PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE AMINAS ALIFÁTICAS ENANTIOMÉRICAMENTE ENRIQUECIDAS

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de ciclobutilaminas enantioméricamente enriquecidas a partir de ciclobutanonas α-terciarias y hacer reaccionar dichas ciclobutilaminas enantioméricamente enriquecidas con ciclobutilamidas enantioméricamente enriquecidas. Tales compuestos son productos intermedios útiles en la síntesis de compuestos de tiazol microbicidas, que tienen actividad microbicida, en particular, actividad fungicida. Tales compuestos se conocen, por ejemplo, de los documentos WO2010/012793, WO2017/207362, WO2019/105933, WO2020/109511, WO2020/109509, WO2021/244952 y también se conocen procedimientos para elaborar dichos compuestos.

Las aminas alifáticas enantioméricamente enriquecidas son omnipresentes en los agroquímicos y son extremadamente valiosas, ya que son bloques de construcción importantes para los principios activos en los agroquímicos. La síntesis de aminas alifáticas enantioméricamente enriquecidas se conoce de la técnica anterior. A pesar de la relevancia generalizada de las aminas quirales, todavía se utilizan métodos sintéticos tradicionales como la resolución. Para superar sus limitaciones intrínsecas, el uso de métodos catalíticos ha sido ampliamente investigado en las últimas décadas, siendo la catálisis asimétrica un campo de investigación clave en la

química sintética moderna. Aunque las estrategias biocatalíticas y organocatalíticas han ganado importancia, el enfoque catalítico basado en metales de transición sigue siendo, posiblemente, el método más utilizado. La aminación reductora catalizada por metales de transición representa una estrategia económica y eficiente al convertir directamente los compuestos de carbonilo en aminas en presencia de fuentes de aminas y reductores.

Sin embargo, la mayoría de los procedimientos existentes para la síntesis de aminas quirales a partir de cetonas proquirales implican procedimientos de múltiples etapas o el uso de cantidades estequiométricas costosas de reactivos, y la mayoría de los procedimientos eficientes en átomos son efectivos para aril-alquil cetonas y no se aplican con éxito para la síntesis de aminas enantioméricamente enriquecidas derivadas de alquil-alquil cetonas, y en particular no de α-alquil-alquil cetonas terciarias

Un enfoque conocido para aminas enantioméricamente enriquecidas a partir de las cetonas proquirales correspondientes se informó en *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 355-361 utilizando amoníaco e hidrógeno, o en *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 2024-2027 utilizando cantidades estequiométricas de sal de amonio e hidrógeno. Sin embargo, estos métodos son eficaces para aminas derivadas de aril-alquil cetonas, mientras que se obtuvieron un bajo

rendimiento y enantiocontrol para la conversión de alquil-alquil cetonas en las correspondientes aminas quirales con estos sistemas catalíticos.

Otra síntesis conocida implica la conversión de cetonas y cetonas cíclicas en aminas enantioméricamente enriquecidas y aminas cíclicas mediante el uso de auxiliares quirales en una secuencia de tres etapas que implica: a) reacción de cetonas o cetonas cíclicas con auxiliares quirales para producir una imina quiral; b) reducción diastereoselectiva de dichas iminas quirales en diversas condiciones; c) y posterior eliminación del auxiliar quiral. Ejemplos de auxiliares quirales ampliamente utilizados son las sulfinamidas terc-butílicas de Ellman tal como se divulga en *J. Org. Chem*. **2015**, *80*, 11441–11446, o en *Eur. J. Org. Chem*. **2014**, 7034–7038. Este procedimiento ofrece un procedimiento más escalable con un mejor perfil de seguridad, pero consiste en una pluralidad de operaciones de componentes, y como tal es tecnológicamente difícil de controlar en el caso de lotes considerables, y se genera una gran cantidad de residuos. Por lo tanto, dicho procedimiento de este tipo no es ideal para la producción a gran escala y, por lo tanto, se desea un nuevo método de síntesis más eficaz para evitar la generación de subproductos no deseados.

Otro procedimiento conocido para la preparación de aminas cíclicas enriquecidas enantioméricamente implica la

hidrogenación asimétrica catalizada por paladio de una imina sulfonamida generada in situ a partir de un reordenamiento de aza-pinacol catalizado por ácido, lo que proporciona un acceso eficiente a arilsulfonamidas cíclicas quirales, seguido de la eliminación del grupo arilsulfonamida en condiciones de reducción de metal disuelto de Birch, como se describe, por ejemplo, en el documento CN105585516 y *J. Am. Chem. Soc*. **2014**, *136*, 15837–15840. Se informa que estas reacciones producen altos niveles de enantioselectividad, pero requieren el uso de materiales de partida caros y el uso de metales preciosos o altamente reactivos y estequiométricos, que son peligrosos y técnicamente difíciles de controlar, y generan una gran cantidad de aguas residuales. Como tal, una síntesis industrial que emplee estas condiciones es incómoda y costosa, por lo que no es adecuada para la producción industrial sin grandes dificultades.

Recientemente se informó en *Eur.* sobre una aminación reductora asimétrica (ARA) catalizada por rutenio de cetonas puramente alifáticas con buenos rendimientos y enantioselectividades moderadas. *J. Org. Chem*. **2020**, 4796 – 4800. En este informe lograron un exceso enantiómero (e.e.) de hasta 74% para aminas primarias alifáticas quirales mediante el uso de una mezcla 1:1 de tolueno/metanol como disolvente y al menos cantidades estequiométricas de yoduro

de amonio en el ARA catalizado con rutenio. Sin embargo, este sistema no funcionó para las cetonas alifáticas α-terciarias.

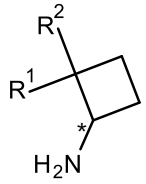
Por lo tanto, existe la necesidad de un enfoque eficiente en átomos para la síntesis de aminas alifáticas quirales enantioméricamente puras o enriquecidas a partir de α-alquil-alquil cetonas terciarias. Por consiguiente, existe la necesidad en el campo de mejores procedimientos para sintetizar ciclobutilaminas enantioméricamente enriquecidas a partir de α-alquil-alquil cetonas terciarias, y sus correspondientes compuestos de ciclobutilamida enantioméricamente enriquecidos, especialmente aquellos a escala. Dichos procedimientos son ventajosos porque mejorarán el perfil de impurezas, reducirán los costos de fabricación comercial y mejorarán la eficiencia y la economía atómica.

Es un objeto de la presente invención proporcionar un nuevo procedimiento para la síntesis de ciclobutilaminas enantioméricamente enriquecidas a partir de α-alquil-alquil cetonas terciarias, en particular a partir de α-ciclobutanonas terciarias, y sus correspondientes compuestos de ciclobutilamida enantioméricamente enriquecidos, que es más eficiente y económico como se conoce en la técnica anterior.

Sorprendentemente, ahora hemos encontrado que dichas ciclobutilaminas y ciclobutilamidas 2,2-disustituidas enantioméricamente enriquecidas se pueden preparar mediante

una reacción entre un compuesto de ciclobutanonas 2,2-disustituidas con amoníaco, una sal de amonio e hidrógeno (H_2) en presencia de un catalizador de metal de transición quiral, que se puede hacer reaccionar adicionalmente con un derivado de ácido heteroarilaminotiazol carboxílico activado para producir ciclobutilamidas 2,2-disustituidas enantioméricamente enriquecidas. Tal procedimiento es más convergente y muy eficaz desde un punto de vista atómico, lo que puede ser más económico y puede producir menos productos de desecho.

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

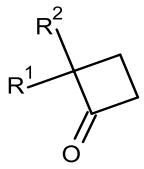


(I)

en donde R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_6; o

R^1 y R^2 forman con el carbono al que están unidos un anillo cicloalquilo-C_3-C_6;

comprendiendo dicho procedimiento la reacción de un compuesto de fórmula (II)

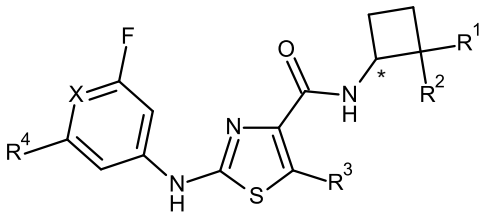


(II)

en donde R^1 y R^2 se definen como para los compuestos de fórmula (I),

en presencia de amoníaco, una sal de amonio e hidrógeno en presencia de un catalizador de metal de transición quiral para producir un compuesto de fórmula (I), en donde dicho compuesto de fórmula (I) es el enantiómero (*S*) o (*R*), en donde el asterisco marca el centro estereogénico.

De acuerdo con un segundo aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (III):



(III)

en donde

X se selecciona entre CH, o N;

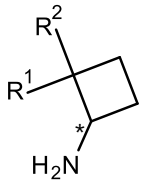
R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_6; o

R^1 y R^2 forman con el carbono al que están unidos un anillo cicloalquilo-C_3-C_6;

R^3 se selecciona entre hidrógeno, alquilo-C_1-C_3; y

R^4 se selecciona de hidrógeno, o halógeno;

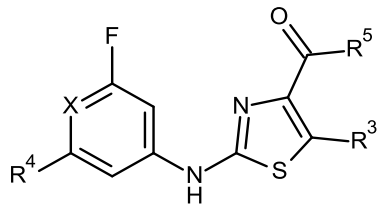
comprendiendo dicho procedimiento la reacción de un compuesto de fórmula (I)



(I)

en donde R^1 y R^2 se definen como para los compuestos de fórmula (III), y en donde dicho compuesto de fórmula (I) es el enantiómero (*S*) o (*R*), en donde el asterisco marca el centro estereogénico;

con un compuesto de fórmula (IV)



(IV)

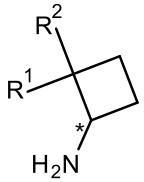
en donde R^3, R^4 y X se definen como para los compuestos de fórmula (III), y en donde

R^5 se selecciona de hidroxi, halógeno u OR^6; en donde R^6 se selecciona de alquilo C_1-C_6, alquilcarbonilo C_3-C_6, alcoxicarbonilo C_3-C_6, alquilsulfonilo C_1-C_6, benzoílo, heteroarilcarbonilo, fenilsulfonilo, heteroarilsulfonilo o heteroarilo, en donde dicho heteroarilo es un heterociclo aromático de 5 a 6 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados individualmente de N, O o S, y en donde dichos fenilo, benzoílo y heteroarilo no están sustituidos o están sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes

seleccionados individualmente de halógeno, alquilo C_1-C_3 o alcoxi C_1-C_3; y

en donde dicho compuesto de fórmula (III) es el enantiómero (*S*) o (*R*), en donde el asterisco marca el centro estereogénico.

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



(I)

en donde

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo-C_3-C_6; o

R^1 y R^2 forman con el carbono al que están unidos un anillo cicloalquilo-C_3-C_6; y

en donde el compuesto de fórmula (I) es el enantiómero (*S*) o (*R*), en donde el asterisco marca el centro estereogénico.

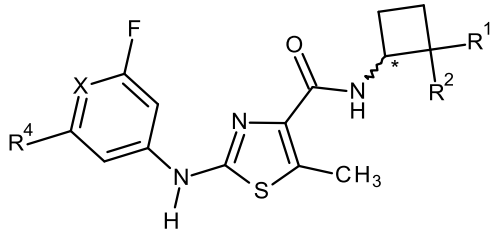
En una realización el compuesto de fórmula (I) es el enantiómero (*S*).

En una realización, el compuesto de fórmula (I), o cualquiera de las realizaciones preferidas, es el enantiómero (*S*).

En otra realización el compuesto de fórmula (I) es el enantiómero (*R*).

En otra realización, el compuesto de fórmula (I), o cualquiera de las realizaciones preferidas, es el enantiómero (*R*).

De acuerdo con un cuarto aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (III)



(III)

en donde

X se selecciona entre CH, o N;

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo-C_3-C_6; o

R^1 y R^2 forman con el carbono al que están unidos un anillo cicloalquilo-C_3-C_6;

R^3 se selecciona entre hidrógeno o alquilo C_1-C_3;

R^4 se selecciona de hidrógeno, o halógeno; y

en donde el compuesto de fórmula (III) es el enantiómero (*S*) o (*R*), en donde el asterisco marca el centro estereogénico.

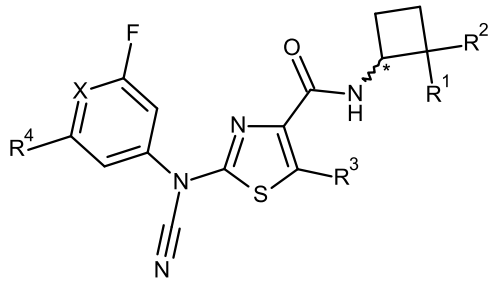
En una realización el compuesto de fórmula (III) es el enantiómero (*S*).

En una realización, el compuesto de fórmula (III), o cualquiera de las realizaciones preferidas, es el enantiómero (*S*).

En otra realización el compuesto de fórmula (III) es el enantiómero (*R*).

En otra realización, el compuesto de fórmula (III), o cualquiera de las realizaciones preferidas, es el enantiómero (*R*).

De acuerdo con un quinto aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (VI)



(VI)

en donde

X se selecciona entre CH, o N;

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo-C_3-C_6; o

R^1 y R^2 forman con el carbono al que están unidos un anillo cicloalquilo-C_3-C_6;

R^3 se selecciona entre hidrógeno o alquilo C_1-C_3;

R^4 se selecciona de hidrógeno, o halógeno; y

en donde el compuesto de fórmula (VI) es el enantiómero (*S*) o (*R*), en donde el asterisco marca el centro estereogénico.

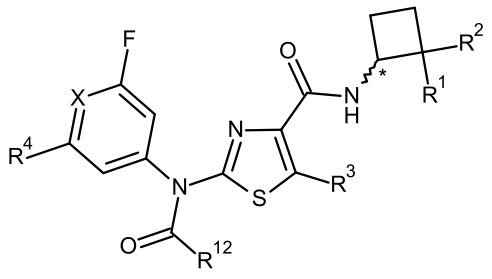
En una realización el compuesto de fórmula (VI) es el enantiómero (*S*).

En una realización, el compuesto de fórmula (VI), o cualquiera de las realizaciones preferidas, es el enantiómero (*S*).

En otra realización el compuesto de fórmula (VI) es el enantiómero (*R*).

En otra realización, el compuesto de fórmula (VI), o cualquiera de las realizaciones preferidas, es el enantiómero (*R*).

De acuerdo con un sexto aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (VII)



(VII)

en donde

X se selecciona entre CH, o N;

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_6; o

R^1 y R^2 forman con el carbono al que están unidos un anillo cicloalquilo-C_3-C_6;

R^3 se selecciona entre hidrógeno o alquilo C_1-C_3;

R^4 se selecciona de hidrógeno, o halógeno;

R^{12} se selecciona de hidrógeno, C_1-C_3-alquilo, C_1-C_3-alcoxi, C_1-C_3-haloalquilo, C_1-C_3-hidroxialquilo, C_1-C_3 -alcoxi-C_1-C_2-alquilo, C_3-C_4-cicloalquilo, C_1-C_2-alcoxi-C_1-C_2-alcoxi, C_1-C_3 -alcoxicarbonil-C_1-C_3-alquilo, C_1-C_2 -alcoxicarboniloxi-C_1-C_2-alquilo, C_1-C_2 -alquilcarboniloxi-C_1-C_2-alquilo, C_3-C_4 -alquiniloxi, C_1-C_3 -alquilsulfanilo o heterociclilo, en donde dicho resto heterociclilo es un anillo monocíclico no aromático de 4, 5 o 6 miembros que comprende 1 heteroátomo seleccionado de oxígeno; y

en donde el compuesto de fórmula (VII) es el enantiómero (*S*) o (*R*), en donde el asterisco marca el centro estereogénico.

En una realización el compuesto de fórmula (VII) es el enantiómero (*S*).

En una realización, el compuesto de fórmula (VII), o cualquiera de las realizaciones preferidas, es el enantiómero (*S*).

En otra realización el compuesto de fórmula (VII) es el enantiómero (*R*).

En otra realización, el compuesto de fórmula (VII), o cualquiera de las realizaciones preferidas, es el enantiómero (*R*).

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

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

De acuerdo con un noveno aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (III), (VI) o (VII) de acuerdo con la invención como fungicida. De acuerdo con este aspecto particular de la invención, el uso puede excluir métodos para el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante cirugía o terapia y métodos de diagnóstico practicados en el cuerpo humano o animal.

Se ha descubierto que los procedimientos de acuerdo con la invención dan como resultado síntesis con rendimientos elevados de los compuestos enantioméricamente enriquecidos de acuerdo con la fórmula (I). Además, los procedimientos de acuerdo con la invención pueden proporcionar velocidades de reacción aceleradas. Asimismo, los procedimientos de acuerdo con la invención son adecuados para la preparación a gran escala de compuestos de acuerdo con la fórmula (I).

Además, se ha descubierto sorprendentemente que los compuestos de fórmula (III), (VI) y (VII) tienen, a efectos prácticos, un nivel muy favorable de actividad biológica para proteger plantas contra enfermedades provocadas por hongos.

Los compuestos de fórmula (I), (III) o (IV) que tengan 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, un ácido fosfórico o un ácido hidrohálico, con ácidos carboxílicos orgánicos fuertes, tales como ácidos alcanocarboxílicos-C_1-C_4 no sustituidos o sustituidos, por ejemplo por halógeno, por ejemplo ácido acético, tales como los ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, por ejemplo el ácido oxálico, el ácido malónico, el ácido succínico, el ácido maleico, el ácido fumárico o el ácido ftálico, tales como los ácidos hidroxicarboxílicos, por ejemplo el ácido ascórbico, el ácido

láctico, el ácido málico, ácido tartárico o ácido cítrico, tal como el ácido benzoico, o con ácidos sulfónicos orgánicos, tales como los ácidos alcano C_1-C_4 o arilsulfónico no sustituidos o sustituidos, por ejemplo por halógeno, tal como el ácido metano o el ácido 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), (III) o (IV) de conformidad con la invención están en forma libre, en forma oxidada como N-óxido o en forma de sal, por ejemplo, una forma de sal utilizable agronómicamente. Los N-óxidos son formas oxidadas de aminas terciarias o formas oxidadas de compuestos heteroaromáticos que contienen nitrógeno. Estos se describen, por ejemplo, en el libro "Heterocyclic N-oxides" de A. Albini y S. Pietra, CRC Press, Boca Ratón 1991.

Los compuestos de fórmula (I), (III), o (IV) de acuerdo con la invención también incluyen hidratos que pueden formarse durante la formación de la sal.

Tal como se usa en la presente, el término “hidroxilo” o “hidroxi” significa un grupo -OH.

Tal como se usa en el presente documento, el término "halógeno" o "halo" se refiere al flúor (fluoro), cloro, bromo o yodo, preferiblemente flúor, cloro o bromo. Esto también se aplica, de manera correspondiente, a halógeno junto con otros significados, tal como haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, haloalcoxi y halocicloalquilo.

Tal como se usa en la presente, el término “alquilo de C_1-C_n” se refiere a un radical hidrocarbonado saturado, de cadena lineal o ramificada, unido mediante cualquiera de los átomos de carbono que tienen de 1 a n átomos de carbono, por ejemplo, uno cualquiera de los radicales metilo, etilo, n-propilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, n-hexilo, n-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2- dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo o 1-etil-2-metilpropilo.

Tal como se usa en la presente, el término “cicloalquilo de C_3-C_n” se refiere a un radical cicloalquilo de tres (3) a n miembros tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Tal como se usa en la presente, el término "alcoxi de C_1-C_n" se refiere a un radical alquilo saturado de cadena lineal o ramificada que tiene de uno (1) a n átomos de carbono (como se mencionó anteriormente) que está unido mediante un átomo de oxígeno, es decir, por ejemplo, cualquiera de los radicales metoxi, etoxi, n-propoxi, 1-metiletoxi, n-butoxi, 1-metilpropoxi, 2-metilpropoxi y 1,1-dimetiletoxi. El término “alqueniloxilo C_2-C_n”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a una cadena de alquenilo lineal o ramificada que tiene de dos (2) a n átomos de carbono (tal como se mencionó anteriormente) que está unida mediante un átomo de oxígeno.

Tal como se usa en la presente, el término “alquilsulfonil C_1-C_n-alquilo C_1-C_n” se refiere a un radical alquilo-C_1-C_n sustituido con un grupo alquilsulfonilo C_1-C_n.

Tal como se usa en la presente, el término “alquilcarbonilo de C_1-C_n” se refiere a un grupo alquilo de C_1-C_n enlazado a través del átomo de carbono de un grupo carbonilo (C=O).

Tal como se usa en la presente, el término “alcoxicarbonilo de C_1-C_n” se refiere a una porción de alcoxi

de C_1-C_n enlazada a través de un átomo de carbono de un grupo carbonilo (o C=O).

Tal como se usa en el presente documento, el término “benzoílo” se refiere a un grupo fenilo unido a través del átomo de carbono de un grupo carbonilo (C=O).

Tal como se usa en la presente, el término “benzoilo” se refiere a un grupo fenilo unido a través del átomo de carbono de un grupo carbonilo (C=O).

Tal como se usa en la presente, el término "fenilsulfonilo" se refiere a un grupo fenilo sustituido con un grupo alquilsulfonilo C_1-C_n.

Tal como se usa en la presente, el término "heteroarilsulfonilo" se refiere a un grupo heteroarilo sustituido con un grupo alquilsulfonilo C_1-C_n.

El término “heteroarilo”, tal como se utiliza en la presente, se refiere a un radical anular monocíclico aromático de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados individualmente entre N, O y S. Los ejemplos de heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, furanilo, pirrolilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidilo o piridilo. El término “heteroaril-alquilo C_1-C_n” o “heteroaril-cicloalquilo C_3-C_n” se refiere a un radical alquilo C_1-C_n o cicloalquilo C_3-C_n, respectivamente, sustituido con un grupo

heteroarilo. El radical heteroaril-alquilo C_1-C_n o heteroaril-cicloalquilo C_3-C_n puede estar sustituido en el grupo heteroarilo, alquilo y/o cicloalquilo, según sea apropiado.

El término "enantioméricamente enriquecido" significa que uno de los enantiómeros del compuesto está presente en exceso en comparación con el otro enantiómero. Este exceso se denominará en lo sucesivo en el presente documento exceso enantiomérico, e.e. o ee. El e.e. puede determinarse mediante análisis quiral GC, HPLC o SFC. El e.e. es igual a la diferencia entre las cantidades de enantiómeros dividida por la suma de las cantidades de los enantiómeros, cociente que puede expresarse como porcentaje tras multiplicarlo por 100. El e.e. también puede referirse a la diferencia absoluta entre la fracción molar de cada enantiómero en la mezcla. Por ejemplo, cuando hay un isómero con un exceso enantiomérico (e.e.) del 40 %, significa que la fracción molar (o porcentaje) de dicho exceso de isómero es del 70 %. Por consiguiente, en una realización, el término "enriquecido enantioméricamente" también se refiere a un exceso enantiomérico (e.e.) de al menos el 40 %, por ejemplo, al menos el 50 %, 60 %, 70 % u 80 %, preferiblemente al menos el 90 %, más preferiblemente al menos el 95 %, aún más preferiblemente al menos el 98 % y más preferiblemente al menos el 99 %. El término "exceso enantiomérico" se puede

utilizar indistintamente con "ee" o "e.e." o "relación enantiomérica".

Tal como se usa en la presente, el término "agente de activación" se refiere a un compuesto que transfiere de forma reversible o irreversible una molécula a un estado químico o físico casi idéntico, con la característica definitoria de que este estado resultante exhibe una mayor propensión a sufrir una reacción química específica. Un agente de activación puede incluir, pero sin limitarse a, cloruro de benzoilo, cloruro de 2-metilpropanoilo o cloruro de 2,2-dimetilpropanoilo.

Tal como se usa en la presente, el término "agente de acoplamiento peptídico" se refiere a un reactivo utilizado en la química de acoplamiento peptídico para generar un éster activo a partir de un ácido carboxílico. Un agente de acoplamiento peptídico puede incluir, pero sin limitarse a, carbodiimidas tales como diciclohexil-carbodiimida (DCC) y diisopropilcarbodiimida (dic), sal de aminio/uronio o fosfonio de un anión no nucleófilo (tetrafluoroborato o hexafluorofosfato), por ejemplo, los reactivos de aminio/uronio incluyen **HATU** (**h** exafluorofosfato **a** zabenzotriazol **t** etrametil **u** ronio), (HOAt), por ejemplo, los reactivos de fosfonio incluyen PyBOP ((hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio) y PyAOP (hexafluorofosfato de (7-Azabenzotriazol-1-

iloxi)tripirrolidinofosfonio)), o anhídrido de ácido propanofosfónico.

Tal como se usa en la presente, el término "anhídrido mixto" se refiere a un anhídrido de ácido carboxílico que tiene la siguiente fórmula estructural general $R^xC(=O)OC(=O)R^y$, $R^xC(=O)OC(=O)OR^y$, o $R^xC(=O)OS(=O)_2R^y$, en donde R^x y R^y son iguales o diferentes y se seleccionan de alquilo o arilo. Además, se clasifican en anhídridos simétricos y asimétricos en función de su geometría.

Tal como se usa en la presente, el término "grupo saliente" se refiere a un átomo o grupo de átomos que se desprende de la parte principal o residual de un sustrato durante una reacción o etapa elemental de una reacción. Los grupos salientes son generalmente aniones o especies neutras, que se apartan de sustratos neutros o catiónicos, respectivamente, aunque en casos raros, también se conocen cationes que salen de un sustrato dicatiónico. Los grupos salientes aniónicos comunes son haluros tales como cloro, bromo y yodo y ésteres de sulfonato tales como mesilato (MsO^-) o tosilato (TsO^-), mientras que el agua (H_2O), los alcoholes (R–OH) y las aminas (R_3N) son grupos salientes neutros comunes.

Tal como se usa en la presente, el término "ciclobutanonas α-terciarias" se refiere a un compuesto de

ciclobutanona que posee un centro de carbono cuaternario en posición α con respecto al grupo cetona.

Tal como se usa en la presente, el "asterisco" marca el centro estereogénico de los compuestos, si no se indica lo contrario.

Tal como se usa en el presente documento, el término "temperatura ambiente" o "TA" o "ta" se refiere a una temperatura de aproximadamente 15°C a aproximadamente 35°C. Por ejemplo, ta puede referirse a una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 30°C.

Tal como se usa en la presente, el término "síntesis en un solo recipiente" se refiere a una síntesis, donde los reactivos se agregan al mismo recipiente de reacción o reactor sin aislamiento de las etapas intermedias y /o sin procesamiento. Esta es una estrategia para mejorar la eficiencia de una reacción química en la que un reactivo se somete a reacciones químicas sucesivas en un solo reactor. El término "síntesis en un solo recipiente" se puede usar indistintamente con "síntesis secuencial en un solo recipiente" o "procedimiento en un solo recipiente".

Como se usa en el presente documento, la expresión "controlar" se refiere a reducir el número de plagas, eliminar plagas y/o prevenir daños adicionales por plagas de manera que se reduzca el daño a una planta o a un producto derivado de una planta.

Como se usa en el presente documento, el término "plaga" se refiere a insectos y moluscos que se encuentran en la agricultura, horticultura, silvicultura, el almacenamiento de productos de origen vegetal (tales como fruta, grano y madera); y aquellas plagas asociadas con el daño de estructuras fabricadas por el hombre. La expresión plaga abarca todas las fases del ciclo vital de la plaga.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "cantidad eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto, o de una sal del mismo, que, tras una única o múltiples aplicaciones, proporciona el efecto deseado.

El experto en la técnica determinará fácilmente una cantidad eficaz, usando técnicas conocidas y observando los resultados obtenidos en circunstancias análogas. Al determinar la cantidad eficaz, se consideran varios factores que incluyen, pero sin limitarse a, el tipo de planta o producto derivado que se aplica; la plaga que se controla y su ciclo de vida; el compuesto particular aplicado; el tipo de aplicación; y otras circunstancias relevantes.

El procedimiento de la presente invención se puede llevar a cabo en etapas de procedimiento separadas, en donde los compuestos intermedios se pueden aislar en cada etapa. Alternativamente, el procedimiento se puede llevar a cabo como una síntesis en un solo recipiente en donde los compuestos intermedios producidos no están aislados. Por lo

tanto, es posible realizar el procedimiento de la presente invención de manera discontinua o continua.

La siguiente lista proporciona definiciones, incluyendo definiciones preferidas, para los sustituyentes R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, y X con referencia a los compuestos de fórmula (I), (II), (III) y (IV) de la presente invención. Para cualquiera de estos sustituyentes, cualquiera de las definiciones dadas más adelante se puede combinar con cualquier definición de cualquier otro sustituyente dada más adelante o en otra parte de este documento.

En una realización de la invención, X se selecciona de CH o N. En una realización, X es CH. En otra realización, X es N. Preferiblemente, X es N.

En una realización de la invención, R^1 se selecciona entre alquilo-C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_6. Preferiblemente, R^1 es alquilo C_1-C_3, o ciclopropilo o ciclobutilo. Más preferiblemente, R^1 es alquilo-C_1-C_3. Incluso más preferiblemente, R^1 es metilo o etilo. Aún más preferiblemente, R^1 es metilo.

En una realización de la invención, R^2 se selecciona entre alquilo-C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_6. Preferiblemente, R^2 es hidrógeno, alquilo- C_1-C_3, o ciclopropilo o ciclobutilo. Más preferiblemente, R^2 es alquilo-C_1-C_3. Incluso más preferiblemente, R^2 es metilo o etilo. Todavía más preferiblemente, R^2 es metilo.

En una realización de la invención, R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de alquilo C_1-C_4, o cicloalquilo C_3-C_6. Preferiblemente, R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de alquilo-C_1-C_3, o ciclopropilo o ciclobutilo. Más preferiblemente, R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de o alquilo C_1-C_3. Incluso más preferiblemente, R^1 y R^2 son metilo.

En una realización de la invención, R^1 y R^2 forman con el carbono al que están unidos un anillo cicloalquilo-C_3-C_6. Preferiblemente, R^1 y R^2 forman con el carbono al que están unidos un anillo cicloalquilo-C_4-C_6. Más preferiblemente, R^1 y R^2, forman con el carbono al que están unidos un anillo de ciclobutilo o anillo de ciclopentilo.

En otra realización de la invención, R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_6; o R^1 y R^2 forman con el carbono al que están unidos un anillo cicloalquilo C_3-C_6. Preferiblemente, R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de alquilo C_1-C_3, o ciclopropilo o ciclobutilo; o R^1 y R^2 forman con el carbono al que están unidos un anillo ciclobutilo, o anillo ciclopentilo. Más preferiblemente, R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de o alquilo C_1-C_3, o R^1 y R^2 forman con el carbono al que están unidos un anillo ciclobutilo o anillo ciclopentilo. Incluso más preferiblemente, R^1 y R^2 son metilo;

o R^1 y R^2 forman con el carbono al que están unidos un anillo ciclobutilo o anillo ciclopentilo.

En una realización de la invención, R^3 se selecciona de hidrógeno o alquilo C_1-C_3. Preferiblemente, R^3 es alquilo-C_1-C_3. Más preferiblemente R^3 es metilo o etilo. Incluso más preferiblemente, R^3 es metilo.

En una realización de la invención, R^4 se selecciona de hidrógeno, o halógeno. Preferiblemente, R^4 es halógeno. Más preferiblemente, R^4 es cloro o flúor. Incluso más preferiblemente, R^4 es fluoro.

En una realización de la invención, R^5 se selecciona de hidroxi, o halógeno o OR^6. Preferiblemente, R^5 es OH, cloro, flúor u OR^6. Más preferiblemente, R^5 es cloro, OSO_2CH_3, $OC(=O)-C(CH_3)_3$ o iso-butoxicarboniloxi. Más preferiblemente, R^5 es cloro.

En una realización de la invención, R^6 se selecciona de alquilo-C_1-C_6, alquilcarbonilo C_3-C_6, alcoxicarbonilo C_3-C_6, alquilsulfonilo C_1-C_6, benzoílo, heteroarilcarbonilo, fenilsulfonilo, heteroarilsulfonilo o heteroarilo, en donde dicho heteroarilo es un heterociclo aromático de 5 a 6 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados individualmente de N, O o S, y en donde dichos fenilo, benzoílo y heteroarilo no están sustituidos o están sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados individualmente de alquilo C_1-C_3, halógeno, o alcoxi C_1-C_3.

Preferiblemente, R^6 se selecciona de alquilo C_1-C_3, alquilcarbonilo C_3-C_6, o alcoxicarbonilo C_3-C_6. Más preferiblemente, R^6 es iso-butoxicarbonilo o terc-butilcarbonilo (o pivalilo).

En una realización de la invención, R^{12} es hidrógeno, C_1-C_3-alquilo, C_1-C_3-alcoxi, C_1-C_3-haloalquilo, C_1-C_3-hidroxialquilo, C_1-C_3-alcoxi-C_1-C_2-alquilo, C_3-C_4-cicloalquilo, C_1-C_2-alcoxi-C_1-C_2-alcoxi, C_1-C_3 -alcoxicarbonil-C_1-C_3-alquilo, C_1-C_2 -alcoxicarboniloxi-C_1-C_2-alquilo, C_1-C_2 -alquilcarboniloxi-C_1-C_2-alquilo, C_3 -C_4 -alquiniloxi, C_1-C_3 -alquilsulfanilo o heterociclilo, en donde dicho resto heterociclilo es un anillo monocíclico no aromático de 4, 5 o 6 miembros que comprende 1 heteroátomo seleccionado de oxígeno. Preferiblemente, R^{12} es alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3-alquilo C_1-C_2 o heterociclilo, en donde dicho resto heterociclilo es un anillo monocíclico no aromático de 4, 5 o 6 miembros que comprende 1 heteroátomo seleccionado de oxígeno. Más preferiblemente, R^{12} es metilo, etilo, isopropilo, metoxi, etoxi, metoximetilo, 1-metoxietilo, oxetano-3-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo o tetrahidropiran-4-ilo.

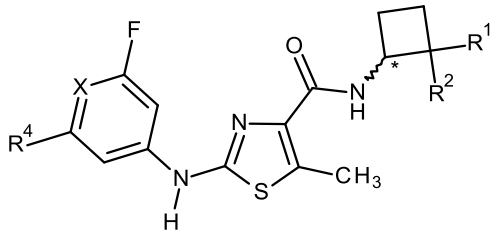
Por consiguiente, la presente invención pone a disposición compuestos de fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) y (VII) que tienen R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, y R^{12} como

se definió anteriormente en todas las combinaciones / cada permutación.

Además, la presente invención, por consiguiente, pone a disposición procedimientos que implican compuestos de fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) y (VII) que tienen X,R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, y R^{12} como se definió anteriormente en todas las combinaciones / cada permutación.

Se proporcionan realizaciones de acuerdo con la invención como se expone a continuación.

En una realización de la invención, un compuesto de fórmula (III),



(III)

en donde el asterisco marca el centro estereogénico; en donde X es CH o N; R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_2 o cicloalquilo C_3-C_6, o R^1 y R^2 forman con el carbono al que están unidos un anillo cicloalquilo C_3-C_6; R^3 es alquilo C_1-C_3; R^4 es hidrógeno o halógeno; y en donde la configuración absoluta en el centro estereogénico es la configuración (R).

En otra realización de la invención, un compuesto de fórmula (III), en donde X es CH o N; R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_2 o cicloalquilo

C_3-C_6, o R^1 y R^2 forman con el carbono al que están unidos un anillo cicloalquilo C_3-C_6; R^3 es alquilo C_1-C_3; R^4 es hidrógeno o halógeno; y donde la configuración absoluta en el centro estereogénico es la configuración (S), en donde el asterisco marca el centro estereogénico.

En una realización preferida de la invención, un compuesto de fórmula (III), en donde X es N; R^1 y R^2 son metilo, o R^1 y R^2 forman con el carbono al que están unidos un anillo ciclobutilo o ciclopentilo; R^3 es metilo; R^4 es flúor; y en donde la configuración absoluta en el centro estereogénico es la configuración (R).

En otra realización preferida de la invención, un compuesto de fórmula (III), en donde X es N; R^1 y R^2 son metilo, o R^1 y R^2 forman con el carbono al que están unidos un anillo ciclobutilo o ciclopentilo; R^3 es metilo; R^4 es flúor; y en donde la configuración absoluta en el centro estereogénico es la configuración (S).

En otra realización preferida de la invención, un compuesto de fórmula (III), en donde X es CH; R^1 y R^2 son metilo, o R^1 y R^2 forman con el carbono al que están unidos un anillo ciclobutilo o ciclopentilo; R^3 es metilo; R^4 es flúor; y en donde la configuración absoluta en el centro estereogénico es la configuración (R).

En todavía otra realización preferida de la invención, un compuesto de fórmula (III), en donde X es CH; R^1 y R^2 son

metilo, o R^1 y R^2 forman con el carbono al que están unidos un anillo ciclobutilo o ciclopentilo; R^3 es metilo; R^4 es flúor; y en donde la configuración absoluta en el centro estereogénico es la configuración (S).

En otra realización de la invención, los compuestos de fórmula (III), en donde X es CH o N; R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_2 o cicloalquilo C_3-C_6, o R^1 y R^2 forman con el carbono al que están unidos un anillo cicloalquilo C_3-C_6; R^3 es alquilo C_1-C_3; R^4 es hidrógeno o halógeno; son aquellos en forma enantioméricamente pura (R) o con un exceso enantiomérico R- (e.e.) de al menos 40%, por ejemplo, al menos 50%, 60%, 70% u 80%, preferiblemente al menos 90%, más preferiblemente al menos 95%, aún más preferiblemente al menos 98% y lo más preferiblemente al menos 99%.

En todavía otra realización de la invención, los compuestos de fórmula (III), en donde X es CH o N; R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_2 o cicloalquilo C_3-C_6, o R^1 y R^2 forman con el carbono al cual están unidos un anillo cicloalquilo C_3-C_6; R^3 es alquilo C_1-C_3; R^4 es hidrógeno o halógeno; son aquellos en forma enantioméricamente pura (S) o con un exceso enantiomérico S (e.e.) de al menos 40%, por ejemplo, al menos 50%, 60%, 70% u 80%, preferiblemente al menos 90%, más preferiblemente al

menos 95%, aún más preferiblemente al menos 98% y lo más preferiblemente al menos 99%.

En otra realización de la invención, los compuestos de fórmula (III), en donde X es N; R^1 y R^2 son metilo, o R^1 y R^2 forman con el carbono al que están unidos un anillo ciclobutilo o ciclopentilo; R^3 es metilo; R^4 es flúor; son aquellos en forma enantioméricamente pura (R) o con un exceso enantiomérico R- (e.e.) de al menos 40%, por ejemplo, al menos 50%, 60%, 70% u 80%, preferiblemente al menos 90%, más preferiblemente al menos 95%, aún más preferiblemente al menos 98% y lo más preferiblemente al menos 99%.

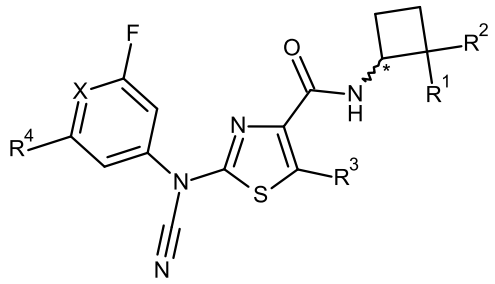
En todavía otra realización de la invención, los compuestos de fórmula (III), en donde X es N; R^1 y R^2 son metilo, o R^1 y R^2 forman con el carbono al cual están unidos un anillo ciclobutilo o ciclopentilo; R^3 es metilo; R^4 es flúor; son aquellos en forma enantioméricamente pura (S) o con un exceso enantiomérico S (e.e.) de al menos 40%, por ejemplo, al menos 50%, 60%, 70% u 80%, preferiblemente al menos 90%, más preferiblemente al menos 95%, aún más preferiblemente al menos 98% y más preferiblemente al menos 99%.

En otra realización preferida de la invención, los compuestos de fórmula (III), en donde X es CH; R^1 y R^2 son metilo, o R^1 y R^2 forman con el carbono al que están unidos un anillo ciclobutilo o ciclopentilo; R^3 es metilo; R^4 es flúor;

son aquellos en forma enantioméricamente pura (R) o con un exceso enantiomérico R- (e.e.) de al menos 40%, por ejemplo, al menos 50%, 60%, 70% u 80%, preferiblemente al menos 90%, más preferiblemente al menos 95%, aún más preferiblemente al menos 98% y lo más preferiblemente al menos 99%.

En otra realización preferida de la invención, los compuestos de fórmula (III), en donde X es CH; R^1 y R^2 son metilo, o R^1 y R^2 forman con el carbono al que están unidos un anillo ciclobutilo o ciclopentilo; R^3 es metilo; R^4 es flúor; son aquellos en forma enantioméricamente pura (S) o con un exceso enantiomérico S- (e.e.) de al menos 40%, por ejemplo, al menos 50%, 60%, 70% u 80%, preferiblemente al menos 90%, más preferiblemente al menos 95%, aún más preferiblemente al menos 98% y lo más preferiblemente al menos 99%.

En una realización de la invención, un compuesto de fórmula (VI),



(VI)

en donde el asterisco marca el centro estereogénico; en donde X es CH o N; R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_2 o cicloalquilo C_3-C_6, o R^1 y R^2 forman con el carbono al que están unidos un anillo cicloalquilo C_3-

C_6; R^3 es alquilo C_1-C_3; R^4 es hidrógeno o halógeno; y en donde la configuración absoluta en el centro estereogénico es la configuración (R).

En otra realización de la invención, un compuesto de fórmula (VI), EN donde X es CH o N; R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_2 o cicloalquilo C_3-C_6, o R^1 y R^2 forman con el carbono al que están unidos un anillo cicloalquilo C_3-C_6; R^3 es alquilo C_1-C_3; R^4 es hidrógeno o halógeno; y donde la configuración absoluta en el centro estereogénico es la configuración (S), EN donde el asterisco marca el centro estereogénico.

En una realización preferida de la invención, un compuesto de fórmula (VI), en donde X es N; R^1 y R^2 son metilo, o R^1 y R^2 forman con el carbono al que están unidos un anillo ciclobutilo o ciclopentilo; R^3 es metilo; R^4 es flúor; y en donde la configuración absoluta en el centro estereogénico es la configuración (R).

En otra realización preferida de la invención, un compuesto de fórmula (VI), en donde X es N; R^1 y R^2 son metilo, o R^1 y R^2 forman con el carbono al que están unidos un anillo ciclobutilo o ciclopentilo; R^3 es metilo; R^4 es flúor; y en donde la configuración absoluta en el centro estereogénico es la configuración (S).

En otra realización preferida de la invención, un compuesto de fórmula (VI), en donde X es CH; R^1 y R^2 son

metilo, o R^1 y R^2 forman con el carbono al que están unidos un anillo ciclobutilo o ciclopentilo; R^3 es metilo; R^4 es flúor; y en donde la configuración absoluta en el centro estereogénico es la configuración (R).

En todavía otra realización preferida de la invención, un compuesto de fórmula (VI), en donde X es CH; R^1 y R^2 son metilo, o R^1 y R^2 forman con el carbono al que están unidos un anillo ciclobutilo o ciclopentilo; R^3 es metilo; R^4 es flúor; y en donde la configuración absoluta en el centro estereogénico es la configuración (S).

En otra realización de la invención, los compuestos de fórmula (VI), en donde X es CH o N; R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_2 o cicloalquilo C_3-C_6, o R^1 y R^2 forman con el carbono al que están unidos un anillo cicloalquilo C_3-C_6; R^3 es alquilo C_1-C_3; R^4 es hidrógeno o halógeno; son aquellos en forma enantioméricamente pura (R) o con un exceso enantiomérico R- (e.e.) de al menos 40%, por ejemplo, al menos 50%, 60%, 70% u 80%, preferiblemente al menos 90%, más preferiblemente al menos 95%, aún más preferiblemente al menos 98% y lo más preferiblemente al menos 99%.

En todavía otra realización de la invención, los compuestos de fórmula (VI), en donde X es CH o N; R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_2 o cicloalquilo C_3-C_6, o R^1 y R^2 forman con el carbono al cual

están unidos un anillo cicloalquilo C_3-C_6; R^3 es alquilo C_1-C_3; R^4 es hidrógeno o halógeno; son aquellos en forma enantioméricamente pura (S) o con un exceso enantiomérico S (e.e.) de al menos 40%, por ejemplo, al menos 50%, 60%, 70% u 80%, preferiblemente al menos 90%, más preferiblemente al menos 95%, aún más preferiblemente al menos 98% y lo más preferiblemente al menos 99%.

En otra realización de la invención, los compuestos de fórmula (VI), en donde X es N; R^1 y R^2 son metilo, o R^1 y R^2 forman con el carbono al que están unidos un anillo ciclobutilo o ciclopentilo; R^3 es metilo; R^4 es flúor; son aquellos en forma enantioméricamente pura (R) o con un exceso enantiomérico R- (e.e.) de al menos 40%, por ejemplo, al menos 50%, 60%, 70% u 80%, preferiblemente al menos 90%, más preferiblemente al menos 95%, aún más preferiblemente al menos 98% y lo más preferiblemente al menos 99%.

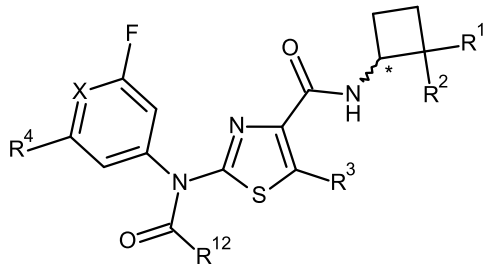
En todavía otra realización de la invención, los compuestos de fórmula (VI), en donde X es N; R^1 y R^2 son metilo, o R^1 y R^2 forman con el carbono al cual están unidos un anillo ciclobutilo o ciclopentilo; R^3 es metilo; R^4 es flúor; son aquellos en forma enantioméricamente pura (S) o con un exceso enantiomérico S (e.e.) de al menos 40%, por ejemplo, al menos 50%, 60%, 70% u 80%, preferiblemente al menos 90%, más preferiblemente al menos 95%, aún más

preferiblemente al menos 98% y más preferiblemente al menos 99%.

En otra realización preferida de la invención, los compuestos de fórmula (VI), en donde X es CH; R^1 y R^2 son metilo, o R^1 y R^2 forman con el carbono al que están unidos un anillo ciclobutilo o ciclopentilo; R^3 es metilo; R^4 es flúor; son aquellos en forma enantioméricamente pura (R) o con un exceso enantiomérico R- (e.e.) de al menos 40%, por ejemplo, al menos 50%, 60%, 70% u 80%, preferiblemente al menos 90%, más preferiblemente al menos 95%, aún más preferiblemente al menos 98% y lo más preferiblemente al menos 99%.

En otra realización preferida de la invención, los compuestos de fórmula (VI), en donde X es CH; R^1 y R^2 son metilo, o R^1 y R^2 forman con el carbono al que están unidos un anillo ciclobutilo o ciclopentilo; R^3 es metilo; R^4 es flúor; son aquellos en forma enantioméricamente pura (S) o con un exceso enantiomérico S- (e.e.) de al menos 40%, por ejemplo, al menos 50%, 60%, 70% u 80%, preferiblemente al menos 90%, más preferiblemente al menos 95%, aún más preferiblemente al menos 98% y lo más preferiblemente al menos 99%.

En una realización de la invención, un compuesto de fórmula (VII),



(VII)

en donde el asterisco marca el centro estereogénico; en donde X es CH o N; R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_2 o cicloalquilo C_3-C_6, o R^1 y R^2 forman con el carbono al que están unidos un anillo cicloalquilo C_3-C_6; R^3 es alquilo C_1-C_3; R^4 es hidrógeno o halógeno; y R^{12} es metilo, etilo, isopropilo, metoxi, etoxi, metoximetilo, 1-metoxietilo, oxetano-3-ilo, tetrahidrofurano-2-ilo, tetrahidrofurano-3-ilo o tetrahidropirano-4-ilo; en donde la configuración absoluta en el centro estereogénico es la configuración (*R*).

En otra realización de la invención, un compuesto de fórmula (VII), en donde X es CH o N; R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_2 o cicloalquilo C_3-C_6, o R^1 y R^2 forman con el carbono al que están unidos un anillo cicloalquilo C_3-C_6; R^3 es alquilo C_1-C_3; R^4 es hidrógeno o halógeno; y R^{12} es metilo, etilo, isopropilo, metoxi, etoxi, metoximetilo, 1-metoxietilo, oxetano-3-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo o tetrahidropiran-4-ilo; y donde la configuración absoluta en el centro estereogénico es la

configuración (*S*), en donde el asterisco marca el centro estereogénico.

En una realización preferida de la invención, un compuesto de fórmula (VII), en donde X es N; R^1 y R^2 son metilo, o R^1 y R^2 forman con el carbono al que están unidos un anillo ciclobutilo o ciclopentilo; R^3 es metilo; R^4 es flúor; y R^{12} es metilo, etilo, isopropilo, metoxi, etoxi, metoximetilo, 1-metoxietilo, oxetano-3-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo o tetrahidropiran-4-ilo; son los representados por la configuración absoluta (*R*) en el centro estereogénico.

En otra realización preferida de la invención, un compuesto de fórmula (VII), en donde X es N; R^1 y R^2 son metilo, o R^1 y R^2 forman con el carbono al que están unidos un anillo ciclobutilo o ciclopentilo; R^3 es metilo; R^4 es flúor; y R^{12} es metilo, etilo, isopropilo, metoxi, etoxi, metoximetilo, 1-metoxietilo, oxetano-3-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo o tetrahidropiran-4-ilo; son los representados por la configuración absoluta (*S*) en el centro estereogénico.

En otra realización preferida de la invención, un compuesto de fórmula (VII), en donde X es CH; R^1 y R^2 son metilo, o R^1 y R^2 forman con el carbono al que están unidos un anillo ciclobutilo o ciclopentilo; R^3 es metilo; R^4 es flúor; y R^{12} es metilo, etilo, isopropilo, metoxi, etoxi,

metoximetilo, 1-metoxietilo, oxetano-3-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo o tetrahidropiran-4-ilo; son los representados por la configuración absoluta (*R*) en el centro estereogénico.

En todavía otra realización preferida de la invención, un compuesto de fórmula (VII), en donde X es CH; R^1 y R^2 son metilo, o R^1 y R^2 forman con el carbono al que están unidos un anillo ciclobutilo o ciclopentilo; R^3 es metilo; R^4 es flúor; y R^{12} es metilo, etilo, isopropilo, metoxi, etoxi, metoximetilo, 1-metoxietilo, oxetano-3-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo o tetrahidropiran-4-ilo; son los representados por la configuración absoluta (*S*) en el centro estereogénico.

En otra realización de la invención, los compuestos de fórmula (VI), en donde X es CH o N; R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_2 o cicloalquilo C_3-C_6, o R^1 y R^2 forman con el carbono al cual están unidos un anillo cicloalquilo C_3-C_6; R^3 es alquilo C_1-C_3; R^4 es hidrógeno o halógeno; son aquellos en forma enantioméricamente pura (R) o con un exceso enantiomérico *R*- (e.e.) de al menos 40%, por ejemplo, al menos 50%, 60%, 70% u 80%, preferiblemente al menos 90%, más preferiblemente al menos 95%, aún más preferiblemente al menos 98% y lo más preferiblemente al menos 99%.

En otra realización de la invención, los compuestos de fórmula (VI), en donde X es CH o N; R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_2 o cicloalquilo C_3-C_6, o R^1 y R^2 forman con el carbono al cual están unidos un anillo cicloalquilo C_3-C_6; R^3 es alquilo C_1-C_3; R^4 es hidrógeno o halógeno; son aquellos en forma enantioméricamente pura (R) o con un exceso enantiomérico *R*- (e.e.) de al menos 40%, por ejemplo, al menos 50%, 60%, 70% u 80%, preferiblemente al menos 90%, más preferiblemente al menos 95%, aún más preferiblemente al menos 98% y lo más preferiblemente al menos 99%.

En otra realización de la invención, los compuestos de fórmula (VII), en donde X es N; R^1 y R^2 son metilo, o R^1 y R^2 forman con el carbono al que están unidos un anillo ciclobutilo o ciclopentilo; R^3 es metilo; R^4 es flúor; y R^{12} es metilo, etilo, isopropilo, metoxi, etoxi, metoximetilo, 1-metoxietilo, oxetano-3-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo o tetrahidropiran-4-ilo; son aquellos en forma (R) enantioméricamente pura o con un exceso enantiomérico R- (e.e.) de al menos 40%, por ejemplo, al menos 50%, 60%, 70% u 80%, preferiblemente al menos 90%, más preferiblemente al menos 95%, aún más preferiblemente al menos 98% y lo más preferiblemente al menos 99%.

En otra realización preferida de la invención, los compuestos de fórmula (VII), en donde X es N; R^1 y R^2 son

metilo, o R^1 y R^2 forman con el carbono al que están unidos un anillo ciclobutilo o ciclopentilo; R^3 es metilo; R^4 es flúor; y R^{12} es metilo, etilo, isopropilo, metoxi, etoxi, metoximetilo, 1-metoxietilo, oxetano-3-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo o tetrahidropiran-4-ilo; son aquellos en forma enantioméricamente pura (S) o con un exceso enantiomérico S- (e.e.) de al menos 40%, por ejemplo, al menos 50%, 60%, 70% u 80%, preferiblemente al menos 90%, más preferiblemente al menos 95%, aún más preferiblemente al menos 98% y lo más preferiblemente al menos 99%.

En otra realización preferida de la invención, los compuestos de fórmula (VII), en donde X es CH; R^1 y R^2 son metilo, o R^1 y R^2 forman con el carbono al que están unidos un anillo ciclobutilo o ciclopentilo; R^3 es metilo; R^4 es flúor; y R^{12} es metilo, etilo, isopropilo, metoxi, etoxi, metoximetilo, 1-metoxietilo, oxetano-3-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo o tetrahidropiran-4-ilo; son aquellos en forma (R) enantioméricamente pura o con un exceso enantiomérico R- (e.e.) de al menos 40%, por ejemplo, al menos 50%, 60%, 70% u 80%, preferiblemente al menos 90%, más preferiblemente al menos 95%, aún más preferiblemente al menos 98% y lo más preferiblemente al menos 99%.

En otra realización preferida de la invención, los compuestos de fórmula (VII), en donde X es CH; R^1 y R^2 son metilo, o R^1 y R^2 forman con el carbono al que están unidos un

anillo ciclobutilo o ciclopentilo; R^3 es metilo; R^4 es flúor; y R^{12} es metilo, etilo, isopropilo, metoxi, etoxi, metoximetilo, 1-metoxietilo, oxetano-3-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo o tetrahidropiran-4-ilo; son aquellos en forma (S) enantioméricamente pura o con un exceso enantiomérico S- (e.e.) de al menos 40%, por ejemplo, al menos 50%, 60%, 70% u 80%, preferiblemente al menos 90%, más preferiblemente al menos 95%, aún más preferiblemente al menos 98% y lo más preferiblemente al menos 99%.

Preferiblemente los compuestos de fórmula (III), de acuerdo con la presente invención, se seleccionan de los compuestos como se enumeran en cualquiera de las tablas A.3.

Más preferiblemente, el compuesto de fórmula (III), de acuerdo con la presente invención se selecciona del compuesto A-1, A-2, A-7, A-8, A-13, A-14, A-19, o A-20 como se enumeran en la tabla A.

Incluso más preferiblemente, el compuesto de fórmula (III), de acuerdo con la presente invención se selecciona del compuesto A-1, A-7, A-13, o A-19 como se enumeran en la tabla A.

Preferiblemente, los compuestos de fórmula (VI) de acuerdo con la presente invención se seleccionan entre los compuestos como se enumeran en cualquiera de las tablas A.4.

Más preferiblemente, el compuesto de fórmula (VI), de acuerdo con la presente invención se selecciona del compuesto

A-3, A-4, A-9, A-10, A-15, A-16, A-21, o A-22 como se enumeran en la tabla A.

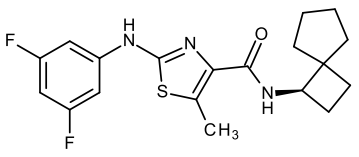
Incluso más preferiblemente, el compuesto de fórmula (VI), de acuerdo con la presente invención se selecciona del compuesto A-3, A-9, A-15, o A-21 como se enumeran en la tabla A.

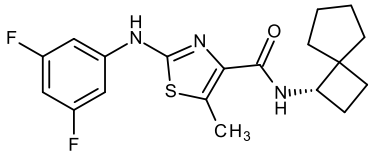
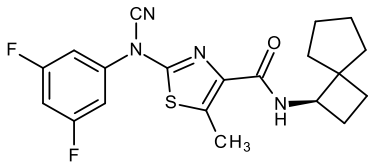
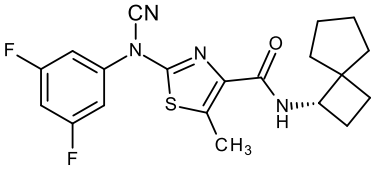
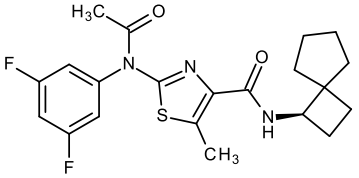
Preferiblemente, los compuestos de fórmula (VII) de acuerdo con la presente invención se seleccionan entre los compuestos como se enumeran en cualquiera de las tablas A.5.

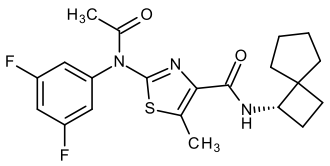
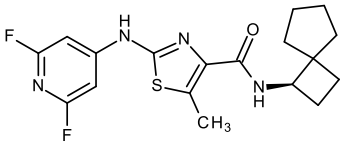
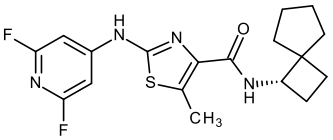
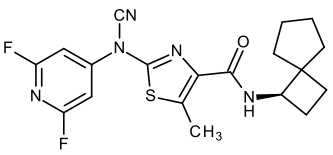
Más preferiblemente, el compuesto de fórmula (VII), de acuerdo con la presente invención se selecciona del compuesto A-5, A-6, A-11, A-12, A-17, A-18, A-23, o A-24 como se enumeran en la tabla A.

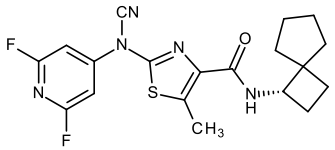
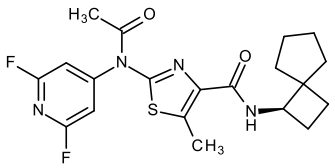
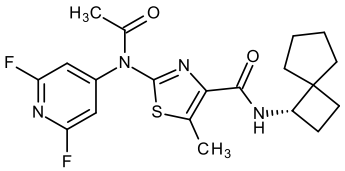
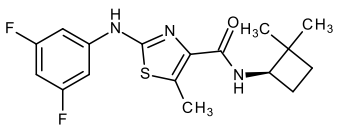
Incluso más preferiblemente, el compuesto de fórmula (VII), de acuerdo con la presente invención se selecciona del compuesto A-5, A-11, A-17, o A-23 como se enumeran en la tabla A.

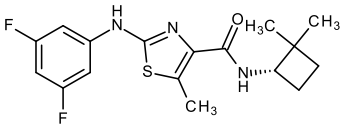
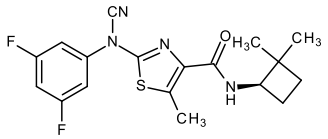
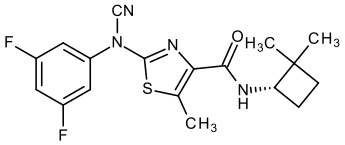
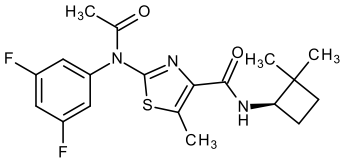
Tabla A: Compuestos de fórmula (III), (VI) y (VII) de acuerdo con la presente invención

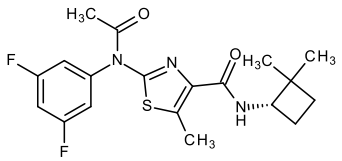
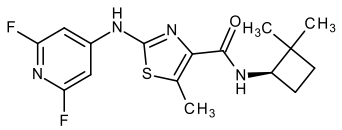
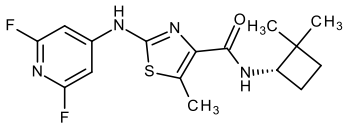
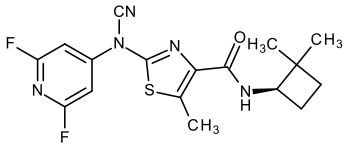
Entrada	**Nombre IUPAC**	**Estructura**	**Enantiómero**
A-1	2-(3,5-difluoroanilino)-5-metil-N-[(3R)-espiro[3.4]octan-		Enantiómero-R

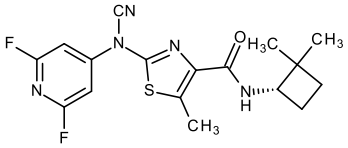
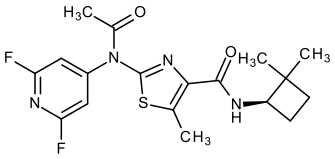
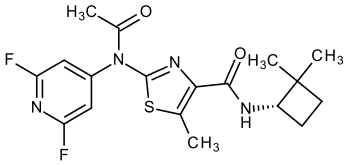
		3-il]tiazol-4-carboxamida		
	A-2	2-(3,5-difluoroanilino)-5-metil-N-[(3S)-espiro[3.4]octan-3-il]tiazol-4-carboxamida		S-enantiómero
	A-3	2-(N-ciano-3,5-difluoro-anilino)-5-metil-N-[(3R)-espiro[3.4]octan-3-il]tiazol-4-carboxamida		Enantiómero-R
	A-4	2-(N-ciano-3,5-difluoro-anilino)-5-metil-N-[(3S)-espiro[3.4]octan-3-il]tiazol-4-carboxamida		S-enantiómero
	A-5	2-(N-acetil-3,5-difluoro-anilino)-5-metil-N-[(3R)-espiro[3.4]octan-3-il]tiazol-4-		Enantiómero-R

	carboxamida		
A-6	2-(N-acetil-3,5-difluoro-anilino)-5-metil-N-[(3S)-espiro[3.4]octan-3-il]tiazol-4-carboxamida		S-enantiómero
A-7	2-[(2,6-difluoro-4-piridil)amino]-5-metil-N-[(3R)-espiro[3.4]octan-3-il]tiazol-4-carboxamida		Enantiómero-R
A-8	2-[(2,6-difluoro-4-piridil)amino]-5-metil-N-[(3S)-espiro[3.4]octan-3-il]tiazol-4-carboxamida		S-enantiómero
A-9	2-[ciano-(2,6-difluoro-4-piridil)amino]-5-metil-*N*-[(3*R*)-espiro[3.4]octan-3-il]tiazol-4-		Enantiómero-R

	carboxamida		
A-10	2-[ciano-(2,6-difluoro-4-piridil)amino]-5-metil-*N*-[(3*S*)-espiro[3.4]octan-3-il]tiazol-4-carboxamida		S-enantiómero
A-11	2-[acetil-(2,6-difluoro-4-piridil)amino]-5-metil-N-[(3R)-espiro[3.4]octan-3-il]tiazol-4-carboxamida		Enantiómero-R
A-12	2-[acetil-(2,6-difluoro-4-piridil)amino]-5-metil-N-[(3S)-espiro[3.4]octan-3-il]tiazol-4-carboxamida		S-enantiómero
A-13	2-(3,5-difluoroanilino)-N-[(1R)-2,2-		Enantiómero-R

	dimetilciclobutil]-5-metil-tiazol-4-carboxamida		
A-14	2-(3,5-difluoroanilino)-N-[(1S)-2,2-dimetilciclobutil]-5-metil-tiazol-4-carboxamida		S-enantiómero
A-15	2-(N-ciano-3,5-difluoro-anilino)-N-[(1R)-2,2-dimetilciclobutil]-5-metil-tiazol-4-carboxamida		Enantiómero-R
A-16	2-(N-ciano-3,5-difluoro-anilino)-N-[(1S)-2,2-dimetilciclobutil]-5-metil-tiazol-4-carboxamida		S-enantiómero
A-17	2-(N-acetil-3,5-difluoro-anilino)-N-[(1R)-2,2-dimetilciclobutil]		Enantiómero-R

		-5-metil-tiazol-4-carboxamida		
	A-18	2-(N-acetil-3,5-difluoro-anilino)-N-[(1S)-2,2-dimetilciclobutil]-5-metil-tiazol-4-carboxamida		S-enantiómero
	A-19	2-[(2,6-difluoro-4-piridil)amino]-5-metil-N-[(1R)-2,2-dimetilciclobutil]tiazol-4-carboxamida		Enantiómero-R
	A-20	2-[(2,6-difluoro-4-piridil)amino]-5-metil-N-[(1S)-2,2-dimetilciclobutil]tiazol-4-carboxamida		S-enantiómero
	A-21	2-[acetil-(2,6-difluoro-4-piridil)amino]-N-		Enantiómero-R

	[(1R)-2,2-dimetilciclobutil]-5-metil-tiazol-4-carboxamida		
A-22	2-[acetil-(2,6-difluoro-4-piridil)amino]-N-[(1S)-2,2-dimetilciclobutil]-5-metil-tiazol-4-carboxamida		S-enantiómero
A-23	2-[acetil-(2,6-difluoro-4-piridil)amino]-N-[(1R)-2,2-dimetilciclobutil]-5-metil-tiazol-4-carboxamida		Enantiómero-R
A-24	2-[acetil-(2,6-difluoro-4-piridil)amino]-N-[(1S)-2,2-dimetilciclobutil]-5-metil-tiazol-4-carboxamida		S-enantiómero

El enantiómero (S) o (R) de los compuestos de fórmula (III), (VI), (VII) de acuerdo con la presente invención, y las mezclas de dichos enantiómeros se pueden preparar mediante los métodos estereoselectivos que se describen a continuación.

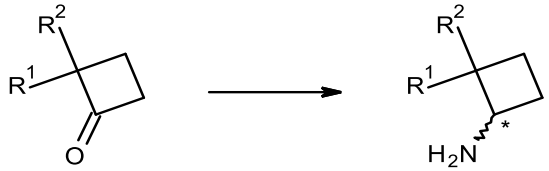
O los enantiómeros individuales de los compuestos de fórmula (III), (VI), (VII) de acuerdo con la presente invención se pueden obtener después de la separación de una mezcla racémica usando métodos de resolución conocidos u obtenidos por medio de una síntesis estereoselectiva. Por ejemplo, los enantiómeros de primera y segunda elución se pueden obtener mediante separación cromatográfica usando una fase estacionaria quiral (tal como columnas CHIRALPAK® basadas en amilosa o celulosa.

Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I)

En una realización de la invención, el procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (I), en donde dicho procedimiento comprende la reacción de un compuesto de fórmula (II) en presencia de amoníaco, una sal de amonio e hidrógeno, en presencia de un catalizador de metal de transición quiral, para producir un compuesto de fórmula (I), y en donde dicho compuesto de fórmula (I) es el enantiómero (*S*) o (*R*) de acuerdo con el Esquema 1, en donde R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo

C_3-C_6; o R^1 y R^2 forman con el carbono al que están unidos un anillo cicloalquilo C_3-C_6; y en donde el compuesto de fórmula (I) es el enantiómero (*S*) o (*R*).

Esquema 1: Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I)



(II) (I)

Preferiblemente, en el procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (I), a partir de los compuestos de fórmula (II) de acuerdo con el Esquema 1, R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de alquilo C_1-C_3, o R^1 y R^2 forman con el carbono al que están unidos un anillo cicloalquilo C_4-C_6. Incluso más preferiblemente, R^1 y R^2 son metilo, o R^1 y R^2 forman con el carbono al que están unidos un anillo ciclobutilo o ciclopentilo.

En una realización de la invención, en el procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (I), a partir de los compuestos de fórmula (II) de acuerdo con el Esquema 1, R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de alquilo C_1-C_3, o R^1 y R^2 forman con el carbono al que están unidos un anillo cicloalquilo C_4-C_6, y el compuesto de fórmula (I) es el enantiómero (*S*).

En otra realización de la invención, en el procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (I), a partir de los compuestos de fórmula (II) de acuerdo con el Esquema 1, R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de alquilo C_1-C_3, o R^1 y R^2 forman con el carbono al que están unidos un anillo cicloalquilo C_4-C_6, y el compuesto de fórmula (I) es el enantiómero (*R*).

En una realización preferida de la invención, en el procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (I), a partir de los compuestos de fórmula (II) de acuerdo con el Esquema 1, R^1 y R^2 son metilo, o R^1 y R^2 forman con el carbono al que están unidos un anillo ciclobutilo o ciclopentilo, y el compuesto de fórmula (I) es el enantiómero (*S*).

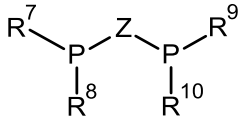
En otra realización preferida de la invención, en el procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (I), a partir de los compuestos de fórmula (II) de acuerdo con el Esquema 1, R^1 y R^2 son metilo, o R^1 y R^2 forman con el carbono al que están unidos un anillo ciclobutilo o ciclopentilo, y el compuesto de fórmula (I) es el enantiómero (*R*).

En el procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (I), a partir de compuestos de fórmula (II) de acuerdo con el Esquema 1, el catalizador de metal de

transición quiral comprende un metal de transición seleccionado de Ru, Rh, Ir y Pd, y un ligando quiral.

Los ligandos quirales son conocidos en la técnica y pueden usarse en la presente invención, se dan ejemplos en "Síntesis asimétrica catalítica", Iwao Ojima, tercera edición, Wiley-VCH 2010 y la literatura citada allí; Las clases típicas que conoce una persona experta en la materia incluyen, pero no se limitan a, TADDOL (α,α,α',α'-tetraaril-2,2-disustituido 1,3-dioxolano-4,5-dimetanol), DUPHOS (ligando de fosfolano), BOX (ligando de bis(oxazolina)), BINAP (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo), BINOL (1,1'-Bi-2-naftol), DIOP (2,3-*O*-isopropilideno-2,3-dihidroxi-1,4-bis(difenilfosfino)butano), WALPHOS, TANIAPHOS, MANDYPHOS, CHENPHOS, JOSIPHOS, BIPHEMP, MeO-BIPHEP, SEGPHOS, CHIRAPHOS, PPHOS, TUNEPHOS y SYNPHOS.

Preferiblemente, el ligando quiral es un fósforo bidentado que contiene el ligando de fórmula general (V)



(V)

en donde Z es un grupo de enlace y R^7, R^8, R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente de arilo, heteroarilo, alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido. Los sustituyentes típicos para R^7, R^8, R^9 y R^{10} se seleccionan de alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6 y halógeno. Preferiblemente, el grupo de

enlace Z se selecciona de (R o S)-1,1'-binaftilo, (R o S)-4,4'-bi-1,3-benzodioxol, (R o S)-2,2',6,6'-tetrametoxi-3,3'-bipiridina, (R o S)-6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo, (R o S)-4,4',6,6'-tetrametoxi-1,1'-bifenilo, 2,2'-bis-[(R o S)-cx-(dimetilamino)bencil]ferroceno, ferrocenil metilo, ferroceno, benceno y etilo. Más preferiblemente, el ligando bidentado de fórmula (V) se selecciona de entre las clases de ligandos BINAP, WALPHOS, JOSIPHOS, TANIAPHOS, MANDYPHOS, CHENPHOS, MeO-BIPHEP, PPHOS, DUPHOS, TUNEPHOS, SYNPHOS y SEPGPHOS.

Los ligandos quirales adecuados en la presente invención incluyen, pero no se limitan a (R)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo,(S)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, (R)-2,2'-bis(di-p-tolilfosfino)-1,1'-binaftilo, (S)-2,2'-bis(di-p-tolilfosfino)-1,1'-binaftilo, (R)-2,2'-bis[di(3,5-xilil)fosfino]-1,1'-binaftilo, (S)-2,2'-bis[di(3,5-xilil)fosfino]-1,1'-binaftilo, (R)-5,5'-bis(difenilfosfino)-4,4'-bi-1,3-benzodioxol, (S)-5,5'-bis(difenilfosfino)-4,4'-bi-1,3-benzodioxol, (R)-5,5'-bis(di [3,5-xilil] fosfino)-4,4'-bi-1,3-benzodioxol, (S)-5,5'-bis(di [3,5-xilil] fosfino)-4,4'-bi-1,3-benzodioxol, (R)-1,13-bis(difenilfosfino)-7,8-dihidro-6H-dibenzo[f,h][1,5]dioxina, (S)-1,13-bis(difenilfosfino)-7,8-dihidro-6H-dibenzo[f,h] [1,5]dioxina, (R)-2,2',6,6'-tetrametoxi-4,4'-bis(difenilfosfino)-3,3'-bipiridina, (S)-2,2',6,6'-tetrametoxi-4,4'-bis(difenilfosfino)-3,3'-bipiridina, (R)-

2,2',6,6'-tetrametoxi-4,4'-bis(di(3,5-xilil)fosfino)-3,3'-bipiridina, (S)-2,2',6,6'-tetrametoxi-4,4'-bis(di(3,5-xilil)fosfino)-3,3'-bipiridina, (R)-2,2'-bis(difenilfosfino)-6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo, (S)-2,2'-bis(difenilfosfino)-6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo, (R)-bis(difenilfosfino)-4,4',6,6'-tetra metoxi-1,1'-bifenilo, (S)-bis(difenilfosfino)-4,4',6,6'-tetra metoxi-1,1'-bifenilo, (R)-6,6'-bis(difenilfosfino)-2,2',3,3'-tetra hidro-5,5'-bi-1,4-benzodioxina, (S)-6,6'-bis(difenilfosfino)-2,2',3,3'-tetra hidro-5,5'-bi-1,4-benzodioxina, (R)-5,5'-bis(difenilfosfino)-2,2,2',2'-tetrafluoro-4,4'-bi-1,3-benzodioxol, (S)-5,5'-bis(difenilfosfino)-2,2,2',2'-tetrafluoro-4,4'-bi-1,3-benzodioxol, (*R*)-(−)-5,5′-bis[di(3,5-di-*terc*-butil-4-metoxifenil)fosfino]-4,4′-bi-1,3-benzodioxol, (*S*)-(+)-5,5′-bis[di(3,5-di-*terc*-butil-4-metoxifenil)fosfino]-4,4′-bi-1,3-benzodioxol, (*S*,*S*) Fc-1,1′-Bis[bis(3,5-dimetilfenil)fosfino]-2,2′-bis[(S,S)C-(N,N-dimetilamino)-fenilmetil] ferroceno, (*R*,*R*) Fc-1,1′-Bis[bis(3,5-dimetilfenil)fosfino]-2,2′-bis[(R,R)C-(N,N-dimetilamino)fenilmetil] ferroceno, (*R*)-2,2′-bis[bis(3,5-diisopropil-4-dimetilaminofenil)fosfino]-6,6′-dimetoxi-1,1′-bifenilo, (*S*)-2,2′-bis[bis(3,5-diisopropil-4-dimetilaminofenil)fosfino]-6,6′-dimetoxi-1,1′-bifenilo, (*S*)-2,2'-bis[bis(3,4,5-trimetoxifenil)fosfino]-4,4′,5,5′,6,6'-hexametoxi-1,1'-bifenilo, (*R*)-2,2'-bis[bis(3,4,5-trimetoxifenil)fosfino]-4,4′,5,5′,6,6'-hexametoxi-1,1'-

bifenilo, (*R*)-1-difenilfosfino-2-[(R)-(N,N-dimetilamino)[2-(difenilfosfino)fenil]metil]ferroceno, (*S*)-1-difenilfosfino-2-[(S)-(N,N-dimetilamino)[2-(difenilfosfino)fenil]metil]ferroceno, (*R*)-(+)-2,2'-Bis(difenilfosfino)-5,5',6,6',7,7',8,8'-octahidro-1,1'-binafitilo, (*S*)-(-)-2,2'-Bis(difenilfosfino)-5,5',6,6',7,7',8,8'-octahidro-1,1'-binafitilo, (*R*)-1-[(*R*)-1-[bis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]fosfino]etil]-2-[2-(difenilfosfino)fenil]ferroceno, (*S*)-1-[(*S*)-1-[bis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]fosfino]etil]-2-[2-(difenilfosfino)fenil]ferroceno, (*R*)-2,2'-bis[bis(3,5-di-terc-butil-4-metoxifenil)fosfino]-6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo, (*S*)-2,2'-bis[bis(3,5-di-terc-butil-4-metoxifenil)fosfino]-6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo, (*R*)-2,2'-bis[di-3,5-xililfosfino]-6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo, (*S*)-2,2'-bis[di-3,5-xililfosfino]-6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo, (*R*)-1-[(*R*)-1-(difenilfosfino)etil]-2-[2-(difenilfosfino)-fenil]-ferroceno, (*S*)-1-[(*S*)-1-(difenilfosfino)etil]-2-[2-(difenilfosfino)fenil]ferroceno, (*R*)-2,2'-bis(di-*p*-dimetilaminofenilfosfino)-6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo, (*S*)-2,2'-bis(di-*p*-dimetilamino-fenilfosfino)-6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo, (*R*)-2,2'-bis[bis(3,5-di-terc-butilfenil)fosfino]-6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo, (*S*)-2,2'-bis[bis(3,5-di-terc-butilfenil)fosfino]-6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo,——(*R*)-1-[(*R*)-1-[di(3,5-xilil)fosfino]etil]-2-[2-[di(3,5-

xilil)fosfino]fenil]ferroceno, (*S*)-1-[(*R*)-1-[di(3,5-xilil)fosfino]etil]-2-[2-[di(3,5-xilil)fosfino]fenil]ferroceno, (*R*)-2,2'-bis(di-m-dimetilamino-fenilfosfino)-6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo, (*S*)-2,2'-bis(di-m-dimetilaminofenilfosfino)-6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo, (*R*)-2,2'-bis[bis(3,5-diisopropil-4-dimetoxifenil)fosfino]-6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo, (*S*)-2,2'-bis[bis(3,5-diisopropil-4-dimetoxifenil)fosfino]-6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo, (-)-1,2-bis[(2*S*,5*S*)-2,5-diisopropilfosfolano]benceno, (+)-1,2-bis[(2*R*,5*R*)-2,5-diisopropil-fosfolano]benceno, (*R*)-2,2'-bis(di-p-tolilfosfino)-6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo, (*S*)-2,2'-bis(di-p-tolilfosfino)-6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo, (*R*)-2,2'-bis(di-6-metoxi-2-naftalenilfosfino)-6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo, (*S*)-2,2'-bis(di-6-metoxi-2-naftalenilfosfino)-6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo, (*R*)-2,2'-bis[bis(3,5-diisopropilfenil)fosfino]-6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo, (*S*)-2,2'-bis[bis(3,5-diisopropil-fenil)fosfino]-6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo, 1-diciclohexilfosfino-1'-[$(S)_P$-[$(S)_{Fc}$-2-[$(R)_C$-1-dimetilamino)etil]ferrocenil]fenilfosfino]ferroceno, 1-diciclohexilfosfino-1'-[$(R)_P$-[$(R)_{Fc}$-2-[$(S)_C$-1-dimetilamino)etil]ferrocenil]fenilfosfino]ferroceno.

Los ligandos quirales preferidos se seleccionan de (*R*)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, (*S*)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, (*R*)-2,2'-bis(di-*p*-

tolilfosfino)-1,1'-binaftilo, (*S*)-2,2'-bis(di-p-tolilfosfino)-1,1'-binaftilo, (*R*)-2,2'-bis[di(3,5-xilil)fosfino]-1,1'-binaftilo, (*S*)-2,2'-bis[di(3,5-xilil)fosfino]-1,1'-binaftilo, (*R*)-5,5'-bis(difenilfosfino)-4,4'-bi-1,3-benzodioxol, (*S*)-5,5'-bis(difenilfosfino)-4,4'-bi-1,3-benzodioxol, (*R*)-5,5'-bis(di[3,5-xilil]fosfino)-4,4'-bi-1,3-benzodioxol, (*S*)-5,5'-bis(di[3,5-xilil]fosfino)-4,4'-bi-1,3-benzodioxol, (*R*)-5,5'-bis(di[3,5-di-t-butil-4-metoxifenil]-fosfino)-4,4'-bi-1,3-benzodioxol, (*S*)-5,5'-bis(di[3,5-di-t-butil-4-metoxifenil]fosfino)-4,4'-bi-1,3-benzodioxol, (*R*)-1,13-bis(difenilfosfino)-7,8-dihidro-6H-dibenzo[f,h][1,5]dioxin, (*S*)-1,13-bis(difenilfosfino)-7,8-dihidro-6H-dibenzo[f,h][1,5]dioxin, (*R*)-2,2',6,6'-tetrametoxi-4,4'-bis(difenil-fosfino)-3,3'-bipiridina, (*S*)-2,2',6, 6'-tetrametoxi-4,4'-bis(difenilfosfino)-3,3'-bipiridina, (*R*)-2,2',6,6'-tetrametoxi-4,4'-bis(di[3,5-xilil]fosfino)-3,3'-bipiridina, (*S*)-2,2',6,6'-tetrametoxi-4,4'-bis(di[3,5-xilil]fosfino)-3,3'-bipiridina, (*R*)-2,2'-bis(difenilfosfino)-6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo, (*S*)-2,2'-bis(difenilfosfino)-6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo, (*R*)-bis(difenilfosfino)-4,4',6,6'-tetrametoxi-1,1'-bifenilo, (*S*)-bis(difenilfosfino)-4,4',6,6'-tetrametoxi-1,1'-bifenilo, (*R*)-6,6'-bis(difenilfosfino)-2,2',3,3'-tetrahidro-5,5'-bi-1,4-benzodioxina, (*S*)-6,6'-bis(difenilfosfino)-2,2',3,3'-tetrahidro-5,5'-bi-1,4-benzodioxina, (*R*)-(+)-2,2'-

Bis(difenilfosfino)-5,5',6,6',7,7',8,8'-octahidro-1,1'-binafitilo, (*S*)-(-)-2,2'-Bis(difenilfosfino)-5,5',6,6',7,7',8,8'-octahidro-1,1'-binafitilo, *R*)-5,5'-bis(difenilfosfino)-2,2,2',2'-tetrafluoro-4,4'-bi-1,3-benzodioxol, (*S*)-5,5'-bis(difenilfosfino)-2,2,2',2'-tetrafluoro-4,4'-bi-1,3-benzodioxol, (*R*)-1-[(*R*)-1-[di(3,5-xilil)fosfino]etil]-2-[2-[di(3,5-xilil)fosfino]fenil]ferroceno, (*S*)-1-[(*S*)-1-[di(3,5-xilil)fosfino]etil]-2-[2-[di(3,5-xilil)fosfino]fenil]ferroceno, (*R*)-1-[(*R*)-1-[bis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]fosfino]etil]-2-[2-(difenilfosfino)fenil]ferroceno, or (*S*)-1-[(*S*)-1-[bis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]fosfino]etil]-2-[2-(difenilfosfino)fenil]ferroceno.

Más preferiblemente, el ligando quiral se selecciona de (*R*)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, (*S*)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, (*R*)-2,2'-bis(di-*p*-tolilfosfino)-1,1'-binaftilo, (*S*)-2,2'-bis(di-p-tolilfosfino)-1,1'-binaftilo, (*R*)-2,2'-bis[di(3,5-xilil)fosfino]-1,1'-binaftilo, (*S*)-2,2'-bis[di(3,5-xilil)fosfino]-1,1'-binaftilo, (*R*)-5,5'-bis(difenilfosfino)-4,4'-bi-1,3-benzodioxol, (*R*)-5,5'-bis(di[3,5-xilil]fosfino)-4,4'-bi-1,3-benzodioxol, (*R*)-5,5'-bis[di(3,5-di-*terc*-butil-4-metoxifenil)fosfino]-4,4'-bi-1,3-benzodioxol, (*S*)-1,13-bis(difenilfosfino)-7,8-dihidro-6H-dibenzo[f,h][1,5]dioxin,

(*R*)-2,2',6,6'-tetrametoxi-4,4'-bis(di(3,5-xilil)fosfino)-3,3'-bipiridina, (*R*)-2,2'-bis(difenilfosfino)-6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenil, (*R*)-2,2'-bis(difenilfosfino)-4,4',6,6'-tetrametoxi-1,1'-bifenil, (*R*)-6,6'-bis(difenilfosfino)-2,2',3,3'-tetrahidro-5,5'-bi-1,4-benzodioxina, (*R*)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-5,5',6,6',7,7',8,8'-octahidro-1,1'-binaftilo, (R)-(+)-2,2'-bis(di-3,5-xililfosfino)-5,5',6,6',7,7',8,8'-octahidro-1,1'-binaftilo, (*R*)-5,5'-bis(difenilfosfino)-2,2,2',2'-tetrafluoro-4,4'-bi-1,3-benzodioxol, (*S*)-1-[(*S*)-1-[di(3,5-xilil)fosfino]etil]-2-[2-[di(3,5-xilil)fosfino]fenil]ferroceno, o (*S*)-1-[(*S*)-1-[bis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]fosfino]etil]-2-[2-(difenilfosfino)fenil]ferroceno.

Incluso más preferiblemente, el ligando quiral se selecciona de (*R*)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, (*S*)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, (*R*)-2,2'-bis(di-*p*-tolilfosfino)-1,1'-binaftilo, (*S*)-2,2'-bis(di-p-tolilfosfino)-1,1'-binaftilo, (*R*)-2,2'-bis[di(3,5-xilil)fosfino]-1,1'-binaftilo o (*S*)-2,2'-bis[di(3,5-xilil)fosfino]-1,1'-binaftilo.

Incluso más preferiblemente, el ligando quiral se selecciona de (*R*)-2,2'-bis[di(3,5-xilil)fosfino]-1,1'-binaftilo, o

(*S*)-2,2'-bis[di(3,5-xilil)fosfino]-1,1'-binaftilo.

En una realización de la invención el ligando quiral es (*R*)-2,2'-bis[di(3,5-xilil)fosfino]-1,1'-binaftilo.

En otra realización de la invención el ligando quiral es (*S*)-2,2'-bis[di(3,5-xilil)fosfino]-1,1'-binaftilo.

En una realización de la invención, en el procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (I), a partir de compuestos de fórmula (II) de acuerdo con el Esquema 1, el catalizador de metal de transición quiral comprende un metal de transición seleccionado de Ru, Rh, Ir y Pd, y un ligando quiral seleccionado de (*R*)-2,2'-bis[di(3,5-xilil)fosfino]-1,1'-binaftilo, o (*S*)-2,2'-bis[di(3,5-xilil)fosfino]-1,1'-binaftilo.

En una realización de la invención, en el procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (I), a partir de compuestos de fórmula (II) de acuerdo con el Esquema 1, el catalizador de metal de transición quiral comprende un metal de transición seleccionado de Ru, Rh, Ir y Pd, y un ligando quiral seleccionado de (*R*)-2,2'-bis[di(3,5-xilil)fosfino]-1,1'-binaftilo.

En otra realización de la invención, en el procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (I), a partir de compuestos de fórmula (II) de acuerdo con el Esquema 1, el catalizador de metal de transición quiral comprende un metal de transición seleccionado de Ru, Rh, Ir y Pd, y un ligando

quiral seleccionado de (*S*)-2,2'-bis[di(3,5-xilil)fosfino]-1,1'-binaftilo

El catalizador de metal de transición puede consistir en un complejo preformado. Tales complejos preformados pueden formarse generalmente haciendo reaccionar el ligando quiral con un compuesto precursor de metal de transición adecuado.

Los complejos así obtenidos pueden usarse luego como el catalizador en el procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula(I) de acuerdo con el esquema 1. Los compuestos precursores de metales de transición comprenden al menos los metales de transición seleccionados de Ru, Rh, Ir y Pd y típicamente comprenden ligandos que se desplazan fácilmente por el ligando quiral o pueden comprender un ligando que se retira fácilmente por hidrogenación. Los catalizadores de metales de transición preferidos son complejos de Ru.

Los compuestos precursores de metales de transición adecuados incluyen pero no se limitan a $RuCl_3$, $RuCl_3 \cdot nH_2O$, $[RuCl_2(\eta_6\text{-benceno})]_2$, $[RuCl_2(\eta_6\text{-cimeno})]_2$, $[RuCl_2(\eta_6\text{-mesitileno})]_2$, $[RuCl_2(\eta_6\text{-hexametilbenceno})]_2$, $[RuBr_2(\eta_6\text{-benceno})]_2$, $[RuI_2(\eta_6\text{-benceno})]_2$, trans-$RuCl_2(DMSO)_4$, $RuCl_2(PPh_3)_3$, $RuCl_2(COD)$ (en el cual COD es 1,5-ciclooctadieno), $Ru(COD)(metilalil)_2$, $Ru(COD)(trifluoroacetato)_2$, $[Ir(COD)Cl]_2$, Rh(COD)Cl, $Rh(COD)_2BF_4$, $Rh(COD)_2(OTf)_2$, $Ru(COD)(OAc)_2$. Los compuestos

precursores de metales de transición preferidos se seleccionan de $[RuCI_2(\eta_6\text{-benceno})]_2$, $[RuCI_2(\eta_6\text{-cimeno})]_2$, $RuCI_2(COD)$, $Ru(COD)(metilalilo)_2$ y $Ru(COD)(trifluoroacetato)_2$.

Los ejemplos de complejos de catalizador de Ru preformado incluyen pero no se limitan a [RuCl(p-cimeno)((S)-DM-SEGPHOS)]Cl, [RuCl(p-cimeno)((R)-DM-SEGPHOS)]Cl, $[NH_2Me_2][(RuCl((R)\text{-xilbinap}))_2(u\text{-}Cl)_3]$, $[NH_2Me_2][(RuCl((S)\text{-xilbinap}))_2(u\text{-}Cl)_3]$, $Ru(OAc)_2[(R)\text{-binap}]$, $Ru(OAc)_2[(S)\text{-binap}]$, $Ru(OAc)_2[(R)\text{-xilbinap}]$, $Ru(OAc)_2[(S)\text{-xilbinap}]$, $RuCl_2[(R)\text{-xilbinap}][(R)\text{-daipeno}]$, $RuCl_2[(S)\text{-xilbinap}][(S)\text{-daipeno}]$, $RuCl_2[(R)\text{-xilbinap}][(R,R)\text{-dpeno}]$, $RuCl_2[(S)\text{-xilbinap}][(S,S)\text{-dpeno}]$. Los complejos catalizadores de Ru preferidos se seleccionan de [RuCl(p-cimeno)((R)-xilbinap)]Cl, $[NH_2Me_2][(RuCl((R)\text{-xilbinap}))_2(u\text{-}Cl)_3]$, $Ru(OAc)_2[(S)\text{-xilbinap}]$, $Ru(OAc)_2[(R)\text{-xilbinap}]$, $[NH_2Me_2][(RuCl((S)\text{-xilbinap}))_2(u\text{-}Cl)_3]$, $[NH_2Me_2][(RuCl((R)\text{-H8-binap}))_2(u\text{-}Cl)_3]$, [RuCl(p-cimeno)((R)-H8-binap)]Cl, $Ru(OAc)_2[(R)\text{-H8-binap}]$, $[NH_2Me_2][(RuCl((R)\text{-H8-xilbinap}))_2(u\text{-}Cl)_3]$, [RuCl(p-cymene)((R)-H8-xilbinap)]Cl, $Ru(OAc)_2[(R)\text{-H8-xilbinap}]$, $[NH_2Me_2][(RuCl((S)\text{-1-}[(S)\text{-1-}[bis[3,5\text{-bis(trifluorometil)fenil]fosfino]etil}]\text{-2-}[2\text{-(difenilfosfino)fenil]ferroceno}))_2(u\text{-}Cl)_3]$, [RuCl(p-cimeno)((S)-1-[(S)-1-[bis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]fosfino]etil]-2-[2-(difenilfosfino)fenil]-ferroceno)]Cl y (S)-1-[(S)-1-[bis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]fosfino]etil]-2-[2-(difenilfosfino)-

fenil]ferroceno]. Los complejos catalíticos de Ru más preferidos se seleccionan de $[NH_2Me_2][(RuCl((S)-xilbinap))_2(u-Cl)_3]$, $[NH_2Me_2][(RuCl((R)-xilbinap))_2(u-Cl)_3]$, $Ru(OAc)_2[(S)-xilbinap]$ y $Ru(OAc)_2[(R)-xilbinap]$.

En una realización de la invención, los complejos de catalizador de Ru se seleccionan de $[NH_2Me_2][(RuCl((S)-xilbinap))_2(u-Cl)_3]$, $[NH_2Me_2][(RuCl((R)-xilbinap))_2(u-Cl)_3]$, $Ru(OAc)_2[(S)-xilbinap]$ o $Ru(OAc)_2[(R)-xilbinap]$.

En otra realización de la invención, los complejos de catalizador de Ru se seleccionan de $[NH_2Me_2][(RuCl((R)-xilbinap))_2(u-Cl)_3]$ o $Ru(OAc)_2[(S)-xilbinap]$.

En otra realización de la invención, los complejos de catalizador de Ru $[NH_2Me_2][(RuCl((R)-xilbinap))_2(u-Cl)_3]$ o $Ru(OAc)_2[(R)-xilbinap]$.

En una realización de la invención, en el procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (I), a partir de compuestos de fórmula (II) de acuerdo con el Esquema 1, el sistema catalítico quiral es un complejo catalítico de Ru seleccionado de $[NH_2Me_2][(RuCl((S)-xilbinap))_2(u-Cl)_3]$, $[NH_2Me_2][(RuCl((R)-xilbinap))_2(u-Cl)_3]$, $Ru(OAc)_2[(S)-xilbinap]$ o $Ru(OAc)_2[(R)-xilbinap]$.

En una realización de la invención, en el procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (I), a partir de compuestos de fórmula (II) de acuerdo con el Esquema 1, el sistema catalítico quiral es un complejo catalítico de Ru

seleccionado de $[NH_2Me_2][(RuCl((S)-xilbinap))_2(u-Cl)_3]$, o $Ru(OAc)_2[(S)-xilbinap]$.

En otra realización de la invención, en el procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (I), a partir de compuestos de fórmula (II) de acuerdo con el Esquema 1, el sistema catalítico quiral es un complejo catalítico de Ru seleccionado de $[NH_2Me_2][(RuCl((S)-xilbinap))_2(u-Cl)_3]$, o $Ru(OAc)_2[(R)-xilbinap]$.

Como se mencionó anteriormente, el procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con el Esquema 1, también requiere la presencia de una sal de amonio. Las sales de amonio se pueden generar *in situ* mediante la adición de amoníaco o amoníaco sustituido y el ácido apropiado. Las sales de amonio también se pueden preparar a partir de amoníaco o amoníaco sustituido y el ácido apropiado y luego agregarse a la mezcla de reacción.

Los ácidos, usados para generar las sales de amonio, adecuados para la preparación de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención incluyen, pero sin limitarse a, ácidos próticos tales como ácidos inorgánicos, por ejemplo, cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, yoduro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido fosfórico o hidrogenosulfato de sodio, o ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido

toluenosulfónico, ácido metoxiacético, ácido fenoxacético, ácido láctico o ácido mandélico.

Preferiblemente, el procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con el Esquema 1, se lleva a cabo en presencia de ácido acético, ácido metanosulfónico, cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o ácido sulfúrico. Más preferiblemente, el procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) se lleva a cabo en presencia de cloruro de hidrógeno (HCl) o bromuro de hidrógeno (HBr).

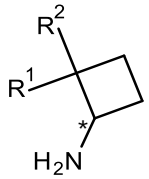
Las aminas usadas para generar las sales de amonio adecuadas para la preparación de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención incluyen, pero sin limitarse a, amoníaco, aminas primarias, por ejemplo, metilamina, isopropilamina, terc-butilamina, anilina, bencilamina, α-fenetilamina, $_{b}$-fenetilamina y aminas de fórmula (I), aminas secundarias, por ejemplo, dimetilamina, pirrolidina, piperidina, morfolina, aminas terciarias, por ejemplo, trimetilamina, trietilamina, DABCO, quinuclidina, N, N-dimetilanilina, diisopropiletilamina o N-metilmorfolina.

Otras sales de amonio adecuadas para la preparación de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención incluyen, pero sin limitarse a, sales de amonio tetrasustituidas, por ejemplo, haluros de tetrametilamonio, tetraetilamonio, tetrabutilamonio, benciltrimetilamonio o

cetiltrimetilamonio, en donde el haluro es cloruro, bromuro o yoduro.

Preferiblemente, el procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con el Esquema 1, se lleva a cabo en presencia de cloruro de amonio, bromuro de amonio, cloruro de trietilamonio o cloruro de tetra-butilamonio. Más preferiblemente, el procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) se lleva a cabo en presencia de cloruro de amonio o bromuro de amonio.

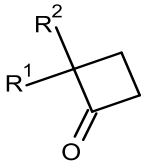
En una realización de la presente invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I):



(I)

en donde R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_6; o R^1 y R^2 forman con el carbono al que están unidos un anillo cicloalquilo C_3-C_6;

comprendiendo dicho procedimiento la conversión de un compuesto de fórmula (II)



(II)

en donde R^1 y R^2 se definen como para los compuestos de fórmula (I),

en presencia de amoníaco, una sal de amonio e hidrógeno, en presencia de un catalizador de metal de transición quiral para producir un compuesto de fórmula (I), en donde dicho compuesto de fórmula (I) es el enantiómero (*S*) o (*R*), en donde el asterisco marca el centro estereogénico;

en donde dicha sal de amonio se selecciona de cloruro de amonio o bromuro de amonio; y

en donde dicho catalizador de metal de transición quiral se selecciona de $[NH_2Me_2][(RuCl((S)-xilbinap))_2(u-Cl)_3]$, $[NH_2Me_2][(RuCl((R)-xilbinap))_2(u-Cl)_3]$, $Ru(OAc)_2[(S)-xilbinap]$ o $Ru(OAc)_2[(R)-xilbinap]$.

En otra realización de la presente invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), en donde R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_6; o R^1 y R^2 forman con el carbono al que están unidos un anillo cicloalquilo C_3-C_6; dicho procedimiento comprende la reacción de un compuesto de fórmula (II), en donde R^1 y R^2 se definen como para los compuestos de fórmula (I), en presencia de amoníaco, una sal de amonio e hidrógeno, en presencia de un catalizador de metal de transición quiral para producir un compuesto de fórmula (I), en donde dicho compuesto de fórmula (I) es el enantiómero (*S*) o (*R*), en donde dicha sal de amonio

se selecciona de cloruro de amonio o bromuro de amonio; y en donde dicho catalizador de metal de transición quiral se selecciona de $[NH_2Me_2][(RuCl\ (S)\ -xilbinap))_2(u\text{-}Cl)_3]$, o $Ru(OAc)_2[(S)\ -xilbinap]$.

En otra realización de la presente invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), en donde R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_6; o R^1 y R^2 forman con el carbono al que están unidos un anillo cicloalquilo C_3-C_6; dicho procedimiento comprende la reacción de un compuesto de fórmula (II), en donde R^1 y R^2 se definen como para los compuestos de fórmula (I), en presencia de amoníaco, una sal de amonio e hidrógeno, en presencia de un catalizador de metal de transición quiral para producir un compuesto de fórmula (I), en donde dicho compuesto de fórmula (I) es el enantiómero (*S*) o (*R*), en donde dicha sal de amonio se selecciona de cloruro de amonio o bromuro de amonio; y en donde dicho catalizador de metal de transición quiral se selecciona de $[NH_2Me_2][(RuCl\ ((R)\ -xilbinap))_2(u\text{-}Cl)_3]$, o $Ru(OAc)_2[(R)\ -xilbinap]$.

En otra realización de la presente invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), en donde R^1 y R^2 son metilo; o R^1 y R^2 forman con el carbono al que están unidos un anillo ciclobutilo o anillo ciclopentilo; dicho procedimiento

comprende la reacción de un compuesto de fórmula (II), en donde R^1 y R^2 se definen como para los compuestos de fórmula (I), en presencia de amoníaco, una sal de amonio e hidrógeno, en presencia de un catalizador de metal de transición quiral para producir un compuesto de fórmula (I), en donde dicho compuesto de fórmula (I) es el enantiómero (*S*) o (*R*), en donde dicha sal de amonio se selecciona de cloruro de amonio o bromuro de amonio; y en donde dicho catalizador de metal de transición quiral se selecciona de $[NH_2Me_2][(RuCl\ (S)\text{-xilbinap})]_2(u\text{-}Cl)_3]$, o $Ru(OAc)_2[(S)\text{-xilbinap}]$.

En otra realización de la presente invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), en donde R^1 y R^2 son metilo; o R^1 y R^2 forman con el carbono al que están unidos un anillo ciclobutilo o anillo ciclopentilo; dicho procedimiento comprende la reacción de un compuesto de fórmula (II), en donde R^1 y R^2 se definen como para los compuestos de fórmula (I), en presencia de amoníaco, una sal de amonio e hidrógeno, en presencia de un catalizador de metal de transición quiral para producir un compuesto de fórmula (I), en donde dicho compuesto de fórmula (I) es el enantiómero (*S*) o (*R*), en donde dicha sal de amonio se selecciona de cloruro de amonio o bromuro de amonio; y en donde dicho catalizador de metal de transición quiral se selecciona de $[NH_2Me_2][(RuCl\ ((R)\text{-xilbinap}))_2(u\text{-}Cl)_3]$, o $Ru(OAc)_2[(R)\text{-xilbinap}]$.

Una persona experta en la materia entiende que el procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (I) de acuerdo con el Esquema 1 se lleva a cabo en un disolvente adecuado. Un disolvente adecuado puede seleccionarse de las siguientes clases de disolventes: alcoholes, éteres, ésteres, o hidrocarburos clorados o no clorados y aromáticos. Los disolventes adecuados incluyen pero sin limitarse a metanol, etanol, 2,2,2-trifluoroetan-1-ol, 2-propanol, alcohol terc-amílico, diclorometano y tolueno. Los disolventes preferidos son alcoholes, en particular metanol.

El procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (I) de acuerdo con el Esquema 1 se lleva a cabo en presencia de gas hidrógeno (H_2). La presión del gas hidrógeno dentro del recipiente de reacción puede estar entre 1 y 500 bar, en particular entre 1 y 250 bar, más particularmente entre 1 y 50 bar, incluso más particularmente entre 5 y 30 bar.

Típicamente, la temperatura del procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (I) de acuerdo con el Esquema 1 está entre 0 °C y 150 °C, preferiblemente entre 30 °C y 140 °C, más preferiblemente entre 50 °C y 130 °C, incluso más preferiblemente entre 80 °C y 120 °C, incluso más preferiblemente entre 80 °C y 100 °C.

El procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (I) de acuerdo con el Esquema 1 se puede llevar a cabo en presencia de otros aditivos. Los ejemplos de aditivos pueden incluir, pero sin limitarse a, agentes de secado como tamices moleculares, sulfato de magnesio, etóxido de titanio o isopropóxido de titanio.

Los parámetros de procedimiento preferidos para la preparación del compuesto de fórmula (I) de acuerdo con el Esquema 1 son los siguientes:

El catalizador de metal de transición se añade a la mezcla de reacción en una cantidad de 0.0001 y 0.1 moles equivalentes con respecto al compuesto de fórmula (II). Preferiblemente, se añaden entre 0.0002 y 0.02 equivalentes molares, más preferiblemente entre 0.0005 y 0.01 equivalentes molares, con respecto al compuesto de fórmula (II).

Los catalizadores de metal de transición pueden preformarse o pueden formarse *in situ* añadiendo los ligandos quirales y los precursores de metal de transición en la mezcla de reacción. Un experto en la materia es muy consciente de la formación de catalizadores de metal de transición *in situ*, por ejemplo, como se desvela en el documento EP1153908A2.

En una realización, en el procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención, la cantidad de amoníaco puede ser de

desde 1.0 hasta 3.0 equivalentes, desde 1.0 hasta 2.0 eq., desde 1.0 hasta 1.5 eq., desde 0.5 hasta 1.2 eq., desde 0.5 hasta 1.1 eq., desde 1.0 hasta 1.05 eq. Preferiblemente de 1.0 a 2.1 eq, más preferiblemente de 1.0 a 1.5 eq.

En una realización, en el procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención, la cantidad de la sal de amonio puede ser desde 0.1 hasta 2.0 equivalentes, desde 0.2 hasta 1.5 eq., desde 0.5 hasta 1.3 eq., desde 0.7 hasta 1.2 eq., desde 1.0 hasta 1.1 eq. Preferiblemente desde 0.5 hasta 1.0 eq.

En la presente invención, la expresión "equivalentes molares" en el procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) se basa en el número de moles (mol) del compuesto de fórmula (II), a menos que se indique lo contrario.

El experto en la materia entiende que el pH de la mezcla de reacción puede influir en el rendimiento de la reacción. Típicamente, el pH de la mezcla de reacción está entre 4 y 12, preferiblemente entre 5 y 11 e incluso más preferiblemente entre 6 y 10.

La concentración del compuesto de fórmula (II) es preferiblemente de 1 a 30 % en peso de la mezcla de reacción.

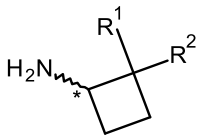
Opcionalmente, se agregan de 0.01 a 2 equivalentes molares con respecto al compuesto de fórmula (II) de uno o más aditivos a la mezcla de reacción.

Preferiblemente, el procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (I) de acuerdo con el Esquema 1 proporciona los enantiómeros de los compuestos de fórmula (I) en un e.e. del 50% o superior, preferiblemente del 75% o superior, más preferiblemente del 80% o superior. En una realización de la invención, el procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (I) de acuerdo con el Esquema 1 proporciona los enantiómeros de los compuestos de fórmula (I) en un e.e. (*S*) de 50% o más, preferiblemente de 75% o más, más preferiblemente 80% o más. En otra realización de la invención, el procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (I) de acuerdo con el Esquema 1 proporciona los enantiómeros de los compuestos de fórmula (I) en un e.e. (*R*) de 50% o más, preferiblemente de 75% o más, más preferiblemente 80% o más.

Procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (III), (VI) y (VII) a partir de compuestos de fórmula (I)

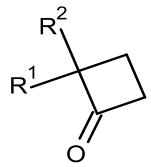
El procedimiento de la presente invención se puede usar en la preparación de cualquiera de los compuestos de fórmula (III) (VI) y (VII) de acuerdo con la etapa (2-i) a la etapa (2-iii), y con referencia a la descripción y ejemplos de los documentos WO2017/207362, WO2019/105933, WO2020/109511, WO2020/109509 y WO2021/244952:

(2-i) la preparación de un compuesto de fórmula (I)



(I)

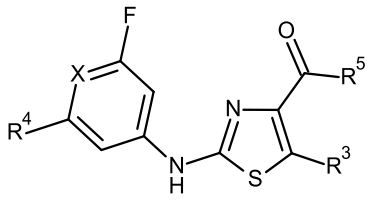
que comprende la conversión de un compuesto de fórmula (II)



(II)

en presencia de amoníaco, una sal de amonio e hidrógeno, en presencia de un catalizador de metal de transición quiral para producir un compuesto de fórmula (I), en donde dicho compuesto de fórmula (I) es el enantiómero (*S*) o (*R*), en donde el asterisco marca el centro estereogénico; en donde R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_6; o R^1 y R^2 forman con el carbono al que están unidos un anillo cicloalquilo C_3-C_6;

(2-ii) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (I) con un compuesto de fórmula (IV),

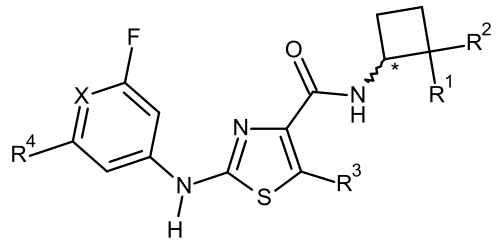


(IV)

en donde X es CH o N; R^4 es hidrógeno o fluoro; y R^5 se selecciona de hidroxi, halógeno o OR^6; en donde R^6 se selecciona de alquilo C_1-C_6, alquilcarbonilo C_3-C_6,

alcoxicarbonilo C_3-C_6, alquilsulfonilo C_1-C_6, benzoílo, heteroarilcarbonilo, fenilsulfonilo, heteroarilsulfonilo o heteroarilo, en donde dicho heteroarilo es un heterociclo aromático de 5 a 6 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados individualmente de N, O o S, y en donde dicho fenilo, benzoílo y heteroarilo no están sustituidos o están sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados individualmente de halógeno, alquilo C_1-C_3 o alcoxi C_1-C_3;

para formar un compuesto de fórmula (III)

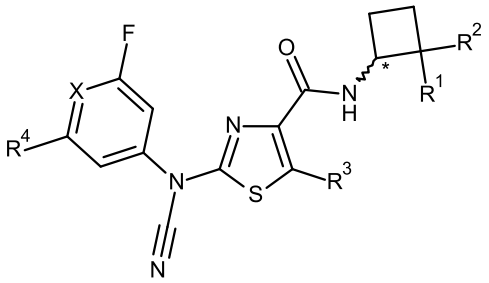


(III)

en donde R^1 y R^2 se definen como para la etapa (2-i), en donde dicho compuesto de fórmula (III) es el enantiómero (*S*) o (*R*), en donde el asterisco marca el centro estereogénico; y

(2-iii) hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula (III) con

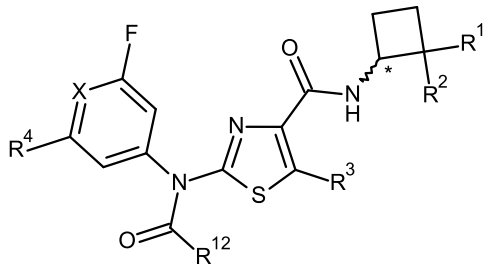
(2-iii-a) un compuesto de fórmula R^{11}-CN (VIII), donde R^{11} es un grupo saliente, preferiblemente halógeno, opcionalmente en presencia de una base, para formar un compuesto de fórmula (VI),



(VI)

en donde X, R^1, R^2, R^3 y R^4 se definen como para la etapa (2-ii); y en donde dicho compuesto de fórmula (VI) es el enantiómero (*S*) o (*R*), en donde el asterisco marca el centro estereogénico; o

(2-iii-b) un compuesto de fórmula R^{12}-C(=O)X^a (IX), en donde R^{12} es hidrógeno, C_1-C_3-alquilo, C_1-C_3-alcoxi, C_1-C_3-haloalquilo, C_1-C_3-hidroxialquilo, C_1-C_3-alcoxi-C_1-C_2-alquilo, C_3-C_4-cicloalquilo, C_1-C_2-alcoxi-C_1-C_2-alcoxi, C_1-C_3 -alcoxicarbonil-C_1-C_3-alquilo, C_1-C_2 -alcoxicarboniloxi-C_1-C_2-alquilo, C_1-C_2 -alquilcarboniloxi-C_1-C_2-alquilo, C_3-C_4 -alquiniloxi, C_1-C_3 -alquilsulfanilo o heterociclilo, donde dicho resto heterociclilo es un anillo monocíclico no aromático de 4, 5 o 6 miembros que comprende 1 heteroátomo seleccionado de oxígeno; y donde X^a es un grupo saliente, opcionalmente en presencia de una base, para formar un compuesto de fórmula (VII),



(VII)

en donde X, R^1, R^2, R^3 y R^4 se definen como para la etapa (2-ii), en donde R^{12} se define como para el compuesto de fórmula (IX); y en donde dicho compuesto de fórmula (VII) es el enantiómero (*S*) o (*R*), en donde el asterisco marca el centro estereogénico.

Se entiende que las realizaciones preferidas para X, R^1, R^2, R^3 y R^4 de acuerdo con la presente invención pueden aplicarse igualmente a las etapas (2-i) a (2-iii).

En una realización de la invención, en la preparación de cualquiera de los compuestos de fórmula (III), (VI) y (VII) de acuerdo con la etapa (2-i) a la etapa (2-iii), X es CH o N; R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_2 o cicloalquilo C_3-C_6, o R^1 y R^2 forman con el carbono al que están unidos un anillo cicloalquilo C_3-C_6; R^3 es alquilo C_1-C_3; R^4 es hidrógeno o halógeno; R^5 se selecciona de hidroxi, halógeno u OR^6; R^6 se selecciona de alquilo C_1-C_3, alquilcarbonilo C_3-C_6 o alcoxicarbonilo C_3-C_6; R^{11} es bromo; R^{12} es metilo, etilo, isopropilo, metoxi, etoxi, metoximetilo, 1-metoxietilo, oxetano-3-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo o tetrahidropiran-4-ilo; X^a es

halógeno; y los compuestos de fórmula (I), (III), (VI) y (VII) son el enantiómero (R) o (S).

En otra realización de la invención, en la preparación de cualquiera de los compuestos de fórmula (III), (VI) y (VII) de acuerdo con la etapa (2-i) a la etapa (2-iii), X es CH o N; R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_2 o cicloalquilo C_3-C_6, o R^1 y R^2 forman con el carbono al que están unidos un anillo cicloalquilo C_3-C_6; R^3 es alquilo C_1-C_3; R^4 es hidrógeno o halógeno; R^5 se selecciona de hidroxi, halógeno u OR^6; R^6 se selecciona de alquilo C_1-C_3, alquilcarbonilo C_3-C_6 o alcoxicarbonilo C_3-C_6; R^{11} es bromo; R^{12} es metilo, etilo, isopropilo, metoxi, etoxi, metoximetilo, 1-metoxietilo, oxetano-3-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo o tetrahidropiran-4-ilo; X^a es halógeno; y los compuestos de fórmula (I), (III), (VI) y (VII) son el enantiómero (S).

En otra realización de la invención, en la preparación de cualquiera de los compuestos de fórmula (III), (VI) y (VII) de acuerdo con la etapa (2-i) a la etapa (2-iii), X es CH o N; R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_2 o cicloalquilo C_3-C_6, o R^1 y R^2 forman con el carbono al que están unidos un anillo cicloalquilo C_3-C_6; R^3 es alquilo C_1-C_3; R^4 es hidrógeno o halógeno; R^5 se selecciona de hidroxi, halógeno u OR^6; R^6 se selecciona de alquilo C_1-C_3, alquilcarbonilo C_3-C_6 o alcoxicarbonilo C_3-C_6; R^{11} es bromo; R^{12}

es metilo, etilo, isopropilo, metoxi, etoxi, metoximetilo, 1-metoxietilo, oxetano-3-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo o tetrahidropiran-4-ilo; X^a es halógeno; y los compuestos de fórmula (I), (III), (VI) y (VII) son el enantiómero (R).

En una realización preferida de la invención, en la preparación de cualquiera de los compuestos de fórmula (III), (VI) y (VII) de acuerdo con la etapa (2-i) a la etapa (2-iii), X es N; R^1 y R^2 son metilo, o C_3-C_6-cicloalquilo, o R^1 y R^2 forman con el carbono al que están unidos un anillo ciclobutilo o ciclopentilo; R^3 es metilo; R^4 es fluoro; R^5 se selecciona de hidroxi, halógeno u OR^6; R^6 se selecciona de C_1-C_3-alquilo, C_3-C_6 -alquilcarbonilo o C_3-C_6 -alcoxicarbonilo; R^{11} es bromo; R^{12} es metilo, etilo, isopropilo, metoxi, etoxi, metoximetilo, 1-metoxietilo, oxetano-3-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo o tetrahidropiran-4-ilo; X^a es halógeno; y los compuestos de fórmula (I), (III), (VI) y (VII) son el enantiómero (R) o (S).

En otra realización preferida de la invención, en la preparación de cualquiera de los compuestos de fórmula (III), (VI) y (VII) de acuerdo con la etapa (2-i) a la etapa (2-iii), X es N; R^1 y R^2 son metilo, o R^1 y R^2 forman con el carbono al que están unidos un anillo ciclobutilo o ciclopentilo; R^5 se selecciona de hidroxi, halógeno u OR^6; R^6 se selecciona de alquilo C_1-C_3, alquilcarbonilo C_3-C_6 o

alcoxicarbonilo C_3-C_6; R^3es metilo; R^4 es flúor; R^5 se selecciona de hidroxi, halógeno u OR^6; R^6 se selecciona de alquilo C_1-C_3, alquilcarbonilo C_3-C_6 o alcoxicarbonilo C_3-C_6; R^{11} es bromo; R^{12} es metilo, etilo, isopropilo, metoxi, etoxi, metoximetilo, 1-metoxietilo, oxetano-3-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo o tetrahidropiran-4-ilo; X^a es halógeno; y los compuestos de fórmula (I), (III), (VI) y (VII) son el enantiómero (S).

En otra realización preferida de la invención, en la preparación de cualquiera de los compuestos de fórmula (III), (VI) y (VII) de acuerdo con la etapa (2-i) a la etapa (2-iii), X es N; R^1 y R^2 son metilo, o R^1 y R^2 forman con el carbono al que están unidos un anillo ciclobutilo o ciclopentilo; R^3 es metilo; R^4 es fluoro; R^5 se selecciona de hidroxi, halógeno u OR^6; R^6 se selecciona de alquilo C_1-C_3, alquilcarbonilo C_3-C_6 o alcoxicarbonilo C_3-C_6; R^{11} es bromo; R^{12} es metilo, etilo, isopropilo, metoxi, etoxi, metoximetilo, 1-metoxietilo, oxetano-3-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo o tetrahidropiran-4-ilo; X^a es halógeno; y los compuestos de fórmula (I), (III), (VI) y (VII) son el enantiómero (R).

En otra realización preferida de la invención, en la preparación de cualquiera de los compuestos de fórmula (III), (VI) y (VII) de acuerdo con la etapa (2-i) a la etapa (2-iii), X es CH; R^1 y R^2 son metilo, o R^1 y R^2 forman con el

carbono al que están unidos un anillo ciclobutilo o ciclopentilo; R^3 es metilo; R^4 es fluoro; R^5 se selecciona de hidroxi, halógeno u OR^6; R^6 se selecciona de alquilo C_1-C_3, alquilcarbonilo C_3-C_6 o alcoxicarbonilo C_3-C_6; R^{11} es bromo; R^{12} es metilo, etilo, isopropilo, metoxi, etoxi, metoximetilo, 1-metoxietilo, oxetano-3-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo o tetrahidropiran-4-ilo; X^a es halógeno; y los compuestos de fórmula (I), (III), (VI) y (VII) son el enantiómero (R) o (S).

En aún otra realización preferida de la invención, en la preparación de cualquiera de los compuestos de fórmula (III), (VI) y (VII) de acuerdo con la etapa (2-i) a la etapa (2-iii), X es CH; R^1 y R^2 son metilo, o R^1 y R^2 forman con el carbono al que están unidos un anillo ciclobutilo o ciclopentilo; R^3 es metilo; R^4 es fluoro; R^5 se selecciona de hidroxi, halógeno u OR^6; R^6 se selecciona de alquilo C_1-C_3, alquilcarbonilo C_3-C_6 o alcoxicarbonilo C_3-C_6; R^{11} es bromo; R^{12} es metilo, etilo, isopropilo, metoxi, etoxi, metoximetilo, 1-metoxietilo, oxetano-3-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo o tetrahidropiran-4-ilo; X^a es halógeno; y los compuestos de fórmula (I), (III), (VI) y (VII) son el enantiómero (S).

En aún otra realización preferida de la invención en la preparación de cualquiera de los compuestos de fórmula (III), (VI) y (VII) de acuerdo con la etapa (2-i) a la etapa (2-

iii), X es CH; R^1 y R^2 son metilo, o R^1 y R^2 forman con el carbono al que están unidos un anillo ciclobutilo o ciclopentilo; R^3 es metilo; R^4 es fluoro; R^5 se selecciona de hidroxi, halógeno u OR^6; R^6 se selecciona de alquilo C_1-C_3, alquilcarbonilo C_3-C_6 o alcoxicarbonilo C_3-C_6; R^{11} es bromo; R^{12} es metilo, etilo, isopropilo, metoxi, etoxi, metoximetilo, 1-metoxietilo, oxetano-3-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo o tetrahidropiran-4-ilo; X^a es halógeno; y los compuestos de fórmula (I), (III), (VI) y (VII) son el enantiómero (R).

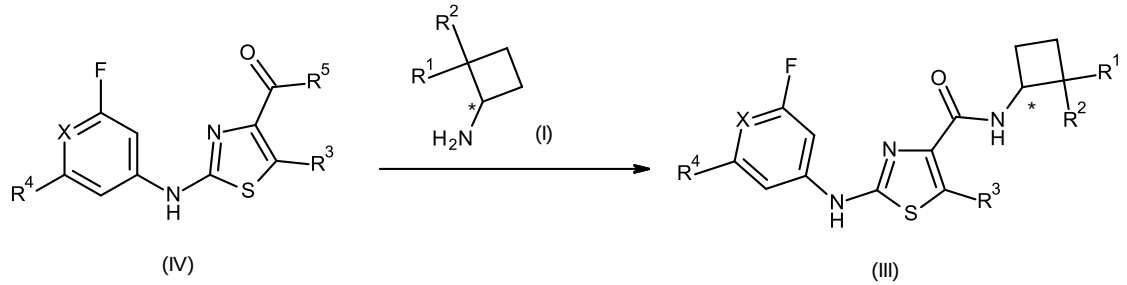
Procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (III) a partir de compuestos de fórmula (I)

En una realización de la invención, un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (III), en donde X se selecciona de CH, o N; R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de alquilo C_1-C_4, o cicloalquilo C_3-C_6, o R^1 y R^2 forman con el carbono al que están unidos un anillo cicloalquilo C_3-C_6; R^3 se selecciona de hidrógeno, o alquilo C_1-C_3; y R^4 se selecciona de hidrógeno o halógeno; comprendiendo dicho procedimiento la reacción de un compuesto de fórmula (IV) en donde R^3, R^4 y X se definen como para los compuestos de fórmula (III), y en donde R^5 se selecciona de hidroxi, halógeno u OR^6; en donde R^6 se selecciona de alquilo C_1-C_6, alquilcarbonilo C_3-C_6, alcoxicarbonilo C_3-C_6, alquilsulfonilo C_1-C_6, benzoílo, heteroarilcarbonilo,

fenilsulfonilo, heteroarilsulfonilo o heteroarilo, en donde dicho heteroarilo es un heterociclo aromático de 5 a 6 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados individualmente de N, O o S, y en donde dicho fenilo, benzoílo y heteroarilo están no sustituidos o sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados individualmente de alquilo C_1-C_3, halógeno, o alcoxi C_1-C_3, con un compuesto de fórmula (I), en donde R^1 y R^2 se definen como para los compuestos de fórmula (III) opcionalmente en presencia de un agente de activación, y opcionalmente en presencia de una base, para producir un compuesto de fórmula (III) de acuerdo con el Esquema 2; y en donde el compuesto de fórmula (III) es el enantiómero (*S*) o (*R*).

Los compuestos de fórmula (IV) se pueden preparar como se describe en los documentos WO2017/207362, WO2019/105933, WO2020/109511, WO2020/109509 o WO2021/244952.

Esquema 2: Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (III)



Se apreciará que cualquiera de las características preferidas para el procedimiento para la preparación del

compuesto de fórmula (I) de acuerdo con el Esquema 1 se puede combinar con una o más de otras características preferidas del procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (III) de acuerdo con el Esquema 2.

Preferiblemente, en el procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (III) de acuerdo con el Esquema 2, X es CH o N; R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de o alquilo C_1-C_3, o R^1 y R^2 forman con el carbono al que están unidos un anillo cicloalquilo C_4-C_6; R^3 es metilo; R^4 es flúor; R^5 se selecciona de hidroxi, halógeno u OR^6; y R^6 se selecciona de alquilo C_1-C_3, alquilcarbonilo C_3-C_6 o alcoxicarbonilo C_3-C_6. Incluso más preferiblemente, R^1 y R^2 son metilo, o R^1 y R^2 forman con el carbono al que están unidos un anillo ciclobutilo o ciclopentilo; R^5 se selecciona de hidroxi, halógeno u OR^6; y R^6 es iso-butoxicarbonilo o terc-butilcarbonilo (o pivalilo).

En una realización de la invención, X es CH; R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de o alquilo C_1-C_3, o R^1 y R^2 forman con el carbono al que están unidos un anillo cicloalquilo C_4-C_6; R^3 es metilo; R^4 es fluoro; R^5 se selecciona de hidroxi, halógeno u OR^6; R^6 se selecciona de alquilo C_1-C_3, alquilcarbonilo C_3-C_6 o alcoxicarbonilo C_3-C_6; y el compuesto de fórmula (I) es el enantiómero (*S*).

En otra realización de la invención, X es CH; R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de alquilo C_1-C_3, o R^1 y R^2

forman con el carbono al que están unidos un anillo cicloalquilo C_4-C_6; R^3 es metilo; R^4 es fluoro; R^5 se selecciona de hidroxi, halógeno u OR^6; R^6 se selecciona de alquilo C_1-C_3, alquilcarbonilo C_3-C_6 o alcoxicarbonilo C_3-C_6; y el compuesto de fórmula (I) es el enantiómero (*R*).

En una realización de la invención, X es N; R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de alquilo C_1-C_3, o R^1 y R^2 forman con el carbono al que están unidos un anillo cicloalquilo C_4-C_6; R^3 es metilo; R^4 es flúor; R^5 se selecciona de hidroxi, halógeno u OR^6; R^6 se selecciona de alquilo C_1-C_3, alquilcarbonilo C_3-C_6 o alcoxicarbonilo C_3-C_6; y el compuesto de fórmula (I) es el enantiómero (*S*).

En otra realización de la invención, X es N; R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de alquilo C_1-C_3, o R^1 y R^2 forman con el carbono al que están unidos un anillo cicloalquilo C_4-C_6; R^3 es metilo; R^4 es flúor; R^5 se selecciona de hidroxi, halógeno u OR^6; R^6 se selecciona de alquilo C_1-C_3, alquilcarbonilo C_3-C_6 o alcoxicarbonilo C_3-C_6; y el compuesto de fórmula (I) es el enantiómero (*R*).

En una realización preferida de la invención, en el procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (III) de acuerdo con el Esquema 2, X es CH; R^1 y R^2 son metilo, o R^1 y R^2 forman con el carbono al que están unidos un anillo ciclobutilo o ciclopentilo; R^3 es metilo; R^4 es flúor; R^5 se selecciona de hidroxi, halógeno u OR^6; R^6 es iso-

butoxicarbonilo o terc-butilcarbonilo (o pivalilo); y el compuesto de fórmula (I) es el enantiómero (*S*).

En otra realización preferida de la invención, en el procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (III) de acuerdo con el Esquema 2, X es CH; R^1 y R^2 son metilo, o R^1 y R^2 forman con el carbono al que están unidos un anillo ciclobutilo o ciclopentilo; R^3 es metilo; R^4 es flúor; R^5 se selecciona de hidroxi, halógeno u OR^6; R^6 es iso-butoxicarbonilo o terc-butilcarbonilo (o pivalilo); y el compuesto de fórmula (I) es el enantiómero (*R*).

En todavía otra realización preferida de la invención, en el procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (III) de acuerdo con el Esquema 2, X es CH; R^1 y R^2 son metilo, o R^1 y R^2 forman con el carbono al que están unidos un anillo ciclobutilo o ciclopentilo; R^3 es metilo; R^4 es flúor; R^5 se selecciona de hidroxi, halógeno u OR^6; R^6 es iso-butoxicarbonilo o terc-butilcarbonilo (o pivalilo); y el compuesto de fórmula (I) es una mezcla del enantiómero (*S*) y (*R*), en donde la relación del enantiómero (*S*) y (*R*) es entre 85 a 15, 90 a 10, 95 a 5, 98 a 2, 99 a 1, 15 a 85, 10 a 90, 5 a 95, 2 a 98 o 1 a 99.

En todavía otra realización preferida de la invención, en el procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (III) de acuerdo con el Esquema 2, X es CH; R^1 y R^2 son metilo, o R^1 y R^2 forman con el carbono al que están

unidos un anillo ciclobutilo o ciclopentilo; R^3 es metilo; R^4 es flúor; R^5 se selecciona de hidroxi, halógeno u OR^6; R^6 es iso-butoxicarbonilo o terc-butilcarbonilo (o pivalilo); y el compuesto de fórmula (I) es una mezcla del enantiómero (*S*) y (*R*), en donde la relación del enantiómero (*S*) y (*R*) es entre 9:1 y 1: 9.

En una realización preferida de la invención, en el procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (III) de acuerdo con el Esquema 2, X es N; R^1 y R^2 son metilo, o R^1 y R^2 forman con el carbono al que están unidos un anillo ciclobutilo o ciclopentilo; R^3 es metilo; R^4 es flúor; R^5 se selecciona de hidroxi, halógeno u OR^6; R^6 es iso-butoxicarbonilo o terc-butilcarbonilo (o pivalilo); y el compuesto de fórmula (I) es el enantiómero (*S*).

En otra realización preferida de la invención, en el procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (III) de acuerdo con el Esquema 2, X es N; R^1 y R^2 son metilo, o R^1 y R^2 forman con el carbono al que están unidos un anillo ciclobutilo o ciclopentilo; R^3 es metilo; R^4 es flúor; R^5 se selecciona de hidroxi, halógeno u OR^6; R^6 es iso-butoxicarbonilo o terc-butilcarbonilo (o pivalilo); y el compuesto de fórmula (I) es el enantiómero (*R*).

En todavía otra realización preferida de la invención, en el procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (III) de acuerdo con el Esquema 2, X es N; R^1 y R^2 son

metilo, o R^1 y R^2 forman con el carbono al que están unidos un anillo ciclobutilo o ciclopentilo; R^3 es metilo; R^4 es flúor; R^5 se selecciona de hidroxi, halógeno u OR^6; R^6 es iso-butoxicarbonilo o terc-butilcarbonilo (o pivalilo); y el compuesto de fórmula (I) es una mezcla del enantiómero (*S*) y (*R*), en donde la relación del enantiómero (*S*) y (*R*) es entre 85 a 15, 90 a 10, 95 a 5, 98 a 2, 99 a 1, 15 a 85, 10 a 90, 5 a 95, 2 a 98 o 1 a 99.

En todavía otra realización preferida de la invención, en el procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (III) de acuerdo con el Esquema 2, X es N; R^1 y R^2 son metilo, o R^1 y R^2 forman con el carbono al que están unidos un anillo ciclobutilo o ciclopentilo; R^3 es metilo; R^4 es flúor; R^5 se selecciona de hidroxi, halógeno u OR^6; R^6 es iso-butoxicarbonilo o terc-butilcarbonilo (o pivalilo); y el compuesto de fórmula (I) es una mezcla del enantiómero (*S*) y (*R*), en donde la relación del enantiómero (*S*) y (*R*) es entre 9:1 y 1: 9.

En una realización de la invención, los compuestos de fórmula (II) son aquellos representados por la configuración absoluta (R) en el centro estereogénico.

En otra realización de la invención, los compuestos de la fórmula (VII) son aquellos en forma enantioméricamente pura (R) o con un exceso enantiomérico R (e.e.) de al menos el 40 %, por ejemplo, al menos el 50 %, el 60 %, el 70 % o el

80 %, preferiblemente al menos el 90 %, más realización al menos el 95 %, aún más preferiblemente al menos el 98 % y lo más preferiblemente al menos el 99 %.

En otra realización de la invención, los compuestos de fórmula (III) son aquellos representados por la configuración absoluta (S) en el centro estereogénico.

En otra realización de la invención, los compuestos de la fórmula (VII) son aquellos en forma enantioméricamente pura (S) o con un exceso enantiomérico S (e.e.) de al menos el 40%, por ejemplo, al menos el 50%, el 60%, el 70% o el 80%, preferiblemente al menos el 90%, más preferiblemente al menos el 95%, aún más preferiblemente al menos 98% y lo más preferiblemente al menos el 99%.

Parámetros de procedimiento preferidos para el procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (III) a partir del compuesto de fórmula (I) (Esquema 2)

Los compuestos de fórmula (III) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (I) con un compuesto de fórmula (IV) en donde los sustituyentes se definen como se describe en la presente.

Cuando R^5 es hidroxi, dichas reacciones generalmente se llevan a cabo en presencia de un reactivo de acoplamiento, tal como N,N'-diciclohexilcarbodiimida ("DCC"), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilamino-propil)carbodiimida ("EDC") o cloruro bis(2-oxo3-oxazolidinil)fosfónico ("BOP-Cl"), o un

agente de activación, tal como cloruro de metanosulfonilo (MsCl) o cloroformiato de iso-butilo, en presencia de una base, y opcionalmente en presencia de un catalizador nucleófilo, tal como hidroxibenzotriazol ("HOBT"). Las bases adecuadas incluyen carbonatos, hidróxidos, bases orgánicas basadas en nitrógeno tales como aminas, piridinas y derivados de las mismas, por ejemplo, Na_2CO_3, K_2CO_3, $NaHCO_3$, NaOH, trietilamina, piridina, N-metil morfolina y diisopropiletilamina.

Cuando R^5 es cloro, tales reacciones generalmente se llevan a cabo en presencia de una base, y opcionalmente en presencia de un catalizador nucleófilo tal como 4-dimetilamino piridina ("DMAP") o 1-metil imidazol. Las bases adecuadas incluyen carbonatos, hidróxidos, bases orgánicas basadas en nitrógeno tales como aminas, piridinas y derivados de las mismas, por ejemplo, Na_2CO_3, K_2CO_3, $NaHCO_3$, NaOH, Koh, trietilamina, piridina, N-metil morfolina y diisopropiletilamina.

Los diluyentes (por ejemplo, disolventes, agentes de suspensión) adecuados para la preparación de un compuesto de fórmula (III) de acuerdo con la presente invención incluyen, pero sin limitarse a, hidrocarburos aromáticos, por ejemplo, tolueno o xilenos como isómeros individuales o como una mezcla de isómeros, halohidrocarburos alifáticos y aromáticos, por ejemplo, cloroformo, diclorometano,

dicloroetano, monoclorobenceno, diclorobenceno, triclorobenceno o trifluorotolueno, nitrilos, por ejemplo, acetonitrilo, propionitrilo, butironitrilo, isobutironitrilo o benzonitrilo, éteres, por ejemplo, dietil éter, dibutil éter, terc-butil metil éter, ciclopentil metil éter, etilenglicol dimetil éter, etilenglicol dietil éter, dietilenglicol dimetil éter, dietoximetano, tetrahidrofurano, 2-metil-tetrahidrofurano, anisol o dioxano, ésteres cíclicos y acíclicos, por ejemplo, acetato de etilo, acetato de isopropilo o γ-valerolactona, cetonas, por ejemplo, acetona, 2-butanona, metilisobutilcetona, carbonatos cíclicos y acíclicos, por ejemplo carbonato de dimetilo, carbonato de dietilo o carbonato de propileno, lactamas N-sustituidas, por ejemplo N-metil-2-pirrolidona (NMP o 1-metil-2-pirrolidona), amidas, por ejemplo N ,N-dimetilformamida (DMF) o dimetilacetamida (DMA), ureas cíclicas, por ejemplo N,N'-dimetiletilenurea (DMI), o mezclas de tales diluyentes. También puede usarse agua como un componente de una mezcla bifásica.

En una realización, el procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (III) de acuerdo con la presente invención se lleva a cabo en presencia de un disolvente aprótico dipolar. Preferiblemente, el procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (III) se lleva a cabo en presencia de un diluyente aprótico dipolar, tal como

diclorometano, acetato de etilo, acetato de isopropilo, γ-valerolactona, butironitrilo, 2-metil-tetrahidrofurano o carbonato de propileno. Más preferiblemente, diclorometano, acetato de etilo, acetato de isopropilo o 2-metil-tetrahidrofurano.

En una realización, el procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (III) de acuerdo con la presente invención se lleva a cabo en un sistema bifásico que comprende un solvente orgánico, por ejemplo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, tolueno, xilenos como isómeros individuales o como una mezcla de isómeros o diclorometano, y un solvente acuoso, preferiblemente una disolución de hidrogenocarbonato de sodio o carbonato de sodio o hidróxido de sodio, o una amina orgánica tal como trietilamina o diisopropiletilamina.

En una realización, en el procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (III), en donde R^5 es cloro, de acuerdo con la presente invención, la cantidad de base puede ser desde 1.0 hasta 4.0 equivalentes, hasta 1.0 hasta 3.0 eq., hasta 1.0 hasta 2.5 eq., hasta 1.0 hasta 2.2 eq., hasta 2.0 hasta 3.0 eq., hasta 2.0 hasta 2.5 eq., hasta 2.0 hasta 2.1 eq. Preferiblemente de 2.0 a 3.0 eq, más preferiblemente de 1.0 a 2.1 eq.

En una realización, en el procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (III), en donde R^5 es

cloro, de acuerdo con la presente invención, la cantidad de compuesto de fórmula (I), en función de la cantidad de compuesto de fórmula (IV), puede ser desde 1.0 hasta 2.0 equivalentes, desde 1.0 hasta 1.5 eq., desde 1.0 hasta 1.3 eq., desde 1.0 hasta 1.2 eq., desde 1.0 hasta 1.1 eq., desde 1.0 hasta 1.05 eq., desde 1.0 hasta 1.01 eq., desde 1.0 hasta 1.0 eq. Preferiblemente de 1.0 a 1.2 eq, más preferiblemente de 1.0 a 1.01 eq.

En una realización, en el procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (III), en donde R^5 es cloro, de acuerdo con la presente invención, opcionalmente se pueden usar de 0.001 a 0.25 equivalentes de un catalizador nucleófilo, basado en la cantidad de compuesto de fórmula (IV), tal como 4-dimetilamino piridina ("DMAP") o 1-metil imidazol. Preferiblemente de 0.005 a 0.05 eq, más preferiblemente de 0.005 a 0.02 eq.

En una realización, en el procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (III), en donde R^5 es hidroxi, de acuerdo con la presente invención, la cantidad de reactivo de acoplamiento, en función de la cantidad de compuesto de fórmula (IV), puede ser desde 1.0 hasta 4.0 equivalentes, desde 1.0 hasta 3.0 eq., desde 1.0 hasta 2.5 eq., desde 1.0 hasta 2.2 eq., desde 2.0 hasta 3.0 eq., desde 2.0 hasta 2.5 eq., desde 2.0 hasta 2.1 eq. Preferiblemente de 1.0 a 2.0 eq, más preferiblemente de 1.0 a 1.2 eq.

En una realización, en el procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (III), en donde R^5 es hidroxi, de acuerdo con la presente invención, opcionalmente se pueden usar 0.1 a 2.0 equivalentes de un catalizador nucleófilo, basado en la cantidad de compuesto de fórmula (IV), tal como hidroxibenzotriazol ("HOBT"). Preferiblemente de 0.5 a 1.2 eq, más preferiblemente de 1.0 a 1.1 eq.

En una realización, en el procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (III), en donde R^5 es hidroxi, de acuerdo con la presente invención, la cantidad de base, en función de la cantidad de compuesto de fórmula (IV), puede ser desde 1.0 hasta 4.0 equivalentes, desde 1.0 hasta 3.0 eq., desde 1.0 hasta 2.5 eq., desde 1.0 hasta 2.2 eq., desde 2.0 hasta 3.0 eq., desde 2.0 hasta 2.5 eq., desde 2.0 hasta 2.1 eq. Preferiblemente de 2.0 a 3.0 eq, más preferiblemente de 1.0 a 2.1 eq.

En una realización, en el procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (III), en donde R^5 es hidroxi, de acuerdo con la presente invención, la cantidad de compuesto de fórmula (I), en función de la cantidad de compuesto de fórmula (IV), puede ser desde 1.0 hasta 2.0 equivalentes, desde 1.0 hasta 1.5 eq., desde 1.0 hasta 1.3 eq., desde 1.0 hasta 1.2 eq., desde 1.0 hasta 1.1 eq., desde 1.0 hasta 1.05 eq., desde 1.0 hasta 1.01 eq., desde 1.0 hasta

1.0 eq. Preferiblemente de 1.0 a 1.2 eq, más preferiblemente de 1.0 a 1.01 eq.

En una realización, en el procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (III), en donde R^5 es hidroxi, de acuerdo con la presente invención, opcionalmente se pueden usar 0.001 a 0.25 equivalentes de un catalizador nucleófilo, basado en la cantidad de compuesto de fórmula (IV), tal como 4-dimetilamino piridina ("DMAP") o 1-metil imidazol. Preferiblemente de 0.005 a 0.05 eq, más preferiblemente de 0.005 a 0.02 eq.

En la presente invención, la expresión "equivalentes molares" en el procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (III) se basa en el número de moles (mol) del compuesto de fórmula (IV), si no se indica lo contrario.

La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura comprendida entre-20 °C a 100 °C, preferiblemente de -10 °C a 50 °C, y más preferiblemente de 0° a 30 °C.

La concentración del compuesto de fórmula (II) es preferiblemente del 1-30 % en peso de la mezcla de reacción, calculada sobre el peso total de la mezcla de reacción.

Los compuestos de fórmula (IV), en donde R^5 es cloro, se pueden formar a partir de compuestos de fórmula (IV), en donde R^5 es hidroxi, mediante la adición de agentes de activación, tales como cloruro de tionilo, fosgeno, cloruro

de oxalilo o cloruro cianúrico en la mezcla de reacción. Un experto conoce bien la preparación y el uso de cloruros de ácido, como se informa en "March's Advanced Organic Chemistry: Reacciones, mecanismos y estructura, 8ª ed. de M. B. Smith. Wiley Interscience: Nueva York. 2020. ISBN 1119371805".

Conversión de compuestos de fórmula (III) en compuestos de fórmula (VI) y (VII)

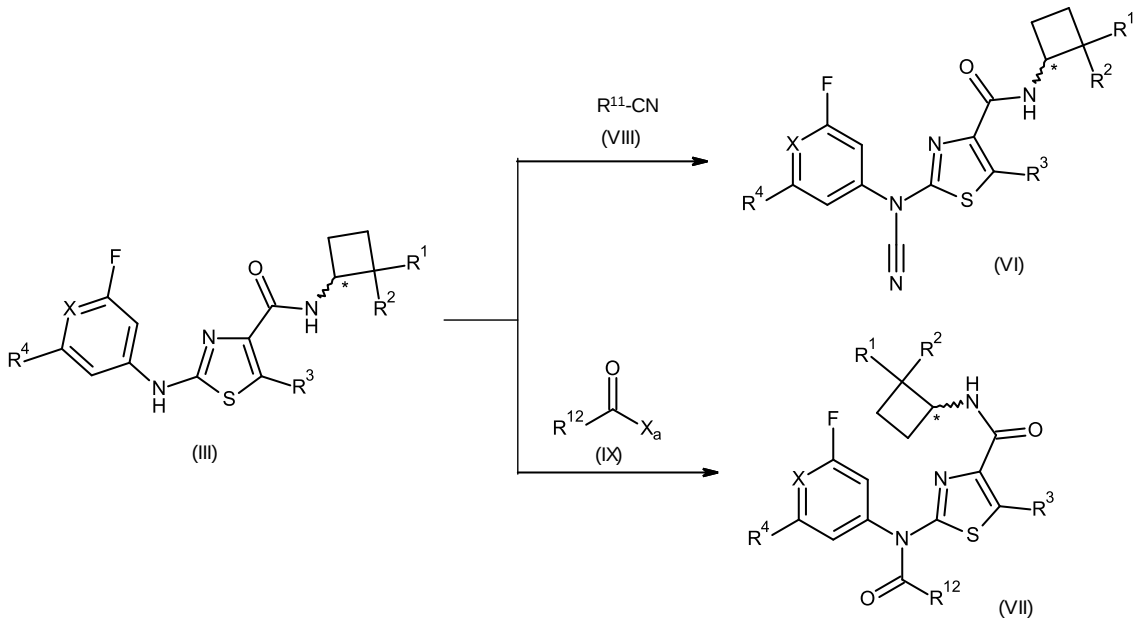
De acuerdo con el Esquema 3, los compuestos de fórmula (III), en donde X, R^1, R^2, R^3 y R^4 se definen de acuerdo con la presente invención, se pueden convertir

a) en compuestos de fórmula (VI), en donde X, R^1, R^2, R^3 y R^4 se definen como para los compuestos de fórmula (III) de la presente invención, por reacción con un compuesto de fórmula (VIII), en donde R^{11} es un grupo saliente preferiblemente halógeno, tal como bromo, ya sea por calentamiento térmico, o con la ayuda de una base (como se muestra en el Esquema 3 a continuación); o

b) en compuestos de fórmula (VII), en donde R^1, R^2, R^3 y R^4 se definen como para los compuestos de fórmula (III) de la presente invención, y R^{12} es hidrógeno, alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, hidroxialquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3-alquilo C $_1$-C_2, cicloalquilo C_3-C_4, alcoxi C $_1$-C_2-alcoxi C $_1$-C_2, alcoxicarbonil C_1-C_3-alquilo C_1-C_3, alcoxicarboniloxi C_1-C_2 alquilo C $_1$-C_2, alquilcarboniloxi C_1-C_2 alquilo C $_1$-C_2,

alquiniloxi C_3-C_4, alquilsulfanilo C_1-C_3 o heterociclilo, en donde dicho resto heterociclilo es un anillo monocíclico no aromático de 4, 5 o 6 miembros que comprende 1 heteroátomo seleccionado de oxígeno; por reacción con un compuesto de fórmula (IX), en donde R^{12} se define como para los compuestos de fórmula (VII), y en donde Xa es un grupo saliente preferiblemente halógeno, tal como cloro, ya sea por calentamiento térmico o con el ayuda de una base. Esto se muestra en el Esquema 3 a continuación.

Esquema 3: Preparación de compuestos de fórmula (VI) y (VII) a partir de compuestos de fórmula (III) de acuerdo con la presente invención



Se entiende que las realizaciones preferidas para X, R^1, R^2, R^3, R^4, y R^{12} de acuerdo con la presente invención puede aplicarse igualmente a las etapas de reacción del Esquema 3.

Preferiblemente, en el procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (VI), a partir de compuestos de fórmula (III) de acuerdo con el Esquema 2, en el compuesto de fórmula (III) y (VI), X es CH o N; R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de alquilo C_1-C_2, o cicloalquilo C_3-C_6, o R^1 y R^2 forman con el carbono al que están unidos un anillo cicloalquilo C_3-C_6; R^4 es flúor; R^3 es metilo; y en donde los compuestos de fórmula (III) y (V) son el enantiómero (S) o (R).

Preferiblemente, en el procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (VII), a partir de los compuestos de fórmula (III) de acuerdo con el Esquema 2, en el compuesto de fórmula (III), X es CH o N; R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de alquilo C_1-C_2 o cicloalquilo C_3-C_6, o R^1 y R^2 forman con el carbono al que están unidos un anillo cicloalquilo C_3-C_6; R^4 es flúor; R^3 es metilo; y en los compuestos de fórmula (VII), X, R^1, R^2, R^3 y R^4 se definen como para los compuestos de fórmula (III), y R^{12} es alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3 -alquilo C_1-C_2 o heterociclilo, en donde dicho resto heterociclilo es un anillo monocíclico no aromático de 4, 5 o 6 miembros que comprende 1 heteroátomo seleccionado de oxígeno, y en donde los compuestos de fórmula (III) y (V) son el enantiómero (S) o (R).

Más preferiblemente, en el procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (VI), a partir de

compuestos de fórmula (III) de acuerdo con el Esquema 2, en el compuesto de fórmula (III) y (VI), X es CH o N; R^1 y R^2 son metilo, o R^1 y R^2 forman con el carbono al que están unidos un anillo ciclobutilo o ciclopentilo; R^4 es flúor; R^3 es metilo; y en donde los compuestos de fórmula (III) y (V)) son el enantiómero (S) o (R).

Más preferiblemente, en el procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (VII), a partir de compuestos de fórmula (III) de acuerdo con el Esquema 2, en el compuesto de fórmula (III), X es CH o N; R^1 y R^2 son metilo, o R^1 y R^2 forman con el carbono al que están unidos un anillo ciclobutilo o ciclopentilo; R^4 es flúor; y R^3 es metilo, y en los compuestos de fórmula (VII), X, R^1, R^2, R^3 y R^4 se definen como para los compuestos de fórmula (III), y R^{12} es metilo, etilo, isopropilo, metoxi, etoxi, metoximetilo, 1-metoxietilo, oxetano-3-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo o tetrahidropiran-4-ilo, y en donde los compuestos de fórmula (III) y (V) son el enantiómero (S) o (R).

En una realización de la invención, en el procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (VI), a partir de compuestos de fórmula (III) de acuerdo con el Esquema 2, en el compuesto de fórmula (III) y (VI), X es CH; R^1 y R^2 son metilo, o R^1 y R^2 forman con el carbono al que están unidos un anillo ciclobutilo o ciclopentilo; R^4 es flúor; R^3 es metilo,

y en donde los compuestos de fórmula (III) y (V) son el enantiómero (S).

En una realización de la invención, en el procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (VI), a partir de compuestos de fórmula (III) de acuerdo con el Esquema 2, en el compuesto de fórmula (III) y (VI), X es CH; R^1 y R^2 son metilo, o R^1 y R^2 forman con el carbono al que están unidos un anillo ciclobutilo o ciclopentilo; R^4 es flúor; y R^3 es metilo, y en donde los compuestos de fórmula (III) y (V) son el enantiómero (R).

En otra realización de la invención, en el procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (VI), a partir de compuestos de fórmula (III) de acuerdo con el Esquema 2, en el compuesto de fórmula (III) y (VI), X es N; R^1 y R^2 son metilo, o R^1 y R^2 forman con el carbono al que están unidos un anillo ciclobutilo o ciclopentilo; R^4 es flúor; R^3 es metilo; y en donde los compuestos de fórmula (III) y (V) son el enantiómero (S).

En otra realización de la invención, en el procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (VII), a partir de compuestos de fórmula (III) de acuerdo con el Esquema 2, en el compuesto de fórmula (III) y (VI), es N; R^1 y R^2 son metilo, o R^1 y R^2 forman con el carbono al que están unidos un anillo ciclobutilo o ciclopentilo; R^4 es flúor; y R^3 es

metilo; y en donde los compuestos de fórmula (III) y (V) son el enantiómero (R).

En una realización de la invención, en el procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (VII), a partir de compuestos de fórmula (III) de acuerdo con el Esquema 2, en el compuesto de fórmula (III), X es CH; R^1 y R^2 son metilo, o R^1 y R^2 forman con el carbono al que están unidos un anillo ciclobutilo o ciclopentilo; R^4 es flúor; y R^3 es metilo, y en los compuestos de fórmula (VII), X, R^1, R^2, R^3 y R^4 se definen como para los compuestos de fórmula (III), y R^{12} es metilo, etilo, isopropilo, metoxi, etoxi, metoximetilo, 1-metoxietilo, oxetano-3-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo o tetrahidropiran-4-ilo, y en donde los compuestos de fórmula (III) y (V)) son el enantiómero (S).

En una realización de la invención, en el procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (VII), a partir de compuestos de fórmula (III) de acuerdo con el Esquema 2, en el compuesto de fórmula (III), X es CH; R^1 y R^2 son metilo, o R^1 y R^2 forman con el carbono al que están unidos un anillo ciclobutilo o ciclopentilo; R^4 es flúor; y R^3 es metilo, y en los compuestos de fórmula (VII), X, R^1, R^2, R^3 y R^4 se definen como para los compuestos de fórmula (III), y R^{12} es metilo, etilo, isopropilo, metoxi, etoxi, metoximetilo, 1-metoxietilo, oxetano-3-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo,

tetrahidrofuran-3-ilo o tetrahidropiran-4-ilo, y en donde los compuestos de fórmula (III) y (V)) son el enantiómero (R).

En otra realización de la invención, en el procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (VII), a partir de compuestos de fórmula (III) de acuerdo con el Esquema 2, en el compuesto de fórmula (III), X es N; R^1 y R^2 son metilo, o R^1 y R^2 forman con el carbono al que están unidos un anillo ciclobutilo o ciclopentilo; R^4 es flúor; y R^3 es metilo, y en los compuestos de fórmula (VII), X, R^1, R^2, R^3 y R^4 se definen como para los compuestos de fórmula (III), y R^{12} es metilo, etilo, isopropilo, metoxi, etoxi, metoximetilo, 1-metoxietilo, oxetano-3-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo o tetrahidropiran-4-ilo, y en donde los compuestos de fórmula (III) y (V)) son el enantiómero (S).

En otra realización de la invención, en el procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (VII), a partir de compuestos de fórmula (III) de acuerdo con el Esquema 2, en el compuesto de fórmula (III), X es N; R^1 y R^2 son metilo, o R^1 y R^2 forman con el carbono al que están unidos un anillo ciclobutilo o ciclopentilo; R^4 es flúor; y R^3 es metilo, y en los compuestos de fórmula (VII), X, R^1, R^2, R^3 y R^4 se definen como para los compuestos de fórmula (III), y R^{12} es metilo, etilo, isopropilo, metoxi, etoxi, metoximetilo, 1-metoxietilo, oxetano-3-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo,

tetrahidrofuran-3-ilo o tetrahidropiran-4-ilo, y en donde los compuestos de fórmula (III) y (V)) son el enantiómero (R).

En otra realización de la invención, los compuestos de fórmula (VI) son aquellos representados por la configuración absoluta (*R*) en el centro estereogénico.

En otra realización de la invención, los compuestos de la fórmula (VI) son aquellos en forma enantioméricamente pura (R) o con un exceso enantiomérico R (e.e.) de al menos 40%, por ejemplo, al menos 50%, 60%, 70% u 80%, preferiblemente al menos 90%, más preferiblemente al menos 95%, aún más preferiblemente al menos 98% y lo más preferiblemente al menos 99%.

En otra realización de la invención, los compuestos de fórmula (VI) son aquellos representados por la configuración absoluta (S) en el centro estereogénico.

En otra realización de la invención, los compuestos de la fórmula (VI) son aquellos en forma enantioméricamente pura (S) o con un exceso enantiomérico S (e.e.) de al menos 40%, por ejemplo, al menos 50%, 60%, 70% u 80%, preferiblemente al menos 90%, más preferiblemente al menos 95%, aún más preferiblemente al menos 98% y lo más preferiblemente al menos 99%.

En otra realización de la invención, los compuestos de fórmula (VII) son aquellos representados por la configuración absoluta (*R*) en el centro estereogénico.

En otra realización de la invención, los compuestos de la fórmula (VII) son aquellos en forma enantioméricamente pura (R) o con un exceso enantiomérico R (e.e.) de al menos 40%, por ejemplo, al menos 50%, 60%, 70% u 80%, preferiblemente al menos 90%, más realización al menos 95%, aún más preferiblemente al menos 98% y lo más preferiblemente al menos 99%.

En otra realización de la invención, los compuestos de fórmula (VII) son aquellos representados por la configuración absoluta (S) en el centro estereogénico.

En otra realización de la invención, los compuestos de la fórmula (VII) son aquellos en forma enantioméricamente pura (S) o con un exceso enantiomérico S (e.e.) de al menos 40%, por ejemplo, al menos 50%, 60%, 70% u 80%, preferiblemente al menos 90%, más preferiblemente al menos 95%, aún más preferiblemente al menos 98% y lo más preferiblemente al menos 99%.

Parámetros del procedimiento para la conversión de compuestos de fórmula (III) en compuestos de fórmula (VI) y (VII)

Los compuestos de fórmula (VI) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (VIII) donde los sustituyentes se definen tal como se divulga en la presente. Estas reacciones normalmente se llevan a cabo en presencia de una base.

Las bases adecuadas para la preparación de un compuesto de fórmula (VI) de acuerdo con la presente invención incluyen, pero sin limitarse a, bases orgánicas tales como amina terciaria, tal como trimetilamina, trietilamina (TEA), tributilamina, N,N-diisopropil-etilamina (DIPEA), piridina, N-metilpiperidina, N, N-dimetilaminopiridina, diazabiciclooctano (DABCO), diazabiciclononeno (DBN) o diazabicicloundeceno (DBU), bases orgánicas fuertes tales como reactivos de organolitio, por ejemplo, metil litio, butil litio o fenil litio, reactivos de Grignard tales como haluro de metil magnesio o haluro de etil magnesio, bases inorgánicas tales como hidróxidos, carbonatos, amidas o fosfatos de metales alcalinotérreos o metales alcalinos, en donde el contraión es un litio, sodio, potasio, cesio, calcio, magnesio o amonio; por ejemplo, amida de sodio, diisopropilamida de litio, metanolato de sodio, etanolato de sodio, terc-butanolato de sodio, terc-amilato de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o carbonato de sodio.

Preferiblemente, el procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (VI) de acuerdo con la presente invención se lleva a cabo en presencia de hidróxidos de metales alcalinos, por ejemplo, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, alcóxidos de metales alcalinos, por ejemplo, terc-butanolato de sodio o terc-amilato de sodio,

reactivos de Grignard, por ejemplo, haluro de metil magnesio o haluro de etil magnesio, reactivos de alquil litio, por ejemplo, butil litio, metil litio o fenil litio. Más preferiblemente, el procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (VI) de acuerdo con la presente invención se lleva a cabo en presencia de terc-butanolato de sodio o hidróxido de sodio.

Los diluyentes (por ejemplo, disolventes, agentes de suspensión) adecuados para la preparación de un compuesto de fórmula (VI) de acuerdo con la presente invención incluyen, pero sin limitarse a, hidrocarburos aromáticos, nitrilos, por ejemplo, acetonitrilo, propionitrilo, butironitrilo, isobutironitrilo o benzonitrilo, éteres, por ejemplo, dietil éter, dibutil éter, terc-butil metil éter, ciclopentil metil éter, etilenglicol dimetil éter, etilenglicol dietil éter, dietilenglicol dimetil éter, dietoximetano, tetrahidrofurano, 2-metil-tetrahidrofurano, anisol o dioxano, ésteres cíclicos y acíclicos, por ejemplo, acetato de etilo, acetato de isopropilo o γ-valerolactona, cetonas, por ejemplo, acetona, 2-butanona, metilisobutilcetona, carbonatos cíclicos y acíclicos, por ejemplo, carbonato de dimetilo, carbonato de dietilo o carbonato de propileno, lactamas N-sustituidas, por ejemplo, N-metil-2-pirrolidona (NMP o 1-metil-2-pirrolidona), amidas, por ejemplo, N,N-dimetilformamida (DMF) o dimetilacetamida (DMA), ureas cíclicas, por ejemplo,N'-

dimetiletilenurea (DMI), o mezclas de dichos diluyentes. También puede usarse agua como un componente de una mezcla bifásica.

En una realización, el procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (VI) de acuerdo con la presente invención se lleva a cabo en presencia de un solvente aprótico dipolar. Preferiblemente, el procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (III) se lleva a cabo en presencia de un diluyente aprótico dipolar, tal como acetato de isopropilo, γ-valerolactona, butironitrilo, 2-metil-tetrahidrofurano o carbonato de propileno. Más preferiblemente, acetato de etilo, acetato de isopropilo o 2-metil-tetrahidrofurano.

En una realización, el procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (VI) de acuerdo con la presente invención se lleva a cabo en un sistema bifásico que comprende un solvente orgánico, preferiblemente acetato de isopropilo, 2-metil-tetrahidrofurano, carbonato de propileno, tolueno o xilenos como isómeros individuales o como una mezcla de isómeros y una disolución acuosa de una base, preferiblemente una disolución de hidrogenocarbonato de sodio o carbonato de sodio o hidróxido de sodio, o una amina orgánica tal como trietilamina o diisopropiletilamina. Preferiblemente, el procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (III) de acuerdo con la presente

invención se lleva a cabo en un sistema bifásico que comprende 2-metil-tetrahidrofurano o xilenos como isómeros individuales o como una mezcla de isómeros y una disolución acuosa de una base, preferiblemente una disolución de hidrogenocarbonato de sodio o hidróxido de sodio.

En una realización, en el procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (VI) de acuerdo con la presente invención, la cantidad de base puede ser desde 1.0 hasta 3.0 equivalents, 1.0 hasta 2.0 equivalentes, desde 1.0 hasta 1.5 eq., desde 1.0 hasta 1.3 eq., desde 1.0 hasta 1.2 eq., desde 1.0 hasta 1.1 eq., desde 1.0 hasta 1.05 eq. Preferiblemente de 1.0 a 2.5 eq, más preferiblemente de 1.0 a 2.0 eq.

En una realización, en el procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (VI) de acuerdo con la presente invención, la cantidad de compuesto de fórmula (VIII) puede ser desde 1.0 hasta 2.0 equivalentes, desde 1.0 hasta 1.5 eq., desde 1.0 hasta 1.3 eq., desde 1.0 hasta 1.2 eq., desde 1.0 hasta 1.1 eq., desde 1.0 hasta 1.05 eq., desde 1.0 hasta 1.01 eq., desde 1.0 hasta 1.0 eq. Preferiblemente de 1.0 a 1.2 eq, más preferiblemente de 1.0 a 1.01 eq.

En una realización, el procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (VI) de acuerdo con la presente invención se lleva a cabo en un procedimiento de dos etapas en un recipiente, en donde un compuesto de fórmula (III) se

hace reaccionar con una base seguido de la adición del compuesto de fórmula (VIII).

En otra realización, el procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (VI) de acuerdo con la presente invención se lleva a cabo en un procedimiento de una etapa, en donde un compuesto de fórmula (III) se hace reaccionar con una base y un compuesto de fórmula (VIII) simultáneamente.

En la presente invención, la expresión "equivalentes molares" en el procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (VI) se basa en el número de moles (mol) del compuesto de fórmula (III).

La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura comprendida entre-20 °C a 100 °C, preferiblemente de -10 °C a 50 °C, y más preferiblemente de 0° a 30 °C.

La concentración del compuesto de fórmula (III) es preferiblemente el 1-30 % en peso de la mezcla de reacción.

Los compuestos de fórmula (VII) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (IX) donde los sustituyentes se definen tal como se divulga en la presente. Estas reacciones normalmente se llevan a cabo en presencia de una base.

Las bases adecuadas para la preparación de un compuesto de fórmula (VII) de acuerdo con la presente invención incluyen, pero sin limitarse a, bases orgánicas tales como

amina terciaria, tal como trimetilamina, trietilamina (TEA), tributilamina, N,N-diisopropil-etilamina (DIPEA), piridina, N-metilpiperidina, N, N-dimetilaminopiridina, diazabiciclooctano (DABCO), diazabiciclononeno (DBN) o diazabicicloundeceno (DBU), bases orgánicas fuertes tales como reactivos de organolitio, por ejemplo, metil litio, butil litio o fenil litio, reactivos de Grignard tales como haluro de metil magnesio o haluro de etil magnesio, bases inorgánicas tales como hidróxidos, carbonatos, amidas o fosfatos de metales alcalinotérreos o metales alcalinos, en donde el contraión es un litio, sodio, potasio, cesio, calcio, magnesio o amonio; por ejemplo, amida de sodio, diisopropilamida de litio, metanolato de sodio, etanolato de sodio, terc-butanolato de sodio, terc-amilato de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o carbonato de sodio.

Preferiblemente, el procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (VII) de acuerdo con la presente invención se lleva a cabo en presencia de hidróxidos de metales alcalinos, por ejemplo, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, alcóxidos de metales alcalinos, por ejemplo, terc-butanolato de sodio o terc-amilato de sodio, reactivos de Grignard, por ejemplo, haluro de metil magnesio o haluro de etil magnesio, reactivos de alquil litio, por ejemplo, butil litio, metil litio o fenil litio. Más

preferiblemente, el procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (VI) de acuerdo con la presente invención se lleva a cabo en presencia de terc-butanolato de sodio o hidróxido de sodio.

Los diluyentes (por ejemplo, disolventes, agentes de suspensión) adecuados para la preparación de un compuesto de fórmula (VII) de acuerdo con la presente invención incluyen, pero sin limitarse a, hidrocarburos aromáticos, nitrilos, por ejemplo acetonitrilo, propionitrilo, butironitrilo, isobutironitrilo o benzonitrilo, éteres, por ejemplo éter dietílico, éter dibutílico, éter metílico de terc-butilo, éter metílico de ciclopentilo, éter dimetílico de etilenglicol, éter dietílico de etilenglicol, éter dimetílico de dietilenglicol, dietoximetano, tetrahidrofurano, 2-metil-tetrahidrofurano, anisol o dioxano, ésteres cíclicos y acíclicos, por ejemplo acetato de etilo, acetato de isopropilo o γ-valerolactona, cetonas, por ejemplo acetona, 2-butanona, metilisobutilcetona, carbonatos cíclicos y acíclicos, por ejemplo carbonato de dimetilo, carbonato de dietilo o carbonato de propileno, lactamas N-sustituidas, por ejemplo N-metil-2-pirrolidona (NMP o 1-metil-2-pirrolidona), amidas, por ejemplo N,N-dimetilformamida (DMF) o dimetilacetamida (DMA), ureas cíclicas, por ejemplo,N'-dimetiletilenurea (DMI), o mezclas de dichos diluyentes.

También puede usarse agua como un componente de una mezcla bifásica.

En una realización, el procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (VII) de acuerdo con la presente invención se lleva a cabo en presencia de un disolvente aprótico dipolar. Preferiblemente, el procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (III) se lleva a cabo en presencia de un diluyente aprótico dipolar, tal como acetato de isopropilo, γ-valerolactona, butironitrilo, 2-metil-tetrahidrofurano o carbonato de propileno. Más preferiblemente, acetato de etilo, acetato de isopropilo o 2-metil-tetrahidrofurano.

En una realización, el procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (VII) de acuerdo con la presente invención se lleva a cabo en un sistema bifásico que comprende un solvente orgánico, preferiblemente acetato de isopropilo, 2-metil-tetrahidrofurano, carbonato de propileno, tolueno o xilenos como isómeros individuales o como una mezcla de isómeros y una disolución acuosa de una base, preferiblemente una disolución de hidrogenocarbonato de sodio o carbonato de sodio o hidróxido de sodio, o una amina orgánica tal como trietilamina o diisopropiletilamina. Preferiblemente, el procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (III) de acuerdo con la presente invención se lleva a cabo en un sistema bifásico que

comprende 2-metil-tetrahidrofurano o xilenos como isómeros individuales o como una mezcla de isómeros y una disolución acuosa de una base, preferiblemente una disolución de hidrogenocarbonato de sodio o hidróxido de sodio.

En una realización, en el procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (VII) de acuerdo con la presente invención, la cantidad de base puede ser desde 1.0 hasta 3.0 equivalents, 1.0 hasta 2.0 equivalentes, desde 1.0 hasta 1.5 eq., desde 1.0 hasta 1.3 eq., desde 1.0 hasta 1.2 eq., desde 1.0 hasta 1.1 eq., desde 1.0 hasta 1.05 eq. Preferiblemente de 1.0 a 2.5 eq, más preferiblemente de 1.0 a 2.0 eq.

En una realización, en el procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (VII) de acuerdo con la presente invención, la cantidad de compuesto de fórmula (IX) puede ser desde 1.0 hasta 2.0 equivalentes, desde 1.0 hasta 1.5 eq., desde 1.0 hasta 1.3 eq., desde 1.0 hasta 1.2 eq., desde 1.0 hasta 1.1 eq., desde 1.0 hasta 1.05 eq., desde 1.0 hasta 1.01 eq., desde 1.0 hasta 1.0 eq. Preferiblemente de 1.0 a 1.2 eq, más preferiblemente de 1.0 a 1.01 eq.

En una realización, el procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (VII) de acuerdo con la presente invención se lleva a cabo en un procedimiento de dos etapas en un recipiente, en donde un compuesto de fórmula (III) se

hace reaccionar con una base seguido de la adición del compuesto de fórmula (IX).

En otra realización, el procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (VII) de acuerdo con la presente invención se lleva a cabo en un procedimiento de una etapa, en donde un compuesto de fórmula (III) se hace reaccionar con una base y un compuesto de fórmula (IX) simultáneamente.

En la presente invención, la expresión "equivalentes molares" en el procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (VII) se basa en el número de moles (mol) del compuesto de fórmula (III).

La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura comprendida entre-20 °C a 100 °C, preferiblemente de -10 °C a 50 °C, y más preferiblemente de 0° a 30 °C.

La concentración del compuesto de fórmula (III) es preferiblemente el 1-30 % en peso de la mezcla de reacción.

Cuando se dan condiciones de procedimiento típicas (por ejemplo, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reactivos, disolventes, presiones, etc.) para preparar los compuestos de la presente invención, también se pueden usar modificaciones menores a estas condiciones de procedimiento a menos que se indique lo contrario. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con el reactivo o solvente usado, pero tales condiciones pueden ser

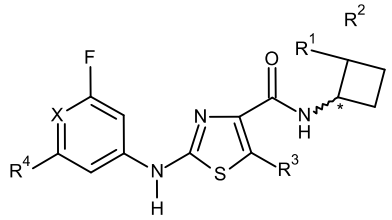
determinadas por un experto en la técnica mediante procedimientos de optimización de rutina siempre que los reactivos permanezcan iguales.

En una realización de la invención, el procedimiento se puede realizar en un reactor de lecho compacto en un modo de flujo continuo o modo de recirculación.

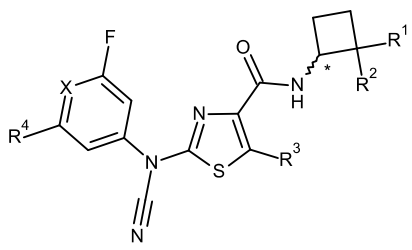
En otra realización de la invención, el procedimiento también se puede realizar en un reactor de tanque agitado continuo en un modo de recirculación.

En una realización de la invención, se proporciona una composición que comprende un compuesto de fórmula (III), (VI) o (VII), para controlar o prevenir la infestación de plantas por el microorganismo fitopatógeno, preferiblemente hongos fitopatógenos.

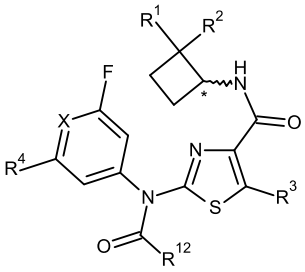
Dicha composición fungicida que comprende una mezcla de componentes (A) y (B) como principios activos, en la que el componente (A) es un compuesto seleccionado de un compuesto de fórmula (III), (VI) o (VII),



(III),



(VI), o



(VII)

en donde X es CH o N; R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de alquilo C_1-C_2, o R^1 y R^2 forman con el

carbono al que están unidos un anillo cicloalquilo C_3-C_6; R^4 es flúor; R^3 es metilo; y R^{12} es metilo, etilo, isopropilo, metoxi, etoxi, metoximetilo, 1-metoxietilo, oxetano-3-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo o tetrahidropiran-4-ilo; o una sal o un N-óxido de este; y en donde dicho compuesto de fórmula (III), (VI) o (VII), es el enantiómero (*S*) o (*R*) o una mezcla de los mismos;

y

el componente (B) es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en azoxistrobina, trifloxistrobina, piraclostrobina, picoxistrobina, cumoxistrobina, metiltetraprol, ciproconazol, tebuconazol, difenoconazol, hexaconazol, propiconazol, fenhexamida, protioconazol, mefentrifluconazol, procloraz, fenpropidina, fenpropimorf, fluxapiroxad, fluopiram, isopirazam, sedaxano, benzovindiflupir, pidiflumetofeno, isoflucipram, bixafeno, pentiopirad, inpirfluxam, isofetamida, pirapropoina, fluindapir, fenpicoxamida, florilpicoxamida, acibenzolar-S-metilo, trinexepac-etilo, fosetil-aluminio, clorotalonil, mancozeb, mandipropamida, oxatiapiprolina, fluazinam, fludioxonil, ciprodinil, metalaxil-M, aminopirifén, folpet, ipflufenoquina, quinofumelina, tebufloquina, tolprocarb, triciclazol, piroquilon, ciflufenamida, metrafenona, 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); N'-[4-(2-bromofenoxi)-5-cloro-2-metil-fenil]-N-etil-N-metil-formamidina, (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO 2016/202688); N-(1-bencil-1,3-dimetil-butil)-8-fluoro-quinolin-3-carboxamida, N-(1-bencil-3,3,3-trifluoro-1-metil-propil)-8-fluoro-quinolin-3-carboxamida, N-(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 WO 2017/153380); 1-(6,7-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-4,4,5-trifluoro-3,3-dimetil-isoquinolina, 4,4-difluoro-3,3-dimetil-1-(7-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)isoquinolina, 1-(6,7-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-4,4,6-trifluoro-3,3-dimetil-isoquinolina, (estos compuestos pueden prepararse a partir de los métodos descritos en WO 2017/025510); 1-(4,5-dimetilbencimidazol-1-il)-4,4,5-trifluoro-3,3-dimetil-isoquinolina, 1-(4,5-dimetilbencimidazol-1-il)-4,4-difluoro-3,3-dimetil-isoquinolina, 6-cloro-4,4-difluoro-3,3-dimetil-1-(4-metilbencimidazol-1-il)isoquinolina, (estos compuestos pueden prepararse a partir de los métodos descritos en WO 2016/156085); N'-[5-bromo-2-metil-6-(1-metil-2-propoxi-etoxi)-3-piridil]-N-etil-N-metil-formamidina, N'-[5-cloro-2-metil-6-(1-metil-2-propoxi-etoxi)-3-piridil]-N-etil-N-metil-formamidina, N'-[5-bromo-2-metil-6-(1-metil-2-propoxi-etoxi)-3-piridil]-N-isopropil-N-metil-formamidina, (estos compuestos

pueden prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO 2015/155075); N-isopropil-N'-[5-metoxi-2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-fenil-etil)fenil]-N-metil-formamidina, (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO 2018/228896); N-metoxi-N-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]ciclopropanocarboxamida, N,2-dimetoxi-N-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]propanamida, N-etil-2-metil-N-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]propanamida, 1-metoxi-3-metil-1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]urea, 1,3-dimetoxi-1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]urea, 3-etil-1-metoxi-1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]urea, 1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pirazol-4-carboxilato de etilo, N,N-dimetil-1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-1,2,4-triazol-3-amina, (estos compuestos pueden prepararse a partir de los métodos descritos en los documentos WO 2017/055473, WO 2017/055469, WO 2017/093348 y WO 2017/118689); (Z)-3-metoxi-2-[2-metil-5-[3-(trifluorometil)pirazol-1-il]fenoxi]prop-2-enoato de metilo, (Z)-3-metoxi-2-[2-metil-5-(3-propilpirazol-1-il)fenoxi]prop-2-enoato de metilo, (Z)-2-[5-(3-isopropilpirazol-1-il)-2-

metil-fenoxi]-3-metoxi-prop-2-enoato de metilo, (Z)-3-metoxi-2-[2-metil-5-(4-propiltriazol-2-il)fenoxi]prop-2-enoato de metilo, (Z)-3-metoxi-2-[2-metil-5-[4-(trifluorometil)triazol-2-il]fenoxi]prop-2-enoato de metilo, (estos compuestos pueden prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO 2020/079111); (Z)-2-(5-ciclohexil-2-metil-fenoxi)-3-metoxi-prop-2-enoato de metilo, (Z)-2-(5-ciclopentil-2-metil-fenoxi)-3-metoxi-prop-2-enoato de metilo, (Z)-2-[5-(4-ciclohexiltiazol-2-il)-2-metil-fenoxi]-3-metoxi-prop-2-enoato de metilo, (Z)-2-[5-[4-(etoximetil)tiazol-2-il]-2-metil-fenoxi]-3-metoxi-prop-2-enoato de metilo, (Z)-2-[5-(4-bromotiazol-2-il)-2-metil-fenoxi]-3-metoxi-prop-2-enoato de metilo, (Z)-3-metoxi-2-[2-metil-5-[5-(trifluorometil)tiazol-2-il]fenoxi]prop-2-enoato, TAEGRO® (es decir, cepa FZB24 de *Bacillus amyloliquefaciens*), Timorex Gold™ (extracto de planta que comprende aceite de árbol de té) y metarilpicoxamida.

En general, la proporción en peso del componente (A) con respecto al componente (B) puede ser preferiblemente desde 100:1 hasta 1:100, desde 50:1 hasta 1:50, desde 20:1 hasta 1:40, desde 15:1 hasta 1:30, desde 12:1 hasta 1:25, desde 10:1 hasta 1:20, desde 5:1 y 1:15, desde 3:1 hasta 1:10 o desde 2:1 hasta 1:5.

En una realización de la presente invención, se proporciona una composición fungicida que comprende una

mezcla del componente (A) y un componente (B) como ingredientes activos, donde el componente (A) se selecciona de una fórmula (III), (VI) o (VII), o compuestos seleccionados de los compuestos enumerados en las Tablas A.1 a A.5, o compuestos enumerados en la Tabla P (a continuación), y el componente (B) es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en azoxistrobina, trifloxistrobina, piraclostrobina, picoxistrobina, cumoxistrobina, metiltetraprol, ciproconazol, tebuconazol, difenoconazol, hexaconazol, propiconazol, fenhexamida, protioconazol, mefentrifluconazol, procloraz, fenpropidina, fenpropimorf, fluxapiroxad, fluopiram, isopirazam, sedaxano, benzovindiflupir, pidiflumetofeno, isoflucipram, bixafen, pentiopirad, inpirfluxam, isofetamid, pirapropoyne, fluindapyr, fenpicoxamid, florylpicoxamid, acibenzolar-S-metil, trinexepac-etilo, fosetil-aluminio, clorotalonil, mancozeb, mandipropamid, oxathiapiprolin, fluazinam, fludioxonil, ciprodinil, metalaxil-M, aminopirifen, folpet, ipflufenoquin, quinofumelin, tebufloquin, tolprocarb, triciclazol, piroquilon, ciflufenamid, metrafenona, 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); N'-[4-(2-bromofenoxi)-5-cloro-2-metil-fenil]-N-etil-N-metil-formamidina, (este compuesto puede prepararse a partir de los

métodos descritos en el documento WO 2016/202688); N-(1-bencil-1,3-dimetil-butil)-8-fluoro-quinolin-3-carboxamida, N-(1-bencil-3,3,3-trifluoro-1-metil-propil)-8-fluoro-quinolin-3-carboxamida, N-(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 WO 2017/153380); 1-(6,7-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-4,4,5-trifluoro-3,3-dimetil-isoquinolina, 4,4-difluoro-3,3-dimetil-1-(7-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)isoquinolina, 1-(6,7-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-4,4,6-trifluoro-3,3-dimetil-isoquinolina, (estos compuestos pueden prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO 2017/025510); 1-(4,5-dimetilbencimidazol-1-il)-4,4,5-trifluoro-3,3-dimetil-isoquinolina, 1-(4,5-dimetilbencimidazol-1-il)-4,4-difluoro-3,3-dimetil-isoquinolina, 6-cloro-4,4-difluoro-3,3-dimetil-1-(4-metilbencimidazol-1-il)isoquinolina, (estos compuestos pueden prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO 2016/156085); N'-[5-bromo-2-metil-6-(1-metil-2-propoxi-etoxi)-3-piridil]-N-etil-N-metil-formamidina, N'-[5-cloro-2-metil-6-(1-metil-2-propoxi-etoxi)-3-piridil]-N-etil-N-metil-formamidina, N'-[5-bromo-2-metil-6-(1-metil-2-propoxi-etoxi)-3-piridil]-N-isopropil-N-metil-formamidina, (estos compuestos pueden prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO 2015/155075); N-isopropil-N’-[5-metoxi-2-metil-

4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-fenil-etil)fenil]-N-metil-formamidina, (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO 2018/228896); N-metoxi-N-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]ciclopropanocarboxamida, N,2-dimetoxi-N-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]propanamida, N-etil-2-metil-N-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]propanamida, 1-metoxi-3-metil-1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]urea, 1,3-dimetoxi-1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]urea, 3-etil-1-metoxi-1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]urea, 1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pirazol-4-carboxilato de etilo, N,N-dimetil-1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-1,2,4-triazol-3-amina, (estos compuestos pueden prepararse a partir de los métodos descritos en los documentos WO 2017/055473, WO 2017/055469, WO 2017/093348 y WO 2017/118689); (Z)-3-metoxi-2-[2-metil-5-[3-(trifluorometil)pirazol-1-il]fenoxi]prop-2-enoato de metilo, (Z)-3-metoxi-2-[2-metil-5-(3-propilpirazol-1-il)fenoxi]prop-2-enoato de metilo, (Z)-2-[5-(3-isopropilpirazol-1-il)-2-metil-fenoxi]-3-metoxi-prop-2-enoato de metilo, (Z)-3-metoxi-2-[2-metil-5-(4-propiltriazol-2-il)fenoxi]prop-2-enoato de

metilo, (Z)-3-metoxi-2-[2-metil-5-[4-(trifluorometil)triazol-2-il]fenoxi]prop-2-enoato de metilo, (estos compuestos pueden prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO 2020/079111); (Z)-2-(5-ciclohexil-2-metil-fenoxi)-3-metoxi-prop-2-enoato de metilo, (Z)-2-(5-ciclopentil-2-metil-fenoxi)-3-metoxi-prop-2-enoato de metilo, (Z)-2-[5-(4-ciclohexiltiazol-2-il)-2-metil-fenoxi]-3-metoxi-prop-2-enoato de metilo, (Z)-2-[5-[4-(etoximetil)tiazol-2-il]-2-metil-fenoxi]-3-metoxi-prop-2-enoato de metilo, (Z)-2-[5-(4-bromotiazol-2-il)-2-metil-fenoxi]-3-metoxi-prop-2-enoato de metilo, (Z)-3-metoxi-2-[2-metil-5-[5-(trifluorometil)tiazol-2-il]fenoxi]prop-2-enoato, TAEGRO® (es decir, cepa FZB24 de *Bacillus amyloliquefaciens*), Timorex Gold™ (extracto de planta que comprende aceite de árbol de té) y metarilpicoxamida.

En otra realización de la presente invención, se proporciona una composición fungicida que comprende una mezcla del componente (A) y un componente (B) como princpios activos, en donde el componente (A) se selecciona de una fórmula (III), (VI) o (VII), o compuestos seleccionados de los compuestos enumerados en las Tablas A.1 a A.5, o compuestos enumerados en la Tabla P (a continuación), y el componente (B) es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en azoxistrobina, trifloxistrobina, metiltetraprole, difenoconazol, hexaconazol, propiconazol, protioconazol,

mefentrifluconazol, fenpropidina, fenpropimorf, fluxapiroxad, fluopiram, isopirazam, sedaxano, benzovindiflupir, pidiflumetofeno, isoflucipram, isofetamid, pirapropoyne, fluindapir, fenpicoxamid, florilpicoxamid, acibenzolar-S-metil, clorotalonil, mancozeb, mandipropamid, oxatiapiprolina, fluazinam, fludioxonil, ciprodinil, metalaxil-M, aminopirifeno, folpet, ipflufenoquin, quinofumelina, triciclazol, piroquilon, ciflufenamid, metrafenona, N'-[2-cloro-4-(2-fluorofenoxi)-5-metil-fenil]-N-etil-N-metil-formamidina N'-[4-(2-bromofenoxi)-5-cloro-2-metil-fenil]-N-etil-N-metil-formamidina, N-(1-bencil-1,3-dimetil-butil)-8-fluoro-quinolina-3-carboxamida, N-(1-bencil-3,3,3-trifluoro-1-metil-propil)-8-fluoro-quinolina-3-carboxamida, N-(1-bencil-3-cloro-1-metil-but-3-enil)-8-fluoro-quinolina-3-carboxamida, 1-(6,7-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-4,4,5-trifluoro-3,3-dimetil-isoquinolina, 4,4-difluoro-3,3-dimetil-1-(7-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)isoquinolina, 1-(6,7-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-4,4,6-trifluoro-3,3-dimetil-isoquinolina, 1-(4,5-dimetilbenzimidazol-1-il)-4,4,5-trifluoro-3,3-dimetil-isoquinolina, 1-(4,5-dimetilbenzimidazol-1-il)-4,4-difluoro-3,3-dimetil-isoquinolina, 6-cloro-4,4-difluoro-3,3-dimetil-1-(4-metilbenzimidazol-1-il)isoquinolina, N'-[5-bromo-2-metil-6-(1-metil-2-propoxi-etoxi)-3-piridil]-N-etil-N-metil-formamidina, N'-[5-cloro-2-metil-6-(1-metil-2-propoxi-etoxi)-

3-piridil]-N-etil-N-metil-formamidina, N'-[5-bromo-2-metil-6-(1-metil-2-propoxi-etoxi)-3-piridil]-N-isopropil-N-metil-formamidina, N-isopropil-N'-[5-metoxi-2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-fenil-etil)fenil]-N-metil-formamidina, N-metoxi-N-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]ciclopropanocarboxamida, N,2-dimetoxi-N-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]propanamida, N-etil-2-metil-N-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]propanamida, 1-metoxi-3-metil-1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]urea, 1,3-dimetoxi-1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]urea, 3-etil-1-metoxi-1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]urea, N-etil 1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pirazol-4-carboxilato, N,N-dimetil-1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-1,2,4-triazol-3-amina, metil (Z)-3-metoxi-2-[2-metil-5-[3-(trifluorometil)pirazol-1-il]fenoxi]prop-2-enoato, metil (Z)-3-metoxi-2-[2-metil-5-(3-propilpirazol-1-il)fenoxi]prop-2-enoato, metil (Z)-2-[5-(3-isopropilpirazol-1-il)-2-metil-fenoxi]-3-metoxi-prop-2-enoato, metil (Z)-3-metoxi-2-[2-metil-5-(4-propitriazol-2-il)fenoxi]prop-2-enoato, metil (Z)-3-metoxi-2-[2-metil-5-[4-(trifluorometil)triazol-2-il]fenoxi]prop-2-enoato, metil (Z)-2-(5-ciclohexil-2-metil-

fenoxi)-3-metoxi-prop-2-enoato, metil (Z)-2-(5-ciclopentil-2-metil-fenoxi)-3-metoxi-prop-2-enoato, metil (Z)-2-[5-(4-ciclohexitiazol-2-il)-2-metil-fenoxi]-3-metoxi-prop-2-enoato, metil (Z)-2-[5-[4-(etoximetil)tiazol-2-il]-2-metil-fenoxi]-3-metoxi-prop-2-enoato, metil (Z)-2-[5-(4-bromothiazol-2-il)-2-metil-fenoxi]-3-metoxi-prop-2-enoato, and metil (Z)-3-metoxi-2-[2-metil-5-[5-(trifluorometil)tiazol-2-il]fenoxi]prop-2-enoato.

Preferiblemente, se proporciona una composición fungicida que comprende una mezcla del componente (A) y un componente (B) como principios activos, en donde el componente (A) se selecciona de un compuesto de fórmula (III), (VI) o (VII), o compuestos seleccionados de los compuestos enumerados en las Tablas A.1 a A.5, o compuestos enumerados en la Tabla P (a continuación), y el componente (B) es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en azoxistrobina, trifloxistrobina, metiltetraprole, difenoconazol, hexaconazol, propiconazol, protioconazol, mefentrifluconazol, fenpropidina, fenpropimorf, fluxapiroxad, fluopiram, isopirazam, sedaxano, benzovindiflupir, pidiflumetofeno, isoflucypram, isofetamida, pirapropoina, fluindapir, fenpicoxamida, florilpicoxamida, clorotalonilo, mancozeb, mandipropamida, oxatiapiprolina, fluazinam, fludioxonilo, cyprodinaxil, metalilo-M, aminopirifen, folpet, ipflufenoquina, quinofumelina, triciclazol, piroquilón, N-(1-

bencil-1,3-dimetil-butil)-8-fluoro-quinolina-3-carboxamida, N-(1-bencil-3,3,3-trifluoro-1-metil-propil)-8-fluoro-quinolina-3-carboxamida, 1-(6,7-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il) -4,4,5-trifluoro-3,3-dimetil-isoquinolina, 4,4-difluoro-3,3-dimetil-1- (7-metilpirazolo [1,5-a]piridin-3-il)isoquinolina, 1-(4,5-dimetilbencimidazol-1-il) -4,4,5-trifluoro-3,3-dimetil-isoquinolina y 1-(4,5-dimetilbencimidazol-1-il)-4,4-difluoro-3,3-dimetil-isoquinolina.

En un conjunto de realizaciones, el componente (B) es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en azoxistrobina, trifloxistrobina, metiltetraprole, difenoconazol, hexaconazol, propiconazol, protioconazol, mefentrifluconazol, fenpropidina, fenpropimorf, fluxapiroxad, fluopiram, isopirazam, sedaxano, benzovindiflupir, pidiflumetofeno, bixafeno, isoflucipram, isofetamid, pirapropoyne, fluindapir, fenpicoxamida, florilpicoxamida, metarilpicoxamida, clorotalonilo, mancozeb, mandipropamid, oxatiapiprolina, fluazinam, fludioxonil, ciprodinilo, metalaxil-M, aminopirifeno, folpet, ipflufenoquina, quinofumelina, triciclazol, piroquilón, acibenzolar-S-metilo, ciflufenamida, metrafenona, fluazinam, fosetil-aluminio, N-(1-bencil-1,3-dimetil-butil)-8-fluoro-quinolina-3-carboxamida, N-(1-bencil-3,3,3-trifluoro-1-metil-propil)-8-fluoro-quinolina-3-carboxamida, 1-(6,7-dimetilpirazolo[1,5-

a]piridin-3-il)-4,4,5-trifluoro-3,3-dimetil-isoquinolina, 4,4-difluoro-3,3-dimetil-1-(7-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)isoquinolina, 1-(4,5-dimetilbencimidazol-1-il)-4,4,5-trifluoro-3,3-dimetil-isoquinolina, 1-(4,5-dimetilbencimidazol-1-il)-4,4-difluoro-3,3-dimetil-isoquinolina, TAEGRO®, y Timorex Gold™.

En un conjunto particularmente preferido de realizaciones, el componente (B) es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en azoxistrobina, trifloxistrobina, metiltetraprol, difenoconazol, hexaconazol, propiconazol, protioconazol, mefentrifluconazol, fenpropidina, fenpropimorf, fluxapiroxad, fluopiram, isopirazam, sedaxano, benzovindiflupir, pidiflumetofeno, isoflucipram, isofetamida, pirapropoina, fluindapir, fenpicoxamida, florilpicoxamida, clorotalonil, mancozeb, mandipropamida, oxatiapiprolina, fluazinam, fludioxonil, ciprodinil, metalaxil-M, aminopirifeno, folpet, ipflufenoquina, quinofumelina, triciclazol, piroquilona, N-(1-bencil-1,3-dimetil-butil)-8-fluoro-quinolin-3-carboxamida, N-(1-bencil-3,3,3-trifluoro-1-metil-propil)-8-fluoro-quinolin-3-carboxamida, 1-(6,7-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-4,4,5-trifluoro-3,3-dimetil-isoquinolina, 4,4-difluoro-3,3-dimetil-1-(7-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)isoquinolina, 1-(4,5-dimetilbencimidazol-1-il)-4,4,5-trifluoro-3,3-dimetil-isoquinolina, 1-(4,5-dimetilbencimidazol-1-il)-4,4-difluoro-

3,3-dimetil-isoquinolina, N'-[5-bromo-2-metil-6-(1-metil-2-propoxi-etoxi)-3-piridil]-N-etil-N-metil-formamidina, N-isopropil-N'-[5-metoxi-2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-fenil-etil)fenil]-N-metil-formamidina, TAEGRO®, Timorex Gold™, acibenzolar-S-metilo, ciflufenamida, metrafenona, fosetil-aluminio, metarilpicoxamida, (Z)-3-metoxi-2-[2-metil-5-[3-(trifluorometil)pirazol-1-il]fenoxi]prop-2-enoato de metilo, (Z)-3-metoxi-2-[2-metil-5-(3-propilpirazol-1-il)fenoxi]prop-2-enoato de metilo, (*Z*)-2-(5-ciclohexil-2-metil-fenoxi)-3-metoxi-prop-2-enoato de metilo, (*Z*)-2-(5-ciclopentil-2-metil-fenoxi)-3-metoxi-prop-2-enoato de metilo, (Z)-2-[5-(3-isopropilpirazol-1-il)-2-metil-fenoxi]-3-metoxi-prop-2-enoato de metilo, (Z)-3-metoxi-2-[2-metil-5-(4-propiltriazol-2-il)fenoxi]prop-2-enoato de metilo, (Z)-3-metoxi-2-[2-metil-5-[4-(trifluorometil)triazol-2-il]fenoxi]prop-2-enoato de metilo, N-metoxi-N-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]ciclopropanocarboxamida, N,2-dimetoxi-N-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]propanamida, N-etil-2-metil-N-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]propanamida, 1-metoxi-3-metil-1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]urea, 1,3-dimetoxi-1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]urea, 3-etil-1-metoxi-1-[[4-[5-

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

Los compuestos del componente (B) son referidos en el presente documento y anteriormente por el denominado "nombre común ISO" u otro "nombre común" que se utilice en casos individuales o un nombre de marca comercial. Los compuestos de componente (B) se conocen y están comercialmente disponibles y/o se pueden preparar usando procedimientos conocidos en la técnica y/o procedimientos reportados en la literatura.

"TIMOREX Gold™" o "Timorex Gold®", como se usa en el presente documento, se refiere al aceite de melaleuca alternifolia, que es un extracto de la planta del árbol del té Melaleuca alternifolia, disponible comercialmente como Timorex Gold®, que es un biofungicida botánico de octuple espectro.

TAEGRO™ o TAEGRO®, como se usa en el presente documento, se refiere a un fungicida basado en microorganismos formulado como un polvo humectable que contiene 130 g/kg de la cepa FZB24 de Bacillus amyloliquefaciens, que tiene el N.° de registro DSM 10271 (13 % p/p mínimo de 1x1013 cfu/kg), comercialmente disponible como TAEGRO®.

A lo largo de este documento, la expresión "composición" se refiere a las diversas mezclas o combinaciones del

componente A, en donde dicho componente A se selecciona de un compuesto de fórmula (III), (VI) o (VII), o compuestos seleccionados de los compuestos enumerados en las Tablas A.1 a A.5, o compuestos enumerados en la Tabla P (a continuación), y componentes (B) (incluidas las realizaciones definidas anteriormente), por ejemplo, en una sola forma "premezclada", en una mezcla de pulverización combinada compuesta por formulaciones separadas de los componentes de principio activo individuales, tal como una "mezcla en tanque", y en un uso combinado de los principios activos individuales cuando se aplican de manera secuencial, es decir, uno después del otro con un período razonablemente corto, tal como unas pocas horas o días. El orden de aplicación del componente A, en el que dicho componente A se selecciona de un compuesto de fórmula (III), (VI) o (VII), o compuestos seleccionados de compuestos enumerados en las Tablas A.1 a A.5, o compuestos enumerados en la Tabla P (a continuación), y el componente (B) no es esencial para llevar a cabo la presente invención.

En una realización de la presente invención, se proporciona un método para controlar hongos dañinos, en donde la plaga, su hábitat, los criaderos, su emplazamiento o las plantas a proteger contra el ataque de plagas, el suelo o el material de propagación vegetal (preferiblemente semillas) se tratan con una cantidad eficaz como pesticida de un compuesto

de fórmula (III), (VI) o (VII), de acuerdo con la presente invención.

En una realización de la presente invención, se proporciona un método para controlar hongos dañinos, en donde la plaga, su hábitat, los criaderos, su emplazamiento o las plantas a proteger contra el ataque de plagas, el suelo o el material de propagación vegetal (preferiblemente semillas) se tratan con una composición que comprende una cantidad plaguicidamente eficaz de un compuesto de fórmula (III), (VI) o (VII), de acuerdo con la presente invención.

Preferiblemente, los compuestos de la presente invención y las composiciones que comprenden dicho compuesto de fórmula (III), (VI) o (VII) son adecuados para controlar enfermedades fúngicas de las plantas.

Los compuestos de fórmula (III), (VI) o (VII), o los compuestos seleccionados de los compuestos enumerados en las Tablas A.1 a A.5, o los compuestos enumerados en la Tabla P (a continuación), de acuerdo con la invención se pueden usar en forma no modificada o, preferiblemente, junto con los adyuvantes empleados convencionalmente en la técnica de la formulación. Para este fin, pueden formularse convenientemente de manera conocida en concentrados emulsionables, pastas recubribles, disoluciones 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 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 adyuvantes adicionales tales como estabilizantes, antiespumantes, reguladores de la viscosidad, aglutinantes o adherentes, así como fertilizantes, donantes de micronutrientes u otras formulaciones para obtener efectos especiales.

Los vehículos y adyuvantes adecuados, por ejemplo, para uso agrícola, pueden ser sólidos o líquidos y son sustancias útiles en tecnología de formulación, por ejemplo, sustancias minerales naturales o regeneradas, disolventes, dispersantes, agentes humectantes, adherentes, espesantes, aglutinantes o fertilizantes. Dichos portadores se describen, por ejemplo, en el documento WO 1997/33890.

Los concentrados en suspensión son formulaciones acuosas en donde se suspenden partículas sólidas finamente divididas del compuesto activo. Tales formulaciones incluyen agentes antisedimentación y agentes dispersantes y pueden incluir además un agente humectante para potenciar la actividad, así como 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 puede variar desde el 0.5 % hasta el 95 % del concentrado.

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

Los concentrados emulsionables son composiciones líquidas homogéneas dispersables en agua u otro líquido y pueden consistir 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 desde el 0.5 % hasta el 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 cacahuate 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 del 5 % al 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 no aglomeradas del principio activo con sólidos finamente divididos tales como talco, arcillas, harinas y otros sólidos orgánicos e inorgánicos que actúan como agentes dispersantes y portadores.

Los principios activos (compuestos de fórmula (III), (VI) o (VII), o compuestos seleccionados de los compuestos enumerados en las Tablas A.1 a A.5, o compuestos enumerados en la Tabla P (a continuación)), y mezclas de los mismos con el componente (B) también pueden estar contenidos en microcápsulas. Las microcápsulas contienen los principios activos en un portador poroso. Esto permite que los principios activos se liberen en el ambiente en cantidades controladas (por ejemplo, liberación lenta). Las microcápsulas usualmente tienen un diámetro de 0.1 a 500 micrómetros. Estas contienen principios activos en una cantidad aproximadamente desde el 25 hasta el 95 % en peso del peso de la cápsula. Los principios activos pueden presentarse en forma de sólido monolítico, en forma de partículas finas en dispersión sólida o líquida o en forma de disolución adecuada. Las membranas de encapsulación pueden comprender, por ejemplo, cauchos naturales o sintéticos, celulosa, copolímeros de estireno/butadieno, poliacrilonitrilo, poliacrilato, poliésteres, poliamidas, poliureas, poliuretano o polímeros modificados químicamente y xantatos de almidón u otros polímeros que conoce el experto en la técnica. Como alternativa, pueden formarse microcápsulas muy finas en donde el principio activo está contenido en forma de partículas finamente divididas en una

matriz sólida de sustancia base, pero las propias microcápsulas no están encapsuladas.

Las microcápsulas normalmente son microgotas o gránulos del principio activo que se encierran en una carcasa porosa inerte que permite la salida del material encerrado hacia su entorno con tasas 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. Algunos ejemplos de dichos materiales son vermiculita, arcilla sinterizada, caolín, arcilla atapulgita, serrín y carbono granular. Los materiales de la cubierta o de la membrana incluyen cauchos naturales y sintéticos, materiales celulósicos, copolímeros de estireno-butadieno, poliacrilonitrilos, poliacrilatos, poliésteres, poliamidas, poliureas, poliuretanos y xantatos de almidón.

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

Los adyuvantes y portadores agrícolas adecuados que son útiles en la formulación de las composiciones de la invención en los tipos de formulación descritos anteriormente son bien conocidos por un experto en la técnica.

Los portadores líquidos que pueden emplearse incluyen, por ejemplo, agua, tolueno, xileno, nafta de petróleo, aceite de cultivo, acetona, metiletilcetona, ciclohexanona, anhídrido acético, acetonitrilo, acetofenona, acetato de amilo, 2-butanona, clorobenceno, ciclohexano, ciclohexanol, acetatos de alquilo, diacetonalcohol, 1,2-dicloropropano, dietanolamina, p dietilbenceno, dietilenglicol, dietilenglicol abietato, dietilenglicol butil éter, dietilenglicol etil éter, dietilenglicol metil éter, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, 1,4-dioxano, dipropilenglicol, dipropilenglicol metil éter, 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, etilenglicol butil éter, etilenglicol metil éter, gamma-butirolactona, glicerol, diacetato de glicerol, monoacetato de glicerol, triacetato de glicerol, hexadecano, hexilenglicol, acetato de isoamilo, acetato de isobornilo, isooctano, isoforona, benceno de isopropilo, miristato de 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, oleilamina, o-xileno, fenol, polietilenglicol (PEG400), ácido propiónico, propilenglicol, propilenglicol monometil éter, p-xileno, tolueno, fosfato de trietilo, trietilenglicol, ácido xileno sulfónico, parafina, aceite mineral, tricloroetileno, percloroetileno, acetato de etilo, acetato de amilo, acetato de butilo, metanol, etanol, isopropanol y alcoholes de peso molecular superior como el alcohol amílico, el alcohol tetrahidrofurfurílico, el hexanol, el octanol, etc., etilenglicol, propilenglicol, glicerina y N-metil-2-pirrolidinona. El agua suele ser el portador elegido para diluir los concentrados.

Los portadores sólidos adecuados incluyen, por ejemplo, talco, dióxido de titanio, arcilla pirofilita, sílice,

arcilla atapulgita, kieselgur, tiza, tierra de diatomeas, cal, carbonato de calcio, arcilla bentonita, tierra de batán, cáscaras de semillas de algodón, harina de trigo, harina de soja, piedra pómez, harina de madera, harina de cáscara de nuez y lignina.

Se emplea 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 desde el 0.1 % hasta el 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 el laurilsulfato de dietanolamonio; sales de alquilarilsulfonato, tales como el dodecilbencenosulfonato de calcio; productos de adición de adición de óxido de alquilfenol-alquileno tal como el nonilfenol-C.sub. 18 etoxilato; productos de adición de óxido de alcohol-alquileno, tal como el alcohol tridecílico-C.sub. 16 etoxilato; jabones, tales como estearato de sodio; sales de alquilnaftalenosulfonato, tales como dibutilnaftalenosulfonato de sodio; ésteres dialquílicos de sales de sulfosuccinato, tales como 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 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, 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 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 composiciones pueden combinarse con los compuestos o 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 los compuestos o composiciones de la invención o mezclarse, por ejemplo, en el tanque de

pulverización. Estos principios activos como biocidas adicionales pueden ser fungicidas, herbicidas, insecticidas, bactericidas, acaricidas, nematicidas y/o reguladores del crecimiento vegetal.

Los agentes plaguicidas a los que se hace referencia en el presente documento usando su nombre común se conocen, por ejemplo, a partir del "The Pesticide Manual", 15.ª Ed., British Crop Protection Council 2009.

Además, las composiciones de la invención también pueden 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 (III), (VI), o (VII), de acuerdo con la invención se utilizan normalmente en forma de composiciones agroquímicas y se pueden aplicar al área de cultivo o a la planta que se va a tratar, simultánea o sucesivamente, con otros compuestos. Estos otros compuestos pueden ser, por ejemplo, fertilizantes o donantes de micronutrientes u otros preparados que influyan sobre el crecimiento de las plantas. También pueden ser herbicidas selectivos o herbicidas no selectivos, así como insecticidas, fungicidas, bactericidas, nematicidas, 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 (III), (VI), o (VII), de acuerdo con la invención pueden usarse en forma de composiciones (fungicidas) para controlar o proteger contra microorganismos fitopatógenos, que comprende como principio activo un compuesto como se define en la presente, en forma libre o en forma de sal agroquímica utilizable, y al menos uno de los adyuvantes mencionados anteriormente.

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

El compuesto de fórmula (III), (VI) o (VII), de acuerdo con la invención, puede ser el único principio activo de una

composición o puede mezclarse con uno o más principios activos adicionales tales como un pesticida, incluidos fungicidas, herbicidas, insecticidas, sinergistas o reguladores del crecimiento vegetal cuando corresponda. Un principio activo adicional puede, en algunos casos, dar lugar a actividades sinérgicas inesperadas.

Los ejemplos de principios activos adicionales adecuados incluyen los siguientes: fungicidas de acicloaminoácidos, fungicidas de nitrógeno alifático, fungicidas de amida, fungicidas de anilida, fungicidas antibióticos, fungicidas aromáticos, fungicidas arsénicos, fungicidas de arilfenilcetona, fungicidas de benzamida, fungicidas de benzanilida, fungicidas de bencimidazol, fungicidas de benzotiazol, fungicidas botánicos, fungicidas de difenilo puenteados, fungicidas de carbamato, fungicidas de carbanilato, fungicidas de conazol, fungicidas de cobre, fungicidas de dicarboximida, fungicidas de dinitrofenol, fungicidas de ditiocarbamato, fungicidas de ditiolano, fungicidas de furamida, fungicidas de furanilida, fungicidas de hidrazida, fungicidas de imidazol, fungicidas de mercurio, fungicidas de morfolina, fungicidas organofosforados, fungicidas de organoestaño, fungicidas de oxatiina, fungicidas de oxazol, fungicidas de fenilsulfamida, fungicidas de polisulfuro, fungicidas de pirazol, fungicidas de piridina, fungicidas de pirimidina, fungicidas de pirol,

fungicidas de amonio cuaternario, fungicidas de quinolina, fungicidas de quinona, fungicidas de quinoxalina, fungicidas de estrobilurina, fungicidas de sulfonanilida, fungicidas de tiadiazol, fungicidas de tiazol, fungicidas de tiazolidina, fungicidas de tiocarbamato, fungicidas de tiofeno, fungicidas de triazina, fungicidas de triazol, fungicidas de triazolopirimidina, fungicidas de urea, fungicidas de valinamida, y fungicidas de zinc.

Otro aspecto de la presente invención es un método de control de enfermedades en plantas útiles o en material de propagación de las mismas causadas por fitopatógenos, que comprende aplicar a las plantas útiles, a sus emplazamientos o a su material de propagación una composición de acuerdo con la invención. Se prefiere un método, que comprende aplicar a las plantas útiles o al emplazamiento de las mismas una composición de acuerdo con la invención, más preferiblemente a las plantas útiles. Se prefiere además un método que comprende aplicar al material de propagación de las plantas útiles una composición de acuerdo con la invención.

A lo largo de este documento, la expresión "composición" se refiere a las diversas mezclas o combinaciones de los componentes (A) y (B), por ejemplo en una forma única de "mezcla preparada", en una mezcla de pulverización combinada compuesta a partir de formulaciones separadas de los componentes de principio activo único, como una "mezcla de

tanque", y en un uso combinado de los principios activos únicos cuando se aplican de manera secuencial, es decir, uno después del otro con un período razonablemente corto, como unas pocas horas o días. El orden de aplicación de los componentes (A) y (B) no es esencial para el funcionamiento de la presente invención.

Las composiciones de acuerdo con la invención son eficaces contra microorganismos dañinos, tales como microorganismos que provocan enfermedades fitopatógenas, en particular, contra hongos y bacterias fitopatógenos.

Preferiblemente, la formulación que comprende una composición de acuerdo con la invención puede comprender desde el 0.01 hasta el 90 % en peso de la composición que comprende los componentes (A) y (B), y de desde el 0 hasta el 20 % de un tensioactivo agrícolamente aceptable. Preferiblemente, la formulación comprende además otros agentes activos, en particular microbicidas y plaguicidas, más generalmente.

Ventajosamente, la formulación comprende además desde el 10 hasta el 99.99 % de inertes, conservantes y/o adyuvantes de formulación sólidos o líquidos.

La presente invención preferiblemente también se refiere a una composición concentrada para dilución por el usuario, que comprende una composición de acuerdo o una formulación de acuerdo con la invención, que comprende de desde el 2 hasta

el 80 % en peso, preferiblemente entre el 5 y el 70 % en peso, de agentes activos que comprenden al menos una composición que comprende (A) y (B), y opcionalmente, otros agentes activos.

La presente invención también se refiere preferiblemente a una formulación de recubrimiento de semillas para su aplicación a materiales de propagación vegetal, que comprende una composición de acuerdo con la invención y que comprende además un diluyente. Preferiblemente, la formulación de recubrimiento de semillas está en forma de una suspensión acuosa o en forma de polvo seco que tiene buena adherencia a los materiales de propagación vegetal. Preferiblemente, la formulación de recubrimiento de semillas puede comprender los agentes activos en una forma encapsulada, preferiblemente cápsulas y/o microcápsulas de liberación lenta.

La presente invención también se refiere preferiblemente a un método para combatir y controlar fitopatógenos, que comprende aplicar una cantidad eficaz como fungicida de una composición de acuerdo con invención, a una plaga, un locus de plaga o a una planta susceptible al ataque de una plaga, con excepción de un método para el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante cirugía o terapia y métodos de diagnóstico realizados en el cuerpo humano o animal.

La aplicación de acuerdo con los métodos o usos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones de acuerdo

con la invención es preferiblemente a un cultivo de plantas, el emplazamiento de las mismas o el material de propagación de las mismas. Preferiblemente, la aplicación es al fitopatógeno, al locus del fitopatógeno, o a una planta susceptible al ataque por el fitopatógeno, o a un material de propagación del mismo. La aplicación de los compuestos como se define en una cualquiera de las realizaciones 1 a 13 puede llevarse a cabo de acuerdo con cualquiera de los modos de aplicación habituales, por ejemplo, foliar, empapado, en suelo, en surco, etc.

Los compuestos como se definen en una cualquiera de las realizaciones de acuerdo con la invención se utilizan preferiblemente para el control de plagas a tasas de 1 a 500 g/ha, preferiblemente 50-300 g/ha.

Los compuestos tal como se definen en una cualquiera de las realizaciones de acuerdo con la invención son adecuados para su uso en cualquier planta, incluidos aquellos que se han modificado genéticamente para ser resistentes a principios activos tales como herbicidas, o para producir compuestos biológicamente activos que controlan la infestación por plagas de plantas.

En general, un compuesto como se define en una cualquiera de las realizaciones de acuerdo con la invención, se usa en forma de una composición (por ejemplo, formulación) que contiene un portador. Un compuesto como se define en una

cualquiera de las realizaciones de acuerdo a la invención y las composiciones del mismo, se pueden usar en diversas formas, tales como un dispensador de aerosol, suspensión de cápsulas, concentrado para nebulización en frío, polvo espolvoreable, concentrado emulsionable, emulsión de aceite en agua, emulsión de agua en aceite, gránulo encapsulado, gránulo fino, concentrado fluido para el tratamiento de las semillas, gas (a presión), producto generador de gas, gránulo, concentrado para nebulización en caliente, macrogránulo, microgránulo, polvo dispersable en aceite, concentrado fluido miscible en aceite, líquido miscible en aceite, pasta, barritas cilíndricas para plantas, polvo para el tratamiento en seco de las semillas, semillas recubiertas con un plaguicida, concentrado soluble, polvo soluble, disolución para el tratamiento de las semillas, concentrado en suspensión (concentrado fluido), líquido de volumen ultrabajo (vub), suspensión de volumen ultrabajo (vub), gránulos o comprimidos dispersables en agua, polvo dispersable en agua para el tratamiento en suspensión espesa, gránulos o comprimidos solubles en agua, polvo soluble en agua para el tratamiento de semillas y polvo humectable.

Las composiciones de la presente invención, que incluyen todas las realizaciones divulgadas anteriormente y los ejemplos preferidos de estas, pueden mezclarse con uno o más plaguicidas adicionales incluyendo fungicidas, insecticidas,

nematicidas, bactericidas, acaricidas, reguladores del crecimiento, esterilizantes químicos, semioquímicos, repelentes, atrayentes, feromonas, estimulantes de la alimentación u otros compuestos biológicamente activos adicionales para formar un plaguicida de múltiples componentes que proporciona un espectro más amplio de protección agrícola.

Típicamente, una formulación comprende un vehículo líquido o sólido y opcionalmente uno o más auxiliares de formulación habituales, que pueden ser auxiliares sólidos o líquidos, por ejemplo, aceites vegetales no epoxidados o epoxidados (por ejemplo, aceite de coco, aceite de colza o aceite de soja epoxidado), antiespumantes, por ejemplo, aceite de silicona, conservantes, arcillas, compuestos inorgánicos, reguladores de la viscosidad, tensioactivos, aglutinantes y/o adherentes. La composición también puede comprender además un fertilizante, un donante de micronutrientes u otros preparados que influyan en el crecimiento de las plantas además de comprender una combinación que contiene el compuesto de la invención con uno o más agentes biológicamente activos diferentes, tales como bactericidas, fungicidas, nematicidas, activadores vegetales, acaricidas e insecticidas.

Las composiciones se preparan de una manera conocida de por sí, en ausencia de auxiliares, por ejemplo, triturando,

tamizando y/o comprimiendo un compuesto sólido de la presente invención y en presencia de al menos un auxiliar, por ejemplo, mezclando íntimamente y/o triturando el compuesto de la presente invención con el auxiliar (o auxiliares). En el caso de los compuestos sólidos de la invención, la trituración/molienda de los compuestos permite obtener un tamaño de partícula específico.

Los ejemplos de composiciones para su uso en agricultura son concentrados emulsionables, concentrados en suspensión, microemulsiones, dispersables en aceite, disoluciones directamente pulverizables o diluibles, pastas untables, emulsiones diluidas, polvos solubles, polvos dispersables, polvos humectables, polvos finos, gránulos o encapsulaciones en sustancias poliméricas, que comprenden - al menos – un compuesto de fórmula (III, (VI) o (VII), como se define en la presente y el tipo de composición debe seleccionarse para adaptarse a los objetivos previstos y las circunstancias prevalecientes.

Como regla, las composiciones comprenden 0.1 a 99 %, especialmente 0.1 a 95 %, de un compuesto (A), en donde dicho componente (A) se puede seleccionar de un compuesto de fórmula (III), (VI) o (VII), o compuestos seleccionados de los compuestos enumerados en las Tablas A.1 a A.5, o compuestos enumerados en la Tabla P (a continuación); y opcionalmente el compuesto (B), como se define en una

cualquiera de las realizaciones de acuerdo con la invención y 1 a 99.9 %, especialmente 5 a 99.9 %, de al menos un portador sólido o líquido, siendo posible como regla que 0 a 25 %, especialmente 0.1 a 20%, de la composición sean tensioactivos (% en cada caso significa porcentaje en peso). Mientras que las composiciones concentradas tienden a ser preferidas para los productos comerciales, el consumidor final, por regla general, usa composiciones diluidas que tienen concentraciones sustancialmente más bajas de principio activo.

Con respecto a las composiciones que comprenden el componente (A) y el componente (B); en general, la proporción en peso del componente (A) al componente (B) es de 2000 : 1 a 1 : 1000. La proporción en peso del componente (A) frente al componente (B) es preferiblemente de 100 : 1 a 1 : 100, más preferiblemente entre 20: 1 a 1 : 50, aún más preferiblemente entre 12 : 1 a 1 : 25, aún más preferiblemente entre 10 : 1 a 1 : 10, de nuevo más preferiblemente entre 5 : 1 a 1 : 15; y lo más preferiblemente entre 2 :1 y 1 : 5.

Además de un potencial de la acción sinérgica real con respecto a la actividad fungicida, las composiciones de acuerdo con la invención también pueden tener otras propiedades ventajosas sorprendentes. Son ejemplos de tales propiedades favorables que se pueden mencionar: degradabilidad más conveniente; comportamiento toxicológico

y/o ecotoxicológico mejorado; o características mejoradas de las plantas útiles, que incluyen: emergencia, rendimientos de los cultivos, sistema radicular más desarrollado, aumento del macollaje, aumento de la altura de la planta, limbo foliar más grande, menos hojas basales muertas, brotes más fuertes, mayor verdor de las hojas, menor necesidad de fertilizantes, menor necesidad de semillas, brotes más productivos, floración más temprana, madurez temprana del grano, menos vuelco de la planta (encamado), aumento de crecimiento de los brotes, vigor de las plantas mejorado y germinación temprana.

Los efectos beneficiosos adicionales pueden ser la supresión o reducción del desarrollo de resistencia contra un determinado principio activo, mediante combinaciones que pueden tener uno o más modos de acción diferentes que pueden ser beneficiosos en particular.

Algunas composiciones de acuerdo con la invención tienen una acción sistémica y pueden usarse como fungicidas foliares, de suelo y de tratamiento de semillas.

Con las composiciones de acuerdo con la invención es posible inhibir o exterminar los microorganismos fitopatógenos que se desarrollan en las plantas o en partes de las plantas (frutas, flores, hojas, tallos, tubérculos, raíces) en diferentes plantas útiles, a la vez que también se protegen las partes de las plantas que crecen más tarde frente al ataque de microorganismos fitopatógenos.

Las composiciones de acuerdo con la invención se pueden aplicar a los microorganismos fitopatógenos, a las plantas útiles, al emplazamiento de las mismas, a su material de propagación, a productos almacenados o materiales técnicos expuestos a sufrir el ataque de microorganismos,

Las composiciones de acuerdo con la invención pueden aplicarse antes o después de la infección de las plantas útiles, el material de propagación de las mismas, los productos almacenados o los materiales técnicos por los microorganismos.

La cantidad de una composición de acuerdo con la invención que se debe aplicar dependerá de diversos factores, tales como los compuestos empleados; el sujeto del tratamiento tal como, por ejemplo, plantas, suelo o semillas; el tipo de tratamiento tal como, por ejemplo, pulverización, espolvoreado o revestimiento de semillas; el propósito del tratamiento tal como, por ejemplo, profiláctico o terapéutico; el tipo de hongo que se va a controlar o el momento de aplicación.

Cuando se aplica a las plantas útiles, el componente (A) se aplica habitualmente a una tasa de 5 a 2000 g de a.i./ha, particularmente de 10 a 1000 g de a.i./ha, por ejemplo, 50, 75, 100 o 200 g de a.i.ha, preferiblemente en asociación con 1 a 5000 g de a.i./ha, particularmente 2 a 2000 g de a.i./ha,

por ejemplo, 100, 250, 500, 800, 1000, 1500 g de a.i./ha del componente (B).

La expresión "g de p.a./ha", como se usa en el presente documento, se refiere a la tasa de aplicación facilitada en gramos [g] de principio activo [p.a.] por unidad de superficie [ha]. La unidad de hectáreas (símbolo ha) es la unidad métrica del área que es igual a un cuadrado con un lado de 100 m (1 hm^2) o 10,000 metros cuadrados. La hectárea es una unidad de área habitualmente usada en el sistema métrico.

En la práctica agrícola, las tasas de aplicación de las composiciones de acuerdo con la invención dependen del tipo de efecto deseado, y normalmente oscila entre 20 y 4000 g de la composición total por hectárea.

Cuando las composiciones de acuerdo con la invención se utilizan para el tratamiento de semillas, generalmente son suficientes tasas de 0.001 a 50 g de un compuesto del componente (A) por kg de semilla, preferiblemente de 0.01 a 10 g por kg de semilla, y preferiblemente de 0.001 a 50 g de un compuesto del componente (B) por kg de semilla, preferiblemente de 0.01 a 10 g por kg de semilla.

Ejemplos de tipos de formulación foliar para composiciones pre-mezcladas son:

GR: Gránulos

WP: polvos humectables

WG: gránulos dispersables en agua (polvos)

SG: gránulos hidrosolubles

SL: concentrados solubles

EC: concentrado emulsionable

DC: concentrado dispersable

EAg: emulsiones, aceite en agua

ME: microemulsión

CS: concentrado en suspensión acuosa

SC: suspensión acuosa en cápsula

CAg: concentrado en suspensión a base de aceite, y

SE: suspoemulsión acuosa.

Mientras que ejemplos de tipos de formulación para el tratamiento de semillas para composiciones de pre-mezcla son:

WS: polvos humectables para el tratamiento de semillas en suspensión espesa

SS: disolución para el tratamiento de semillas

ES: emulsiones para el tratamiento de semillas

FS: concentrado en suspensión para el tratamiento de semillas

GAg: gránulos dispersables en agua, y

CS: suspensión acuosa en cápsula.

Ejemplos de tipos de formulación adecuados para composiciones de mezcla de tanque son disoluciones, emulsiones diluidas, suspensiones, o una mezcla de las mismas, y polvos.

Al igual que con la naturaleza de las formulaciones, los métodos de aplicación, tales como aplicación foliar, empapado, pulverización, atomización, espolvoreo, dispersión, recubrimiento o vertido, se eligen de acuerdo a los objetivos deseados y las circunstancias predominantes.

Las composiciones de mezcla de tanque generalmente se preparan diluyendo con un solvente (por ejemplo, agua) una o más composiciones de premezcla que contienen diferentes plaguicidas y, opcionalmente, otros auxiliares.

Los portadores y adyuvantes adecuados pueden ser sólidos o líquidos y son las sustancias que se emplean habitualmente en la tecnología de formulación, por ejemplo, sustancias minerales naturales o regeneradas, disolventes, dispersantes, agentes humectantes, adherentes, espesantes, aglutinantes o fertilizantes.

Generalmente, una formulación de mezcla en tanque para aplicación foliar o de suelo comprende de 0.1 a 20 %, especialmente de 0.1 a 15 %, de los ingredientes deseados, y de 99.9 a 80 %, especialmente de 99.9 a 85 %, de auxiliares sólidos o líquidos, que incluyen, por ejemplo, un diluyente o un disolvente tal como agua, donde los auxiliares pueden ser un tensioactivo en una cantidad de 0 a 20 %, especialmente de 0.1 a 15 %, basándose en la formulación de mezcla en tanque.

Típicamente, una formulación de premezcla para aplicación foliar comprende de 0.1 a 99.9 %, especialmente de

1 a 95 %, de los ingredientes deseados, y de 99.9 a 0.1 %, especialmente de 99 a 5 %, de un adyuvante sólido o líquido (incluyendo, por ejemplo, un disolvente tal como agua), donde los coadyuvantes pueden ser un tensioactivo en una cantidad de 0 a 50 %, especialmente de 0.5 a 40 %, basándose en la formulación de premezcla.

Normalmente, una formulación de mezcla de tanque para aplicación de tratamiento de semillas comprende del 0.25 al 80 %, especialmente del 1 al 75 %, de los ingredientes deseados, y del 99.75 al 20 %, especialmente del 99 al 25 %, de un auxiliar sólido o líquido (incluyendo, por ejemplo, un disolvente como el agua), donde los auxiliares pueden ser un tensioactivo en una cantidad del 0 al 40 %, especialmente del 0.5 al 30 %, basándose en la formulación de mezcla de tanque.

Generalmente, una formulación de premezcla para una aplicación para el tratamiento de semillas comprende del 0.5 al 99.9 %, especialmente del 1 al 95 % de los ingredientes deseados y del 99.5 al 0.1 %, especialmente del 99 al 5 % de un adyuvante sólido o líquido (incluyendo, por ejemplo, un disolvente tal como agua), donde los auxiliares pueden ser un tensioactivo en una cantidad del 0 al 50 %, especialmente del 0.5 al 40 %, basándose en la formulación de premezcla.

Si bien los productos comerciales se formularán preferiblemente como concentrados (por ejemplo, composición premezclada (formulación)), el usuario final normalmente

empleará formulaciones diluidas (por ejemplo, composición de mezcla en tanque).

Las formulaciones de premezcla para el tratamiento de semillas preferidas son concentrados en suspensión acuosa. La formulación se puede aplicar a las semillas utilizando técnicas y aparatos de tratamiento convencionales, tales como técnicas en lecho fluidizado, el método de trituración con rodillo, dispositivos para el tratamiento rotoestático de semillas y dispositivos para el recubrimiento en tambor. También pueden ser útiles otros métodos, tales como los lechos con surtidores. Las semillas pueden dimensionarse previamente antes de recubrirlas. Tras el recubrimiento, las semillas se secan típicamente y se transfieren a una maquina de calibrado para su calibrado. Tales procedimientos son conocidos en la técnica. Los compuestos de la presente invención son particularmente adecuados para su uso en las aplicaciones para el tratamiento del suelo y las semillas. En general, las composiciones de pre-mezcla de la invención contienen del 0.5 al 99.9, especialmente del 1 al 95, ventajosamente del 1 al 50 %, en masa de los ingredientes deseados, y del 99.5 al 0.1, especialmente del 99 al 5 %, en masa de un adyuvante sólido o líquido (incluyendo, por ejemplo, un disolvente tal como agua), donde los auxiliares (o adyuvante) pueden ser un tensioactivo en una cantidad del

0 al 50, especialmente del 0.5 al 40 %, en masa basándose en la masa de la formulación de pre-mezcla.

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

Además, las composiciones de la invención también pueden aplicarse con uno o más inductores de resistencia adquirida sistémicamente (inductor "SAR"). Los inductores de SAR son conocidos y se describen, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos n.º US6.919.298 e incluyen, por ejemplo, salicilatos y el inductor de SAR comercial acibenzolar-S-metilo.

Los compuestos como se definen en cualquiera de las realizaciones de acuerdo con la invención normalmente se usan en forma de composiciones y se pueden aplicar al área de cultivo o a la planta que se desee tratar, simultánea o sucesivamente, con otros compuestos. Estos otros compuestos

pueden ser, por ejemplo, fertilizantes o donantes de micronutrientes u otros preparados que influyan sobre el crecimiento de las plantas. También pueden ser herbicidas selectivos o herbicidas no selectivos, así como insecticidas, fungicidas, bactericidas, nematicidas, 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 del compuesto de fórmula (III), (VI) o (VII), o los compuestos seleccionados de los compuestos enumerados en las Tablas A.1 a A.5, o los compuestos enumerados en la Tabla P (a continuación), se pueden usar en forma de composiciones (fungicidas) para controlar o proteger contra hongos fitopatológicos que comprenden como principio activo al menos un compuesto de fórmula (III), (VI) o (VII), de acuerdo con la invención, en forma libre o en forma de sal agroquímicamente utilizable, y al menos uno de los adyuvantes mencionados anteriormente.

Las plantas útiles y/o los cultivos diana de acuerdo con la invención incluyen variedades convencionales, así como también variedades mejoradas o modificadas genéticamente tales como, por ejemplo, variedades resistentes a insectos (p. ej., variedades Bt. y VIP), así como también resistentes a enfermedades, tolerantes a herbicidas (p. ej., variedades

de maíz resistentes a glifosato y glufosinato comercializadas con los nombres comerciales RoundupReady® y LibertyLink®) y tolerantes a nematodos. A modo de ejemplo, las variedades adecuadas de cultivos mejorados o modificados genéticamente incluyen las variedades del algodón Stoneville 5599BR y Stoneville 4892BR.

El término "plantas " y/o "cultivos objetivo" debe entenderse que incluye también plantas que se han hecho tolerantes a herbicidas como el bromoxinil o clases de herbicidas (como, por ejemplo, inhibidores de HPPD, inhibidores de ALS, por ejemplo primisulfuron, prosulfurón y trifloxisulfurón, inhibidores de la EPSPS (5-enol-pirovil-shikimato-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 un cultivo que se ha vuelto tolerante a las imidazolinonas, por ejemplo, imazamox, mediante métodos convencionales de reproducción (mutagénesis) es la colza de verano Clearfield® (Canola). Los ejemplos de cultivos que se han vuelto tolerantes a los herbicidas o clases de herbicidas mediante métodos de ingeniería genética incluyen variedades de maíz resistentes al glifosato y glufosinato, comercialmente disponibles con los nombres comerciales RoundupReady®, Herculex I® y LibertyLink®.

El término "plantas" y/o "cultivos objetivo" debe entenderse que incluye aquellas que de forma natural son o se han hecho resistentes a los insectos dañinos. Esto incluye plantas que se han transformado mediante el uso de técnicas de ADN recombinante, por ejemplo, para que puedan sintetizar una o más toxinas que actúan selectivamente tales como, por ejemplo, las conocidas que proceden de bacterias productoras de toxinas. Los ejemplos de toxinas que se pueden expresar incluyen δ-endotoxinas, proteínas insecticidas vegetativas (Vip), proteínas insecticidas de bacterias que colonizan nematodos y toxinas producidas por escorpiones, 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 un cultivo que comprende más de un gen que codifica resistencia a insecticidas y que expresa de este modo más de una toxina es VipCot ® (Syngenta Seeds). Los cultivos o el material seminal de los mismos también pueden ser resistentes a múltiples tipos de plagas (los denominados eventos transgénicos apilados cuando se crean mediante modificación genética). Por ejemplo, una planta puede tener la capacidad de expresar una proteína insecticida a la vez que es tolerante a herbicidas, por ejemplo, Herculex I® (Dow AgroSciences, Pioneer Hi-Bred International).

El término "plantas " y/o "cultivos diana" debe entenderse también como a las plantas que han sido transformadas mediante el uso de técnicas de ADN recombinante de tal manera que pueden sintetizar sustancias antipatógenas que tienen una acción selectiva, como, por ejemplo, las denominadas "proteínas relacionadas con la patogénesis" (PRP, véase, por ejemplo, el documento EP0392225A). Ejemplos de sustancias antipatógenas de este tipo y plantas transgénicas que pueden sintetizar este tipo de sustancias antipatógenas se conocen, por ejemplo, de los documentos EP0392225A, WO95/33818 y EP0353191A. Los métodos para producir dichas plantas transgénicas son generalmente conocidos por el experto en la técnica y se describen, por ejemplo, en las publicaciones mencionadas anteriormente.

El compuesto de compuesto de fórmula (III), (VI) o (VII), o compuestos seleccionados de los compuestos enumerados en las Tablas A.1 a A.5, o compuestos enumerados en la Tabla P (a continuación), de acuerdo con la invención se puede usar en el sector agrícola y campos de uso relacionados, por ejemplo, como principios activos para controlar plagas de plantas o en materiales no vivos para el control de microorganismos u organismos de deterioro potencialmente dañinos para el hombre. Los nuevos compuestos se distinguen por su excelente actividad a bajas tasas de aplicación, por ser bien tolerados por las plantas y por ser

seguros para el medio ambiente. Tienen propiedades curativas, preventivas y sistémicas muy útiles y se pueden usar para proteger numerosas plantas cultivadas. El compuesto de fórmula (III), (VI) o (VII), o los compuestos seleccionados de los compuestos enumerados en las Tablas A.1 a A.5, o los compuestos enumerados en la Tabla P (a continuación), se pueden utilizar para inhibir o destruir las plagas que se producen en plantas o partes de plantas (frutos, flores, hojas, tallos, tubérculos, raíces) de diferentes cultivos de plantas útiles, mientras que al mismo tiempo también protegen aquellas partes de las plantas que crecen más tarde, por ejemplo, de microorganismos fitopatógenos.

La presente invención se refiere además a un método para controlar o prevenir la infestación de plantas o material de propagación vegetal y/o cultivos alimentarios cosechados susceptibles al ataque microbiano mediante el tratamiento de plantas o material de propagación vegetal y/o cultivos alimentarios cosechados en donde una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (III), (VI) o (VII), o compuestos seleccionados de los compuestos enumerados en las Tablas A.1 a A.5, o compuestos enumerados en la Tabla P (a continuación), de acuerdo con la invención se aplica a las plantas, a partes de las mismas o al emplazamiento de las mismas.

También es posible usar un compuesto de compuesto de fórmula (III), (VI) o (VII), o compuestos seleccionados de los compuestos enumerados en las Tablas A.1 a A.5, o compuestos enumerados en la Tabla P (a continuación), de acuerdo con la invención como fungicida. El término “fungicida”, como se usa en la presente, significa un compuesto que controla, modifica o previene el crecimiento de hongos. La expresión "cantidad eficaz como fungicida", cuando se utiliza, se refiere a la cantidad de un compuesto de este tipo o combinación de compuestos de este tipo, que es capaz de producir un efecto sobre el crecimiento de los hongos. Los efectos de control o modificación incluyen toda desviación del desarrollo natural, tales como su exterminación, ralentización y similares, y la prevención incluye una barrera u otra formación defensiva en una planta o sobre esta, para evitar la infección fúngica.

También puede ser posible usar el compuesto del compuesto de fórmula (III), (VI) o (VII), o compuestos seleccionados de los compuestos enumerados en las Tablas A.1 a A.5, o compuestos enumerados en la Tabla P (a continuación), de acuerdo con la invención como agentes de de tratamiento para de material de propagación vegetal, por ejemplo, semillas, tales como frutas, tubérculos o granos, o esquejes de plantas, para la protección contra infecciones fúngicas, así como contra hongos fitopatógenos que se

producen en el suelo. El material de propagación puede tratarse con una composición que comprende un compuesto de fórmula (III), (VI) o (VII), o compuestos seleccionados de los compuestos enumerados en las Tablas A.1 a A.5, o compuestos enumerados en la Tabla P (a continuación), antes de la siembra: la semilla, por ejemplo, puede revestirse antes de sembrarse. El activo del compuesto de fórmula (III), (VI) o (VII), o compuestos seleccionados de los compuestos enumerados en las Tablas A.1 a A.5, o compuestos enumerados en la Tabla P (a continuación), también se puede aplicar a granos (recubrimiento), ya sea impregnando las semillas en una formulación líquida o recubriéndolas con una formulación sólida. La composición también se puede aplicar al sitio de siembra cuando se está plantando el material de propagación, por ejemplo, al surco de semillas 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, el compuesto de la fórmula (III), (VI) o (VII), o los compuestos seleccionados de los compuestos enumerados en las Tablas A.1 a A.5, o los compuestos enumerados en la Tabla P (a continuación), de acuerdo con la invención se pueden usar para controlar hongos en áreas relacionadas, por ejemplo, en la protección de materiales técnicos, incluida la madera y los productos técnicos relacionados con la madera,

en el almacenamiento de alimentos, en la gestión de la higiene.

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

El compuesto del compuesto de fórmula (III), (VI) o (VII), o los compuestos seleccionados de los compuestos enumerados en las Tablas A.1 a A.5, o los compuestos enumerados en la Tabla P (a continuación), de acuerdo con la invención son, por ejemplo, eficaces contra hongos y vectores fúngicos de enfermedades, así como bacterias y virus fitopatógenos. Estos hongos y hongos vectores de enfermedades, así como las bacterias fitopatógenas y los virus son, por ejemplo:*Absidia corymbifera, Alternaria spp., Aphanomyces spp., 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 *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, Coccidioides immitis, Cochliobolus spp.,*

Colletotrichum spp. incluyendoC. musae, Corynespora spp. incluyendo *Corynespora cassiicola, Cryptococcus neoformans, Diaporthe spp.* incluyendo *Diaporthe miriciae* (también conocido como *Diaporthe ueckeri or Diaporthe ueckerae*), *Didymella spp., Drechslera spp., Elsinoe spp.,Epidermophyton spp., Erwinia amylovora, Erysiphe spp.* 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, 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 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, Peronospora spp., Phaeosphaeria nodorum, Phakopsora pachyrhizi, Phellinus igniarus, 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, Pseudocercosporella herpotrichoides, Pseudomonas spp., Pseudoperonospora spp.* incluyendo *P. cubensis, P. humuli, Pseudopeziza tracheiphila, Puccinia spp.* incluyendo *P. hordei, P. recondita, P. striiformis, P. triticina, 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, Sclerotinia spp., Sclerotium spp., Septoria spp.,* incluyendo *S. nodorum, S. tritici, Sphaerotheca macularis, Sphaerotheca fusca (Sphaerotheca fuliginea), Sporothorix spp., Stagonospora nodorum, Stemphylium spp., Stereum hirsutum, Thanatephorus cucumeris, Thielaviopsis basicola, Tilletia spp., Trichoderma spp.* 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.*.

El compuesto de fórmula (III), (VI) o (VII), o los compuestos seleccionados de los compuestos enumerados en las Tablas A.1 a A.5, o los compuestos enumerados en la Tabla P (a continuación), de acuerdo con la invención se pueden usar,

por ejemplo, en césped, plantas ornamentales, tales como flores, arbustos, árboles de hoja ancha o árboles de hoja perenne, por ejemplo, coníferas, así como para la inyección de árboles, manejo de plagas y similares.

Dentro del alcance de la presente invención, los cultivos diana y/o las plantas útiles que se desean proteger normalmente comprenden cultivos perennes y anuales, tales como plantas de bayas, por ejemplo, moras, arándanos azules, arándanos rojos, frambuesas y fresas; cereales, por ejemplo, cebada, (maíz), mijo, avena, arroz, centeno, sorgo, triticale y trigo; plantas que producen fibra, por ejemplo, algodón, lino, cáñamo, yute y sisal; cultivos de campo, por ejemplo, azúcar y remolacha forrajera, café, lúpulos, mostaza, colza oleaginosa (canola), amapola, caña de azúcar, girasol, té y tabaco; árboles frutales, por ejemplo, manzana, albaricoque, aguacate, plátano, cereza, cítricos, nectarina, melocotón, pera y ciruela; hierbas, por ejemplo, hierba bermuda, hierba azul, hierba forrajera, hierba ciempiés, festuca, raigrás, St Hierba de Agustín y hierba de Zoysia; hierbas como albahaca, borraja, cebollino, cilantro, lavanda, amor, menta, orégano, perejil, romero, salvia y tomillo; legumbres por ejemplo frijoles, lentejas, guisantes y soja; nueces por ejemplo almendra, anacardo, nuez molida, avellana, cacahuete, pecan, pistacho y nogal; palmeras, por ejemplo, palma aceitera; ornamentales, por ejemplo, flores, arbustos y árboles; otros

árboles, por ejemplo, cacao, coco, oliva y caucho; verduras por ejemplo, espárragos, berenjena, brócoli, repollo, zanahoria, pepino, ajo, lechuga, médula, melón, okra, cebolla, pimienta, papa, calabaza, ruibarbo, espinaca y tomate; y vides, por ejemplo, uvas.

Debe entenderse que la expresión "plantas útiles" también incluye las plantas útiles que han sido modificadas para que sean tolerantes a herbicidas, tales como bromoxinilo, o a clases de herbicidas (tales como, por ejemplo, inhibidores de HPPD, inhibidores de ALS, por ejemplo, primisulfurón, prosulfurón y trifloxisulfurón, inhibidores de EPSPS (5-enolpirovil-shikimato-3-fosfato-sintasa), inhibidores de GS (glutamina-sintetasa) o inhibidores de PPO (protoporfirinógeno-oxidasa)) como resultado de métodos convencionales de mejoramiento o de ingeniería genética. Un ejemplo de un cultivo que se ha vuelto tolerante a las imidazolinonas, por ejemplo, imazamox, mediante métodos convencionales de reproducción (mutagénesis) es la colza de verano Clearfield® (Canola). Los ejemplos de cultivos que se han vuelto tolerantes a los herbicidas o clases de herbicidas mediante métodos de ingeniería genética incluyen variedades de maíz resistentes al glifosato y glufosinato, comercialmente disponibles con los nombres comerciales RoundupReady®, Herculex I® y LibertyLink®.

Debe entenderse que el término "plantas útiles" también incluye plantas útiles que se han transformado de tal manera utilizando técnicas de ADN recombinante que son capaces de sintetizar una o más toxinas que actúan selectivamente, tales como las que se conocen, por ejemplo, a partir de bacterias productoras de toxinas, especialmente las del género Bacillus.

Ejemplos de tales plantas son: YieldGard® (variedad de maíz que expresa una toxina CryIA(b)); YieldGard Rootworm® (variedad de maíz que expresa una toxina CryIIIB(b1)); YieldGard Plus® (variedad de maíz que expresa una toxina CryIA(b) y una toxina CryIIIB(b1)); Starlink® (variedad de maíz que expresa una toxina Cry9(c)); Herculex I® (variedad de maíz que expresa una toxina CryIF(a2) y la enzima fosfinotricina N-acetiltransferasa (PAT) para lograr tolerancia al herbicida glufosinato amonio); NuCOTN 33B® (variedad de algodón que expresa una toxina CryIA(c)); Bollgard I® (variedad de algodón que expresa una toxina CryIA(c)); Bollgard II® (variedad de algodón que expresa una toxina CryIA(c) y una toxina CryIIA(b)); VIPCOT® (variedad de algodón que expresa una toxina VIP); NewLeaf® (variedad de patata que expresa una toxina CryIIIA); Nature-Gard® Agrisure® GT Advantage (GA21 rasgo tolerante a glifosato), Agrisure® CB Advantage (Bt11 rasgo del barrenador de maíz

(CB)), Agrisure® RW (rasgo del gusano de la raíz del maíz) y Protecta®.

Debe entenderse que el término "cultivos" también incluye plantas de cultivo que se han transformado usando técnicas de ADN recombinante de manera que son capaces de sintetizar una o más toxinas que actúan selectivamente, tales como las conocidas, por ejemplo, de bacterias productoras de toxinas, especialmente las del género Bacillus.

Las toxinas que pueden ser expresadas por plantas transgénicas incluyen, por ejemplo, proteínas insecticidas de Bacillus cereus o Bacillus popilliae; o proteínas insecticidas de Bacillus thuringiensis tales como δ-endotoxinas, por ejemplo, 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 que colonizan nematodos, por ejemplo, Photorhabdus spp. o Xenorhabdus spp., tales como Photorhabdus luminescens, Xenorhabdus nematophilus; toxinas producidas por animales tales como toxinas de escorpiones, toxinas de arácnidos, toxinas de avispas y otras neurotoxinas específicas de insectos; toxinas producidas por hongos tales como toxinas de estreptomicetos, lectinas de plantas tales como lectinas de arvejas, lectinas de cebada o lectinas de la campanilla de invierno; aglutininas; inhibidores de proteinasas tales como inhibidores de la tripsina,

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

Además, en el contexto de la presente invención, 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, 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 esas proteínas (véase, por ejemplo en el documento WO 02/15701). Se conocen toxinas truncadas, por ejemplo, una Cry1Ab truncada. En el caso de toxinas modificadas, se reemplazan uno o más aminoácidos de la toxina de origen natural. En tales sustituciones de aminoácidos, preferiblemente se insertan en la toxina

secuencias de reconocimiento de 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 transgénicas que pueden 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 procedimientos para la preparación de dichas plantas transgénicas son generalmente conocidos por los expertos en la técnica y se describen, por ejemplo, en las publicaciones mencionadas anteriormente. Los ácidos desoxirribonucleicos de tipo CryI y su preparación se conocen, por ejemplo, a partir de 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. Dichos insectos pueden pertenecer a cualquier grupo taxonómico de insectos, pero se encuentran de manera especialmente común en los escarabajos (coleópteros), insectos de dos alas (dípteros) y mariposas (lepidópteros).

Las plantas transgénicas que contienen uno o más genes que codifican una resistencia insecticida y expresan una o más toxinas son conocidas y algunas de ellas están disponibles en el mercado. 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 Cry3Bb1); Starlink® (variedad de maíz 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 de algodón que expresa una toxina Cry1Ac); Bollgard II® (variedad de algodón que expresa una toxina Cry1Ac y una toxina Cry2Ab); VipCot® (variedad de algodón que expresa una toxina Vip3A y una toxina Cry1Ab); NewLeaf® (variedad de patata que expresa una toxina Cry3A); NatureGard®, Agrisure® GT Advantage (rasgo de tolerancia al glifosato GA21), Agrisure® Advantage (barrenador de maíz Bt11 (CB) y Protecta)®.

Algunos ejemplos adicionales de tales cultivos transgénicos incluyen:

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

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 vuelto 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.

3. Maíz MIR604 de Syngenta Seeds SAS, Chemin de l'Hobit 27, F-31 790 St. Sauveur, Francia, número de registro C/FR/96/05/10. Maíz que ha sido modificado para ser resistente a insectos mediante la expresión transgénica de una toxina Cry3A modificada. Esta toxina es Cry3A055 modificada mediante la inserción de una secuencia de reconocimiento de la catepsina-G-proteasa. La preparación de dichas plantas de maíz transgénicas se describe en el documento WO 03/018810.

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

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

6. Maíz 1507 de Pioneer Overseas Corporation, Avenue Tedesco, 7 B-1160 Bruselas, Bélgica, número de registro C/NL/00/10. Maíz modificado genéticamente para 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.

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

El término "emplazamiento", como se utiliza en el presente documento, se refiere a campos en o sobre los cuales crecen las plantas, o donde se siembran semillas de plantas cultivadas o donde se colocarán semillas en el suelo. Este

término incluye la tierra, las semillas y las plántulas, así como la vegetación establecida.

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

La expresión "material de propagación vegetal" se entiende que representa partes generativas de la planta, tal como semillas, que se pueden usar para la multiplicación de esta última, y material vegetativo, tal como esquejes o tubérculos, por ejemplo, patatas. Pueden mencionarse, por ejemplo, semillas (en sentido estricto), raíces, frutos, tubérculos, bulbos, rizomas y partes de plantas. También 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 vegetal'' se entienden las semillas.

Los agentes plaguicidas a los que se hace referencia en el presente documento usando su nombre común se conocen, por ejemplo, de "The Pesticide Manual", 15ª Ed., British Crop Protection Council 2009.

Los compuestos como se definen en una cualquiera de las realizaciones de acuerdo con la invención para su uso en los

métodos inventivos pueden ser el único principio activo de una composición o se pueden mezclar con uno o más principios activos adicionales tales como un pesticida, fungicida, sinergista, herbicida o regulador del crecimiento vegetal cuando sea apropiado. Un principio activo adicional puede, en algunos casos, dar lugar a actividades sinérgicas inesperadas.

Se prefieren las siguientes mezclas del compuesto de acuerdo con la presente invención con principios activos. La abreviatura "TX" significa un compuesto seleccionado de los compuestos de fórmula (III), (VI) o (VII), o compuestos seleccionados de los compuestos enumerados en las Tablas A.1 a A.5, o compuestos enumerados en la Tabla P (a continuación), y un compuesto seleccionado del grupo de sustancias que consiste en acetato de (4E,10Z)-tetradeca-4,10-dienilo + TX; acetato de (7E,9Z)-dodeca-7,9-dien-1-ilo + TX; acetato de (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; (S)-bioaletrina + 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; 1,1-bis(4-clorofenil)-2-etoxietanol + TX; 1-(2-clorofenil)-3,3-dimetil-2-(1,2,4-triazol-1-

ilmetil)butan-2-ol + TX; 1-(5-bromo-2-piridil)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1,2,4-triazol-1-il)propan-2-ol + TX; 1-hidroxi-1H-piridina-2-tiona + TX; 1-metilciclopropeno + TX; 1-naftalenoacetamida + TX; ácido 1-naftilacético + TX; 2,2-diclorovinil 2-etilsulfiniletil metil fosfato + TX; 2,4-D + TX; 2,4-DB + TX; 2,6-dicloro-N-(4-trifluorometilbencil)benzamida + TX; dimetilcarbamato de 2-(1,3-ditiolan-2-il)fenilo + TX; piperonilato de 2-(2-butoxietoxi)etilo + TX; metilcarbamato de 2-(4,5-dimetil-1,3-dioxolan-2-il)fenilo + TX; 2-(difluorometil)-N-((3R)-1,1,3-trimetilindan-4-il)piridina-3-carboxamida + TX; 2-(octiltio)etanol + TX; 2-bromo-2-bromometil-pentanodinitrilo + TX; fosfato de 2-clorovinil dietilo + TX; 2-imidazolidona + TX; metilcarbamato de 2-metil(prop-2-inil)aminofenilo + TX; laurato de 2-tiocianatoetilo + TX; 3-(4-clorofenil)-5-metilrodanina + TX; 3-(difluorometil)-1-metil-N-[1,1,3-trimetilindan-4-il]pirazol-4-carboxamida + TX; 3-(difluorometil)-N-(7-fluoro-1,1,3,3-tetrametil-indan-4-il)-1-metil-pirazol-4-carboxamida + TX; 3-(difluorometil)-N-(7-fluoro-1,1,3,3-tetrametil-indan-4-il)-1-metil-pirazol-4-carboxamida + TX; 3-cloro-6-metil-5-fenil-4-(2,4,6-trifluorofenil)piridazina + TX; dimetilcarbamato de 3-metil-1-fenilpirazol-5-ilo + TX; 3-fenilfenol + TX; 4,5-dicloroditiol-3-ona + 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-[[6-[2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1,2,4-triazol-1-il)propil]-3-piridil]oxi]benzonitrilo + TX; 4-cloro-2-(2-cloro-2-metil-propil)-5-[(6-yodo-3-piridil)metoxi]piridazin-3-ona + TX; 4-CPA + TX; metilcarbamato de 4-metil(prop-2-inil)amino-3,5-xililo + TX; 4-metilnonan-5-ol con 4-metilnonan-5-ona + TX; 4-fenilfenol + TX; 5-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-hexilciclohex-2-enona + TX; 5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-tiol + TX; 5-fluoro-2-(p-tolilmetoxi)pirimidin-4-amina + TX; 5-hidroxi-6-metil-4-(((E)-piridin-3-ilmetilen)amino)-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-3(2H)-ona + TX; ácido 5-metil-6-tioxo-1,3,5-tiadiazinan-3-ilacético + TX; sulfato de 8-hidroxiquinolina + TX; 11-etil-10,12-dioxo-2,5,8-tritia-4,11-diazatriciclo[7.3.0.03,7]dodeca-1(9),3,6-trieno-6-carbonitrilo + TX; 14-metiloctadec-1-eno + TX; acetato de [(9Z,11E)-tetradeca-9,11-dienilo] + TX; acetato de [(Z)-dodec-9-enilo] + TX; abamectina + TX; acefato + TX; acequinocilo + TX; acetamiprida + TX; acetión + TX; acetoprol + TX; acibenzolar + TX; acibenzolar-S-metilo + TX; acrinatrina + TX; Adoxophyes orana GV + TX; Agrobacterium radiobacter + TX; alanicarb + TX; albendazol + TX; aldicarb + TX; aletrina + TX; alosamidina + TX; alcohol alílico + TX; alixicarb + TX; alfa-ecdisona + TX; alfa-multistriatina + TX;

Amblyseius spp. + TX; ametoctradina + TX; amiditión + TX; amidoflumet + TX; amidotioato + TX; aminocarb + TX; amisulbrom + TX; amitón + TX; oxalato de hidrógeno de amitón + TX; amitraz + TX; anabasina + TX; Anagrapha falcifera NPV + TX; Anagrus atomus + TX; ancimidol + TX; anilazina + TX; anisiflupurina + TX; antraquinona + TX; antu + TX; Aphelinus abdominalis + TX; Aphidius colemani + TX; Aphidoletes aphidimyza + TX; atidatión + TX; aureofungina + TX; Autographa californica NPV + TX; avermectina B1a + TX; azaconazol + TX; azadiractina A + TX; azafenidina + TX; azametifos + TX; azinfos-etilo + TX; azinfos-metilo + TX; azitiram + TX; azoxistrobina + TX; Bacillus sphaericus (Neide) + TX; Bacillus thuringiensis + TX; endotoxina delta de Bacillus thuringiensis + TX; Bacillus thuringiensis ssp. aizawai + TX; baculovirus + TX; bartrina + TX; Beauveria brongniartii + TX; benalaxil + TX; benalaxil-M + TX; benazepril + TX; benclothiaz + TX; benfuracarb + TX; benomilo + TX; bensultap + TX; bentiavalicarb + TX; cloruro de benzalconio + TX; benzamorf + TX; benzotiostrobina + TX; benzovindiflupir + TX; beta-ciflutrina + TX; beta-cipermetrina + TX; betoxacina + TX; bifenazato + TX; bifentrina + TX; binapacril + TX; bioaletrina + TX; bioetanometrina + TX; biopermetrina + TX; bioresmetrina + TX; bistioesemi + TX; bistriflurón + TX; bitertanol + TX; bixafeno + TX; blasticidina-S + TX; bórax + TX; mezcla

bordelesa + TX; boscalida + TX; brodifacum + TX; brofenvalerato + TX; broflutrinato + TX; bromadiolona + TX; bromfenvinfos + TX; bromofos + TX; bromofos-etilo + TX; bromuconazol + TX; bufencarb + TX; bupirimato + TX; buprofezina + TX; buserelina + TX; busulfán + TX; but-3-inil N-[6-[[(Z)-[(1-metiltetrazol-5-il)-fenil-metileno]amino]oximetil]-2-piridil]carbamato + TX; butacarb + TX; butatiofós + TX; butocarboxim + TX; butonato + TX; butopironoxilo + TX; butoxi(polipropilenglicol) + TX; butoxicarboxim + TX; butilamina + TX; cadusafos + TX; calciferol + TX; fosfato de calcio + TX; polisulfuro de calcio + TX; cambendazol + TX; captafol + TX; captan + TX; carbanolato + TX; carbaril + TX; carbendazim + TX; clorhidrato de carbendazim + TX; carbofurano + TX; carbosulfán + TX; carboxina + TX; carprofeno + TX; carpropamida + TX; cartap + TX; clorhidrato de cartap + TX; cefalexina + TX; cefovecina + TX; cefquinoma + TX; ceftior + TX; cestex + TX; cevadina + TX; quinometionato + TX; quitosano + TX; clobentiazona + TX; cloralosa + TX; clorantraniliprol + TX; clorbensida + TX; clordimeformo + TX; cloretefón + TX; cloretoxifos + TX; clorfenapir + TX; clorfenazol + TX; clorfentazina + TX; clorfenvinfos + TX; clorfluazurón + TX; clormefos + TX; clormequat + TX; clorhidrato de clorodimeform + TX; cloroinconazida + TX; cloromebuform + TX; clorometiurón + TX; cloroneb + TX;

clorotalonil + TX; clorfoxim + TX; clorprazofos + TX; clorpirifos + TX; clorpirifos-metil + TX; clortetraciclina + TX; clortiofos + TX; clozolinato + TX; colecalciferol + TX; cromafenozida + TX; Chrysoperla carnea + TX; cinerina + TX; cinerina I + TX; cinerina II + TX; cis-jasmona + TX; cis-resmetrina + TX; cismetrina + TX; clenbuterol + TX; climbazol + TX; cloetocarb + TX; clofencet + TX; clorsulon + TX; clotianidin + TX; clozylacon (acetamida) + TX; codlelure + TX; acetato de cobre + TX; hidróxido de cobre + TX; naftenato de cobre + TX; octanoato de cobre + TX; oleato de cobre + TX; óxido de cobre + TX; oxicloruro de cobre + TX; silicato de cobre + TX; sulfato de cobre + TX; carbonato de cobre(II) + TX; coumachlor + TX; coumafene + TX; coumafuryl + TX; Coumatetralyl + TX; coumetoxistrobin (jiaxiangjunzhi) + TX; coumithoate + TX; coumoxystrobin + TX; cryolite + TX; Cryptolaemus montrouzieri + TX; cuelure + TX; cufraneb + TX; óxido cuproso(I) + TX; cianofenphos + TX; ciantoato + TX; ciazofamid + TX; cibutryne + TX; ciclafuramida + TX; ciclotrina + TX; ciclobutrifluram + TX; Cydia pomonella GV + TX; cianopirafeno + TX; ciflufenamida + TX; ciflumetofeno + TX; ciflutrina + TX; cihalotrina + TX; cimiazol + TX; cimoxanilo + TX; cipermetrina (alfametrina) + TX; cifenotrina + TX; ciproconazol + TX; ciprodinilo + TX; ciprodinilo + TX; ciromazina + TX; citoquininas + TX; D-tetrametrina + TX; Dacnusa sibirica + TX; DAEP + TX; dazomet + TX; DCPM + TX;

debacarb + TX; decarbofurano + TX; deltametrina + TX; demefión-O + TX; demefión-S + TX; demetón-O + TX; demetón-S + TX; demeton-S-metil + TX; demeton-S-metilsulfona + TX; diafentiurón + TX; dialifós + TX; diazinón + TX; adipato de dibutilo + TX; ftalato de dibutilo + TX; succinato de dibutilo + TX; dicaptón + TX; diclobentiazox + TX; diclofluanida + TX; diclona + TX; diclorprop + TX; diclorvos + TX; diclozolina + TX; diclocimet + TX; diclomezina + TX; diclorán + TX; dicofol + TX; dicresilo + TX; dicrotofos + TX; diciclanilo + TX; diciclopentadieno + TX; dietofencarb + TX; dietiltoluamida + TX; difenacum + TX; difenoconazol + TX; difenzoquat + TX; difetialona + TX; diflovidazina + TX; diflubenzurón + TX; diflumetorim + TX; Diglyphus isaea + TX; dimatif + TX; dimeflutrina + TX; dimetan + TX; dimetaclón + TX; dimetipina + TX; dimetirimol + TX; dimetoato + TX; dimetomorf + TX; dimetrina + TX; disulfuro de dimetilo + TX; ftalato de dimetilo + TX; dimetilan + TX; dimoxistrobina + TX; dinactina + TX; diniconazol + TX; diniconazol-M + TX; dinobutón + TX; dinocap + TX; dinoctón + TX; dinoseb + TX; dinotefurano + TX; diofenolán + TX; dioxabenzofós + TX; difenilamina + TX; dipiritiona + TX; disparlure + TX; disulfiram + TX; disulfoton + TX; ditalimfós + TX; ditianón + TX; diticrofós + TX; ditiocarbamato + TX; acetato de dodec-8-en-1-ilo + TX; dodemorf + TX; dodicina + TX; dodina + TX; dofenapyn + TX; dominicalure + TX; doramectina + TX;

drazoxolon + TX; DSP + TX; ecdysterona + TX; edifenfos + TX; benzoato de emamectina + TX; EMPC + TX; empentrina + TX; Encarsia formosa + TX; endosulfán + TX; endotal + TX; endotión + TX; enestroburina (enoxastrobina) + TX; enrofloxacina + TX; bacterias entomopatógenas + TX; hongos entomopatógenos + TX; virus entomopatógenos + TX; EPBP + TX; epoxiconazol + TX; eprinomectina + TX; Eretmocerus eremicus + TX; esfenvalerato + TX; etaconazol + TX; etaboxam + TX; etiofencarb + TX; etión + TX; etiprol + TX; etirimol + TX; etoato-metil + TX; etoprofos + TX; etoxiquina + TX; 4-metiloctanoato de etilo + TX; formiato de etilo + TX; etilhexanodiol + TX; etofenprox + TX; etoxazol + TX; etridiazol + TX; etrimfos + TX; eugenol + TX; eurax + TX; EXD + TX; exo-brevicomina + TX; famoxadona + TX; famphur + TX; farnesol con nerolidol + TX; febantel + TX; fenamidona + TX; fenaminstrobina + TX; fenamifos + TX; fenarimol + TX; fenazaquina + TX; fenbendazol + TX; fenbuconazol + TX; óxido de fenbutatina + TX; feneptamidoquina + TX; fenetacarb + TX; fenflutrina + TX; fenfuram + TX; fenhexamida + TX; fenitrotión + TX; fenobucarb + TX; fenopirámide + TX; fenotiocarb + TX; fenoxacrim + TX; fenoxanilo + TX; fenoxicarb + TX; fenpiclonilo + TX; fenpicoxamida + TX; fenpiritrina + TX; fenpropatrina + TX; fenpropidina + TX; fenpropimorf + TX; fenpirazamina + TX; fenpiroximato + TX; fensulfotión + TX; fentión + TX; fentión-etilo + TX; fentin +

TX; acetato de fentin + TX; cloruro de fentin + TX; hidróxido de fentin + TX; fenvalerato + TX; ferbam + TX; ferimzona + TX; fosfato férrico + TX; fipronilo + TX; flocumafeno + TX; flonicamid + TX; florfenicol + TX; florilpicoxamida + TX; fluacripirim + TX; fluazinam + TX; fluazurón + TX; flubendazol + TX; flubendiamida + TX; flubeneteram + TX; flubenzimina + TX; flucicloxurón + TX; flucicloxurón + TX; flucitrinato + TX; fludioxonil + TX; fluenetil + TX; flufenerim + TX; flufenoxurón + TX; flufenoxistrobina + TX; flufenprox + TX; fluindapir + TX; flumetralina + TX; flumetilsulforim + TX; flumorph + TX; fluopicolida + TX; fluopimomida + TX; fluopiram + TX; fluoroimida + TX; fluoxapiprolina + TX; fluoxastrobina + TX; fluoxitioconazol + TX; flupirazofos + TX; fluquinconazol + TX; flusilazol + TX; flusulfamida + TX; flutianil + TX; flutolanil + TX; flutriafol + TX; fluxapiroxad + TX; folpet + TX; fonofos + TX; forclorfenurón + TX; formaldehído + TX; formetanato + TX; clorhidrato de formetanato + TX; formotión + TX; formparanato + TX; fosetil + TX; fosetil-aluminio + TX; fosmetilán + TX; fostiazato + TX; fostietán + TX; frontalina + TX; fuberidazol + TX; furalaxil + TX; furametpir + TX; furatiocarb + TX; furetrina + TX; furfural + TX; ácido giberélico + TX; gliodeno + TX; glifosato + TX; grandlure I + TX; grandlure II + TX; grandlure III + TX; grandlure IV + TX; triacetato de guazatina + TX; halfenprox + TX; halofenozida + TX; hemel +

TX; heptenofos + TX; Heterorhabditis bacteriophora y H. megidis + TX; hexaconazol + TX; ciclopropanocarboxilato de hexadecilo + TX; hexaflumurón + TX; hexalure + TX; hexamida + TX; hexitiazox + TX; Hippodamia convergens + TX; huanjunzuo (rac-(1S,2S)-1-(4-clorofenil)-2-(1,2,4-triazol-1-il)cicloheptanol) + TX; hidrametilnon + TX; cal hidratada (hidróxido de calcio) + TX; himexazol + TX; hiquincarb + TX; icaridina + TX; imanina (hipericina) + TX; imazalil + TX; sulfato de imazalil + TX; imibenconazol + TX; imibenconazol + TX; imidacloprid + TX; iminoctadina + TX; indoxacarb + TX; inpirfluxam + TX; yodocarb + TX; ipconazol + TX; ipfentrifluconazol + TX; ipflufenoquin + TX; iprobenfos (IBP) + TX; iprodiona + TX; iprovalicarb + TX; ipsdienol + TX; ipsenol + TX; IPSP + TX; isamidofos + TX; isazofos + TX; isocarbofos + TX; isofetamid + TX; isoflucipram + TX; isolan + TX; isoprocarb + TX; isoprotiolano + TX; isopirazam + TX; isotioato + TX; isotianil + TX; isoxatión + TX; ivermectina + TX; japonilure + TX; jasmolina I + TX; jasmolina II + TX; hormona juvenil I + TX; hormona juvenil II + TX; hormona juvenil III + TX; kadetrina + TX; kanamicina + TX; kasugamicina + TX; hidrato de clorhidrato de kasugamicina + TX; kinetina + TX; kinopreno + TX; cresoxim-metil + TX; kurstaki + TX; lambda-cihalotrina + TX; Leptomastix dactylopii + TX; leptofos + TX; levamisol + TX; lineatina + TX; lirimfos + TX; looplure + TX; lufenurón + TX;

lvbenmixianan + TX; litidatión + TX; metilcarbamato de m-cumenilo + TX; Macrolophus caliginosus + TX; fosfuro de magnesio + TX; malatión + TX; hidrazida maleica + TX; malonoben + TX; Mamestra brassicae NPV + TX; mancopper + TX; mancozeb + TX; mandestrobin + TX; mandipropamid + TX; maneb + TX; mazidox + TX; mebendazol + TX; mecarbam + TX; mecarfón + TX; medlure + TX; mefentrifluconazol + TX; ácido megatomoico + TX; meloxicam + TX; menazon + TX; mepanipirim + TX; meperflutrina + TX; mefosfolán + TX; mepiquat + TX; mepronil + TX; meptildinocap + TX; mesulfenfos + TX; metaflumizona + TX; metalaxil + TX; metalaxil-M + TX; metaldehído + TX; metam + TX; metam-potasio + TX; metam-sodio + TX; Metaphycus helvolus + TX; Metarhizium anisopliae var. acridum + TX; Metarhizium anisopliae var. anisopliae + TX; metarilpicoxamida + TX; metconazol + TX; metacrifos + TX; metamidofos + TX; metasulfocarb + TX; metidatión + TX; metiocarb + TX; metiotepa + TX; metocrotofos + TX; metomilo + TX; metopreno + TX; metoquin-butilo + TX; metotrina + TX; metoxifenozida + TX; metil afolato + TX; metil eugenol + TX; yoduro de metilo + TX; metil neodecanamida + TX; metiram + TX; metoflutrina + TX; metolcarb + TX; metominostrobina + TX; metoxadiazona + TX; metrafenona + TX; metiltetraprol + TX; mevinfos + TX; mexacarbato + TX; MGK 264 + TX; milbemicina + TX; milbemicina oxima + TX; monocrotofos + TX; tartrato de morantel + TX; morzid + TX; moxidectina + TX; muscalure + TX;

miclobutanil + TX; miclozolina + TX; Composición de Myrothecium verrucaria + TX; N-[2-[2,4-dicloro-fenoxi]fenil]-3-(difluorometil)-1-metil-pirazol-4-carboxamida + TX; N-ciclopropil-3-(difluorometil)-5-fluoro-N-[(2-isopropilfenil)metil]-1-metil-pirazol-4-carboxamida + TX; nabam + TX; naled + TX; NC-170 + TX; nemadectina + TX; VPN de Neodiprion sertifer y VPN de N. lecontei + TX; niclosamida-olamina + TX; nicotina + TX; sulfato de nicotina + TX; nikkomicinas + TX; nitenpiram + TX; nitiazina + TX; nitrapirina + TX; nitrilacarb + TX; nitrotal-isopropilo + TX; norbormida + TX; nornicotina + TX; novalurón + TX; noviflumurón + TX; nuarimol + TX; O,O,O',O'-tetrapropil ditiopirofosfato + TX; acetato de octadeca-2,13-dien-1-ilo + TX; acetato de octadeca-2,13-dien-1-ilo + TX; octilinona + TX; ofurace + TX; ácido oleico + TX; ometoato + TX; orfralure + TX; Orius spp. + TX; orisastrobina + TX; osthol + TX; ostramona + TX; oxadixilo + TX; oxamato + TX; oxamilo + TX; pamoato de oxantel + TX; oxasulfurón + TX; oxatiapiprolina + TX; oxfendazol + TX; oxibendazol + TX; oxina de cobre + TX; ácido oxolínico + TX; oxpoconazol + TX; oxicarboxina + TX; oxidemetón-metilo + TX; oxideprofos + TX; oxidisulfoton + TX; oxitetraciclina + TX; oxitetraciclina dihidrato + TX; paclobutrazol + TX; Paecilomyces fumosoroseus + TX; paraoxón + TX; paratión + TX; paratión-metilo + TX; parbendazol + TX; pefurazoato + TX; penconazol + TX; pencicurón + TX;

penetamato + TX; penflufén + TX; pentiopirad + TX; permetrina + TX; aceites de petróleo + TX; PH 60-38 + TX; fenamacril + TX; fentoato + TX; forato + TX; fosacetim + TX; fosalón + TX; fosfolán + TX; fosglicina + TX; fosmet + TX; fosniclor + TX; fosfamidón + TX; fosfocarb + TX; ácido fosfónico + TX; fósforo + TX; foxim + TX; foxim-metil + TX; ftalida + TX; Phytoseiulus persimilis + TX; picarbutrazox + TX; picoxistrobina + TX; pimobendán + TX; pindona + TX; piperalina + TX; butóxido de piperonilo + TX; piprotal + TX; pirimetafos + TX; pirimicarb + TX; pirimifos-metil + TX; policarbamato + TX; polinactina + TX; polioxina B + TX; polioxina d + TX; etilxantato de potasio + TX; sulfato de hidroxiquinolina y potasio + TX; praziquantel + TX; precoceno I + TX; precoceno II + TX; precoceno III + TX; primidofos + TX; probenazol + TX; procloraz + TX; procimidona + TX; profenofos + TX; proflutrina + TX; prohexadiona + TX; prohexadiona cálcica + TX; promacilo + TX; promecarb + TX; propamidina + TX; propamocarb + TX; propafos + TX; propargita + TX; propetamfos + TX; propiconazol + TX; propineb + TX; ácido propiónico + TX; propoxur + TX; isómero de propilo + TX; proquinazida + TX; protidatión + TX; protioconazol + TX; protiofos + TX; protoato + TX; protrifenbuto + TX; pidiflumetofeno + TX; pimetrozina + TX; piraclofos + TX; piraclostrobina + TX; pirafluprol + TX; pirametostrobina + TX; pamoato de pirantel + TX; piraoxistrobina + TX;

pirapropoyne + TX; piraziflumid + TX; pirazofos + TX; pirazoxona + TX; piresmetrina + TX; piretrina I + TX; piretrina II + TX; piretrinas (productos naturales) + TX; piretroides (productos naturales) + TX; piribencarb + TX; piridaben + TX; piridaclometil + TX; piridalilo + TX; piridafentión + TX; piridin-4-amina + TX; pirifenox + TX; pirifluquinazona + TX; pirimetanil + TX; pirimidifeno + TX; pirimorfo + TX; piriofenona + TX; piriprol + TX; piriproxifeno + TX; pirisoxazol + TX; piroquilón + TX; quassia + TX; quinalfos + TX; quinalfos-metil + TX; quinoclamina + TX; quinofumelina + TX; quinonamida + TX; quinotión + TX; quinoxifeno + TX; quintoceno + TX; R-1492 + TX; R-metalaxil + TX; extracto de Reynoutria sachalinensis + TX; ribavirina + TX; rotenona + TX; rianodina (ryania) + TX; sabadilla + TX; schradan + TX; escilirósido + TX; seboctilamina + TX; sedaxano + TX; selamectina + TX; sesamex + TX; sesamolina + TX; siglure + TX; silafluofen + TX; siltiofam + TX; simeconazol + TX; tetratiocarbonato de sodio + TX; sofamida + TX; sordidina + TX; espinetoram + TX; espinosad + TX; espirodiclofeno + TX; espiromesifeno + TX; espirotetramat + TX; espiroxamina + TX; Steinernema bibionis + TX; Steinernema carpocapsae + TX; Steinernema feltiae + TX; Steinernema glaseri + TX; Steinernema riobrave + TX; Steinernema riobravis + TX; Steinernema scapterisci + TX; Steinernema spp. + TX; estreptomicina + TX; estreptomicina

sesquisulfato + TX; sulcatol + TX; sulcofurón + TX; sulfiram + TX; azufre + TX; sulprofos + TX; aceites de alquitrán + TX; tau-fluvalinato + TX; TCMTB + TX; TDE + TX; tebuconazol + TX; tebufenozida + TX; tebufenpirad + TX; tebufloquina + TX; tebupirimfos + TX; tecnazeno + TX; teflubenzurón + TX; teflutrina + TX; temefos + TX; teraletrina + TX; terbam + TX; terbufos + TX; tetraclorvinfos + TX; tetraconazol + TX; acetato de tetradec-11-en-1-ilo + TX; tetradifón + TX; tetrametrina + TX; tetrametilflutrina + TX; tetranactina + TX; tiabendazol + TX; tiacloprida + TX; cobre de tiadiazol + TX; tiametoxam + TX; tiapronil + TX; ticrofos + TX; ticiofeno + TX; tidiazurón + TX; tifluzamida + TX; tiocarboxima + TX; tiociclam + TX; oxalato de hidrógeno de tiociclam + TX; tiodicarb + TX; tiofanox + TX; tiometón + TX; tiofanato + TX; tiofanato-metil + TX; tioquinox + TX; tiosultap + TX; tiosultap-disódico + TX; tiram + TX; turingiensina + TX; tiadinil + TX; tiamulina + TX; tioximid + TX; tolclofos-metil + TX; tolfenpirad + TX; tolprocarb + TX; tolilfluanida + TX; tralometrina + TX; transpermetrina + TX; tretamina + TX; triadimefón + TX; triadimenol + TX; triaratheno + TX; triazamato + TX; triazofos + TX; triazóxido + TX; tribufos + TX; triclorfón + TX; triclormetafos-3 + TX; tricloronato + TX; Trichogramma spp. + TX; triclabendazol + TX; triclopiricarb + TX; triciclazol + TX; tridemorf + TX; trifenmorf + TX; trifloxistrobina + TX; triflumizol + TX;

triflumurón + TX; triforina + TX; trimedlure + TX; trimedlure A + TX; trimedlure B1 + TX; trimedlure B2 + TX; trimedlure C + TX; trimetacarb + TX; trinactina + TX; trinexapac + TX; trinexapac-etilo + TX; tripreno + TX; triticonazol + TX; trunc-call + TX; tulatromicina + TX; Typhlodromus occidentalis + TX; uniconazol + TX; uredepa + TX; validamicina + TX; valifenalato + TX; vamidotión + TX; vaniliprol + TX; veratridina + TX; veratrina + TX; verbutina + TX; Verticillium lecanii + TX; vinclozolina + TX; XMC + TX; xilenoles + TX; zeatina + TX; zeta-cipermetrina + TX; zhongshengmicina + TX; naftenato de cinc + TX; tiazol de cinc + TX; zineb + TX; ziram + TX; zolaprofos + TX; zoxamida + TX; 2-(difluorometil)-N-[(3S)-3-etil-1,1-dimetil-indan-4-il]piridina-3-carboxamida (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO 2014/095675) + TX; 3-[(4-clorofenil)metil]-2-hidroxi-1-metil-2-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)ciclopentanocarboxilato de metilo (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO 2019/093522) + TX; (2R)-2-[2-cloro-4-(4-clorofenoxi)fenil]-2-hidroxi-3-(1,2,4-triazol-1-il)propanoato de metilo (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO 2019/093522) + TX; 5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-N-[1-(2,6-difluorofenil)ciclopropil]pirimidin-2-amina (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos

descritos en el documento WO 2021/255093) + TX; aminopirifeno (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO 2014/006945) + TX; dipirimetitrona (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO 2011/138281) + TX; 1-[6-(difluorometil)-5-metil-3-piridil]-4,4-difluoro-3,3-dimetil-isoquinolina (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO 2017/016915) + TX; 1-[4-(difluorometoxi)-2-metil-fenil]-2-(1,2,4-triazol-1-il)-1-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etanol (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO 2021/249800) + TX; 1-[2-cloro-4-(difluorometoxi)fenil]-2-(1,2,4-triazol-1-il)-1-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etanol (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO 2021/249800) + TX; 1-(5,6-dimetil-3-piridil)-4,4-difluoro-3,3-dimetil-isoquinolina (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO 2017/016915) + TX; N-metil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]bencenocarbotioamida (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO 2015/185485) + TX; 2,2-difluoro-N-metil-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 2017/178245) + TX; flufenoxadiazam + TX;

N-metil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzamida (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO 2015/185485) + 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; (Z,2E)-5-[1-(4-clorofenil)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 2013/092224) + TX; (2E)-2-metoxiimino-2-[3-metil-2-[[(E)-1-[4-(trifluorometil)-2-piridil]etilidenamino]oximetil]fenil]acetato de metilo (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO 2022/033906) + TX; (2E)-2-metoxiimino-N-metil-2-[3-metil-2-[[(E)-1-[4-(trifluorometil)-2-piridil]etilidenamino]oximetil]fenil]acetamida (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO 2022/033906) + TX; (2E)-2-[2-[[(E)-[3-(4-fluorofenil)-1-metil-prop-2-inilideno]amino]oximetil]-3-metil-fenil]-2-metoxiimino-N-metil-acetamida (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO 2021/249928) + TX; (2E)-2-[2-[[(E)-[3-(4-fluorofenil)-1-metil-prop-2-inilideno]amino]oximetil]-3-metil-fenil]-2-metoxiimino-acetato de metilo (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en el

documento WO 2021/249928) + TX; 3-[2-(1-clorociclopropil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-2-hidroxi-propil]imidazol-4-carbonitrilo (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO 2016/156290) + 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; 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; 5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-N-[1-(2-fluorofenil)etil]pirimidin-2-amina (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO 2021/255093) + TX; 5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-N-[1-(3,5-difluorofenil)etil]pirimidin-2-amina (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO 2021/255093) + TX; N-[1-(2-fluorofenil)ciclopropil]-5-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]pirimidin-2-amina (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO 2021/255093) + TX; 5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-

il]-N-[1-(2,6-difluorofenil)etil]pirimidin-2-amina (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO 2021/255093) + TX; 2-(difluorometil)-5-[2-[1-(2,6-difluorofenil)ciclopropoxi]pirimidin-5-il]-1,3,4-oxadiazol (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO 2021/255093) + TX; 5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-N-[1-(2-fluorofenil)ciclopropil]pirimidin-2-amina (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO 2021/255093) + TX; 5-[(4-bromo-2-metil-fenil)metil]-3-[3-(3-cloro-2-fluoro-fenoxi)-6-metil-piridazin-4-il]-5,6-dihidro-4H-1,2,4-oxadiazina (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO 2021/255070) + TX; 3-[3-(3-ciclopropil-2-fluoro-fenoxi)-6-metil-piridazin-4-il]-5-[(2,4-dimetilfenil)metil]-5,6-dihidro-4H-1,2,4-oxadiazina (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO 2021/255070) + TX; N-(2,2,2-trifluoroetil)-2-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]oxazol-4-carboxamida (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO 2022/133114) + TX; 1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenoxi]metil]pirazol-4-carboxilato de etilo (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO 2022/133114) + TX; 1-[[4-[(Z)-2-

etoxi-3,3,3-trifluoro-prop-1-enoxi]fenil]metil]pirazol-4-carboxilato de etilo (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO 2020/056090 y WO 2021/183707) + TX; 1-[[4-[[2-(trifluorometil)-1,3-dioxolan-2-il]metoxi]fenil]metil]pirazol-4-carboxilato de etilo (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en los documentos WO 2020/056090 y WO 2021/183707) + TX; N-[[5-[4-(2,4-dimetilfenil)triazol-2-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de metilo (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO 2020/097012) + TX; N-[[5-[1-(2,6-difluoro-4-isopropil-fenil)pirazol-3-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de metilo (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO 2020/097012) + TX; N-[[5-[1-(4-ciclopropil-2,6-difluoro-fenil)pirazol-3-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de metilo (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO 2020/097012) + TX; 2-[2-cloro-4-(4-clorofenoxi)fenil]-2-hidroxi-3-(1,2,4-triazol-1-il)propanoato de metilo (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO 2019/093522) + TX; 4,4,5-trifluoro-3,3-dimetil-1-(3-quinolil)isoquinolina + TX; 5-fluoro-3,3,4,4-tetrametil-1-(3-quinolil)isoquinolina + TX; 2-metoxi-N-[metoxi-[5-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-

tienil]metil]acetamida (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO 2020/256113) + TX; N-[metoxi-[5-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-tienil]metil]-2-metil-propanamida (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO 2020/256113) + TX; N-[metoxi-[5-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-tienil]metil]butanamida (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO 2020/256113) + TX; 2-(difluorometil)-N-[(3R)-3-etil-1,1-dimetil-indan-4-il]piridina-3-carboxamida (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO 2014/095675) + TX; 2-(difluorometil)-N-(3-etil-1,1-dimetil-indan-4-il)piridina-3-carboxamida (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO 2014/095675) + TX; 2-(difluorometil)-N-(1,1,3-trimetilindan-4-il)piridina-3-carboxamida + TX; (5R)-3-[3-(3-cloro-2-fluoro-fenoxi)-6-metil-piridazin-4-il]-5-[(2-cloro-4-metil-fenil)metil]-5,6-dihidro-4H-1,2,4-oxadiazina (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en los documentos WO 2020/127780, WO 2021/255070) + TX; (5S)-3-[3-(3-cloro-2-fluoro-fenoxi)-6-metil-piridazin-4-il]-5-[(2-cloro-4-metil-fenil)metil]-5,6-dihidro-4H-1,2,4-oxadiazina (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en los documentos WO 2020/127780, WO 2021/255070) +

TX; 3-[3-(3-cloro-2-fluoro-fenoxi)-6-metil-piridazin-4-il]-5-[(2-cloro-4-metil-fenil)metil]-5,6-dihidro-4H-1,2,4-oxadiazina (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en los documentos WO 2020/127780, WO 2021/255070) + TX; (Z)-3-metoxi-2-(2-metil-5-fenil-fenoxi)prop-2-enoato de metilo (este compuesto puede prepararse a partir de métodos descritos en el documento JP2023078251) +TX; 2-[(2,6-difluoro-4-piridil)-(2-metilpropanoil)amino]-N-(2,2-dimetilciclobutil)-5-metil-tiazol-4-carboxamida +TX; o el enantiómero (*R*) o (*S*) o mezclas de los mismos +TX (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO2017207362A1, WO2019105933A1, WO2020109511A1, WO2021244952A1); 2-[(2,6-difluoro-4-piridil)-(tetrahidropiran-4-carbonil)amino]-N-(2,2-dimetilciclobutil)-5-metil-tiazol-4-carboxamida + TX; o el enantiómero (*R*) o (*S*) o mezclas de los mismos + TX (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO2017207362A1, WO2019105933A1, WO2020109511A1, WO2021244952A1); 2-[ciano-(2,6-difluoro-4-piridil)amino]-5-metil-N-espiro[3.4]octan-3-il-tiazol-4-carboxamida + TX; o el enantiómero (*R*) o (*S*) o mezclas de los mismos +TX (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO2017207362A1, WO2019105933A1, WO2020109509A1); 2-[ciano-(2,6-difluoro-4-piridil)amino]-N-

(2,2-dimetilciclobutil)-5-metil-tiazol-4-carboxamida +TX; o el enantiómero (*R*) o (*S*) o mezclas de los mismos +TX (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en los documentos WO2017207362A1, WO2019105933A1, WO2020109509A1); 2-[(2,6-difluoro-4-piridil)-(2-metoxiacetil)amino]-N-(2,2-dimetilciclobutil)-5-metil-tiazol-4-carboxamida + TX; o el enantiómero (*R*) o (*S*) o mezclas de los mismos +TX (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en los documentos WO2017207362A1, WO2019105933A1, WO2020109511A1, WO2021244952A1); 2-[acetil-(2,6-difluoro-4-piridil)amino]-5-metil-N-espiro[3.4]octan-3-il-tiazol-4-carboxamida + TX; o el enantiómero (*R*) o (*S*) o mezclas de los mismos +TX (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en los documentos WO2017207362A1, WO2019105933A1, WO2020109511A1, WO2021244952A1); N-metoxi-N-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]ciclopropanocarboxamida (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO 2017/055473) +TX; (Z)-2-(5-ciclopentil-2-metil-fenoxi)-3-metoxi-prop-2-enoato de metilo (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO2020/193387) +TX; (Z)-2-(5-ciclohexil-2-metil-fenoxi)-3-metoxi-prop-2-enoato de metilo (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO2020/193387) +TX; N-[(1R)-1-bencil-1,3-

dimetilbutil]-8-fluoroquinolin-3-carboxamida (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO2017/153380) +TX; N-[(1S)-1-bencil-1,3-dimetilbutil]-8-fluoroquinolin-3-carboxamida (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO2017/153380) +TX; 2-[(2,6-difluoro-4-piridil)-(oxetano-3-carbonil)amino]-N-(2,2-dimetilciclobutil)-5-metil-tiazol-4-carboxamida +TX; o el enantiómero (*R*) o (*S*) o mezclas de los mismos +TX (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en los documentos WO2017207362A1, WO2019105933A1, WO2020109511A1, WO2021244952A1); 2-[acetil-(2,6-difluoro-4-piridil)amino]-N-(2,2-dimetilciclobutil)-5-metil-tiazol-4-carboxamida + TX; o el enantiómero (*R*) o (*S*) o mezclas de los mismos +TX (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en los documentos WO2017207362A1, WO2019105933A1, WO2020109511A1, WO2021244952A1); N,2-dimetoxi-N-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-propanamida + TX; o el enantiómero (*R*) o (*S*) o mezclas de los mismos +TX (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO 2017/055473).

Las referencias entre paréntesis detrás de los principios activos, por ejemplo, *[3878-19-1]* se refieren al número de registro de Chemical Abstracts. Los reactivos de mezcla descritos anteriormente son conocidos. Cuando los

principios activos están incluidos en "*The Pesticide Manual*" [*The Pesticide Manual - A World Compendium*; Decimotercera Edición; Editor: C. D. S. Tomlin; The British Crop Protection Council], se describen en este con el número de entrada proporcionado entre paréntesis anteriormente en el presente documento para el compuesto particular; por ejemplo, el compuesto "abamectina" se describe con el número de entrada (1). Cuando se añade "[CCN]" al compuesto concreto, éste se incluye en el "Compendium of Pesticide Common Names", accesible en Internet [A. Wood; Compendium of Pesticide Common Names, Copyright © 1995-2004]; por ejemplo, el compuesto "acetoprol" se describe en la dirección de Internet http://www.alanwood.net/pesticides/acetoprole.html.

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

alternativo". “n.° de registro CAS” se refiere al número de registro de Chemical Abstracts.

La mezcla de principios activos del compuesto seleccionado del compuesto de fórmula (III), (VI) o (VII), o compuestos seleccionados de los compuestos enumerados en las Tablas A.1 a A.5, o compuestos enumerados en la Tabla P (a continuación), de preferencia está en una relación de mezcla de 100:1 a 1:100, especialmente de 50:1 a 1:50, más especialmente en una relación de 20:1 a 1:20, aún más especialmente de 10:1 a 1:10, y todavía más especialmente de 5:1 a 1:5. Esas relaciones de mezcla son en peso.

Las mezclas descritas anteriormente pueden usarse en un método de control de plagas que comprenda la aplicación de una composición comprendiendo una mezcla como la descrita anteriormente a las plagas o a su entorno, con la excepción de un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante cirugía o terapia y métodos de diagnóstico practicados en el cuerpo humano o animal.

Las composiciones de acuerdo con la invención también pueden comprender otros auxiliares sólidos o líquidos, tales como estabilizantes, por ejemplo aceites vegetales sin epoxidar o epoxidados (por ejemplo aceite de coco epoxidado, aceite de colza o aceite de soja), antiespumantes, por ejemplo aceite de silicona, conservantes, reguladores de la viscosidad, aglutinantes y/o adherentes, fertilizantes u

otros principios activos para conseguir efectos específicos, por ejemplo bactericidas, fungicidas, nematocidas, activadores de plantas, molusquicidas o herbicidas.

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

Otro aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto como se define en una cualquiera de las realizaciones de acuerdo con la invención, de una composición que comprende al menos un compuesto como se define en, o de una mezcla fungicida o insecticida que comprende al menos un compuesto como se define en una cualquiera de las realizaciones de acuerdo con la invención, mezclado con otros fungicidas o insecticidas como se describió anteriormente, para controlar o prevenir la infestación de plantas, por ejemplo, plantas tales como plantas de cultivo, material de propagación de las mismas, por ejemplo, semillas, cultivos cosechados, por ejemplo, cultivos alimentarios cosechados, o

material no vivo por insectos o por microorganismos fitopatógenos, preferiblemente organismos fúngicos.

Un aspecto adicional de la invención se refiere a un método para controlar o prevenir una infestación de plantas, por ejemplo, plantas tales 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 como se define en una cualquiera de las realizaciones de acuerdo con la invención 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.

Controlar o prevenir significa reducir la infestación por insectos o por microorganismos fitopatógenos o de descomposición u organismos potencialmente dañinos para el hombre, especialmente organismos fúngicos, a un nivel tal que se demuestre una mejora.

Un método preferido para controlar o prevenir una infestación de plantas de cultivo por microorganismos fitopatógenos, especialmente organismos fúngicos, o insectos que comprende la aplicación de un compuesto como se define en una cualquiera de las realizaciones de acuerdo con la

invención, o una composición agroquímica que contiene al menos uno de dichos compuestos, es la aplicación foliar. La frecuencia de aplicación y la tasa de aplicación dependerán del riesgo de infestación por parte del patógeno o insecto correspondiente.

Sin embargo, los compuestos de fórmula (I), preferiblemente en asociación con un compuesto (B), también pueden penetrar en la planta a través de las raíces a través del suelo (acción sistémica) empapando el emplazamiento de la planta con una formulación líquida, o mediante la aplicación de los compuestos en forma sólida en el suelo, por ejemplo, en forma granular (aplicación en el suelo). En cultivos de arroz de agua, dichos granulados se pueden aplicar al campo de arroz inundado. Los compuestos de fórmula (I) también pueden aplicarse a las semillas (recubrimiento) impregnando las semillas o los tubérculos con una formulación líquida del fungicida o recubriéndolos con una formulación sólida.

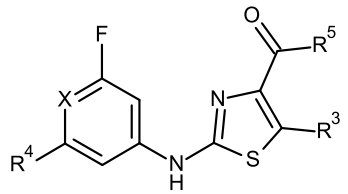
Otras características de las composiciones binarias preferidas que comprenden compuestos de fórmula (III), (VI) o (VII), sus métodos de aplicación a cereales y sus tasas de uso son como se describe para las composiciones que comprenden compuestos de fórmula (III), (VI) o (VII), y adicionalmente preferiblemente al menos un componente (B) como se describió anteriormente.

Su aplicación puede ser tanto antes como después de la infección de las plantas o partes de las mismas con los hongos. El tratamiento se lleva a cabo preferiblemente antes de la infección. Cuando un compuesto de la fórmula (III), (VI) o (VII), o compuestos seleccionados de los compuestos enumerados en las Tablas A.1 a A.5, o compuestos enumerados en la Tabla P (a continuación), se usa por sí solo, las tasas de aplicación en el método de acuerdo con la invención son como se describió anteriormente, por ejemplo, las tasas típicas son de 5 a 2000 g de i.a./ha, particularmente de 10 a 1000 g de i.a./ha, por ejemplo, 50, 75, 100 o 200 g de i.a./ha. Los compuestos de fórmula (I) pueden aplicarse a las plantas una o más de una vez durante una temporada de crecimiento.

Para su uso en el método de acuerdo con la invención, los compuestos del compuesto de fórmula (III), (VI) o (VII), o compuestos seleccionados de los compuestos enumerados en las Tablas A.1 a A.5, o compuestos enumerados en la Tabla P (a continuación), se pueden convertir en las formulaciones habituales descritas anteriormente, por ejemplo, disoluciones, emulsiones, suspensiones, polvos, polvos, pastas y gránulos. La forma de uso dependerá del propósito particular previsto; en cada caso, debe garantizar una distribución fina y uniforme del compuesto de fórmula (III), (VI) o (VII).

El término "planta", como se usa en este documento, incluye plántulas, arbustos y cultivos de frutas y verduras.

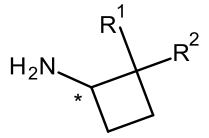
Tabla A.1: Esta tabla divulga los compuestos 1.01 a 1.12 de acuerdo con la fórmula (IV) de la presente invención, en donde R^4, R^4 y R^5 se definen en la siguiente tabla.



(IV)

Compuesto N.°	X	R^4	R^4	R^5
1.01	CH	H	metilo	OH
1.02	CH	H	metilo	OCH_3
1.03	CH	H	metilo	OCH_2CH_3
1.04	CH	F	metilo	OH
1.05	CH	F	metilo	OCH_3
1.06	CH	F	metilo	OCH_2CH_3
1.07	N	H	metilo	OH
1.08	N	H	metilo	OCH_3
1.09	N	H	metilo	OCH_2CH_3
1.10	N	F	metilo	OH
1.11	N	F	metilo	OCH_3
1.12	N	F	metilo	OCH_2CH_3

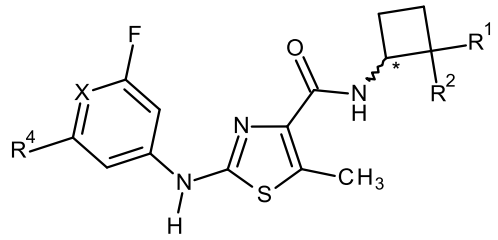
Tabla A.2: Esta tabla divulga los compuestos 2.01 a 2.03 de acuerdo con la fórmula (I) de la presente invención, en donde R^1 y R^2 se definen en la siguiente tabla.



(I)

Compuesto N.°	R^1	R^1
2.01	metilo	metilo
2.02	ciclobutilo	
2.03	ciclopentilo	

Tabla A.3: Esta tabla describe los compuestos 3.01 a 3.12 de acuerdo con la fórmula (III) de la presente invención, en donde R^3 es metilo y en donde X, R^1, R^2, y R^4 se definen en la siguiente tabla.

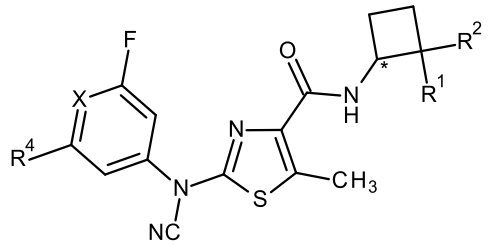


(III)

Compuesto N.°	X	R^4	R^1	R^2
3.01	CH	H	metilo	metilo
3.02	CH	H	ciclobutilo	
3.03	CH	H	ciclopentilo	
3.04	CH	F	metilo	metilo

3.05	CH	F	ciclobutilo	
3.06	CH	F	ciclopentilo	
3.07	N	H	metilo	metilo
3.08	N	H	ciclobutilo	
3.09	N	H	ciclopentilo	
3.10	N	F	metilo	metilo
3.11	N	F	ciclobutilo	
3.12	N	F	ciclopentilo	

Tabla A.4: Esta tabla divulga los compuestos 4.01 a 4.12 de acuerdo con la fórmula (VI) de la presente invención, en donde R^3 es metilo y donde X, R^1, R^2, y R^4 se definen en la siguiente tabla.

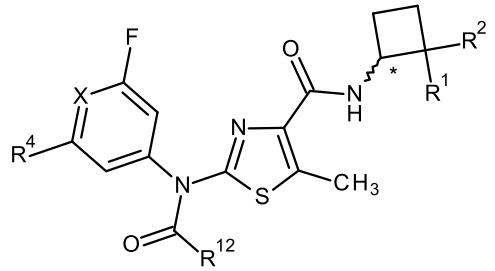


(VI)

Compuesto N.°	X	R^4	R^1	R^2
4.01	CH	H	metilo	metilo
4.02	CH	H	ciclobutilo	
4.03	CH	H	ciclopentilo	
4.04	CH	F	metilo	metilo
4.05	CH	F	ciclobutilo	
4.06	CH	F	ciclopentilo	
4.07	N	H	metilo	metilo

4.08	N	H	ciclobutilo	
4.09	N	H	ciclopentilo	
4.10	N	F	metilo	metilo
4.11	N	F	ciclobutilo	
4.12	N	F	ciclopentilo	

Tabla A.5: Esta tabla describe los compuestos 5.01 a 5.140 de acuerdo con la fórmula (VII) de la presente invención, en donde R^3 es metilo y donde X, R^1, R^2, R^4 y $R1^2$ se definen en la siguiente tabla.



(VII)

Compuesto N.º	X	R^4	R^1	R^2	R^{12}
5.01	CH	H	metilo	metilo	metilo
5.02	CH	H	ciclobutilo		metilo
5.03	CH	H	ciclopentilo		metilo
5.04	CH	H	metilo	metilo	etilo
5.05	CH	H	ciclobutilo		etilo
5.06	CH	H	ciclopentilo		etilo
5.07	CH	H	metilo	metilo	isopropilo
5.08	CH	H	ciclobutilo		isopropilo
5.09	CH	H	ciclopentilo		isopropilo

5.11	CH	H	metilo	metilo	metoxi
5.12	CH	H	ciclobutilo		metoxi
5.13	CH	H	ciclopentilo		metoxi
5.14	CH	H	metilo	metilo	etoxi
5.15	CH	H	ciclobutilo		etoxi
5.16	CH	H	ciclopentilo		etoxi
5.17	CH	H	metilo	metilo	metoximetilo
5.18	CH	H	ciclobutilo		metoximetilo
5.19	CH	H	ciclopentilo		metoximetilo
5.20	CH	H	metilo	metilo	1-metoxietilo
5.22	CH	H	ciclobutilo		1-metoxietilo
5.23	CH	H	ciclopentilo		1-metoxietilo
5.24	CH	H	metilo	metilo	oxetano-3-ilo
5.25	CH	H	ciclobutilo		oxetano-3-ilo
5.26	CH	H	ciclopentilo		oxetano-3-ilo
5.27	CH	H	metilo	metilo	tetrahidrofuran-2-ilo
5.28	CH	H	ciclobutilo		tetrahidrofuran-2-ilo
5.29	CH	H	ciclopentilo		tetrahidrofuran-2-ilo
5.30	CH	H	metilo	metilo	tetrahidrofuran-3-ilo
5.31	CH	H	ciclobutilo		tetrahidrofuran-

					3-ilo
5.33	CH	H	ciclopentilo		tetrahidrofuran-3-ilo
5.34	CH	H	metilo	metilo	tetrahidropiran-4-ilo
5.35	CH	H	ciclobutilo		tetrahidropiran-4-ilo
5.36	CH	H	ciclopentilo		tetrahidropiran-4-ilo
5.37	CH	F	metilo	metilo	metilo,
5.38	CH	F	ciclobutilo		metilo
5.39	CH	F	ciclopentilo		metilo
5.40	CH	F	metilo	metilo	etilo
5.41	CH	F	ciclobutilo		etilo
5.42	CH	F	ciclopentilo		etilo
5.44	CH	F	metilo	metilo	isopropilo
5.45	CH	F	ciclobutilo		isopropilo
5.46	CH	F	ciclopentilo		isopropilo
5.47	CH	F	metilo	metilo	metoxi
5.48	CH	F	ciclobutilo		metoxi
5.49	CH	F	ciclopentilo		metoxi
5.50	CH	F	metilo	metilo	etoxi
5.51	CH	F	ciclobutilo		etoxi
5.52	CH	F	ciclopentilo		etoxi

5.53	CH	F	metilo	metilo	metoximetilo
5.55	CH	F	ciclobutilo		metoximetilo
5.56	CH	F	ciclopentilo		metoximetilo
5.57	CH	F	metilo	metilo	metilo
5.58	CH	F	ciclobutilo		1-metoxietilo
5.59	CH	F	ciclopentilo		1-metoxietilo
5.60	CH	F	metilo	metilo	oxetano-3-ilo
5.61	CH	F	ciclobutilo		oxetano-3-ilo
5.62	CH	F	ciclopentilo		oxetano-3-ilo
5.63	CH	F	metilo	metilo	tetrahidrofuran-2-ilo
5.64	CH	F	ciclobutilo		tetrahidrofuran-2-ilo
5.66	CH	F	ciclopentilo		tetrahidrofuran-2-ilo
5.67	CH	F	metilo	metilo	tetrahidrofuran-3-ilo
5.68	CH	F	ciclobutilo		tetrahidrofuran-3-ilo
5.69	CH	F	ciclopentilo		tetrahidrofuran-3-ilo
5.70	CH	F	metilo	metilo	tetrahidropiran-4-ilo
5.71	CH	F	ciclobutilo		tetrahidropiran-4-ilo

5.72	CH	F	ciclopentilo		tetrahidropiran-4-ilo
5.73	CH	H	metilo	metilo	metilo,
5.74	CH	H	ciclobutilo		metilo
5.75	CH	H	ciclopentilo		metilo
5.75	N	H	metilo	metilo	etilo
5.77	N	H	ciclobutilo		etilo
5.78	N	H	ciclopentilo		etilo
5.79	N	H	metilo	metilo	isopropilo
5.80	N	H	ciclobutilo		isopropilo
5.81	N	H	ciclopentilo		isopropilo
5.82	N	H	metilo	metilo	metoxi
5.83	N	H	ciclobutilo		metoxi
5.84	N	H	ciclopentilo		metoxi
5.85	N	H	metilo	metilo	etoxi
5.86	N	H	ciclobutilo		etoxi
5.88	N	H	ciclopentilo		etoxi
5.89	N	H	metilo	metilo	metoximetilo
5.90	N	H	ciclobutilo		metoximetilo
5.91	N	H	ciclopentilo		metoximetilo
5.92	N	H	metilo	metilo	1-metoxietilo
5.93	N	H	ciclobutilo		1-metoxietilo
5.94	N	H	ciclopentilo		1-metoxietilo
5.95	N	H	metilo	metilo	oxetano-3-ilo

5.96	N	H	ciclobutilo		oxetano-3-ilo
5.97	N	H	ciclopentilo		oxetano-3-ilo
5.99	N	H	metilo	metilo	tetrahidrofuran-2-ilo
5.100	N	H	ciclobutilo		tetrahidrofuran-2-ilo
5.101	N	H	ciclopentilo		tetrahidrofuran-2-ilo
5.102	N	H	metilo	metilo	tetrahidrofuran-3-ilo
5.103	N	H	ciclobutilo		tetrahidrofuran-3-ilo
5.104	N	H	ciclopentilo		tetrahidrofuran-3-ilo
5.105	N	H	metilo	metilo	tetrahidropiran-4-ilo
5.106	N	H	ciclobutilo		tetrahidropiran-4-ilo
5.107	N	H	ciclopentilo		tetrahidropiran-4-ilo
5.108	N	F	metilo	metilo	metilo
5.109	N	F	ciclobutilo		metilo
5.110	N	F	ciclopentilo		metilo
5.111	N	F	metilo	metilo	etilo
5.112	N	F	ciclobutilo		etilo

5.113	N	F	ciclopentilo		etilo
5.114	N	F	metilo	metilo	isopropilo
5.115	N	F	ciclobutilo		isopropilo
5.116	N	F	ciclopentilo		isopropilo
5.117	N	F	metilo	metilo	metoxi
5.118	N	F	ciclobutilo		metoxi
5.119	N	F	ciclopentilo		metoxi
5.120	N	F	metilo	metilo	etoxi
5.121	N	F	ciclobutilo		etoxi
5.122	N	F	ciclopentilo		etoxi
5.123	N	F	metilo	metilo	metoximetilo
5.124	N	F	ciclobutilo		metoximetilo
5.125	N	F	ciclopentilo		metoximetilo
5.126	N	F	metilo	metilo	1-metoxietilo
5.127	N	F	ciclobutilo		1-metoxietilo
5.128	N	F	ciclopentilo		1-metoxietilo
5.129	N	F	metilo	metilo	oxetano-3-ilo
5.130	N	F	ciclobutilo		oxetano-3-ilo
5.131	N	F	ciclopentilo		oxetano-3-ilo
5.132	N	F	metilo	metilo	tetrahidrofuran-2-ilo
5.133	N	F	ciclobutilo		tetrahidrofuran-2-ilo
5.134	N	F	ciclopentilo		tetrahidrofuran-

					2-ilo
5.135	N	F	metilo	metilo	tetrahidrofuran-3-ilo
5.136	N	F	ciclobutilo		tetrahidrofuran-3-ilo
5.137	N	F	ciclopentilo		tetrahidrofuran-3-ilo
5.138	N	F	metilo	metilo	tetrahidropiran-4-ilo
5.139	N	F	ciclobutilo		tetrahidropiran-4-ilo
5.140	N	F	ciclopentilo		tetrahidropiran-4-ilo

Preferiblemente, el compuesto de fórmula (I) se selecciona de (1S)-2,2-dimetilciclobutanamina, (1R)-2,2-dimetilciclobutanamina, (3S)-espiro[3.3] heptan-3-amina, (3R)-espiro[3.3] heptan-3-amina, (3S)-espiro[3.4]octan-3-amina o (3R)-espiro[3.4]octan-3-amina.

Preferiblemente, el compuesto de fórmula (IV) se selecciona de 2-[(2,6-difluoro-4-piridil)amino] -5-metil-tiazol-4-carboxilato de etilo; o 2-(3,5-difluoroanilino) -5-metil-tiazol-4-carboxilato de etilo.

En una realización, el compuesto de fórmula (IV) es 2-[(2,6-difluoro-4-piridil)amino] -5-metil-tiazol-4-carboxilato de etilo.

En otra realización, el compuesto de fórmula (IV) es 2-(3,5-difluoroanilino) -5-metil-tiazol-4-carboxilato de etilo.

Preferiblemente, el compuesto de fórmula (III) se selecciona de 2-[(2,6-difluoro-4-piridil)amino]-N-[(1S)-2,2-dimetilciclobutil]-5-metil-tiazol-4- carboxamida, 2-[(2,6-difluoro-4-piridil)amino]-N-[(1R)-2,2-dimetil ciclobutil]-5-metil-tiazol-4-carboxamida, 2-[(2, 6-difluoro-4-piridil)amino]-5-metil-N-[(3S)-espiro[3.4]-octan-3-il]-tiazol-4-carboxamida, 2-[(2,6-difluoro- 4-piridil)amino]-5-metil-N-[(3R)-espiro[3.4]octan-3-il]-tiazol-4-carboxamida, 2-[(2,6-difluoro-4-piridil)amino]-5-metil-N-[(3S)-espiro[3.3]heptan-3-il]-tiazol-4-carboxamida, 2-[(2,6-difluoro-4-piridil)amino]-5-metilo -N-[(3R)-espiro[3.3]heptan-3-il]-tiazol-4-carboxamida, 2-(3,5-difluoroanilino)-N-[(1S)-2,2-dimetilciclobutil]-5 -metil-tiazol-4-carboxamida, 2-(3,5-difluoroanilino)-N-[(1R)-2,2-dimetilciclobutil]-5-metil-tiazol-4-carboxamida, 2-(3,5-difluoroanilino)-5-metil-N-[(3S)-espiro[3.4]octan-3-il]-tiazol-4-carboxamida,

2-(3,5-difluoroanilino)-5-metil- N-[(3R)-espiro[3.4]octan-3-il]-tiazol-4-carboxamida, 2-(3,5-difluoroanilino)-5-metil- N-[(3R)-espiro[3.3]heptan-3-il]-tiazol-4-carboxamida, o 2-(3,5-difluoroanilino)-5-metil- N-[(3R)-espiro[3.3]heptan-3-il]-tiazol-4-carboxamida.

Preferiblemente, el compuesto de fórmula (VI) se selecciona de 2-ciano-[(2,6-difluoro-4-piridil)amino]-N-[(1S)-2,2-dimetilciclobutil]-5-metil-tiazol-4-carboxamida, 2-ciano-[(2,6-difluoro-4-piridil)amino]-N-[(1R)-2,2-dimetilciclobutil]-5-metil-tiazol-4-carboxamida, 2-ciano-[(2,6-difluoro-4-piridil)amino]-5-metil-N-[(3S)-espiro[3.4]octan-3-il]-tiazol-4-carboxamida, 2-ciano-[(2,6-difluoro-4-piridil)amino]-5-metil-N-[(3R)-espiro[3.4]octan-3-il]-tiazol-4-carboxamida, 2-ciano-[(2,6-difluoro-4-piridil)amino]-5-metil-N-[(3S)-espiro[3.3]heptan-3-il]-tiazol-4-carboxamida, 2-ciano-[(2,6-difluoro-4-piridil)amino]-5-metil-N-[(3R)-espiro[3.3]heptan-3-il]-tiazol-4-carboxamida, 2-(N-ciano-3,5-difluoroanilino)-N-[(1S)-2,2-dimetil-ciclobutil]-5-metil-tiazol-4-carboxamida, 2-(N-ciano-3,5-difluoroanilino)-N-[(1R)-2,2-dimetilciclobutil]-5-metil-tiazol-4-carboxamida, 2-(N-ciano-3,5-difluoroanilino)-5-metil-N-[(3S)-espiro[3.4]octan-3-il]-tiazol-4-carboxamida, 2-(N-ciano-3,5-difluoroanilino)-5-metil-N-[(3R)-espiro[3.4]octan-3-il]-tiazol-4-carboxamida, 2-(N-ciano-3,5-difluoroanilino)-5-metil-N-[(3S)-espiro[3.3]heptan-3-il]-tiazol-4-carboxamida, or 2-(N-ciano-3,5-difluoroanilino)-5-metil-N-[(3R)-espiro[3.3]heptan-3-il]-tiazol-4-carboxamida.

Preferiblemente, el compuesto de fórmula (VII) se selecciona de 2-[acetil-(2,6-difluoro-4-piridil)amino]-N-

[(1S)-2,2-dimetilciclobutil]-5-metil-tiazol-4-carboxamida, 2-[acetil-(2,6-difluoro-4-piridil)amino]-N-[(1R)-2,2-dimetilciclobutil]-5-metil-tiazol-4-carboxamida, 2-[acetil-(2,6-difluoro-4-piridil)amino]-5-metil-N-[(3S)-espiro[3.4]octan-3-il]-tiazol-4-carboxamida, 2-[acetil-(2,6-difluoro-4-piridil)amino]-5-metil-N-[(3R)-espiro[3.4]octan-3-il]-tiazol-4-carboxamida, 2-[acetil-(2,6-difluoro-4-piridil)amino]-5-metil-N-[(3S)-espiro[3.3]heptan-3-il]-tiazol-4-carboxamida, 2-[acetil-(2,6-difluoro-4-piridil)amino]-5-metil-N-[(3R)-espiro[3.3]heptan-3-il]-tiazol-4-carboxamida, 2-(N-acetil-3,5-difluoroanilino)-N-[(1S)-2,2-dimetil-ciclobutil]-5-metil-tiazol-4-carboxamida, 2-(N-acetil-3,5-difluoroanilino)-N-[(1R)-2,2-dimetilciclobutil]-5-metil-tiazol-4-carboxamida, 2-(N-acetil-3,5-difluoroanilino)-5-metil-N-[(3S)-espiro[3.4]octan-3-il]-tiazol-4-carboxamida, 2-(N-acetil-3,5-difluoroanilino)-5-metil-N-[(3R)-espiro[3.4]octan-3-il]-tiazol-4-carboxamida, 2-(N-acetil-3,5-difluoroanilino)-5-metil-N-[(3S)-espiro[3.3]heptan-3-il]-tiazol-4-carboxamida, 2-(N-acetil-3,5-difluoroanilino)-5-metil-N-[(3R)-espiro[3.3]heptan-3-il]-tiazol-4-carboxamida, 2-[(2,6-difluoro-4-piridil)-(oxetano-3-carbonil)amino]-N-[(1S)-2,2-dimetilciclobutil]-5-metil-tiazol-4-carboxamida, 2-[(2,6-difluoro-4-piridil)-(oxetano-3-carbonil)amino]-N-[(1R)-2,2-dimetilciclobutil]-5-metil-tiazol-4-carboxamida, 2-[(2,6-difluoro-4-piridil)-(oxetano-3-

carbonil)amino]-5-metil-N-[(3S)-espiro[3.4]octan-3-il]-tiazol-4-carboxamida, 2-[(2,6-difluoro-4-piridil)-(oxetano-3-carbonil)amino]-5-metil-N-[(3R)-espiro[3.4]octan-3-il]-tiazol-4-carboxamida, 2-[(2,6-difluoro-4-piridil)-(oxetano-3-carbonil)amino]-5-metil-N-[(3S)-espiro[3.3]heptan-3-il]-tiazol-4-carboxamida, 2-[(2,6-difluoro-4-piridil)-(oxetano-3-carbonil)amino]-5-metil-N-[(3R)-espiro[3.3]heptan-3-il]-tiazol-4-carboxamida, 2-[3,5-difluoro-N-(oxetano-3-carbonil)anilino]-N-[(1S)-2,2-dimetilciclobutil]-5-metil-tiazol-4-carboxamida, 2-[3,5-difluoro-N-(oxetano-3-carbonil)anilino]-N-[(1R)-2,2-dimetilciclobutil]-5-metil-tiazol-4-carboxamida, 2-[3,5-difluoro-N-(oxetano-3-carbonil)anilino]-5-metil-N-[(3S)-espiro[3.4]octan-3-il]-tiazol-4-carboxamida, 2-[3,5-difluoro-N-(oxetano-3-carbonil)anilino]-5-metil-N-[(3R)-espiro[3.4]octan-3-il]-tiazol-4-carboxamida, 2-[3,5-difluoro-N-(oxetano-3-carbonil)anilino]-5-metil-N-[(3S)-espiro[3.3]heptan-3-il]-tiazol-4-carboxamida,

2-[3,5-difluoro-N-(oxetano-3-carbonil)anilino]-5-metil-N-[(3R)-espiro[3.3]heptan-3-il]-tiazol-4-carboxamida, 2-[(2,6-difluoro-4-piridil)-(tetrahidropiran-4-carbonil)amino]-N-[(1S)-2,2-dimetilciclobutil]-5-metil-tiazol-4-carboxamida, 2-[(2,6-difluoro-4-piridil)-(tetrahidropiran-4-carbonil)amino]-N-[(1R)-2,2-dimetilciclobutil]-5-metil-tiazol-4-carboxamida, 2-[(2,6-difluoro-4-piridil)-

(tetrahidropiran-4-carbonil)amino]-5-metil-N-[(3S)-espiro[3.4]octan-3-il]-tiazol-4-carboxamida, 2-[(2,6-difluoro-4-piridil)-(tetrahidropiran-4-carbonil)amino]-5-metil-N-[(3R)-espiro[3.4]octan-3-il]-tiazol-4-carboxamida, 2-[(2,6-difluoro-4-piridil)-(tetrahidropiran-4-carbonil)amino]-5-metil-N-[(3S)-espiro[3.3]heptan-3-il]-tiazol-4-carboxamida, 2-[(2,6-difluoro-4-piridil)-(tetrahidropiran-4-carbonil)amino]-5-metil-N-[(3R)-espiro[3.3]-heptan-3-il]-tiazol-4-carboxamida, 2-[3,5-difluoro-N-(tetrahidropiran-4-carbonil)amino]-N-[(1S)-2,2-dimetilciclobutil]-5-metil-tiazol-4-carboxamida, 2-[3,5-difluoro-N-(tetrahidropiran-4-carbonil)-amino]-N-[(1R)-2,2-dimetilciclobutil]-5-metil-tiazol-4-carboxamida, 2-[3,5-difluoro-N-(tetrahidropiran-4-carbonil)amino]-5-metil-N-[(3S)-espiro[3.4]octan-3-il]-tiazol-4-carboxamida, 2-[3,5-difluoro-N-(tetrahidropiran-4-carbonil)amino]-5-metil-N-[(3R)-espiro[3.4]octan-3-il]-tiazol-4-carboxamida, 2-[3,5-difluoro-N-(tetrahidropiran-4-carbonil)amino]-5-metil-N-[(3S)-espiro[3.3]heptan-3-il]-tiazol-4-carboxamida, or 2-[3,5-difluoro-N-(tetrahidropiran-4-carbonil)amino]-5-metil-N-[(3R)-espiro[3.3]heptan-3-il]-tiazol-4-carboxamida.

EJEMPLOS

Los ejemplos a continuación sirven para ilustrar la invención y no pretenden en modo alguno limitarla.

Los compuestos de la invención se pueden distinguir de compuestos conocidos en virtud de su mayor eficacia a tasas de aplicación bajas, lo cual puede verificar un experto en la técnica usando los procedimientos experimentales expuestos en los ejemplos, usando tasas de aplicación más bajas si es necesario, por ejemplo de 60 ppm, 20 ppm o 2 ppm.

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

EJEMPLOS DE FORMULACIÓN

Polvos humectables	a)	b)	c)
principios activos	25 %	50 %	75 %
lignosulfonato de sodio	5 %	5 %	-
laurilsulfato de sodio	3 %	-	5 %
diisobutilnaftalenosulfonato de sodio	-	6 %	10 %
fenol polietilenglicol éter (7-8 mol de óxido de etileno)	-	2 %	-
ácido silicílico muy dispersado	5 %	10 %	10 %

Caolín	62 %	27 %	-

La combinación se mezcla vigorosamente con los adyuvantes y la mezcla se muele vigorosamente en un molino adecuado, proporcionando polvos humectables que se pueden diluir con agua para dar suspensiones de la concentración deseada.

Polvos para el tratamiento de semillas en seco

	a)	b)	c)
principios activos	25 %	50 %	75 %
aceite mineral ligero	5 %	5 %	5 %
ácido silicílico muy dispersado	5 %	5 %	-
Caolín	65 %	40 %	-
Talco	-	-	20 %

La combinación se mezcla vigorosamente con los adyuvantes y la mezcla se tritura exhaustivamente en un molino adecuado, proporcionando polvos que pueden usarse directamente para el tratamiento de semillas.

Concentrado emulsionable

principios activos	10 %
polietilenglicol éter de octilfenol (4-5 mol de óxido de etileno)	3 %
dodecilbencenosulfonato de calcio	3 %
poliglicol éter de aceite de ricino (35 mol de óxido de etileno)	4 %
Ciclohexanona	30 %

mezcla de xilenos 50 %

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

Polvos finos	a)	b)	c)
Principios activos	5 %	6 %	4 %
Talco	95 %	-	-
Caolín	-	94 %	-
carga mineral	-	-	96 %

Se obtienen polvos finos listos para usar mezclando la combinación con el portador y moliendo la mezcla en un molino adecuado. Tales polvos también pueden utilizarse para recubrimientos secos de semillas.

Gránulos de extrusora

Principios activos	15 %
lignosulfonato de sodio	2 %
carboximetilcelulosa	1 %
Caolín	82 %

La combinación se mezcla y se muele con los adyuvantes, y la mezcla se humedece con agua. La mezcla se extruye y luego se seca en una corriente de aire.

Gránulos recubiertos

Principios activos	8 %
polietilenglicol (peso molecular de 200)	3 %
Caolín	89 %

La combinación finamente molida se aplica uniformemente, en una mezcladora, sobre el caolín humedecido con polietilenglicol. Los gránulos recubiertos no polvorientos se obtienen de esta manera.

Concentrados en suspensión

principios activos 40 %

propilenglicol 10 %

nonilfenol polietilenglicol éter (15 mol de óxido de etileno) 6 %

Lignosulfonato de sodio 10 %

carboximetilcelulosa 1 %

aceite de silicona (en forma de una emulsión al 75 % en agua) 1 %

Agua 32 %

La combinación finamente molida se mezcla íntimamente con los adyuvantes, dando un concentrado en suspensión a partir del cual pueden obtenerse suspensiones de cualquier dilución deseada mediante dilución con agua. Usando dichas diluciones, las plantas vivas, así como el material de propagación vegetal, se pueden tratar y proteger contra la infestación por microorganismos, mediante pulverización, vertido o inmersión.

Concentrado fluido para el tratamiento de semillas

principios activos 40 %

propilenglicol 5 %

copolímero de butanol PO/EO 2 %

Triestirenfenol con 10-20 moles de EO 2 %

1,2-benzoisotiazolin-3-ona (en forma de disolución al 20 % en agua) 0.5 %

sal de calcio de monoazo-pigmento 5 %

Aceite de silicona (en forma de una emulsión al 75 % en agua) 0.2 %

Agua 45.3 %

La combinación finamente molida se mezcla íntimamente con los adyuvantes, dando un concentrado fluido del cual pueden obtenerse disoluciones de cualquier dilución deseada mediante dilución con agua, que pueden usarse directamente para el tratamiento de semillas. Usando dichas diluciones, las plantas vivas, así como el material de propagación vegetal, se pueden tratar y proteger contra la infestación por microorganismos, mediante pulverización, vertido o inmersión.

Suspensión de cápsulas de liberación lenta

Se mezclan 28 partes de la combinación con 2 partes de un disolvente aromático y 7 partes de mezcla de diisocianato de tolueno/polimetileno-polifenilisocianato (8:1). Esta mezcla se emulsiona en una mezcla de 1.2 partes de alcohol polivinílico, 0.05 partes de un antiespumante y 51.6 partes de agua hasta lograr 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 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 en cápsulas contiene un 28 % de los principios activos. El diámetro medio 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.

Los tipos de formulación incluyen un concentrado 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 de aceite (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 mojable (WP), un gránulo soluble (SG) o cualquier formulación técnicamente viable en combinación con adyuvantes aceptables desde el punto de vista agrícola.

ABREVIATURAS

ACN	acetonitrilo
$CDCl_3$	cloroformo deuteradO

DABCO 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano, también conocido como trietilenodiamina o TEDA

DEA dietilamina

DMSO dimetilsulfóxido

DMSO-d6 dimetilsulfóxido deuterado

e.e. Exceso enantiomérico (también Ee o ee)

equiv. equivalente

Et_3N trietilamina

EtOAc acetato de etilo

HCl ácido clorhídrico

h hora/horas

IPA 2-propanol (o isopropanol)

LC-MS cromatografía de líquidos - espectroscopia de masas (LC-MS o LCMS)

rh humedad relativa

ta temperatura ambiente

Tr tiempo de retención

ssp. subespecie

THF tetrahidrofurano

EJEMPLOS DE PREPARACIÓN

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

"Mp" se refiere al punto de fusión en °C. Los radicales libres representan grupos metilo. Las medidas de ^{1}H-RMN y ^{19}F-

RMN se registraron en un espectrómetro Bruker 400MHz (o 600 MHz como se indica), los desplazamientos químicos se dan en ppm correspondientes a un estándar TMS (^{1}H) y $CFCl_3$ (^{19}F). Los espectros se midieron en disolventes deuterados, como se indica. Se usó uno de los métodos de LC-MS a continuación para caracterizar los compuestos. Los valores característicos de CL-EM obtenidos para cada compuesto fueron el tiempo de retención ("Tr", registrado en minutos) y el ion molecular medido $(M+H)^+$ o $(M-H)^-$.

Método de LC-MS 1: Los espectros se registraron en un espectrómetro de masa de Waters (espectrómetro de masa cuadrupolo único SQD2 o QDA) equipado con una fuente de electropulverización (Polaridad: Interruptor de polaridad positiva y negativa), Capilaridad: 0.8-3.00 kV, intervalo del cono: 25; Temperatura de la fuente: 120-150 °C, Temperatura de desolvatación: 500-600°C, Flujo de gas del cono: 50 l/h, Flujo de gas de desolvatación: 1000 l/h, intervalo de masas: 110 a 850 Da; y un UPLC Acquity de Waters: Gestor de disolventes cuaternario, compartimento con columna calentada, detector de matriz de diodos. Columna: Waters UPLC HSS T3, 1.8 µm, 30 x 2.1 mm, Temp.: 40 °C, intervalo de longitudes de onda de la PDA (nm): de 200 a 400, gradiente de disolventes: A= agua con ácido fórmico al 0.1 %: Acetonitrilo: 95: 5 v/v, B = acetonitrilo con ácido fórmico al 0.05 %, Gradiente: 0 min-1.0 min 10% B - 90% A; 1.0 min-4.50 min 10% -100% B; 4.51

min-5.30 min 100% B, 0% A; 5.31 min-5.50 min 100% -10% B; 5.51 min-6.00 min 10% B, 90% A; Flujo (ml/min) 0.6.

Método de LC-MS 2: Los espectros se registraron en un espectrómetro de masa de Waters (espectrómetro de masa cuadrupolo único SQD2 o QDA) equipado con una fuente de electropulverización (Polaridad: Interruptor de polaridad positiva y negativa), Capilaridad: 0.8-3.00 kV, intervalo del cono: 25, Temperatura de la fuente: 120-150 °C, Temperatura de desolvatación: 500-600°C, Flujo de gas del cono: 50 l/h, Flujo de gas de desolvatación: 1000 l/h, intervalo de masas: de 110 a 850 Da) y un UPLC Acquity de Waters: Gestor de disolventes cuaternario, compartimento con columna calentada, detector de matriz de diodos. Columna: Acquity UPLC HSS T3 C18, 1.8 µm, 30 x 2.1 mm, temp: 40 °C, DAD Intervalo de longitud de onda (nm): de 200 a 400, gradiente de disolventes: 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 de LC-MS 3: Los espectros se registraron en un espectrómetro de masa de Waters (espectrómetro de masa cuadrupolo único SQD2 o QDA) equipado con una fuente de electropulverización (Polaridad: Interruptor de polaridad positiva y negativa), Capilaridad: 0.8-3.00 kV, intervalo del

cono: 25, temperatura de la fuente: 120-150 °C, temperatura de desolvatación: 500-600°C, Flujo de gas del cono: 50 l/h, Flujo de gas de desolvatación: 1000 l/h, intervalo de masas: de 110 a 850 Da) y un UPLC Acquity de Waters: Gestor de disolventes cuaternario, compartimento con columna calentada, detector de matriz de diodos. Columna: Acquity UPLC HSS T3 C18, 1.8 µm, 30 x 2.1 mm, temp: 40 °C, DAD Intervalo de longitud de onda (nm): de 200 a 400, gradiente de disolventes: A = agua + 5 % Acetonitrilo + 0.1 % HCOOH, B= Acetonitrilo + 0.05 % HCOOH: gradiente: 0 min al 10 % de B; 0.0-0.5 min al 10 % de B; 0.5-2 min al 100 % de B; 2-3 min al 100 % de B; 3-3.5 min al 10 % de B; 3.5-4 min al 10 % de B; flujo (ml/min) 0.6.

Método de GC-MS 4: Los espectros se registraron en un espectrómetro de masas de SHIMADZU GCMS-QP2010 Ultra equipado con una fuente de iones de impacto de electrones (EI), temperatura de la fuente de iones: 200 °C, Temperatura de interfaz: 220°C, Velocidad de escaneo: 2500, gas portador: helio, intervalo de masas: de 50 a 650 Da y GC-2010 PLUS de Shimadzu, columna capilar: SH-Rxi- 17 Sil MS, longitud de la columna: 30m, Diámetro interno: 0.25 mm, espesor de la película: 0.25 um, temperatura del horno de la columna: 40 °C, automuestreador Combi-PAL, Temperatura del inyector: 250° C, Modo de inyección: división, relación de la división: 30:1, modo de control de flujo: presión, flujo total

(ml/min): 33.0, flujo de la columna (ml/min): 1.0, flujo de la purga (ml/min): 2.0, tiempo de ejecución: 15 minutos, Programa de temperatura: Temperatura inicial 40 °C durante 1 min, luego 40-280 °C con velocidad constante de 25 °C por min, temperatura mantenida a 280 °C durante 4,4 min.

Procedimiento experimental general para la aminación reductora catalizada por Ru

Un autoclave a presión, a 24 °C, se cargó con una mezcla de 2,2-dimetilciclobutanona, sal de amonio, catalizador de rutenio, una disolución de amoniaco en metanol y disolvente, y la mezcla se purgó con gas nitrógeno. El matraz de reacción se enjuagó con gas hidrógeno tres veces, luego se aplicó una presión de hidrógeno de 10 a 30 bar y la mezcla de reacción se calentó a 80 a 100 °C a presión de hidrógeno constante durante 8 a 20 h. Los rendimientos químicos se determinaron mediante espectroscopía ^{1}H RMN en presencia de un estándar interno

Análisis quiral: A una alícuota de 500 mL de la mezcla de reacción a 24°C se agregó 2,4-dinitrofluorbenceno (1.5 equiv.) y diisopropiletilamina (2.5 equiv.) y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (2 mL) y se lavó con agua. Se diluyeron 30 µL de la fase orgánica con 1.5 mL de acetonitrilo y se sometieron a análisis quiral.

Método quiral: SFC: Waters Acquity UPC²/QDa; Detector PDA Waters Acquity UPC²

Método de análisis quiral: Columna: Daicel SFC CHIRALPAK® IG, 3mm, 0.46cm x 10cm, 40°C Fase móvil: A: CO_2 B: MeOH / isocrático: 20 % de B en 5 min; ABPR: 1800 psi, caudal: 2.0 ml/min, Detección: 345 nm; Preparación de muestra: 1 mg/ml en acetonitrilo, Inyección: 1 mL

Resultados:

Primer enantiómero eluyente (R)	Segundo enantiómero eluyente (S)
Tiempo de retención (min) ~ 2.28	Tiempo de retención (min) ~ 2.73

Ejemplo P1: *Efecto del solvente y la concentración*

Se cargó un autoclave a presión, a 24 °C, con 2 mmol de 2,2-dimetilciclobutanona, NH_4Cl (2 equiv., basado en 2,2-dimetilciclobutanona), Ru(II)-(R)-3; 5-XILIL-BINAP (1% molar), una disolución de amoniaco en metanol (7 M, 4 eq.) y disolvente, y se purgó la mezcla con gas nitrógeno. El matraz de reacción se enjuagó con gas hidrógeno tres veces, luego se aplicó una presión de hidrógeno de 30 bar y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C a presión de hidrógeno constante durante 20 h. El efecto del disolvente sobre el acceso enantiomérico de la reacción catalizada por rutenio se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1: Efecto del disolvente y concentración

Ejemplo	**Disolvente (concentración)**	**Rendimiento (%)**	**e.e. (%)**
P1-1	MeOH (0.4 M)	85	83
P1-2	EtOH (0.4 M)	25	77
P1-3	Tolueno (0.4 M)	12	77
P1-4	MeOH (1 M)	87	82

Ejemplo P2: *Efecto de la naturaleza de la sal de amonio:*

Se cargó un autoclave a presión, a 24 °C, con 2 mmol de 2,2-dimetilciclobutanona, sal de amonio (Tabla 2, equivalentes basados en 2,2-dimetilciclobutanona), Ru(II)-(R)-3; 5-XILIL-BINAP (1% molar), una disolución de amoniaco en metanol (7 M, 2 eq.) y metanol, y se purgó la mezcla de reacción con gas nitrógeno. El matraz de reacción se enjuagó con gas hidrógeno tres veces, luego se aplicó una presión de hidrógeno de 30 bar y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C a presión de hidrógeno constante durante 20 h. El efecto de la sal de amonio sobre el acceso enantiomérico de la reacción catalizada por rutenio se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2: Efecto de la naturaleza de la sal de amonio

Ejemplo	**Fuente de amonio (equiv.)**	**Rendimiento (%)**	**e.e. (%)**
P2-1	cloruro de amonio (2 equiv.)	85	82
P2-2	bromuro de amonio (2 equiv.)	80	80

P2-3	trietilamina (2 equiv.), HCl (36% p/p, 2 equiv.)	86	83
P2-4	trietilamina (0,1 equiv.), HCl (36% p/p, 1,1 equiv.)	64	83
P2-5	trietilamina (0,5 equiv.), HCl (36% p/p, 0,3 equiv.)	77	83
P2-6	clorhidrato de trietilamina (2 equiv.)	83	84
P2-7	trietilamina (2 equiv.), HBr (48% p/p, 2 equiv.)	84	82
P2-8	bromhidrato de trietilamina (2 equiv.)	65	81
P2-9	clorhidrato de trimetilamina (2 equiv.)	93	83
P2-10	DABCO (2 equiv.), HCl (36% p/p, 2 equiv.)	86	83
P2-11	4-Metil-Morfolina (2 equiv.), HCl (36% p/p, 2 equiv.)	90	85
P2-12	clorhidrato de dimetilamina ($Me_2NH.HCl$) (2 equiv.)	54	78
P2-13	Pirrolidina (2 equiv.), HCl (36% p/p, 2 equiv.)	30	73
P2-14	diisopropilamina (DIPA) (2 equiv.), HCl (36% p/p, 2 equiv.)	27	80
P2-15	Piperidina (2 equiv.), HCl (36% p/p,	87	83

	2 equiv.)		
P2-16	Morfolina (2 equiv.), HCl (36% p/p, 2 equiv.)	80	60
P2-17	clorhidrato de dimetilamina ($Me_2NH.HCl$) (2 equiv.)	44	80
P2-18	n-butilamina (n-$BuNH_3$) (2 equiv.), HCl (36% p/p, 2 equiv.)	64	79
P2-19	bencilamina (2 equiv.), HCl (36% p/p, 2 equiv.)	62	82
P2-20	terc-butilamina (2 equiv.), HCl (36% p/p, 2 equiv.)	59	77
P2-21	Anilina (2 equiv.), HCl (36% p/p, 2 equiv.)	68	85
P2-22	Quinina (2 equiv.), HCl (36% p/p, 2 equiv.)	35	83
P2-23	Quinidina (2 equiv.), HCl (36% p/p, 2 equiv.)	30	75
P2-24	Cinconidina (2 equiv.), HCl (36% p/p, 2 equiv.)	66	84
P2-25	(R)-Feniletilamina (2 equiv.), HCl (36% p/p, 2 equiv.)	80	-36
P2-26	(S)-Feniletilamina (2 equiv.), HCl (36% p/p, 2 equiv.)	88	76

Ejemplo P3: *Efecto de la naturaleza y equivalentes de amoníaco y la sal de amonio*

Se cargó un autoclave a presión, a 24 °C, con 2 mmol de 2,2-dimetilciclobutanona, sal de amonio (Tabla 3, equivalentes basados en 2,2-dimetilciclobutanona), Ru(II)-(R)-3; 5-XILIL-BINAP (1% molar), una disolución de amoniaco en metanol (7 M, 1 eq.) y metanol, y se purgó la mezcla de reacción con gas nitrógeno. El matraz de reacción se enjuagó con gas hidrógeno tres veces, luego se aplicó una presión de hidrógeno de 30 bar y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C a presión de hidrógeno constante durante 20 h. El efecto de la sal de amonio y equivalente (basado en ciclobutanona) sobre el acceso enantiomérico de la reacción catalizada por rutenio se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3: Efecto de la naturaleza y equivalentes de amoníaco y la sal de amonio

Ejemplo	**Fuente de amonio (equiv.)**	**Rendimiento (%)**	**e.e. (%)**
P3-1	NH4Cl (1.1 equiv.)	85	83
P3-2	Et_3N (1.1 equiv.), HCl (36% p/p, 0,2 equiv.)	65	77
P3-3	Et_3N (1.1 equiv.), HCl (36% p/p, 0,5 equiv.)	83	82
P3-4	Et_3N (1.1 equiv.), HCl (36% p/p, 0,5 equiv.)	90	83
P3-5	Et_3N (0.5 equiv.), HCl (36% p/p, 0,5	83	82

	equiv.)		
P3-6	tripropilamina (TPA, n-Pr_3N) (1.1 equiv.), HCl (36% p/p, 0,5 equiv.)	89	84
P3-7	tri-n-butilamina (n-Bu3N) (1,1 equiv.), HCl (36% p/p, 0,5 equiv.)	89	83
P3-8	4-MeMorfolina (1.1 equiv.), HCl (36% p/p, 1.1 equiv.)	93	84
P3-9	Piperidina (1.1 equiv.), HCl (36% p/p, 1.1 equiv.)	86	69
P3-10	Morfolina (1.1 equiv.), HCl (36% p/p, 1.1 equiv.)	90	60
P3-11	DABCO (1.1 equiv.), HCl (36% p/p, 1.1 equiv.)	93	83
P3-12	Piridina (1.1 equiv.), HCl (36% p/p, 1.1 equiv.)	84	84
P3-13	2,2-dimetilciclobutilamina (1 equiv.), HCl (36% p/p, 1.0 equiv.)	98	86
P3-14	2,2-dimetilciclobutilamina (0.5 equiv.), HCl (36% p/p, 0.5 equiv.)	97	84

Ejemplo P4: *Efecto de la temperatura y la presión*

Se cargó un autoclave a presión, a 24 °C, con 2 mmol de 2,2-dimetilciclobutanona, 2,2-dimetilciclobutilamina (1 equiv. basado en 2,2-dimetilciclobutanona), HCl (36% p/p, 1.0 equiv.), Ru(II)-(R)-3;5-XILIL-BINAP (1% molar), una disolución de amoníaco en metanol (7 M, 1.1 eq.) y metanol

(concentración de 2,2-dimetilciclobutanona 0.4 M), y la mezcla de reacción se purgó con gas nitrógeno. El matraz de reacción se enjuagó con gas hidrógeno tres veces, luego se aplicó una presión de hidrógeno y la mezcla de reacción se calentó a presión de hidrógeno constante durante 20 h. El efecto de la temperatura y la presión sobre el acceso enantiomérico de la reacción catalizada por rutenio se muestra en la Tabla 4.

Tabla 4: Efecto de la temperatura y la presión

Ejemplo	**Presión (bar)**	**Temperatura (°C)**	**Rendimiento (%)**	**e.e. (%)**
P4-1	30	80	98	86
P4-2	10	100	97	84

Ejemplo P5: *Efecto del ligando*

Se cargó un autoclave a presión, a 24 °C, con 2 mmol de 2,2-dimetilciclobutanona, NH4Cl (1 equiv. basado en 2,2-dimetilciclobutanona), HCl (36% p/p, 1.0 equiv.), Ru(II)-(R)-3;5-XILIL-BINAP (1% molar), una disolución de amoníaco en metanol (7 M, 1.1 eq.) y metanol (concentración de 2,2-dimetilciclobutanona 0.45 M), y la mezcla de reacción se purgó con gas nitrógeno. El matraz de reacción se enjuagó con gas hidrógeno tres veces, luego se aplicó una presión de hidrógeno de 30 bar y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C a presión de hidrógeno constante durante 20 h. El efecto del ligando sobre el acceso enantiomérico de la reacción

catalizada por rutenio se muestra en la Tabla 5.

Tabla 5: Efecto del ligando

Ejemplo	**Ligando**	**Rendimiento (%)**	**e.e. (%)**
P5-1	(R)-XYL-BINAP	98	86
P5-2	(R)-BINAP	64	80

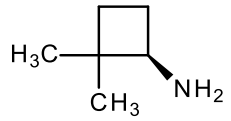
Ejemplo P6: *Efecto del catalizador de rutenio*

Se cargó un autoclave a presión, a 24 °C, con 2 mmol de 2,2-dimetilciclobutanona, NH4Cl (1 equiv. basado en 2,2-dimetilciclobutanona), HCl (36% p/p, 1.0 equiv.), catalizador de Ru, una disolución de amoníaco en metanol (7 M, 1.1 eq.) y metanol (concentración de 2,2-dimetilciclobutanona 0.45 M), y la mezcla de reacción se purgó con gas nitrógeno. El matraz de reacción se enjuagó con gas hidrógeno tres veces, luego se aplicó una presión de hidrógeno de 30 bar y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C a presión de hidrógeno constante durante 20 h. El efecto del catalizador de rutenio en el acceso enantiomérico de la reacción catalizada por rutenio se muestra en la Tabla 6

Tabla 6: Efecto del catalizador de rutenio

Ejemplo	**Catalizador de Ru (% mol)**	**Rendimiento (%)**	**e.e. (%)**
P6-1	[NH2Me2][{RuCl((R)-xilbinap)}2(μ-Cl)3] (0.5% molar)	92	83
P6-2	Ru(OAc)2[(R)-xilbinap] (1 mol%)	91	82

Ejemplo P7: *Preparación a gran escala de (1R)-2,2-dimetilciclobutanamina* (compuesto P.04, tabla P)



(compuesto P.04, tabla P)

Un autoclave a presión, a 24 °C, se cargó con una mezcla de 2,2-dimetilciclobutanona (6.10 g, 62.3 mmol), cloruro de amonio (1.0 equiv., 62.3 mmol, 3.33 g), (R)-[(RuCl(DM-BINAP)))2(mu-Cl)3][NH2Me2] (0.005 equiv., 0.311 mmol, 0.589 g) y una disolución de amoníaco en metanol (7 M, 1.1 equiv., 68.5 mmol, 9.78 mL), metanol (0.5 M, 120 mL), y la mezcla de reacción se purgó con gas nitrógeno. El matraz de reacción se enjuagó con gas hidrógeno tres veces, luego se aplicó una presión de hidrógeno de 10 bar y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C a presión de hidrógeno constante (10 bar) durante 8 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0-5 °C, se acidificó con ácido clorhídrico acuoso concentrado (36% p/p) a ~pH a 0.5-0.7 y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (14.0 mL) y se basificó con una disolución acuosa de hidróxido de sodio (30% p/p) a pH ~ 12-12.5. La mezcla anterior se destiló (60-70 °C, 100-300 mbar) a presión reducida para proporcionar (1R) -2,2-dimetilciclobutanamina(7.24 g, 73% p/p, 53.5 mmol, 86% de rendimiento).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 0.93 (s, 3 H), 0.96 (s, 3 H), 1.26 – 1.38 (m, 2 H), 1.51 (tt, *J* = 10.7, 9.1 Hz, 1 H), 1.95 – 2.03 (m, 1 H), 2.85 (ddd, J = 9, 9, 0.9 Hz, 1 H), 0.50 – 4.00 (broad pico, 2H).

Análisis quiral: A una disolución de la amina (1 equiv., 0.22 mmol) en metanol (0.45 M, 0.5 mL) a 24 °C se le agregó 2,4-dinitrofluorbenceno (1.5 equiv., 0.33 mmol, 0.062 g) y diisopropiletilamina (2.5 equiv., 0.55 mmol, 0.072 g) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (2 mL) y se lavó con agua. Se diluyeron 30 µL de la fase orgánica con 1.5 mL de acetonitrilo y se sometieron a análisis quiral.

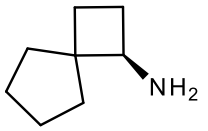
Método quiral: SFC: Waters Acquity UPC²/QDa; Detector PDA Waters Acquity UPC²

Método de análisis quiral: Columna: Daicel SFC CHIRALPAK® IG, 3mm, 0.46cm x 10cm, 40°C; Fase móvil: A: CO_2, B: MeOH, isocrático: 20 % de B en 5 min; ABPR: 1800 psi; Caudal: 2.0 ml/min; Detección: 345 nm; Preparación de la muestra: 1 mg/mL en acetonitrilo; Inyección: 1 mL

Resultados:

Primer enantiómero eluyente (R)	Segundo enantiómero eluyente (S)
Tiempo de retención (min) ~ 2.28	Tiempo de retención (min) ~ 2.73
Relación enantiomérica 92 (R) : 8 (S)	

Ejemplo P8: *Preparación a gran escala de (1R)-2,2-dimetilciclobutanamina* (compuesto P.05, tabla P)



(compuesto P.05, tabla P)

Un autoclave a presión, a 24 °C, se cargó con una mezcla de espiro [3.4]octan-3-ona (6.60 g, 53.2 mmol), cloruro de amonio (1.00 equiv., 53.2 mmol, 2.84 g), (*R*)-[(RuCl(DM-BINAP))$_2$(mu-Cl)$_3$][NH_2Me_2] (0.005 equiv. 0.266 mmol, 0.504 g) y una disolución de amoniaco en metanol (7 M, 1.10 equiv., 58.5 mmol, 8.36 mL) en metanol (0.5 M, 118 mL), y la mezcla de reacción se purgó con gas nitrógeno. El matraz de reacción se enjuagó con gas hidrógeno tres veces, luego se aplicó una presión de hidrógeno de 10 bar y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C a presión de hidrógeno constante (10 bar) durante 8 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 0-5 °C, se acidificó (pH 0.5-0.7) con HCl (conc.) y se concentró a presión reducida a 50 °C para eliminar el metanol. El residuo se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con TBME (3X30 mL). La fase acuosa se enfrió a 0-10 °C y se basificó con una disolución acuosa de hidróxido de sodio (30% p/p) a pH ~ 12-12.5. La mezcla se extrajo con TBME (3X30 mL) y la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar

(3R)-espiro[3.4]octan-3-amina (5.14 g, 41.1 mmol, 77% de rendimiento)

GCMS (Método 4): Rt =3.14 min, m/z 125; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6), δ ppm 3.01 - 3.07 (m, 1 H), 1.92 - 2.03 (m, 1 H), 1.71 - 1.83 (m, 1 H), 1.38 - 1.57 (m, 11 H), 1.29 (dt, *J*=12.3, 6.2 Hz, 1 H).

Análisis quiral: A una disolución/suspensión de la sal de amina diastereomérica en MeCN a temperatura ambiente (24 °C) se le añadió 2,4-dinitrofluorbenceno (1.5 equiv.) y trietilamina (5 equiv.) y la mezcla se agitó durante 30 min. Se diluyeron 30 µL de la fase orgánica con 1.5 mL de MeCN y se sometió a análisis quiral.

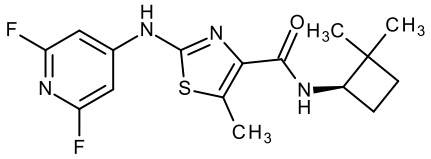
Método de HPLC quiral: SFC: Waters Acquity UPC²/QDa, Detector PDA Waters Acquity UPC²

Método de análisis quiral: Columna: Daicel SFC CHIRALPAK® AY, 3µm, 0.3cm x 10cm, 40°C, Fase móvil: A: CO_2 B: EtOH, gradiente: 20-60% B en 2 min, ABPR: 1800 psi, caudal: 2.0 ml/min; Detección: 340 nm; Concentración de la muestra: 1 mg/mL en acetonitrilo; Inyección: 2 µl

Resultados:

Primer enantiómero eluyente (R)	Segundo enantiómero eluyente (S)
Tiempo de retención (min) ~ 0.75	Tiempo de retención (min) ~ 0.95
Relación enantiomérica 91 (R) : 9 (S)	

Ejemplo P9: *Preparación de 2-[(2,6-difluoro-4-piridil)amino]-N-[(1R)-2,2-dimetilciclobutil]-5-metil-tiazol-4-carboxamida* (compuesto P.01, tabla P)



(compuesto P.01, tabla P)

A una suspensión calentada (60 °C) de ácido 2-[(2,6-difluoro-4-piridil)amino]-5-metil-tiazol-4-carboxílico (89.9 mmol, 24.4 g) y dimetilformamida (0.04 equiv., 3.60 mmol 0.263 g) en acetato de isopropilo (0.36 M, 250 mL) en atmósfera de nitrógeno, se le añadió cloruro de tionilo (1.50 equiv., 134.9 mmol, 16.0 g) durante un periodo de 1 h, y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 60 min más. La mezcla de reacción se enfrió hasta ta y después se transfirió a una mezcla enfriada (0-5 °C) de clorhidrato de (1R)-2,2-dimetilciclobutanamina (1.20 equiv. 107.9 mmol, 14.6 gm) y una disolución acuosa de hidróxido de sodio (4.5 M, 1.5 equiv., 134.9 mmol, 5.39 g) en acetato de isopropilo (0.84 M, 125 mL) durante 1 h, el pH de la mezcla de reacción se mantuvo entre 7.5-10 mediante la adición ocasional de una disolución acuosa de hidróxido de sodio (4.5 M). La mezcla de reacción se diluyó con acetato de isopropilo y la capa acuosa se separó. La fase orgánica se concentró a presión reducida y el residuo se recristalizó en una mezcla de isopropanol/agua (3:2) (175 mL) para proporcionar 2-[(2,6-difluoro-4-

piridil)amino]-N-[(1R)-2,2-dimetilciclobutil] -5-metil-tiazol-4-carboxamida (27.2 g, 86% de rendimiento) en forma de un sólido blancuzco.

LCMS (método 1): Tr= 3.12 min, m/z 353.3 [M+H]+; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.08 (s, Hz, 3 H), 1.10 (s, 3 H), 1.52 (a d, J=8.93 Hz, 2 H), 2.04 - 2.14 (m, 2 H), 2.62 (s, 3 H) 4.12 (d, J=8.80 Hz, 1 H), 7.22 (s, 2 H), 7.84 (d, J=8.56 Hz, 1 H), 11.24 (s, 1 H).

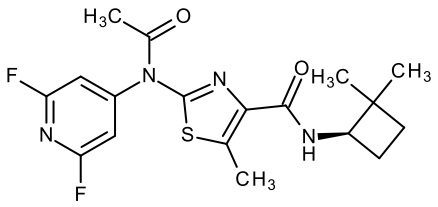
Método quiral: Waters Acquity UPC²/QDa, Detector PDA Waters Acquity UPC²

Método de análisis quiral: Columna: Daicel SFC CHIRALPAK® IG, 3mm, 0.46cm x 10cm, 40°C Fase móvil: A: CO_2 B: MeOH isocrático: 10 % de B en 4.8 min; ABPR: 1800 psi, caudal: 2.0 ml/min, Detección: 293 nm; Preparación de muestra: 1 mg/ml en acetonitrilo, Inyección: 1 mL

Resultados:

Primer enantiómero eluyente (R)	Segundo enantiómero eluyente (S)
Tiempo de retención (min) ~ 2.63	Tiempo de retención (min) ~ 3.57
Relación enantiomérica 91 (R) : 9 (S)	

Ejemplo P10: *Síntesis de 2-[acetil-(2,6-difluoro-4-piridil)amino]-N-[(1R)-2,2-dimetilciclobutil]-5-metil-tiazol-4-carboxamida* (compuesto P.02, tabla P)



(compuesto P.02, tabla P)

Una mezcla de 2-[(2,6-difluoro-4-piridil)amino]-N-[(1R)-2,2-dimetilciclobutil] -5-metil-tiazol-4-carboxamida (1.10 mmol, 0.388 g) y una disolución acuosa de hidróxido de sodio (50% p/p, 1.4 equiv., 1.54 mmol, 0.124 g) en 2-metiltetrahidrofurano (0.55 M, 2.0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0-5 °C y se añadió cloruro de acetilo (1.5 equiv., 1.65 mmol, 0.129 g) durante un período de 1 h. Luego, la mezcla de reacción se calentó lentamente a 24 °C y se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos, las dos fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con 2-metiltetrahidrofurano (2 x 5 mL). La fase orgánica combinada se concentró parcialmente a presión reducida para eliminar el 85-90% del solvente, y el producto se precipitó mediante la adición de *n*-heptano (5.0 mL). El sólido se filtró y se secó al vacío para proporcionar 2-[acetil-(2,6-difluoro-4-piridil)amino]-N-[(1R)-2,2-dimetilciclobutil] -5-metil-tiazol-4-carboxamida(0.373 g, 86% de rendimiento) como un sólido incoloro.

LCMS (método 1): Tr= 3.50 min, m/z 395.4 [M+H]+; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 1.00 (s, 3 H), 1.04 (s, *J*=6.11 Hz, 3 H), 1.37 - 1.52 (m, 2 H), 1.73 (s, 1 H), 2.03 (a d, *J*=8.31

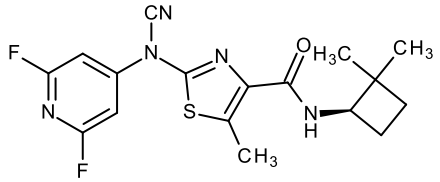
Hz, 1 H), 2.14 (s, 3 H), 2.63 (s, 3 H), 3.98 (d, *J*=8.80 Hz, 1 H), 7.20 (a d, *J*=9.05 Hz, 1 H), 7.58 (s, 2 H)

Método quiral: HPLC: Waters UPLC; rango de longitud de onda de DAD: 210 a 400 nm; Parámetro cromatográfico optimizado: Columna: CHIRALPAK® IG, Longitud de columna: 250 mm, Diámetro interno de la columna: 4.6mm, Tamaño de partícula: 5 µ, Temperatura del horno de columna: 40°C, Detección: 257 nm, Flujo: 1.0 mL/min, condiciones de gradiente: Disolvente A: hexano, Disolvente B: EtOAc - etanol (1:1), gradiente: 0 a 10 min 80% A y 20% B

Resultados:

Primer enantiómero eluyente	Segundo enantiómero eluyente
Tiempo de retención (min) ~ 4.94	Tiempo de retención (min) ~ 5.89
Relación enantiomérica 91 (R) : 9 (S)	

Ejemplo P11: *Preparación de 2-[ciano-(2,6-difluoro-4-piridil)amino]-N-[(1R)-2,2-dimetilciclobutil]-5-metil-tiazol-4-carboxamida* (compuesto P.03, tabla P)



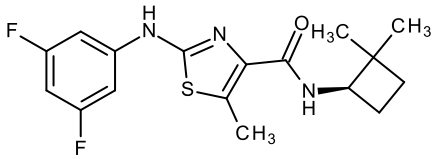
(compuesto P.03, tabla P)

Una mezcla de 2-[(2,6-difluoro-4-piridil)amino]-N-[(1R)-2,2-dimetilciclobutil]-5-metil-tiazol-4-carboxamida (1.10 mmol, 0.388 g) e hidróxido de sodio finamente en polvo (1.4

equiv. 1.54 mmol, 0.062 gm) en acetonitrilo (0.55 M, 2 mL) se agitó a 24°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0-5 °C y se añadió una disolución de bromuro de cianógeno en acetonitrilo (50 % p/p, 1.5 equiv., 1.65 mmol, 0.36 gm) durante un período de 1 h. La reacción se detuvo mediante la adición de agua (4 mL) a 0-5 °C, y el sólido precipitado se filtró y se secó a vacío obteniendo 2-[ciano-(2,6-difluoro-4-piridil)amino]-N-[(1R)-2,2-dimetilciclobutil]-5-metil-tiazol-4-carboxamida (0.379 g, 91 % de rendimiento) como un sólido incoloro.

LCMS (método 1): Ta= 3.79 min, m/z 378.3 [M+H]+; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 0.99 (s, 3 H), 1.09 (s, 3 H), 1.38 - 1.58 (m, 2 H), 1.98 - 2.17 (m, 2 H), 2.75 (s, 3 H), 4.10 (d, *J*=8.63 Hz, 1 H), 7.27 (s, 2 H), 8.01 (a d, *J*=8.10 Hz, 1 H).

Ejemplo P12: *Preparación de 2-(3,5-difluoroanilino)-N-[(1R)-(2,2-dimetilciclobutil)]-5-metil-tiazol-4-carboxamida* (compuesto P.06, tabla P)



(compuesto P.06, tabla P)

A una suspensión calentada (60 °C) de ácido 2-(3,5-difluoroanilino)-5-metiltiazol-4-carboxílico (3.48 mmol, 0.94 g) y dimetilformamida (0.04 equiv., 0.14 mmol 0.010 g) en 2-metiltetrahidrofurano (0.23 M, 15 ml) en atmósfera de nitrógeno, se le añadió cloruro de tionilo (1.50 equiv., 5.22

mmol, 0.62 g) durante un periodo de 20 min, y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 60 min más. La mezcla de reacción se enfrió hasta ta y después se transfirió a una mezcla enfriada (0-5°C) de clorhidrato de (1R)-2,2-dimetilciclobutanamina (1.20 equiv. 4.16 mmol, 0.563 g, ee al 82%) y una disolución acuosa de hidróxido de sodio (4.5 M, 1.5 equiv., 6.93 mmol, 1.54 g) en 2-metiltetrahidrofurano (0.84 M, 5 mL) durante 1 h, el pH de la mezcla de reacción se mantuvo entre 7.5-8.5 mediante la adición ocasional de una disolución acuosa de hidróxido de sodio (4.5 M). La mezcla de reacción se diluyó con 2-metiltetrahidrofurano y la capa acuosa se separó. La fase orgánica se concentró a presión reducida y el residuo se recristalizó en una mezcla de etanol/agua (8:2) (10 mL) para proporcionar 2-(3,5-difluoroanilino)-N-[(1R)-2,2-dimetilciclobutil] -5-metil-tiazol-4-carboxamida (0.75 g, 62% de rendimiento) como un sólido blancuzco.

LCMS (método 3): Ta= 2.35 min, m/z 352.8 [M+H]+; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 10.60 (s, 1 H), 7.70 (a d, *J*=8.80 Hz, 1 H), 7.32 (a d, *J*=8.68 Hz, 2 H), 6.75 (t a, *J*=9.17 Hz, 1 H), 4.12 (c, *J*=8.80 Hz, 1 H), 2.60 (s, 3 H), 2.07 - 2.18 (m, 1 H), 1.93 - 2.07 (m, 1 H), 1.43 - 1.61 (m, 2 H), 1.10 (s, 6 H); ^{19}F RMN δ ppm 109.38 (2 F).

Método quiral: HPLC: Waters UPLC, rango de longitud de onda de DAD: 210 a 400 nm; Parámetro cromatográfico

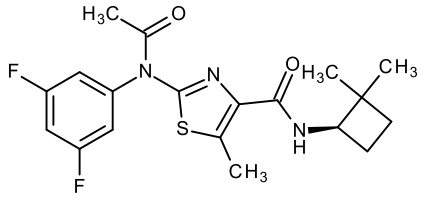
optimizado: Columna: CHIRALPAK® IG, Longitud de columna: 250 mm, Diámetro interno de la columna: 4.6mm, Tamaño de partícula: 5 µ, Temperatura del horno de columna: 40°C, Detección: 298 nm, Flujo: 1.0 mL/min, condiciones de gradiente: Disolvente A: hexano (95) Disolvente B: IPA (5), gradiente: 0.0-20 min 95% A y 5% B

Resultados:

Primer enantiómero eluyente	Segundo enantiómero eluyente
Tiempo de retención (min) ~ 8.05	Tiempo de retención (min) ~ 9.75
Relación enantiomérica 91 (R) : 9 (S)	

Ejemplo P13: *Síntesis de 2-(N-acetil-3,5-difluoro-anilino)-N-[(1R)-2,2-dimetilciclobutil]-5-metil-tiazol-4-carboxamida*

(compuesto P.09, tabla P)



(compuesto P.09, tabla P)

Una mezcla de 2-(3,5-difluoroanilino)-N-[(1R)-2,2-dimetilciclobutil] -5-metil-tiazol-4-carboxamida (2.77 mmol, 0.974 g, 82% ee) y una disolución acuosa de hidróxido de sodio (50% p/p, 3.0 equiv., 8.32 mmol, 0.332 g) en 2-metiltetrahidrofurano (0.50 M, 5.5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0-5 °C y se añadió cloruro de acetilo (1.5 equiv., 4.16 mmol,

0.326 g) durante un período de 15 min y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se calentó lentamente a 24 °C y se agitó a la misma temperatura durante 30 min. Las dos fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con 2-metiltetrahidrofurano (2 x 5 mL). La fase orgánica combinada se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó en una mezcla de isopropanol:agua (9:1 v/v; 6 mL). El sólido se filtró y se secó al vacío para proporcionar 2-(N-acetil-3,5-difluoro-anilino)-N-[(1R)-2,2-dimetilciclobutil] -5-metil-tiazol-4-carboxamida (0.785 g, 72% de rendimiento, 82% de ee) como un sólido incoloro.

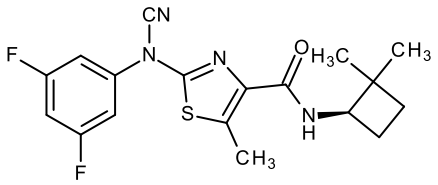
LCMS (método 3): Tr= 2.25 min, m/z 394.2 [M+H]+; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6), δ ppm 7.42 - 7.53 (m, 3 H), 7.12 (a d, *J*=8.93 Hz, 1 H), 3.97 (c, *J*=8.93 Hz, 1 H), 2.62 (s, 3 H), 2.09 (s, 3 H), 2.03 - 2.06 (m, 1 H), 1.56 - 1.67 (m, 1 H), 1.37 - 1.54 (m, 2 H), 1.00 (s, 3 H), 0.78 (s, 3 H); ^{19}F RMN δ ppm 109.08 (2 F)

Método quiral: HPLC: Waters UPLC, rango de longitud de onda de DAD: 210 a 400 nm, parámetro cromatográfico optimizado; Columna: CHIRALPAK® IG, Longitud de columna: 250 mm, Diámetro interno de la columna: 4.6mm, Tamaño de partícula: 5 µ, Temperatura del horno de columna: 40°C, Detección: 254 nm, Flujo: 1.0 mL/min, condiciones de gradiente: Disolvente A: hexano (85), Disolvente B: IPA + 0,1%DEA (15), gradiente: 0 a 18 min 85%A y 15%B

Resultados:

Primer enantiómero eluyente	Segundo enantiómero eluyente
Tiempo de retención (min) ~ 8.96	Tiempo de retención (min) ~ 10.37
Relación enantiomérica 91 (R) : 9 (S)	

Ejemplo P14: *Preparación de 2-(N-ciano-3,5-difluoro-anilino)-N-[(1R)-2,2-dimetilciclobutil]-5-metil-tiazol-4-carboxamida* (compuesto P.10, tabla P)



(compuesto P.10, tabla P)

Una mezcla de 2-(3,5-difluoroanilino)-N-[(1R)-2,2-dimetilciclobutil]-5-metil-tiazol-4-carboxamida (2.70 mmol, 0.950 g, 82 % de ee) e hidróxido de sodio finamente en polvo (1.4 equiv. 3.78 mmol, 0.150 g) en acetonitrilo (0.55 M, 5 mL) se agitó a 24 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0-5 °C y se añadió una disolución de bromuro de cianógeno en acetonitrilo (5 M, 1.5 equiv., 4.06 mmol, 0.89 g) durante un período de 1 h, y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. La reacción se extinguió mediante la adición de agua (5 mL) a 0-5 °C, y el sólido precipitado se filtró y se secó a vacío proporcionando 2-(N-ciano-3,5-difluoro-anilino)-N-[(1R)-2,2-dimetilciclobutil]-5-metil-

tiazol-4-carboxamida (0.768 g, 76 % de rendimiento, 82% de ee) como un sólido incoloro.

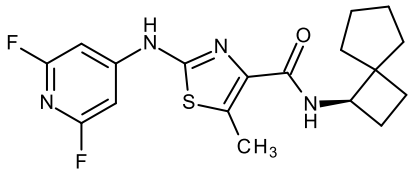
LCMS (método 3): Tr= 2.17 min, m/z 377.8 [M+H]+; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6), δ ppm 7.78 (a d, *J*=8.22 Hz, 1 H), 7.56 (a d, 2 H), 7.45 (t a, 1 H), 4.10 (c, *J*=8.22 Hz, 1 H), 2.67 (s, 3 H), 1.97 - 2.16 (m, 2 H), 1.39 - 1.61 (m, 2 H), 1.10 (s, 3 H), 1.00 (s, 3 H); ^{19}F RMN δ ppm 106.36 (2 F).

Método quiral: HPLC: Waters UPLC, rango de longitud de onda de DAD: 210 a 400 nm; Parámetro cromatográfico optimizado: Columna: CHIRALPAK® IA, Longitud de columna: 250 mm, Diámetro interno de columna: 4.6 mm; Tamaño de partícula: 5 µ, Temperatura del horno de columna: 40°C, Detección: 230 nm, Flujo: 1.0 mL/min, condiciones de gradiente: Disolvente A: hexano (95), Disolvente B: etanol (5), Programa de gradiente:: 0 a 15 min 95%A y 5%B

Resultados:

Primer enantiómero eluyente	Segundo enantiómero eluyente
Tiempo de retención (min) ~ 6.47	Tiempo de retención (min) ~ 8.04
Relación enantiomérica 91 (R) : 9 (S)	

Ejemplo P15: *Preparación de 2-[(2,6-difluoro-4-piridil)amino]-5-metil-N-[(3R)-espiro[3.4]octan-3-il]tiazol-4-carboxamida* (compuesto P.08, tabla P)



(compuesto P.08, tabla P)

A una suspensión calentada (60 °C) de ácido 2-[(2,6-difluoro-4-piridil)amino]-5-metil-tiazol-4-carboxílico (8.66 mmol, 2.35 g) y dimetilformamida (0.04 equiv., 0.347 mmol, 0.025 g) en acetato de isopropilo (0.35 M, 25 mL) en atmósfera de nitrógeno, se le añadió cloruro de tionilo (1.50 equiv., 13.0 mmol, 1.55 g) durante un periodo de 1 h, y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 60 min más. La mezcla de reacción se enfrió hasta ta y después se transfirió a una mezcla enfriada (0-5 °C) de (3*R*)-espiro[3.4]octan-3-amina (1.20 equiv. 10.4 mmol, 1.30 g, 78 % de ee) y una disolución acuosa de hidróxido de sodio (4.5 M, 1.5 equiv., 13.0 mmol, 2.89 g) en acetato de isopropilo (0.84 M, 125 mL) durante 1 h, mientras se mantenía el pH de la mezcla de reacción entre 7.5-8.5 mediante la adición ocasional de una disolución acuosa de hidróxido de sodio (4.5 M). La mezcla de reacción se diluyó con acetato de isopropilo (25 mL) y la capa acuosa se separó. La fase orgánica se concentró a presión reducida y el residuo se trituró con metilciclohexano (25 mL) para proporcionar 2-[(2,6-difluoro-4-piridil)amino] -5-metil-N- [(3R)-espiro[3.4]octan-3-il]tiazol-4-carboxamida (2.58 g, 78.8% de rendimiento, 78% ee) como un sólido blancuzco.

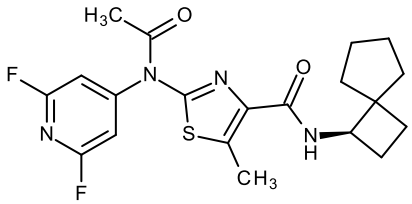
LCMS (método 3): Tr= 2.23 min, m/z 379.8[M+H]+; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6), δ ppm 11.04 - 11.31 (s a, 1 H), 7.91 (d, *J*=8.85 Hz, 1 H), 7.21 (s, 2 H), 4.30 (c, *J*=8.85 Hz, 1 H), 2.61 (s, 3 H), 1.96 - 2.13 (m, 2 H), 1.84 - 1.93 (m, 1 H), 1.44 - 1.73 (m, 9 H); ^{19}F RMN δ ppm 70.31 (2 F)

Método quiral: HPLC: Waters UPLC, rango de longitud de onda de DAD: 210 a 400 nm, parámetro cromatográfico optimizado: Columna: CHIRALPAK® IG, Longitud de columna: 250 mm, Diámetro interno de la columna: 4.6mm, Tamaño de partícula: 5 µ, Temperatura del horno de columna: 40°C, Detección: 298 nm, Flujo: 1.0 mL/min, condiciones de gradiente: Disolvente A: hexano (90), Disolvente B: IPA (10), Programa de Gradiente:: 0 a 16 min 90%A y 10%B

Resultados:

Primer enantiómero eluyente	Segundo enantiómero eluyente
Tiempo de retención (min) ~ 5.78	Tiempo de retención (min) ~ 7.97
Relación enantiomérica 89 (R) : 11 (S)	

Ejemplo P15: *Síntesis de 2-[acetil-(2,6-difluoro-4-piridil)amino]-5-metil-N-[(3R)-espiro[3.4]octan-3-il]tiazol-4-carboxamida* (compuesto P.13, tabla P)



(compuesto P.13, tabla P)

A una mezcla de 2-[(2,6-difluoro-4-piridil)amino] -5-metil-N- [(3R)-espiro[3.4]octan-3-il]tiazol-4-carboxamida (1.30 mmol, 0.480 g, 78% ee) y trietilamina (1.9 equiv., 2.50 mmol, 0.258 g) en 2-metiltetrahidrofurano (0.48 M, 2.8 mL) a temperatura ambiente se le agregó anhídrido acético (1.46 equiv., 1.90 mmol, 0.196 g) en una porción, y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C y se agitó a 90 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a 24 °C y se agitó a la misma temperatura durante 30 min. Se agregó agua (5 mL) y se separaron las dos fases. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). La fase orgánica combinada se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 30% en ciclohexano), se concentró y se secó al vacío para proporcionar 2-[acetil-(2,6-difluoro-4-piridil)amino] -5-metil-N- [(3R)-espiro[3.4]octan-3-il]tiazol-4-carboxamida (0.424 g, 80% de rendimiento, 80% de ee) como un sólido incoloro.

LCMS (método 3): Tr= 2.21 min, m/z 421.9 [M+H]+; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6), δ ppm 7.59 (s, 2 H), 7.27 (d, *J*=9.13 Hz, 1 H), 4.13 (c, *J*=9.13 Hz, 1 H), 2.63 (s, 3 H), 2.14 (s, 3 H), 1.97 - 2.08 (m, 1 H), 1.66 - 1.72 (m, 1 H), 1.57 - 1.61 (m, 1 H), 1.27 - 1.56 (m, 9 H); ^{19}F RMN δ ppm 67.79 (2 F).

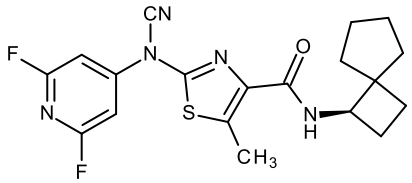
Método quiral: HPLC: Waters UPLC, rango de longitud de onda de DAD: 210 a 400 nm, parámetro cromatográfico optimizado: Columna: CHIRALPAK® IG, Longitud de columna: 250

mm, Diámetro interno de la columna: 4.6mm, Tamaño de partícula: 5 µ, Temperatura del horno de columna: 40°C, Detección: 256 nm, Flujo: 1.0 mL/min, condiciones de gradiente: Disolvente A: HEXANO (90), Disolvente B: IPA (10), Programa de Gradiente:: 0 a 30 min 90%A y 10%B

Resultados:

Primer enantiómero eluyente	Segundo enantiómero eluyente
Tiempo de retención (min) ~ 15.89	Tiempo de retención (min) ~ 22.79
Relación enantiomérica 90 (R) : 10 (S)	

Ejemplo P16: *Preparación de 2-[ciano-(2,6-difluoro-4-piridil)amino]-5-metil-N-[(3R)-espiro[3.4]octan-3-il]tiazol-4-carboxamida* (compuesto P.14, tabla P)



(compuesto P.14, tabla P)

Una mezcla de 2-[(2,6-difluoro-4-piridil)amino]-5-metil-N-[(3R)-espiro[3.4]octan-3-il]tiazol-4-carboxamida (1.30 mmol, 0.480 g) e hidróxido de sodio finamente en polvo (1.4 equiv. 1.8 mmol, 0.071 gm) en acetonitrilo (0.55 M, 2.5 mL) se agitó a 24 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0-5 °C y se añadió una disolución de bromuro de cianógeno en acetonitrilo (5 M, 1.5 equiv., 1.90 mmol, 0.42 g) durante un período de 20 min, y la mezcla de reacción se agotó

durante una hora adicional a 0-5 °C. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (5 mL) a 0-5 °C, y el sólido precipitado se recogió por filtración. El residuo se recristalizó en MeCN:agua (4:3 v/v; 1.5 mL), se filtró y se secó al vacío para proporcionar 2-[ciano-(2,6-difluoro-4-piridil)amino] -5-metil-N- [(3R)-espiro[3.4]octan-3-il]tiazol-4-carboxamida (0.363 g, 71% de rendimiento, 80% de ee) en forma de un sólido incoloro.

LCMS (método 3): Tr= 2.33 min, m/z 404.3 [M+H]+; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6), δ ppm 8.13 (d, *J*=8.51 Hz, 1 H), 7.30 (s, 2 H), 4.30 (c, *J*=8.51 Hz, 1 H), 2.75 (s, 3 H), 1.97 - 2.13 (m, 2 H), 1.75 (dt, *J*=12.19, 6.28 Hz, 2 H), 1.40 - 1.64 (m, 8 H); ^{19}F RMN δ ppm 66.84 (2 F)

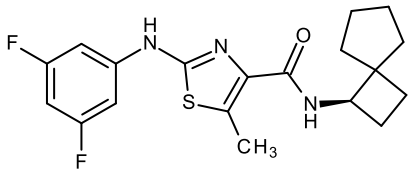
Método quiral: HPLC: Waters UPLC, rango de longitud de onda de DAD: 210 a 400 nm, parámetro cromatográfico optimizado, columna: CHIRALPAK® IA, Longitud de columna: 250 mm, Diámetro interno de columna: 4.6 mm; Tamaño de partícula: 5 µ, Temperatura del horno de columna: 40°C, Detección: 230 nm, Flujo: 1.0 mL/min, condiciones de gradiente: Disolvente A: HEXANO (95), Disolvente B: EtOH (5), Programa de gradiente:: 0 a 15 min 95%A y 5%B

Resultados:

Primer enantiómero eluyente	Segundo enantiómero eluyente
Tiempo de retención (min) ~ 8.46	Tiempo de retención (min) ~ 9.94

Relación enantiomérica 90 (R) : 10 (S)

Ejemplo P17: *Preparación de 2-(3,5-difluoroanilino)-5-metil-N-[(3R)-espiro[3.4]octan-3-il]tiazol-4-carboxamida*



(compuesto P.07, tabla P)

A una suspensión calentada (60 °C) de ácido 2-(3,5-difluoroanilino)-5-metiltiazol-4-carboxílico (17.4 mmol, 4.71 g) y dimetilformamida (0.04 equiv., 0.70 mmol 0.050 g) en 2-metiltetrahidrofurano (0.17 M, 100 ml) en atmósfera de nitrógeno, se añadió cloruro de tionilo (1.50 equiv., 26.2 mmol, 3.11 g) durante un periodo de 20 min, y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 60 min más. La mezcla de reacción se enfrió hasta ta y después se transfirió a una mezcla enfriada (0-5 °C) de (3R)-espiro[3.4]octan-3-amina (1.20 equiv. 20.9 mmol, 2.62 g, ee al 78%) y una disolución acuosa de hidróxido de sodio (4.5 M, 1.5 equiv., 26.2 mmol, 5.82 g) en 2-metiltetrahidrofurano (0.83 M, 25.2 mL) durante 1 h, el pH de la mezcla de reacción se mantuvo entre 7.5-8.5 mediante la adición ocasional de una disolución acuosa de hidróxido de sodio (4.5 M). La mezcla de reacción se diluyó con 2-metiltetrahidrofurano y la capa acuosa se separó. La fase orgánica se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante una mezcla de cromatografía ultrarrápida (EtOAc: ciclohexano 1: 1 v/v) para

proporcionar 2-(3,5-difluoroanilino) -5-metil-N- [(3R)-espiro[3.4]octan-3-il]tiazol-4-carboxamida (4.65 g, 70% de rendimiento, 80% ee) como un sólido blanco.

LCMS (método 2): Tr= 1.34 min, m/z 378.2 [M+H]+; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6), δ ppm 10.59 (s, 1 H), 7.77 (d, *J*=9.01 Hz, 1 H), 7.27 - 7.37 (m, 2 H), 6.74 (tt, *J*=9.27, 2.17 Hz, 1 H), 4.29 (c, *J*=9.01 Hz, 1 H), 2.59 (s, 3 H), 2.06 - 2.16 (m, 1 H), 1.81 - 1.99 (m, 2 H), 1.43 - 1.72 (m, 9 H); ^{19}F RMN δ ppm 109.38 (2 F)

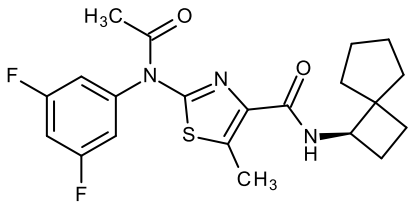
Método quiral: HPLC: Waters UPLC, rango de longitud de onda de DAD: 210 a 400 nm, parámetro cromatográfico optimizado, columna: CHIRALPAK® IG, Longitud de columna: 250 mm, Diámetro interno de la columna: 4.6mm, Tamaño de partícula: 5 µ, Temperatura del horno de columna: 40°C, Detección: 298 nm, Flujo: 1.0 mL/min, condiciones de gradiente: Disolvente A: HEXANO (95), Disolvente B: IPA (5), Programa de Gradiente:: 0 a 20 min 95%A y 5%B

Resultados:

Primer enantiómero eluyente	Segundo enantiómero eluyente
Tiempo de retención (min) ~ 9.65	Tiempo de retención (min) ~ 12.46
Relación enantiomérica 90 (R) : 10 (S)	

Ejemplo P18: *Síntesis de 2-(N-acetil-3,5-difluoro-anilino)-5-metil-N-[(3R)-espiro[3.4]octan-3-il]tiazol-4-carboxamida*

(compuesto P.11, tabla P)



(compuesto P.11, tabla P)

A una mezcla de 2-(3,5-difluoroanilino) -5-metil-N-[(3R)-espiro[3.4]octan-3-il]tiazol-4-carboxamida (2.54 mmol, 0.960 g, 80% ee) y trietilamina (2.0 equiv., 5.09 mmol, 0.514 g) en 2-metiltetrahidrofurano (0.48 M, 5.5 mL) a temperatura ambiente se le agregó anhídrido acético (1.5 equiv., 3.82 mmol, 0.389 g) en una porción, y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C y se agitó a 90 °C durante 8 h. La mezcla de reacción se enfrió a 24 °C y se agitó a la misma temperatura durante 30 min. Se agregó agua (5 mL) y se separaron las dos fases. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). La fase orgánica combinada se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 30% en ciclohexano), se concentró y se secó al vacío para proporcionar 2-(N-acetil-3,5-difluoro-anilino) -5-metil-N- [(3R)-espiro[3.4]octan-3-il]tiazol-4-carboxamida (0.826 g, 77% de rendimiento, 82% de ee) como un sólido incoloro.

LCMS (método 3): Tr= 2.35 min, m/z 420.3 [M+H]+; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6), δ ppm 7.44 - 7.55 (m, 3 H), 7.18 (a d, *J*=9.05 Hz, 1 H), 4.10 (c, *J*=9.05 Hz, 1 H), 2.62 (s, 3 H),

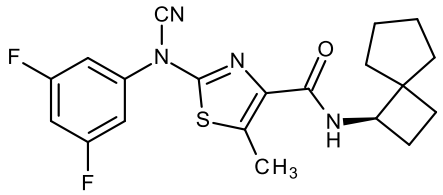
2.08 (s, 3 H), 2.03 - 2.07 (m, 1 H), 1.40 - 1.61 (m, 7 H), 1.26 - 1.38 (m, 4 H); ^{19}F RMN δ ppm 109.00 (2 F)

Método quiral: HPLC: Waters UPLC, rango de longitud de onda de DAD: 210 a 400 nm, parámetro cromatográfico optimizado, columna: CHIRALPAK® IG, Longitud de columna: 250 mm, Diámetro interno de la columna: 4.6mm, Tamaño de partícula: 5 µ, Temperatura del horno de columna: 40°C, Detección: 254 nm, Flujo: 1.0 mL/min, condiciones de gradiente: Disolvente A: HEXANO (80), Disolvente B: IPA + 0.1%DEA (20), Programa de gradiente:: 0 a 16 min 80%A y 20%B

Resultados:

Primer enantiómero eluyente	Segundo enantiómero eluyente
Tiempo de retención (min) ~ 7.97	Tiempo de retención (min) ~ 9.30
Relación enantiomérica 91 (R) : 9 (S)	

Ejemplo P19: *Preparación de 2-(N-ciano-3,5-difluoro-anilino)-5-metil-N-[(3R)-espiro[3.4]octan-3-il]tiazol-4-carboxamida* (compuesto P.12, tabla P)



(compuesto P.12, tabla P)

Una mezcla de 2-(3,5-difluoroanilino)-5-metil-N-[(3R)-espiro[3.4]octan-3-il]tiazol-4-carboxamida (2.55 mmol, 0.964 g, 80% de ee) e hidróxido de sodio finamente en polvo (1.4

equiv. 3.58 mmol, 0.143 g) en acetonitrilo (0.50 M, 5 mL) se agitó a 24 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0-5 °C y se añadió una disolución de bromuro de cianógeno en acetonitrilo (5 M, 1.5 equiv., 3.83 mmol, 0.84 g) durante un período de 1 h, y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (20 mL) a 0-5 °C, y el sólido precipitado se recogió mediante filtración y se secó a vacío proporcionando 2-(N-ciano-3,5-difluoro-anilino)-5-metil-N-[(3R)-espiro[3.4]octan-3-il]tiazol-4-carboxamida (0.817 g, 80% de rendimiento, 80% de ee) como un sólido incoloro.

LCMS (método 3): Tr= 2.42 min, m/z 403.2 [M+H]+; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6), δ ppm 7.85 (d, *J*=8.50 Hz, 1 H), 7.55 (d, *J*=7.34 Hz, 2 H), 7.45 (tt, *J*=9.21, 2.24 Hz, 1 H), 4.27 (c, *J*=8.50 Hz, 1 H), 2.67 (s, 2 H), 1.92 - 2.13 (m, 2 H), 1.67 - 1.75 (m, 2 H), 1.42 - 1.65 (m, 8 H); ^{19}F RMN δ ppm 106.39 (2 F)

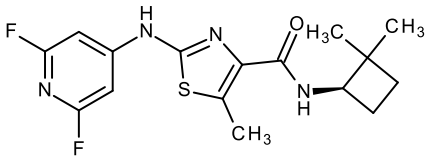
Método quiral: HPLC: Waters UPLC, rango de longitud de onda de DAD: 210 a 400 nm, parámetro cromatográfico optimizado: Columna: CHIRALPAK® IA, Longitud de columna: 250 mm, Diámetro interno de columna: 4.6 mm; Tamaño de partícula: 5 µ, Temperatura del horno de columna: 40°C, Detección: 230 nm, Flujo: 1.0 mL/min, condiciones de gradiente: Disolvente A: hexano, Disolvente B: EtOH, Programa de gradiente: 0 a 15 min 95%A y 5%B

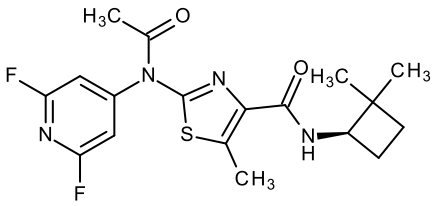
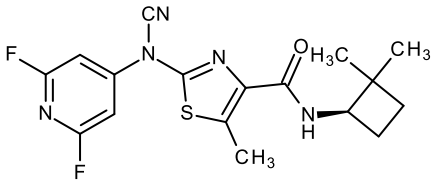
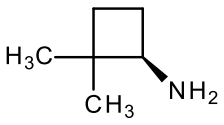
Resultados:

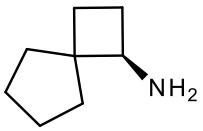
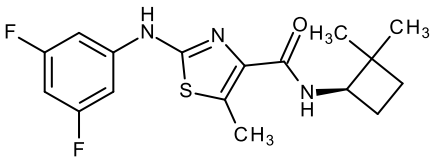
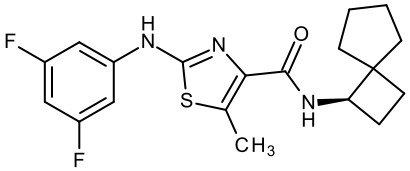
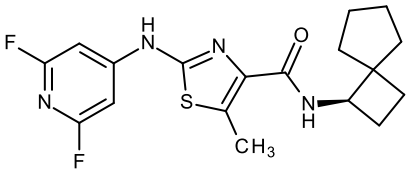
Primer enantiómero eluyente	Segundo enantiómero eluyente
Tiempo de retención (min) ~ 5.91	Tiempo de retención (min) ~ 6.94
Relación enantiomérica 90 (R) : 10 (S)	

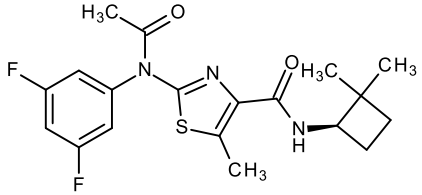
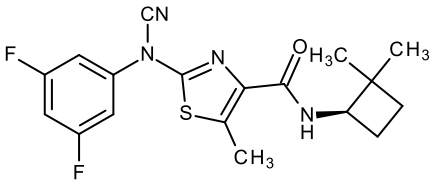
Ejemplos de compuestos sintetizados se muestran en la Tabla P.

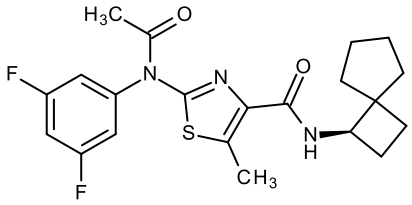
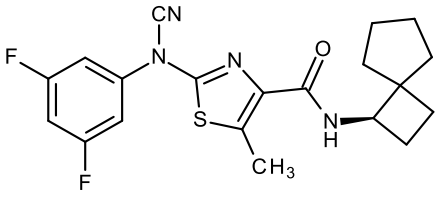
Tabla P: Compuestos sintetizados y datos espectrales y fisicoquímicos

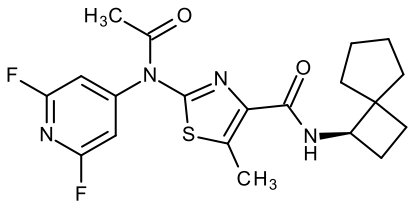
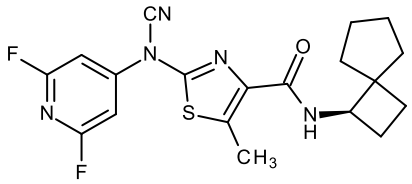
Entrada	Nombre IUPAC	Estructuras	LCMS/GCMS		
			Rt (min)	[M+H]+ (medida)	Método
P. 01	2-[(2,6-difluoro-4-piridil)amino]-N-[(1R)-2,2-dimetilciclobutil]-5-metil-tiazol-4-carboxamida		3.12	353.3	1

	P.02	2-[acetil-(2,6-difluoro-4-piridil)amino]-N-[(1R)-2,2-dimetilciclobutil]-5-metil-tiazol-4-carboxamida		3.50	395.4	1
	P.03	2-[acetil-(2,6-difluoro-4-piridil)amino]-N-[(1R)-2,2-dimetilciclobutil]-5-metil-tiazol-4-carboxamida		3.79	378.3	1
	P.04	(1R)-2,2-dimetilciclobutanamina				

P.05	(1R)-2,2-dimetilciclobutanamina		3.14	126	4
P.06	2-(3,5-difluoroanilino)-N-[(1R)-2,2-dimetilciclobutil]-5-metil-tiazol-4-carboxamida		2.35	352.8	3
P.07	2-(3,5-difluoroanilino)-5-metil-N-[(3R)-espiro[3.4]octan-3-il]tiazol-4-carboxamida		1.34	378.2	2
P.08	2-[(2,6-difluoro-4-piridil)ami		2.23	379.8	3

		no]-5-metil-N-[(3R)-espiro[3.4]octan-3-il]tiazol-4-carboxamida				
	P.09	2-(N-acetil-3,5-difluoro-anilino)-N-[(1R)-2,2-dimetilciclobutil]-5-metil-tiazol-4-carboxamida		2.25	394.2	3
	P.10	2-(N-ciano-3,5-difluoro-anilino)-N-[(1R)-2,2-dimetilciclobutil]-5-		2.17	377.8	3

	metil-tiazol-4-carboxamida				
P.11	2-(N-acetil-3,5-difluoro-anilino)-5-metil-N-[(3R)-espiro[3.4]octan-3-il]tiazol-4-carboxamida		2.35	420.3	3
P.12	2-(N-ciano-3,5-difluoro-anilino)-5-metil-N-[(3R)-espiro[3.4]octan-3-il]tiazol-4-carboxamida		2.42	403.2	3

P. 13	2-[acetil-(2,6-difluoro-4-piridil)amino]-5-metil-N-[(3R)-espiro[3.4]octan-3-il]tiazol-4-carboxamida		2.21	421.9	3
P. 14	2-[ciano-(2,6-difluoro-4-piridil)amino]-5-metil-N-[(3R)-espiro[3.4]octan-3-il]tiazol-4-carboxamida		2.33	404.3	3

EJEMPLOS BIOLÓGICOS

Los ejemplos que siguen sirven para ilustrar la invención. Determinados compuestos de la invención se pueden distinguir de los compuestos conocidos en virtud de una mayor eficacia a bajas tasas de aplicación, que pueden ser verificadas por el experto en la técnica usando los procedimientos experimentales descritos en los Ejemplos, usando tasas de aplicación más bajas, si es necesario, por ejemplo, 50 ppm, 12.5 ppm, 6 ppm, 3 ppm, 1.5 ppm, 0.8 ppm o 0.2 ppm.

ENSAYOS DE PLANTAS ENTERAS DE APLICACIÓN FOLIAR

Ejemplo B1: Pruebas de planta completa con aplicación en sala (descripción general)

El principio activo se formula (por ejemplo, IF) y justo antes de pulverizar las formulaciones se mezclan con agua y se agitan ultrasónicamente para lograr una distribución homogénea. Las disoluciones de pulverización se preparan en agua. La aplicación foliar es de 400 L/ha en un dispositivo de aplicación que proporciona cobertura tanto de las superficies foliares superiores como inferiores (colocadas en una placa giratoria, con pulverización impulsada por aire comprimido desde 2 boquillas). Los ensayos preventivos se llevan a cabo como aplicaciones preventivas 1 o 2 días antes, es decir, las plantas se tratan con los compuestos 1 o 2 días antes de la inoculación artificial con esporas fúngicas, mientras que en los ensayos curativos la inoculación se

realiza antes de la aplicación. Se realiza una única evaluación del nivel de la enfermedad 2-19 días después de la inoculación, dependiendo del patosistema. A continuación, se calcula el control de la enfermedad relativo a las plantas de control no tratadas.

Ejemplo B2: *Alternaria solani* / tomate / preventivo (Alternaria en tomate)

Se pulverizan plantas de tomate cv. Roter Gnom de 4 semanas en una cámara de pulverización con el compuesto de prueba formulado diluido en agua. Las plantas de prueba se inoculan pulverizándolas con una suspensión de esporas dos días después de la aplicación. Las plantas de prueba inoculadas se incuban a 22° C/ 18° C (día/noche) y 95% rh en un invernadero y el porcentaje de área foliar cubierta por la enfermedad se evalúa cuando aparece un nivel apropiado de enfermedad en las plantas de control no tratadas (5 a 7 días después de la aplicación). Tasas: 200-2 ppm.

Ejemplo B3: *Blumeria graminis* f. sp. *tritici* *(Erysiphe graminis* f. sp. *tritici)*/ trigo / preventivo (oídio en el trigo)

Plantas de trigo de 1 semana de edad cv. Arina pulverizando sobre estas el compuesto de prueba formulado diluido en agua en una cámara de pulverización. Las plantas de ensayo se inoculan esparciendo sobre ellas esporas de oídio en una cámara de inoculación dos días después de la

aplicación. Las plantas de prueba inoculadas se incuban a 20° C / 18° C (día/noche) y 60% rh en un invernadero y el porcentaje de área foliar cubierta por la enfermedad se evalúa cuando aparece un nivel apropiado de enfermedad en las plantas de control no tratadas (de 7 a 9 días después de la aplicación). Tasas: 60-0.6 ppm.

Ejemplo B4: *Erysiphe necator (Uncinula necator)* / uva / preventivo (oídio en la uva)

Se pulverizan plántulas de vid cv. Gutedel de 5 semanas en una cámara de pulverización con el compuesto de ensayo formulado diluido en agua. Las plantas de prueba se inoculan agitando las plantas infectadas con oídio de uva por encima de ellas 1 día después de la aplicación. Las plantas de prueba inoculadas se incuban a 24° C / 22° C (día/noche) y 70% rh bajo un régimen de luz de 14/10 h (luz/oscuridad) y el porcentaje de área foliar cubierta por la enfermedad se evalúa cuando aparece un nivel apropiado de enfermedad en las plantas de control no tratadas (7 a 9 días después de la aplicación). Tasas: 60-0.6 ppm.

Ejemplo B5: *Glomerella lagenarium* (*Colletotrichum lagenarium*) / pepino / preventivo (Antracnosis)

Se trataron plantas de 1 semana de edad de pepino cv. Wisconsin se pulverizan en una cámara de pulverización con el compuesto de prueba formulado diluido en agua. Las plantas de prueba se inoculan pulverizándolas con una suspensión de

esporas un día después de la aplicación. Después de un período de incubación de 30 h en la oscuridad a 23° C y 100% rh, las plantas de prueba inoculadas se mantienen a 23° C/ 21° C (día/noche) y 70% rh en un invernadero. El porcentaje de área foliar cubierta por la enfermedad se evalúa cuando aparece un nivel apropiado de enfermedad en las plantas de control no tratadas (de 6 a 8 días después de la aplicación). Tasas: 60-0.6 ppm.

Ejemplo B6: *Glomerella lagenarium* (*Colletotrichum lagenarium*) / pepino / curativo (antracnosis)

Se trataron plantas de 1 semana de edad de pepino cv. Wisconsin se inoculan rociándolas con una suspensión de esporas dos días antes de la aplicación. Después de un período de incubación de 30 h en la oscuridad a 23° C y 100% rh, las plantas de prueba inoculadas se mantienen a 23°C / 21°C (día/noche) y 70% rh en un invernadero. Las plantas de prueba inoculadas se pulverizan en una cámara de pulverización con el compuesto de prueba formulado diluido en agua, seguido de una incubación adicional a 23° C / 21° C (día/noche) y 70% rh en un invernadero. El porcentaje de área foliar cubierta por la enfermedad se evalúa cuando aparece un nivel apropiado de enfermedad en las plantas de control no tratadas (de 4 a 6 días después de la aplicación). Tasas: 60-0.6 ppm.

Ejemplo B7: *Mycosphaerella graminicola* *(Septoria tritici)* /trigo / preventivo (mancha foliar de Septoria tritici en trigo)

Plantas de trigo de 2 semana de edad cv. Riband pulverizando sobre estas el compuesto de prueba formulado diluido en agua en una cámara de pulverización. Las plantas de prueba se inoculan pulverizando una suspensión de esporas sobre estas un día después de la aplicación. Después de un período de incubación de 1 día a 22° C/ 21° C (día/noche) y 95% rh, las plantas de prueba inoculadas se mantienen a 22° C/ 21° C (día/noche) y 70% rh en un invernadero. La eficacia se evalúa directamente cuando aparece un nivel apropiado de enfermedad en las plantas de control no tratadas (16 a 19 días después de la aplicación). Tasas: 200-2 ppm.

Ejemplo B8: *Puccinia recondita* f. sp. *tritici*/trigo / preventivo (roya parda del trigo)

Plantas de trigo de 2 semana de edad cv. Arina pulverizando sobre estas el compuesto de prueba formulado diluido en agua en una cámara de pulverización. Las plantas de prueba se inoculan pulverizándolas con una suspensión de esporas un día después de la aplicación. Después de un período de incubación de 1 día a 20° C y 95% rh, las plantas de prueba inoculadas se mantienen a 20° C/ 18° C (día/noche) y 60% rh en un invernadero. El porcentaje de área foliar cubierta por la enfermedad se evalúa cuando aparece un nivel

apropiado de enfermedad en las plantas de control no tratadas (de 12 a 14 días después de la aplicación). Tasas: 60-0.6 ppm.

Ejemplo B9: ***Puccinia recondita* f. sp. *tritici***/trigo / curativo (roya parda del trigo)

Plantas de trigo de 2 semana de edad cv. Arina se inocula rociándolas con una suspensión de esporas dos días antes de la aplicación. Después de un período de incubación de 1 día a 20° C y 95% rh seguido de 1 día a 20° C y 60% rh en un invernadero, las plantas de prueba inoculadas se rocían en una cámara de pulverización con el compuesto de prueba formulado diluido en agua. Después de una incubación adicional a 20° C/ 18° C (día/noche) y 60% rh en un invernadero, el porcentaje de área foliar cubierta por la enfermedad se evalúa cuando aparece un nivel apropiado de enfermedad en las plantas de control no tratadas (de 9 a 12 días después de la aplicación). Tasas: 200-2 ppm.

ENSAYOS DE DISCOS DE HOJAS MÉTODOS

Ejemplo B10: Descripción general Pruebas de disco de hoja o segmento de hoja en placas de pozo (descripción general)

Los discos de hojas o segmentos de hojas de varias especies de plantas se cortan de plantas cultivadas en el invernadero. Los discos o segmentos de hojas cortadas se colocan en placas de múltiples pocillos (formato de 24 pocillos) sobre agar agua. Los discos de hojas se rocían con

una disolución de prueba antes (preventiva) o después de la inoculación (curativa). Los compuestos a ensayar se preparan como disoluciones de DMSO (máx. 10 mg/ml) que se diluyen a la concentración apropiada con Tween20 al 0.025% justo antes de la pulverización. Los discos o segmentos foliares inoculados se incuban en condiciones definidas (temperatura, humedad relativa, luz, etc.) de acuerdo con el sistema de ensayo respectivo. Se realiza una única evaluación del nivel de la enfermedad de 4 a 8 días después de la inoculación, dependiendo del patosistema. A continuación, se calcula el porcentaje de control de la enfermedad respecto a los discos o segmentos foliares de control no tratados.

Ejemplo B11: *Erysiphe graminis f.sp. tritici* (oídio del trigo)

Los segmentos de hoja de trigo se colocan en agar en placas de múltiples pocillos (formato de 24 pocillos) y se rocían con disoluciones de prueba. Después de secarlos, se inoculan esporas del hongo a los discos de hoja. Después de la incubación adecuada, la actividad de un compuesto se evalúa 7 dpi (días después de la inoculación) como actividad fungicida preventiva. Rango de dosis: 200-0.82 ppm.

Ejemplo B12: *Pyrenophora teres* (mancha foliar)

Se colocan segmentos de hoja de cebada en agar en placas de múltiples pocillos (formato de 24 pocillos) y se pulverizan con disoluciones de ensayo. Después del secado, se

inoculan los discos foliares con una suspensión de esporas del hongo. Después de la incubación adecuada, la actividad de un compuesto se evalúa 4 dpi (días después de la inoculación) como actividad fungicida preventiva. Rango de dosis: 200-0.82 ppm.

Ejemplo B13: *Puccinia recondita* (roya parda) preventiva

Los segmentos de hoja de trigo se colocan en agar en placas de múltiples pocillos (formato de 24 pocillos) y se rocían con disoluciones de prueba. Después del secado, los discos foliares se inoculan con una suspensión de esporas del hongo. Después de la incubación adecuada, la actividad de un compuesto se evalúa 8 dpi (días después de la inoculación) como actividad fungicida preventiva. Rango de dosis: 200-0.82 ppm.

Ejemplo B14: *Puccinia recondita* (roya parda) curativa

Los segmentos de hoja de trigo se colocan en agar en placas de múltiples pocillos (formato de 24 pocillos). Los discos de hoja se inoculan luego con una suspensión de esporas del hongo. Un día después de la inoculación, se aplica la disolución de prueba. Después de la incubación apropiada, la actividad de un compuesto se evalúa 8 dpi (días después de la inoculación) como actividad fungicida curativa. Rango de dosis: 200-0.82 ppm.

Ejemplo B15: *Septoria nodorum* (mancha gluminal)

Los segmentos de hoja de trigo se colocan en agar en placas de múltiples pocillos (formato de 24 pocillos) y se rocían con disoluciones de prueba. Después del secado, los discos foliares se inoculan con una suspensión de esporas del hongo. Después de la incubación adecuada, la actividad de un compuesto se evalúa 4 dpi (días después de la inoculación) como actividad fungicida preventiva. Rango de dosis: 200-0.82 ppm.

Ejemplo B16: *Alternaria solani* (tizón temprano de la papa/tomate)

Se colocan discos foliares de tomate en agar en agua en placas de múltiples pocillos (formato de 24 pocillos) y se pulverizan las disoluciones de prueba sobre estos. Después del secado, se inoculan los discos foliares con una suspensión de esporas del hongo. Después de la incubación adecuada, la actividad de un compuesto se evalúa 4 dpi (días después de la inoculación) como actividad fungicida preventiva. Rango de dosis: 200-0.82 ppm.

ENSAYOS DE CULTIVO LÍQUIDO

Ejemplo B17: Descripción general Pruebas de cultivo líquido en placas de pocillos

En un caldo de nutrientes se mezclan directamente fragmentos de micelios o suspensiones de conidios de un hongo, recién preparados a partir de cultivos líquidos del hongo o preparados a partir de un depósito criogénico. Las

disoluciones en DMSO del compuesto de prueba (máx. 10 mg/ml) se diluyen con Tween20 al 0.025% por factor 50 y 10 µl de esta disolución se pipetean en una placa de microtitulación (formato de 96 pocillos). A continuación, se añade el caldo nutritivo que contiene las esporas fúngicas/los fragmentos de micelio para obtener una concentración final del compuesto sometido a prueba. Las placas de prueba se incuban en la oscuridad a 24° C y 96% rh. La inhibición del crecimiento fúngico se determina fotométricamente después de 2 a 6 días, dependiendo del patosistema, y se calcula el porcentaje de actividad antifúngica en relación con el control no tratado.

Ejemplo B18: *Botrytis cinerea* (moho gris)

Los conidios del hongo del almacenamiento criogénico se mezclaron directamente en el caldo nutriente (caldo de dextrosa de papa PDB). Se colocó una disolución de DMSO de los compuestos de ensayo en una placa de microtitulación (formato de 96 pocillos) y se adicionó el caldo nutriente que contiene las esporas fúngicas. Las placas de ensayo se incubaron a 24 °C y la inhibición del crecimiento se determinó visual y/o fotométricamente a 620 nm después de 72 h. Rango de dosis: 6.67-0.027 ppm.

Ejemplo B19: *Septoria tritici* (mancha foliar)

Los conidios del hongo del almacenamiento criogénico se mezclaron directamente en el caldo nutriente (caldo de dextrosa de papa PDB). Se colocó una disolución en DMSO de

los compuestos de prueba en una placa de microvaloración (formato de 96 pocillos) y se le añadió el caldo nutritivo que contenían las esporas fúngicas. Las placas de ensayo se incubaron a 24 °C y la inhibición del crecimiento se determinó visual y/o fotométricamente a 620 nm después de 72 h. Rango de dosis: 6.67-0.027 ppm.

Ejemplo B20: *Pyricularia orzyae* (añublo del arroz)

Los conidios del hongo del almacenamiento criogénico se mezclaron directamente en el caldo nutriente (caldo de dextrosa de papa PDB). Se colocó una disolución en DMSO de los compuestos de prueba en una placa de microvaloración (formato de 96 pocillos) y se le añadió el caldo nutritivo que contenían las esporas fúngicas. Las placas de ensayo se incubaron a 24 °C y la inhibición del crecimiento se determinó visual y/o fotométricamente a 620 nm después de 72 h. Rango de dosis: 6.67-0.027 ppm.

Ejemplo B21: *Glomerella lagenarium* (sin. *Colletotrichum lagenarium*, antracnosis de cucurbitáceas)

Los conidios del hongo del almacenamiento criogénico se mezclaron directamente en el caldo nutriente (caldo de dextrosa de papa PDB). Se colocó una disolución en DMSO de los compuestos de prueba en una placa de microvaloración (formato de 96 pocillos) y se le añadió el caldo nutritivo que contenían las esporas fúngicas. Las placas de ensayo se incubaron a 24 °C y la inhibición del crecimiento se

determinó visual y/o fotométricamente a 620 nm después de 72 h. Rango de dosis: 6.67-0.027 ppm.

Ejemplo B21: *Mycosphaerella arachidis* syn. *Cercospora arachidicola* (Mancha marrón de la hoja del cacahuete)

Los conidios del hongo del almacenamiento criogénico se mezclaron directamente en el caldo nutriente (caldo de dextrosa de papa PDB). Se colocó una disolución en DMSO de los compuestos de prueba en una placa de microvaloración (formato de 96 pocillos) y se le añadió el caldo nutritivo que contenían las esporas fúngicas. Las placas de prueba se incubaron a 24 °C y la inhibición del crecimiento se determinó visual y/o fotométricamente a 620 nm después de aproximadamente 5-6 días. Rango de dosis: 6.67-0.027 ppm.

Ejemplo B22: *Monographella nivalis* sin. *Microdochium nivale*, *Fusarium nivale* (moho de la nieve, podredumbre de los pies de los cereales)

Los conidios del hongo del almacenamiento criogénico se mezclaron directamente en el caldo nutriente (caldo de dextrosa de papa PDB). Se colocó una disolución en DMSO de los compuestos de prueba en una placa de microvaloración (formato de 96 pocillos) y se le añadió el caldo nutritivo que contenían las esporas fúngicas. Las placas de ensayo se incubaron a 24 °C y la inhibición del crecimiento se determinó visual y/o fotométricamente a 620 nm después de 72 h. Rango de dosis: 6.67-0.027 ppm.

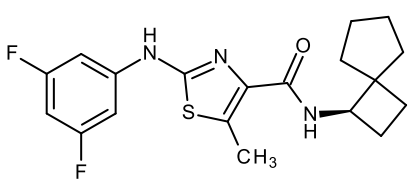
Ejemplo B23: *Sclerotinia sclerotiorum* (pudrición algodonosa, moho blanco, etc.)

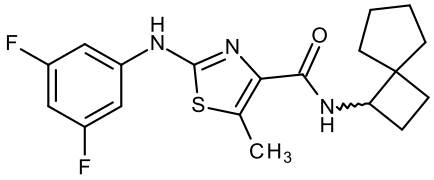
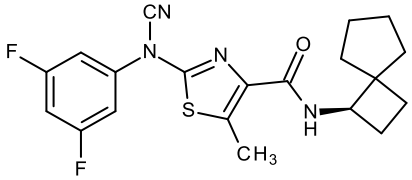
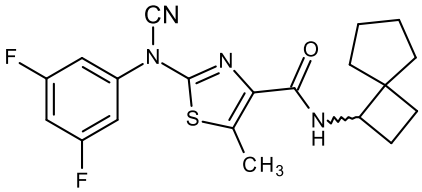
Se mezclan fragmentos miceliales del hongo preparados en un cultivo líquido fresco directamente en un caldo nutritivo (caldo de dextrosa de papa PDB). Se colocó una disolución de DMSO de los compuestos de ensayo en una placa de microtitulación (formato de 96 pocillos) y se adicionó el caldo nutriente que contiene las esporas fúngicas. Las placas de ensayo se incubaron a 24 °C y la inhibición del crecimiento se determinó visual y/o fotométricamente a 620 nm después de 72 h. Rango de dosis: 6.67-0.027 ppm.

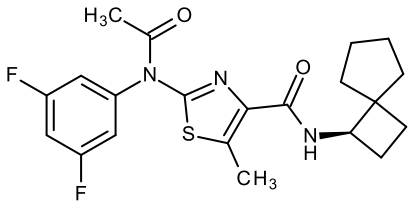
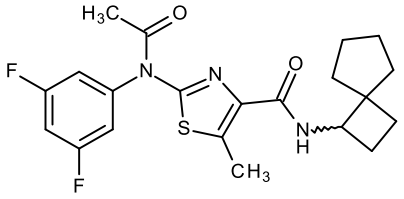
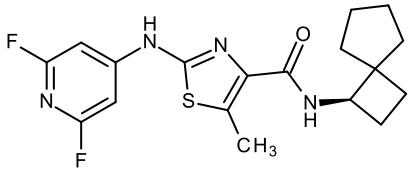
RESULTADOS BIOLÓGICOS

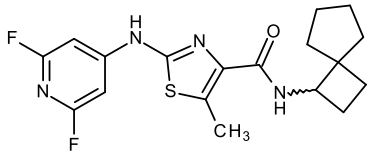
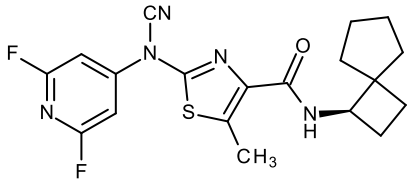
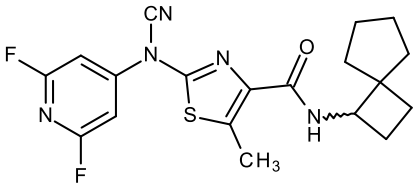
Los ejemplos de compuestos sometidos a prueba se muestran en la Tabla B.

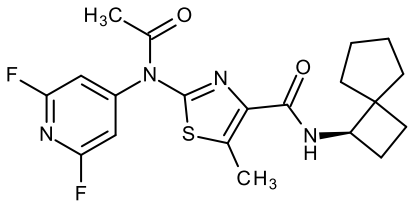
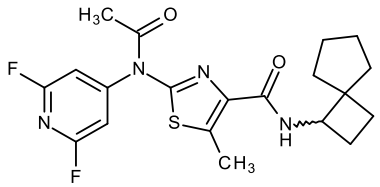
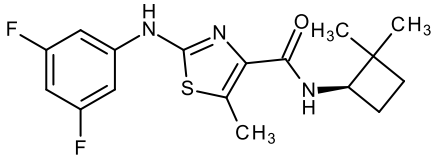
Tabla B: Los compuestos de fórmula (III), (VI) y (VII) de acuerdo con la presente invención se muestran como compuestos enantioméricos individuales o compuestos enantioméricamente puros/enriquecidos de acuerdo con la invención y los compuestos racémicos correspondientes

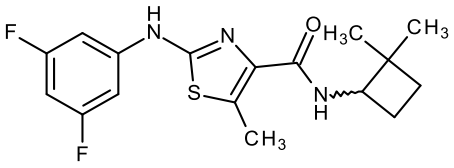
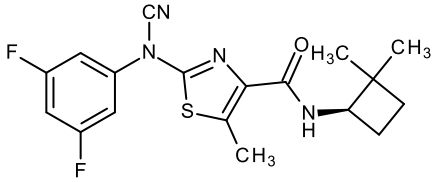
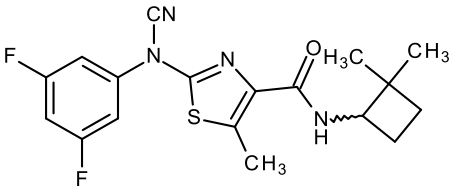
Entrada	**Nombre IUPAC**	**Estructura**	**Enantiómero**
B-1	2-(3,5-difluoroanilino)-5-metil-N-[(3R)-		Enantiómero-R ee > 99%

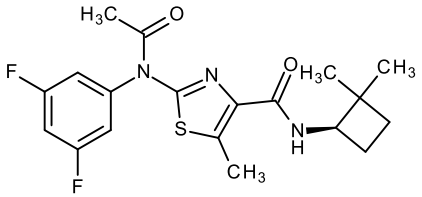
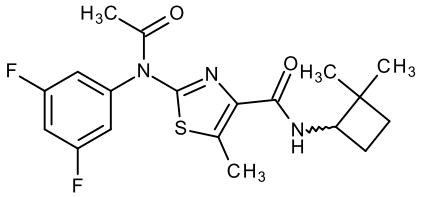
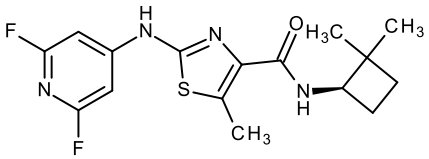
	espiro[3.4]octan-3-il]tiazol-4-carboxamida		
B-2	2-(3,5-difluoroanilino)-5-metil-N-espiro[3.4]octan-3-il-tiazol-4-carboxamida		racémico
B-3	2-(N-ciano-3,5-difluoro-anilino)-5-metil-N-[(3R)-espiro[3.4]octan-3-il]tiazol-4-carboxamida		R/S 90:10
B-4	2-(N-ciano-3,5-difluoro-anilino)-5-metil-N-espiro[3.4]octan-3-il-		racémico

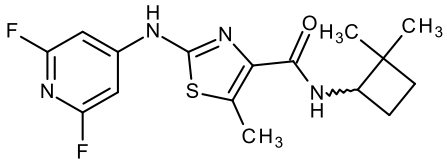
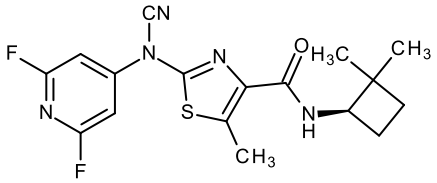
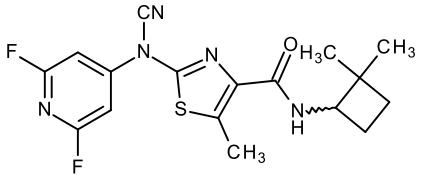
	tiazol-4-carboxamida		
B-5	2-(N-acetil-3,5-difluoro-anilino)-5-metil-N-[(3R)-espiro[3.4]octan-3-il]tiazol-4-carboxamida		R/S 91:9
B-6	2-(N-acetil-3,5-difluoro-anilino)-5-metil-N-espiro[3.4]octan-3-il-tiazol-4-carboxamida		racémico
B-7	2-[(2,6-difluoro-4-piridil)amino]-5-metil-N-[(3S)-espiro[3.4]octan-3-		R/S 89:11

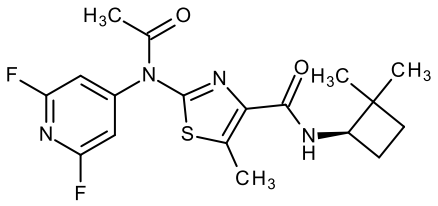
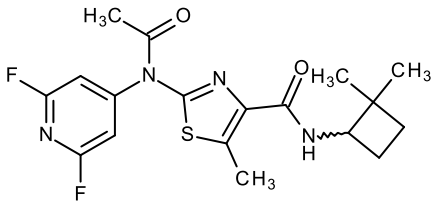
	il]tiazol-4-carboxamida		
B-8	2-[(2,6-difluoro-4-piridil)amino]-5-metil-N-espiro[3.4]octan-3-il-tiazol-4-carboxamida		racémico
B-9	2-[ciano-(2,6-difluoro-4-piridil)amino]-5-metil-*N*-[(3*R*)-espiro[3.4]octan-3-il]tiazol-4-carboxamida		R/S 90:10
B-10	2-[ciano-(2,6-difluoro-4-piridil)amino]-5-metil-*N*-espiro[3.4]octan-3-il-		racémico

	tiazol-4-carboxamida		
B-11	2-[acetil-(2,6-difluoro-4-piridil)amino]-5-metil-N-[(3R)-espiro[3.4]octan-3-il]tiazol-4-carboxamida		R/S 90:10
B-12	2-[acetil-(2,6-difluoro-4-piridil)amino]-5-metil-N-espiro[3.4]octan-3-il-tiazol-4-carboxamida		racémico
B-13	2-(3,5-difluoroanilino)-N-[(1R)-2,2-		Enantiómero-R ee = 98%

	dimetilciclobutil]-5-metil-tiazol-4-carboxamida		
B-14	2-(3,5-difluoroanilino)-N-2,2-dimetilciclobutil-5-metil-tiazol-4-carboxamida		racémico
B-15	2-(N-ciano-3,5-difluoro-anilino)-N-[(1R)-2,2-dimetilciclobutil]-5-metil-tiazol-4-carboxamida		Enantiómero-R ee = 98%
B-16	2-(N-ciano-3,5-difluoro-anilino)-N-2,2-dimetilciclobutil-5-metil-		racémico

	tiazol-4-carboxamida		
B-17	2-(N-acetil-3,5-difluoro-anilino)-N-[(1R)-2,2-dimetilciclobutil]-5-metil-tiazol-4-carboxamida		Enantiómero-R ee = 98%
B-18	2-(N-acetil-3,5-difluoro-anilino)-N-2,2-dimetilciclobutil-5-metil-tiazol-4-carboxamida		racémico
B-19	2-[(2,6-difluoro-4-piridil)amino]-5-metil-N-[(1R)-2,2-dimetilciclobutil]tiazol-4-		R/S 90:10

	carboxamida		
B-20	2-[(2,6-difluoro-4-piridil)amino]-5-metil-N-2,2-dimetilciclobutil-tiazol-4-carboxamida		racémico
B-21	2-[acetil-(2,6-difluoro-4-piridil)amino]-N-[(1R)-2,2-dimetilciclobutil]-5-metil-tiazol-4-carboxamida		R/S 90:10
B-22	2-[ciano-(2,6-difluoro-4-piridil)amino]-N-2,2-dimetilciclobutil-5-metil-tiazol-4-		racémico

	carboxamida		
B-23	2-[acetil-(2,6-difluoro-4-piridil)amino]-N-[(1R)-2,2-dimetilciclobutil]-5-metil-tiazol-4-carboxamida		R/S 90:10
B-24	2-[acetil-(2,6-difluoro-4-piridil)amino]-N-2,2-dimetilciclobutil-5-metil-tiazol-4-carboxamida		racémico

La Tabla C1 a la Tabla C12 muestran los resultados de los compuestos enantioméricos individuales o compuestos enantiopuros/enantioméricamente enriquecidos de acuerdo con la invención y los resultados de los compuestos racémicos correspondientes, que son del estado de la técnica y se pueden preparar a partir de los métodos descritos en el

documento WO2010/012793, WO2017/207362, WO2019/105933, WO2020/109511, WO2020/109509, WO2021/244952.

Los compuestos enantioméricos individuales o los compuestos enantiopuros/enantioméricamente enriquecidos de acuerdo con la invención se pueden preparar de acuerdo con la presente invención o se pueden obtener después de la separación de una mezcla racémica usando métodos de resolución conocidos u obtenidos por medio de una síntesis estereoselectiva. Por ejemplo, los enantiómeros de primera y segunda elución se pueden obtener mediante separación cromatográfica usando una fase estacionaria quiral (tal como columnas CHIRALPAK® basadas en amilosa o celulosa.

Tal como se usa en la presente, el término "Tasa mg i.a./L" se refiere a la tasa de aplicación de mg. i.a. (principio activo) por L de solvente.

Tal como se usa en la presente, el término "enantiómero R" se refiere al compuesto enantiomérico correspondiente con un acceso enantiomérico de al menos 99%.

La eficacia se calculó como se indica en las descripciones del método anteriores.

Tabla C1: Datos biológicos para el compuesto B-2 (enantiómero R) y el compuesto B-1 (racémico)

Método de prueba	**Especie**	**Compuesto**		**Tasa [mg ai/L]**	**Eficacia [%]**
Toda la	*Alternaria*	B-2	racemato	6	30

planta – Tomate preventivo	*solani (Ejemplo B1)*	B-1	Enantiómero -R	6	56
Toda la planta – Preventivo de pepino	*Colletotrichum lagenarium*	B-2	racemato	0.6	42
		B-1	Enantiómero -R	0.6	68
disco foliar	*Puccinia recondita (pre)*	B-2	racemato	7.4	0
		B-1	Enantiómero -R	7.4	70
	Puccinia recondita (CUR)	B-2	racemato	200	0
		B-1	Enantiómero -R	200	70

La Tabla C1 muestra que el compuesto enantiomérico único B-1 de acuerdo con la presente invención muestra niveles ventajosos de actividad biológica para proteger a las plantas contra enfermedades causadas por hongos, en comparación con el compuesto racémico B-2 en las mismas condiciones.

Tabla C2: Datos biológicos para el compuesto B-3 (enantiómero R) y el compuesto B-4 (racémico)

Método de prueba	**Especie**	**Compuesto**		**Tasa [mg ai/L]**	**Eficacia [%]**
Toda la	*Erysiphe*	B-	racemato	2	46

planta – Preventivo de trigo	*graminis*	4				
		B-3	Enantiómero-R	2	88
Toda la planta – Preventivo de trigo	*Puccinia recondita*	B-4	racemato	6	37
		B-3	Enantiómero-R	6	60
Toda la planta – Curativo de trigo	*Puccinia recondita*	B-4	racemato	200	10
		B-3	Enantiómero-R	200	55
Toda la planta – Preventivo de trigo	*Septoria tritici*	B-4	racemato	200	51
		B-3	Enantiómero-R	200	97
cultivo líquido	*Monographella nivalis*	B-4	racemato	0.027	0
		B-3	90:10 (R:S)	0.027	100
disco foliar	*Pyrenophora teres*	B-4	racemato	67	0
		B-3	90:10 (R:S)	67	90

La Tabla C2 muestra que el compuesto enantiomérico único o el compuesto enantioméricamente enriquecido B-3 de acuerdo

con la presente invención muestra niveles ventajosos de actividad biológica para proteger a las plantas contra enfermedades causadas por hongos, en comparación con el compuesto racémico B-4 en las mismas condiciones.

Tabla C3: Datos biológicos para el compuesto B-5 (enantiómero R) y el compuesto B-6 (racémico)

Método de prueba	**Especie**	**Compuesto**		**Tasa [mg ai/L]**	**Eficacia [%]**
Toda la planta – Curativo de pepino	*Colletotrichum lagenarium*	B-6	racemato	20	27
		B-5	Enantiómero-R	20	70
cultivo líquido	*Colletotrichum lagenarium*	B-6	racemato	2.2	50
		B-5	90:10 (R:S)	2.2	70
	Monographella nivalis	B-6	racemato	2.2	70
		B-5	90:10 (R:S)	2.2	100

La Tabla C3 muestra que el compuesto enantiomérico único o el compuesto enantioméricamente enriquecido B-5 de acuerdo con la presente invención muestra niveles ventajosos de actividad biológica para proteger a las plantas contra

enfermedades causadas por hongos, en comparación con el compuesto racémico B-6 en las mismas condiciones.

Tabla C4: Datos biológicos para el compuesto B-7 (enantiómero R) y el compuesto B-8 (racémico)

Método de prueba	**Especie**	**Compuesto**		**Tasa [mg ai/L]**	**Eficacia [%]**
Toda la planta – Preventivo de trigo	*Erysiphe graminis*	B-8	racemato	6	64
		B-7	Enantiómero-R	6	88
Toda la planta – Preventivo de trigo	*Septoria tritici*	B-8	racemato	20	30
		B-7	Enantiómero-R	20	58
cultivo líquido	*Botrytis cinerea*	B-8	racemato	0.082	20
		B-7	Enantiómero-R	0.082	70
	Colletotrichum lagenarium	B-8	racemato	0.027	20
		B-7	Enantiómero-R	0.027	70
	Mycosapherella arachidicola	B-8	racemato	0.74	20
		B-7	Enantiómero-R	0.74	70

	Septoria tritici	B-8	racemato	0.082	0
		B-7	Enantiómero -R	0.082	100
	Sclerotinia sclerotiorum	B-8	racemato	0.027	0
		B-7	Enantiómero -R	0.027	100
disco foliar	*Puccinia recondita (pre)*	B-8	racemato	2.5	50
		B-7	Enantiómero -R	2.5	90
	Alternaria solani	B-8	racemato	67	0
		B-7	Enantiómero -R	67	70

La Tabla C4 muestra que el compuesto enantiomérico único B-7 de acuerdo con la presente invención muestra niveles ventajosos de actividad biológica para proteger a las plantas contra enfermedades causadas por hongos, en comparación con el compuesto racémico B-8 en las mismas condiciones.

Tabla C5: Datos biológicos para el compuesto B-9 (enantiómero R) y el compuesto B-10 (racémico)

Método de prueba	**Especie**	**Compuesto**		**Tasa [mg ai/L]**	**Eficacia [%]**
Toda la planta – Preventivo de uvas	*Uncinula necator*	B-10	racemato	0.6	25
		B-9	Enantiómero-R	0.6	50

Toda la planta – Curativo de trigo	*Puccinia recondita*	B-10	racemato	6	42
		B-9	Enantiómero-R	6	74
Toda la planta – Preventivo de trigo	*Septoria tritici*	B-10	racemato	20	9
		B-9	Enantiómero-R	20	51
Toda la planta – Curativo de pepino	*Colletotrichum lagenarium*	B-10	racemato	0.6	51
		B-9	Enantiómero-R	0.6	76
disco foliar	*Puccinia recondita (pre)*	B-10	racemato	2.5	20
		B-9	90:10 (R:S)	2.5	70
	Puccinia recondita (CUR)	B-10	racemato	67	0
		B-9	90:10 (R:S)	67	100
	Pyrenophora teres	B-10	racemato	67	20
		B-9	90:10 (R:S)	67	70

La Tabla C5 muestra que el compuesto enantiomérico único o el compuesto enantioméricamente enriquecido B-9, de acuerdo con la presente invención muestra niveles ventajosos de actividad biológica para proteger a las plantas contra enfermedades causadas por hongos, en comparación con el compuesto racémico B-10 en las mismas condiciones.

Tabla C6: Datos biológicos para el compuesto B-11 (enantiómero R) y el compuesto B-12 (racémico)

Método de prueba	**Especie**	**Compuesto**		**Tasa [mg ai/L]**	**Eficacia**
Toda la planta – Curativo de trigo	*Puccinia recondita*	B-12	racemato	60	30
		B-11	Enantiómero-R	60	81
Toda la planta – Preventivo de trigo	*Septoria tritici*	B-12	racemato	200	65
		B-11	Enantiómero-R	200	89
Toda la planta – Preventivo de pepino	*Colletotrichum lagenarium*	B-12	racemato	20	4
		B-11	Enantiómero-R	20	86
Toda la planta – Curativo de	*Colletotrichum lagenarium*	B-12	racemato	60	21
		B-	Enantiómer	60	70

pepino		11	o-R		
disco foliar	*Erysiphe graminis*	B-12	racemato	7.4	20
		B-11	90:10 (R:S)	7.4	90
	Puccinia recondita (pre)	B-12	racemato	200	20
		B-11	90:10 (R:S)	200	70

La Tabla C6 muestra que el compuesto enantiomérico único o el compuesto enantioméricamente enriquecido B-11, de acuerdo con la presente invención muestra niveles ventajosos de actividad biológica para proteger a las plantas contra enfermedades causadas por hongos, en comparación con el compuesto racémico B-12 en las mismas condiciones.

Tabla C7: Datos biológicos para el compuesto B-13 (enantiómero R) y el compuesto B-14 (racémico)

Método de prueba	**Especie**	**Compuesto**		**Tasa [mg ai/L]**	**Eficacia [%]**
Toda la planta – Preventivo de uvas	*Uncinula necator*	B-14	racemato	6	63
		B-13	Enantiómero-R	6	100
Toda la planta –	*Puccinia recondita*	B-14	racemato	0.6	13

	Preventivo de trigo		B-13	Enantiómero-R	0.6	60
	Toda la planta – Preventivo de trigo	*Septoria tritici*	B-14	racemato	60	1
			B-13	Enantiómero-R	60	58
	Toda la planta – Preventivo de pepino	*Colletotrichum lagenarium*	B-14	racemato	6	10
			B-13	Enantiómero-R	6	74
	cultivo líquido	*Mycosapherella arachidicola*	B-14	racemato	0.25	20
			B-13	90:10 (R:S)	0.25	90
		Septoria tritici	B-14	racemato	0.082	20
			B-13	90:10 (R:S)	0.082	100
		Monographella nivalis	B-14	racemato	0.027	20
			B-13	90:10 (R:S)	0.027	100
		Sclerotinia sclerotiorum	B-14	racemato	0.082	0
			B-	90:10	0.082	70

		13	(R:S)		
disco foliar	*Puccinia recondita (CUR)*	B-14	racemato	67	0
		B-13	90:10 (R:S)	67	70
	Septoria nodorum	B-14	racemato	200	20
		B-13	90:10 (R:S)	200	90

La Tabla C7 muestra que el compuesto enantiomérico único o el compuesto enantioméricamente enriquecido B-13, de acuerdo con la presente invención muestra niveles ventajosos de actividad biológica para proteger a las plantas contra enfermedades causadas por hongos, en comparación con el compuesto racémico B-14 en las mismas condiciones.

Tabla C8: Datos biológicos para el compuesto B-15 (enantiómero R) y el compuesto B-16 (racémico)

Método de prueba	**Especie**	**Compuesto**		**Tasa [mg ai/L]**	**Eficacia**
Toda la planta – Curativo de trigo	*Puccinia recondita*	B-16	racemato	200	4
		B-15	Enantiómero-R	200	87
Toda la planta –	*Colletotrichum lagenarium*	B-16	racemato	2	4

	Preventivo de pepino		B-15	Enantiómero-R	2	74
	cultivo líquido	*Septoria tritici*	B-16	racemato	0.082	0
			B-15	Enantiómero-R	0.082	70
		Monographella nivalis	B-16	racemato	0.027	0
			B-15	Enantiómero-R	0.027	100
		Sclerotinia sclerotiorum	B-16	racemato	0.74	0
			B-15	Enantiómero-R	0.74	100
	disco foliar	*Puccinia recondita (pre)*	B-16	racemato	2.5	0
			B-15	Enantiómero-R	2.5	70
		Puccinia recondita (CUR)	B-16	racemato	200	0
			B-15	Enantiómero-R	200	100
		Septoria nodorum	B-16	racemato	200	0
			B-	Enantiómer	200	90

		15	o-R		

La Tabla C8 muestra que el compuesto enantiomérico único B-15, de acuerdo con la presente invención, muestra niveles ventajosos de actividad biológica para proteger a las plantas contra enfermedades causadas por hongos, en comparación con el compuesto racémico B-16 en las mismas condiciones.

Tabla C9: Datos biológicos para el compuesto B-17 (enantiómero R) y el compuesto B-18 (racémico)

Método de prueba	**Especie**	**Compuesto**		**Tasa [mg ai/L]**	**Eficacia [%]**
Toda la planta – Preventivo de trigo	*Erysiphe graminis*	B-18	racemato	6	52
		B-17	Enantiómero-R	6	82
Toda la planta – Preventivo de pepino	*Colletotrichum lagenarium*	B-18	racemato	6	10
		B-17	Enantiómero-R	6	62
cultivo líquido	*Monographella nivalis*	B-18	racemato	6.7	70
		B-17	90:10 (R:S)	6.7	100
disco foliar	*Alternaria solani*	B-18	racemato	200	0
		B-	90:10	200	90

		17	(R:S)		

La Tabla C9 muestra que el compuesto enantiomérico único o el compuesto enantioméricamente enriquecido B-17, de acuerdo con la presente invención muestra niveles ventajosos de actividad biológica para proteger a las plantas contra enfermedades causadas por hongos, en comparación con el compuesto racémico B-18 en las mismas condiciones.

Tabla C10: Datos biológicos para el compuesto B-19 (enantiómero R) y el compuesto B-20 (racémico)

Método de prueba	**Especie**	**Compuesto**		**Tasa [mg ai/L]**	**Eficacia [%]**
Toda la planta – Preventivo de uvas	*Uncinula necator*	B-20	racemato	2	13
		B-19	90:10 (R:S)	2	99
Toda la planta – Curativo de pepino	*Colletotrichum lagenarium*	B-20	racemato	6	51
		B-19	90:10 (R:S)	6	82
cultivo líquido	*Septoria tritici*	B-20	racemato	0.082	70
		B-19	90:10 (R:S)	0.082	100
disco foliar	*Erysiphe graminis*	B-20	racemato	0.82	0

		B-19	90:10 (R:S)	0.82	50
	Septoria nodorum	B-20	racemato	200	50
		B-19	90:10 (R:S)	200	90
	Alternaria solani	B-20	racemato	7.4	20
		B-19	90:10 (R:S)	7.4	70

La Tabla C10 muestra que el compuesto enantioméricamente enriquecido B-19, de acuerdo con la presente invención muestra niveles ventajosos de actividad biológica para proteger a las plantas contra enfermedades causadas por hongos, en comparación con el compuesto racémico B-20 en las mismas condiciones.

Tabla C11: Datos biológicos para el compuesto B-21 (enantiómero R) y el compuesto B-22 (racémico)

Método de prueba	**Especie**	**Compuesto**		**Tasa [mg ai/L]**	**Eficacia [%]**
Toda la planta – Preventivo de uvas	*Uncinula necator*	B-22	racemato	2	38
		B-21	90:10 (R:S)	2	81
Toda la	*Colletotrichum*	B-	racemat	6	42

planta – Preventivo de pepino	*lagenarium*	22	o		
		B-21	90:10 (R:S)	6	74
Toda la planta – Curativo de pepino	*Colletotrichum lagenarium*	B-22	racemato	2	21
		B-21	90:10 (R:S)	2	57
disco foliar	*Puccinia recondita (pre)*	B-22	racemato	2.5	50
		B-21	90:10 (R:S)	2.5	90
	Alternaria solani	B-22	racemato	2.5	20
		B-21	90:10 (R:S)	2.5	70

La Tabla C11 muestra que el compuesto enantioméricamente enriquecido B-21, de acuerdo con la presente invención, muestra niveles ventajosos de actividad biológica para proteger a las plantas contra enfermedades causadas por hongos, en comparación con el compuesto racémico B-22 en las mismas condiciones.

Tabla C12: Datos biológicos para el compuesto B-23 (enantiómero R) y el compuesto B-24 (racémico)

Método de prueba	**Especie**	**Compuesto**	**Tasa [mg ai/L]**	**Eficacia [%]**

Toda la planta – Preventivo de trigo	*Erysiphe graminis*	B-24	racemato	0.6	28
		B-23	90:10 (R:S)	0.6	64
Toda la planta – Curativo de trigo	*Puccinia recondita*	B-24	racemato	6	62
		B-23	90:10 (R:S)	6	92
Toda la planta – Preventivo de pepino	*Colletotrichum lagenarium*	B-24	racemato	20	68
		B-23	90:10 (R:S)	20	94
cultivo líquido	*Colletotrichum lagenarium*	B-24	racemato	6.7	0
		B-23	90:10 (R:S)	6.7	90
	Septoria tritici	B-24	racemato	6.7	0
		B-23	90:10 (R:S)	6.7	90
	Pyricularia oryzae	B-24	racemato	0.25	0
		B-23	90:10 (R:S)	0.25	70
	Monographella	B-	racemat	0.74	0

	nivalis	B-24	racemato	0.74	70
		B-23	90:10 (R:S)		
disco foliar	*Puccinia recondita (CUR)*	B-24	racemato	200	50
		B-23	90:10 (R:S)	200	100
	Alternaria solani	B-24	racemato	200	0
		B-23	90:10 (R:S)	200	100

La Tabla C12 muestra que el compuesto enantioméricamente enriquecido B-23, de acuerdo con la presente invención muestra niveles ventajosos de actividad biológica para proteger a las plantas contra enfermedades causadas por hongos, en comparación con el compuesto racémico B-24 en las mismas condiciones.

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.