insecticida y, por tanto, expresa más de
20 una toxina es VipCot® (Syngenta Seeds). Los cultivos o su material de siembra también pueden ser resistentes a múltiples tipos de plagas (los llamados eventos transgénicos apilados cuando se crean mediante modificación genética). Por ejemplo, una planta puede tener la capacidad de expresar una
25 proteína insecticida y al mismo tiempo ser tolerante a

herbicidas, por ejemplo Herculex I ® (Dow AgroSciences, Pioneer Hi-Bred International).

La expresión "plantas útiles" y/o "cultivos diana" debe entenderse que incluye también a las plantas útiles que han sido transformadas mediante el uso de técnicas de ADN recombinante de tal manera que son capaces de sintetizar sustancias antipatógenas que tienen una acción selectiva, tales como, por ejemplo, las denominadas "proteínas relacionadas con la patogénesis" (PRPs, véase por ejemplo EP-A-0 392 225). Se conocen ejemplos de dichas sustancias antipatógenas y de plantas transgénicas capaces de sintetizar dichas sustancias antipatógenas, por ejemplo, en los documentos EP-A-0 392 225, WO 95/33818 y EP-A-0 353 191. Los métodos de producción de dichas plantas transgénicas son generalmente conocidos por los expertos en la técnica y se describen, por ejemplo, en las publicaciones mencionadas anteriormente.

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

ejemplo *Photorhabdus* spp. o *Xenorhabdus* spp, como
Photorhabdus luminescens, *Xenorhabdus nematophilus*; toxinas
 producidas por animales, como toxinas de escorpiones, toxinas
 de arácnidos, toxinas de avispas y otras neurotoxinas
 5 específicas de insectos; toxinas producidas por hongos, como
 toxinas de estreptomicetos, lectinas vegetales, como lectinas
 de guisantes, lectinas de cebada o lectinas de campanillas de
 invierno; aglutininas; inhibidores de proteinasas, como
 inhibidores de tripsina, inhibidores de serina proteasa,
 10 patatina, cistatina, inhibidores de papaína; Proteínas
 inactivadoras del ribosoma (RIP), como la ricina, la RIP del
 maíz, la abrina, la luffina, la saporina o la briodina;
 Enzimas del metabolismo esteroide, como la 3-
 hidroxiesteroideoxidasas, la ecdisteroide-UDP-glicosil-
 15 transferasa, las colesterol-oxidasas, los inhibidores de la
 ecdisona, la HMG-COA-reductasa, los bloqueantes de canales
 iónicos, como los bloqueantes de canales de sodio o calcio,
 la hormona juvenil esterasa, los receptores de hormonas
 diuréticas, la estilbeno sintasa, la bibencil sintasa, las
 20 quitinasas y las glucanasas.

Además, en el contexto de la presente invención, se debe
 entender que las δ -endotoxinas son, por ejemplo, Cry1Ab,
 Cry1Ac, Cry1F, Cry1Fa2, Cry2Ab, Cry3A, Cry3Bb1 o Cry9C, o
 proteínas insecticidas vegetativas (Vip), por ejemplo, Vip1,
 25 Vip2, Vip3 o Vip3A, expresamente también toxinas híbridas,

toxinas truncadas y toxinas modificadas. Las toxinas híbridas se producen de forma recombinante mediante una nueva combinación de diferentes dominios de dichas proteínas (véase, por ejemplo en el documento WO 02/15701). Se conocen
5 toxinas truncadas, por ejemplo una Cry1Ab truncada. En el caso de toxinas modificadas, se reemplaza uno o más aminoácidos de la toxina que se encuentra de forma natural. En tales sustituciones de aminoácidos, preferiblemente se insertan en la toxina secuencias de reconocimiento de
10 proteasas no presentes de forma natural, tal como, por ejemplo, en el caso de Cry3A055, se inserta una secuencia de reconocimiento de catepsina-G en una toxina Cry3A (véase el documento WO03/018810).

Se divulgan más ejemplos de tales toxinas o de plantas
15 transgénicas capaces de sintetizarlas, por ejemplo, en los documentos EP-A-0 374 753, WO93/07278, WO95/34656, EP-A-0 427 529, EP-A-451 878 y WO03/052073.

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

La toxina contenida en las plantas transgénicas confiere a las plantas tolerancia a los insectos dañinos. Este tipo de insectos puede darse en cualquier grupo taxonómico de insectos, pero es especialmente frecuente encontrarlos en los
5 escarabajos (Coleoptera), los insectos de dos alas (Diptera) y las mariposas (Lepidoptera).

Se conocen plantas transgénicas que contienen uno o más genes que codifican para una resistencia insecticida y expresan una o más toxinas y algunas de ellas están
10 comercialmente disponibles. Ejemplos de tales plantas son: YieldGard® (variedad de maíz que expresa una toxina Cry1Ab); YieldGard Rootworm® (variedad de maíz que expresa una toxina Cry3Bb1); YieldGard Plus® (variedad de maíz que expresa una toxina Cry1Ab y otra Cry3Bb1); Starlink® (variedad de maíz
15 que expresa una toxina Cry9C); Herculex I® (variedad de maíz que expresa una toxina Cry1Fa2 y la enzima fosfinotricina N-acetiltransferasa (PAT) para lograr la tolerancia al herbicida glufosinato de amonio.); NuCOTN 33B® (variedad de algodón que expresa una toxina Cry1Ac); Bollgard I® (variedad
20 de algodón que expresa una toxina Cry1Ac); Bollgard II® (variedad de algodón que expresa una toxina Cry1Ac y otra Cry2Ab); VipCot® (variedad de algodón que expresa una toxina Vip3A y una Cry1Ab); NewLeaf® (variedad de papa que expresa una toxina Cry3A); NatureGard®, Agrisure® GT Advantage (GA21

rasgo tolerante al glifosato), Agrisure® CB Advantage (Rasgo Bt11 del barrenador del maíz (CB)) y Protecta®.

Otros ejemplos de estos cultivos transgénicos son:

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

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

20 3. **Maíz MIR604** de Syngenta Seeds SAS, Chemin de l'Hobit
27, F-31 790 St. Sauveur, Francia, número de registro
C/FR/96/05/10. El Maíz que se ha vuelto resistente a los
insectos mediante la expresión transgénica de una toxina
Cry3A modificada. Esta toxina es Cry3A055 modificada por la
25 inserción de una secuencia de reconocimiento de catepsina-G-

proteasa. La preparación de tales plantas transgénicas de maíz se describe en el documento WO 03/018810.

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

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

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

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

subsp. kurstaki que produce tolerancia a ciertos lepidópteros, entre ellos el barrenador europeo del maíz.

5 El término "emplazamiento", tal y como se utiliza en el presente documento, hace referencia a los campos en los que crecen las plantas, o donde se siembran las semillas de las plantas cultivadas, o donde se colocarán las semillas en el suelo. Esto incluye la tierra, las semillas y las plántulas, así como la vegetación establecida.

10 El término "plantas" se refiere a todas las partes físicas de una planta, incluyendo semillas, plántulas, retoños, raíces, tubérculos, tronco, tallos, follaje y frutos.

15 Se entiende que la expresión "material de propagación vegetal" indica las partes generativas de la planta, tales como las semillas, que pueden usarse para la multiplicación de la misma, y el material vegetativo, como los esquejes o los tubérculos, por ejemplo, las papas. Pueden mencionarse, por ejemplo, semillas (en sentido estricto), raíces, frutos, tubérculos, bulbos, rizomas y partes de plantas. También
20 pueden mencionarse las plantas germinadas y las plantas jóvenes que vayan a trasplantarse tras la germinación o tras emerger del suelo. Estas plantas jóvenes podrán protegerse antes del trasplante mediante un tratamiento total o parcial por inmersión. Preferiblemente, por "material de propagación
25 vegetal" se entienden las semillas.

Los agentes plaguicidas a los que se hace referencia en la presente utilizando su nombre común se conocen, por ejemplo, por "The Pesticide Manual", 19^a Ed., British Crop Protection Council 2021.

5 Los compuestos de la fórmula (I) tal como se definen en la presente invención se pueden utilizar en forma no modificada o, preferiblemente, junto con los adyuvantes empleados convencionalmente en la técnica de la formulación. Para ello, pueden formularse convenientemente de manera
10 conocida en concentrados emulsionables, pastas recubribles, soluciones o suspensiones directamente pulverizables o diluibles, emulsiones diluibles, polvos humectables, polvos solubles, polvos, granulados, y también encapsulaciones por ejemplo en sustancias poliméricas. Al igual que para el tipo
15 de composiciones, los métodos de aplicación, tales como pulverización, atomización, espolvoreo, dispersión, recubrimiento o vertido, se seleccionan de acuerdo con los objetivos deseados y las circunstancias predominantes. Las composiciones también pueden contener otros adyuvantes tales
20 como estabilizantes, antiespumantes, reguladores de la viscosidad, aglutinantes o adherentes, así como fertilizantes, donantes de micronutrientes u otras formulaciones para obtener efectos especiales.

Los portadores y/o adyuvantes adecuados, por ejemplo,
25 para uso agrícola, pueden ser sólidos o líquidos y son

sustancias útiles en la tecnología de formulación, por ejemplo, sustancias minerales naturales o regeneradas, disolventes, dispersantes, agentes humectantes, taquificantes, espesantes, aglutinantes o fertilizantes.

5 Tales portadores se describen, por ejemplo, en WO 97/33890.

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

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

Los concentrados emulsionables son composiciones líquidas homogéneas dispersables en agua u otro líquido y pueden consistir enteramente en el compuesto activo con un agente emulsionante líquido o sólido, o pueden contener también un portador líquido, tal como xileno, naftas aromáticas pesadas, isoforona y otros disolventes orgánicos no volátiles. Durante el uso, estos concentrados se dispersan en agua u otro líquido y normalmente se aplican como pulverización en el área que se va a tratar. La cantidad de principio activo puede variar del 0.5 % al 95 % del concentrado.

Las formulaciones granulares incluyen tanto extruidos como partículas relativamente gruesas y suelen aplicarse sin diluir en la zona en donde se requiere el tratamiento. Los portadores habituales de las formulaciones granulares incluyen arena, tierra de batán, arcilla atapulgítica, arcillas bentoníticas, arcilla montmorillonítica, vermiculita, perlita, carbonato de calcio, ladrillo, piedra pómez, pirofilita, caolín, dolomita, yeso, harina de madera, mazorcas de maíz molidas, cáscaras de cacahuete molidas, azúcares, cloruro de sodio, sulfato de sodio, silicato de sodio, borato de sodio, magnesia, mica, óxido de hierro, óxido de zinc, óxido de titanio, óxido de antimonio, criolita, yeso, tierra de diatomeas, sulfato de calcio y otros materiales orgánicos o inorgánicos que absorben o que

pueden recubrirse con el compuesto activo. Las formulaciones granulares contienen normalmente entre un 5 % y un 25 % de principios activos que pueden incluir agentes tensioactivos como naftas aromáticas pesadas, queroseno y otras fracciones del petróleo, o aceites vegetales; y/o adhesivos tales como dextrinas, pegamento o resinas sintéticas.

Los polvos finos son mezclas fluidas del principio activo con sólidos finamente divididos tales como talco, arcillas, harinas y otros sólidos orgánicos e inorgánicos que actúan como dispersantes y portadores.

Las microcápsulas suelen ser gotículas o gránulos del principio activo contenidos en una cubierta porosa inerte que permite la salida del material encerrado al entorno a velocidades controladas. Las gotículas encapsuladas tienen normalmente de 1 a 50 micrómetros de diámetro. El líquido contenido normalmente constituye del 50 al 95 % del peso de la cápsula y puede incluir disolvente además del compuesto activo. Los gránulos encapsulados son generalmente gránulos porosos con membranas porosas que sellan las aberturas de los poros del gránulo, reteniendo las especies activas en forma líquida dentro de los poros del gránulo. Los gránulos normalmente varían de desde 1 milímetro hasta 1 centímetro, y preferiblemente de desde 1 hasta 2 milímetros de diámetro. Los gránulos se forman por extrusión, aglomeración o perlado, o son de origen natural. Ejemplos de tales materiales son la

vermiculita, arcilla sinterizada, caolín, arcilla
atapulgítica, serrín y el carbón granular. Los materiales de
cubierta o membrana incluyen cauchos naturales y sintéticos,
materiales celulósicos, copolímeros de estireno-butadieno,
5 poliacrilonitrilos, poliacrilatos, poliésteres, poliamidas,
poliureas, poliuretanos y xantatos de almidón.

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

Los expertos en la técnica conocen bien los adyuvantes
y/o portadores agrícolas adecuados que son útiles para
formular las composiciones de la invención en los tipos de
formulación descritos anteriormente.

20 Los portadores líquidos que pueden emplearse incluyen,
por ejemplo, agua, tolueno, xileno, nafta de petróleo, aceite
de cultivo, acetona, metil etil cetona, ciclohexanona,
anhídrido acético, acetonitrilo, acetofenona, acetato de
amilo, 2-butanona, clorobenceno, ciclohexano, ciclohexanol,
25 acetatos de alquilo, diacetonalcohol, 1,2-dicloropropano,

dietanolamina, p-dietilbenceno, dietilenglicol, abietato de dietilenglicol, éter butílico de dietilenglicol, éter etílico de dietilenglicol, éter metílico de dietilenglicol, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, 1,4-dioxano, 5 dipropilenglicol, éter metílico de dipropilenglicol, dibenzoato de dipropilenglicol, diproxitol, alquilpirrolidinona, acetato de etilo, 2-etil hexanol, carbonato de etileno, 1,1,1-tricloroetano, 2-heptanona, alfa pineno, d-limoneno, etilenglicol, éter butílico de 10 etilenglicol, éter metílico de etilenglicol, gamma-butirolactona, glicerol, diacetato de glicerol, monoacetato de glicerol, triacetato de glicerol, hexadecano, hexilenglicol, acetato de isoamilo, acetato de isobornilo, isooctano, isoforona, benceno de isopropilo, miristato de 15 isopropilo, ácido láctico, laurilamina, óxido de mesitilo, metoxipropanol, metil isoamil cetona, metil isobutil cetona, laurato de metilo, octanoato de metilo, oleato de metilo, cloruro de metileno, m-xileno, n-hexano, n-octilamina, ácido octadecanoico, acetato de octilamina, ácido oleico, 20 oleilamina, o-xileno, fenol, polietilenglicol (PEG400), ácido propiónico, propilenglicol, éter monometílico de propilenglicol, p-xileno, tolueno, fosfato de trietilo, trietilenglicol, ácido xileno sulfónico, parafina, aceite mineral, tricloroetileno, percloroetileno, acetato de etilo, 25 acetato de amilo, acetato de butilo, metanol, etanol,

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

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

Se emplea ventajosamente una gama octuple de agentes tensioactivos en dichas composiciones líquidas y sólidas, especialmente aquellas diseñadas para diluirse con un portador antes de su aplicación. Estos agentes, cuando se usan, normalmente comprenden del 0.1 % al 15% en peso de la formulación. Estos pueden ser de naturaleza aniónica, catiónica, no iónica o polimérica y se pueden emplear como agentes emulsionantes, agentes humectantes, agentes de suspensión o con otros fines. Los agentes tensioactivos típicos incluyen sales de alquilsulfatos, tales como laurilsulfato de dietanolamonio; sales de alquilsulfonato, tales como dodecilbencenosulfonato de calcio; productos de adición de alquilfenol-óxido de alquilenos, tales como

nonilfenol-C.sub. 18 etoxilato; productos de adición de óxido
 de alcohol-alquileo, como el alcohol tridecílico-C.sub. 16
 etoxilato; jabones, tales como estearato de sodio; sales de
 alquilnaftalenosulfonato, tales como
 5 dibutilnaftalenosulfonato de sodio; ésteres dialquílicos de
 sales de sulfosuccinato, tales como di(2-etilhexil)
 sulfosuccinato de sodio; ésteres de sorbitol, tales como
 oleato de sorbitol; aminas cuaternarias, como el cloruro de
 lauril-trimetilamonio; ésteres de polietilenglicol de ácidos
 10 grasos, como el estearato de polietilenglicol; copolímeros en
 bloque de óxido de etileno y óxido de propileno; y sales de
 ésteres de fosfato mono y dialquilo.

Otros adyuvantes usados comúnmente en las composiciones
 agrícolas incluyen inhibidores de la cristalización,
 15 modificadores de la viscosidad, agentes de suspensión,
 modificadores de las gotas de pulverización, pigmentos,
 antioxidantes, agentes espumantes, agentes antiespumantes,
 agentes de bloqueo de la luz, agentes compatibilizantes, los
 agentes antiespumantes, agentes secuestrantes, agentes
 20 neutralizantes y tampones, inhibidores de la corrosión,
 colorantes, odorantes, agentes dispersantes,
 ayudantes de penetración, micronutrientes, emolientes,
 lubricantes y agentes adherentes.

Además, otros principios activos biocidas o
 25 composiciones pueden combinarse con las composiciones de la

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

Se prefieren las siguientes combinaciones de un compuesto de fórmula I con otra sustancia activa en una relación en peso de 1:1 (donde la abreviatura "TX" significa "un compuesto seleccionado de los compuestos definidos en las tablas 1.1 a 1.297 y la tabla A):

acetato de (7E,9Z)-dodeca-7,9-dien-1-ilo + TX, acetato de (9Z,11E)-tetradeca-9,11-dien-1-ilo + TX, acetato de (9Z,12E)-tetradeca-9,12-dien-1-ilo + TX, (E)-6-metilhept-2-en-4-ol + TX, acetato de (E)-dec-5-en-1-ilo con (E)-dec-5-en-1-ol + TX, acetato de (E)-tridec-4-en-1-ilo + TX, acetato de (E,Z)-tetradeca-4,10-dien-1-ilo + TX, acetato de (Z)-dodec-7-en-1-ilo + TX, acetato de (Z)-hexadec-11-en-1-ilo + TX, (Z)-hexadec-11-enal + TX, acetato de (Z)-hexadec-13-en-11-yn-1-ilo + TX, (Z)-icos-13-en-10-ona + TX, (Z)-tetradec-7-en-1-al + TX, (Z)-tetradec-9-en-1-ol + TX, acetato de (Z)-tetradec-9-

en-1-ilo + TX, 1,2-dibromo-3-cloropropano + TX, 1,2-
 dicloropropano + TX, 1,2-dicloropropano con 1,3-
 dicloropropeno + TX, 1,3-dicloropropeno + TX, 14-
 metiloctadec-1-eno + TX, 1-hidroxi-1H-piridin-2-tiona + TX,
 5 2-(octiltio)etanol + TX, N-metilcarbamato de 2-clorofenilo
 (CPMC) + TX, 3-(4-clorofenil)-5-metilrhodanina + TX, 1,1-
 dióxido de 3,4-diclorotetrahidrotiofeno + TX, 4-(quinoxalin-
 2-ilamino)bencenosulfonamida + TX, 4-metilnonan-5-ol con 4-
 metilnonan-5-ona + TX, ácido 5-metil-6-tioxo-1,3,5-
 10 tiadiazinan-3-ilacético + TX, 6-isopentenilaminopurina + TX,
 8-hidroxiquinoleína sulfato + TX, abamectin + TX, acequinocil
 + TX, acetamiprid + TX, acetoprol + TX, acrinatrin + TX,
 acinonapiro + TX, Adoxophyes orana GV + TX, afidopiropeno +
 TX, afoxolaner + TX, Agrobacterium radiobacter + TX, AKD-3088
 15 + TX, alanicarb + TX, aldicarb + TX, aldoxicarb + TX,
 alletrin + TX, alpha-cipermetrin + TX, alphametrin + TX,
 alpha-multistriatin + TX, Amblyseius spp. + TX, amidoflumet +
 TX, aminoácidos + TX, aminocarb + TX, Anagrapha falcifera NPV
 + TX, Anagrus atomus + TX, Aphelinus abdominalis + TX,
 20 Aphidius colemani + TX, Aphidoletes aphidimyza + TX, afolato
 + TX, Autographa californica NPV + TX, AZ 60541 + TX,
 azadiractina + TX, azociclotina + TX, Bacillus aizawai + TX,
 Bacillus chitinosporus AQ746 (NRRL No. de acceso B-21 618) +
 TX, Bacillus firmus + TX, Bacillus kurstaki + TX, Bacillus
 25 mycoides AQ726 (NRRL No. de acceso B-21664) + TX, Bacillus

pumilus (NRRL No. de acceso B-30087) + TX, *Bacillus pumilus*
 AQ717 (NRRL No. de acceso B-21662) + TX, *Bacillus* sp. AQ175
 (ATCC No. de acceso 55608) + TX, *Bacillus* sp. AQ177 (ATCC No.
 de acceso 55609) + TX, *Bacillus* sp. AQ178 (ATCC No. de acceso
 5 53522) + TX, *Bacillus sphaericus* Neide + TX, *Bacillus*
subtilis AQ153 (ATCC No. de acceso 55614) + TX, *Bacillus*
subtilis AQ30002 (NRRL No. de acceso B-50421) + TX, *Bacillus*
subtilis AQ30004 (NRRL No. de acceso B- 50455) + TX, *Bacillus*
subtilis AQ713 (NRRL No. de acceso: B-21661) + TX, *Bacillus*
 10 *subtilis* AQ743 (NRRL No. de acceso: B-21665) + TX, *Bacillus*
subtilis sin especificar + TX, *Bacillus thuringiensis* AQ52
 (NRRL No. de acceso: B-21619) + TX, *Bacillus thuringiensis*
 BD#32 (NRRL No. de acceso B-21530) + TX, *Bacillus*
thuringiensis Berliner + TX, *Bacillus thuringiensis* subsp.
 15 *Aizawai* + TX, *Bacillus thuringiensis* subsp. *Israelensis* + TX,
Bacillus thuringiensis subsp. *Japonensis* + TX, *Bacillus*
thuringiensis subsp. *Kurstaki* + TX, *Bacillus thuringiensis*
 subsp. *Tenebrionis* + TX, *Bacillus thuringiensis* subsp.
kurstaki BMP 123 + TX, *Beauveria bassiana* + TX, *Beauveria*
 20 *brongniartii* + TX, *benclothiaz* + TX, *benomilo* + TX, *bensultap*
 + TX, *benzoximato* + TX, *benzpirimoxan* + TX, *betaciflutrina* +
 TX, *beta-cipermetrina* + TX, *betoxazina* + TX, *bifenazato* + TX,
bifentrina + TX, *binapacrilo* + TX, *bioaletrina* + TX,
biorresmetrina + TX, *óxido de bis(tributilestaño)* + TX,
 25 *bisazir* + TX, *bistrifluron* + TX, *bisulflufeno* + TX,

brevicomin + TX, broflanilida + TX, broflutrinato + TX,
 bromoacetamida + TX, bromofos-etil + TX, bronopol + TX,
 busulfán + TX, butocarboxim + TX, butopironoxilo + TX,
 butoxi(polipropilenglicol) + TX, butilpiridabeno + TX,
 5 cadusafos + TX, arseniato de calcio + TX, carbaril + TX,
 carbofurano + TX, disulfuro de carbono + TX, carbosulfán +
 TX, cartap + TX, número CAS: 1594624-87-9 + TX, número CAS:
 1922957-47-8 + TX, número CAS: 1255091-74-7 + TX, número CAS:
 1365070-72-9 + TX, número CAS: 1445683-71-5 + TX, número CAS:
 10 1445684-82-1 + TX, número CAS: 1594626-19-3 + TX, número CAS:
 1594637-65-6 + TX, número CAS: 1632218-00-8 + TX, número CAS:
 1808115-49-2 + TX, número CAS: 1922957-46-7 + TX, número CAS:
 1922957-48-9 + TX, número CAS: 1956329-03-5 + TX, número CAS:
 1990457-52-7 + TX, número CAS: 1990457-55-0 + TX, número CAS:
 15 1990457-57-2 + TX, número CAS: 1990457-66-3 + TX, número CAS:
 1990457-77-6 + TX, número CAS: 1990457-85-6 + TX, número CAS:
 2032403-97-5 + TX, número CAS: 2044701-44-0 + TX, número CAS:
 2095470-94-1 + TX, Número CAS: 2128706-04-5 + TX, número CAS:
 2128706-05-6 + TX, número CAS: 2133042-31-4 + TX, número CAS:
 20 2133042-44-9 + TX, número CAS: 2171099-09-3 + TX, número CAS:
 2220132-55-6 + TX, número CAS: 2396747-83-2 + TX, número CAS:
 2408220-91-5 + TX, número CAS: 2408220-94-8 + TX, número CAS:
 2415706-16-8 + TX, Piperflanilida (número CAS: 2615135-05-0)
 + TX, número CAS: 2719848-60-7 + TX, número CAS: ARN
 25 (Leptinotarsa decemlineata específico recombinante de doble

cadena interferente GS2) + TX, clorantraniliprol + TX,
 clordano + TX, clorfenapir + TX, cloropicrina + TX,
 cloropraletina + TX, clorpirifos + TX, cromafenozida + TX,
 Chrysoperla carnea + TX, Chrysoperla carnea + TX, clenpirina +
 5 TX, cloetocarb + TX, clotianidina + TX, codlelure + TX,
 codlemona + TX, acetoarsenito de cobre + TX, dioctanoato de
 cobre + TX, hidróxido de cobre + TX, sulfato de cobre + TX,
 cresol + TX, cruformato + TX, Cryptolaemus montrouzieri +
 TX, Cryptolaemus montrouzieri + TX, cuclure + TX, cianofenfos
 10 + TX, ciantraniliprol + TX, cibutrina + TX, ciclaniliprol +
 TX, ciclobutirifluram + TX, cicloprotrina + TX, cicloxaprid +
 TX, Cydia pomonella GV + TX, cienopirafeno + TX, cietpirafeno
 + TX, ciflumetofeno + TX, ciflutrina + TX, cihalodiamida +
 TX, cilohalotrina + TX, cipermetrina + TX, cifenotrina + TX,
 15 ciproflanilida + TX, ciromazina + TX, citocininas + TX,
 Dacnusa sibirica + TX, Dacnusa sibirica + TX, dazomet + TX,
 DBCP + TX, DCIP + TX, deltametrina + TX, diafentiurón + TX,
 dialifos + TX, diamidafos + TX, dibromo + TX, adipato de
 dibutilo + TX, ftalato de dibutilo + TX, succinato de
 20 dibutilo + TX, diclofentión + TX, diclona + TX, diclorofeno +
 TX, diclifos + TX, dicloromezotiaz + TX, dietiltoluamida +
 TX, diflubenzurón + TX, Diglyphus isaea + TX, Diglyphus isaea
 + TX, dimatif + TX, dimetoato + TX, carbato de dimetilo + TX,
 ftalato de dimetilo + TX, dimpropiridaz + TX, dinactina + TX,
 25 dinocap + TX, dinotefurano + TX, dioxabenzofos + TX,

dipiritiona + TX, disparture + TX, D-limoneno + TX, acetato
 de dodec-8-en-1-ilo + TX, acetato de dodec-9-en-1-ilo + TX,
 acetato de dodeca-8,10-dien-1-ilo + TX, dodicina + TX,
 dominicalure + TX, doramectina + TX, emamectina + TX,
 5 benzoato de emamectina + TX, empentrina + TX, Encarsia
 formosa + TX, Encarsia formosa + TX, endotal + TX, endrina +
 TX, eprinomectina + TX, épsilon - momfluorotrina + TX,
 épsilon-metoflutrina + TX, Eretmocerus eremicus +
 TX, Eretmocerus eremicus + TX, esfenvalerato + TX, eti6n + TX,
 10 etiprol + TX, etoprofos + TX, 4-metiloctanoato de etilo + TX,
 etilhexanodiol + TX, dibromuro de etileno + TX, etofenprox +
 TX, etoxazol + TX, etpirafeno + TX, eugenol + TX, extracto de
 algas marinas y producto de fermentaci6n derivado de melaza +
 TX, extracto de algas marinas y producto de fermentaci6n
 15 derivado de melaza que comprende urea + TX, Extracto de algas
 y productos vegetales fermentados + TX, Extracto de algas y
 productos vegetales fermentados que contienen fitohormonas,
 vitaminas, cobre, zinc y hierro quelados con EDTA + TX,
 famfur + TX, fenaminosulf + TX, fenamif6s + TX, fenazaquina +
 20 TX, fenflutrina + TX, fenitroti6n + TX, fenmezoditiaz + TX,
 fenobucarb + TX, fenotiocarb + TX, fenoxicarb + TX,
 fenpropatrina + TX, fenpirad + TX, fenpiroximato + TX,
 fensulfoti6n + TX, fenti6n + TX, fentina + TX, fentinacetato
 + TX, fenvalerato + TX, fosfato f6rrico + TX, fipronilo + TX,
 25 flometoquina + TX, flonicamid + TX, fluacripirim + TX,

fluazaindolizina + TX, fluazuron + TX, flubendiamida + TX,
 flubencimina + TX, fluclordiniliprol + TX, flucitrinato + TX,
 fluciclofurón + TX, flucitrinato + TX, fluensulfona [318290-
 98-1] + TX, fluensulfona + TX, flufenerim + TX, flufenprox +
 5 TX, flufiprol + TX, fluhexafón + TX, flumetrina + TX,
 fluopiram + TX, flupiradifurona + TX, flupirimina + TX,
 flupiroxiestrobina + TX, fluralaner + TX, fluvalinato + TX,
 fluxametamida + TX, formaldehído + TX, fostiazato + TX,
 fostietán + TX, frontalina + TX, furfural + TX, gamma-
 10 cihalotrina + TX, Gossyplure® (mezcla 1:1 de los isómeros
 (Z,E) y (Z,Z) del hexadeca-7,11-dien-1-il-acetato) + TX,
 grandlure + TX, grandlure I + TX, grandlure II + TX,
 grandlure III + TX, grandlure IV + TX, granulovirus + TX,
 guadipir + TX, GY-81 + TX, halfenprox + TX, halofenozida +
 15 TX, Harpin + TX, Nucleopoliedrovirus de Helicoverpa armigera
 + TX, Helicoverpa zea NPV + TX, nucleopoliedrovirus de
 Helicoverpa zea + TX, nucleopoliedrovirus de Heliothis
 punctigera + TX, nucleopoliedrovirus de Heliothis virescens +
 TX, hemel + TX, hempa + TX, heptaflutrina + TX, heterofos +
 20 TX, Heterorhabditis bacteriophora y H. megidis + TX, hexalure
 + TX, hexamida + TX, hexitiazox + TX, Hippodamia convergens +
 TX, hidrametilnona + TX, hidrargafeno + TX, cal hidratada +
 TX, imiciafós + TX, imidacloprid + TX, imiprotrina + TX,
 Indazapiroxamet + TX, indoxacarb + TX, yodometano + TX,
 25 iprodiona + TX, ipsdienol + TX, ipsenol + TX, isamidofos +

TX, isazofós + TX, isocicloseram + TX, Isoflualanam (número
CAS: 2892524-05-7) + TX, isotioato + TX, ivermectina + TX,
japonilure + TX, kappa-bifentrina + TX, kappa-teflutrina +
TX, kasugamicina + TX, clorhidrato de kasugamicina hidratado
5 + TX, cinetina + TX, lambda-cihalotrina + TX, ledprona + TX,
lepimectina + TX, Leptomastix dactylopii + TX, Leptomastix
dactylopii + TX, lineatina + TX, litlure + TX, looplure + TX,
lotilaner + TX, lufenurón + TX, Macrolophus caliginosus +
TX, Macrolophus caliginosus + TX, Mamestra brassicae NPV + TX,
10 mecarfón + TX, medlure + TX, ácido megatomoico + TX,
metaflumizona + TX, metaldehído + TX, metam + TX, metam-
potasio + TX, metam-sodio + TX, Metaphycus helvolus +
TX, Metaphycus helvolus + TX, Metarhizium anisopliae var.
acridum + TX, Metarhizium anisopliae var. anisopliae + TX,
15 Metarhizium spp. + TX, metepa + TX, metiocarb + TX, metiotepa
+ TX, metomilo + TX, metoquin-butilo + TX, metoxifenoizida +
TX, afolato de metilo + TX, bromuro de metilo + TX,
metileugenol + TX, isotiocianato de metilo + TX,
metilneodecanamida + TX, metoflutrina + TX, metolcarb + TX,
20 mexacarbato + TX, milbemectina + TX, oxima de milbemicina +
TX, momfluorotrina + TX, morzid + TX, moxidectina + TX,
muscalure + TX, Muscodor albus 620 (NRRL No. de acceso 30547)
+ TX, Muscodor roseus A3-5 (NRRL No. de acceso 30548) + TX,
composición de Myrothecium verrucaria + TX, nabam + TX, NC-
25 184 + TX, productos basados en el árbol de nim + TX,

Neodiprion sertifer NPV y N. lecontei NPV + TX,
 bis(dimetilditiocarbamato) de níquel + TX, niclosamida + TX,
 niclosamida-olamina + TX, nicofluprol + TX, nitenpiram + TX,
 nitiazina + TX, nitrapirina + TX, acetato de octadeca-2,13-
 5 dien-1-ilo + TX, acetato de octadeca-3,13-dien-1-ilo + TX,
 octilina + TX, ometoato + TX, orfuralure + TX, Orius spp. +
 TX, orictalure + TX, ostramona + TX, oxamato + TX, oxamilo +
 TX, oxazosulfilo + TX, ácido oxolínico + TX, oxitetraciclina
 + TX, Paecilomyces fumosoroseus + TX, Paecilomyces
 10 fumosoroseus + TX, Paecilomyces lilacinus + TX, paratión-
 etilo + TX, Pasteuria nishizawae + TX, Pasteuria penetrans +
 TX, Pasteuria ramosa + TX, Pasteuria thornei + TX, Pasteuria
 usgae + TX, P-cimeno + TX, penflurón + TX, pentaclorofenol +
 TX, permetrina + TX, fenotrina + TX, forato + TX, fosfamidón
 15 + TX, fosfocarb + TX, Phytoseiulus persimilis +
 TX, Phytoseiulus persimilis + TX, picaridina + TX,
 pioxaniliprol + TX, piperazina + TX, butóxido de piperonilo +
 TX, pirimicarb + TX, pirimifós-etilo + TX, pirimifós-metilo +
 TX, Virus de la granulosis de Plutella xylostella + TX,
 20 nucleopoliedrovirus de Plutella xylostella + TX, Virus de la
 poliedrosis + TX, potasio y molibdeno y manganeso quelado con
 EDTA + TX, etiloxantato de potasio + TX,
 hidroxiquinolinsulfato de potasio + TX, praletina + TX,
 probenazol + TX, profenofos + TX, proflutrina + TX,
 25 propargita + TX, propetamfos + TX, propoxur + TX, protiofos +

TX, protrifenbuto + TX, piflubumida + TX, pimetrozina + TX,
 piraclofos + TX, pirafluprol + TX, piretro + TX, piridaben +
 TX, piridalilo + TX, piridin-4-amina + TX, pirifluquinazona +
 TX, pirimidifeno + TX, piriminoestrobina + TX, piriprol
 5 [394730-71-3] + TX, piriprol + TX, piriproxifeno + TX, QRD
 420 (una mezcla de terpenoides) + TX, QRD 452 (una mezcla de
 terpenoides) + TX, QRD 460 (una mezcla de terpenoides) + TX,
 Quillaja saponaria + TX, quinoclamina + TX, quinonamida + TX,
 resmetrina + TX, Rhodococcus globerulus AQ719 (NRRL No. de
 10 acceso B-21663) + TX, sarolaner + TX, S-bioaletrina + TX,
 sebufos + TX, selamectina + TX, siglure + TX, silafluofeno +
 TX, simazina + TX, pentaclorofenóxido de sodio + TX,
 sordidina + TX, espidoxamat + TX, espinotoram + TX, espinosad
 + TX, espirobudifeno + TX, espirodiclofeno + TX,
 15 espiromesifeno + TX, espiropidiona + TX, espirotetramat + TX,
 Virus de la poliedrosis nuclear multicápsida de Spodoptera
 exigua + TX, Spodoptera frugiperda Nucleopolyhedrovirus + TX,
 Steinernema bibionis + TX, Steinernema carpocapsae + TX,
 Steinernema feltiae + TX, Steinernema glaseri + TX,
 20 Steinernema riobrave + TX, Steinernema riobravis + TX,
 Steinernema scapterisci + TX, Steinernema spp. + TX,
 Streptomyces galbus (NRRL No. de acceso 30232) + TX,
 Streptomyces sp. (NRRL No. de acceso B-30145) + TX,
 estreptomicina + TX, sesquisulfato de estreptomicina + TX,
 25 estricnina + TX, sulcatol + TX, sulfiflumin (número CAS:

2377084-09-6) + TX, sulfoxaflor + TX, tazimcarb + TX,
 tebufenozida + TX, tebufenpirad + TX, tebupirimifós + TX,
 tecloftalam + TX, teflutrín + TX, temefós + TX, tepa + TX,
 terbam + TX, terbufós + TX, mezcla de terpenoides + TX,
 5 tetraclorantraniliprol + TX, tetraclorotiofeno + TX, acetato
 de tetradec-11-en-1-ilo + TX, tetradifón + TX, tetrametrina +
 TX, tetrametilflutrina + TX, tetranactina + TX, tetraniliprol
 + TX, theta-cipermetrina + TX, tiacloprid + TX, tiafenox +
 TX, tiametoxam + TX, tiociclam + TX, tiodicarb + TX, tiofanox
 10 + TX, tiohempa + TX, tiomersal + TX, tiometón + TX, tionazina
 + TX, tiofanato + TX, tiosultap + TX, tiotepa + TX, tigolaner
 + TX, tiorantraniliprol + TX, tioxazafen + TX, tolfenpirad +
 TX, toxafeno + TX, tralometrina + TX, transflutrina + TX,
 tretamina + TX, triazamato + TX, triazofos + TX, triazurón +
 15 TX, óxido de tributilestaño + TX, triclorfón + TX,
 tricloronato + TX, triclorfon + TX, Trichogramma spp. + TX,
 trifenmorfo + TX, trifluenfuronato + TX, triflumezopirima +
 TX, trimedlure + TX, trimedlure A + TX, trimedlure B1 + TX,
 trimedlure B2 + TX, trimedlure C + TX, trimetacarb + TX,
 20 acetato de trifeniltina + TX, hidróxido de trifeniltina + TX,
 trunc-call + TX, tyclopyrazoflor + TX, Typhlodromus
 occidentalis + TX, uredepa + TX, Verticillium lecanii + TX,
 Verticillium spp. + TX, xilenoles + TX, YI-5302 + TX, zeatina
 + TX, zeta-cipermetrina + TX;
 25 N-[(1R)-1-bencil-3-cloro-1-metil-but-3-enil]-8-fluoro-

quinolin-3-carboxamida + TX, N-[(1S)-1-bencil-3-cloro-1-metil-but-3-enil]-8-fluoro-quinolin-3-carboxamida + TX, N-etil-N'-[5-metoxi-2-metil-4-[(2-trifluorometil)tetrahidrofurano-2-il]fenil]-N-metil-
 5 formamidina (estos compuestos pueden prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO2019/110427) + TX, (3',4',5'-trifluoro-bifenil-2-il)-amida + TX, (3-metilisoxazol-5-il)-[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metanona (estos compuestos pueden prepararse a
 10 partir de los métodos descritos en el documento WO 2017/220485) + TX, (4-fenoxifenil)2-amino-6-metil-piridin-3-carboxilato de metilo (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO 2014/006945) + TX, (5-metil-2-piridil)-[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metanona + TX,
 15 acetato de (7E,9Z)-dodeca-7,9-dien-1-ilo + TX, acetato de (9Z,11E)-tetradeca-9,11-dien-1-ilo + TX, acetato de (9Z,12E)-tetradeca-9,12-dien-1-ilo + TX, (E)-6-metilhept-2-en-4-ol + TX, acetato de (E)-dec-5-en-1-ilo con (E)-dec-5-en-1-ol + TX,
 20 acetato de (E)-tridec-4-en-1-ilo + TX, acetato de (E,Z)-tetradeca-4,10-dien-1-ilo, + TX, (R)-3-(difluorometil)-1-metil-N-[1,1,3-trimetilindan-4-il]pirazol-4-carboxamida + TX, acetato de (Z)-dodec-7-en-1-ilo + TX, acetato de (Z)-hexadec-11-en-1-ilo + TX, (Z)-hexadec-11-enal + TX, acetato de (Z)-
 25 hexadec-13-en-11-in-1-ilo + TX, (Z)-icos-13-en-10-ona + TX,

(Z)-tetradec-7-en-1-al + TX, (Z)-tetradec-9-en-1-ol + TX, acetato de (Z)-tetradec-9-en-1-ilo + TX, (Z,2E)-5-[1-(2,4-diclorofenil)pirazol-3-il]oxi-2-metoxiimino-N,3-dimetil-pent-3-enamida (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO 2018/153707) + TX,

5 (Z,2E)-5-[1-(4-clorofenil)pirazol-3-il]oxi-2-metoximino-N,3-dimetil-pent-3-enamida + TX, , [2-[3-[2-[1-[2-[3,5-bis(difluorometil)pirazol-1-il]acetil]-4-piperidil]tiazol-4-il]-4,5-dihidroisoxazol-5-il]-3-cloro-fenil] metanosulfonato

10 + TX, 1-(4-,5-dimetilbencimidazol-1-il)-4,4,5-trifluoro-3,3-dimetil-isoquinolina + TX, 1-(4,5-dimetilbencimidazol-1-il)-4,4-difluoro-3,3-dimetil-isoquinolina + TX, 1-(6,7-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-4,4,5-trifluoro-3,3-dimetil-isoquinolina + TX,

15 1-(6,7-dimetil-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-4,4,6-trifluoro-3,3-dimetil-isoquinolina + TX, 1-(6-cloro-7-metil-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-4,4-difluoro-3,3-dimetil-isoquinolina (estos compuestos pueden prepararse a partir de los métodos descritos en WO2017/025510) + TX, 1,1-bis(4-clorofenil)-2-etoxietanol +

20 TX, 1,1-dicloro-2,2-bis(4-etilfenil)etano + TX, 1,2-dibromo-3-cloropropano + TX, 1,2-dicloropropano con 1,3-dicloropropeno + TX, 1,3-dicloropropeno + TX, 1,3-dimetoxi-1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]urea + TX,

25 1-[2-[[1-(4-clorofenil)pirazol-3-il]oximetil]-3-metil-fenil]-4-metil-tetrazol-5-ona + TX, 10-dien-1-il acetato +

TX, 14-metiloctadec-1-eno + TX, 1-bromo-2-cloroetano + TX, 1-dicloro-1-nitroetano + TX, 1-hidroxi-1H-piridin-2-tiona + TX, 1-metoxi-3-metil-1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]urea + TX, 1-metil-4-[3-metil-2-[[2-metil-4-(3,4,5-trimetilpirazol-1-il)fenoxi]metil]fenil]tetrazol-5-ona
5 + TX, 2-(difluorometil)-N-((3R)-1,1,3-trimetilindan-4-il)piridin-3-carboxamida + TX, 2-(difluorometil)-N-((3R)-1,1,3-trimetilindan-4-il)piridin-3-carboxamida + TX, 2-(1,3-ditiolan-2-il)dimetilcarbamato de fenilo + TX,
10 2-(2-butoxietoxi)piperonilato de etilo + TX, 2-(2-butoxietoxi)tiocianato de etilo + TX, 2-(4,5-dimetil-1,3-dioxolan-2-il)fenilmetilcarbamato + TX, 2-(4-cloro-3,5-xiloxi)etanol + TX, 2-(difluorometil)-N-(3-etil-1,1-dimetilindan-4-il)piridin-3-carboxamida + TX, 2-(difluorometil)-N-
15 [(3R)-3-etil-1,1-dimetilindan-4-il]piridin-3-carboxamida + TX, 2-(difluorometil)-N-[(3S)-3-etil-1,1-dimetilindan-4-il]piridin-3-carboxamida (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO
20 2014/095675) + TX, 2-(difluorometil)-N-[3-etil-1,1-dimetilindan-4-il]piridin-3-carboxamida + TX, 2-(octiltio)etanol + TX, 2,2,2-tricloro-1-(3,4-diclorofenil)acetato de etilo + TX, 2,2-diclorovinil-2-etilsulfiniletil metil fosfato + TX, 2,2-difluoro-N-metil-2-[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]acetamida + TX, 2,4-diclorofenil bencenosulfonato +
25 TX, 2,6-dimetil-1H,5H-[1,4]ditio[2,3-c:5,6-c']dipirrol-

1,3,5,7(2H,6H)-tetrona (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO 2011/138281) + TX, 2-[2-fluoro-6-[(8-fluoro-2-metil-3-quinolil)oxi]fenil]propan-2-ol + TX, 2-[6-(4-bromofenoxi)-2-(trifluorometil)-3-piridil]-1-(1,2,4-triazol-1-il)propan-2-ol (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO 2017/029179) + TX, 2-[6-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)-3-piridil]-1-(1,2,4-triazol-1-il)propan-2-ol (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO 2017/029179) + TX, 2-clorovinil dietil fosfato + TX, 2-fluoro-N-metil-N-1-naftilacetamida + TX, 2-imidazolidona + TX, 2-isovalerilindan-1,3-diona + TX, 2-metil(prop-2-quinil)aminofenilmetilcarbamato + TX, 2-oxo-N-propil-2-[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]acetamida (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO 2018/065414) + TX, laurato de 2-tiocianatoetilo + TX, 3-(4,4-difluoro-3,3-dimetil-1-isoquinolil)-7,8-dihidro-6H-ciclopenta[e]bencimidazol (estos compuestos pueden prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO2016/156085) + TX, 3-(4,4-difluoro-3,4-dihidro-3,3-dimetilisoquinolin-1-il)quinolona + TX, 3-(4-clorofenil)-5-metilrhodanina + TX, 3-(difluorometil)-1-metil-N-[1,1,3-trimetilindan-4-il]pirazol-4-carboxamida + TX, 3,4-diclorotetrahidrotiofeno-1,1-dióxido

+ TX, 3-[2-(1-clorociclopropil)-3-(2-fluorofenil)-2-hidroxi-propil]imidazol-4-carbonitrilo (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO 2016/156290) + TX, 3-[2-(1-clorociclopropil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-2-hidroxi-propil]imidazol-4-carbonitrilo (este compuesto puede prepararse según los métodos descritos en el documento WO 2016/156290) + TX, 3-bromo-1-cloroprop-1-eno + TX, 3-cloro-6-metil-5-fenil-4-(2,4,6-trifluorofenil)piridazina + TX, ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico + TX, 3-etil-1-metoxi-1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]urea + TX, 3-metil-1-fenilpirazol-5-il dimetilcarbamato + TX, 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-N-(2-cloro-6-fluorofenil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-amina + TX, 4-(2,6-difluorofenil)-6-metil-5-fenil-piridazina-3-carbonitrilo + TX, 4-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-N-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-2,5-dimetil-pirazol-3-amina + TX, 4-(quinoxalin-2-ilamino)bencenosulfonamida + TX, 4,4-difluoro-1-(5-fluoro-4-metil-bencimidazol-1-il)-3,3-dimetil-isoquinolina + TX, 4,4-difluoro-3,3-dimetil-1-(6-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)isoquinolina + TX, 4,4-difluoro-3,3-dimetil-1-(7-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)isoquinolina + TX, 4,4-dimetil-2-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]isoxazolidin-3-ona + TX, 4-[[6-[2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1,2,4-triazol-1-il)propil]-3-piridil]oxi] benzonitrilo + TX, 4-[[6-

[2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(5-sulfanil-1,2,4-triazol-1-il)propil]-3-piridil]oxi] benzonitrilo + TX, 4-[[6-[2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(5-tioxo-4H-1,2,4-triazol-1-il)propil]-3-piridil]oxi] benzonitrilo + TX, 4-cloro-2-(2-cloro-2-metil-propil)-5-[(6-iodo-3-piridil)metoxi]piridazin-3-ona + TX, 4-clorofenil fenil sulfona + TX, 4-metil(prop-2-xil)amino-3,5-xil metilcarbamato + TX, 4-metilnonan-5-ol con 4-metilnonan-5-ona + TX, 5-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-hexilciclohex-2-enona + TX, 5,5-dimetil-2-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]isoxazolidin-3-ona + TX, 5,5-dimetil-3-oxociclohex-1-enil dimetilcarbamato + TX, sal de zinc de 5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-tiol (2:1) + TX, ácido 5-metil-6-tioxo-1,3,5-tiadiazinan-3-ilacético + TX, 6-cloro-3-(3-ciclopropil-2-fluoro-fenoxi)-N-[2-(2,4-dimetilfenil)-2,2-difluoro-etil]-5-metil-piridazina-4-carboxamida (puede prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO 2020/109391) + TX, 6-cloro-3-(3-ciclopropil-2-fluoro-fenoxi)-N-[2-(3,4-dimetilfenil)-2,2-difluoro-etil]-5-metil-piridazina-4-carboxamida (puede prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO 2020/109391) + TX, 6-cloro-4,4-difluoro-3,3-dimetil-1-(4-metilbencimidazol-1-il)isoquinolina + TX, 6-cloro-N-[2-(2-cloro-4-metil-fenil)-2,2-difluoro-etil]-3-(3-ciclopropil-2-fluoro-fenoxi)-5-metil-piridazina-4-carboxamida (puede prepararse a partir de los

métodos descritos en WO 2020/109391) + TX, 6-etil-5,7-dioxo-
 pirrolo[4,5][1,4]ditiino[1,2-c]isotiazol-3-carbonitrilo + TX,
 6-isopentenilaminopurina + TX, 8-fluoro-N-[(1R)-1-[(3-
 fluorofenil)metil]-1,3-dimetil-butil]quinolin-3-carboxamida +
 5 TX, 8-fluoro-N-[(1S)-1-[(3-fluorofenil)metil]-1,3-dimetil-
 butil]quinolin-3-carboxamida + TX, 8-hidroxiquinoleína
 sulfato + TX, acetión + TX, acetoprol + TX, acibenzolar + TX,
 acibenzolar-S-metil + TX, acrilonitrilo + TX, Adoxophyes
 orana GV + TX, Agrobacterium radiobacter + TX, aldoxicarb +
 10 TX, aldrina + TX, alosamidina + TX, allyxicarb + TX, alfa-
 clorohidrina + TX, alfa-ecdisona + TX, alfa-multistriatin +
 TX, fosfuro de aluminio + TX, Amblyseius spp. + TX,
 amectotractin + TX, ametoctradin + TX, amidithion + TX,
 amidothioate + TX, aminocarb + TX, aminopyrifén + TX,
 15 amisulbrom + TX, amiton + TX, amiton hidrógeno oxalate + TX,
 amitraz + TX, anabasine + TX, Anagrapta falcifera NPV + TX,
 Anagrus atomus + TX, ancymidol + TX, anilazina + TX,
 anisiflupurina + TX, antraquinona + TX, antu + TX, Aphelinus
 abdominalis + TX, Aphidius colemani + TX, Aphidoletes
 20 aphidimyza + TX, afolato + TX, aramita + TX, óxido de
 arsénico + TX, atidation + TX, Autographa californica NPV +
 TX, azaconazol + TX, azametifos + TX, azobenceno + TX,
 azotoato + TX, azoxistrobina + TX, Bacillus sphaericus Neide
 + TX, Bacillus thuringiensis delta endotoxinas + TX,
 25 carbonato de bario + TX, hexafluorosilicato de bario + TX,

polisulfuro de bario + TX, bartrina + TX, Bayer 22/190 + TX,
 Bayer 22408 + TX, Beauveria brongniartii + TX, benalaxilo +
 TX, benclotiaz + TX, benomilo + TX, benoxafos + TX,
 bentiavalicarbo + TX, benzotrostobina + TX, benzovindiflupir
 5 + TX, benzoato de bencilo + TX, beta-ciflutrina + TX, beta-
 cipermetrina + TX, betoxazina + TX, bioetanometrina + TX,
 biopermetrina + TX, bis(2-cloroetil) éter + TX,
 bis(tributilestaño) óxido + TX, bisazir + TX, bistiosemi +
 TX, bitertanol + TX, bixafeno + TX, blasticidina-S + TX,
 10 bórax + TX, mezcla de Burdeos + TX, boscalid + TX, brevicomin
 + TX, brodifacum + TX, brofenvalerato + TX, bromadiolona +
 TX, brometalina + TX, bromfenvinfos + TX, bromoacetamida +
 TX, bromocicleno + TX, bromo-DDT + TX, bromofós + TX,
 bromopropilato + TX, bromuconazol + TX, bronopol + TX,
 15 bufencarb + TX, bupirimato + TX, buprofezina + TX, busulfán +
 TX, but-3-il N-[6-[(Z)-[(1-metiltetrazol-5-il)-
 fenilmetileno]amino]oximetil]-2-piridil]carbamato + TX,
 butacarb + TX, butiofos + TX, butocarboxim + TX, butonato +
 TX, butopironoxilo + TX, butoxi(polipropilenglicol) + TX,
 20 butoxicarboxim + TX, butilpiridabeno + TX, arseniato de
 calcio + TX, cianuro de calcio + TX, polisulfuro de calcio +
 TX, canfecloro + TX, captafol + TX, captan + TX, carbanolato
 + TX, carbendazim + TX, disulfuro de carbono + TX,
 tetracloruro de carbono + TX, carbofenotión + TX, carboxina +
 25 TX, clorhidrato de cartap + TX, Número CAS: 2132414-04-9 +

TX, Número CAS: 2344721-61-3 + TX, cevadina + TX,
 cinometionato + TX, cloralosa + TX, clorbensida + TX,
 clorobicicleno + TX, clordano + TX, clordecona + TX,
 clordimeformo + TX, clorhidrato de clordimeformo + TX,
 5 clorfenetol + TX, clorfenson + TX, clorfensulfuro + TX,
 clorobencilato + TX, cloroformo + TX cloroinconazida + TX,
 cloromebuform + TX, clorometiurón + TX, cloroneb + TX,
 clorofacinona + TX, cloropicrina + TX, cloropropilato + TX,
 clorotalonil + TX, clorfoxim + TX, clorprazofos + TX,
 10 clortiofos + TX, clozolinato + TX, colecalciferol + TX,
 Chrysoperla carnea + TX, cinerina I + TX, cinerina II + TX,
 cinerinas + TX, cismetrina + TX, cis-resmetrina + TX,
 clocitrina + TX, closantel + TX, codlelure + TX, codlemona +
 TX, acetoarsenito de cobre + TX, arseniato de cobre + TX,
 15 dioctanoato de cobre + TX, hidróxido de cobre + TX, naftenato
 de cobre + TX, oleato de cobre + TX, óxido de cobre + TX,
 oxiclорuro de cobre + TX, sulfato de cobre + TX, coumacloro +
 TX, coumafurilo + TX, coumafós + TX, coumatetralilo + TX,
 coumetoxistrobina (jiaxiangjunzhi) + TX, coumithoato + TX,
 20 coumoxistrobina + TX, cresol + TX, crimidina + TX, crotamitón
 + TX, crotoxifós + TX, cruformato + TX, criolita + TX,
 Cryptolaemus montrouzieri + TX, CS 708 + TX, cuclure + TX,
 cufraneb + TX, cianofenfos + TX, cianofós + TX, cianoato +
 TX, ciazole + TX, ciazofamida + TX, cibutrina + TX,
 25 ciclotrina + TX, ciclobutrifluram + TX, Cydia pomonella GV +

TX, ciflufenamida + TX, cimiazol + TX, cymoxanil + TX,
 cyproconazole + TX, cyprodinil + TX, cythioate + TX,
 cytokinins + TX, Dacnusa sibirica + TX, DAEP + TX, dazomet +
 TX, DCIP + TX, DCPM + TX, DDT + TX, debacarb + TX,
 5 decarbofuran + TX, demephion + TX, demephion-O + TX,
 demephion-S + TX, demeton-methyl + TX, demeton-O + TX,
 demeton-O-metil + TX, demeton-S + TX, demeton-S-metil + TX,
 demeton-S-metilsulfon + TX, diamidafos + TX, dibutil adipato
 + TX, dibutil ftalato + TX, dibutil succinato + TX, dicapthon
 10 + TX, diclobentiazox + TX, diclofentión + TX, diclofluanida +
 TX, diclona + TX, diclorofeno + TX, diclorvos + TX,
 diclozolina + TX, dicliphos + TX, diclocymet + TX,
 diclomezina + TX, dicloran + TX, dicresil + TX, diciclanil +
 TX, diciclopentadieno + TX, dieldrina + TX, dienocloro + TX,
 15 dietofencarb + TX, dietil 5-metilpirazol-3-il fosfato + TX,
 dietiltoluamida + TX, difenacum + TX, difenoconazol + TX,
 difetialona + TX, diflovidazina + TX, Diglyphus isaea + TX,
 dilor + TX, dimatif + TX, dimeflutrina + TX, dimefox + TX,
 dimetan + TX, dimetirimol + TX, dimetomorfo + TX, dimetrina +
 20 TX, dimetilcarbato + TX, dimetilftalato + TX, dimetilvinfos +
 TX, dimetilan + TX, dimoxistrobina + TX, dinex + TX, dinex-
 diclexina + TX, diniconazol + TX, dinocap-4 + TX, dinocap-6 +
 TX, dinoceton + TX, dinopenton + TX, dinoprop + TX, dinosam +
 TX, dinoseb + TX, dinosulfon + TX, dinoterbon + TX,
 25 diofenolan + TX, dioxabenzofos + TX, dioxation + TX,

difacinona + TX, difenil sulfona + TX, dipimetitrona + TX,
 dipiritiona + TX, disarlure + TX, disulfiram + TX, ditianon
 + TX, ditirofos + TX, DNOC + TX, dodec-8-en-1-il acetato +
 TX, dodec-9-en-1-il acetato + TX, dodeca-8 + TX, dodemorfo +
 5 TX, dodicin + TX, dodine + TX, dofenapyn + TX, dominicalure +
 TX, doramectina + TX, DSP + TX, d-tetrametrina + TX,
 ecdisterona + TX, edifenfos + TX, EI 1642 + TX, EMPC + TX,
 Encarsia formosa + TX, endotal + TX, endotión + TX,
 enestroburina + TX, enoxastrobina + TX, EPBP + TX,
 10 epoxiconazol + TX, eprinomectina + TX, Eretmocerus eremicus +
 TX, ergocalciferol + TX, etafofos + TX, etaboxam + TX,
 etiofencarb + TX, etirimol + TX, etoato-metil + TX, 1-[[4-
 [(Z)-2-etoxi-3,3,3-trifluoro-prop-1-
 enoxi]fenil]metil]pirazol-3-carboxilato de etilo (puede
 15 prepararse según los métodos descritos en el documento WO
 2020/056090) + TX, 1-[[4-[[2-(trifluorometil)-1,3-dioxolan-2-
 il]metoxi]fenil]metil]pirazol-3-carboxilato de etilo (puede
 prepararse según los métodos descritos en el documento WO
 2020/056090) + TX, 1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-
 20 3-il]fenil]metil]pirazol-4-carboxilato de etilo + TX, 1-[[5-
 [5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-
 tienil]metil]pirazol-4-carboxilato (este compuesto puede
 prepararse a partir de los métodos descritos en el documento
 WO 2018/158365) + TX, 4-metiloctanoato de etilo + TX,
 25 formiato de etilo + TX, hexanodiol de etilo + TX, dibromuro

de etileno + TX, dicloruro de etileno + TX, óxido de etileno
 + TX, etridiazol + TX, etrimfos + TX, eugenol + TX, EXD + TX,
 famoxadona + TX, farnesol + TX, farnesol con nerolidol + TX,
 fenamidona + TX, fenaminosulf + TX, fenaminstrobin + TX,
 5 fenarimol + TX, fenazaflor + TX, fenbuconazol + TX, óxido de
 fenbutaestán + TX, fenclorfos + TX, fenetacarb + TX, fenfuram
 + TX, fenexamida + TX, fenitrotión + TX, fenotiocarb + TX,
 fenoxacrim + TX, fenoxanil + TX, fempiclonil + TX,
 fempicoxamid + TX, fempiritrina + TX, fenpropidin + TX,
 10 fenpropimorph + TX, fempirad + TX fempirazamina + TX,
 fenpiroximato + TX, fenson + TX, fensulfotión + TX, fentiión +
 TX, fentiión-etilo + TX, fentin + TX, fentrifanil + TX, ferbam
 + TX, ferimzona + TX, fosfato férrico + TX, flocoumafen + TX,
 florilpicoxamida + TX, fluazinam + TX, flubeneteram + TX,
 15 flubencimina + TX, flucofuron + TX, flucicloxuron + TX,
 fludioxonil + TX, fluenetil + TX, flufenoxadiazam + TX,
 flufenoxistrobin + TX, fluindapir + TX, flumetilsulforim +
 TX, flumorph + TX, fluopicolide + TX, fluopimomide + TX,
 fluopiram + TX, fluorbensida + TX, fluoroacetamida + TX,
 20 fluoroimida + TX, fluoxapirolina + TX, fluoxastrobina + TX,
 fluoxitioconazol + TX, flupropadina + TX, flupropadina
 clorhidrato + TX, fluquinconazol + TX, flusilazol + TX,
 flusulfamida + TX, flutianil + TX, flutolanil + TX,
 flutriafol + TX, fluxapiroxad + TX, FMC 1137 + TX, folpet +
 25 TX, formaldehído + TX, formetanato + TX, clorhidrato de

formetanato + TX, formparanato + TX, fosetil-aluminio + TX,
 fosmetilan + TX, fospirato + TX, fostietan + TX, frontalín +
 TX, fuberidazol + TX, furalaxil + TX, furametpir + TX,
 furatiocarb + TX, furetrina + TX, furfural + TX, gamma-HCH +
 5 TX, gliodin + TX, grandlure + TX, grandlure I + TX, grandlure
 II + TX, grandlure III + TX, grandlure IV + TX, guazatina +
 TX, acetatos de guazatina + TX, halfenprox + TX, HCH + TX,
 hemel + TX, hempa + TX, HEOD + TX, heptacloro + TX, heterofos
 + TX, Heterorhabditis bacteriophora y H. megidis + TX,
 10 hexaconazol + TX, hexadecil ciclopropanocarboxilato + TX,
 hexalure + TX, hexamida + TX, HHDN + TX, Hippodamia
 convergens + TX, hidrargafeno + TX, cal hidratada + TX,
 cianuro de hidrógeno + TX, himexazol + TX, hiquincarb + TX,
 imanina + TX, imazalil + TX, imiben-conazol +TX,
 15 iminoctadina+TX, inpirfluxam+TX, ipconazol+TX,
 ipfentrifluconazol+TX, ipflufenquina+TX, iprobenfos+TX,
 iprodiona+TX, iprovalicarbo+TX, ipsdienol+TX, ipsenol+TX,
 IPSP+TX, isamidofos+TX, isazofos+TX, isobenzan+TX,
 isocarbophos + TX, isodrin + TX, isofenfos + TX, isofetamida
 20 + TX, isoflucipram + TX, isolane + TX, isoprotiolano + TX,
 isopirazam + TX, isotianil + TX, isoxati6n + TX, japonilure +
 TX, jasmolin I + TX, jasmolin II + TX, jodfenfos + TX,
 hormona juvenil I + TX, hormona juvenil II + TX, hormona
 juvenil III + TX, kadetrina + TX, kasugamicina + TX,
 25 clorhidrato de kasugamicina hidrato + TX, kelevan + TX,

kinetina + TX, kinopreno + TX, kresoxim-metil + TX, arseniato
 de plomo + TX, Leptomastix dactylopii + TX, leptofos + TX,
 lindano + TX, lineatina + TX, lirimfos + TX, litlure + TX,
 looplure + TX, lvbenmixianan + TX, litidación + TX,
 5 Macrolophus caliginosus + TX, fosfuro de magnesio + TX,
 malonoben + TX, Mamestra brassicae NPV + TX, mancopper + TX,
 mancozeb + TX, mandestrobin + TX, mandipropamid + TX, maneb +
 TX, mazidox + TX, m-cumenil metilcarbamato + TX, mecarbam +
 TX, mecarfon + TX, medlure + TX, mefentrifluconazol + TX,
 10 ácido megatomoico + TX, menazon + TX, mepanipirima + TX,
 meperflutrina + TX, mefosfolan + TX, mepronil + TX, óxido
 mercúrico + TX, cloruro mercúrico + TX, mesulfen + TX,
 mesulfenfos + TX, metalaxil + TX, metam + TX, metam-potasio +
 TX, metam-sodio + TX, Metaphycus helvolus + TX, Metarhizium
 15 anisopliae var. acridum + TX, Metarhizium anisopliae var.
 anisopliae + TX, metarilpicoxamida + TX, metconazol + TX,
 metepa + TX, metacrifos + TX, fluoruro de metanosulfonilo +
 TX, metasulfocarb + TX, metiotepa + TX, metocrotofos + TX,
 metopreno + TX, metoquin-butilo + TX, metotrin + TX,
 20 metoxicloro + TX, (Z)-2-(5-ciclohexil-2-metilfenoxi)-3-
 metoxi-prop-2-enoato de metilo + TX, (Z)-2-(5-ciclopentil-2-
 metilfenoxi)-3-metoxi-prop-2-enoato de metilo (estos
 compuestos pueden prepararse según los métodos descritos en
 el documento WO2020/193387) + TX, metil (Z)-2-[5-(3-
 25 isopropilpirazol-1-il)-2-metil-fenoxi]-3-metoxi-prop-2-enoato

+ TX, metil (Z)-3-metoxi-2-[2-metil-5-(3-propilpirazol-1-il)fenoxi]prop-2-enoato + TX, metil (Z)-3-metoxi-2-[2-metil-5-(4-propiltriazol-2-il)fenoxi]prop-2-enoato + TX, (Z)-3-metoxi-2-[2-metil-5-[3-(trifluorometil)pirazol-1-il]fenoxi]prop-2-enoato de metilo (estos compuestos pueden prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO2020/079111) + TX, (Z)-3-metoxi-2-[2-metil-5-[4-(trifluorometil)triazol-2-il]fenoxi]prop-2-enoato de metilo + TX, afolato de metilo + TX, bromuro de metilo + TX, eugenol de metilo + TX, isotiocianato de metilo + TX, N-[[4-[1-(2,6-difluoro-4-isopropil-fenil)pirazol-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de metilo (puede prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO 2020/097012) + TX, N-[[4-[1-(4-ciclopropil-2,6-difluoro-fenil)pirazol-4-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de metilo (puede prepararse según los métodos descritos en el documento WO 2020/097012) + TX, N-[[5-[4-(2,4-dimetilfenil)triazol-2-il]-2-metilfenil]metil]carbamato de metilo + TX, metilcloroformo + TX, cloruro de metileno + TX, metilneodecanamida + TX, metiram + TX, metolcarb + TX, metominostrobin + TX, metoxadiazona + TX, metrafenona + TX, metiltetraprole + TX, MGK 264 + TX, milbemicina oxima + TX, mipafox + TX, mirex + TX, monocrotofos + TX, morfotión + TX, morzid + TX, moxidectina + TX, muscalure + TX, miclobutanilo + TX, miclozolina + TX, composición de Myrothecium verrucaria + TX,

N-((1R)-1-bencil-3-cloro-1-metil-but-3-enil)-8-fluoro-
 quinolin-3-carboxamida (estos compuestos pueden prepararse a
 partir de los métodos descritos en el documento
 WO2017/153380) + TX, N-((1S)-1-bencil-3-cloro-1-metil-but-3-
 5 enil)-8-fluoro-quinolin-3-carboxamida (estos compuestos
 pueden prepararse a partir de los métodos descritos en el
 documento WO2017/153380) + TX, N'-(2,5-dimetil-4-fenoxi-
 fenil)-N-etil-N-metil-formamidina + TX, N'-(2-cloro-5-metil-
 4-fenoxi-fenil)-N-etil-N-metil-formamidina + TX, N,2-
 10 dimetoxi-N-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-
 il]fenil] metil] propanamida + TX, N,N-dimetil-1-[[4-[5-
 (trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil] metil]-1,2,4-
 triazol-3-amina (ESTOS COMPUESTOS pueden prepararse a partir
 de los métodos descritos en los documentos WO 2017/055473, WO
 15 2017/055469, WO 2017/093348 y WO 2017/118689) + TX, N-[(1R)-
 1-bencil-1,3-dimetil-butil]-7,8-difluoro-quinolin-3-
 carboxamida + TX, N-[(1R)-1-bencil-1,3-dimetil-butil]-8-
 fluoro-quinolin-3-carboxamida + TX, N-[(1R)-1-bencil-3,3,3-
 trifluoro-1-metil-propil]-8-fluoro-quinolin-3-carboxamida +
 20 TX, N-[(1S)-1-bencil-1,3-dimetil-butil]-7,8-difluoro-
 quinolin-3-carboxamida + TX, N-[(1S)-1-bencil-1,3-dimetil-
 butil]-8-fluoro-quinolin-3-carboxamida + TX, N-[(1S)-1-
 bencil-3,3,3-trifluoro-1-metil-propil]-8-fluoro-quinolin-3-
 carboxamida + TX, N-[(E)-metoxiiminometil]-4-[5-
 25 (trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzamida + TX, N-[(Z)-

metoxiiminometil]-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzamida + TX, N-[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]propanamida + TX, N-[2-[2,4-dicloro-fenoxi]fenil]-3-(difluorometil)-1-metil-pirazol-4-carboxamida + TX, N-[2-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi]fenil]-3-(difluorometil)-1-metil-pirazol-4-carboxamida + TX, N'-[2-cloro-4-(2-fluorofenoxi)-5-metil-fenil]-N-etil-N-metil-formamidina (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO 2016/202742) + TX, N'-[4-(4,5-diclorotiazol-2-il)oxi-2,5-dimetil-fenil]-N-etil-N-metil-formamidina + TX, N'-[5-bromo-2-metil-6-(1-metil-2-propoxi-etoxi)-3-piridil]-N-etil-N-metil-formamidina + TX, N'-[5-bromo-2-metil-6-(1-metil-2-propoxi-etoxi)-3-piridil]-N-isopropil-N-metil-formamidina (estos compuestos pueden prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO2015/155075) + TX, N'-[5-bromo-2-metil-6-(2-propoxi-propoxi)-3-piridil]-N-etil-N-metil-formamidina (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en el documento IPCOM000249876D) + TX, N'-[5-bromo-2-metil-6-[(1R)-1-metil-2-propoxi-etoxi]-3-piridil]-N-etil-N-metil-formamidina + TX, N'-[5-bromo-2-metil-6-[(1S)-1-metil-2-propoxi-etoxi]-3-piridil]-N-etil-N-metil-formamidina + TX, N'-[5-cloro-2-metil-6-(1-metil-2-propoxi-etoxi)-3-piridil]-N-etil-N-metil-formamidina + TX, N-[N-metoxi-C-metil-carbonimidoil]-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-

oxadiazol-3-il]benzamida (estos compuestos pueden prepararse
 a partir de los métodos descritos en el documento WO
 2018/202428) + TX, N'-[4-(1-ciclopropil-2,2,2-trifluoro-1-
 hidroxietil)-5-metoxi-2-metil-fenil]-N-isopropil-N-metil-
 5 formamida (estos compuestos pueden prepararse según los
 métodos descritos en el documento WO2018/228896) + TX, nabam
 + TX, naftalofos + TX, naled + TX, naftaleno + TX, NC-170 +
 TX, Neodiprion sertifer NPV y N. lecontei NPV + TX, nerolidol
 + TX, N-etil-2-metil-N-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-
 10 oxadiazol-3-il]fenil]metil]propanamida + TX, N-etil-N'-[5-
 metoxi-2-metil-4-[(2-trifluorometil)oxetan-2-il]fenil]-N-
 metil-formamida + TX, bis(dimetilditiocarbamato) de níquel
 + TX, niclosamida-olamina + TX, nicotina + TX, sulfato de
 nicotina + TX, nifluridida + TX, nikkomicinas + TX, N-
 15 isopropil-N'-[5-metoxi-2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-
 1-fenil-etil]fenil]-N-metil-formamida + TX, nitiazina + TX,
 nitrapirina + TX, nitrilacarb + TX, nitrilacarb 1:1 complejo
 de cloruro de cinc + TX, nitrotal-isopropil + TX, N-metoxi-N-
 [[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-
 20 il]fenil]metil]ciclopropanocarboxamida + TX, N-metil-4-[5-
 (trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzamida + TX, N-
 metil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-
 il]bencenocarbotiamida + TX, norbormida + TX, nuarimol + TX,
 O,O,O',O'-tetrapropil ditiopirofosfato + TX, octadeca-2,13-
 25 dien-1-il acetato + TX, octadeca-3,13-dien-1-il acetato + TX,

octilínona + TX, ofurace + TX, ácido oleico + TX, ometoato +
 TX, orfralure + TX, Orius spp. + orictaluro + TX,
 orisastrobin + TX, ostramone + TX, oxadixil + TX, oxamate +
 TX, oxatiapiprolin + TX, oxina de cobre + TX, ácido oxolínico
 5 + TX, oxicarboxina + TX, oxideprofos + TX, oxidisulfotón +
 TX, oxitetraciclina + TX, paclobutrazol + TX, Paecilomyces
 fumosoroseus + TX, para-diclorobenceno + TX, paratió n + TX,
 paratió n-metilo + TX, pefurazoato + TX, penconazol + TX,
 pencicurón + TX, penflufeno + TX, penflurón + TX,
 10 pentaclorofenol + TX, pentaclorofenil laurato + TX,
 pentiopirad + TX, permetrina + TX, PH 60-38 + TX, fenamacril
 + TX, fenkapton + TX, fosacetim + TX, fosalona + TX, fosdifen
 + TX, fosfolán + TX, fosglicina + TX, fosnicloro + TX,
 fosfamidón + TX, fosfina + TX, fósforo + TX, foxim-metil +
 15 TX, ftalida + TX, fitoseiulus persimilis + TX, picarbutrazox
 + TX, picaridina + TX, picoxistrobina + TX, pindona + TX,
 piperazina + TX, butóxido de piperonilo + TX, piprotal + TX,
 pirimetafós + TX, isómeros de policlorodidiclopentadieno +
 TX, policloroterpenos + TX, polinactinas + TX, polioxinas +
 20 TX, arsenito potásico + TX, etilxantato potásico + TX,
 hidroxiquinolína sulfato potásico + TX, tiocianato potásico +
 TX, pp'-DDT + TX, precoceno I + TX, precoceno II + TX,
 precoceno III + TX, primidofós + TX, probenazol + TX,
 procloraz + TX, proclonol + TX, procimidona + TX, proflutrina
 25 + TX, promacil + TX, promecarb + TX, propamocarb + TX,

propiconazol + TX, propineb + TX, propoxur + TX, isómero de
 propilo + TX, proquinazid + TX, protidation + TX,
 protioconazol + TX, protiofós + TX, protoato + TX,
 pidiflumetofeno + TX, piraclostrobina + TX, pirametostrobina
 5 + TX, piraoxistrobina + TX, pirapropoína + TX, piraziflumida
 + TX, pirazofos + TX, piresmetrina + TX, piretrina I + TX,
 piretrina II + TX, piretrinas + TX, piribencarb + TX,
 piridacetil + TX, piridafentión + TX, piridin-4-amina + TX,
 pirifenox + TX, pirimetanil + TX, pirimita + TX, pirimorf +
 10 TX, pirinurón + TX, piriofenona + TX, pirisoxazol + TX,
 piroquilón + TX, cuasia + TX, quinalfos + TX, quinalfos-metil
 + TX, quinoclamina + TX, quinoxifeno + TX, quintiofos + TX,
 quintoceno + TX, R-1492 + TX, rafoxanida + TX, resmetrina +
 15 TX, extracto de Reynoutria sachalinensis + TX, ribavirina +
 TX, R metalaxil + TX, rotenona + TX, ryania + TX, rianodina +
 TX, S421 + TX, sabadilla + TX, schradan + TX, scilliroside +
 TX, seboctilamina + TX, sebufos + TX, sedaxano + TX,
 selamectina + TX, sesamex + TX, sesasmolina + TX, SI-0009 +
 20 TX, siglure + TX, simazina + TX, simeconazol + TX, arsenito
 de sodio + TX, cianuro de sodio + TX, fluoruro de sodio + TX,
 fluoroacetato de sodio + TX, hexafluorosilicato de sodio +
 TX, pentaclorofenoxido de sodio + TX, selenato de sodio + TX,
 tetratiocarbonato de sodio + TX, tiocianato de sodio + TX,
 25 sofamida + TX, sordidina + TX, espiroxamina + TX, SSI-121 +

TX, *Steinernema bibionis* + TX, *Steinernema carpocapsae* + TX,
Steinernema feltiae + TX, *Steinernema glaseri* + TX,
Steinernema riobrave + TX, *Steinernema riobrave* + TX,
Steinernema carpocapsae + TX, *Steinernema feltiae* + TX,
5 *Steinernema glaseri* + TX, *Steinernema riobrave* + TX,
Steinernema riobravus + TX, *Steinernema scapterisci* + TX,
Steinernema spp. + TX, estreptomicina + TX, sesquisulfato de
estreptomicina + TX, estriquina + TX, sulcatol + TX,
sulcofurón + TX, sulcofurón-sódico + TX, sulfiram + TX,
10 sulfluramida + TX, sulfotep + TX, sulfóxido + TX, azufre +
TX, fluoruro de sulfurilo + TX, sulprofos + TX, aceites de
alquitrán + TX, tau-fluvalinato + TX, tazimcarb + TX, TDE +
TX, tebuconazol + TX, tebufloquin + TX, tebupirimfos + TX,
tecloftalam + TX, temefos + TX, tepa + TX, TEPP + TX,
15 teralleteina + TX, terbam + TX, N-[6-[[[(1-metiltetrazol-5-
il)-fenilmetileno]amino]oximetil]-2-piridil]carbamato de
terc-butilo + TX, tetracloroetano + TX, tetraclorotiofeno +
TX, tetraconazol + TX, acetato de tetradec-11-en-1-ilo + TX,
tetradifón + TX, tetrametilflutrina + TX, tetrasul + TX,
20 sulfato de talio + TX, tiabendazol + TX, tiafenox + TX,
tiapronil + TX, ticrofós + TX, tipluzamida + TX, tiocarboxime
+ TX, tiociclam + TX, oxalato de hidrógeno de tiociclam + TX,
cobre tiodiaazol + TX, tiofanox + TX, tiohempa + TX, tiomersal
+ TX, tiometón + TX, tionazina + TX, tiofanato + TX,
25 tiofanato-metil + TX, tioquinox + TX, tiosultap + TX,

tiosultap-sodio + TX, tiotepa + TX, tiram + TX, turingiensin
 + TX, tiadinil + TX, tolclofos-metilo + TX, tolprocarb + TX,
 tolilfluanida + TX, tralometrina + TX, transpermetrina + TX,
 tretamina + TX, triadimefón + TX, triadimenol + TX, triamifós
 5 + TX, triarateno + TX, triazamato + TX, triazofós + TX,
 triazóxido + TX, triazurón + TX, óxido de tributilestaño +
 TX, triclorometafós-3 + TX, tricloronat + TX, Trichogramma
 spp. + TX, triclopiricarb + TX, triciclazol + TX, tridemorf +
 TX, trifenmorf + TX, trifenofós + TX, trifloxistrobina + TX,
 10 triflumizol + TX, triforina + TX, trimedlure + TX, trimedlure
 A + TX, trimedlure B1 + TX, trimedlure B2 + TX, trimedlure C
 + TX, trimetacarb + TX, trinactin + TX, trinexapac + TX,
 acetato de trifeniltina + TX, hidróxido de trifeniltina + TX,
 tripreno + TX, triticonazol + TX, trunc-call + TX,
 15 Typhlodromus occidentalis + TX, uredepa + TX, validamicina +
 TX, valifenalato + TX, vamidotión + TX, vaniliprol + TX,
 veratridina + TX, veratrina + TX, verbutina + TX,
 Verticillium lecanii + TX, vinclozolina + TX, warfarina + TX,
 XMC + TX, xilenoles + TX, zeatina + TX, zetametrina + TX,
 20 zhongshengmicina + TX, naftenato de cinc + TX, fosfuro de
 cinc + TX, zinc tiazol + TX, zineb + TX, ziram + TX,
 zolaprofos + TX;

Acinetobacter lwoffii + TX, Acremonium alternatum + TX,
 Acremonium cephalosporium + TX, Acremonium diospyri + TX,
 25 Acremonium obclavatum + TX, Adoxophyes orana granulovirus

(AdoxGV) (Capex®) + TX, *Agrobacterium radiobacter* cepa K84
 (Galltrol-A®) + TX, *Alternaria alternate* + TX, *Alternaria*
cassia + TX, *Alternaria destruens* (Smolder®) + TX,
Ampelomyces quisqualis (AQ10®) + TX, *Aspergillus flavus* AF36
 5 (AF36®) + TX, *Aspergillus flavus* NRRL 21882 (Aflaguard®) +
 TX, *Aspergillus* spp. + TX, *Aureobasidium pullulans* + TX,
Azospirillum (MicroAZ®, TAZO B®) + TX, *Azotobacter* + TX,
Azotobacter chroococcum (Azotomeal®) + TX, Quistes de
Azotobacter (Flores Florecidas Bionaturales®) + TX, *Bacillus*
 10 *amyloliquefaciens* + TX, *Bacillus cereus* + TX, *Bacillus*
chitinosporus cepa AQ746 + TX, *Bacillus chitinosporus* cepa
 CM-1 + TX, *Bacillus circulans* + TX, *Bacillus firmus*
 (BioSafe®, BioNem-WP)® en particular cepa CNMC 1-1582 (p. ej.
 VOTIVO® de BASF SE) + TX, *Bacillus licheniformis* cepa 3086
 15 (EcoGuard®, Green Releaf®) + TX, *Bacillus licheniformis* cepa
 HB-2 (Biostart™ anteriormente Rhizoboost®) + TX, *Bacillus*
macerans + TX, *Bacillus marismortui* + TX, *Bacillus megaterium*
 + TX, *Bacillus mycoides* cepa AQ726 + TX, *Bacillus papillae*
 (Polvo® de esporas lechosas) + TX, *Bacillus pumilus* spp. +
 20 TX, *Bacillus pumilus* cepa AQ717 + TX, *Bacillus pumilus* cepa
 GB34 (Yield Shield®) + TX, *Bacillus pumilus* cepa QST 2808
 (Sonata®, Ballad Plus®) + TX, *Bacillus sphaericus* (VectoLex®)
 + TX, *Bacillus* spp. + TX, *Bacillus* spp. cepa AQ175 + TX,
Bacillus spp. cepa AQ177 + TX, *Bacillus* spp. cepa AQ178 + TX,
 25 *Bacillus subtilis* cepa AQ153 + TX, *Bacillus subtilis* cepa

AQ743 + TX, *Bacillus subtilis* cepa QST 713 (CEASE®,
 Serenade®, Rhapsody®) + TX, *Bacillus subtilis* cepa QST 714
 (JAZZ)® + TX, *Bacillus subtilis* cepa QST3002 + TX, *Bacillus*
subtilis cepa QST3004 + TX, *Bacillus subtilis* var.
 5 *amyloliquefaciens* cepa FZB24 (Taegro®, Rhizopro®) + TX,
Bacillus thuringiensis aizawai GC 91 (Agree®) + TX, *Bacillus*
thuringiensis Cry 2Ae + TX, *Bacillus thuringiensis* Cry1Ab +
 TX, *Bacillus thuringiensis* israelensis (BMP123®, Aquabac®,
 VectoBac®) + TX, *Bacillus thuringiensis* kurstaki (Javelin®,
 10 Deliver®, CryMax®, Bonide®, Scutella WP®, Turilav WP®,
 Astuto®, Dipel WP®, Biobit®, Foray®) + TX, *Bacillus*
thuringiensis kurstaki BMP 123 (Barítono®) + TX, *Bacillus*
thuringiensis kurstaki HD-1 (Bioprotec-CAF / 3P®) + TX,
Bacillus thuringiensis cepa AQ52 + TX, *Bacillus thuringiensis*
 15 cepa BD#32 + TX, *Bacillus thuringiensis* tenebrionis
 (Novodor®, BtBooster) + TX, *Bacillus thuringiensis* var.
aizawai (XenTari®, DiPel®) + TX, bacteria spp. (GROWMEND®,
 GROWSWEET®, Shootup®) + TX, bacteriófago de *Clavipacter*
michiganensis (AgriPhage®, Bakflor®) + TX, *Beauveria bassiana*
 20 (Beaugenic®, Brocaril WP)® + TX, *Beauveria bassiana* GH
 (Mycotrol ES,® Mycotrol O®, BotaniGuard®) + TX, *Beauveria*
brongniartii (Engerlingspilz®, Schweizer *Beauveria*®,
 Melocont®) + TX, *Beauveria* spp. + TX, *Botrytis cinerea* + TX,
Bradyrhizobium japonicum (TerraMax®) + TX, *Brevibacillus*
 25 *brevis* + TX, *Burkholderia cepacia* (Deny®, Intercept®, Blue

Circle®) + TX, Burkholderia gladii + TX, Burkholderia
 gladioli + TX, Burkholderia spp. + TX, Hongo del cardo
 canadiense (Bioherbicida® canadiense CBH) + TX, Candida
 butyri + TX, Candida famata + TX, Candida fructus + TX,
 5 Candida glabrata + TX, Candida guilliermondii + TX, Candida
 melibiosica + TX, Candida oleophila cepa O + TX, Candida
 parapsilosis + TX, Candida pelliculosa + TX, Candida
 pulcherrima + TX, Candida reukaufii + TX, Candida saitoana
 (Bio-Coat®, Biocure®) + TX, Candida sake + TX, Candida spp. +
 10 TX, Candida tenuis + TX, Cedecea davisae + TX, Cellulomonas
 flavigena + TX, Chaetomium cochliodes (Nova-Cide®) + TX,
 Chaetomium globosum (Nova-Cide®) + TX, Chromobacterium
 subtsugae cepa PRAA4-1T (Grandevo®) + TX, Cladosporium
 chlorocephalum + TX, Cladosporium cladosporioides + TX,
 15 Cladosporium oxysporum + TX, Cladosporium spp. + TX,
 Cladosporium tenuissimum + TX, Clonostachys rosea (EndoFine®)
 + TX, Colletotrichum acutatum + TX, Coniothyrium minitans
 (Cotans WG®) + TX, Coniothyrium spp. + TX, Cryptococcus
 albidus (YIELDPLUS®) + TX, Cryptococcus humicola + TX,
 20 Cryptococcus infirmo-miniatus + TX, Cryptococcus laurentii +
 TX, Cryptophlebia leucotreta granulovirus (Cryptex®) + TX,
 Cupriavidus campinensis + TX, Cydia pomonella granulovirus
 (CYD-X®, Madex®, Madex® Plus, Madex Max, Carpovirusine® + TX,
 Cylindrobasidium laeve (Stumpout®) + TX, Cylindrocladium +
 25 TX, Debaryomyces hansenii + TX, Drechslera hawaiiensis + TX,

Enterobacter cloacae + TX, Enterobacteriaceae + TX,
 Entomophthora virulenta (Vektor®) + TX, Epicoccum nigrum + TX,
 Epicoccum purpurascens + TX, Epicoccum spp. + TX,
 Filobasidium floriforme + TX, Fusarium acuminatum + TX,
 5 Fusarium chlamydosporum + TX, Fusarium oxysporum (Fusaclean®,
 Biofox C®) + TX, Fusarium proliferatum + TX, Fusarium spp. +
 TX, Galactomyces geotrichum + TX, Gliocladium catenulatum
 (Primastop®, Prestop®) + TX, Gliocladium roseum + TX,
 Gliocladium spp. (SoilGard®) + TX, Gliocladium virens
 10 (Soilgard®) + TX, Granulovirus (Granupom®) + TX, Halobacillus
 halophilus + TX, Halobacillus litoralis + TX, Halobacillus
 trueperi + TX, Halomonas spp. + TX, Halomonas subglaciescola
 + TX, Halovibrio variabilis + TX, Hanseniaspora uvarum + TX,
 Helicoverpa armigera nucleopolyhedrovirus (Helicovex®) + TX,
 15 Helicoverpa zea virus de la poliedrosis nuclear (Gemstar®) +
 TX, Isaria fumosorosea (anteriormente conocida como cepa de
 Paecilomyces fumosoroseus, PFR-97®, PreFeRal®) + TX,
 Isoflavona formononetina (Myconate®) + TX, Kloeckera
 apiculata + TX, Kloeckera spp. + TX, Lagenidium giganteum
 20 (Laginex®) + TX, Lecanicillium lecanii (anteriormente
 conocido como Verticillium lecanii (Mycotal®) conidios de la
 cepa KV01 (por ejemplo, Vertalec® de Koppert/Arysta) + TX,
 Lecanicillium longisporum (Vertiblast®) + TX, Lecanicillium
 muscarium (Vertikil®) + TX, Lymantria Dispar
 25 nucleopoliedrosis virus (Disparvirus®) + TX, Marinococcus

halophilus + TX, Meira geulakonigii + TX, Metarhizium
 anisopliae (Destruxin WP)® + TX, Metarhizium anisopliae
 (Met52®) + TX, Metschnikowia fruticola (Shemer®) + TX,
 Metschnikowia pulcherrima + TX, Microdochium dimerum
 5 (Antibot®) + TX, Micromonospora coerulea + TX,
 Microsphaeropsis ochracea + TX, Muscodor albus 620
 (Muscodor®) + TX, Muscodor roseus en particular cepa A3-5
 (Accesión No. NRRL 30548) + TX, Mycorrhizae spp. (AMykor®,
 Root Maximizer®) + TX, Myrothecium verrucaria cepa AARC-0255
 10 (DiTera®, BROS PLUS)® + TX, Ophiostoma piliferum cepa D97
 (Sylvanex®) + TX, Paecilomyces farinosus + TX, Paecilomyces
 lilacinus cepa 251 (MeloCon WG®) + TX, Paecilomyces linacinus
 (Biostat WP)® + TX, Paenibacillus polymyxa + TX, Pantoea
 agglomerans (BlightBan C9-1®) + TX, Pantoea spp. + TX,
 15 Pasteuria nishizawae en particular la cepa Pn1 (CLARIVA de
 Syngenta/ChemChina); + TX, Pasteuria spp. (Econem®) + TX,
 Penicillium aurantiogriseum + TX, Penicillium billai
 (Jumpstart®, TagTeam®) + TX, Penicillium brevicompactum + TX,
 Penicillium frequentans + TX, Penicillium griseofulvum + TX,
 20 Penicillium purpurogenum + TX, Penicillium spp. + TX,
 Penicillium viridicatum + TX, Phlebiopsis gigantea (Rotstop)
 + TX, bacterias solubilizadoras de fosfato (Phosphomeal®) +
 TX, Phytophthora cryptogea + TX, Phytophthora palmivora
 (Devine®) + TX, Pichia anomala + TX, Pichia guilliermondii +
 25 TX, Pichia membranaefaciens + TX, Pichia onychis + TX, Pichia

stipites + TX, *Pseudomonas aeruginosa* + TX, *Pseudomonas*
aureofasciens (Biofungicida sin manchas®) + TX, *Pseudomonas*
cepacia + TX, *Pseudomonas chlororaphis* (AtEze®) + TX,
Pseudomonas corrugado + TX, *Pseudomonas fluorescens*
 5 (*Zequanox*®) + TX, *Pseudomonas fluorescens* cepa A506
 (BlightBan A506®) + TX, *Pseudomonas putida* + TX, *Pseudomonas*
reactans + TX, *Pseudomonas* spp. + TX, *Pseudomonas syringae*
 (Bio-Save®) + TX, *Pseudomonas viridiflava* + TX, *Pseudozyma*
flocculosa cepa PF-A22 UL (*Sporodex L*®) + TX, *Puccinia*
 10 *canaliculata* + TX, *Puccinia thlaspeos* (Guerrero® de la
 madera) + TX, *Pythium paroecandrum* + TX, *Pythium oligandrum*
 (*Polygandron*®, *Polyversum*®) + TX, *Pythium periplocum* + TX,
Rhanelia aquatilis + TX, *Rhanelia* spp. + TX, *Rizobios*
 (*Dormal*®, *Bóveda*®) + TX, *Rhizoctonia* + TX, *Rhodococcus*
 15 *globulus* cepa AQ719 + TX, *Rhodosporidium diobovatum* + TX,
Rhodosporidium toruloides + TX, *Rhodotorula glutinis* + TX,
Rhodotorula graminis + TX, *Rhodotorula mucilagnosa* + TX,
Rhodotorula rubra + TX, *Rhodotorula* spp. + TX, *Saccharomyces*
cerevisiae + TX, *Salinococcus roseus* + TX, *Sclerotinia minor*
 20 (*SARRITOR*)® + TX, *Sclerotinia minor* + TX, *Scytalidium* spp. +
 TX, *Scytalidium uredinicola* + TX, *Serratia marcescens* + TX,
Serratia plymuthica + TX, *Serratia* spp. + TX, *Sordaria*
fimicola + TX, *Spodoptera exigua* virus de la poliedrosis
 nuclear (*Spod-X*®, *Spexit*®) + TX, *Spodoptera littoralis*
 25 *nucleopoliedrovirus* (*Littovir*®) + TX, *Sporobolomyces roseus* +

TX, *Stenotrophomonas maltophilia* + TX, *Streptomyces*
albaduncus + TX, *Streptomyces exfoliates* + TX, *Streptomyces*
galbus + TX, *Streptomyces griseoplanus* + TX, *Streptomyces*
griseoviridis (Mycostop®) + TX, *Streptomyces hygroscopicus* +
5 TX, *Streptomyces lydicus* (Actinovate®) + TX, *Streptomyces*
lydicus WYEC-108 (ActinoGrow®) + TX, *Streptomyces violaceus* +
TX, *Tilletiopsis minor* + TX, *Tilletiopsis* spp. + TX,
Trichoderma asperellum (T34 Biocontrol®) + TX, *Trichoderma*
atroviride (Plantmate®) + TX, *Trichoderma gamsii* (Tenet®) +
10 TX, *Trichoderma hamatum* TH 382 + TX, *Trichoderma harzianum*
rifai (Mycostar®) + TX, *Trichoderma harzianum* T-22 (Trianum-
P®, PlantShield HC,® RootShield®, Trianum-G® + TX,
Trichoderma harzianum T-39 (Trichodex®) + TX, *Trichoderma*
inhamatum + TX, *Trichoderma koningii* + TX, *Trichoderma*
15 *lignorum* + TX, *Trichoderma longibrachiatum* + TX, *Trichoderma*
polysporum (Binab T®) + TX, *Trichoderma* spp. LC 52
(Sentinel®) + TX, *Trichoderma taxi* + TX, *Trichoderma virens*
(antes *Gliocladium virens* GL-21) (SoilGuard®) + TX,
Trichoderma virens + TX, *Trichoderma viride* + TX, *Trichoderma*
20 *viride* cepa ICC 080 (Remedier®) + TX, *Trichosporon pullulans*
+ TX, *Trichosporon* spp. + TX, *Trichothecium roseum* + TX,
Trichothecium spp. + TX, *Typhula phacorrhiza* cepa 94670 + TX,
Typhula phacorrhiza cepa 94671 + TX, *Ulocladium atrum* + TX,
Ulocladium oudemansii (Botry-Zen®) + TX, *Ustilago maydis* +
25 TX, diversas bacterias y micronutrientes suplementarios

(Natural II®) + TX, varios hongos (Microbios® Milenarios) + TX, *Verticillium chlamydosporium* + TX, Vip3Aa20 (VIPtera®) + TX, *Virgibacillus marismortui* + TX, *Xanthomonas campestris* pv. *Poae* (Camperico®) + TX, *Xenorhabdus bovienii* + TX, 5 *Xenorhabdus nematophilus* + TX;

AGNIQUE® MMF + TX, azadiractina (Plasma Neem Oil®, AzaGuard®, MeemAzal®, Molt-X® por ejemplo AZATIN XL de Certis, US) + TX, IGR botánico (Neemazad®, Neemix®) + TX, BugOil® + TX, aceite de canola (Lilly Miller Vegol®) + TX, 10 *Chenopodium ambrosioides* cerca de *ambrosioides* (Requiem®) + TX, extracto de crisantemo (Crisant®) + TX, aceites esenciales de Labiatae (Botania®) + TX, extracto de aceite de neem (Trilogy®) + TX, extractos de aceite de clavo, romero, menta y tomillo (Garden insect killer®) + TX, ajo + TX, 15 glicinebetaina (Greenstim®) + TX, caolín (Screen®) + TX, aceite de limoncillo (GreenMatch®) + TX, extracto de *Melaleuca alternifolia* (también llamado aceite del árbol del té) (Timorex Gold®) + TX, mezcla de aceite de clavo, menta y ajo (Soil Shot®) + TX, mezcla de extractos de clavo romero y 20 menta piperita (EF 400®) + TX, mezcla de extractos de romero sésamo menta piperita tomillo y canela (EF 300®) + TX, aceite de neem + TX, *Nepeta cataria* (Catnip oil) + TX, *Nepeta catarina* + TX, nicotina + TX, aceite de orégano (MossBuster®) + TX, aceite de pedaliaceae (Nematon®) + TX, aceite de pino 25 (Retenol®) + TX, piretro + TX, Quillaja saponaria (NemaQ®) +

TX, Reynoutria sachalinensis (Regalia®, Sakalia®) + TX, rotenona (Eco Roten®) + TX, extracto de plantas rutáceas (Soleo®) + TX, aceite de soja (Ortho ecosense®) + TX, glucama de almacenamiento de algas pardas (Laminarin®) + TX, aceite
5 de tomillo + TX;

acetato de (E,Z)-7,9-dodecadien-1-ilo + TX, acetato de (E,Z,Z)-3,8,11 tetradecatrienilo + TX, (Z,Z,E)-7,11,13-Hexadecatrienal + TX, 2-metil-1-butanol + TX, Biolure® + TX, Feromona del gusano de fuego de cabeza negra (3M Sprayable
10 Blackheaded Fireworm Pheromone®) + TX, acetato de calcio + TX, Check-Mate® + TX, feromona del gusano de la manzana (Paramount dispenser-(CM)/ Isomate C-Plus®) + TX, polvo Entostat (extracto de palmera) (Exosex CM®) + TX, Feromona de la polilla de la uva (3M MEC-GBM Sprayable Pheromone®) + TX,
15 Senecioato de lavandulilo + TX, Feromona del enrollador de la hoja (3M MEC - LR Sprayable Pheromone®) + TX, Muscamone (Snip7 Fly Bait® + TX, Feromona de la polilla oriental de la fruta (3M oriental fruit moth sprayable pheromone®) + TX, Feromona del barrenador del árbol de los pantanos (Isomate-P®) + TX, Scenturion® + TX, Starbar Premium Fly Bait®) + TX,
20 Feromona del oxiuro del tomate (3M Sprayable pheromone®) + TX;

Acerophagus papaya + TX, Adalia bipunctata (Adalia-System®) + TX, Adalia bipunctata (Adaline®) + TX, Adalia
25 bipunctata (Aphidalia®) + TX, Ageniaspis citricola + TX,

Ageniaspis fuscicollis + TX, Amblyseius andersoni
 (Anderline®, Andersoni-System®) + TX, Amblyseius californicus
 (Amblyline®, Spical®) + TX, Amblyseius cucumeris (Thripex®,
 Bugline cucumeris®) + TX, Amblyseius fallacis (Fallacis®) +
 5 TX, Amblyseius swirskii (Bugline swirskii®, Swirskii-Mite®) +
 TX, Amblyseius womersleyi (WomerMite®) + TX, Amitus
 hesperidum + TX, Anagrus atomus + TX, Anagyrus fusciventris +
 TX, Anagyrus kamali + TX, Anagyrus loeckii + TX, Anagyrus
 pseudococci (Citripar®) + TX, Anicetus benefices + TX,
 10 Anisopteromalus calandrae + TX, Anthocoris nemoralis
 (Anthocoris-System®) + TX, Aphelinus abdominalis (Apheline®,
 Aphiline®), + TX, Aphelinus asychis + TX, Aphidius colemani
 (Aphipar®) + TX, Aphidius ervi (Aphelinus-System®) + TX,
 Aphidius ervi (Ervipar®) + TX, Aphidius gifuensis + TX,
 15 Aphidius matricariae (Aphipar-M®) + TX, Aphidoletes
 aphidimyza (Aphidend®, Aphidoline®) + TX, Aphytis
 lingnanensis + TX, Aphytis melinus + TX, Aprostocetus
 hagenowii + TX, Atheta coriaria (Staphyline®) + TX, Bombus
 spp. + TX, Bombus terrestris (Beeline®, Tripol®) + TX, Bombus
 20 terrestris (Natupol Beehive®) + TX, Cephalonomia
 stephanoderis + TX, Chilocorus nigritus + TX, Chrysoperla
 carnea (Chrysoline®, Chrysopa®) + TX, Chrysoperla rufilabris
 + TX, Cirrospilus ingenuus + TX, Cirrospilus quadristriatus +
 TX, Citrostichus phyllocnistoides + TX, Closterocerus
 25 chamaeleon + TX, Closterocerus spp. + TX, Coccidoxenoides

perminutus (Planopar®) + TX, Coccophagus cowperi + TX,
 Coccophagus lycimnia + TX, Cotesia flavipes + TX, Cotesia
 plutellae + TX, Cryptolaemus montrouzieri (Cryptobug®,
 Cryptoline®) + TX, Cybocephalus nipponicus + TX, Dacnusa
 5 sibirica (Minusa®, DacDigline®, Minex®) + TX, Delphastus
 catalinae (Delphastus®) + TX, Delphastus pusillus + TX,
 Diachasmimorpha krausii + TX, Diachasmimorpha longicaudata +
 TX, Diaparsis jucunda + TX, Diaphorencyrtus aligarhensis +
 TX, Diglyphus isaea (Diminex®, Miglyphus®, Digline®) + TX,
 10 Diversinervus spp. + TX, Encarsia citrina + TX, Encarsia
 formosa (Encarsia max®, Encarline®, En-Strip®) + TX, Encarsia
 guadeloupae + TX, Encarsia haitiensis + TX, Episyrrhus
 balteatus (Syrphidend®) + TX, Eretmoceris siphonini + TX,
 Eretmoceris californicus + TX, Eretmoceris eremicus
 15 (Enermix®, Ercal®, Eretline e®, Bemimix®) + TX, Eretmoceris
 hayati + TX, Eretmoceris mundus (Bemipar®, Eretline m®) + TX,
 Eretmoceris siphonini + TX, Exochomus quadripustulatus + TX,
 Feltiella acarisuga (Feltiline®) + TX, Feltiella acarisuga
 (Spidend®) + TX, Fopius arisanus + TX, Fopius ceratitivorus +
 20 TX, Formononetina (Wirless Beehome®) + TX, Franklinothrips
 vespiformis (Vespop®) + TX, Galendromus occidentalis + TX,
 Goniozus legneri + TX, Habrobracon hebetor + TX, Harmonia
 axyridis (HarmoBeetle®) + TX, Heterorhabditis bacteriophora
 (NemaShield HB®, Nemaseek®, Terranem-Nam®, Terranem®,
 25 Larvanem®, B-Green®, NemAttack ®, Nematop®) + TX,

Heterorhabditis megidis (Nemasys H®, BioNem H®, Exhibitline
 hm®, Larvanem-M®) + TX, Heterorhabditis spp. (Lawn Patrol®) +
 TX, Hippodamia convergens + TX, Hypoaspis aculeifer
 (Aculeifer-System®, Entomite-A®) + TX, Hypoaspis miles
 5 (Hypoline m®, Entomite-M®) + TX, Lbalia leucospoides + TX,
 Lecanoideus floccissimus + TX, Lemophagus errabundus + TX,
 Leptomastidea abnormis + TX, Leptomastix dactylopii
 (Leptopar®) + TX, Leptomastix epona + TX, Lindorus lophanthae
 + TX, Lipolexis oregmae + TX, Lucilia caesar (Natufly®) + TX,
 10 Lysiphlebus testaceipes + TX, Macrolophus caliginosus
 (Mirical-N®, Macroline c®, Mirical®) + TX, Mesoseiulus
 longipes + TX, Metaphycus flavus + TX, Metaphycus lounsburyi
 + TX, Micromus angulatus (Milacewing®) + TX, Microterys
 flavus + TX, Muscidifurax raptorellus y Spalangia cameroni
 15 (Biopar®) + TX, Neodryinus typhlocybae + TX, Neoseiulus
 californicus + TX, Neoseiulus cucumeris (THRYPEX®) + TX,
 Neoseiulus fallacis + TX, Nesideocoris tenuis (NesidioBug®,
 Nesibug®) + TX, Ophyra aenescens (Biofly®) + TX, Orius
 insidiosus (Thripdor-I®, Oriline i®) + TX, Orius laevigatus
 20 (Thripdor-L®, Oriline l®) + TX, Orius majusculus (Oriline m®)
 + TX, Orius strigicollis (Thripdor-S®) + TX, Pauesia
 juniperorum + TX, Pediobius foveolatus + TX, Phasmarhabditis
 hermaphrodita (Nemaslug®) + TX, Phymastichus coffea + TX,
 Phytoseiulus macropilus + TX, Phytoseiulus persimilis
 25 (Spidex®, Phytoline p®) + TX, Podisus maculiventris

(Podisus®) + TX, Pseudacteon curvatus + TX, Pseudacteon
 obtusus + TX, Pseudacteon tricuspis + TX, Pseudaphycus
 maculipennis + TX, Pseudleptomastix mexicana + TX,
 Psyllaephagus pilosus + TX, Psytalia concolor (complex) +
 5 TX, Quadrastichus spp. + TX, Rhyzobius lophanthae + TX,
 Rodolia cardinalis + TX, Rumina decollate + TX, Semielacher
 petiolatus + TX, Sitobion avenae (Ervibank®) + TX,
 Steinernema carpocapsae (Nematac C®, Millenium®, BioNem C®,
 NemAttack®, Nemastar®, Capsanem®) + TX, Steinernema feltiae
 10 (NemaShield®, Nemasys F®, BioNem F®, Steinernema-System®,
 NemAttack®, Nemaplus®, Exhibitline sf®, Scia-rid®, Entonem®)
 + TX, Steinernema kraussei (Nemasys L®, BioNem L®,
 Exhibitline srb®) + TX, Steinernema riobrave (BioVector®,
 BioVektor®) + TX, Steinernema scapterisci (Nematac S®) + TX,
 15 Steinernema spp. + TX, Steinernematid spp. (Guardian
 Nematodes®) + TX, Stethorus punctillum (Stethorus®) + TX,
 Tamarixia radiata + TX, Tetrastichus setifer + TX, Thripobius
 semiluteus + TX, Torymus sinensis + TX, Trichogramma
 brassicae (Tricholine b®) + TX, Trichogramma brassicae
 20 (Tricho-Strip®) + TX, Trichogramma evanescens + TX,
 Trichogramma minutum + TX, Trichogramma ostrinae + TX,
 Trichogramma platneri + TX, Trichogramma pretiosum + TX,
 Xanthopimpla stemmator + TX;
 ácido abscísico + TX, Aminomite® + TX, BioGain® + TX,
 25 bioSea® + TX, Número CAS: 2643947-26-4 + TX, Chondrostereum

purpureum (Chontrol Paste®) + TX, Colletotrichum
 gloeosporioides (Collego®) + TX, Octanoato de cobre (Cueva®)
 + TX, Trampas Delta (Trapline d®) + TX, Erwinia amylovora
 (Harpin) (ProAct®, Ni-HIBIT Gold CST®) + TX, Ácidos grasos
 5 derivados de un subproducto natural del aceite de oliva
 virgen extra (FLIPPER®) + TX, Ferri-fosfato (Ferramol®) + TX,
 Trampas de embudo (Trapline y®) + TX, Gallex® + TX, Grower's
 Secret® + TX, Homo-brassonolide + TX, Fosfato de hierro
 (Lilly Miller Worry Free Ferramol Slug & Snail Bait®) + TX,
 10 trampa para granizo MCP (Trapline f®) + TX, Microctonus
 hyperodae + TX, Mycoleptodiscus terrestris (Des-X®) + TX,
 Nosema locustae (Semaspore Organic Grasshopper Control®) +
 TX, trampa de feromonas (Thripline ams®) + TX, bicarbonato
 potásico (MilStop®) + TX, yoduro potásico + tiocianato
 15 potásico (Enzicur®) + TX, sales potásicas de ácidos grasos
 (Sanova®) + TX, solución de silicato potásico (Sil-Matrix®) +
 TX, veneno de araña + TX, trampas pegajosas (Trapline YF®,
 Rebell Amarillo®) + TX, SuffOil-X® + TX, trampas
 (Takitrapline y + b®) + TX;

20 Bacillus mojavensis cepa R3B (n° de registro NCAIM (P)
 B001389) (WO 2013/034938) de Certis USA LLC + TX, Bacillus
 pumilus, en particular la cepa BU F-33, que tiene el n° de
 registro NRRL 50185 (CARTISSA® de BASF, EPA Reg. n° 71840-19)
 + TX, Bacillus subtilis CX-9060 de Certis USA LLC, Bacillus
 25 sp, en particular la cepa D747 (disponible como DOUBLE

NICKEL® de Kumiai Chemical Industry Co, Ltd.), que tiene el N° de registro FERM BP-8234, Patente de EE.UU. N° 7,094,592 + TX, *Bacillus subtilis* cepa BU1814, (VELONDIS® PLUS, VELONDIS® FLEX y VELONDIS® EXTRA de BASF SE) + TX, *Bacillus subtilis* var. *amyloliquefaciens* cepa FZB24 que tiene el N° de registro. DSM 10271 (disponible en Novozymes como TAEGR0® o TAEGR0® ECO (registro EPA n° 70127-5)) + TX, *Bacillus subtilis*, en particular la cepa QST713/AQ713 (que tiene el n° de registro NRRL B-21661 y se describe en la patente de EE.UU. n° 6,060,051, disponible como SERENADE® OPTI o SERENADE® ASO en Bayer CropScience LP, EE.UU.) + TX, *Paenibacillus polymyxa*, en particular la cepa AC-1 (por ejemplo, TOPSEED® de Green Biotech Company Ltd.) + TX, cepa de *Paenibacillus* sp. que tiene el N° de registro NRRL B-50972 o el N° de registro NRRL B-67129, WO 2016/154297 + TX, *Pantoea agglomerans*, en particular la cepa E325 (N° de registro NRRL B-21856) (disponible como BLOOMTIME BIOLOGICAL™ FD BIOPESTICIDE de Northwest Agri Products) + TX, *Pseudomonas* *proradix* (por ejemplo, PRORADIX® de Sourcon Padena) + TX;

20 *Aureobasidium pullulans*, en particular blastosporas de la cepa DSM14940, blastosporas de la cepa DSM 14941 o mezclas de blastosporas de las cepas DSM14940 y DSM14941 (por ejemplo, BOTECTOR® y BLOSSOM PROTECT® de bio-ferm, CH) + TX, *Pseudozyma aphidis* (según se divulga en el documento WO2011/151819 de Yissum Research Development Company de la

25

Universidad Hebrea de Jerusalén) + TX, *Saccharomyces cerevisiae*, en particular las cepas CNCM n.º 1-3936, CNCM n.º 1-3937, CNCM n.º 1-3938 o CNCM n.º 1-3939 (WO 2010/086790) de Lesaffre et Compagnie, FR + TX;

5 *Agrobacterium radiobacter* cepa K84 (por ejemplo, GALLTROL-A® de AgBioChem, CA) + TX, *Bacillus amyloliquefaciens* cepa aislada B246 (por ejemplo, AVOGREEN™ de la Universidad de Pretoria) + TX, *Bacillus amyloliquefaciens* cepa F727 (también conocida como cepa

10 MBI110) (NRRL Número de registro B-50768, WO 2014/028521) (STARGUS® de Marrone Bio Innovations) + TX, *Bacillus amyloliquefaciens* cepa FZB42, n.º de registro DSM 23117 (disponible como RHIZOVITAL® de ABiTEP, DE) + TX, *Bacillus amyloliquefaciens*, en particular la cepa D747 (disponible

15 como Double Nickel™ de Kumiai Chemical Industry Co., Ltd., que tiene el número de registro FERM BP-8234, N.º de patente de EE.UU. 7,094,592) + TX, *Bacillus licheniformis* FMCH001 y *Bacillus subtilis* FMCH002 (QUARTZO® (WG) y PRESENCE® (WP) de FMC Corporation) + TX, *Bacillus licheniformis*, en particular

20 la cepa SB3086, que tiene el número de registro ATCC 55406, WO 2003/000051 (disponible como ECOGUARD® Biofungicide y GREEN RELEAF™ de Novozymes) + TX, cepa *Bacillus methylotrophicus* BAC-9912 (del Instituto de Ecología Aplicada de la Academia China de las Ciencias) + TX, cepa aislada de

25 *Bacillus mycoides*, que tiene el N.º. de accesión B-30890

(disponible como BMJ TGAI® o WG y LifeGard™ de Certis USA LLC) + TX, *Bacillus pumilus*, en particular la cepa GB34 (disponible como Yield Shield® de Bayer AG, DE) + TX, *Bacillus pumilus*, en particular la cepa QST2808 (disponible como SONATA® de Bayer CropScience LP, EE.UU., que tiene el número de registro NRRL B-30087 y se describe en la patente estadounidense n° 6,245,551) + TX, *Bacillus subtilis* CX-9060 de Certis USA LLC + TX, *Bacillus subtilis* IAB/BS03 (AVIV™ de STK Bio-Ag Technologies, PORTENTO® de Idai Nature) + TX, *Bacillus subtilis* cepa KTSB (FOLIACTIVE® de Donaghys) + TX, *Bacillus subtilis* cepa BU1814, (disponible como VELONDIS® PLUS, VELONDIS® FLEX y VELONDIS® EXTRA de BASF SE) + TX, *Bacillus subtilis* cepa GB03 (disponible como Kodiak® de Bayer AG, DE) + TX, *Bacillus subtilis* cepa MBI 600 (disponible como SUBTILEX de BASF SE), que tiene el número de registro NRRL B-50595, Patente de EE.UU. n° 5,061,495 + TX, *Bacillus subtilis* cepa Y1336 (disponible como BIOBAC® WP de Bion-Tech, Taiwán, registrado como fungicida biológico en Taiwán con los números de registro 4764, 5454, 5096 y 5277) + TX, *Bacillus subtilis* var. *amyloliquefaciens* cepa FZB24 con n° de registro DSM 10271 (disponible en Novozymes como TAEGRO® o TAEGRO® ECO (n° de registro EPA 70127-5)) + TX, *Bacillus subtilis* Y1336 (disponible como BIOBAC® WP en Bion-Tech, Taiwán, registrado como fungicida biológico en Taiwán con los n° de registro 4764, 5454, 5096 y 5277) + TX, *Paenibacillus epiphyticus* (WO

2016/020371) de BASF SE + TX, *Paenibacillus polymyxa* ssp. *plantarum* (WO 2016/020371) de BASF SE + TX, cepa de *Paenibacillus* sp. que tiene el n.º de acceso NRRL B-50972 o número de registro NRRL B-67129, WO 2016/154297 + TX, cepa de

5 *Pseudomonas chlororaphis* AFS009, que tiene número de registro NRRL B-50897, WO 2017/019448 (por ejemplo, HOWLER™ y ZIO® de AgBiome Innovations, EE.UU.) + TX, *Pseudomonas chlororaphis*, en particular la cepa MA342 (por ejemplo, CEDOMON®, CERALL® y CEDRESS® de Bioagri y Koppert) + TX, *Pseudomonas fluorescens*

10 cepa A506 (por ejemplo, BLIGHTBAN® A506 de NuFarm) + TX, *Pseudomonas proradix* (por ejemplo, PRORADIX® de Sourcon Padena) + TX, *Streptomyces griseoviridis* cepa K61 (también conocida como *Streptomyces galbus* cepa K61) (nº de registro DSM 7206) (MYCOSTOP® de Verdera, PREFENCE® de BioWorks, cf.

15 Crop Protection 2006, 25, 468-475) + TX, *Streptomyces lydicus* cepa WYEC108 (también conocida como *Streptomyces lydicus* cepa WYCD108US) (ACTINO-IRON® y ACTINOVATE® de Novozymes) + TX;

Trichoderma atroviride cepa T11 (IMI352941/ CECT20498) + TX, *Ampelomyces quisqualis* cepa AQ10, que tiene el número

20 de registro CNCM 1-807 (por ejemplo, AQ 10® de IntrachemBio Italia) + TX, *Ampelomyces quisqualis*, en particular la cepa AQ 10 (por ejemplo AQ 10® de IntrachemBio Italia) + TX, *Aspergillus flavus* cepa NRRL 21882 (productos conocidos como AFLA-GUARD® de Syngenta/ChemChina) + TX, *Aureobasidium*

25 *pullulans*, en particular blastosporas de la cepa DSM 14941 +

TX, *Aureobasidium pullulans*, en particular blastosporas de la
 cepa DSM14940 + TX, *Aureobasidium pullulans*, en particular
 mezclas de blastosporas de las cepas DSM14940 y DSM 14941
 (por ejemplo, Botector® by bio-ferm, CH) + TX, *Chaetomium*
 5 *cupreum* (n° de registro CABI 353812) (por ejemplo BIODUPRUM™
 de AgriLife) + TX, *Chaetomium globosum* (disponible como
 RIVADIOM® de Rivale) + TX, *Cladosporium cladosporioides*, cepa
 H39, que tiene el n.º de registro CBS122244, US 2010/0291039
 (de Stichting Dienst Landbouwkundig Onderzoek) + TX,
 10 *Coniothyrium minitans*, en particular la cepa CON/M/91-8 (n.º
 de registro DSM9660, por ejemplo, Contans® de Bayer
 CropScience Biologics GmbH) + TX, *Cryptococcus flavescens*,
 cepa 3C (NRRL Y-50378), + TX, *Dactylaria candida*,
Dilophosphora alopecuri (disponible como TWIST FUNGUS®),
 15 *Fusarium oxysporum*, cepa Fo47 (disponible como FUSACLEAN® por
 Natural Plant Protection) + TX, *Gliocladium catenulatum*
 (Sinónimo: *Clonostachys rosea* f. *catenulate*) cepa J1446 (por
 ejemplo, Prestop ® de Lallemand) + TX, *Gliocladium roseum*
 (también conocido como *Clonostachys rosea* f *rosea*) cepa IK726
 20 (Jensen DF, et al. Desarrollo de un agente de biocontrol para
 el control de enfermedades de las plantas con especial
 énfasis en el antagonista fúngico casi comercial *Clonostachys*
rosea cepa 'IK726', Australasian Plant Pathol. 2007,36(2):95-
 101) + TX, *Gliocladium roseum* (también conocido como
 25 *Clonostachys rosea* f *rosea*), en particular la cepa 321U de

Adjuvants Plus, la cepa ACM941 divulgada en Xue A.G. (Eficacia de la cepa ACM941 de *Clonostachys rosea* y de tratamientos fungicidas de semillas para controlar el complejo tot radicular del campo pea, Can Jour Plant Sci

5 2003, 83(3): 519-524) + TX, *Metschnikowia fructicola*, en particular la cepa NRRL Y-30752 + TX, *Microsphaeropsis ochracea*, *Penicillium steckii* (DSM 27859, documento WO 2015/067800) de BASF SE + TX, mezclas de la cepa ICC 012 de *Trichoderma asperellum* (también conocida como *Trichoderma*

10 *harzianum* ICC012), que tiene el n.º de registro CABI CC IMI 392716 y la cepa ICC 080 de *Trichoderma gamsii* (anteriormente *T. viride*), que tiene el n.º de registro IMI 392151 (por ejemplo, BIO-TAM™ de Isagro EE.UU., Inc. o BIODERMA® de Agrobiosol de Mexico, S.A. de C.V.) + TX, *Penicillium*

15 *vermiculatum* + TX, *Phlebiopsis gigantea*, cepa VRA 1992 (ROTSTOP® C de Danstar Ferment) + TX, *Pseudozyma flocculosa*, cepa PF-A22 UL (disponible como SPORODEX® L de Plant Products Co., CA) + TX, *Saccharomyces cerevisiae*, cepa LAS117, paredes celulares (CEREVISANE® de Lesaffre, ROMEO® de BASF SE) + TX,

20 *Saccharomyces cerevisiae*, cepas CNCM No. 1-3936, CNCM No. 1-3937, CNCM No. 1-3938, CNCM No. 1-3939 (WO 2010/086790) de Lesaffre et Compagnie, FR + TX, *Saccharomyces cerevisiae*, en particular la cepa LAS02 (de Agro-Levures et Dérivés) + TX, *Simplicillium lanosoniveum* + TX, cepa T34 (por ejemplo, T34

25 Biocontrol de Biocontrol Technologies S.L., ES) o cepa ICC

012 de Isagro + TX, cepa WRL-076 (NRRL Y-30842), Patente de EE. UU. No. 7,579,183 + TX, *Talaromyces flavus*, cepa V117b + TX, *Trichoderma asperelloides*, JM41R (Número de registro NRRL B-50759) (TRICHO PLUS® de BASF SE) + TX, *Trichoderma asperellum*, en particular la cepa SKT-1, con Número de registro FERM P-16510 (por ejemplo, ECO-HOPE® de Kumiai Chemical Industry) + TX, *Trichoderma asperellum*, en particular la cepa kd (por ejemplo, T-Gro de Andermatt Biocontrol) + TX, *Trichoderma atroviride*, cepa 77B (T77 de Andermatt Biocontrol) + TX, *Trichoderma atroviride*, cepa ATCC 20476 (IMI 206040) + TX, *Trichoderma atroviride*, cepa LC52 (por ejemplo, Tenet de Agrimm Technologies Limited) + TX, *Trichoderma atroviride*, cepa LU132 (por ejemplo, Sentinel de Agrimm Technologies Limited) + TX, *Trichoderma atroviride*, cepa NMI No. V08/002388 + TX, *Trichoderma atroviride*, cepa NMI No. V08/002389 + TX, *Trichoderma atroviride*, cepa NMI No. V08/002390 + TX, *Trichoderma atroviride*, cepa No. V08/002387 + TX, *Trichoderma atroviride*, cepa SKT-1 (FERM P-16510), Publicación de Patente JP (Kokai) 11-253151 A + TX, *Trichoderma atroviride*, cepa SKT-2 (FERM P-16511), Publicación de Patente JP (Kokai) 11-253151 A + TX, *Trichoderma atroviride*, cepa SKT-3 (FERM P-17021), Publicación de Patente JP (Kokai) 11-253151 A + TX, *Trichoderma atroviride*, en particular la cepa SC1 (Número de registro CBS 122089, WO 2009/116106 y Patente de EE. UU. No.

8,431,120, de Bi-PA) + TX, *Trichoderma atroviride*, cepa CNCM 1-1237 (por ejemplo, Esquive® WP de Agrauxine, FR) + TX, *Trichoderma fertile* (por ejemplo, producto TrichoPlus de BASF) + TX, *Trichoderma gamsii* (anteriormente *T. viride*) + TX, *Trichoderma gamsii* (anteriormente *T. viride*) cepa ICC 080 (IMI CC 392151 CABI) (disponible como BIODERMA® por AGROBIOSOL DE MEXICO, S.A. DE C.V.) + TX, *Trichoderma gamsii*, cepa ICC080 (IMI CC 392151 CABI, por ejemplo, BioDerma de AGROBIOSOL DE MEXICO, S.A. DE C.V.) + TX, *Trichoderma*

5 *harmatum* + TX, *Trichoderma harmatum*, con Número de registro ATCC 28012 + TX, *Trichoderma harzianum* + TX, *Trichoderma harzianum* rifai, T39 (por ejemplo, Trichodex® de Makhteshim, EE. UU.) + TX, *Trichoderma harzianum*, cepa SimbT5 (de Simbiose Agro) + TX, *Trichoderma harzianum*, cepa DB 103

10 (disponible como T-GRO® 7456 de Dagutat Biolab) + TX, *Trichoderma harzianum*, cepa ITEM 908 (por ejemplo, Trianum-P de Koppert) + TX, *Trichoderma harzianum*, cepa T-22 (por ejemplo, Trianum-P de Andermatt Biocontrol o Koppert) + TX, *Trichoderma harzianum*, cepa TH35 (por ejemplo, Root-Pro de

15 Mycontrol) + TX, *Trichoderma polysporum*, cepa IMI 206039 (por ejemplo, Binab TF WP de BINAB Bio-Innovation AB, Suecia) + TX, *Trichoderma stromaticum*, con Número de registro Ts3550 (por ejemplo, Tricovab de CEPLAC, Brasil) + TX, *Trichoderma*

20 *virens* (también conocido como *Gliocladium virens*), en particular la cepa GL-21 (por ejemplo, SoilGard de Certis,

25

EE. UU.) + TX, *Trichoderma virens*, cepa G-41, anteriormente conocida como *Gliocladium virens* (Número de registro ATCC 20906) (por ejemplo, ROOTSHIELD® PLUS WP y TURFSHIELD® PLUS WP de BioWorks, EE. UU.) + TX, *Trichoderma viride*, en particular la cepa B35 (Pietr et al., 1993, Zesz. Nauk. A R w Szczecinie 161: 125-137) + TX, cepa TV1 de *Trichoderma viride* (por ejemplo, Trianum-P de Koppert) + TX, cepa U3 de *Ulocladium oudemansii*, con el número de registro NM 99/06216 (por ejemplo, BOTRY-ZEN® de Botry-Zen Ltd, Nueva Zelanda y BOTRYSTOP® de BioWorks, Inc.) + TX, cepa WCS850 de *Verticillium albo-atrum* (anteriormente *V. dahliae*) con el número de registro WCS850, depositada en la Oficina Central de Cultivos de Hongos (por ejemplo, DUTCH TRIG® de Tree Care Innovations) + TX, *Verticillium chlamydosporium* + TX;

15 una mezcla de *Azotobacter vinelandii* y *Clostridium pasteurianum* (disponible como INVIGORATE® de Agrinos) + TX, una mezcla de *Bacillus licheniformis* FMCH001 y *Bacillus subtilis* FMCH002 (disponible como QUARTZO® (WG), PRESENCE® (WP) de FMC Corporation) + TX, *Azorhizobium caulinodans*, en particular la cepa ZB-SK-5 + TX, *Azospirillum brasilense* (por ejemplo, VIGOR® de KALO, Inc.) + TX, *Azospirillum lipoferum* (por ejemplo, VERTEX-IF™ de TerraMax, Inc.) + TX, *Azotobacter chroococcum*, en particular la cepa H23 + TX, *Azotobacter vinelandii*, en particular la cepa ATCC 12837 + TX, *Bacillus amyloliquefaciens* BS27 (N° de registro NRRL B-5015) + TX,

25

Bacillus amyloliquefaciens, en particular la cepa FZB42 (por ejemplo RHIZOVITAL® de ABiTEP, DE) + TX, Bacillus amyloliquefaciens en particular la cepa IN937a + TX, Bacillus amyloliquefaciens pm414 (LOLI-PEPTA® de Biofilm Crop Protection) + TX, Bacillus amyloliquefaciens SB3281 (ATCC # PTA-7542, WO 2017/205258) + TX, Bacillus amyloliquefaciens TJ1000 (disponible como QUIKROOTS® de Novozymes) + TX, Bacillus cereus miembro de la familia EE128 (NRRL No. B-50917) + TX, Bacillus cereus miembro de la familia EE349 (NRRL No. B-50928) + TX, Bacillus cereus en particular cepa BP01 (ATCC 55675, por ejemplo MEPICHLOR® de Arysta Lifescience, US) + TX, Bacillus mycoides BT155 (NRRL No. B-50921) + TX, Bacillus mycoides BT46-3 (NRRL n° B-50922) + TX, Bacillus mycoides EE118 (NRRL n° B-50918) + TX, Bacillus mycoides EE141 (NRRL n° B-50916) + TX, Bacillus pumilus en particular la cepa GB34 (por ejemplo YIELD SHIELD® de Bayer Crop Science, DE), + TX, Bacillus pumilus, en particular la cepa QST2808 (N° de accesoión NRRL B-30087) + TX, Bacillus siamensis, en particular la cepa KCTC 13613T + TX, Bacillus subtilis, en particular la cepa AQ30002 (N° de accesoión NRRL n° B-50421 y descrita en la solicitud de patente de EE.UU. n° 13/330.576) + TX, Bacillus subtilis en particular la cepa AQ30004 (NRRL n° B-50455 y descrita en la solicitud de patente de EE.UU. n° 13/330.576) + TX, Bacillus subtilis en particular la cepa MBI 600 (por ejemplo SUBTILEX® de BASF SE)

+ TX, *Bacillus subtilis* rm303 (RHIZOMAX® de Biofilm Crop Protection) + TX, *Bacillus subtilis* cepa BU1814 (disponible como TEQUALIS® de BASF SE) + TX, *Bacillus tequilensis* en particular la cepa NII-0943 + TX, *Bacillus thuringiensis* BT013A (NRRL No. B-50924) también conocido como *Bacillus thuringiensis* 4Q7 + TX, *Bradyrhizobium japonicum* (por ejemplo OPTIMIZE® de Novozymes) + TX, *Delftia acidovorans* en particular la cepa RAY209 (por ejemplo BIOBOOST® de Brett Young Seeds) + TX, *Lactobacillus* sp. (por ejemplo LACTOPLANT® de LactoPAFI) + TX, *Mesorhizobium cicer* (por ejemplo, NODULATOR de BASF SE) + TX, *Paenibacillus polymyxa* en particular la cepa AC-1 (por ejemplo, TOPSEED® de Green Biotech Company Ltd.) + TX, *Pseudomonas aeruginosa* en particular la cepa PN1 + TX, *Pseudomonas proradix* (por ejemplo, PRORADIX® de Sourcon Padena) + TX, *Rhizobium leguminosarium* biovar *viciae* (por ejemplo, NODULATOR de BASF SE) + TX, *Rhizobium leguminosarum* en particular bv. *viceae* cepa Z25 (N° de accesoión CECT 4585) + TX, *Serratia marcescens* en particular cepa SRM (N° de accesoión MTCC 8708) + TX, *Sinorhizobium meliloti* cepa NRG-185-1 (NITRAGIN® GOLD de Bayer CropScience) + TX, *Thiobacillus* sp. (por ejemplo CROPAID® de Cropaid Ltd UK) + TX;

Myrothecium verrucaria cepa AARC-0255 (por ejemplo, DiTera™ de Valent Biosciences) + TX, *Penicillium bilaai* cepa ATCC 22348 (por ejemplo, JumpStart® de Acceleron BioAg) + TX,

Penicillium bilaii cepa ATCC ATCC20851 + TX, Purpureocillium
 lilacinum (anteriormente conocida como Paecilomyces
 lilacinus) cepa 251 (AGAL 89/030550, por ejemplo, BioAct de
 Bayer Cropscience Biologics GmbH) + TX, Pythium oligandrum
 5 cepa DV74 + TX, Pythium oligandrum cepa M1 (ATCC 38472, por
 ejemplo, Polyversum de Bioprepraty, CZ) + TX, Rhizopogon
 amylopogon (Myco-Sol de Agri-Enterprise, LLC, anteriormente
 Helena Chemical Company) + TX, Rhizopogon fulvigleba (por
 ejemplo, Myco-Sol de Agri-Enterprise, LLC, antes Helena
 10 Chemical Company) + TX, Talaromyces flavus cepa V117b + TX,
 Trichoderma asperellum cepa (Eco-T de Plant Health Products,
 ZA) + TX, Trichoderma asperellum cepa kd (por ejemplo, T-Gro
 de Andermatt Biocontrol) + TX, Trichoderma atroviride en
 particular la cepa no. V08/002387 + TX, Trichoderma
 15 atroviride cepa CNCM 1-1237 (por ejemplo, Esquive® WP de
 Agrauxine, FR) + TX, Trichoderma atroviride cepa LC52
 (también conocida como Trichoderma atroviride cepa LU132, por
 ejemplo, Sentinel de Agrimm Technologies Limited) + TX,
 Trichoderma atroviride cepa no. NMI n° V08/002388 + TX,
 20 Trichoderma atroviride cepa n°. NMI n° V08/002389 + TX,
 Trichoderma atroviride cepa n°. NMI n° V08/002390 + TX,
 Trichoderma atroviride cepa SC1 (descrita en el documento
 WO2009/116106) + TX, Trichoderma harzianum cepa 1295-22 + TX,
 Trichoderma harzianum cepa ITEM 908 + TX, Trichoderma
 25 harzianum cepa T-22 (por ejemplo, Trianum-P de Andermatt

Biocontrol o Koppert) + TX, *Trichoderma harzianum* cepa TSTh20, + TX, *Trichoderma virens* cepa GI-3 + TX, *Trichoderma virens* cepa GL-21 (por ejemplo SoilGard® de Certis, USA) + TX, *Trichoderma viride* cepa B35 (Pietr et al., 1993, Zesz. Nauk. A R w Szczecinie 161: 125-137) + TX, *Verticillium albo-atrum* (antes *V. dahliae*) cepa WCS850 (CBS 276.92, por ejemplo Dutch Trig de Tree Care Innovations) + TX;

Agrobacterium radiobacter cepa K84 (Galltrol de AgBiochem Inc.), + TX, *Bacillus amyloliquefaciens* en particular cepa PTS-4838 (por ejemplo AVEO de Valent Biosciences, US), + TX, *Bacillus mycoides*, aislado J. (por ejemplo BmJ de Certis USA LLC), + TX, *Bacillus sphaericus* en particular el serotipo H5a5b cepa 2362 (cepa ABTS-1743) (por ejemplo VECTOLEX® de Valent BioSciences, US), + TX, *Bacillus thuringiensis israelensis* cepa BMP 144 (por ejemplo AQUABAC® de Becker Microbial Products IL) + TX, *Bacillus thuringiensis* subsp. *aizawai* cepa GC-91 + TX, *Bacillus thuringiensis* subsp. *aizawai*, en particular el serotipo H-7 (por ejemplo, FLORBAC® WG de Valent BioSciences, EE.UU.) + TX, *Bacillus thuringiensis* subsp. *aizawai*, en particular la cepa ABTS-1857 (SD-1372, por ejemplo, XENTARI® de Valent BioSciences) + TX, *Bacillus thuringiensis* subsp. *israelensis* (serotipo H-14) cepa AM65-52 (n° de registro ATCC 1276) (por ejemplo, VECTOBAC® de Valent BioSciences, EE.UU.) + TX, *Bacillus thuringiensis* subsp. *kurstaki* cepa ABTS 351 + TX, *Bacillus*

thuringiensis subsp. kurstaki cepa BMP 123 (de Becker
 Microbial Products, IL, BARITONE de Bayer CropScience) + TX,
 Bacillus thuringiensis subsp. kurstaki cepa EG 2348 (LEPINOX
 de Certis, EE.UU.) + TX, Bacillus thuringiensis subsp.
 5 kurstaki cepa EG 7841 (CRYMAX de Certis, EE.UU.) + TX,
 Bacillus thuringiensis subsp. kurstaki cepa HD-1 (por
 ejemplo, DIPEL® ES de Valent BioSciences, EE.UU.) + TX,
 Bacillus thuringiensis subsp. kurstaki cepa PB 54 + TX,
 Bacillus thuringiensis subsp. kurstaki cepa SA 11 (JAVELIN de
 10 Certis, EE.UU.) + TX, Bacillus thuringiensis subsp. kurstaki
 cepa SA 12 (THURICIDE de Certis, EE.UU.) + TX, Bacillus
 thuringiensis subsp. tenebrionis cepa NB 176 (SD-5428, e.p.
 ej. NOVODOR® FC de BioFa DE) + TX, Bacillus thuringiensis
 var. Colmeri (p. ej. TIANBAOBTC de Changzhou Jianghai
 15 Chemical Factory) + TX, Bacillus thuringiensis var.
 japonensis cepa Buibui + TX, Bacillus thuringiensis var.
 kurstaki cepa EVB-113-19 (por ejemplo, BIOPROTEC® de AEF
 Global) + TX, Brevibacillus laterosporus + TX, Burkholderia
 spp. en particular Burkholderia rinojensis cepa A396 (también
 20 conocida como Burkholderia rinojensis cepa MBI 305) (N.º de
 registro NRRL B-50319, WO 2011/106491 y WO 2013/032693, por
 ejemplo, MBI206 TGAI y ZELTO® de Marrone Bio Innovations), +
 TX, Chromobacterium subtsugae en particular la cepa PRAA4-1T
 (por ejemplo, MBI-203, por ejemplo. GRANDEVO® de Marrone Bio
 25 Innovations) + TX, Lecanicillium muscarium Ve6 (MYCOTAL de

Koppert) + TX, *Paenibacillus popilliae* (antes *Bacillus popilliae*, por ejemplo MILKY SPORE POWDER™ o MILKY SPORE GRANULAR™ de St. Gabriel Laboratories) + TX, *Serratia entomophila* (por ejemplo, INVADE® de Wrightson Seeds) + TX,
 5 *Serratia marcescens* en particular la cepa SRM (n° de registro MTCC 8708) + TX, *Trichoderma asperellum* (TRICHODERMAX de Novozymes) + TX, *Wolbachia pipientis* cepa ZAP (por ejemplo, ZAP MALES® de MosquitoMate) + TX;

Beauveria bassiana cepa ATCC 74040 (por ejemplo
 10 NATURALIS® de Intrachem Bio Italia) + TX, *Beauveria bassiana* cepa ATP02 (N° de acceso DSM 24665), Apopka 97 (PREFERAL de SePRO) + TX, *Beauveria bassiana* cepa GHA (N° de acceso ATCC74250, por ejemplo BOTANIGUARD® ES y MYCONTROL-O® de Laverlam International Corporation) + TX, *Metarhizium*
 15 *anisopliae* 3213-1 (depositado con el número de acceso 67074 del NRRL divulgado en WO 2017/066094, Pioneer Hi-Bred International) + TX, *Metarhizium robertsii* 15013-1 (depositada con el número de acceso 67073 del NRRL) + TX, *Metarhizium robertsii* 23013-3 (depositada con el número de
 20 acceso 67075 del NRRL) + TX, *Paecilomyces lilacinus* cepa 251 (MELOCON de Certis, EE.UU.) + TX;

Virus de la granulosis (GV) de *Cydia pomonella* (polilla de la manzana) + TX, virus de la poliedrosis nuclear (NPV) de *Helicoverpa armigera* (gusano del algodón) + TX, virus de la
 25 granulosis (GV) de *Adoxophyes orana* (tortrix de la fruta de

verano) + TX, *Spodoptera exigua* (gardama) mNPV + TX,
Spodoptera frugiperda (gardama) mNPV + TX;

Burkholderia spp. en particular *Burkholderia cepacia*
 (antes denominada *Pseudomonas cepacia*) + TX, *Gigaspora* spp. +
 5 TX, *Glomus* spp. + TX, *Laccaria* spp. + TX, *LactoBacillus*
buchneri + TX, *Paraglomus* spp. + TX, *Pisolithus tinctorius* +
 TX, *Pseudomonas* spp. + TX, *Rhizobium* spp. en particular
Rhizobium trifolii + TX, *Rhizopogon* spp. + TX, *Scleroderma*
 spp. + TX, *Streptomyces* spp. + TX, *Suillus* spp. + TX,
 10 *Agrobacterium* spp. + TX, *Azorhizobium caulinodans* + TX,
Azospirillum spp. + TX, *Azotobacter* spp. + TX, *Bradyrhizobium*
 spp. + TX, *Gigaspora monosporum* + TX;

Allium sativum (NEMGUARD de Eco-Spray, BRALIC de ADAMA)
 + TX, *Armour-Zen* + TX, *Artemisia absinthium* + TX, *Biokeeper*
 15 WP + TX, extracto de Brassicaceae, en particular colza
 oleaginosa en polvo o mostaza en polvo + TX, *Cassia nigricans*
 + TX, *Celastrus angulatus* + TX, *Chenopodium anthelminticum* +
 TX, extracto de saponina de semillas de quinoa de *Chenopodium*
quinoa (por ejemplo, Heads Up® (Saponins of Quinoa) de Heads
 20 Up plant Protectants, CA) + TX, quitina + TX, *Dryopteris*
filix-mas + TX, *Equisetum arvense* + TX, *Fortune Aza* + TX,
Fungastop + TX, extracto de *Melaleuca alternifolia* (TIMOREX
 GOLD de STK) + TX, polipéptido Blad de origen natural
 extraído de semillas de altramuza (FRACTURE® de FMC) + TX,
 25 polipéptido Blad de origen natural extraído de las semillas

de altramuz (PROBLAD® de Certis EU) + TX, piretrinas + TX,
 Quassia amara + TX, Quercus + TX, extracto de quillaja (QL
 AGRI 35 de BASF) + TX, REGALIA MAXX de Marrone Bio) + TX,
 Insecticida Requiem™ + TX, Extracto de Reynoutria
 5 sachalinensis (REGALLIA + TX, riania/rianodin< + TX,
 Symphytum officinale + TX, Tanacetum vulgare + TX, Timol +
 TX, Timol mezclado con Geraniol (CEDROZ de Eden Research) +
 TX, Timol mezclado con Geraniol y Eugenol (MEVALONE de Eden
 Research) + TX, Triact 70 + TX, TriCon + TX, Tropaeolum majus
 10 + TX, Urtica dioica + TX, Veratrin + TX, Viscum album + TX;
 óxido mercuríco + TX, octilina + TX, tiofanato-metil +
 TX;
 MGK 264 + TX, 2-(2-butoxi)etoxi) piperonilato de etilo +
 TX, 2-isovalerilindan-1,3-diona + TX, 4-(quinoxalin-2-
 15 ilamino)benzenosulfonamida + TX, 5-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-
 hexilciclohex-2-enona + TX, acibenzolar + TX, acibenzolar-S-
 metil + TX, alfa-bromadiolona + TX, alfa-clorohidrina + TX,
 fosforo de aluminio + TX, antraquinona + TX, antu + TX, óxido
 de arsénico + TX, carbonato de bario + TX, benoxacor + TX,
 20 bisthiosemi + TX, brodifacoum + TX, bromadiolona + TX,
 brometalina + TX, cianuro de calcio + TX, cloralosa + TX,
 clorofacinona + TX, colecalciferol + TX, cloquintocet
 (incluido cloquintocet-mexil) + TX, naftenato de cobre + TX,
 oxicloruro de cobre + TX, coumacloro + TX, coumafurilo + TX,
 25 coumatetralilo + TX, crimidina + TX, cipsosulfamida + TX,

diazinón + TX, diclormid + TX, diciclopentadieno + TX,
 difenacum + TX, difetialona + TX, difacinona + TX,
 ergocalciferol + TX, farnesol + TX, farnesol con nerolidol +
 TX, fenclorazol (incluido fenclorazol-etil) + TX, fenclorim +
 5 TX, flocumafen + TX, fluoroacetamida + TX, flupropadina + TX,
 clorhidrato de flupropadina + TX, fluxofenim + TX, furilazol
 + TX, gamma-HCH + TX, guazatina + TX, acetatos de guazatina +
 TX, HCH + TX, cianuro de hidrógeno + TX, imanina + TX,
 yodometano + TX, isoxadifeno (incluido isoxadifeno-etil) +
 10 TX, lindano + TX, fosfuro de magnesio + TX, MB-599 + TX,
 mefenpyr (incluido mefenpyr-dietil) + TX, metcamifen + TX,
 metiocarb + TX, bromuro de metilo + TX, nerolidol + TX,
 norbormida + TX, aceites de petróleo + TX, fosacetim + TX,
 fosfina + TX, fósforo + TX, pindona + TX, butóxido de
 15 piperonilo + TX, piprotal + TX, arsenito potásico + TX,
 probenazol + TX, isómero de propilo + TX, piridin-4-amina +
 TX, pirinurón + TX, extracto de Reynoutria sachalinensis +
 TX, ribavirina + TX, S421 + TX, escillirósido + TX, sesamex +
 TX, sesasmolin + TX, arsenito de sodio + TX, cianuro de sodio
 20 + TX, fluoroacetato de sodio + TX, estricnina + TX, sulfóxido
 + TX, sulfato de talio + TX, tiram + TX, trimetacarb + TX,
 warfarina + TX, naftenato de zinc + TX, fosfuro de zinc + TX,
 ziram + TX.

Además, las composiciones de la invención también pueden
 25 aplicarse con uno o más inductores de resistencia adquirida

sistémicamente (inductor "SAR"). Los inductores de SAR se conocen y describen, por ejemplo, en la patente estadounidense n.º US 6,919,298 e incluyen, por ejemplo, salicilatos y el inductor comercial de SAR acibenzolar-S-metilo.

Los compuestos de fórmula (I), tal como se definen en la presente invención, se utilizan normalmente en forma de composiciones y se pueden aplicar al área de cultivo o planta a tratar, simultáneamente o en sucesión con compuestos adicionales. Estos compuestos adicionales pueden ser, por ejemplo, fertilizantes o donantes de micronutrientes u otros preparados que influyen en el crecimiento de las plantas. También pueden ser herbicidas selectivos o herbicidas no selectivos, así como insecticidas, fungicidas, bactericidas, nematocidas, molusquicidas o mezclas de varias de estas preparaciones, si se desea junto con otros portadores, tensioactivos o adyuvantes promotores de la aplicación empleados habitualmente en la técnica de la formulación.

Los compuestos de fórmula (I), como se definen en la presente invención, pueden usarse en forma de composiciones (fungicidas) para controlar o proteger contra microorganismos fitopatógenos, que comprenden como principio activo al menos un compuesto de fórmula (I) como se define en la presente invención o de al menos un compuesto individual preferido como se ha definido anteriormente, en forma libre o en forma

de sal agroquímicamente útil, y al menos uno de los adyuvantes mencionados anteriormente.

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

Un aspecto adicional de la invención se refiere a un método para controlar o prevenir una infestación de plantas, por ejemplo, plantas útiles tal como plantas de cultivo, material de propagación de las mismas, por ejemplo, semillas, cultivos cosechados, por ejemplo, cultivos alimentarios cosechados, o de materiales no vivos por microorganismos u organismos fitopatógenos o de deterioro potencialmente dañinos para el hombre, especialmente organismos fúngicos, que comprende la aplicación de un compuesto de la fórmula (I) como se define en la presente invención o de un compuesto individual preferido como se define anteriormente como

principio activo a las plantas, a partes de las plantas o al emplazamiento de las mismas, al material de propagación de las mismas, o a cualquier parte de los materiales no vivos.

5 Controlar o evitar significa reducir la infestación por insectos o por microorganismos fitopatógenos o de deterioro u organismos potencialmente nocivos para el hombre, especialmente organismos fúngicos, hasta un nivel tal que se demuestre una mejora.

10 Un método preferido de controlar o evitar una infestación de plantas de cultivo por microorganismos fitopatógenos, especialmente organismos fúngicos, que comprende la aplicación de un compuesto de fórmula (I) como se define en la presente invención, o una composición agroquímica que contenga al menos uno de dichos compuestos,
15 es la aplicación foliar. La frecuencia de aplicación y la tasa de aplicación dependerán del riesgo de infestación por parte del patógeno o insecto correspondiente. Sin embargo, los compuestos de la fórmula (I) tal como se define en la presente invención también pueden penetrar en la planta a
20 través de las raíces a través del suelo (acción sistémica) empapando el emplazamiento de la planta con una formulación líquida, o mediante la aplicación de los compuestos en forma sólida en el suelo, por ejemplo, en forma granular (aplicación en el suelo). En los cultivos de arroz acuático,
25 dichos granulados pueden aplicarse en campos de arroz

inundados. Los compuestos de la fórmula (I) tal como se definen en cualquiera de la presente invención también se pueden aplicar a semillas (recubrimiento) al impregnar las semillas o tubérculos ya sea con una formulación líquida del fungicida o recubriéndolos con una formulación sólida.

Una formulación, por ejemplo, una composición que contiene el compuesto de fórmula (I) tal como se define en la presente invención y, si se desea, un adyuvante o monómeros sólidos o líquidos para encapsular el compuesto de fórmula (I) como se define en la presente invención, se puede preparar de una manera conocida, habitualmente mezclando y/o moliendo íntimamente el compuesto con extensores, por ejemplo, solventes, portadores sólidos y, opcionalmente, compuestos tensioactivos (agentes tensioactivos).

Los métodos de aplicación de las composiciones, es decir, los métodos de control de patógenos del tipo mencionado, tales como pulverizar, atomizar, espolvorear, cepillar, alinear, esparcir o verter -que deben seleccionarse para adaptarse a los objetivos previstos de las circunstancias imperantes- y el uso de las composiciones para controlar patógenos del tipo mencionado son otros temas de la invención. Las tasas típicas de concentración se sitúan entre 0.1 y 1000 ppm, preferiblemente entre 0.1 y 500 ppm, de principio activo. La tasa de aplicación por hectárea es preferiblemente 1 g a 2000 g de principio activo por

hectárea, más preferiblemente 10 a 1000 g/ha, lo más preferiblemente 10 a 600 g/ha. Cuando se usa como agente empapador de semillas, las dosis convenientes son de 10 mg a 1 g de sustancia activa por kg de semillas.

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

10 De manera adecuada, una composición que comprende un compuesto de fórmula (I) tal como se define en la presente invención de acuerdo con la presente invención se aplica ya sea preventiva, es decir, antes del desarrollo de la enfermedad o curativa, es decir, después del desarrollo de la
15 enfermedad.

 Las composiciones de la invención pueden emplearse en cualquier forma convencional, por ejemplo en forma de envase doble, un polvo para el tratamiento de semillas en seco (DS), una emulsión para el tratamiento de semillas (ES), un
20 concentrado fluido para el tratamiento de semillas (FS), una solución para el tratamiento de semillas (LS), un polvo dispersable en agua para el tratamiento de semillas (WS), una suspensión en cápsula para el tratamiento de semillas (CF), un gel para el tratamiento de semillas (GF), un concentrado
25 en emulsión (EC), un concentrado en suspensión (SC), una

suspo-emulsión (SE), una suspensión en cápsula (CS), un gránulo dispersable en agua (WG), un gránulo emulsionable (EG), una emulsión, agua en aceite (EO), una emulsión, aceite en agua (EW), una microemulsión (ME), una dispersión oleosa (OD), un fluido miscible en aceite (OF), un líquido miscible en aceite (OL), un concentrado soluble (SL), una suspensión de volumen ultrabajo (SU), un líquido de volumen ultrabajo (UL), un concentrado técnico (TK), un concentrado dispersable (DC), un polvo humectable (WP) o cualquier formulación técnicamente viable en combinación con adyuvantes aceptables desde el punto de vista agrícola.

Tales composiciones pueden producirse de manera convencional, por ejemplo mezclando los principios activos con componentes inertes de formulación apropiados (diluyentes, disolventes, agentes de carga y, opcionalmente, otros ingredientes de formulación tales como tensioactivos, biocidas, anticongelantes, adhesivos, espesantes y compuestos que proporcionan efectos adyuvantes). También pueden emplearse formulaciones convencionales de liberación lenta cuando se pretende una eficacia duradera. Particularmente, las formulaciones destinadas a ser aplicadas en forma de pulverización, tal como concentrados dispersables en agua (por ejemplo, EC, SC, DC, OD, SE, EW, EO y similares), polvos humectables y gránulos, pueden contener tensioactivos, tales como agentes humectantes y dispersantes y otros compuestos

que proporcionan efectos adyuvantes, por ejemplo, el producto de condensación de formaldehído con sulfonato de naftaleno, un alquilarilsulfonato, un sulfonato de lignina, un alquilsulfonato graso, un alquilfenol etoxilado y un alcohol graso etoxilado.

Una formulación para revestir semillas se aplica con métodos conocidos por sí mismos a las semillas, empleando la combinación de la invención y un diluyente en una forma de formulación para revestir semillas adecuada, por ejemplo, como una suspensión acuosa o en una forma de polvo seco que tenga una buena adherencia a las semillas. Tales formulaciones de recubrimiento de semillas son conocidas en la técnica. Las formulaciones de recubrimiento para semillas pueden contener los principios activos individuales o la combinación de principios activos en forma encapsulada, por ejemplo, como cápsulas o microcápsulas de liberación lenta.

En general, las formulaciones incluyen de 0.01 a 90 % en peso de agente activo, de 0 a 20 % de tensioactivo aceptable desde el punto de vista agrícola y de 10 a 99.99 % de componentes inertes y adyuvante(s) de formulación sólidos o líquidos, consistiendo el agente activo en al menos el compuesto de fórmula (I) tal como se define en la presente invención junto con el componente (B) y (C), y opcionalmente otros agentes activos, en particular microbiocidas o conservantes o similares. Las formas concentradas de las

composiciones contienen en general entre aproximadamente 2 y 80 %, preferiblemente entre aproximadamente 5 y 70 % en peso de agente activo. Las formas de aplicación de la formulación pueden contener, por ejemplo, desde el 0.01 hasta el 20 % en peso, preferiblemente desde el 0.01 hasta el 5 % en peso de agente activo. Aunque los productos comerciales se formularán preferiblemente como concentrados, el usuario final normalmente empleará formulaciones diluidas.

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

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención. Determinados compuestos de la invención pueden distinguirse de los compuestos conocidos en virtud de una mayor eficacia a bajas tasas de aplicación, lo que puede ser verificado por el experto en la técnica utilizando los procedimientos experimentales descritos en los Ejemplos.

Ejemplos de formulación

20	<u>Polvos humectables</u>	a)	b)	c)
	principio activo [compuesto de	25 %	50 %	75 %
	fórmula (I)]			
	lignosulfonato de sodio	5 %	5	-
			%	
25	laurilsulfato de sodio	3 %	-	5

				%
	diisobutilnaftalensulfonato	de	-	6 10 %
	sodio			%
	fenol polietilenglicol éter		-	2 -
5				%
	(7-8 moles de óxido de etileno)			
	ácido silícico altamente disperso	5 %	10 %	10 %
	Caolín	62 %	27 %	-

El principio activo se mezcla a fondo con los adyuvantes y la mezcla se tritura a fondo en un molino adecuado, con lo que se obtienen polvos humectables que pueden diluirse con agua para obtener suspensiones de la concentración deseada.

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

El principio activo se mezcla a fondo con los adyuvantes y la mezcla se tritura a fondo en un molino adecuado, con lo que se obtienen polvos que pueden utilizarse directamente para el tratamiento de semillas.

Concentrado emulsionable

principio activo [compuesto de fórmula 10 %

(I)]

Octilfenol polietilenglicol éter 3 %

5 (4-5 moles de óxido de etileno)

dodecilbencenosulfonato cálcico 3 %

aceite de ricino poliglicol éter (35 4 %
mol de óxido de etileno)

Ciclohexanona 30 %

10 mezcla de xilenos 50 %

Las emulsiones de cualquier dilución requerida, que pueden utilizarse en protección de plantas, pueden obtenerse a partir de este concentrado mediante dilución con agua.

Polvos finos

a) b) c)

15 principio activo [compuesto de 5 % 6 % 4 %
fórmula (I)]

talco 95 % - -

Caolín - 94 % -

carga mineral - - 96 %

20 Los polvos listos para su uso se obtienen mezclando el principio activo con el portador y triturando la mezcla en un molino adecuado. Estos polvos también pueden utilizarse para revestimientos secos para semillas.

Gránulos de extrusora

25 Principio activo [compuesto de 15 %

fórmula (I)]

lignosulfonato de sodio 2 %

carboximetilcelulosa 1 %

Caolín 82 %

5 El principio activo se mezcla y se tritura con los adyuvantes, y la mezcla se humedece con agua. La mezcla se extruye y entonces se seca en una corriente de aire.

Gránulos recubiertos

Principio activo [compuesto de 8 %

10 fórmula (I)]

polietilenglicol (peso mol. 3 %
200)

Caolín 89 %

15 El principio activo finamente molido se aplica uniformemente, en una mezcladora, al caolín humedecido con polietilenglicol. De esta manera se obtienen gránulos recubiertos no polvorientos.

Concentrado de suspensión

principio activo [compuesto de fórmula (I)] 40 %

20 propilenglicol 10 %

nonilfenol polietilenglicol éter (15 mol de 6 %
óxido de etileno)

Lignosulfonato de sodio 10 %

carboximetilcelulosa 1 %

25 aceite de silicona (en forma de emulsión al 1 %

75 % en agua)

Agua 32 %

5 E principio activo finamente molido se mezcla íntimamente con los adyuvantes, dando lugar a un concentrado de suspensión a partir del cual pueden obtenerse suspensiones de cualquier dilución deseada mediante dilución con agua. Utilizando tales diluciones, las plantas vivas, así como el material de propagación vegetal, pueden tratarse y protegerse contra la infestación por microorganismos, mediante
10 pulverización, vertido o inmersión.

Concentrado fluido para el tratamiento de semillas

principio activo [compuesto de fórmula (I)] 40 %
propilenglicol 5 %
copolímero butanol PO/EO 2 %
15 tristirenofenol con 10-20 moles de EO 2 %
1,2-benzoisotiazolin-3-ona (en forma de 0.5 %
solución al 20 % en agua)
sal de calcio de pigmento monoazoico 5 %
Aceite de silicona (en forma de emulsión al 0.2 %
20 75 % en agua)

Agua 45.3 %

E principio activo finamente molido se mezcla íntimamente con los adyuvantes, dando lugar a un concentrado de suspensión a partir del cual pueden obtenerse suspensiones de cualquier dilución deseada mediante dilución con agua.
25

Utilizando tales diluciones, las plantas vivas, así como el material de propagación vegetal, pueden tratarse y protegerse contra la infestación por microorganismos, mediante pulverización, vertido o inmersión.

5 Suspensión de cápsulas de liberación lenta

Se mezclan 28 partes de un disolvente del compuesto de fórmula (I) con 2 partes de un disolvente aromático y 7 partes de una mezcla de diisocianato de tolueno/polimetileno-polifenilisocianato (8:1). Esta mezcla se emulsiona en una
10 mezcla de 1.2 partes de polivinilalcohol, 0.05 partes de antiespumante y 51.6 partes de agua hasta conseguir el tamaño de partícula deseado. A esta emulsión se añade una mezcla de 2.8 partes de 1,6-diaminohexano en 5.3 partes de agua. La mezcla se agita hasta que se completa la reacción de
15 polimerización.

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

La formulación resultante se aplica a las semillas en forma de suspensión acuosa en un aparato adecuado a tal fin.

Métodos analíticos:

A lo largo de esta descripción, las temperaturas se
25 indican en grados Celsius (°C) y "mp." significa punto de

fusión. LC/MS significa cromatografía de líquidos/espectroscopía de masas, y la descripción del equipo y el método es la siguiente:

Método A:

5 Equipamiento: Espectrómetro de masas LCMS 2020 de Shimadzu; Columna: HALO C₁₈ 2.7 µm, 3.0 mm × 30 mm; Fase móvil: MeCN (con ya sea HCOOH al 0.05 % o TFA al 0.05 %) - agua (con ya sea HCOOH al 0.05 % o TFA al 0.05 %); Gradiente: MeCN de 5 % a 95 % por 1.4 min, mantener 0.6 min, tiempo
10 total de ejecución de 2.5 min; Tasa de flujo: 1.8 ml/min; Temperatura de columna: 50 °C; Longitud de onda: 214 y 254 nm PDA.

Método B:

Los espectros se registraron con un espectrómetro de
15 masas de Waters (espectrómetro de masas Acquity QDa) equipado con una fuente de electronebulización (polaridad: Cambio de polaridad positiva y negativa), capilaridad: 0.8 kV, intervalo de cono: 25 V, Extractor: V (Sin voltaje del extractor para el detector QDa) Temperatura de la fuente: 120
20 °C, Temperatura de desolvatación: 600 °C, Flujo de gas de cono: 50 l/h, Flujo de gas de desolvatación: 1000 l/h, Intervalo de masa: 110 a 850 Da) y un Acquity UPLC de Waters: Gestor de disolvente cuaternario, compartimento térmico para la columna y detector de matriz de diodos. Columna: Acquity
25 UPLC HSS T3 C18, 1.8 µm, 30 × 2.1 mm, Temp: 40 °C, intervalo

de longitudes de onda de DAD (nm): de 200 a 400, Gradiente de disolvente: A = agua + 5 % Acetonitrilo + 0.1 % HCOOH, B= Acetonitrilo + 0,05 % HCOOH: gradiente: 0 min 10 % B; 0,-0.2 min 10-50 % B; 0.2-0.6 min 50-100 % B; 0.6-1.3 min 100 % B; 1.3-1.4 min 100-10 % B; 1.4-1.6 min 10 % B; Flujo (ml/min) 0.6.

Método C:

Los espectros se registraron en un espectrómetro de masas ACQUITY de Waters Corporations (SQD o SQDII espectrómetro de masas cuádruple) equipado con una fuente de electroaspersión (Polaridad: iones positivos o negativos, Capilar: 3.0 kV, Cono: 30V, Extractor: 3.00 V, Temperatura de fuente: 150 °C, Temperatura de desolvatación: 400 °C, Flujo de gas de cono: 60 L/h, Flujo de gas de desolvatación: 700 L/h, Rango de masa: 140 a 800 Da) y un UPLC ACQUITY de Waters Corporations con desgasificador de solvente, bomba binaria, compartimiento de columna calentada y detector de matriz de diodos. Columna: Waters UPLC HSS T3, 1.8 µm, 30 x 2.1 mm, Temp: 60 °C, DAD intervalo de longitud de onda (nm): de 210 a 400, Gradiente de disolvente: A= Agua/Metanol 9:1 + 0.1 % ácido fórmico, B= Acetonitrilo + 0.1 % ácido fórmico, gradiente: 0-100 % de B en 2.5 min; Flujo (mL/min) 0.75.

Método D:

Los espectros se registraron en un espectrómetro de masas de Agilent (espectrómetro de masas de cuádruple

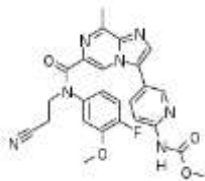
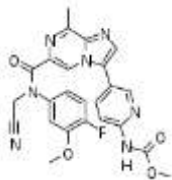
individual) equipado con un pulverizador de electrones multimodo y APCI (polaridad: iones positivos y negativos), capilar: 4.00 kV, corriente corona 4.0 μ A, voltaje de carga, 2.00 kV, flujo de gas nitrógeno: 12.0 l/min, presión del nebulizador: 40 psig, intervalo de masas: 100 a 1000 m/z), temperatura del gas seco 250 °C, temperatura del vaporizador 200 °C y un UPLC de Waters: bomba cuaternaria, compartimiento de columna calentada, detector de longitud de onda variable. Columna: X-Bridge BEH C18, 2.5 μ m (2.1 x 50 mm), Temp. de la columna: ambiental, longitud de onda (nm): 215 nm, Gradiente: A = 0.05 % de TFA en agua, B = 0.05 % de TFA en acetonitrilo. Gradiente: tiempo/% de B: 0/5, 1/5, 5/70, 7/95, 8.5/95, 8.6/5, 10/5; Velocidad de flujo: 0.6 mL/min.

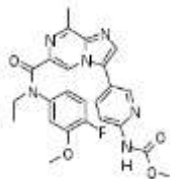
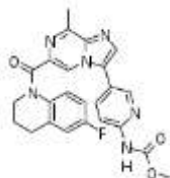
La Tabla A a continuación reúne para los compuestos de fórmula (I):

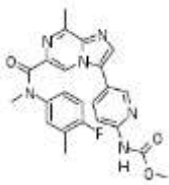
- Datos de LC-MS, tal como el tiempo de retención (RT), $[M+H]^+$,
- el tipo de método, y/o
- punto de fusión (mp).

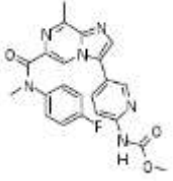
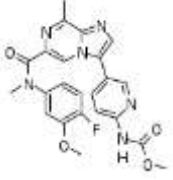
Tabla A:

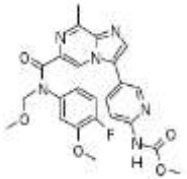
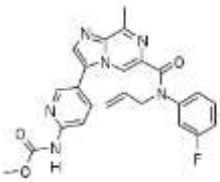
	Nombre del compuesto	ESTRUCTURA	RT (min)	[M+H] (medido)	Procedimiento	p.f. (°C)
--	-----------------------------	-------------------	-----------------	-----------------------	----------------------	------------------

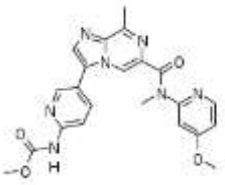
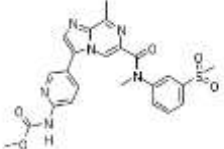
1	N-[5-[6-		1.06	504	B	
5	[2-					
	cianoetil-					
	(4-fluoro-					
	3-metoxi-					
	fenil)carb					
	amoil]-8-					
	metil-					
10	imidazo[1,					
	2-					
	alpirazin-					
	3-il]-2-					
	piridil]ca					
	rbamato de					
15	metilo					
2	N-[5-[6-		1.02	490	B	208
	[cianometi					
	l-(4-					-
	fluoro-3-					210
	metoxi-					
20	fenil)carb					
	amoil]-8-					
	metil-					
	imidazo[1,					
25	2-					

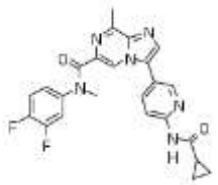
5		alpirazin- 3-il]-2- piridil]ca rbamato de metilo					
10	3	N-[5-[6- [etil-(4- fluoro-3- metoxi- fenil)carb amoil]-8- metil- imidazo[1, 2- alpirazin- 3-il]-2- piridil]ca rbamato de metilo		1.03	479	B	204 - 206
15							
20	4	N-[5-[6- (6-fluoro- 3,4- dihidro- 2H- quinolin-		1.03	461	B	220 - 222
25							

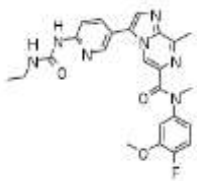
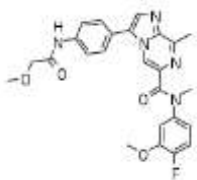
5	1- carbonil)- 8-metil- imidazo[1, 2- alpirazin- 3-il]-2- piridil]ca rbamato de metilo					
10	5		1.00	449	B	209 - 211
15						
20						
25						

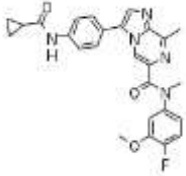
6	N-[5-[6- [(4- fluorofeni 1)-metil- carbamoil] -8-metil- imidazo[1, 2- alpirazin- 3-il]-2- piridil]ca rbamato de metilo		0.98	435	B	200 - 202
7	N-[5-[6- [(4- fluoro-3- metoxi- fenil)- metil- carbamoil] -8-metil- imidazo[1, 2- alpirazin- 3-il]-2-		3.20	465	D	170 - 175

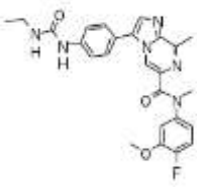
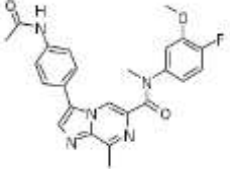
		piridil]ca rbamato de metilo				
5	8	N-[5-[6- [(4- fluoro-3- metoxi- fenil)- (metoximet il)carbamo il]-8- metil- imidazo[1, 2- alpirazin- 3-il]-2- piridil]ca rbamato de metilo		3.30	495	D 217 - 222
10						
15						
20	9	N-[5-[6- [alil-(3- fluorofeni l)carbamo il]-8- metil-		1.32	461	C
25						

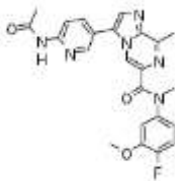
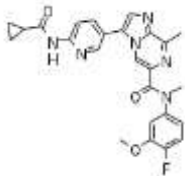
5	imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-2-piridil]carbamato de metilo				
10	10 15 20 <i>N</i> -[5-[6-[(4-metoxi-2-piridil)-metil-carbamoyl]-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-2-piridil]carbamato de metilo		0.96	448	C
25	11 <i>N</i> -[5-[8-metil-6-[metil-(3-metilsulfo		0.95	495	C

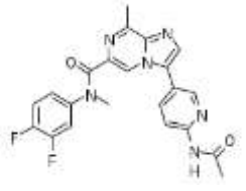
	nilfenil)c arbamoil]i midazo[1,2 - alpirazin- 3-il]-2- piridil]ca rbamato de metilo					
12	3-[6- (cicloprop anocarboni lamino)-3- piridil]- N-(3,4- difluorofe nil)-N,8- dimetil- imidazo[1, 2- alpirazin- 6- carboxamid a		1.02	463	B	190 - 192

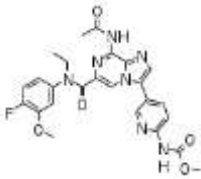
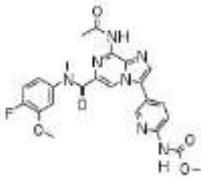
13	3-[6-(etilcarbamoylamino)-3-piridil]-N-(4-fluoro-3-metoxifenil)-N,8-dimetilimidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida		1.15	478	C	
14	N-(4-fluoro-3-metoxifenil)-3-[4-[(2-metoxiacetil)amino]fenil]-N,8-		1.16	478	C	

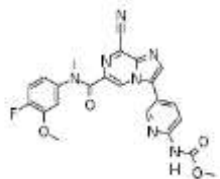
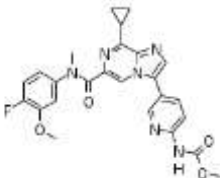
5	dimetil- imidazo[1, 2- alpirazin- 6- carboxamid a					
10	15 3-[4- (cicloprop anocarboni lamino) fen il]-N-(4- fluoro-3- metoxi- fenil)- N,8- dimetil- imidazo[1, 2- alpirazin- 6- carboxamid a		1.25	474	C	
15						
20						

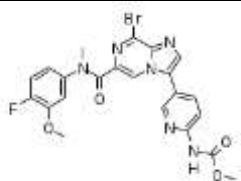
16	3-[4-(etilcarbamoylamino)fenil]-N-(4-fluoro-3-metoxifenil)-N,8-dimetilimidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida		1.15	477	C	
17	3-(4-acetamidofenil)-N-(4-fluoro-3-metoxifenil)-N,8-dimetilimidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida		1.09	448	C	

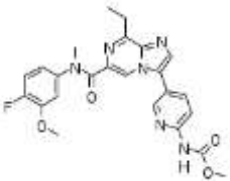
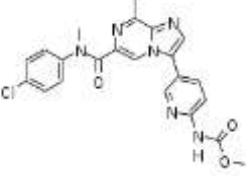
		alpirazin- 6- carboxamid a					
5	18	3-(6- acetamido- 3- piridil)- N-(4- fluoro-3- metoxi- fenil)- N,8- dimetil- imidazo[1, 2- alpirazin- 6- carboxamid a		1.05	449	C	230 - 232
10							
15							
20	19	3-[6- (cicloprop anocarboni lamino)-3- piridil]-		1.21	475	C	124 - 126
25							

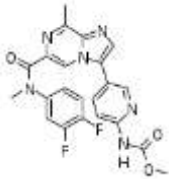
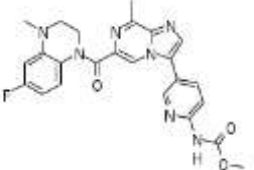
5	N- (4- fluoro-3- metoxi- fenil) - N, 8- dimetil- imidazo[1, 2- alpirazin- 6- carboxamid a					
10						
15	20 3- (6- acetamido- 3- piridil) - N- (3, 4- difluorofe nil) -N, 8- dimetil- imidazo[1, 2- alpirazin- 6- carboxamid		0.95	436	B	120 - 122
20						
25						

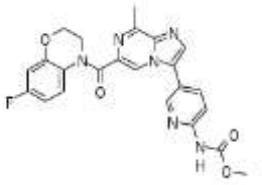
	a					
21	N-[5-[8-acetamido-6-[etil-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)carbamoil]imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-2-piridil]carbamato de metilo		1.43	522	A	241 - 244
22	N-[5-[8-acetamido-6-[(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-metil-carbamoil]imidazo[1,2-a]pirazin-		1.79	508	A	147 - 149

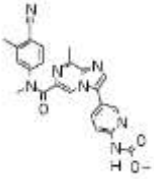
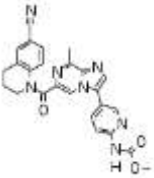
		3-il]-2- piridil]ca rbamato de metilo					
5	23	N-[5-[8- ciano-6- [(4- fluoro-3- metoxi- fenil)- metil- carbamoil] imidazo[1, 2- alpirazin- 3-il]-2- piridil]ca rbamato de metilo		1.16	476	A	214 - 216
10							
15							
20	24	N-[5-[8- ciclopropi l-6-[(4- fluoro-3- metoxi- fenil)-		1.23	491	A	121 - 123
25							

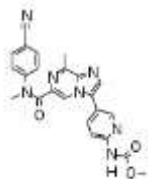
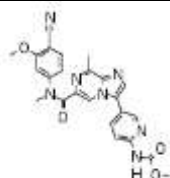
	metil- carbamoil] imidazo[1, 2- alpirazin- 3-il]-2- piridil]ca rbamato de metilo					
25	N-[5-[8- bromo-6- [(4- fluoro-3- metoxi- fenil)- metil- carbamoil] imidazo[1, 2- alpirazin- 3-il]-2- piridil]ca rbamato de metilo		1.21	529	A	201 - 204

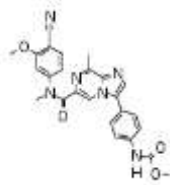
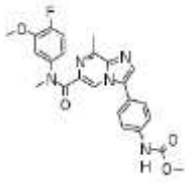
26	N-[5-[8- etil-6- [(4- fluoro-3- metoxi- fenil)- metil- carbamoil] imidazo[1, 2- alpirazin- 3-il]-2- piridil]ca rbamato de metilo		1.16	479	A	178 - 181
27	N-[5-[6- [(4- clorofenil)-metil- carbamoil] -8-metil- imidazo[1, 2- alpirazin- 3-il]-2-		1.04	450	B	200 - 202

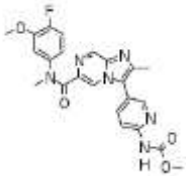
		piridil]ca rbamato de metilo				
5	28	N-[5-[6- [(3,4- difluorofe nil)- metil- carbamoil] -8-metil- imidazo[1, 2- alpirazin- 3-il]-2- piridil]ca rbamato de metilo		1.00	453	B 222 - 224
10						
15						
20	29	N-[5-[6- (6-fluoro- 4-metil- 2,3- dihidroqui noxalin-1- carbonil)- 8-metil-		1.19	476	A 215 - 217
25						

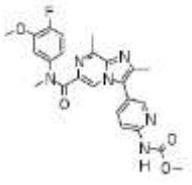
5	imidazo[1, 2- alpirazin- 3-il]-2- piridil]ca rbamato de metilo					
10	30 N-[5-[6- (7-fluoro- 2,3- dihidro- 1,4- benzoxazin -4- carbonil)- 8-metil- imidazo[1, 2- alpirazin- 3-il]-2- piridil]ca rbamato de metilo		1.19	463	A	230 - 232
15						
20						

31	N-[5-[6- [(4-ciano- 3-metil- fenil)- metil- carbamoil] -8-metil- imidazo[1, 2- alpirazin- 3-il]-2- piridil]ca rbamato de metilo		1.09	456	A	213 - 215
32	N-[5-[6- (6-ciano- 3,4- dihidro- 2H- quinolin- 1- carbonil)- 8-metil- imidazo[1, 2-		1.15	468	A	224 - 227

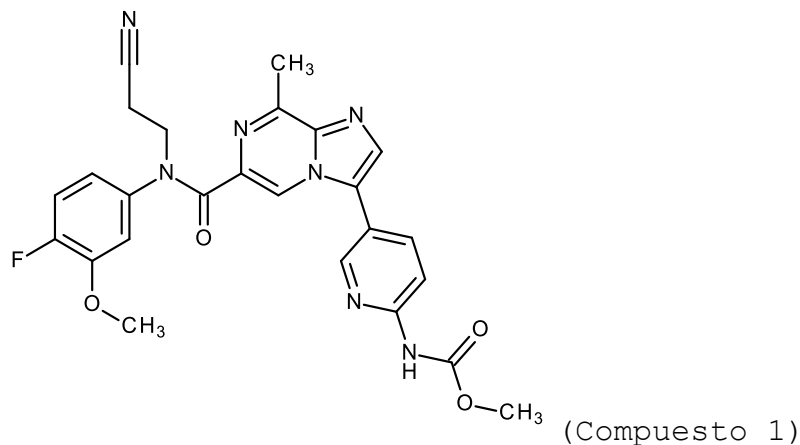
5		a]pirazin- 3-il]-2- piridil]ca rbamato de metilo					
10	33	N-[5-[6- [(4- cianofenil) -metil- carbamoil] -8-metil- imidazo[1, 2- a]pirazin- 3-il]-2- piridil]ca rbamato de metilo		1.06	442	A	214 - 216
15							
20	34	N-[5-[6- [(4-ciano- 3-metoxi- fenil)- metil- carbamoil] -8-metil-		1.07	472	A	234 - 236
25							

5		imidazo[1, 2- alpirazin- 3-il]-2- piridil]ca rbamato de metilo					
10	35	N-[4-[6- [(4-ciano- 3-metoxi- fenil)- metil- carbamoil]- 8-metil- imidazo[1, 2- alpirazin- 3- il]fenil]c arbamato de metilo		1.10	471	A	137 - 139
15							
20							
25	36	N-[4-[6- [(4- fluoro-3- metoxi-		1.14	464	A	109 - 111

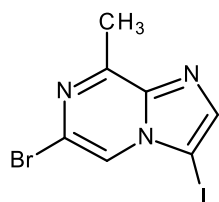
5	fenil)- metil- carbamoil] -8-metil- imidazo[1, 2- alpirazin- 3- il]fenil]c arbamato de metilo					
10						
15	37 N-[5-[6- [(4- fluoro-3- metoxi- fenil)- metil- carbamoil] -2-metil- imidazo[1, 2- alpirazin- 3-il]-2- piridil]ca rbamato de		1.08	465	A	206 - 208
20						
25						

	metilo					
38	N-[5-[6- [(4- fluoro-3- metoxi- fenil)- metil- carbamoil] -2,8- dimetil- imidazo[1, 2- a]pirazin- 3-il]-2- piridil]ca rbamato de metilo		1.09	479	A	205- 207

Ejemplo 1: Preparación de N-[5-[6-[2-cianoetil-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)carbamoil]-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-2-piridil]carbamato de metilo (Compuesto 1)



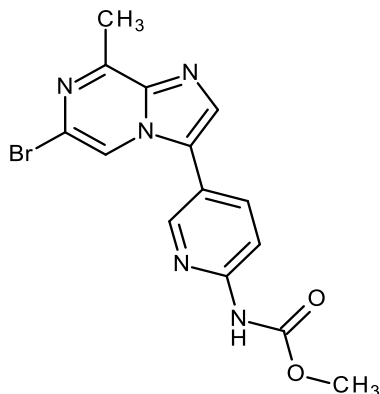
Etapa A: Preparación de 6-bromo-3-yodo-8-metil-
imidazo[1,2-a]pirazina



A una disolución de 6-bromo-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazina (CAS: 1073372-02-7) (1 g, 4.71 mmol, 1.00 equiv.) en acetonitrilo (18.9 mL) se le añadió N-yodosuccinimida (1.19 g, 5.18 mmol, 1.10 equiv.). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se extinguió el residuo con NaOH al 10%, seguido de una disolución saturada de Na₂S₂O₃ y se extrajo con cloroformo. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida produciendo 6-bromo-3-yodo-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazina.

LC-MS (método B): TR 1.01 min, m/z = 338/340 (M+H)⁺

Etapa B: Preparación de N-[5-(6-bromo-8-metil-
imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-2-piridil]carbamato de metilo



5

10 A una mezcla de N-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]carbamato de metilo (0.36 g, 1.30 mmol, 1.10 equiv.), 6-bromo-3-yodo-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazina (400 mg, 1.18 mmol, 1.10 equiv) y carbonato de potasio (0.25 g, 1.77 mmol, 1.5 equiv.) en 2-

15 metiltetrahidrofurano (12 mL) se le añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.069 g, 0.059 mmol, 0.05 equiv.). La mezcla de reacción se desgasificó con argón y a continuación se agitó en el microondas a 80 °C durante 2 horas. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la

20 mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite y se lavó con metanol. El producto filtrado se lavó con agua, entonces salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo en bruto sobre un cartucho de gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo) produciendo N-[5-(6-bromo-8-metil-imidazo[1,2-

25

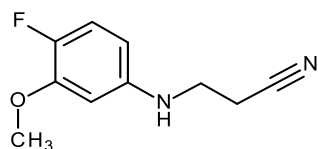
a]pirazin-3-il)-2-piridil]carbamato de metilo.

LC-MS (método B): Tr= 1.02 min, m/z = 361 (M-H)⁻.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ = 1.22-1.37 (m, 4 H), 2.05 (s, 1 H), 2.95 (s, 3 H), 3.82 (s, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 4.12 (d, J = 7.09 Hz, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.89 8dd, J = 8.68, 2.32 Hz, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 8.26 (d, J = 8.68 Hz, 1 H), 8.50-8.54 (m, 1 H), 9.02 (s, 1 H)

Etapa C: Preparación de 3-(4-fluoro-3-metoxi-anilino)propanonitrilo

10



15

20

25

A una disolución de 4-fluoro-3-metoxi-anilina (CAS: 64465-53-8) (0.750 g, 4.78 mmol, 1.00 equiv.) en acetonitrilo (4.78 mL) se le añadieron yoduro de sodio (0.755 g, 4.78 mmol, 1.00 equiv.), carbonato de potasio (0.696 g, 4.78 mmol, 1.00 equiv.) y 3-bromopropanonitrilo (CAS: 2417-90-5) (1.48 g, 10.5 mmol, 2.2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 16 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y luego se disolvió con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo en bruto sobre un cartucho de gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo) produciendo 3-(4-fluoro-3-metoxi-anilino)propanonitrilo.

LC-MS (método B): Tr 1.08 min, $m/z = 195$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ = 2.63 (t, 2 H), 3.45 (t, 2 H), 3.87 (m, 3 H), 3.93 (s, 1 H), 6.08 (dt, J = 3.04, 8.71 Hz, 1 H), 6.26 (dd, J = 2.69, 7.21 Hz, 1 H), 6.91 (dd, J = 8.68, 11.25 Hz, 1 H)

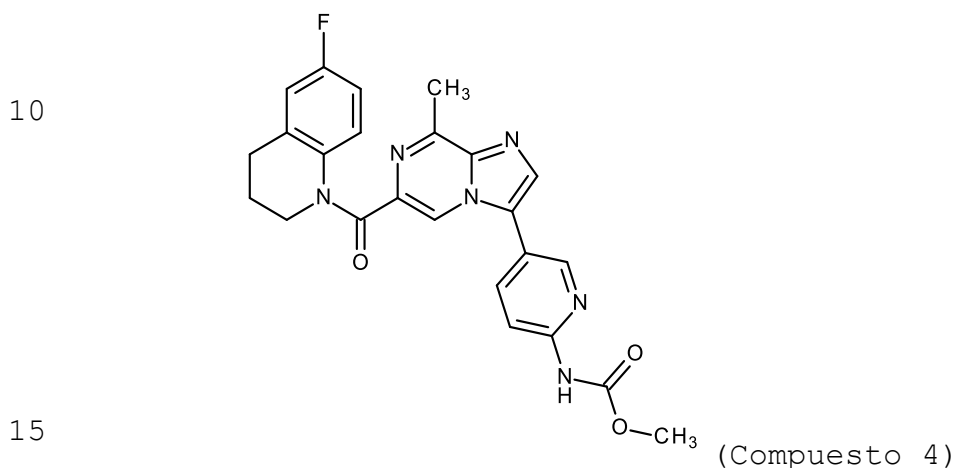
Etapa D: Preparación de N-[5-[6-[2-cianoetil-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)carbamoil]-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-2-piridil]carbamato de metilo (Compuesto 1)

Se lavó una mezcla de N-[5-(6-bromo-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-2-piridil]carbamato de metilo (200 mg, 0.55 mmol, 1.00 equiv.), 3-(4-fluoro-3-metoxi-anilino)propanonitrilo (CAS: 1073372-02-7) (0.118 g, 0.60 mmol, 1.1 equiv.), cloruro de bis(benzonitrilo)paladio (0.022 g, 0.055 mmol, 0.10 equiv.) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0.032 g, 0.055 mmol, 0.10 equiv.) y trietilamina (0.116 mL, 0.82 mmol, 1.50 equiv.) en tolueno (1.38 mL), en un recipiente de alta presión, con nitrógeno. Se presurizó el vial con nitrógeno y luego con gas CO. La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía de fase inversa (columna C18, eluyendo con MeCN del 5% al 90%/H₂O) produciendo N-[5-[6-[2-cianoetil-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)carbamoil]-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-2-piridil]carbamato de metilo.

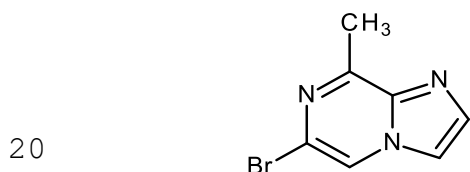
LC-MS (método B): Tr 1.07 min, $m/z = 504$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ = 2.54 (m, 3 H), 2.86 (t, J = 6.69 Hz, 2 H), 3.74 (m, 6 H), 4.10 (t, J = 6.63 Hz, 2 H), 6.74 (s a, 1 H), 7.07 (s a, 1 H), 7.25 - 7.32 (m, 1 H), 7.98 - 8.05 (m, 3 H), 8.51 (s a, 2 H), 10.54 (s, 1 H).

Ejemplo 2: Preparación de N-[5-[6-(6-fluoro-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carbonil)-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-2-piridil]carbamato de metilo (Compuesto 4)



Etapa A: Preparación de 6-bromo-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazina



A una disolución de 5-bromo-3-metil-pirazin-2-amina (10.00 g, 53.19 mmol 1.00 equiv.) en etanol (212 mL) se le añadió una disolución de cloroacetaldehído al 50% en agua (20.27 mL, 159.6 mmol, 3.00 equiv.). La mezcla de reacción se

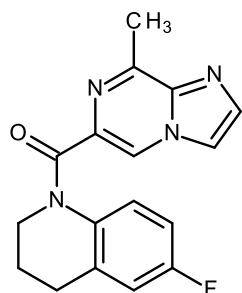
25

agitó a 78 °C durante 16 horas. Se extinguió la mezcla de reacción con una disolución saturada de NaHCO₃, se extrajo con acetato de etilo y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se
 5 filtraron, y se concentraron a presión reducida produciendo 6-bromo-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazina.

LC-MS (método B): TR 0.36 min, m/z = 212/214 (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ = 2.74 (s, 3 H), 7.79 (d, J = 0.88 Hz, 1 H), 8.08 (d, J = 0.88 Hz, 1 H), 8.83 (s, 1
 10 H).

Etapa B: Preparación de (6-fluoro-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-(8-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)metanona



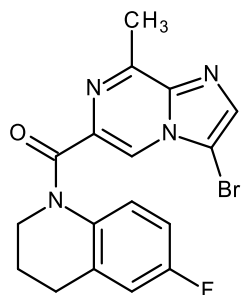
Se agitó una mezcla de 6-bromo-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazina (1.00 g, 4.72 mmol, 1.00 equiv.), 6-fluoro-
 20 1,2,3,4-tetrahidroquinolina (0.720 g, 4.763 mmol, 1.01 equiv.), 4,5-bis(dofenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0.278 g, 0.471 mmol, 0.10 equiv.), cloruro de bis(benzonitrilo)paladio (0.190 g, 0.471 mmol, 0.10 equiv.) y trietilamina (0.991 mL, 7.07 mmol, 1.50 equiv.) en tolueno (10 mL) en un reactor de
 25 alta presión, cargado con gas CO 10 bar, a 110 °C durante 6

horas. Se eliminó mediante filtración la mezcla y se concentró el filtrado a presión reducida. El residuo en bruto se purificó sobre un cartucho de gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo) produciendo (6-fluoro-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-(8-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)metanona como un sólido blanco.

LC-MS (método B): Tr 1.07 min, $m/z = 311$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d⁶, ppm) δ = 1.88 - 1.97 (m, 2 H), 2.63 (s, 3 H), 2.76 - 2.86 (m, 2 H), 3.80 (t, J = 6.11 Hz, 2 H), 6.85 (s a, 1 H), 7.03 - 7.33 (m, 2 H), 7.76 - 7.83 (m, 1 H), 8.17 (d, J = 0.98 Hz, 1 H), 8.86 (s, 1 H).

Etapla C: Preparación de (3-bromo-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-(6-fluoro-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)metanona



A una disolución con agitación de (6-fluoro-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-(8-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)metanona (0.300 g, 0.966 mmol, 1.00 equiv.) en acetonitrilo (3.86 mL) se le añadió N-bromosuccinimida (0.172 g, 0.966 mmol, 1.00 equiv.) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora. Se extinguió la mezcla de reacción

con una disolución acuosa saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida produciendo (3-bromo-8-metil-
 5 imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-(6-fluoro-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-yl)metanona.

LC-MS (método B): TR 1.10 min, $m/z = 389/391$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Etapla D: Preparación de N-[5-[6-(6-fluoro-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carbonil)-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-2-piridil]carbamato de metilo (Compuesto 4)
 10

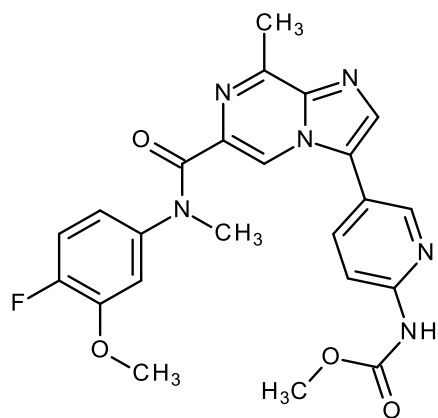
A una disolución de (3-bromo-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-(6-fluoro-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)metanona (0.300 g, 0.770 mmol, 1.00 equiv.) y N-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]carbamato de metilo (0.271 g, 0.924 mmol, 1.20
 15 equiv.) en acetonitrilo (3 mL) y agua (0.024 mL) se le añadió carbonato de sodio (0.257 g, 2.312 mmol, 3.00 equiv.). Se purgó la mezcla con argón durante 5 minutos. Luego se añadió cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (0.063 g,
 20 0.077 mmol, 10 equiv.) y se irradió la mezcla en el horno microondas a 100 °C durante 1.25 horas. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite y se lavó con metanol.
 25 El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo en

bruto se purificó sobre un cartucho de gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo) produciendo N-[5-[6-(6-fluoro-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carbonil)-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-2-piridil]carbamato de metilo como un sólido blanco.

LC-MS (método B): Tr 1.03 min, $m/z = 461$ (M+H)⁺

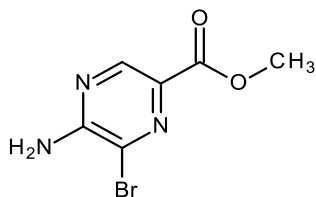
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d⁶, ppm) $\delta = 1.89 - 1.97$ (m, 2 H), 2.63 - 2.72 (m, 3 H), 2.81 (t, J = 6.60 Hz, 2 H), 3.65 - 3.81 (m, 5 H), 6.78 - 6.90 (m, 1 H), 7.08 (dd, J = 9.23, 3.00 Hz, 1 H), 7.10 - 7.39 (m, 1 H), 8.02 - 8.05 (m, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 8.09 - 8.13 (m, 1 H), 8.60 (d, J=2.08Hz, 1 H), 8.64 (s, 1 H), 10.53 (s, 1 H).

Ejemplo 3: preparación de N-[5-[6-[(4-fluoro-3-metoxifenil)-metil-carbamoil]-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-2-piridil]carbamato de metilo (compuesto 7)



(Compuesto 7)

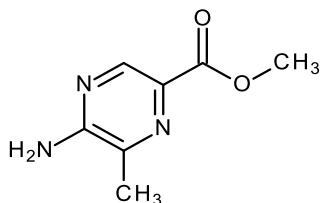
EtapA A: Preparación de 5-amino-6-bromo-pirazin-2-carboxilato de metilo



5 A una disolución enfriada con hielo de 5-aminopirazina-
 2-carboxilato de metilo (10.0 g, 62.0 mmol, 1.00 equiv.) en
 acetonitrilo (100 mL) se le añadió N-Bromosuccinimida (12.1
 g, 68.2 mmol, 1.10 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a
 temperatura ambiente por 16 horas. La mezcla de reacción se
 10 desactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se
 lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se
 secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a
 presión reducida. Se purificó el residuo en bruto sobre
 cartucho de gel de sílice (ciclohexano / acetato de etilo)
 15 produciendo 5-amino-6-bromo-pirazin-2-carboxilato de metilo
 como sólido marrón.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ = 3.81 (s, 3 H), 7.68 (s
 a, 2 H), 8.53 (s, 1 H).

Etapa B: Preparación de 5-amino-6-metil-pirazin-2-
carboxilato de metilo

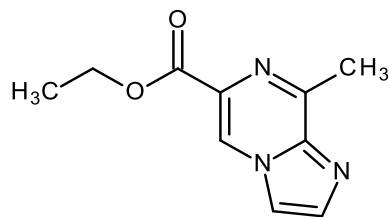


20 A una disolución de 5-amino-6-bromo-pirazin-2-
 25 carboxilato de metilo (15.0 g, 61.4 mmol, 1.00 equiv.) y

2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (15.4 g, 123 mmol, 2.00 equiv.) en dioxano (150 mL) se le añadió carbonato de potasio (21.22 g, 153.5 mmol, 2.50 equiv.) y se purgó la mezcla con argón durante 5 minutos. Luego se añadió [1,1'-
 5 bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (2.246 g, 3.070 mmol, 0.05 equiv.) y se irradió la mezcla en el horno microondas a 110 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo en bruto sobre cartucho de gel de sílice (diclorometano/metanol)
 10 produciendo 5-amino-6-metil-pirazin-2-carboxilato de metilo como un sólido blanco.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ = 2.31 (s, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 7.13 (s a, 2 H), 8.44 (s, 1 H).

Etapa C: Preparación de 8-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-
 15 carboxilato de etilo (Compuesto X-1)

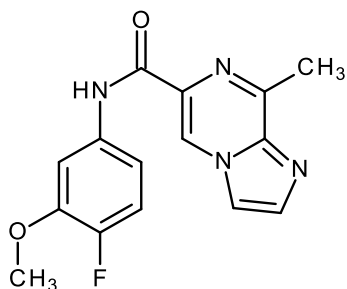


20 A una disolución con agitación de 5-amino-6-metil-pirazin-2-carboxilato de metilo (1.10 g, 5.92 mmol, 1.00 equiv.) en etanol (25.0 mL) se le añadió 2-cloroacetaldehído (2.32 g, 11.8 mmol, 2.00 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 horas. Se concentró la mezcla de
 25 reacción a presión reducida, luego se diluyó con acetato de

etilo y se lavó con una disolución saturada de NaHCO_3 . Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó sobre un
 5 cartucho de gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo) produciendo una mezcla (1:1) de 8-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxilato de etilo y 8-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxilato de metilo como sólido marrón.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d_6 , ppm) δ = 2.77 (s, 3 H), 3.89
 10 (s, 3 H), 7.84 (s, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 9.30 (s, 1 H).

Etapa D: Preparación de N-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida

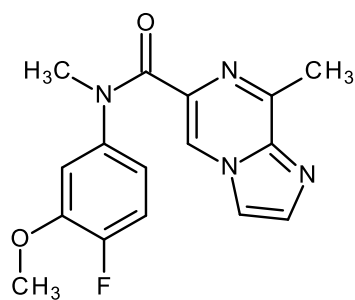


A una disolución con agitación de 8-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxilato de etilo (Compuesto X-1) (2.20 g, 9.65 mmol, 1.00 equiv.), 4-fluoro-3-metoxi-anilina (1.63 g, 11.6 mmol, 1.20 equiv.) en tolueno seco (50.0 mL) se le
 20 añadió trimetilaluminio (9.65 mL, 19.3 mmol, 2.00 equiv.) en tolueno. La mezcla de reacción resultante se agitó a 80 °C por 4 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción
 25 se enfrió a 0 °C, se apagó con sal de Rochelle acuosa y se

diluyó con acetato de etilo. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo en bruto sobre un cartucho de gel de sílice (ciclohexano / acetato de etilo) produciendo N-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida como un sólido marrón.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d_6 , ppm) δ = 2.88 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 7.19-7.24 (m, 1 H), 7.56-7.59 (m, 1 H), 7.74-7.76 (dd, J = 2.4, 8.0 Hz, 1 H), 7.86 (d, J = 0.8 Hz, 1 H), 8.29 (d, J = 0.8 Hz, 1 H), 9.26 (s, 1 H), 10.40 (s, 1 H).

Etapla E: Preparación de N-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-N,8-dimetil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida



20

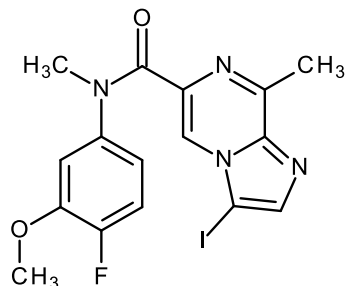
A una disolución enfriada con hielo de N-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida (1.00 g, 3.16 mmol, 1.00 equiv.) en THF seco (20.0 mL) se le añadió hidruro de sodio al 60% en aceite (0.380 g, 9.49 mmol, 3.00 equiv.). Después de 30 minutos de agitación, se añadió

25

gota a gota yodometano (0.591 mL, 9.49 mmol, 3.00 equiv.) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 6 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0 °C, se extinguió con disolución de NH₄Cl y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo en bruto sobre cartucho de gel de sílice (diclorometano/metanol) produciendo N-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida como un sólido blanquecino.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ = 2.46 (s, 3 H), 3.40 (s, 3 H), 3.74 (s, 3 H), 6.68-6.70 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.03- 7.08 (m, 1 H), 7.13 - 7.15 (dd, J = 2.4, 7.6 Hz, 1 H), 7.75 (d, J = 0.8 Hz, 1 H), 8.13 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 8.80 (s, 1 H).

Etapa F: Preparación de N-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-3-yodo-N,8-dimetil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida



A una disolución con agitación de N-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-N,8-dimetil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida (30.0 mg, 0.0859 mmol, 1.00 equiv.) en DMF (2 mL) se le añadió N-

yodosuccinimida (21.3 mg, 0.0945 mmol, 1.10 equiv.) a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se desactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo en bruto sobre un cartucho de gel de sílice (ciclohexano / acetato de etilo) produciendo N-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-3-yodo-N,8-dimetil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida como un sólido blanquecino.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d⁶, ppm) δ = 2.45 (s, 3 H), 3.41 (s, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 6.74 (s, 1H), 7.03-7.08 (m, 1 H), 7.23- 7.26 (dd, J = 2.4, 8.0 Hz, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 8.37 (s, 1H).

Etapa G: Preparación de N-[5-[6-[(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-metil-carbamoyl]-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-2-piridil]carbamato de metilo (Compuesto 7)

A una disolución con agitación de N-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-3-yodo-N,8-dimetil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida (400 mg, 0.818 mmol, 1.00 equiv.), N-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]carbamato de metilo (0.273 g, 0.981 mmol, 1.20 equiv.) en 1,4-dioxano/ agua (3:1) (16.0 mL) se le añadió carbonato de cesio (0.533 g, 1.64 mmol, 2.00 equiv.), se purgó la mezcla con una corriente de argón durante 2 minutos. Se añadió cataCXium® A Pd G3 (29.8 mg,

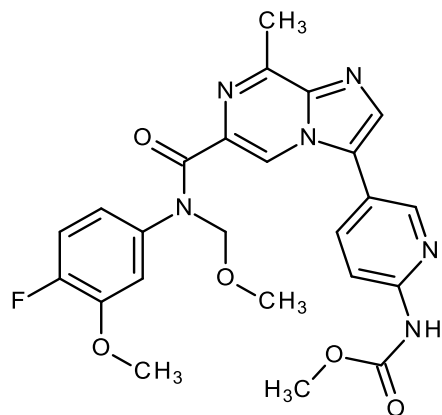
0.0409 mmol, 0.05 equiv.) a la mezcla de reacción bajo atmósfera de N₂. Se irradió la mezcla de reacción resultante en el microondas a 100 °C durante 1 hora. Tras el enfriamiento hasta temperatura ambiente, se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite y se lavó con acetato de etilo. El producto filtrado se lavó con agua, entonces salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo en bruto sobre cartucho de gel de sílice (diclorometano/metanol) para obtener N-[5-[[6-[(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-metil-carbamoil]-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-2-piridil]carbamato de metilo como sólido blanquecino.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ = 2.56 (s, 3 H), 3.38 (s, 3 H), 3.71 (s, 3 H), 3.73 (s, 3 H), 6.75 (s, 1 H), 7.03-7.08 (t, J = 9.2 Hz, 1 H), 7.20- 7.23 (dd, J = 2.4, 8.0 Hz, 1 H), 7.98-8.05 (m, 3 H), 8.52 (s, 2 H), 10.50 (s, 1 H).

Ejemplo 4: preparación de N-[5-[6-[(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-(metoximetil)carbamoil]-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-2-piridil]carbamato de metilo (compuesto 8)

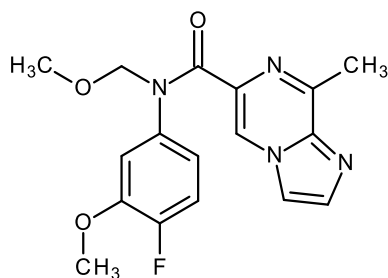
20

25



(Compuesto 8)

Etapa A: Preparación de N-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-N-(metoximetil)-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida

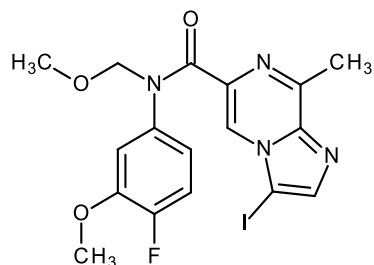


A una disolución enfriada con hielo de N-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida (1.20 g, 3.80 mmol, 1.00 equiv.) en DMF (50.0 mL) se le añadió hidruro de sodio al 60% en aceite (497 mg, 11.4 mmol, 3.00 equiv.). Después de 30 minutos de agitación, se añadió gota a gota cloro(metoxi)metano (611 mg, 7.59 mmol, 2.00 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0 °C, se extinguió con disolución de NH₄Cl y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se

filtraron, y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo en bruto sobre un cartucho de gel de sílice C-18 (acetonitrilo/agua) produciendo N-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-N-(metoximetil)-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida como un sólido.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ = 2.63 (s, 3 H), 3.48 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 5.28 (s, 2 H), 6.68 (s, 1H), 6.91-6.96 (m, 2 H), 7.68 (s, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 8.54 (s, 1H).

Etapla B: Preparación de N-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-3-yodo-N-(metoximetil)-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida



A una disolución con agitación de N-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-N-(metoximetil)-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida (0.500 g, 1.31 mmol, 1.00 equiv.) en DMF (10 mL) se le añadió N-yodosuccinimida (0.676 g, 3.01 mmol, 2.30 equiv.) a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se desactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo en

bruto sobre un cartucho de gel de sílice C-18 (acetonitrilo/agua) produciendo N-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-3-yodo-N-(metoximetil)-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida como sólido.

5 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ = 2.64 (s, 3 H), 3.50 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 5.28 (s, 2 H), 6.68 (s a, 1H), 6.91-6.98 (m, 2 H), 7.81 (s, 1 H), 8.47 (s, 1H).

Etapa C: Preparación de N-[5-[6-[(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-(metoximetil)carbamoil]-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-2-piridil]carbamato de metilo (Compuesto 8)

10

A una disolución con agitación de N-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-3-yodo-N-(metoximetil)-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida (0.400 g, 0.766 mmol, 1.00 equiv.), N-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]carbamato de metilo (255 mg, 0.919 mmol, 1.20 equiv.)

15 en DMF (5.0 mL) se le añadió carbonato de cesio (499 mg, 1.53 mmol, 2.00 equiv.), se purgó la mezcla con una corriente de argón durante 2 minutos. Se añadió cataCXium® A Pd G3 (27.9 mg, 0.0383 mmol, 0.05 equiv.) a la mezcla de reacción bajo

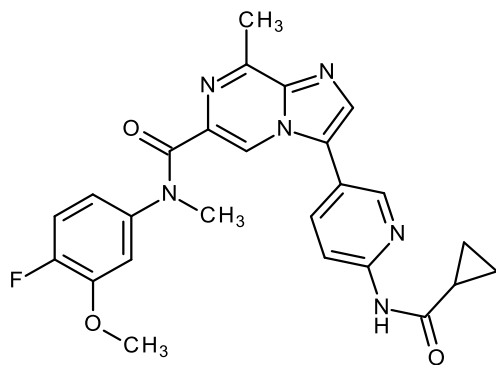
20 atmósfera de N_2 . Se irradió la mezcla de reacción resultante en el microondas a 100 °C durante 1 hora. Tras el enfriamiento hasta temperatura ambiente, se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite y se lavó con acetato de etilo. El producto filtrado se lavó con agua,

25 entonces salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se

concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo en bruto sobre un cartucho de gel de sílice (diclorometano / metanol) para obtener N-[5-[[6-[(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-(metoximetil)carbamoyl]-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-2-piridil]carbamato de metilo como sólido blanquecino.

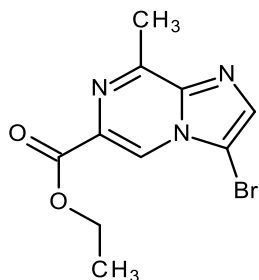
^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ = 10.50 (s, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 8.07-7.99 (m, 3 H), 7.23-7.19 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1 H), 7.11-7.03 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.20 (s, 2 H), 3.72 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 2.50 (s, 3H).

Ejemplo 5: Preparación de 3-[6-(ciclopropanocarbonilamino)-3-piridil]-N-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-N,8-dimetil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida (Compuesto 19)



(Compuesto 19)

Etapa A: Preparación de 3-bromo-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxilato de etilo



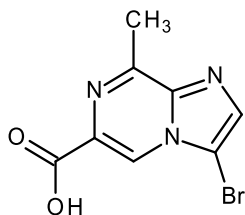
5

A una disolución de 8-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxilato de etilo (Compuesto X-1) (5.40 g, 26.3 mmol) en dimetilformamida (60.0 mL) se le añadió N-bromosuccinimida (5.62 g, 31.6 mmol) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después del consumo total del material de partida, la reacción se diluyó con agua. Se recogió el precipitado mediante filtración, se lavó con agua y se concentró a presión reducida produciendo 3-bromo-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxilato de etilo como un sólido marrón.

15

LC-MS (método A): Tr 1.04 min, $m/z = 284$ (M+H)⁺

Etapa B: Preparación de ácido 3-bromo-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxílico (Compuesto X-2)



20

(Compuesto X-2)

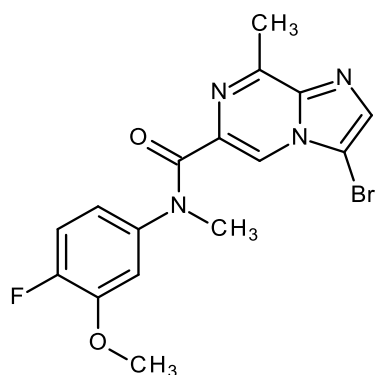
25

A una disolución de 3-bromo-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxilato de etilo (6.50 g, 22.9 mmol) en tetrahidrofurano/H₂O (1:1, 70.0 mL) se le añadió hidróxido de

litio (1.10 g, 45.8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Luego se eliminó el disolvente orgánico a presión reducida. Se ajustó la disolución acuosa a pH 2-3 con HCl acuoso (2 N). Se recogió el precipitado mediante filtración, se lavó con agua produciendo ácido 3-bromo-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxílico como un sólido blanco.

LC-MS (método A): Tr 0.83 min, $m/z = 256$ (M+H)⁺

Etapa C: Preparación de 3-bromo-N-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-N,8-dimetil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida
(Compuesto X-3)



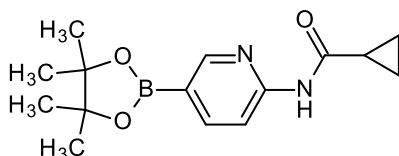
(Compuesto X-3)

A una mezcla de ácido 3-bromo-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxílico (Compuesto X-2) (0.800 g, 3.12 mmol) en dimetilformamida (10.0 mL) se le añadió 1-metilimidazol (0.770 g, 9.37 mmol) y [hexafluorofosfato de cloro(dimetilamina)metileno]-dimetil-amonio (CAS 94790-35-9, 1.32 g, 4.68 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 5 min. Luego, se añadió 4-fluoro-3-metoxi-N-metil-anilina (0.0145 g, 0.0937

mmol) mediante porciones. La solución resultante se agitó durante 2 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo se lavó con agua y NaCl acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de diclorometano/metanol produciendo 3-bromo-N-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-N,8-dimetil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida como un sólido marrón.

LC-MS (método A): Tr 1.10 min, $m/z = 393$ (M+H)⁺

Etapa D: Preparación de N-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]ciclopropanocarboxamida



Bajo atmósfera de nitrógeno, se disolvió ácido 2-aminopiridin-5-borónico pinacolester, CAS 827614-64-2, (1.00 g, 4.31 mmol) en acetato de etilo (50 mL). Luego se añadió piridina (1.39 g, 17.3 mmol, 1.42 mL). Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0 °C. Luego se añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo, CAS 4023-34-1, (1.84 g, 17.26 mmol, 1.60 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron agua fría y acetato de etilo a la mezcla. Luego se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Las capas orgánicas

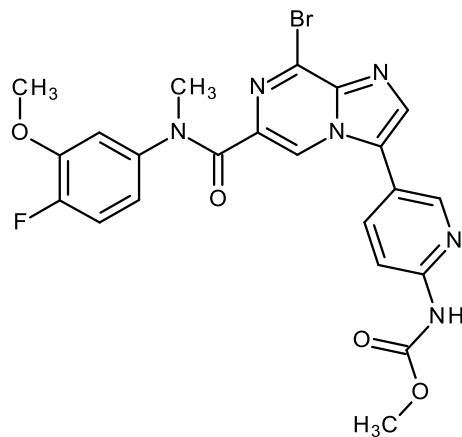
combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se usó el material en bruto como tal en la siguiente etapa sin purificación adicional.

5 Etapa E: Preparación de 3-[6-
(ciclopropanocarbonilamino)-3-piridil]-N-(4-fluoro-3-metoxi-
fenil)-N,8-dimetil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida
(Compuesto 19)

10 Bajo atmósfera de argón, N-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-
dioxaborolan-2-il)-2-piridil]ciclopropanocarboxamida (0.052
mmol), XPhos Pd G3 No. de CAS: 1445085-55-1 (3.455 mg, 0.004
mmol) se colocaron en un vial. Posteriormente se añadió una
solución de 3-bromo-N-(4-fluoro-3-metoxifenil)-N,8-
dimetilimidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida (Compuesto X-3)
15 (0.040 mmol) en 1,4-dioxano (0.4 mL, desgasificado con
argón), seguida de una solución de carbonato de sodio (12.85
mg, 0.12 mmol) en agua (0.1 mL, desgasificado con argón). La
mezcla de reacción se agitó bajo argón, a 100 °C por 16
horas. Posteriormente se evaporó el disolvente. El residuo se
20 disolvió en dimetilacetamida (0.4 mL) y metanol (0.4 mL). Se
filtró la suspensión resultante y se purificó el filtrado por
cromatografía de fase inversa produciendo el compuesto
deseado.

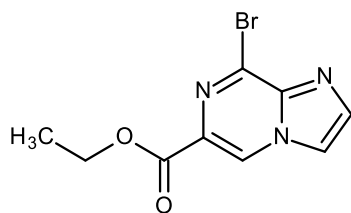
LC-MS (método C): TR 1.24 min, $m/z = 474$ (M+H)⁺

Ejemplo 6: Preparación de N-[5-[8-bromo-6-[(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-metil-carbamoyl]imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-2-piridil]carbamato de metilo (Compuesto 25)



(Compuesto 25)

Etapa A: Preparación de 8-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxilato de etilo



A una disolución de 5-amino-6-bromo-pirazin-2-carboxilato de etilo (preparación descrita en la patente US9242996, 2016, B2) (4.00 g, 16.3 mmol) en acetonitrilo (60.0 mL) se le añadió 2-bromo-1,1-dimetoxi-etano (2.75 g, 16.3 mmol) sucesivamente. Se calentó la mezcla a 140 °C en un reactor de microondas durante 2 horas. Después de que la reacción finalizara, se concentró la mezcla resultante a vacío. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de

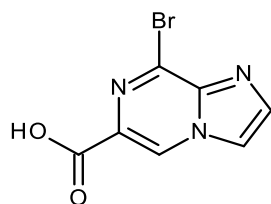
diclorometano/metanol obteniendo 8-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxilato de etilo como un sólido amarillo.

LC-MS (método A): Tr 0.92 min, $m/z = 270$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d⁶, ppm) $\delta = 9.46$ (s, 1H), 8.40 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 4.38 (c, J = 7.0 Hz, 2H), 1.36 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

Etapa B: Preparación del ácido 8-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxílico (Compuesto X-4)

10



(Compuesto X-4)

15

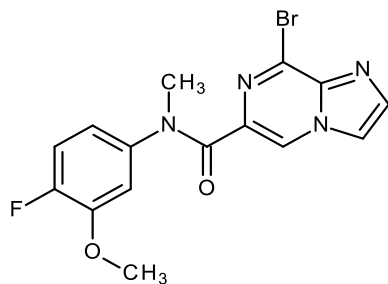
A una disolución de 8-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxilato de etilo (1.00 g, 3.70 mmol) en tetrahidrofurano (10.0 mL) y agua (2.50 mL) se le añadió hidróxido de litio (0.177 g, 7.41 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se ajustó el pH de la fase acuosa a pH 4-5 con HCl acuoso (1 N) y se liofilizó produciendo ácido 8-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxílico que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

20

LC-MS (método A): Tr 0.71 min, $m/z = 244$ (M+H)⁺

Etapa C: Preparación de 8-bromo-N-(4-fluoro-3-metoxifenil)-N-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida (Compuesto X-5)

25



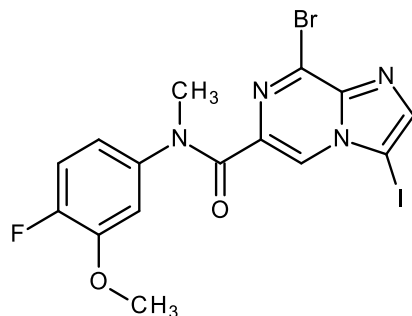
(Compuesto X-5)

A una disolución de ácido 8-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxílico (Compuesto X-4) (0.130 g, 0.537 mmol) y 4-fluoro-3-metoxi-N-metil-anilina (0.0917 g, 0.591 mmol) en piridina (2.0 mL) se le añadió anhídrido propilfosfónico (disolución al 50.0% en peso en acetato de etilo, 1.03 g, 1.61 mmol) gota a gota a 65°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a 65 °C durante 2 horas. La mezcla final se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron con sulfato de sodio y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de diclorometano/metanol proporcionando 8-bromo-N-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-N-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida como un aceite amarillo.

LC-MS (método A): Tr 1.07 min, $m/z = 380$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ = 9.03 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.18 (dd, J = 7.8, 2.2 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.0, 9.0 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.40 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

Etapa D: Preparación de 8-bromo-N-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-3-yodo-N-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida



5

10

15

20

A una disolución de 8-bromo-N-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-N-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida (Compuesto X-5) (0.200 g, 0.527 mmol) en acetonitrilo (2.0 mL) se le añadió N-yodosuccinimida (0.119 g, 0.527 mmol) gota a gota a 0 °C. Se agitó la reacción a 65°C durante 16 horas. La mezcla resultante luego se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de diclorometano/metanol proporcionando 8-bromo-N-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-3-yodo-N-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida como un sólido amarillo.

LC-MS (método A): Tr 2.46 min, $m/z = 505$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ = 8.59 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 6.95 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.58 (s, 1H), 3.89 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 3.51 (s, 3H).

25

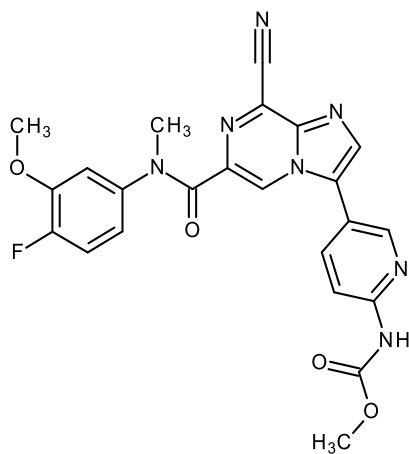
Etapa F: Preparación de N-[5-[8-bromo-6-[(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-metil-carbamoil]imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-2-piridil]carbamato de metilo (Compuesto 25)

A una disolución de 8-bromo-N-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-
 5 3-yodo-N-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida (0.120 g, 0.238 mmol) en dioxano (10.0 mL) y agua (2.00 mL) se le añadió N-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-piridil]carbamato de metilo (0.0991 g, 0.356 mmol), dicloruro de bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) (0.0172 g, 0.0238
 10 mmol) y K₂CO₃ (0.0662 g, 0.475 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N₂ durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron
 15 bajo vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con metanol/diclorometano) produciendo N-[5-[8-bromo-6-[(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-metil-carbamoil]imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-2-piridil]carbamato de metilo como un sólido blanco.

20 LC-MS (método A): Tr 2.41 min, $m/z = 529$ (M+H)⁺

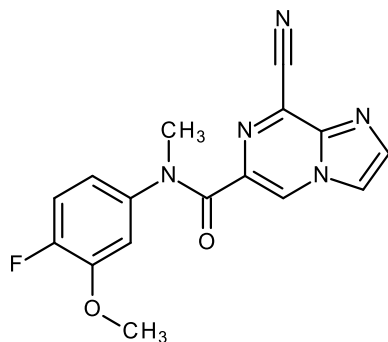
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ = 8.59 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.29 - 8.17 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 6.58 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.48 (s, 3H).

Ejemplo 7: Preparación de N-[5-[8-ciano-6-[(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-metil-carbamoyl]imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-2-piridil]carbamato de metilo (Compuesto 23)



(Compuesto 23)

Etapa A: Preparación de 8-ciano-N-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-N-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida

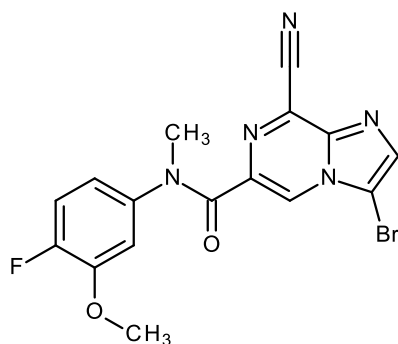


A una disolución de 8-bromo-N-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-N-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida (Compuesto X-5) (0.200 g, 0.527 mmol) en dimetilformamida (4.00 mL) se le añadió dicianuro de zinc (0.124 g, 1.05 mmol), (5-difenilfosfanil-9,9-dimetil-xanten-4-il)-difenil-fosfano (0.0610 g, 0.105 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (CAS 51364-51-3, 0.0483 g, 0.0527 mmol) sucesivamente. Se calentó la mezcla a 100 °C en

un reactor de microondas durante 1 hora bajo una atmósfera de N_2 . La mezcla resultante luego se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato sódico y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de diclorometano/metanol produciendo 8-ciano-N-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-N-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida como un sólido amarillo.

LC-MS (método A): Tr 1.06 min, $m/z = 326$ (M+H)⁺

Etapa B: Preparación de 3-bromo-8-ciano-N-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-N-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida



A una disolución de 8-ciano-N-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-N-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida (0.150 g, 0.461 mmol) en acetonitrilo (3.0 mL) se le añadió 1-bromopirrolidin-2,5-diona (0.0821 g, 0.461 mmol) gota a gota a 0 °C. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla resultante luego se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas

se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato sódico y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de diclorometano/metanol produciendo 3-bromo-8-ciano-N-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-N-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida como un sólido amarillo.

LC-MS (método A): Tr 1.21 min, $m/z = 406$ (M+H)⁺

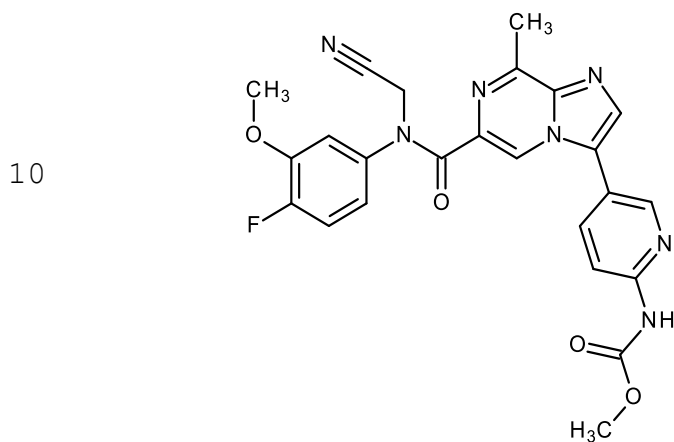
Etapa C: Preparación de N-[5-[8-ciano-6-[(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-metil-carbamoyl]imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-2-piridil]carbamato de metilo (Compuesto 23)

A una disolución de 3-bromo-8-ciano-N-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-N-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida (0.0700 g, 0.173 mmol) en dioxano/H₂O (4:1, 2.5 mL) se le añadió N-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]carbamato de metilo (0.0722 g, 0.260 mmol), K₂CO₃ (0.0598 g, 0.433 mmol) y dicloruro de bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) (0.0127 g, 0.0173 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C por 1.5 horas en atmósfera de N₂. Posteriormente la mezcla resultante se concentró a presión reducida. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de diclorometano/metanol produciendo N-[5-[8-ciano-6-[(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-metil-carbamoyl]imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-2-piridil]carbamato de metilo como un sólido amarillo.

LC-MS (método A): Tr 1.16 min, $m/z = 476$ (M+H)⁺

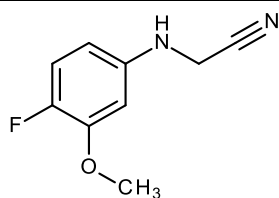
^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ = 10.57 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.07 (s, 2H), 7.25 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 3.74 (s, 6H), 3.41 (s, 3H).

5 **Ejemplo 8: Preparación de N-[5-[6-[cianometil-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)carbamoyl]-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-2-piridil]carbamato de metilo (Compuesto 2)**



(Compuesto 2)

15 **Etapa A: Preparación de 2-(4-fluoro-3-metoxi-anilino)acetonitrilo**



20

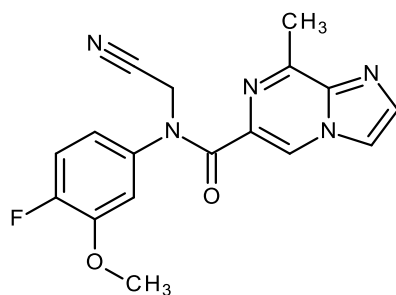
A una disolución de 4-fluoro-3-metoxi-anilina (0.500 g, 3.188 mmol) en acetonitrilo (3.18 mL) se le añadió yoduro de sodio (0.503 g, 3.188 mmol) y 2-cloroacetonitrilo (0.225 mL, 3.379 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 3 horas. Luego, se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente y se

25

añadió agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron bajo presión reducida. Se usó el material en bruto como tal sin purificación adicional en la siguiente etapa.

LC-MS (método B): Tr 1.01 min, $m/z = 181$ (M+H)⁺

Etapa B: *N*-(cianometil)-*N*-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-8-metil-imidazo[1,2-*a*]pirazin-6-carboxamida



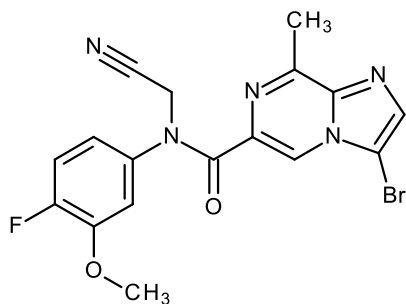
Se cargó un vial con 6-bromo-8-metil-imidazo[1,2-*a*]pirazina, CAS 1159815-50-5 (0.300 g, 1.414 mmol), 2-(4-fluoro-3-metoxi-anilino)acetonitrilo (0.267 g, 1.49 mmol), cloruro de bis(benzonitrilo)paladio (0.057 g, 0.14 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0.083 g, 0.14 mmol), tolueno (3.5 mL) y trietilamina (0.297 mL). Se lavó el vial con nitrógeno, luego se presurizó el vial con nitrógeno, luego se lavó con monóxido de carbono dos veces y finalmente se presurizó con 10 bar de monóxido de carbono. Se calentó el vial presurizado a 110 °C durante 7 horas. Luego, se filtró la mezcla a través de un lecho de Celite, se concentró a presión reducida. Se purificó el material en bruto mediante

cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de ciclohexano/acetato de etilo produciendo N-(cianometil)-N-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida.

5 LC-MS (método B): Tr 0.97 min, $m/z = 340$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ = 8.62 (s a, 1 H), 7.66 - 7.75 (m, 2 H), 6.84 - 6.97 (m, 2 H), 6.60-6.73 (m, 1 H), 4.68 (s a, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 2.47 (s, 3 H)

10 Etapa C: Preparación de 3-bromo-N-(cianometil)-N-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida



15

A una disolución de N-(cianometil)-N-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida (0.037 g, 0.11 mmol) en acetonitrilo (0.43 mL) se le añadió 1-bromopirrolidin-2,5-diona (0.0213 g, 0.120 mmol) gota a gota. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla resultante luego se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato sódico y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante

20

25

cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de ciclohexano/acetato de etilo produciendo 3-bromo-N-(cianometil)-N-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida

5 LC-MS (método B): Tr 1.03 min, $m/z = 418$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃, ppm) $\delta = 8.62$ (s a, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 6.90 - 7.08 (m, 2 H), 6.74 (s a, 1 H), 4.76 (s a, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 2.54 (s, 3 H)

10 Etapla D: Preparación de N-[5-[6-[cianometil-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)carbamoil]-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-2-piridil]carbamato de metilo (Compuesto 2)

A una disolución de 3-bromo-N-(cianometil)-N-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida (0.23 g, 0.55 mmol), N-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]carbamato de metilo (0.211 g, 0.715 mmol) en acetonitrilo (4.40 mL) se le añadió carbonato de sodio (0.175 g, 1.65 mmol) en agua (2.19 mL). Se desgasificó la disolución resultante con nitrógeno durante 15 minutos. Luego, se añadió cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (CAS: 1310584-14-5) (0.044 g, 0.055 mmol) y se calentó el vial a 100 °C en un reactor de microondas durante 2.5 horas. Luego, se diluyó la reacción con metanol, se filtró a través de un lecho de Celite y se evaporó el filtrado a presión reducida. Se purificó el

15

20

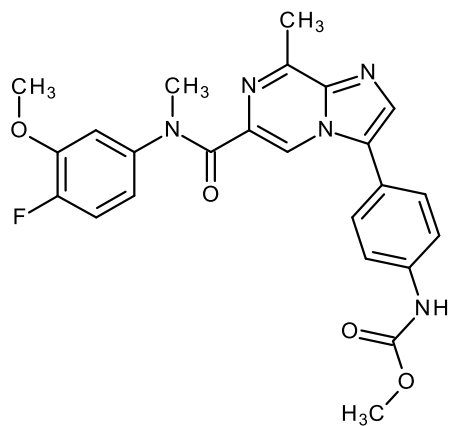
25

material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de acetato de etilo/metanol produciendo N-[5-[6-[cianometil-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)carbamoil]-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-2-piridil]carbamato de metilo como un sólido blanco.

LC-MS (método B): Tr 1.02 min, $m/z = 490$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d⁶, ppm) $\delta = 10.52$ (s, 1 H), 8.66 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 8.03 (d, 3 H), 7.30-7.32 (dd, 1 H), 7.09 - 7.14 (m, 1 H), 6.76 - 6.79 (m, 1 H), 4.97 (s, 2 H), 3.76 (s, 3 H), 3.73 (s, 3 H), 2.52 (s, 3 H).

Ejemplo 9: Preparación de N-[4-[6-[(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-metil-carbamoil]-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]fenil]carbamato de metilo (Compuesto 36)



(Compuesto 36)

A una mezcla de 3-bromo-N-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-N,8-dimetil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida (Compuesto X-3) (0.200 g, 0.509 mmol) y N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]carbamato de metilo, CAS 844500-75-0 (0.169 g, 0.610 mmol) en mezcla de dioxano/H₂O (4:1, 5.0 mL)

se le añadió complejo de 1,1'-dicloruro de
 bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) diclorometano
 (0.0415 g, 0.0509 mmol) y carbonato de potasio (0.211 g, 1.53
 mmol). La mezcla se agitó a 55 °C por 2 horas bajo una
 5 atmósfera de N₂. Se concentró la mezcla a presión reducida,
 se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida
 usando un gradiente de diclorometano/metanol produciendo el
 compuesto deseado, que se trituro con acetonitrilo/éter de
 petróleo (2:1) produciendo N-[4-[6-[(4-fluoro-3-metoxi-
 10 fenil)-metil-carbamoyl]-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-
 il]fenil]carbamato de metilo como un sólido blanco.

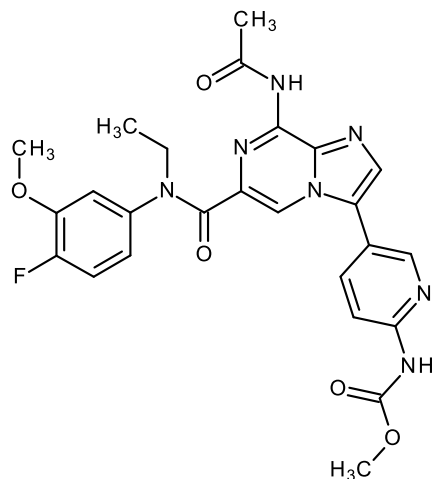
LC-MS (método A): Tr 1.14 min, $m/z = 464$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d⁶, ppm) δ = 9.94 (s, 1H), 8.47 (s,
 1H), 7.91 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.4
 15 Hz, 2H), 7.24 (dd, J = 7.8, 2.4 Hz, 1H), 7.08-7.03 (m, 1H),
 6.74 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 2.55
 (s, 3H).

20

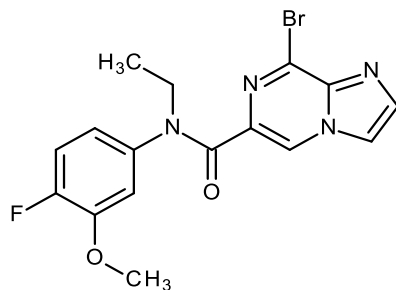
25

Ejemplo 10: Preparación de N-[5-[8-acetamido-6-[etil-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)carbamoyl]imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-2-piridil]carbamato de metilo (Compuesto 21)



(Compuesto 21)

Etapa A: Preparación de 8-bromo-N-etil-N-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida

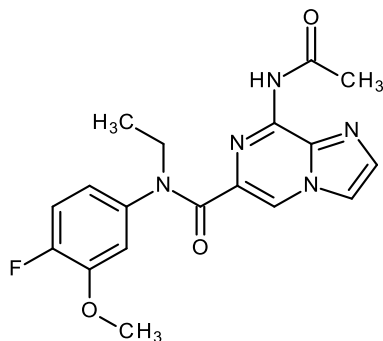


A una disolución de ácido 8-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxílico (Compuesto X-4) (0.440 g, 1.818 mmol) y N-etil-4-fluoro-3-metoxi-anilina (0.369 g, 2.18 mmol) en piridina (5.0 mL) se le añadió anhídrido propilfosfónico (disolución al 50.0% en peso en acetato de etilo, 5.78 g, 9.09 mmol) gota a gota a 70 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a 70 °C durante 2 horas. La mezcla final se diluyó

con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio y se concentraron bajo vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de diclorometano/metanol proporcionando 8-bromo-N-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-N-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida como un sólido amarillo.

LC-MS (método A): Tr 1.12 min, $m/z = 393$ (M+H)⁺

Etapa B: Preparación de 8-acetamido-N-etil-N-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida

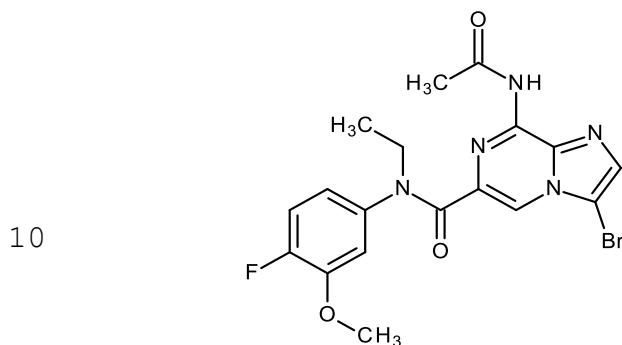


A una disolución de 8-bromo-N-etil-N-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida (0.400 g, 1.02 mmol) en dioxano (5.00 mL) se le añadió acetamida (0.120 g, 2.03 mmol), Xantphos-Pd-G2 (CAS 1375325-77-1, 0.0904 g, 0.102 mmol) y carbonato de cesio (0.497 g, 1.53 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C bajo una atmósfera de N₂ durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de

diclorometano/metanol proporcionando 8-acetamido-N-etil-N-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida como un sólido blanco.

LC-MS (método A): Tr 0.97 min, $m/z = 372$ (M+H)⁺

5 Etapa C: 8-acetamido-3-bromo-N-etil-N-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida



A una disolución de 8-acetamido-N-etil-N-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida (0.400 g, 1.077 mmol) en diclorometano (10.0 mL) se le añadió 1-bromopirrolidin-2,5-diona (0.192 g, 1.077 mmol, 1.0 eq.) en porciones a 0 °C. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla resultante luego se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato sódico y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de diclorometano/metanol produciendo 8-acetamido-3-bromo-N-etil-N-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida como un sólido blanco.

15

20

25

LC-MS (método A): Tr 2.43 min, $m/z = 452$ (M+H)⁺

Etapa D: Preparación de N-[5-[8-acetamido-6-[etil-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)carbamoil]imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-2-piridil]carbamato de metilo (Compuesto 21)

5 A una disolución de 8-acetamido-3-bromo-N-etil-N-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida (0.180 g, 0.400 mmol) en dioxano (5.0 mL) y agua (1.00 mL) se le añadió N-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-piridil]carbamato de metilo (0.222 g, 0.800 mmol),
10 dicloruro de bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) (0.0293 g, 0.0400 mmol) y K₂CO₃ (0.167 g, 1.20 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C bajo una atmósfera de N₂ durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se
15 secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con metanol/diclorometano) produciendo N-[5-[8-acetamido-6-[etil-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)carbamoil]imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-2-
20 piridil]carbamato de metilo como un sólido blanco.

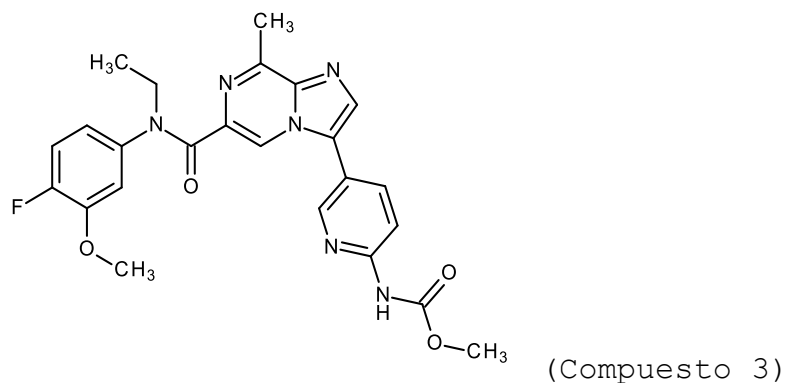
LC-MS (método A): Tr 1.46 min, $m/z = 522$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d⁶, ppm) δ = 10.10 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.49 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.98 (dt, J = 8.6, 5.5 Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.10 (dd, J = 7.8, 2.5 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 11.3, 8.5 Hz, 1H), 6.77 - 6.69 (m,

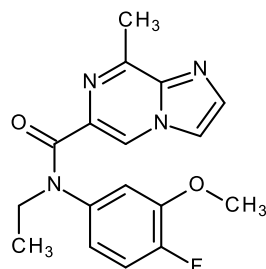
25

1H), 3.88 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.13 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

Ejemplo 11: Preparación de N-[5-[6-[etil-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)carbamoyl]-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-2-piridil]carbamato de metilo (Compuesto 3)



Etapa A: Preparación de N-etil-N-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida



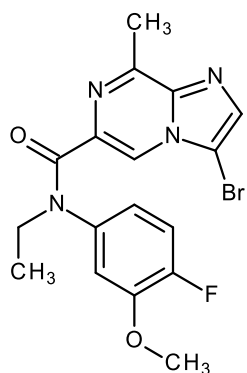
Se cargó un vial con 6-bromo-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazina (CAS 1159815-50-5) (0.600 g, 2.83 mmol), N-etil-4-fluoro-3-metoxi-anilina (0.484 g, 2.86 mmol), cloruro de bis(benzonitrilo)paladio (0.114 g, 0.283 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0.167 g, 0.283 mmol), tolueno (6.0 mL) y trietilamina (0.60 mL, 4.24 mmol). Se lavó el vial con nitrógeno, luego se presurizó el vial con

nitrógeno, luego se lavó con monóxido de carbono dos veces y finalmente se presurizó con 10 bar de monóxido de carbono. Se calentó el vial presurizado a 110 °C durante 6 horas. Luego, se filtró la mezcla a través de un lecho de Celite, se concentró a presión reducida. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de ciclohexano/acetato de etilo produciendo N-etil-N-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida como un sólido marrón.

LC-MS (método B): Tr 0.84 min, $m/z = 329$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d⁶, ppm) δ = 8.38 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.00 - 7.15 (m, 2 H), 6.65 (s a, 1 H), 3.88 (c, J = 6.92 Hz, 2 H), 3.76 (s, 3 H), 2.44 - 2.49 (m, 3 H), 1.10 - 1.24 (m, 3 H)

Etapas B: Preparación de 3-bromo-N-etil-N-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida



A una disolución de N-etil-N-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida (0.600 g, 1.83 mmol) en acetonitrilo (7.3 mL) se le añadió 1-

bromopirrolidin-2,5-diona (0.325 g, 1.83 mmol) gota a gota a 0 °C. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego se diluyó la mezcla resultante con tiosulfato acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de ciclohexano/acetato de etilo produciendo 3-bromo-N-etil-N-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida como un sólido blanco.

LC-MS (método B): Tr 1.07 min, $m/z = 407$ (M+H)⁺

Etapa C: Preparación de N-[5-[6-[etil-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)carbamoil]-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-2-piridil]carbamato de metilo (Compuesto 3)

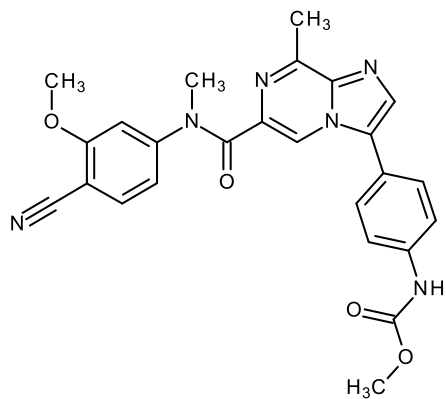
A una disolución de 3-bromo-N-etil-N-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida (0.412 g, 1.01 mmol), N-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]carbamato de metilo (0.355 g, 1.21 mmol) en acetonitrilo (4.12 mL) se le añadió carbonato de sodio (0.324 g, 3.04 mmol) en agua (0.033 mL). Se desgasificó la disolución resultante con nitrógeno durante 15 minutos. Luego, se añadió cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (CAS: 1310584-14-5) (0.084 g, 0.101

mmol) y se calentó el vial a 100 °C en un reactor de microondas durante 1.5 horas. Luego, se filtró la reacción a través de un lecho de Celite y se evaporó el filtrado a presión reducida. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de acetato de etilo/metanol produciendo N-[5-[6-[etil-(4-fluoro-3-metoxifenil)carbamoil]-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-2-piridil]carbamato de metilo como un sólido blanco.

LC-MS (método B): Tr 1.03 min, $m/z = 479$ (M+H)⁺

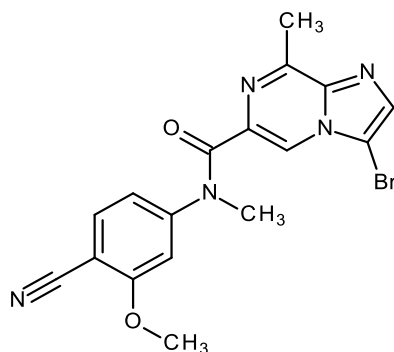
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d⁶, ppm) δ = 10.47 (s, 1H), 8.45 (s, 2 H), 7.95 - 8.00 (m, 1 H), 7.93 (s, 2 H), 7.13 (s, 1 H), 6.91 - 7.06 (m, 1 H), 6.63 (s, 1 H), 3.71 - 3.89 (m, 2 H), 3.66 (s, 6 H), 2.46 - 2.51 (m, 3 H), 1.06 (t, J = 7.07 Hz, 3 H)

Ejemplo 12: Preparación de N-[4-[6-[(4-ciano-3-metoxifenil)-metil-carbamoil]-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]fenil]carbamato de metilo (Compuesto 35)



(Compuesto 35)

Etapa A: Preparación de 3-bromo-N-(4-ciano-3-metoxi-fenil)-N,8-dimetil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida
(Compuesto X-6)



(Compuesto X-6)

A una mezcla de ácido 3-bromo-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxílico (Compuesto X-2) (0.700 g, 3.12 mmol) en piridina (10.0 mL) y 4-fluoro-3-metoxi-N-metil-anilina (0.532 g, 3.28 mmol) se le añadió anhídrido cíclico de ácido 1-propanofosfónico (50% en acetato de etilo, 2.61 g, 8.20 mmol). La solución resultante se agitó a 65 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de diclorometano/metanol produciendo 3-bromo-N-(4-ciano-3-metoxi-fenil)-N,8-dimetil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida como un sólido amarillo.

LC-MS (método A): Tr 1.09 min, $m/z = 401$ (M+H)⁺

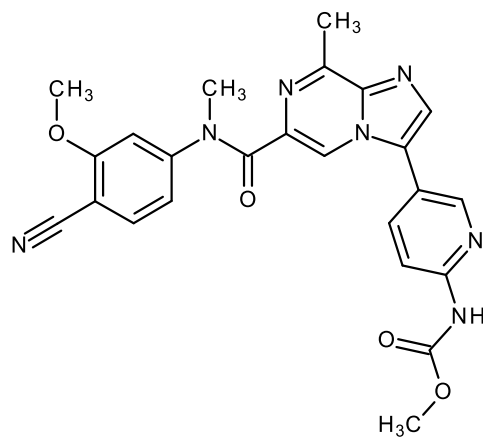
Etapa B: Preparación de N-[4-[6-[(4-ciano-3-metoxi-fenil)-metil-carbamoil]-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]fenil]carbamato de metilo (Compuesto 35)

A una disolución de 3-bromo-N-(4-ciano-3-metoxi-fenil)-
 5 N,8-dimetil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida (Compuesto X-
 6) (0.300 g, 0.750 mmol) en dioxano (8.0 mL) y agua (2.0 mL)
 se le añadió N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]carbamato de metilo (0.249 g, 0.899 mmol), dicloruro
 de bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) (0.0612 g, 0.0750
 10 mmol) y K₂CO₃ (0.104 g, 0.750 mmol). La mezcla se agitó a 55
 °C bajo una atmósfera de N₂ durante 2 horas. La mezcla se
 concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por
 cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con
 metanol/diclorometano), y se purificó adicionalmente el
 15 producto obtenido mediante trituración con acetonitrilo/éter
 de petróleo (2:1) produciendo N-[4-[6-[(4-ciano-3-metoxi-fenil)-metil-carbamoil]-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]fenil]carbamato de metilo como un sólido blanco.

LC-MS (método A): Tr 1.10 min, $m/z = 471$ (M+H)⁺

20 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d⁶, ppm) $\delta = 9.95$ (s, 1H), 8.59 (s,
 1H), 7.94 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.57 (dd, J
 = 13.9, 8.4 Hz, 3H), 7.26 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.90 (dd, J
 = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.46 (s, 3H),
 2.51 (s, 3H).

Ejemplo 13: Preparación de N-[5-[6-[(4-ciano-3-metoxi-fenil)-metil-carbamoil]-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-2-piridil]carbamato de metilo (Compuesto 34)



(Compuesto 34)

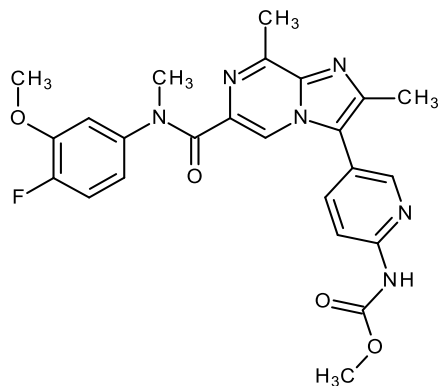
A una disolución de 3-bromo-N-(4-ciano-3-metoxi-fenil)-N,8-dimetil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida (Compuesto X-6) (0.400 g, 0.999 mmol) en dioxano (4.0 mL) y agua (1.0 mL) se le añadió N-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]carbamato de metilo (0.278 g, 0.999 mmol), dicloruro de bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) (0.0816 g, 0.0999 mmol) y K₂CO₃ (0.414 g, 3.00 mmol). La mezcla se agitó a 55 °C bajo una atmósfera de N₂ durante 2 horas. La mezcla se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con metanol/diclorometano), y se purificó adicionalmente el producto obtenido mediante trituración con acetonitrilo/éter de petróleo (2:1) produciendo N-[5-[6-[(4-ciano-3-metoxi-fenil)-metil-carbamoil]-8-metil-imidazo[1,2-

a]pirazin-3-il]-2-piridil]carbamato de metilo como un sólido blanco.

LC-MS (método A): Tr 1.065 min, $m/z = 472$ (M+H)⁺

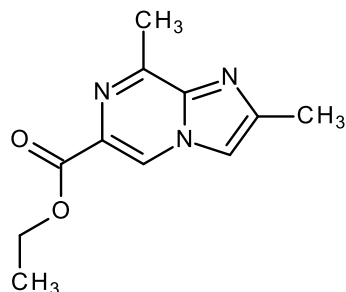
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d⁶, ppm) $\delta = 10.52$ (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.04 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 7.58 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.91 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 2.51 (s, 3H).

Ejemplo 14: Preparación de N-[5-[6-[(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-metil-carbamoyl]-2,8-dimetil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-2-piridil]carbamato de metilo (Compuesto 38)



(Compuesto 38)

EtapA A: Preparación de 2,8-dimetilimidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxilato de etilo

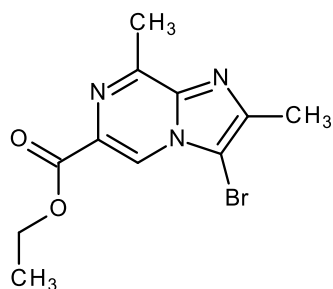


Se lavó una mezcla de reacción de 6-bromo-2,8-dimetilimidazo[1,2-a]pirazina, preparación descrita en la patente

WO2015/197503, 2015, A1 (0.800 g, 3.54 mmol), EtOH (10.0 mL), complejo de 1,1'-dicloruro de bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) diclorometano (CAS 95464-05-4, 0.289 g, 0.354 mmol), y N,N-dietiletanamina (1.07 g, 10.62 mmol) monóxido de carbono. Se selló el vial y se presurizó a 2.5 MPa con monóxido de carbono. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 8 horas. Luego se enfrió el recipiente hasta temperatura ambiente y se liberó la presión. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de metanol/diclorometano produciendo 2,8-dimetilimidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxilato de etilo como un sólido marrón.

LC-MS (método A): Tr 0.877 min, $m/z = 220$ (M+H)⁺

Etapla B: Preparación de 3-bromo-2,8-dimetil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxilato de etilo

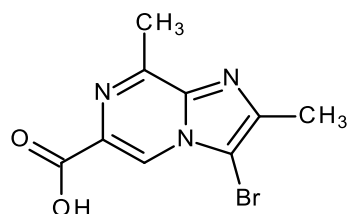


A una disolución de 2,8-dimetilimidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxilato de etilo (0.800 g, 3.65 mmol) en acetonitrilo (10.0 mL) se le añadió 1-bromopirrolidin-2,5-diona (0.779 g, 4.38 mmol) gota a gota a temperatura ambiente. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego se

diluyó la mezcla resultante con agua. Se recogió el precipitado mediante filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida produciendo 3-bromo-2,8-dimetil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxilato de etilo como un sólido marrón.

5 LC-MS (método A): Tr 1.218 min, $m/z = 298$ (M+H)⁺

Etapa C: Preparación de ácido 3-bromo-2,8-dimetil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxílico



10

15

20

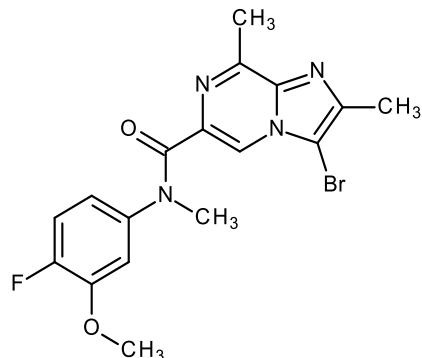
A una disolución de 3-bromo-2,8-dimetil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxilato de etilo (0.400 g, 1.34 mmol) en tetrahidrofurano/H₂O (1:1, 10.0 mL) se le añadió hidróxido de litio (0.064 g, 2.7 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Luego se eliminó el disolvente orgánico a presión reducida. Se ajustó la disolución acuosa a pH 2-3 con HCl acuoso (2 N). Se recogió el precipitado mediante filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida produciendo ácido 3-bromo-2,8-dimetil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxílico como un sólido blanco.

LC-MS (método A): Tr 0.998 min, $m/z = 270$ (M+H)⁺

25

Etapa D: Preparación de 3-bromo-N-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-N,2,8-trimetil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida

5



A una mezcla de ácido 3-bromo-2,8-dimetil-imidazo[1,2-
 10 alpirazin-6-carboxílico (0.260 g, 0.963 mmol) en
 dimetilformamida (5.0 mL) se le añadió 1-metilimidazol (0.237
 g, 2.89 mmol) y [hexafluorofosfato de
 cloro(dimetilamina)metileno]-dimetil-amonio (CAS 94790-35-9,
 0.405 g, 1.44 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la
 15 disolución a temperatura ambiente durante 5 min. Luego, se
 añadió 4-fluoro-3-metoxi-N-metil-anilina (0.179 g, 1.16 mmol)
 mediante porciones. La solución resultante se agitó durante 2
 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo
 se lavó con agua y NaCl acuoso saturado, se secó sobre
 20 sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró a presión
 reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna
 de gel de sílice usando un gradiente de diclorometano/metanol
 produciendo 3-bromo-N-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-N,2,8-
 trimetil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida como un sólido
 25 marrón.

LC-MS (método A): Tr 1.170 min, $m/z = 409$ (M+H)⁺

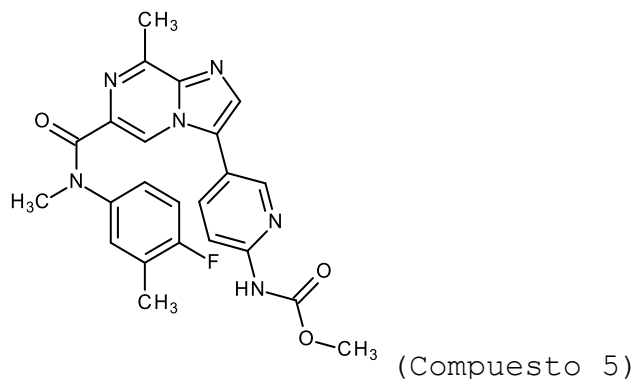
Etapa E: Preparación de N-[5-[6-[(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-metil-carbamoyl]-2,8-dimetil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-2-piridil]carbamato de metilo (Compuesto 38)

5 A una disolución de 3-bromo-N-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-N,2,8-trimetil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida (0.240 g, 0.589 mmol) en dioxano (4.0 mL) y agua (1.00 mL) se le añadió N-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]carbamato de metilo (0.246 g, 0.884 mmol), dicloruro de bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) (0.0431 g, 0.0589 mmol) y K₂CO₃ (0.2447 g, 1.77 mmol). La mezcla se agitó a 55 °C bajo una atmósfera de N₂ durante 2 horas. La mezcla se concentró al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con metanol/diclorometano) y se trituró adicionalmente con acetonitrilo/éter de petróleo (2:1) produciendo N-[5-[6-[(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-metil-carbamoyl]-2,8-dimetil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-2-piridil]carbamato de metilo como un sólido blanco.

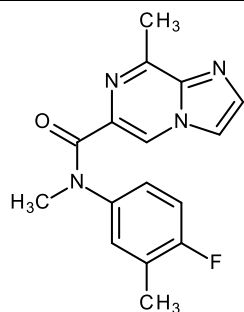
20 LC-MS (método A): Tr 1.09 min, $m/z = 479$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d⁶, ppm) δ = 10.51 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 7.8, 2.3 Hz, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).

Ejemplo 15: Preparación de N-[5-[6-[(4-fluoro-3-metil-fenil)-metil-carbamoyl]-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-2-piridil]carbamato de metilo (Compuesto 5)



10 **Etapa A: Preparación de N-(4-fluoro-3-metil-fenil)-N,8-dimetil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida**



Se cargó un vial con 6-bromo-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazina (CAS 1159815-50-5) (0.700 g, 3.30 mmol), 4-fluoro-N,3-dimetilanilina (0.464 g, 3.33 mmol), cloruro de bis(benzonitrilo)paladio (0.133 g, 0.330 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0.194 g, 0.330 mmol), tolueno (7.0 mL) y trietilamina (0.694 mL). Se lavó el vial con nitrógeno, luego se presurizó el vial con nitrógeno, luego se lavó con monóxido de carbono dos veces y finalmente se presurizó con 10 bar de monóxido de carbono. Se calentó el

20

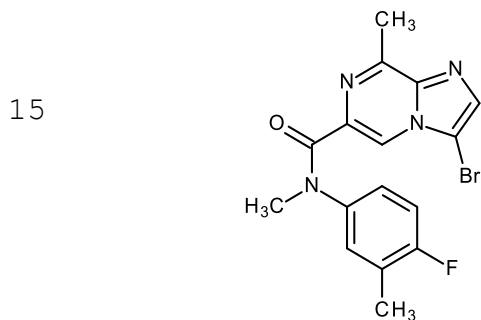
25

vial presurizado a 110 °C durante 6 horas. Luego, se filtró la mezcla a través de un lecho de Celite, se concentró a presión reducida. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de
 5 ciclohexano/acetato de etilo produciendo N-(4-fluoro-3-metil-fenil)-N,8-dimetil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida.

LC-MS (método B): Tr 0.96 min, $m/z = 299$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d⁶, ppm) δ = 7.96 (s, 1 H), 7.28 (d, J = 0.98 Hz, 1 H), 6.90 (s, 1 H), 6.38 (a d, J = 7.21 Hz, 1 H), 6.15 (a d, J = 6.72 Hz, 2 H), 2.52 (s, 3 H), 1.57 -
 10 1.63 (s a, 3 H), 1.27-1.34 (m, 3 H)

Etapa B: Preparación de 3-bromo-N-(4-fluoro-3-metil-fenil)-N,8-dimetil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida



A una disolución de N-(4-fluoro-3-metil-fenil)-N,8-dimetil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida (0.680 g, 2.28
 20 mmol) en acetonitrilo (9.1 mL) se le añadió 1-bromopirrolidin-2,5-diona (0.406 g, 2.28 mmol) gota a gota a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego se diluyó la mezcla resultante
 25 con una disolución de tiosulfato acuosa saturada y se extrajo

con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo vacío. El residuo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

5 LC-MS (método B): Tr 1.05 min, $m/z = 379$ (M+H)⁺

Etapa C: Preparación de N-[5-[6-[(4-fluoro-3-metil-fenil)-metil-carbamoyl]-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-2-piridil]carbamato de metilo (Compuesto 5)

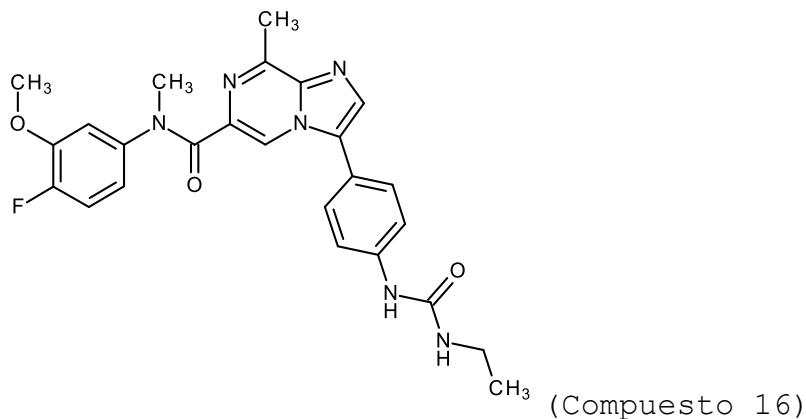
A una disolución de 3-bromo-N-(4-fluoro-3-metil-fenil)-
 10 N,8-dimetil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida (0.700 g, 1.86 mmol), N-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]carbamato de metilo (0.652 g, 2.23 mmol) en acetonitrilo (7.00 mL) se le añadió carbonato de sodio (0.621 g, 5.57 mmol) en agua (0.060 mL). Se desgasificó la
 15 disolución resultante con nitrógeno durante 15 minutos. Luego, se añadió cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (CAS: 1310584-14-5) (0.154 g, 0.186 mmol) y se calentó el vial a 100 °C en un reactor de
 20 microondas durante 1.5 horas. Luego, se diluyó la reacción con metanol, se filtró a través de un lecho de Celite y se evaporó el filtrado a presión reducida. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida produciendo N-[5-[6-[(4-fluoro-3-metil-fenil)-metil-

carbamoil]-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-2-piridil]carbamato de metilo como un sólido blanco.

LC-MS (método B): Tr 1.00 min, $m/z = 449$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d⁶, ppm) $\delta = 9.69$ (s, 1 H), 7.64 - 7.72 (m, 2 H), 7.13 - 7.27 (m, 3 H), 6.44 - 6.50 (m, 1 H), 6.18 (a d, J = 8.88 Hz, 2 H), 2.90 (s, 3 H), 2.52 (s, 3 H), 1.70 - 1.74 (m, 3 H), 1.33 (s, 3 H)

Ejemplo 16: Preparación de 3-[4-(etilcarbamoilamino)fenil]-N-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-N,8-dimetil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida (Compuesto 16)

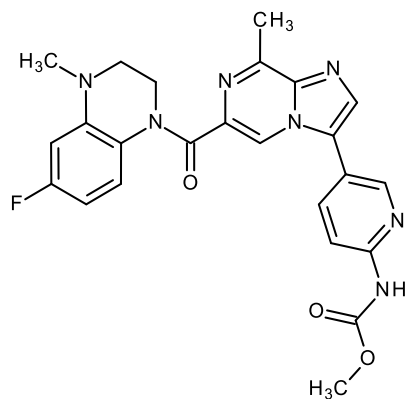


Bajo atmósfera de argón, se colocaron 1-etil-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)urea (0.052 mmol) y XPhos Pd G3 (CAS 1445085-55-1) (3.455 mg, 0.004 mmol) en un vial. Posteriormente se añadió una solución de 3-bromo-N-(4-fluoro-3-metoxifenil)-N,8-dimetilimidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida (Compuesto X-3) (0.040 mmol) en 1,4-dioxano (0.4 mL, desgasificado con argón), seguida de una solución de carbonato de sodio (12.85 mg, 0.12 mmol) en agua (0.1 mL,

desgasificado con argón). La mezcla de reacción se agitó bajo argón, a 100 °C por 16 horas. Posteriormente se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en dimetilacetamida (0.4 mL) y metanol (0.4 mL). Se filtró la suspensión resultante y se purificó el filtrado por cromatografía de fase inversa produciendo 3-[4-(etilcarbamoilamino)fenil]-N-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-N,8-dimetil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida.

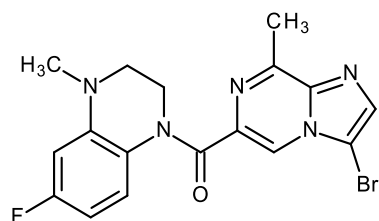
LC-MS (método C): TR 1.15 min, $m/z = 477$ (M+H)⁺

Ejemplo 17: Preparación de N-[5-[6-(6-fluoro-4-metil-2,3-dihidroquinoxalin-1-carbonil)-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-2-piridil]carbamato de metilo (Compuesto 29)



(Compuesto 29)

Etapa A: Preparación de (3-bromo-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-(6-fluoro-4-metil-2,3-dihidroquinoxalin-1-il)metanona



A una disolución de ácido 8-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxílico (Compuesto X-4) (0.140 g, 0.547 mmol) y 6-fluoro-4-metil-2,3-dihidro-1H-quinoxalina (0.109 g, 0.656 mmol) en piridina (5.0 mL) se le añadió anhídrido propilfosfónico (disolución al 50.0% en peso en acetato de etilo, 0.522 g, 1.64 mmol) gota a gota a 70 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a 70 °C durante 2 horas. La mezcla final se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron con sulfato de sodio y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida usando un gradiente diclorometano/metanol, luego se purificó adicionalmente mediante trituración con acetonitrilo/éter de petróleo (1:10) proporcionando (3-bromo-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-(6-fluoro-4-metil-2,3-dihidroquinoxalin-1-il)metanona como un aceite amarillo.

LC-MS (método A): Tr. 1.22 min, $m/z = 406$ ($M+2H$)²⁺

Etapas B: Preparación de N-[5-[6-(6-fluoro-4-metil-2,3-dihidroquinoxalin-1-carbonil)-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-2-piridil]carbamato de metilo (Compuesto 29)

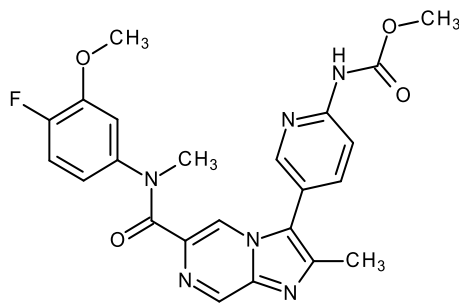
Se desgasificó una disolución de (3-bromo-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-(6-fluoro-4-metil-2,3-dihidroquinoxalin-1-il)metanona (0.130 g, 0.322 mmol) y N-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]carbamato de metilo (0.0894 g, 0.322 mmol) en

acetonitrilo/agua (4.0 mL) con nitrógeno durante 15 minutos. Luego se añadió carbonato de potasio (0.133 g, 0.965 mmol) y complejo de cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-
 5 paladio(II) diclorometano (0.026 g, 0.032 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a 50 °C durante 2.0 horas. Posteriormente la reacción se concentró a presión reducida. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de diclorometano/metanol produciendo N-[5-[6-(6-fluoro-4-metil-2,3-dihidroquinoxalin-
 10 1-carbonil)-8-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-2-piridil]carbamato de metilo como un sólido rosa.

LC-MS (método A): Tr 1.19 min, $m/z = 476$ (M+H)⁺

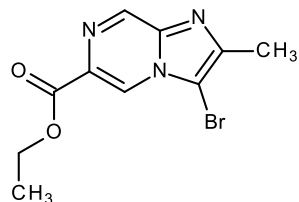
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ = 10.08 (s, 1 H), 8.53 (d, J = 3.8 Hz, 2 H), 8.03-7.96 (m, 3 H), 7.15 (s, 1 H), 6.49 (dd, J = 12.0, 2.7 Hz, 1 H), 6.21 (td, J = 8.5, 2.6 Hz, 1 H),
 15 3.88 (t, J = 5.3 Hz, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 3.41 (t, J = 5.3 Hz, 2 H), 2.92 (s, 3 H), 2.73 (s, 3 H).

Ejemplo 18: Preparación de N-[5-[6-[(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-metil-carbamoyl]-2-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-2-piridil]carbamato de metilo (Compuesto 37)



(Compuesto 37)

Etapa A: Preparación de 3-bromo-2-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxilato de etilo



5

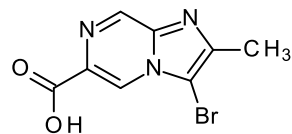
10

15

A una disolución de 2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxilato de etilo (CAS 1610666-95-9) (0.800 g, 3.90 mmol) en acetonitrilo (10.0 mL) se le añadió 1-bromopirrolidin-2,5-diona (0.833 g, 4.68 mmol) en porciones a temperatura ambiente. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Posteriormente la mezcla resultante se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de éter de petróleo/acetato de etilo produciendo 3-bromo-2-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxilato de etilo como un sólido amarillo.

LC-MS (método A): Tr 1.04 min, $m/z = 284$ (M+H)⁺

Etapa B: Preparación de ácido 3-bromo-2-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxílico



20

25

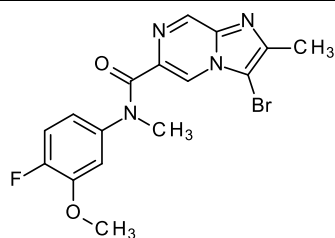
A una disolución de 3-bromo-2-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxilato de etilo (0.600 g, 2.11 mmol) en tetrahidrofurano/H₂O (1:1, 10.0 mL) se le añadió hidróxido de litio (0.101 g, 4.22 mmol). La mezcla se agitó a temperatura

ambiente durante 3 horas. Luego se eliminó el disolvente orgánico a presión reducida. Se ajustó la disolución acuosa a pH 2-3 con HCl acuoso (2 N). Se recogió el precipitado mediante filtración, se lavó con agua produciendo ácido 3-bromo-2-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxílico como un sólido blanco.

LC-MS (método A): Tr 0.19 min, $m/z = 254$ (M-H)⁺

Etapla C: Preparación de 3-bromo-N-(4-fluoro-3-metoxifenil)-N,2-dimetil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida

10



15

20

25

A una mezcla de ácido 3-bromo-2-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxílico (0.020 g, 0.078 mmol) en acetonitrilo (3.0 mL) se le añadió 1-metilimidazol (0.019 g, 0.23 mmol) y [hexafluorofosfato de cloro(dimetilamina)metileno]-dimetilamonio (CAS 94790-35-9, 0.0329 g, 0.117 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 5 min. Luego, se añadió 4-fluoro-3-metoxi-N-metil-anilina (0.0145 g, 0.0937 mmol) mediante porciones. La solución resultante se agitó durante 2 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo se lavó con agua y NaCl acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. Se purificó el

residuo por cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de diclorometano/metanol produciendo 3-bromo-N-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-N,2-dimetil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida.

5 LC-MS (método A): Tr 1.43 min, $m/z = 394$ (M+H)⁺

Etapa D: Preparación de N-[5-[6-[(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-metil-carbamoil]-2-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-2-piridil]carbamato de metilo (Compuesto 37)

A una mezcla de 3-bromo-N-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-N,2-
 10 dimetil-imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida (0.400 g, 1.02 mmol) y N-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]carbamato de metilo (CAS 844500-75-0) (0.424 g, 1.53 mmol) en una mezcla de dioxano/H₂O (4:1, 10.0 mL) sele
 añadió complejo de dicloruro de 1,1'-
 15 bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)diclorometano (0.0831 g, 0.102 mmol) y carbonato de potasio (0.422 g, 3.05 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C por 2 horas bajo una atmósfera de N₂. Se concentró la mezcla a presión reducida, se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida usando un
 20 gradiente de diclorometano/metanol produciendo el compuesto deseado, que se trituroó con acetonitrilo/ éter de petróleo (2:1) produciendo N-[5-[6-[(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-metil-carbamoil]-2-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-2-piridil]carbamato de metilo como un sólido blanco.

25 LC-MS (método A): Tr 1.08 min, $m/z = 465$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d⁶, ppm) δ = 10.52 (s, 1 H), 8.75 (s a, 1 H), 8.40 - 8.46 (m, 2 H), 8.06 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.81 - 8.03 (m, 1 H), 7.18 (dd, J = 7.9, 2.4 Hz, 1 H), 6.93 - 7.15 (m, 1 H), 6.72 (s a, 1 H), 3.69 - 3.76 (m, 6 H), 3.38 (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H)

Ejemplos biológicos:

La actividad fungicida de los compuestos de la invención se han sometido a prueba como sigue:

Phytophthora infestans / tomate / prevención en discos foliares (añublo tardío)

Se colocan discos foliares de tomate en agar-agua en placas de múltiples pocillos (formato de 24 pocillos) y sobre estos se pulveriza el compuesto de ensayo formulado diluido en agua. Los discos foliares se inoculan con una suspensión de esporas del hongo 1 día después de la aplicación. Los discos de hoja inoculados se incuban a 16 °C y 75 % t.a. bajo un régimen de luz de 24 h de oscuridad seguidas de 12 h de luz / 12 h de oscuridad en una cabina climática y la actividad de un compuesto se evalúa como porcentaje de control de la enfermedad en comparación con el no tratado cuando aparece un nivel adecuado de daño de la enfermedad en los discos de hoja de control no tratados (5 - 7 días después de la aplicación).

Los siguientes compuestos proporcionaron al menos un 80 % de control de *Phytophthora infestans* a 200 ppm en

comparación con el control no tratado en las mismas condiciones, que mostró un amplio desarrollo de la enfermedad:

1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 12, 15, 16, 17, 18, 19, 21, 23, 24,
5 25, 26, 29, 31, 33, 34, 35, 36

Plasmopara viticola / uva / prevención en discos foliares (añublo tardío)

Se colocan discos foliares de vid de uva sobre agar-agua en placas de múltiples pozos (formato de 24 pozos) y se
10 pulverizan con el compuesto de ensayo formulado diluido en agua. Los discos foliares se inoculan con una suspensión de esporas del hongo 1 día después de la aplicación. Los discos de hoja inoculados se incuban a 19 °C y 80 % t.a. bajo un
15 régimen de luz de 12 h luz / 12 h oscuridad en una cabina climática y la actividad de un compuesto se evalúa como porcentaje de control de la enfermedad en comparación con el no tratado cuando aparece un nivel adecuado de daño de la enfermedad en los discos de hoja de control no tratados (6 - 8 días después de la aplicación).

20 Los siguientes compuestos proporcionaron al menos un 80% de control de *Plasmopara viticola* a 200 ppm, en comparación con el control no tratado en las mismas condiciones, el cual presenta un desarrollo considerable de la enfermedad:

1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 15, 16, 19, 23, 24, 25
25

, 29 , 30 , 31 , 34 , 35 , 36

Pythio ultimum / cultivo líquido (marchitamiento fúngico de plántulas)

5 Se mezclan directamente fragmentos de micelios y oosporas de un cultivo líquido recién cultivado del hongo en caldo de nutrientes (caldo de dextrosa de papa, PDB). Tras colocar una solución (DMSO) del compuesto de ensayo en una placa de microtitulación (formato de 96 pocillos), se añade el caldo nutritivo que contiene la mezcla de micelio fúngico y esporas. Las placas de ensayo se incuban a 24 °C y la inhibición del crecimiento se determina de manera fotométrica 2-3 días después de la aplicación.

15 Los siguientes compuestos dieron al menos 80 % de control de *Pythium ultimum* a 20 ppm en comparación con el control no tratado bajo las mismas condiciones, que mostró un amplio desarrollo de la enfermedad:

1 , 2 , 3 , 6 , 7 , 8 , 14 , 15 , 16 , 17 , 19 , 26 , 29 , 31 , 34 , 35 , 36

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

25