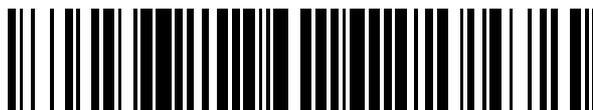


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 485**

51 Int. Cl.:

**C07D 417/14** (2006.01)

**A01N 43/78** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09737829 .3**

96 Fecha de presentación: **18.04.2009**

97 Número de publicación de la solicitud: **2280965**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.02.2011**

54

Título: **Ésteres y tioésteres de ácido tiazol-4-carboxílico como agentes fitoprotectores**

30

Prioridad:

**30.04.2008 EP 08155472**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:

**11.12.2012**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:

**11.12.2012**

73

Titular/es:

**BAYER CROPSCIENCE AG (100.0%)  
Alfred-Nobel-Strasse 50  
40789 Monheim, DE**

72

Inventor/es:

**CRISTAU, PIERRE;  
HERRMANN, STEFAN;  
RAHN, NICOLA;  
VOERSTE, ARND;  
WACHENDORFF-NEUMANN, ULRIKE y  
TSUCHIYA, TOMOKI**

74

Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 392 485 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Ésteres y tioésteres de ácido tiazol-4-carboxílico como agentes fitoprotectores

5 La invención se refiere a ésteres y tioésteres de ácido tiazol-4-carboxílico o sus sales con actividad agroquímica, a su uso, así como a procedimientos y agentes para combatir hongos dañinos fitopatógenos en y/o sobre plantas o en y/o sobre semillas de plantas, a procedimientos para la preparación de tales agentes y a las semillas tratadas, así como a su uso para combatir hongos dañinos fitopatógenos en la agricultura, la horticultura y la silvicultura, en la sanidad animal, en la protección de materiales, así como en los ámbitos doméstico e higiénico. La presente invención se refiere asimismo a un procedimiento para la preparación de los ésteres y tioésteres de ácido tiazol-4-carboxílico.

10 Es conocido que determinadas amidas del ácido tiazol-4-carboxílico sustituidas con piperidinilo se pueden usar como agentes fitoprotectores fungicidas (véanse los documentos WO 07/014290, WO 08/091594). Sin embargo, la eficacia fungicida de estos compuestos no siempre es suficiente, concretamente cuando se aplican cantidades menores. Además, en muchos casos el espectro de actividad de estas amidas es insuficiente. También se describen algunos ésteres de ácido carboxílico como productos intermedios, aunque no se describe ningún efecto biológico.

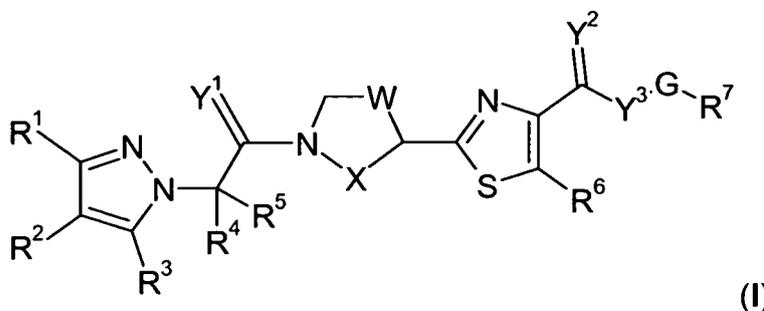
15 En el documento WO 04/058751 se describen ésteres y tioésteres de ácido tiazol-4-carboxílico sustituidos con piperidinilo que se pueden usar como fármacos para modificar la presión arterial.

20 En el documento WO 05/003128 se describen otros ésteres y tioésteres de ácido tiazol-4-carboxílico sustituidos con piperidinilo que se pueden usar igualmente en medicina, en este caso como inhibidores de la proteína microsómica de transferencia de triglicéridos (inhibidores de la MTP). Sin embargo, no se describe ningún efecto sobre agentes patógenos fúngicos.

25 Puesto que los requisitos ecológicos y económicos que deben cumplir los agentes fitoprotectores modernos aumentan constantemente, por ejemplo en lo que al espectro de actividad, la toxicidad, la selectividad, la cantidad de aplicación, la generación de residuos y la fabricabilidad favorable se refiere, y puesto que además pueden surgir, por ejemplo, problemas de resistencias, existe el objetivo permanente de desarrollar nuevos agentes fitoprotectores que en al menos algunos aspectos presenten ventajas respecto a los conocidos.

Sorprendentemente se ha descubierto ahora que los objetivos mencionados se alcanzan, en al menos algunos aspectos, con los presentes ésteres y tioésteres de ácido tiazol-4-carboxílico, y que éstos son adecuados como agentes fitoprotectores, en especial como fungicidas.

Son objeto de la invención compuestos de fórmula (I)



30 en la que los símbolos poseen los significados siguientes:

35  $R^1$  y  $R^3$  son independientemente entre sí H, alquilo  $C_1-C_4$ , alqueno  $C_2-C_4$ , alquino  $C_2-C_4$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , halocicloalquilo  $C_3-C_6$ , fenilo dado el caso sustituido, alcoxi  $C_1-C_4$ , haloalquilo  $C_1-C_4$ , haloalcoxi  $C_1-C_4$ , (alquil- $C_1-C_4$ )carbonilo, formilo,  $CR^8=NOR^9$ ,  $CONR^{10}R^{11}$ , (alcoxi- $C_1-C_4$ )carbonilo,  $COOH$ , halógeno, hidroxilo o ciano,

$R^2$  es H, fenilo sustituido o no sustituido, alquilo  $C_1-C_4$ , alqueno  $C_2-C_4$ , alquino  $C_2-C_4$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , halocicloalquilo  $C_3-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_4$ , haloalquilo  $C_1-C_4$ , haloalcoxi  $C_1-C_4$ , (alquil- $C_1-C_4$ )carbonilo, formilo,  $CR^8=NOR^9$ ,  $CONR^{10}R^{11}$ , (alcoxi- $C_1-C_4$ )carbonilo,  $COOH$ , halógeno, hidroxilo, ciano, nitro o  $NR^{10}R^{11}$ ,

o

40  $R^1$  y  $R^2$  o  $R^2$  y  $R^3$  forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un ciclo de 5 a 7 miembros sustituido o no sustituido, parcialmente saturado o insaturado, que puede contener hasta tres heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O y S, sin que se encuentren adyacentes dos átomos de oxígeno,

45 seleccionándose los sustituyentes posibles independientemente entre sí entre alquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_4$ , oxo, hidroxilo o halógeno,

$R^4$  y  $R^5$  son independientemente entre sí H, alquilo  $C_1-C_4$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$  o haloalquilo  $C_1-C_4$ ,

o

$R^4$  y  $R^5$  forman, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un ciclo de 3 a 7 miembros saturado, sustituido o no sustituido, que puede contener hasta tres heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sin que se encuentren adyacentes dos átomos de oxígeno,

5 seleccionándose los sustituyentes posibles independientemente entre sí entre alquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_4$ , oxo, hidroxilo, halógeno,

$Y^1, Y^2, Y^3$  representan independientemente entre sí azufre u oxígeno,

X representa un enlace directo o una cadena carbonada  $C_1$  a  $C_3$  sustituida o no sustituida, en la que los átomos de carbono llevan como sustituyentes independientemente entre sí H, alquilo  $C_1-C_4$  u oxo,

10 W representa una cadena carbonada  $C_1$  a  $C_3$  sustituida o no sustituida, en la que los átomos de carbono llevan como sustituyentes independientemente entre sí H, alquilo  $C_1-C_4$  u oxo,

$R^6$  representa H, alquilo  $C_1-C_4$ , haloalquilo  $C_1-C_4$ , (alquil- $C_1-C_4$ )carbonilo, formilo,  $CR^8=NOR^9$ ,  $CONR^{10}R^{11}$ , (alcoxi- $C_1-C_4$ )carbonilo, COOH,  $NR^{10}R^{11}$ , nitro, halógeno o ciano,

G es  $(C(R^{12})_2)_m$ ,

15 con m = 0 a 6,

$R^7$  representa alquilo  $C_5-C_{10}$ , alqueno  $C_2-C_{16}$ , alquino  $C_2-C_{16}$ , cicloalquilo  $C_3-C_{15}$ , cicloalqueno  $C_5-C_{15}$ , heterociclo  $C_3-C_{15}$ , arilo, heteroarilo o Si(alquilo- $C_1-C_4$ )<sub>3</sub> sustituido o no sustituido,

seleccionándose los sustituyentes posibles independientemente entre sí de la lista siguiente:

20 halógeno, ciano, nitro, nitroso, alquilo  $C_1-C_4$ , haloalquilo  $C_1-C_4$ , arilalquilo, arilhaloalquilo, hidroxilo, oxo, alcoxi  $C_1-C_4$ , O(alquil- $C_1-C_6$ )<sub>m</sub>O-alquilo  $C_1-C_6$ , O-cicloalquilo  $C_3-C_6$ , O-fenilo, haloalcoxi  $C_1-C_4$ , SH, tioalquilo  $C_1-C_6$ , tiohaloalquilo  $C_1-C_6$ , S-fenilo, SO<sub>2</sub>-alquilo  $C_1-C_6$ , SO<sub>2</sub>-haloalquilo  $C_1-C_6$ , SO-alquilo  $C_1-C_6$ , SO-haloalquilo  $C_1-C_6$ , CO<sub>2</sub>H, (alquil- $C_1-C_4$ )carbonilo, (haloalquil- $C_1-C_4$ )carbonilo, formilo,  $CR^8=NOR^9$ ,  $CONR^{10}R^{11}$ , (alcoxi- $C_1-C_4$ )carbonilo, COOH,  $NR^{10}R^{11}$ , ciclopropilamino, CH<sub>2</sub>COCH<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>O-alquilo  $C_1-C_6$ , CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>SMe, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SMe, cicloalquilo  $C_3-C_6$ , 1-metoxiciclopropilo, 1-clorociclopropilo, ciclohexilmetilo, alqueno  $C_2-C_6$ , alquino  $C_2-C_6$ , Si(alquilo- $C_1-C_4$ )<sub>3</sub>, fenilo o bencilo,

25

o

dos sustituyentes adyacentes forman un anillo de dioxolano o de dioxano sustituido, dado el caso, con metilo o halógeno,

$R^1, R^9, R^{10}, R^{11}$  son independientemente H, alquilo  $C_1-C_4$  o cicloalquilo  $C_3-C_6$ ,

30 o

$R^{10}$  y  $R^{11}$  forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un ciclo de 3 a 7 miembros saturado, sustituido o no sustituido, que puede contener hasta dos heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O y S, sin que se encuentren adyacentes dos átomos de oxígeno,

35 seleccionándose los sustituyentes posibles independientemente entre sí entre alquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_4$ , halógeno u oxo,

$R^{12}$  es igual o diferente e independientemente entre sí H, halógeno, alquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_4$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$  o haloalquilo  $C_1-C_4$ ,

o

dos o cuatro  $R^{12}$  en dos átomos de carbono adyacentes, respectivamente, representan enlaces directos,

40 así como sus sales con actividad agroquímica.

Los ésteres y tioésteres de ácido tiazol-4-carboxílico de fórmula (I) de acuerdo con la invención, así como sus sales con actividad agroquímica, son excelentemente adecuados para combatir hongos dañinos fitopatógenos. Los compuestos de acuerdo con la invención antes mencionados muestran una alta eficacia fungicida y se pueden usar en la protección de plantas, en los ámbitos doméstico e higiénico, así como en la protección de materiales.

45 Los compuestos de fórmula (I) pueden estar presentes tanto en forma pura como en mezclas de las diferentes formas isoméricas posibles, en especial de estereoisómeros, tales como los isómeros E y Z, treo y eritro, endo o exo, así como los ópticos, tales como los isómeros R y S o los atropisómeros, pero también, dado el caso, de tautómeros. Se reivindican los isómeros E y Z, los isómeros treo y eritro, así como los ópticos, cualquier mezcla de estos isómeros y las formas tautoméricas posibles.

50 Se prefieren los compuestos de fórmula (I) en la que uno o varios de los símbolos poseen uno de los significados siguientes:

$R^1$  y  $R^3$  son independientemente entre sí H, alquilo  $C_1-C_4$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_3$ , haloalquilo  $C_1-C_3$ ,

haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halógeno, hidroxilo, ciano o fenilo,

R<sup>2</sup> es H, fenilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halógeno, hidroxilo, ciano o NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>,

o

5 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo de fenilo,

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son independientemente entre sí H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

o

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> forman, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo de ciclopropilo,

Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup> representan oxígeno,

10 Y<sup>3</sup> representa azufre u oxígeno,

X representa un enlace directo, CH<sub>2</sub> o CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>,

W representa CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> o CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>,

R<sup>6</sup> representa H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, NHMe, NMe<sub>2</sub>, cloro, flúor o ciano,

G es (C(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>,

15 con m = 0 a 4,

R<sup>7</sup> representa alquilo C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>, cicloalqueno C<sub>5</sub>-C<sub>15</sub>, heterociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>, arilo, hetarilo o Si(alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>3</sub> sustituido o no sustituido,

seleccionándose los sustituyentes posibles independientemente entre sí de la lista siguiente:

20 flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, nitro, CF<sub>3</sub>, CFH<sub>2</sub>, CF<sub>2</sub>H, C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, CCl<sub>3</sub>, hidroxilo, OMe, OEt, OPr, O*iso*Pr, O*bu*, O*sec*Bu, O*iso*Bu, O*terc*Bu, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OCH<sub>3</sub>, O-ciclohexilo, O-ciclopentilo, O-ciclopropilo, O-fenilo, OCF<sub>3</sub>, OCF<sub>2</sub>H, OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, OCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, SH, SMe, SET, SCF<sub>3</sub>, SCF<sub>2</sub>H, S-fenilo, SO<sub>2</sub>Me, SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, S*OMe*, S*OEt*, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>Et, CO<sub>2</sub>Pr, CO<sub>2</sub>*iso*Pr, CO<sub>2</sub>*terc*Bu, COMe, C<sub>2</sub>OCF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, NHMe, NMe<sub>2</sub>, NH*Et*, N*Et*<sub>2</sub>, N*HPr*, N*iso*Pr, N*H*n**Bu, N*H*terc**Bu, N*H*iso**Bu, N*H*sec**Bu, ciclopropilamino, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, aziridinilo, azetidino, formilo, CH<sub>2</sub>COCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OMe, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OMe, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>SMe, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SMe, metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, 1-metoxiciclopropilo, 1-clorociclopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, prop-2-en-1-ilo, 1-metilprop-2-en-1-ilo, but-3-en-1-ilo, trimetilsililmetilo, fenilo, bencilo, -CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>C≡CH, -C≡CH,

o

30 dos sustituyentes adyacentes forman un anillo de dioxolano o de dioxano sustituido, dado el caso, con metilo o halógeno,

R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son independientemente entre sí H, metilo, etilo, isopropilo o ciclopropilo,

o

35 R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo de aziridinilo, de azetidino, de pirrolidinilo, de piperidinilo o de morfolinilo,

R<sup>12</sup> es igual o diferente e independientemente entre sí H, metilo, etilo, cloro, flúor, trifluorometilo, metoxi o ciclopropilo,

o

dos o cuatro R<sup>12</sup> en dos átomos de carbono adyacentes, respectivamente, representan enlaces directos,

40 así como sus sales con actividad agroquímica.

Se prefieren especialmente los compuestos de fórmula (I) en la que uno o varios de los símbolos poseen uno de los significados siguientes:

R<sup>1</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>,

R<sup>2</sup> representa H, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> o halógeno,

45 o

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo de fenilo,

R<sup>3</sup> representa H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> o fenilo,

- R<sup>4</sup> representa H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>,  
R<sup>5</sup> representa H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> o ciclopropilo,  
o  
R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> forman, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo de ciclopropilo,
- 5 Y<sup>1</sup> representa oxígeno,  
Y<sup>2</sup> representa oxígeno,  
Y<sup>3</sup> representa azufre u oxígeno,  
X representa CH<sub>2</sub> o CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>,  
W representa CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> o CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>,
- 10 R<sup>6</sup> representa H o metilo,  
G es (C(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>)<sub>m</sub>,  
con m = 0 a 4,  
R<sup>7</sup> representa alquilo C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>, cicloalquenilo C<sub>5</sub>-C<sub>15</sub>, heterociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>, arilo, hetarilo o Si(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>3</sub>,
- 15 seleccionándose los sustituyentes posibles independientemente entre sí de la lista siguiente:  
flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, nitro, CF<sub>3</sub>, hidroxilo, OMe, O-fenilo, OCF<sub>3</sub>, OCF<sub>2</sub>H, OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, OCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, SMe, S-fenilo, metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, fenilo, bencilo, -CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub> o -C≡CH,  
R<sup>12</sup> es igual o diferente e independientemente entre sí H, metilo o etilo,
- 20 así como sus sales con actividad agroquímica.  
Se prefieren muy especialmente los compuestos de fórmula (I) en la que uno o varios de los símbolos poseen uno de los significados siguientes:  
R<sup>1</sup> representa metilo, etilo, 1-metiletilo, 1,1-dimetiletilo, difluorometilo, trifluorometilo o pentafluoroetilo,  
R<sup>2</sup> representa H o cloro,  
25 o  
R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo de fenilo,  
R<sup>3</sup> representa H, metilo, 1,1-dimetiletilo, difluorometilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o fenilo,  
R<sup>4</sup> representa H o metilo,  
R<sup>5</sup> representa H, metilo o ciclopropilo,
- 30 o  
R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> forman, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo de ciclopropilo,  
Y<sup>1</sup> representa oxígeno,  
Y<sup>2</sup> representa oxígeno,  
Y<sup>3</sup> representa azufre u oxígeno,
- 35 X representa CH<sub>2</sub> o CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>,  
W representa CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> o CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>,  
R<sup>6</sup> representa H o metilo,  
G representa un enlace directo, CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH(CH<sub>3</sub>), CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) o CH(CF<sub>3</sub>),
- 40 R<sup>7</sup> representa metilo, terc-butilo, heptan-3-ilo, octilo, (1Z)-prop-1-en-1-ilo, (E)-2-feniletlenilo, hex-1-en-3-ilo, difenilmetilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilo, (1R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilo, (1S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-ilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilo, decahidro-naftalen-1-ilo, 1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-ilo, 2,3-dihidro-1H-inden-1-ilo, 2,3-dihidro-1H-inden-2-ilo, ciclopropilo, 2,2-diclorociclopropilo, ciclopentilo, 1-etinilciclopentilo, ciclohexilo, 2-metilciclohexilo, 2,6-dimetilciclohexilo, 4-terc-butilciclohexilo, 5-metil-2-(propan-2-il)-ciclohexilo, 3-metil-5-

5 (propan-2-il)ciclohexilo, 1-cianociclohexilo, 1-etinilciclohexilo, cicloheptilo, ciclopropil(fenil)metilo, (1S,2R)-1,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]hept-2-ilo, fenilo, 4-fluorofenilo, 2-bromofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2,4,6-triclorofenilo, 2,4,6-trifluorofenilo, 2-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2,4-dimetoxifenilo, 2,6-dimetoxifenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 4-nitrofenilo, 2-(trifluorometil)fenilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, 2-(trifluorometoxi)fenilo, 4-(trifluorometoxi)fenilo, 4-terc-butilfenilo, bifenil-2-ilo, bifenil-3-ilo, bifenil-4-ilo, 3-fenoxifenilo, 4-fenoxifenilo, 2-[1-metoxi-2-(metilamino)-2-oxoetil]fenilo, 2-[(metilamino)(oxo)acetil]fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, feniletinilo, 2-tienilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, quinolin-5-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-7-ilo, quinolin-8-ilo, isoquinolin-5-ilo, 1,3-benzoxazol-4-ilo, trifluorometilo, morfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, dimetilamino o trimetilsililo,

10 así como sus sales con actividad agroquímica.

Los más preferidos son los compuestos de fórmula (I) en la que uno o varios de los símbolos poseen uno de los significados siguientes:

- 15 R<sup>1</sup> representa metilo, etilo, 1-metiletilo, 1,1-dimetiletilo, difluorometilo, trifluorometilo o pentafluoroetilo,
- R<sup>2</sup> representa H o cloro,
- R<sup>3</sup> representa H, metilo, 1,1-dimetiletilo, difluorometilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o fenilo,
- R<sup>4</sup> representa H o metilo,
- R<sup>5</sup> representa H o metilo,
- 20 Y<sup>1</sup> representa oxígeno,
- Y<sup>2</sup> representa oxígeno,
- Y<sup>3</sup> representa azufre u oxígeno,
- X representa CH<sub>2</sub> o CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>,
- W representa CH<sub>2</sub> o CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>,
- R<sup>6</sup> representa H,
- 25 G representa un enlace directo, CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH(CH<sub>3</sub>) o CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),
- R<sup>7</sup> representa heptan-3-ilo, octilo, (1Z)-prop-1-en-1-ilo, (E)-2-feniletlenilo, hex-1-en-3-ilo, difenilmetilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilo, (1R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilo, (1S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-ilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilo, decahidro-naftalen-1-ilo, 1,4-dioxaspiro [4.5]dec-8-ilo, 2,3-dihidro-1H-inden-1-ilo, 2,3-dihidro-1H-inden-2-ilo, ciclopropilo, 30 ciclopentilo, 1-etinilciclopentilo, ciclohexilo, 2-metilciclohexilo, 2,6-dimetilciclohexilo, 4-terc-butilciclohexilo, 5-metil-2-(propan-2-il)-ciclohexilo, 3-metil-5-(propan-2-il)ciclohexilo, 1-cianociclohexilo, 1-etinilciclohexilo, cicloheptilo, ciclopropil(fenil)metilo, (1S,2R)-1,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]hept-2-ilo, fenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2,4,6-triclorofenilo, 2,4,6-trifluorofenilo, 2-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2,4-dimetoxifenilo, 2,6-dimetoxifenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 4-nitrofenilo, 2-(trifluorometil)-fenilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, 2-(trifluorometoxi)fenilo, 4-(trifluorometoxi)fenilo, 4-terc-butilfenilo, bifenil-2-ilo, bifenil-3-ilo, bifenil-4-ilo, 3-fenoxifenilo, 4-fenoxifenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, feniletinilo, 2-tienilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, 35 piridin-4-ilo, quinolin-5-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-7-ilo, quinolin-8-ilo, isoquinolin-5-ilo, 1,3-benzoxazol-4-ilo, trifluorometilo, dimetilamino o trimetilsililo,

40 así como sus sales con actividad agroquímica.

Asimismo se prefieren especialmente los compuestos de fórmula (I) en la que uno o varios de los símbolos poseen uno de los significados siguientes:

- R<sup>1</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>,
- R<sup>2</sup> representa H y
- 45 R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>,

presentando los demás sustituyentes uno o varios de los significados antes mencionados,

así como sus sales con actividad agroquímica.

Asimismo se prefieren especialmente los compuestos de fórmula (I) en la que uno o varios de los símbolos poseen uno de los significados siguientes:

- 50 R<sup>1</sup> representa metilo, etilo, 1-metiletilo, 1,1-dimetiletilo, difluorometilo, trifluorometilo o pentafluoroetilo,
- R<sup>2</sup> representa H y

- $R^3$  representa metilo, 1,1-dimetiletilo, difluorometilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o fenilo, presentando los demás sustituyentes uno o varios de los significados antes mencionados, así como sus sales con actividad agroquímica.
- 5 Asimismo se prefieren especialmente los compuestos de fórmula (I) en la que uno o varios de los símbolos poseen uno de los significados siguientes:
- X representa  $CH_2CH_2$  y
- W representa  $CH_2$ , presentando los demás sustituyentes uno o varios de los significados antes mencionados, así como sus sales con actividad agroquímica.
- 10 Asimismo se prefieren especialmente los compuestos de fórmula (I) en la que  $Y^3$  representa oxígeno, presentando los demás sustituyentes uno o varios de los significados antes mencionados, así como sus sales con actividad agroquímica.
- Asimismo se prefieren especialmente los compuestos de fórmula (I) en la que
- 15  $R^6$  representa H, presentando los demás sustituyentes uno o varios de los significados antes mencionados, así como sus sales con actividad agroquímica.
- Asimismo se prefieren especialmente los compuestos de fórmula (I) en la que
- G representa  $CH_2$ ,  $CH_2CH_2$ ,  $CH(CH_3)$  o  $CH(CH_2CH_3)$ ,
- 20 presentando los demás sustituyentes uno o varios de los significados antes mencionados, así como sus sales con actividad agroquímica.
- Asimismo se prefieren especialmente los compuestos de fórmula (I) en la que
- $R^7$  representa alquilo  $C_5-C_{10}$ ,
- 25 presentando los demás sustituyentes uno o varios de los significados antes mencionados, así como sus sales con actividad agroquímica.
- Asimismo se prefieren especialmente los compuestos de fórmula (I) en la que
- $R^7$  representa alquilo  $C_5-C_8$ ,
- presentando los demás sustituyentes uno o varios de los significados antes mencionados, así como sus sales con actividad agroquímica.
- 30 Asimismo se prefieren muy especialmente los compuestos de fórmula (I) en la que  $R^7$  representa heptan-3-ilo u octilo, presentando los demás sustituyentes uno o varios de los significados antes mencionados, así como sus sales con actividad agroquímica.
- Asimismo se prefieren especialmente los compuestos de fórmula (I) en la que
- 35  $R^7$  representa alqueno  $C_2-C_{16}$ , presentando los demás sustituyentes uno o varios de los significados antes mencionados, así como sus sales con actividad agroquímica.
- Asimismo se prefieren especialmente los compuestos de fórmula (I) en la que
- $R^7$  representa alqueno  $C_2-C_6$ ,
- 40 presentando los demás sustituyentes uno o varios de los significados antes mencionados, así como sus sales con actividad agroquímica.
- Asimismo se prefieren especialmente los compuestos de fórmula (I) en la que
- $R^7$  representa (1Z)-prop-1-en-1-ilo o hex-1-en-3-ilo,
- 45 presentando los demás sustituyentes uno o varios de los significados antes mencionados, así como sus sales con actividad agroquímica.

- Asimismo se prefieren especialmente los compuestos de fórmula (I) en la que  
 $R^7$  representa alquinilo  $C_2-C_{16}$ ,  
 presentando los demás sustituyentes uno o varios de los significados antes mencionados, así como sus sales con actividad agroquímica.
- 5 Asimismo se prefieren especialmente los compuestos de fórmula (I) en la que  
 $R^7$  representa alquinilo  $C_2-C_6$ ,  
 presentando los demás sustituyentes uno o varios de los significados antes mencionados, así como sus sales con actividad agroquímica.
- Asimismo se prefieren especialmente los compuestos de fórmula (I) en la que  
 10  $R^7$  representa cicloalquilo  $C_3-C_{15}$ ,  
 presentando los demás sustituyentes uno o varios de los significados antes mencionados, así como sus sales con actividad agroquímica.
- Asimismo se prefieren especialmente los compuestos de fórmula (I) en la que  
 $R^7$  representa cicloalquilo  $C_3-C_8$ ,  
 15 presentando los demás sustituyentes uno o varios de los significados antes mencionados, así como sus sales con actividad agroquímica.
- Asimismo se prefieren especialmente los compuestos de fórmula (I) en la que  
 $R^7$  representa ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo,  
 20 presentando los demás sustituyentes uno o varios de los significados antes mencionados, así como sus sales con actividad agroquímica.
- Asimismo se prefieren especialmente los compuestos de fórmula (I) en la que  
 $R^7$  representa cicloalquenilo  $C_5-C_{15}$ ,  
 presentando los demás sustituyentes uno o varios de los significados antes mencionados, así como sus sales con actividad agroquímica.
- 25 Asimismo se prefieren especialmente los compuestos de fórmula (I) en la que  
 $R^7$  representa cicloalquenilo  $C_5-C_8$ ,  
 presentando los demás sustituyentes uno o varios de los significados antes mencionados, así como sus sales con actividad agroquímica.
- Asimismo se prefieren especialmente los compuestos de fórmula (I) en la que  
 30  $R^7$  representa heterociclilo  $C_3-C_{15}$ ,  
 presentando los demás sustituyentes uno o varios de los significados antes mencionados, así como sus sales con actividad agroquímica.
- Asimismo se prefieren especialmente los compuestos de fórmula (I) en la que  
 $R^7$  representa heterociclilo  $C_5-C_6$ ,  
 35 presentando los demás sustituyentes uno o varios de los significados antes mencionados, así como sus sales con actividad agroquímica.
- Asimismo se prefieren especialmente los compuestos de fórmula (I) en la que  
 $R^7$  representa arilo,  
 40 presentando los demás sustituyentes uno o varios de los significados antes mencionados, así como sus sales con actividad agroquímica.
- Asimismo se prefieren especialmente los compuestos de fórmula (I) en la que  
 $R^7$  representa fenilo, o naftilo o indenilo saturado o parcial o totalmente insaturado, sustituido o no sustituido,  
 presentando los demás sustituyentes uno o varios de los significados antes mencionados, así como sus sales con actividad agroquímica.
- 45 Asimismo se prefieren especialmente los compuestos de fórmula (I) en la que

R<sup>7</sup> representa fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilo, (1R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilo, (1S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-ilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilo, decahidronaftalen-1-ilo, 2,3-dihidro-1H-inden-1-ilo o 2,3-dihidro-1H-inden-2-ilo,

5 presentando los demás sustituyentes uno o varios de los significados antes mencionados, así como sus sales con actividad agroquímica.

Asimismo se prefieren especialmente los compuestos de fórmula (I) en la que

R<sup>7</sup> representa hetarilo,

presentando los demás sustituyentes uno o varios de los significados antes mencionados, así como sus sales con actividad agroquímica.

10 Asimismo se prefieren especialmente los compuestos de fórmula (I) en la que

R<sup>7</sup> representa furan-2-ilo, furan-3-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo, pirrol-1-ilo, pirrol-2-ilo, pirrol-3-ilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, oxazol-5-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo, isotiazol-5-ilo, pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-2-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,4-triazol-4-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, piridazin-3-ilo, piridazin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, pirazin-2-ilo, 1,3,5-triazin-2-ilo, 1,2,4-triazin-3-ilo, indol-1-ilo, indol-2-ilo, indol-3-ilo, indol-4-ilo, indol-5-ilo, indol-6-ilo, indol-7-ilo, bencimidazol-1-ilo, bencimidazol-2-ilo, bencimidazol-4-ilo, bencimidazol-5-ilo, indazol-1-ilo, indazol-3-ilo, indazol-4-ilo, indazol-5-ilo, indazol-7-ilo, indazol-2-ilo, 1-benzofuran-2-ilo, 1-benzofuran-3-ilo, 1-benzofuran-4-ilo, 1-benzofuran-5-ilo, 1-benzofuran-6-ilo, 1-benzofuran-7-ilo, 1-benzotiofen-2-ilo, 1-benzotiofen-3-ilo, 1-benzotiofen-4-ilo, 1-benzotiofen-5-ilo, 1-benzotiofen-6-ilo, 1-benzotiofen-7-ilo, 1,3-benzotiazol-2-ilo, 1,3-benzotiazol-4-ilo, 1,3-benzotiazol-5-ilo, 1,3-benzotiazol-6-ilo, 1,3-benzotiazol-7-ilo, 1,3-benzoxazol-2-ilo, 1,3-benzoxazol-4-ilo, 1,3-benzoxazol-5-ilo, 1,3-benzoxazol-6-ilo, 1,3-benzoxazol-7-ilo, quinolin-2-ilo, quinolin-3-ilo, quinolin-4-ilo, quinolin-5-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-7-ilo, quinolin-8-ilo, isoquinolin-1-ilo, isoquinolin-3-ilo, isoquinolin-4-ilo, isoquinolin-5-ilo, isoquinolin-6-ilo, isoquinolin-7-ilo o isoquinolin-8-ilo,

presentando los demás sustituyentes uno o varios de los significados antes mencionados, así como sus sales con actividad agroquímica.

Asimismo se prefieren especialmente los compuestos de fórmula (I) en la que

30 R<sup>7</sup> representa piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, quinolin-5-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-7-ilo, quinolin-8-ilo, isoquinolin-5-ilo o 1,3-benzoxazol-4-ilo,

presentando los demás sustituyentes uno o varios de los significados antes mencionados, así como sus sales con actividad agroquímica.

Asimismo se prefieren especialmente los compuestos de fórmula (I) en la que

35 R<sup>7</sup> representa Si(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>3</sub>,

presentando los demás sustituyentes uno o varios de los significados antes mencionados, así como sus sales con actividad agroquímica.

Asimismo se prefieren especialmente los compuestos de fórmula (I) en la que

40 R<sup>7</sup> representa Si(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)<sub>3</sub>,

presentando los demás sustituyentes uno o varios de los significados antes mencionados, así como sus sales con actividad agroquímica.

Asimismo se prefieren especialmente los compuestos de fórmula (I) en la que

45 R<sup>7</sup> representa trimetilsililo,

presentando los demás sustituyentes uno o varios de los significados antes mencionados, así como sus sales con actividad agroquímica.

Dependiendo del tipo de sustituyentes antes definidos, los compuestos de fórmula (I) presentan propiedades ácidas o básicas y pueden formar sales, dado el caso también sales internas, o aductos con ácidos inorgánicos u orgánicos o con bases o iones metálicos. Si los compuestos de fórmula (I) llevan amino, alquilamino u otros grupos que inducen propiedades básicas, estos compuestos se pueden hacer reaccionar con ácidos para dar sales o se generan directamente como sales en la síntesis. Si los compuestos de fórmula (I) llevan hidroxilo, carboxilo u otros grupos que inducen propiedades ácidas, estos compuestos se pueden hacer reaccionar con bases para dar sales. Las bases adecuadas son, por ejemplo, hidróxidos, carbonatos, hidrogenocarbonatos de los metales alcalinos y alcalinotérreos, especialmente los de sodio, potasio, magnesio y calcio, así como amoníaco, aminas primarias, secundarias y terciarias con grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, mono-, di- y trialcanolaminas de alcanos C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, colina, así como clorocolina.

Las sales que se puede obtener de este modo presentan igualmente propiedades fungicidas.

Ejemplos de ácidos inorgánicos son hidrácidos halogenados, tales como fluoruro de hidrógeno, cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno y yoduro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido nítrico, y sales ácidas tales como  $\text{NaHSO}_4$  y  $\text{KHSO}_4$ . Como ácidos orgánicos se consideran, por ejemplo, ácido fórmico, ácido carbónico y ácidos alcanóicos, tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido tricloroacético y ácido propiónico, así como ácido glicólico, ácido tiocianico, ácido láctico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido oxálico, ácidos alquilsulfónicos (ácidos sulfónicos con restos alquilo lineales o ramificados con 1 a 20 átomos de carbono), ácidos arilsulfónicos o arildisulfónicos (restos aromáticos, tales como fenilo y naftilo, que llevan uno o dos grupos ácido sulfónico), ácidos alquilosulfónicos (ácidos sulfónicos con restos alquilo lineales o ramificados con 1 a 20 átomos de carbono), ácidos arilfosfónicos o arildifosfónicos (restos aromáticos, tales como fenilo y naftilo, que llevan uno o dos restos ácido fosfónico), pudiendo llevar los restos alquilo o arilo sustituyentes adicionales, por ejemplo ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido p-aminosalicílico, ácido 2-fenoxibenzoico, ácido 2-acetoxibenzoico, etc..

Como iones metálicos se consideran, en particular, los iones de los elementos del grupo IIa, especialmente calcio y magnesio, del grupo IIIa y IVa, especialmente aluminio, estaño y plomo, así como de los grupos Ib a VIIIb, especialmente cromo, manganeso, hierro, cobalto, níquel, cobre, cinc y otros. Se prefieren especialmente los iones metálicos de los elementos del cuarto periodo. Los metales pueden estar presentes con sus diferentes valencias.

Los grupos dado el caso sustituidos pueden estar mono- o polisustituidos, en los que en el caso de las polisustituciones los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

En las definiciones de los símbolos dadas en las fórmulas precedentes se han usado términos colectivos que son representativos de los sustituyentes siguientes:

**Halógeno:** Flúor, cloro, bromo y yodo;

**Arilo:** Sistema de anillos mono-, bi- o tricíclico de 5 a 15 miembros, no sustituido o, dado el caso, sustituido y parcial o totalmente insaturado, con hasta 3 miembros de anillo seleccionados de los grupos  $\text{C}(=\text{O})$ ,  $\text{C}(=\text{S})$ , en el que al menos uno de los anillos del sistema de anillos está totalmente insaturado, como, por ejemplo (pero sin limitarse a), benceno, naftaleno, tetrahidronaftaleno, antraceno, indano, fenantreno, azuleno.

**Alquilo:** Restos hidrocarbonados saturados, lineales o ramificados con 1 a 10 átomos de carbono, como, por ejemplo (pero sin limitarse a), metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 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 y 1-etil-2-metilpropilo, heptilo, 1-metilhexilo, octilo, 1,1-dimetilhexilo, 2-etilhexilo, 1-etilhexilo, nonilo, 1,2,2-trimetilhexilo, decilo.

**Haloalquilo:** Grupos alquilo lineales o ramificados con 1 a 4 átomos de carbono (como los que se han mencionado anteriormente), en los que los átomos de hidrógeno en estos grupos pueden estar sustituidos parcial o totalmente por átomos de halógeno tales como los que se han mencionado anteriormente, por ejemplo (pero sin limitarse a) haloalquilo  $\text{C}_1\text{-C}_2$ , como clorometilo, bromometilo, diclorometilo, triclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorofluorometilo, diclorofluorometilo, clorodifluorometilo, 1-cloroetilo, 1-bromoetilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-cloro-2-fluoroetilo, 2-cloro-2-difluoroetilo, 2,2-dicloro-2-fluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, pentafluoroetilo y 1,1,1-trifluoroprop-2-ilo;

**Alqueno:** Restos hidrocarbonados insaturados, lineales o ramificados con 2 a 16 átomos de carbono y al menos un enlace doble en una posición cualquiera, como, por ejemplo (pero sin limitarse a) alqueno  $\text{C}_2\text{-C}_6$ , como etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metiletenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-metil-1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-metil-1-butenilo, 2-metil-1-butenilo, 3-metil-1-butenilo, 1-metil-2-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-metil-3-butenilo, 2-metil-3-butenilo, 3-metil-3-butenilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 1,2-dimetil-1-propenilo, 1,2-dimetil-2-propenilo, 1-etil-1-propenilo, 1-etil-2-propenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 1-metil-1-pentenilo, 2-metil-1-pentenilo, 3-metil-1-pentenilo, 4-metil-1-pentenilo, 1-metil-2-pentenilo, 2-metil-2-pentenilo, 3-metil-2-pentenilo, 4-metil-2-pentenilo, 1-metil-3-pentenilo, 2-metil-3-pentenilo, 3-metil-3-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-metil-4-pentenilo, 2-metil-4-pentenilo, 3-metil-4-pentenilo, 4-metil-4-pentenilo, 1,1-dimetil-2-butenilo, 1,1-dimetil-3-butenilo, 1,2-dimetil-1-butenilo, 1,2-dimetil-2-butenilo, 1,2-dimetil-3-butenilo, 1,3-dimetil-1-butenilo, 1,3-dimetil-2-butenilo, 1,3-dimetil-3-butenilo, 2,2-dimetil-3-butenilo, 2,3-dimetil-1-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, 2,3-dimetil-3-butenilo, 3,3-dimetil-1-butenilo, 3,3-dimetil-2-butenilo, 1-etil-1-butenilo, 1-etil-2-butenilo, 1-etil-3-butenilo, 2-etil-1-butenilo, 2-etil-2-butenilo, 2-etil-3-butenilo, 1,1,2-trimetil-2-propenilo, 1-etil-1-metil-2-propenilo, 1-etil-2-metil-1-propenilo y 1-etil-2-metil-2-propenilo;

**Alquino:** Grupos hidrocarbonados lineales o ramificados con 2 a 16 átomos de carbono y al menos un enlace triple en una posición cualquiera, como, por ejemplo (pero sin limitarse a) alquino  $\text{C}_2\text{-C}_6$ , como etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-metil-2-propinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-metil-2-butinilo, 1-metil-3-butinilo, 2-metil-3-butinilo, 3-metil-1-butinilo, 1,1-dimetil-2-propinilo, 1-etil-2-propinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo, 1-metil-2-pentinilo, 1-metil-3-pentinilo, 1-metil-4-pentinilo, 2-metil-3-pentinilo, 2-metil-4-pentinilo, 3-metil-1-pentinilo, 3-metil-4-pentinilo, 4-metil-1-pentinilo, 4-metil-2-pentinilo, 1,1-dimetil-2-butinilo, 1,1-dimetil-3-butinilo, 1,2-dimetil-3-butinilo, 2,2-dimetil-3-butinilo, 3,3-dimetil-1-butinilo, 1-etil-2-butinilo, 1-etil-3-butinilo, 2-etil-3-butinilo y 1-etil-1-metil-2-propinilo;

**Alcoxi:** Restos alcoxi saturados, lineales o ramificados con 1 a 4 átomos de carbono, como, por ejemplo (pero sin limitarse a) alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , como metoxi, etoxi, propoxi, 1-metiletoxi, butoxi, 1-metilpropoxi, 2-metilpropoxi, 1,1-dimetiletoxi;

**Haloalcoxi:** Grupos alcoxi lineales o ramificados con 1 a 4 átomos de carbono (como los que se han mencionado anteriormente), en los que los átomos de hidrógeno en estos grupos pueden estar sustituidos parcial o totalmente por átomos de halógeno tales como los que se han mencionado anteriormente, como, por ejemplo (pero sin limitarse a) haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, como clorometoxi, bromometoxi, diclorometoxi, triclorometoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, clorofluorometoxi, diclorofluorometoxi, clorodifluorometoxi, 1-cloroetoxi, 1-bromoetoxi, 1-fluoroetoxi, 2-fluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2-cloro-2-fluoroetoxi, 2-cloro-2-difluoroetoxi, 2,2-dicloro-2-fluoroetoxi, 2,2,2-tricloroetoxi, pentafluoroetoxi y 1,1,1-trifluoroprop-2-oxi;

**Tioalquilo:** Restos alquiltio saturados, lineales o ramificados con 1 a 6 átomos de carbono, como, por ejemplo (pero sin limitarse a) alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-tio, como metiltio, etiltio, propiltio, 1-metileiltio, butiltio, 1-metilpropiltio, 2-metilpropiltio, 1,1-dimetileiltio, pentiltio, 1-metilbutiltio, 2-metilbutiltio, 3-metilbutiltio, 2,2-dimetilpropiltio, 1-etilpropiltio, hexiltio, 1,1-dimetilpropiltio, 1,2-dimetilpropiltio, 1-metilpentiltio, 2-metilpentiltio, 3-metilpentiltio, 4-metilpentiltio, 1,1-dimetilbutiltio, 1,2-dimetilbutiltio, 1,3-dimetilbutiltio, 2,2-dimetilbutiltio, 2,3-dimetilbutiltio, 3,3-dimetilbutiltio, 1-etilbutiltio, 2-etilbutiltio, 1,1,2-trimetilpropiltio, 1,2,2-trimetilpropiltio, 1-etil-1-metilpropiltio y 1-etil-2-metilpropiltio;

**Tiohaloalquilo:** Grupos alquiltio lineales o ramificados con 1 a 6 átomos de carbono (como los que se han mencionado anteriormente) en los que los átomos de hidrógeno en estos grupos pueden estar sustituidos parcial o totalmente por átomos de halógeno tales como los que se han mencionado anteriormente, como, por ejemplo (pero sin limitarse a) haloalquil-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-tio, como clorometiltio, bromometiltio, diclorometiltio, triclorometiltio, fluorometiltio, difluorometiltio, trifluorometiltio, clorofluorometiltio, diclorofluorometiltio, clorodifluorometiltio, 1-cloroetiltio, 1-bromoetiltio, 1-fluoroetiltio, 2-fluoroetiltio, 2,2-difluoroetiltio, 2,2,2-trifluoroetiltio, 2-cloro-2-fluoroetiltio, 2-cloro-2-difluoroetiltio, 2,2-dicloro-2-fluoroetiltio, 2,2,2-tricloroetiltio, pentafluoroetiltio y 1,1,1-trifluoroprop-2-iltio;

**Cicloalquilo:** Grupos hidrocarbonados mono-, bi- o tricíclicos saturados con 3 a 12 miembros de carbono en los anillos, como, por ejemplo (pero sin limitarse a) ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, biciclo[1,0,1]butano, decalinilo, norbornilo;

**Cicloalqueno:** Grupos hidrocarbonados mono-, bi- o tricíclicos no aromáticos con 5 a 15 miembros de carbono en los anillos y con al menos un enlace doble, como, por ejemplo (pero sin limitarse a) ciclopenten-1-ilo, ciclohexen-1-ilo, ciclohepta-1,3-dien-1-ilo, norbornen-1-ilo;

**(Alcoxi)carbonilo:** Un grupo alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono (como los que se han mencionado anteriormente) que está unido al esqueleto a través de un grupo carbonilo (-CO-);

**Heterociclilo:** Heterociclo saturado o parcialmente insaturado de tres a quince miembros que contiene entre uno y cuatro heteroátomos del grupo formado por oxígeno, nitrógeno o azufre: Heterociclos mono-, bi- o tricíclicos que, además de los miembros de carbono de los anillos, contienen entre uno y tres átomos de nitrógeno y/o un átomo de oxígeno o de azufre o uno o dos átomos de oxígeno y/o de azufre; si el anillo contiene varios átomos de oxígeno, éstos no se encuentran directamente adyacentes; como, por ejemplo (pero sin limitarse a) oxirano, aziridino, 2-tetrahidrofuranilo, 3-tetrahidrofuranilo, 2-tetrahidrotienilo, 3-tetrahidrotienilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 3-isoxazolidinilo, 4-isoxazolidinilo, 5-isoxazolidinilo, 3-isotiazolidinilo, 4-isotiazolidinilo, 5-isotiazolidinilo, 3-pirazolidinilo, 4-pirazolidinilo, 5-pirazolidinilo, 2-oxazolidinilo, 4-oxazolidinilo, 5-oxazolidinilo, 2-tiazolidinilo, 4-tiazolidinilo, 5-tiazolidinilo, 2-imidazolidinilo, 4-imidazolidinilo, 1,2,4-oxadiazolidin-3-ilo, 1,2,4-oxadiazolidin-5-ilo, 1,2,4-tiadiazolidin-3-ilo, 1,2,4-tiadiazolidin-5-ilo, 1,2,4-triazolidin-3-ilo, 1,2,4-triazolidin-5-ilo, 1,3,4-oxadiazolidin-2-ilo, 1,3,4-tiadiazolidin-2-ilo, 1,3,4-triazolidin-2-ilo, 2,3-dihidrofur-2-ilo, 2,3-dihidrofur-3-ilo, 2,4-dihidrofur-2-ilo, 2,4-dihidrofur-3-ilo, 2,3-dihidrotien-2-ilo, 2,3-dihidrotien-3-ilo, 2,4-dihidrotien-2-ilo, 2,4-dihidrotien-3-ilo, 2-pirrolin-2-ilo, 2-pirrolin-3-ilo, 3-pirrolin-2-ilo, 3-pirrolin-3-ilo, 2-isoxazolin-3-ilo, 3-isoxazolin-3-ilo, 4-isoxazolin-3-ilo, 2-isoxazolin-4-ilo, 3-isoxazolin-4-ilo, 4-isoxazolin-4-ilo, 2-isoxazolin-5-ilo, 3-isoxazolin-5-ilo, 4-isoxazolin-5-ilo, 2-isotiazolin-3-ilo, 3-isotiazolin-3-ilo, 4-isotiazolin-3-ilo, 2-isotiazolin-4-ilo, 3-isotiazolin-4-ilo, 4-isotiazolin-4-ilo, 2-isotiazolin-5-ilo, 3-isotiazolin-5-ilo, 4-isotiazolin-5-ilo, 2,3-dihidropirazol-1-ilo, 2,3-dihidropirazol-2-ilo, 2,3-dihidropirazol-3-ilo, 2,3-dihidropirazol-4-ilo, 2,3-dihidropirazol-5-ilo, 3,4-dihidropirazol-1-ilo, 3,4-dihidropirazol-3-ilo, 3,4-dihidropirazol-4-ilo, 3,4-dihidropirazol-5-ilo, 4,5-dihidropirazol-1-ilo, 4,5-dihidropirazol-3-ilo, 4,5-dihidropirazol-4-ilo, 4,5-dihidropirazol-5-ilo, 2,3-dihidrooxazol-2-ilo, 2,3-dihidrooxazol-3-ilo, 2,3-dihidrooxazol-4-ilo, 2,3-dihidrooxazol-5-ilo, 3,4-dihidrooxazol-2-ilo, 3,4-dihidrooxazol-3-ilo, 3,4-dihidrooxazol-4-ilo, 3,4-dihidrooxazol-5-ilo, 3,4-dihidrooxazol-2-ilo, 3,4-dihidrooxazol-3-ilo, 3,4-dihidrooxazol-4-ilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo, 1,3-dioxan-5-ilo, 2-tetrahidropirano, 4-tetrahidropirano, 2-tetrahidrotienilo, 3-hexahidropiridazinilo, 4-hexahidropiridazinilo, 2-hexahidropirimidinilo, 4-hexahidropirimidinilo, 5-hexahidropirimidinilo, 2-piperazinilo, 1,3,5-hexahidrotiazin-2-ilo y 1,2,4-hexahidrotiazin-3-ilo;

**Hetarilo:** Sistema de anillos mono-, bi- o tricíclico de 5 a 15 miembros, no sustituido o, dado el caso, sustituido y parcial o totalmente insaturado, en el que al menos uno de los anillos del sistema de anillos está totalmente insaturado, y que contiene entre uno y cuatro heteroátomos del grupo formado por oxígeno, nitrógeno o azufre; si el anillo contiene varios átomos de oxígeno, éstos no se encuentran directamente adyacentes;

como, por ejemplo (sin limitarse a)

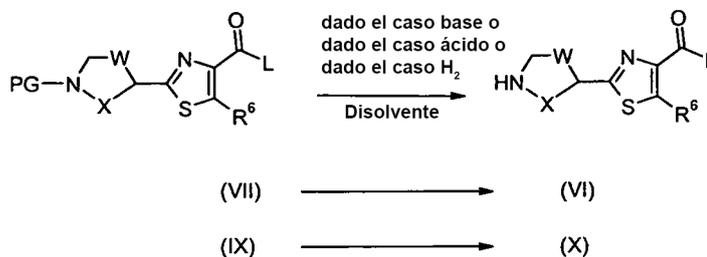
- **heteroarilo de 5 miembros que contiene entre uno y cuatro átomos de nitrógeno o entre uno y tres átomos de nitrógeno y un átomo de azufre o de oxígeno:** Grupos heteroarilo de 5 miembros en el anillo que pueden contener, además de los átomos de carbono, entre uno y cuatro átomos de nitrógeno o entre uno y tres átomos de nitrógeno y un átomo de azufre o de oxígeno como miembros del anillo, por ejemplo 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 3-isotiazolilo, 4-isotiazolilo, 5-isotiazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 5-pirazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo y 1,3,4-triazol-2-ilo;

- **heteroarilo de 5 miembros benzocondensado que contiene entre uno y tres átomos de nitrógeno o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno o de azufre:** Grupos heteroarilo de 5 miembros en el anillo que pueden contener, además de los átomos de carbono, entre uno y cuatro átomos de nitrógeno o entre uno y tres átomos de nitrógeno y un átomo de azufre o de oxígeno como miembros del anillo, y en los que dos miembros de carbono adyacentes en el anillo o un miembro de nitrógeno y uno de carbono adyacente en el anillo pueden estar puenteados por un grupo buta-1,3-dien-1,4-diilo, en el que uno o dos átomos de C pueden estar sustituidos por átomos de N; por ejemplo bencindolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzopirazolilo, benzofurilo;
- **heteroarilo de 5 miembros unido a través de nitrógeno que contiene entre uno y cuatro átomos de nitrógeno, o heteroarilo de 5 miembros benzocondensado unido a través de nitrógeno que contiene entre uno y tres átomos de nitrógeno:** Grupos heteroarilo de 5 miembros en el anillo que pueden contener, además de los átomos de carbono, entre uno y cuatro átomos de nitrógeno o entre uno y tres átomos de nitrógeno como miembros del anillo, y en los que dos miembros de carbono adyacentes en el anillo o un miembro de nitrógeno y uno de carbono adyacente en el anillo pueden estar puenteados por un grupo buta-1,3-dien-1,4-diilo, en el que uno o dos átomos de C pueden estar sustituidos por átomos de N, estando unidos estos anillos al esqueleto a través de uno de los miembros de nitrógeno del anillo, por ejemplo 1-pirrolilo, 1-pirazolilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, 1-imidazolilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,3,4-triazol-1-ilo;
- **heteroarilo de 6 miembros que contiene entre uno y tres o entre uno y cuatro átomos de nitrógeno:** Grupos heteroarilo de 6 miembros en el anillo que pueden contener, además de los átomos de carbono, entre uno y tres o entre uno y cuatro átomos de nitrógeno como miembros del anillo, por ejemplo 2-piridinilo, 3-piridinilo, 4-piridinilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 1,3,5-triazin-2-ilo y 1,2,4-triazin-3-ilo.

No se incluyen aquellas combinaciones que violan las leyes naturales y que el experto habría excluido por ello en base a sus conocimientos técnicos. Quedan excluidas, por ejemplo, las estructuras cíclicas con tres o varios átomos de O adyacentes.

Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para la preparación de los ésteres y tioésteres de ácido tiazol-4-carboxílico de fórmula (I) de acuerdo con la invención, que comprende al menos uno de los pasos (a) a (e) siguientes:

(a) Reacción de compuestos de fórmula (VII) o (IX) para dar compuestos de fórmula (VI) o (X), dado el caso respectivamente en presencia de un disolvente y, dado el caso, en presencia de un ácido o, dado el caso, en presencia de una base o, dado el caso, en presencia de una fuente de hidrógeno, conforme al siguiente esquema de reacción (esquema 1):



en el que

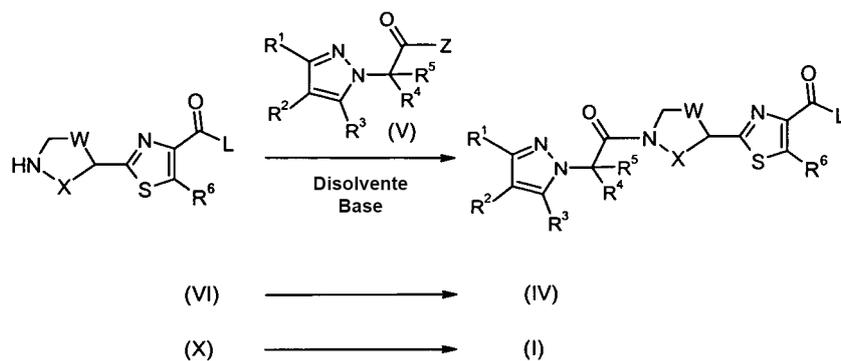
L = -O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> para los compuestos de fórmula (VII) y (VI),

L = -Y<sup>3</sup>-G-R<sup>7</sup> para los compuestos de fórmula (IX) y (X),

PG = acetilo, alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-carbonilo, bencilo o benciloxycarbonilo,

W, X y R<sup>6</sup> son como se han definido anteriormente para la fórmula (I).

(b) Reacción de compuestos de fórmula (VI) o (X) con compuestos de fórmula (V) para dar compuestos de fórmula (IV) o (I), dado el caso respectivamente en presencia de un reactivo de acoplamiento, una base y un disolvente, conforme al siguiente esquema de reacción (esquema 2):



en el que

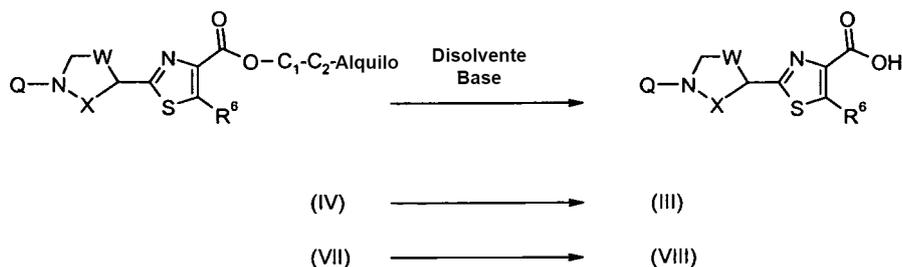
Z = Cl o OH,

L = -O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> para los compuestos de fórmula (VI) y (IV),

5 L = -Y<sup>3</sup>-G-R<sup>7</sup> para los compuestos de fórmula (X) y (I),

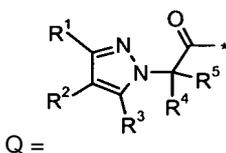
W, X, Y<sup>3</sup>, G, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son como se han definido anteriormente para la fórmula (I).

(c) Reacción de compuestos de fórmula (IV) o (VII) para dar compuestos de fórmula (III) o (VIII) por saponificación, respectivamente, en presencia de una base y, dado el caso, en presencia de un disolvente, conforme al siguiente esquema de reacción (esquema 3):



10

en el que

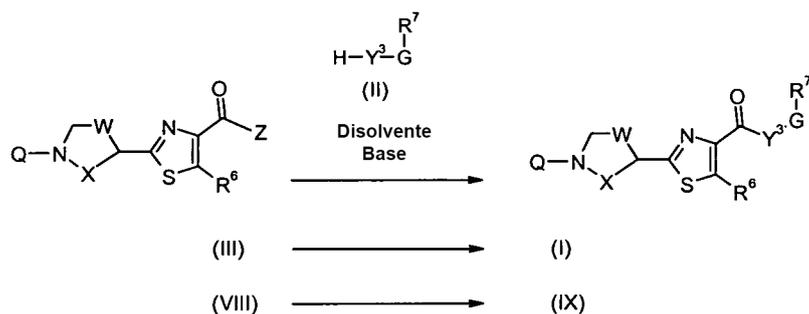


para los compuestos de fórmula (IV) y (III),

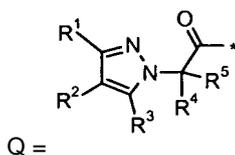
15 Q = acetilo, alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-carbonilo, bencilo o benciloxicarbonilo (corresponde a PG) para los compuestos de fórmula (VII) y (VIII),

W, X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son como se han definido anteriormente para la fórmula (I).

(d) Reacción de compuestos de fórmula (III) o (VIII) con compuestos de fórmula (II) para dar compuestos de fórmula (I) o (IX), dado el caso respectivamente en presencia de un reactivo de acoplamiento, una base y un disolvente, conforme al siguiente esquema de reacción (esquema 4):



en el que



para los compuestos de fórmula (III) y (I),

5 Q = acetilo, alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-carbonilo, bencilo o benciloxicarbonilo (corresponde a PG) para los compuestos de fórmula (VIII) y (IX),

Z = OH o cloro,

W, X, Y<sup>3</sup>, G, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son como se han definido anteriormente para la fórmula (I).

10 (e) Reacción de compuestos de fórmula (I) para dar compuestos de fórmula (I) en presencia de un reactivo de sulfuración y, dado el caso, en presencia de un disolvente, conforme al siguiente esquema de reacción (esquema 5):



en el que

Y<sup>1</sup> = azufre u oxígeno,

15 Y<sup>2</sup> = azufre u oxígeno,

W, X, Y<sup>3</sup>, G, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son como se han definido anteriormente para la fórmula (I).

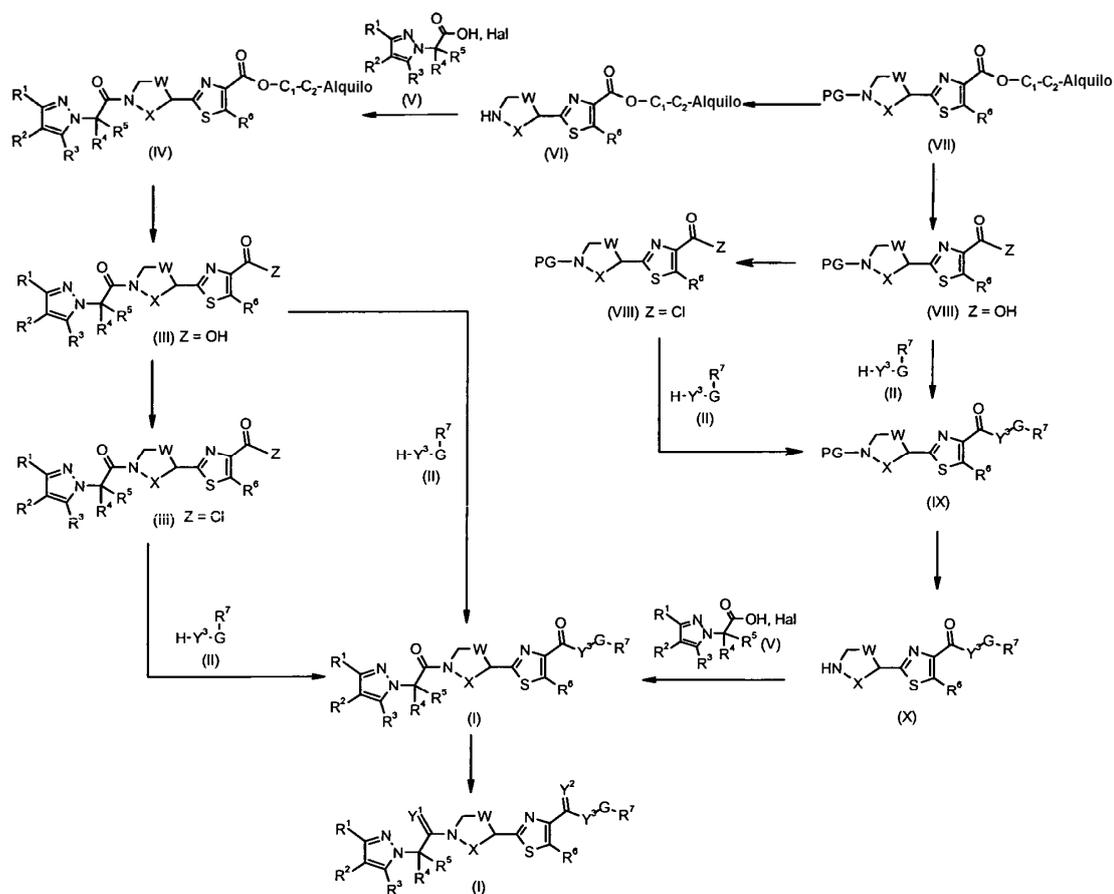
El esquema 6 proporciona una vista de conjunto general de las rutas de síntesis.

20 El grupo protector de los compuestos de fórmula (VII) se elimina, obteniéndose compuestos de fórmula (VI) o la sal correspondiente (esquema 1). Un compuesto de fórmula (VI) o una sal correspondiente se acopla con un sustrato de fórmula (V), de modo que se obtienen compuestos de fórmula (IV) (esquema 2). La saponificación de los compuestos de fórmula (IV) genera ácidos carboxílicos de fórmula (III) (esquema 3), a la que sigue una reacción de acoplamiento en presencia de un alcohol o tiol de fórmula general (II), obteniéndose compuestos de fórmula (I) (esquema 4). De forma alternativa, la saponificación del compuesto de fórmula (VII) genera un ácido carboxílico de fórmula general (VIII) (esquema 3), a la que sigue una reacción de acoplamiento en presencia de un alcohol o tiol de fórmula general (II), obteniéndose un compuesto de fórmula (IX) (esquema 4). El grupo protector, designado con PG, de un compuesto de fórmula (IX) se elimina, generándose un compuesto de fórmula (X) o la sal correspondiente (esquema 1). Un compuesto de fórmula (X) o una sal correspondiente se acopla con un sustrato de fórmula (V), de modo que se sintetiza un compuesto de fórmula (I) (esquema 2). A un compuesto de fórmula (I) se le añade un reactivo de sulfuración para generar un compuesto de fórmula (I) (Y<sup>1</sup> = azufre u oxígeno, Y<sup>2</sup> = azufre u oxígeno) (esquema 5).

25

30

## Esquema 6



El esquema 1 muestra una posibilidad de sintetizar el producto intermedio (VI) a partir de los compuestos (VII) correspondientes.

- 5 Un compuesto de fórmula (VII) se convierte en un compuesto de fórmula (VI) mediante procedimientos adecuados para la eliminación de grupos protectores, descritos en la bibliografía (*"Protective Groups in Organic Synthesis"*; tercera edición; Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts; 494-653, y las referencias allí citadas).

10 Los grupos protectores terc-butoxicarbonilo y benciloxicarbonilo se pueden eliminar en medio ácido (por ejemplo con ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético). Los grupos protectores acetilo se pueden eliminar en condiciones básicas (por ejemplo con carbonato de potasio o carbonato de cesio). Los grupos protectores bencilícos se pueden eliminar de forma hidrogenolítica con hidrógeno en presencia de un catalizador (por ejemplo paladio sobre carbón activado).

15 Como disolventes se pueden usar todos los disolventes habituales inertes en las condiciones de reacción, por ejemplo alcoholes (por ejemplo metanol, etanol, propanol), éteres cíclicos y acíclicos (por ejemplo éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo benceno, tolueno, xileno), hidrocarburos halogenados (por ejemplo diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono), hidrocarburos aromáticos halogenados (por ejemplo clorobenceno, diclorobenceno), nitrilos (por ejemplo acetonitrilo), ésteres de ácidos carboxílicos (por ejemplo acetato de etilo), amidas (por ejemplo N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida), dimetilsulfóxido, 1,3-dimetil-2-imidazolinona, agua y ácido acético, o la reacción se puede realizar en mezclas de dos o varios de estos disolventes.

20 Los ácidos que se pueden usar para esta reacción de desprotección de grupos t-butoxicarbonilo y benciloxicarbonilo son, por ejemplo, ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico u otros ácidos, como los que se describen en la bibliografía (*"Protective Groups in Organic Synthesis"*; tercera edición; Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts; pág. 494-653).

25 La reacción se realiza normalmente a temperaturas de 0°C a 150°C, preferentemente a temperatura ambiente, pero también se puede realizar a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción. El tiempo de reacción varía en función de la escala de la reacción y de la temperatura de reacción, pero generalmente se encuentra entre media hora y 72 horas.

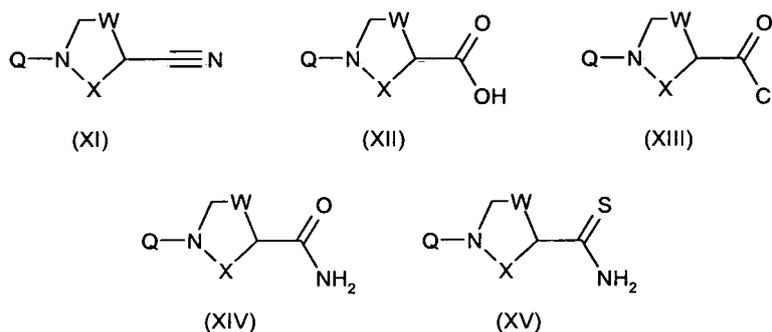
30 Una vez concluida la reacción se separan los compuestos (VI) de la mezcla de reacción mediante una de las técnicas de separación habituales. En caso necesario, los compuestos se purifican por recristalización, destilación o cromatografía, o, si se desea, también se pueden usar en el paso siguiente sin purificación previa. Además es posible aislar el compuesto de fórmula general (VI) en forma de sal, por ejemplo en forma de sal del ácido clorhídrico

o del ácido trifluoroacético.

El mismo procedimiento se usa para convertir un compuesto de fórmula (IX) en un compuesto de fórmula (X).

5 Los ésteres alquílicos C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> (VII) son conocidos y se pueden preparar a partir de precursores disponibles en el mercado y según los protocolos descritos en la bibliografía, por ejemplo a partir de nitrilos de fórmula (XI), ácidos carboxílicos de fórmula (XII), cloruros de ácidos carboxílicos de fórmula (XIII), amidas de fórmula (XIV) o tioamidas de fórmula (XV) (figura 1). Un procedimiento preferido es la síntesis de tiazoles según Hantz a partir de (XIV) y halopiruvato de etilo o de metilo, disponible en el mercado, en etanol o en N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente y en presencia de, por ejemplo, trietilamina (para ejemplos véanse el documento WO 07/014290 y las referencias allí citadas).

10 **Figura 1**



con

Q = H o grupos protectores de amino sensibles a ácido, como, por ejemplo, t-butoxicarbonilo (tBoc) o benciloxycarbonilo (Cbz), o un grupo protector bencílico, por ejemplo bencilo (Bn).

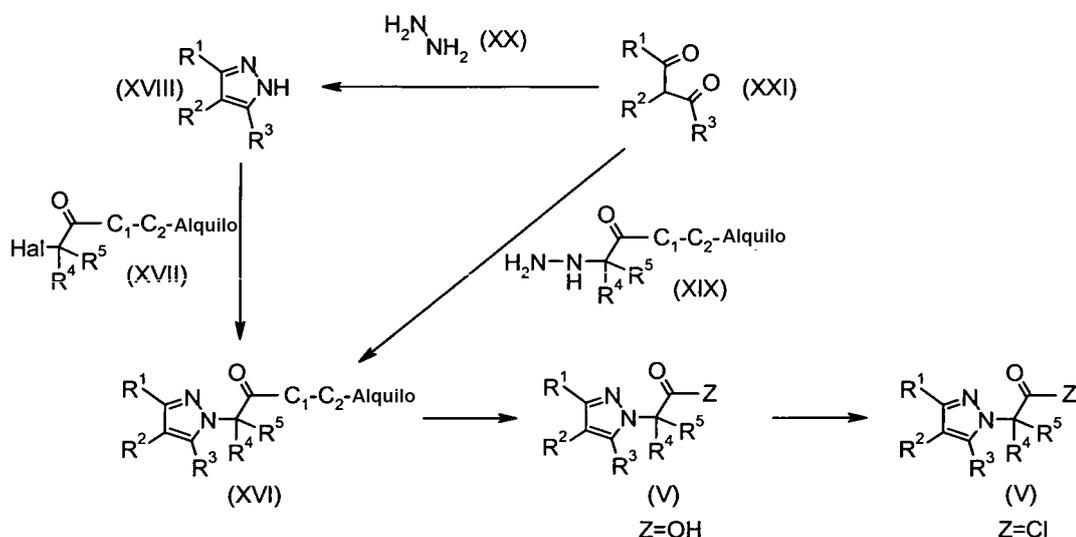
15 W y X son como se han definido anteriormente para la fórmula (I).

El esquema 2 muestra una posibilidad de sintetizar compuestos de fórmula (IV) a partir de los compuestos (VI) correspondientes.

Un compuesto de fórmula (IV) se sintetiza mediante una reacción de acoplamiento de un compuesto de fórmula (VI) con un sustrato de fórmula (V), con Z = Cl, dado el caso en presencia de un neutralizador de ácido / una base.

20 Los haluros de ácido (V) (Z = Cl) o los ácidos carboxílicos correspondientes (V) (Z = OH) se pueden adquirir en el mercado o se pueden sintetizar según procedimientos descritos en la bibliografía (para ejemplos véanse el documento WO 07/014290 y las referencias allí citadas). El esquema 7 muestra un procedimiento preferido. Los pirazoles (XVIII) se pueden preparar a reflujo a partir de dicetonas (XXI) e hidrazina (XX), disponible en el mercado, o de la sal HCl correspondiente en etanol o en N,N-dimetilformamida, dado el caso en presencia de bases, por ejemplo trietilamina. Los compuestos (XVI) se pueden preparar por alquilación de compuestos (XVIII) con  $\alpha$ -haloésteres (XVII), disponibles en el mercado, en acetonitrilo o en N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente y en presencia de bases, por ejemplo de carbonato de potasio. De forma alternativa, los compuestos (XVI) se pueden preparar a reflujo directamente a partir de dicetonas (XXI) e hidrazina (XX), disponible en el mercado, o de las sales HCl correspondientes en etanol o en N,N-dimetilformamida, dado el caso en presencia de bases, por ejemplo de trietilamina. Los ácidos carboxílicos (V) (Z = OH) se pueden preparar por saponificación de los ésteres (XVI) en mezclas de THF/ agua con hidróxido de litio a temperatura ambiente. Además se puede sintetizar un sustrato de fórmula general (V), con Z = Cl, a partir del ácido correspondiente (Z = OH) por cloración usando procedimientos conocidos en la bibliografía (por ejemplo, *Tetrahedron* 2005, 61, 10827-10852, y la bibliografía allí citada).

Esquema 7



Como disolventes se pueden usar todos los disolventes habituales inertes en las condiciones de reacción, por ejemplo alcoholes (por ejemplo metanol, etanol, propanol), éteres cíclicos y acíclicos (por ejemplo éter dietílico, tetrahydrofurano, dioxano), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo benceno, tolueno, xileno), hidrocarburos halogenados (por ejemplo diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono), hidrocarburos aromáticos halogenados (por ejemplo clorobenceno, diclorobenceno) y nitrilos (por ejemplo acetonitrilo), o la reacción se puede realizar en mezclas de dos o más de estos disolventes. Los disolventes preferidos son tetrahydrofurano y diclorometano.

Se usa al menos un equivalente de un aceptor de ácido/una base (por ejemplo base de Hünig, trietilamina o aceptores de ácido poliméricos disponibles en el mercado) en relación con el material de partida de fórmula general (V). Si el material de partida es una sal, se necesitan al menos dos equivalentes del neutralizador de ácido.

La reacción se realiza normalmente a temperaturas de 0°C a 100°C, preferentemente de 20°C a 30°C, pero también se puede realizar a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción. El tiempo de reacción varía en función de la escala de la reacción y de la temperatura de reacción, pero generalmente se encuentra entre unos pocos minutos y 48 horas.

Una vez concluida la reacción se separan los compuestos (IV) de la mezcla de reacción mediante una de las técnicas de separación habituales. En caso necesario, los compuestos se purifican por recristalización, destilación o cromatografía, o, dado el caso, también se pueden usar en el paso siguiente sin purificación previa.

De forma alternativa, un compuesto de fórmula (IV) también se puede sintetizar a partir del compuesto de fórmula (VI) correspondiente con un sustrato de fórmula (V), con Z = OH, y en presencia de un reactivo de acoplamiento, de forma análoga a los protocolos descritos en la bibliografía (por ejemplo, *Tetrahedron* 2005, 61, 10827-10852, y las referencias allí citadas).

Los reactivos de acoplamiento adecuados son, por ejemplo, reactivos de acoplamiento peptídico (como, por ejemplo, N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida en mezcla con 4-dimetilaminopiridina, N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida en mezcla con 1-hidroxibenzotriazol, hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfonio, hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, etc.).

Dado el caso se puede usar en la reacción una base, por ejemplo trietilamina o base de Hünig.

Como disolventes se pueden usar todos los disolventes habituales inertes en las condiciones de reacción, por ejemplo alcoholes (por ejemplo metanol, etanol, propanol), éteres cíclicos y acíclicos (por ejemplo éter dietílico, tetrahydrofurano, dioxano), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo benceno, tolueno, xileno), hidrocarburos halogenados (por ejemplo diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono), hidrocarburos aromáticos halogenados (por ejemplo clorobenceno, diclorobenceno), nitrilos (por ejemplo acetonitrilo) y amidas (por ejemplo N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida), o la reacción se puede realizar en mezclas de dos o más de estos disolventes. El disolvente preferido es diclorometano.

La reacción se realiza normalmente a temperaturas de 0°C a 100°C, preferentemente de 0°C a 30°C, pero también se puede realizar a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción. El tiempo de reacción varía en función de la escala de la reacción y de la temperatura de reacción, pero generalmente se encuentra entre unos pocos minutos y 48 horas.

Una vez concluida la reacción se separan los compuestos (IV) de la mezcla de reacción mediante una de las técnicas de separación habituales. En caso necesario, los compuestos se purifican por recristalización, destilación o

cromatografía, o, dado el caso, también se pueden usar en el paso siguiente sin purificación previa.

De forma análoga se pueden convertir los compuestos de fórmula (X) en los compuestos de fórmula (I).

El esquema 3 muestra una posibilidad de sintetizar el producto intermedio (III) a partir de los compuestos (IV) correspondientes.

- 5 El ácido carboxílico de fórmula (III) se puede sintetizar por saponificación del éster alquílico C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> de fórmula (IV) correspondiente. Se puede usar, por ejemplo, el procedimiento descrito en el documento WO 2007/014290.

10 Como disolventes se pueden usar todos los disolventes habituales inertes en las condiciones de reacción, por ejemplo alcoholes (por ejemplo metanol, etanol, propanol), éteres cíclicos y acíclicos (por ejemplo éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo benceno, tolueno, xileno), hidrocarburos halogenados (por ejemplo diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono) e hidrocarburos aromáticos halogenados (por ejemplo clorobenceno, diclorobenceno), o la reacción se puede realizar en mezclas de dos o más de estos disolventes.

15 Los hidróxidos de metal alcalino adecuados son, por ejemplo, LiOH, NaOH o KOH, normalmente en presencia de agua junto con un codisolvente, preferentemente THF y/o metanol, para facilitar la disolución del éster. El material de partida y el hidróxido de metal alcalino se usan en cantidades equimolares, pero el hidróxido de metal alcalino también se puede usar, dado el caso, en exceso. La sal carboxilato generada se convierte en el ácido libre por tratamiento con un ligero exceso de ácidos minerales, como, por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico.

20 La reacción se realiza normalmente a temperaturas de 0°C a 60°C, pero también se puede realizar a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción. El tiempo de reacción varía en función de la escala de la reacción y de la temperatura de reacción, pero generalmente se encuentra entre unos pocos minutos y 48 horas.

Una vez concluida la reacción se separan los compuestos (III) de la mezcla de reacción mediante una de las técnicas de separación habituales. En caso necesario, los compuestos se purifican por recristalización, destilación o cromatografía.

De forma análoga se pueden convertir los compuestos de fórmula (VII) en los compuestos de fórmula (VIII).

- 25 El esquema 4 muestra una posibilidad de sintetizar los compuestos de fórmula (I) a partir de los compuestos (III) correspondientes.

30 Un compuesto de fórmula (I) se sintetiza por medio de una reacción de acoplamiento de un compuesto de fórmula (III) con un sustrato de fórmula (II) por cloración usando procedimientos conocidos en la bibliografía (por ejemplo, *Tetrahedron* 2005, 61, 10827-10852, y la bibliografía allí citada), dado el caso en presencia de un neutralizador de ácido/ una base.

Los sustratos de fórmula general (II) se pueden adquirir en el mercado o se pueden sintetizar mediante procedimientos descritos en la bibliografía (véase, por ejemplo, "The Chemistry of Functional Groups"; "The Chemistry of the Thiol Group"; John Wiley & Sons, 1974, 163-269, y las referencias allí citadas).

35 Como disolventes se pueden usar todos los disolventes habituales inertes en las condiciones de reacción, por ejemplo alcoholes (por ejemplo metanol, etanol, propanol), éteres cíclicos y acíclicos (por ejemplo éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo benceno, tolueno, xileno), hidrocarburos halogenados (por ejemplo diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono), hidrocarburos aromáticos halogenados (por ejemplo clorobenceno, diclorobenceno) y nitrilos (por ejemplo acetonitrilo), o la reacción se puede realizar en mezclas de dos o más de estos disolventes. Los disolventes preferidos son tetrahidrofurano y diclorometano.

40 Se usa al menos un equivalente de un aceptor de ácido/una base (por ejemplo base de Hünig, trietilamina o aceptores de ácido poliméricos disponibles en el mercado) en relación con el material de partida de fórmula general (II). Si el material de partida es una sal, se necesitan al menos dos equivalentes del neutralizador de ácido.

45 La reacción se realiza normalmente a temperaturas de 0°C a 100°C, preferentemente de 20°C a 30°C, pero también se puede realizar a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción. El tiempo de reacción varía en función de la escala de la reacción y de la temperatura de reacción, pero generalmente se encuentra entre unos pocos minutos y 48 horas.

50 Una vez concluida la reacción se separan los compuestos (I) de la mezcla de reacción mediante una de las técnicas de separación habituales. En caso necesario, los compuestos se purifican por recristalización, destilación o cromatografía, o, dado el caso, también se pueden usar en el paso siguiente sin purificación previa.

De forma alternativa, un compuesto de fórmula (I) también se puede sintetizar de forma análoga a los protocolos descritos en la bibliografía (por ejemplo, *Tetrahedron* 2005, 61, 10827-10852, y la bibliografía allí citada) a partir del compuesto de fórmula (III) (Z = OH) correspondiente con un sustrato de fórmula (II) en presencia de un reactivo de acoplamiento.

- 55 Los reactivos de acoplamiento adecuados son, por ejemplo, reactivos de acoplamiento peptídico (como, por ejemplo, N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida en mezcla con 4-dimetilaminopiridina, N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida en mezcla con 1-hidroxibenzotriazol, hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfonio, hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N',N',N'-tetrametiluronio, etc.).

Dado el caso se puede usar en la reacción una base, por ejemplo trietilamina o base de Hünig.

5 Como disolventes se pueden usar todos los disolventes habituales inertes en las condiciones de reacción, por ejemplo alcoholes (por ejemplo metanol, etanol, propanol), éteres cíclicos y acíclicos (por ejemplo éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo benceno, tolueno, xileno), hidrocarburos halogenados (por ejemplo diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono), hidrocarburos aromáticos

10 La reacción se realiza normalmente a temperaturas de 0°C a 100°C, preferentemente de 0°C a 30°C, pero también se puede realizar a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción. El tiempo de reacción varía en función de la escala de la reacción y de la temperatura de reacción, pero generalmente se encuentra entre unos pocos minutos y 48 horas.

Una vez concluida la reacción se separan los compuestos (I) de la mezcla de reacción mediante una de las técnicas de separación habituales. En caso necesario, los compuestos se purifican por recristalización, destilación o cromatografía, o, dado el caso, también se pueden usar en el paso siguiente sin purificación previa.

15 El mismo proceso se puede usar para convertir un compuesto de fórmula general (VIII) en un compuesto de fórmula general (IX).

El esquema 5 muestra una posibilidad de sintetizar compuestos de fórmula (I) en los que  $Y^1$  e  $Y^2 = S$  a partir de los compuestos (I) correspondientes en los que  $Y^1$  e  $Y^2 = O$ .

20 A un compuesto de fórmula (I) se le añade un reactivo de sulfuración, por ejemplo el reactivo de Lawesson o, por ejemplo, pentasulfuro de fósforo, para generar un compuesto de fórmula (I) ( $Y^1$  e  $Y^2 =$  azufre). Se puede aplicar, por ejemplo, el procedimiento descrito en *Tetrahedron Lett* 2002, 43, (3), 371-373.

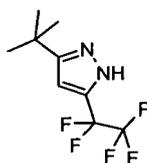
25 Como disolventes se pueden usar todos los disolventes habituales inertes en las condiciones de reacción, por ejemplo alcoholes (por ejemplo metanol, etanol, propanol), éteres cíclicos y acíclicos (por ejemplo éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo benceno, tolueno, xileno), hidrocarburos halogenados (por ejemplo diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono), hidrocarburos aromáticos halogenados (por ejemplo clorobenceno, diclorobenceno), nitrilos (por ejemplo acetonitrilo), ésteres de ácidos carboxílicos (por ejemplo acetato de etilo) y amidas (por ejemplo N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida), y la reacción se puede realizar en mezclas de dos o más de estos disolventes. Los disolventes preferidos son cloroformo, tolueno y 1,2-dimetoxietano.

30 Los reactivos de sulfuración adecuados son, por ejemplo, el reactivo de Lawesson (véanse *Tetrahedron* 1986, 42, 6555-6564, *Tetrahedron Lett.* 1993, 46, 7459-7462) y pentasulfuro de fósforo. El material de partida y el reactivo de sulfuración se usan en cantidades equimolares, aunque el reactivo de sulfuración también se puede usar, dado el caso, en exceso.

35 La reacción se realiza normalmente a temperaturas de 0°C a 150°C, preferentemente de 0°C a 100°C, pero también se puede realizar a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción. El tiempo de reacción varía en función de la escala de la reacción y de la temperatura de reacción, pero generalmente se encuentra entre unos pocos minutos y 48 horas.

40 Una vez concluida la reacción se separan los compuestos (I) de la mezcla de reacción mediante una de las técnicas de separación habituales. En caso necesario, los compuestos se purifican por recristalización, destilación o cromatografía.

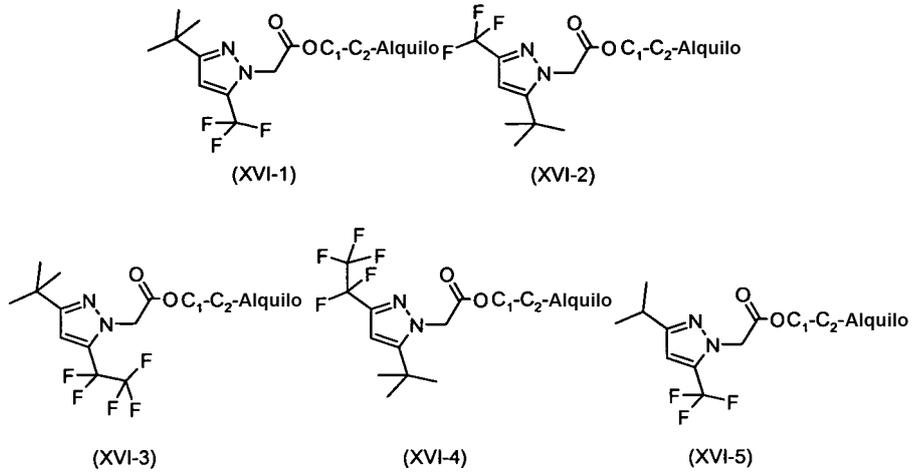
El compuesto de fórmula (XVIII-1)



(XVIII-1)

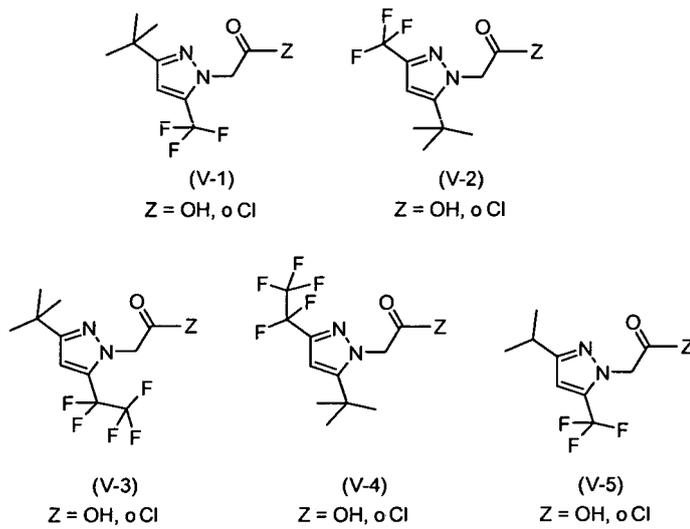
y sus sales son nuevos.

Los compuestos de fórmula (XVI-1), (XVI-2), (XVI-3), (XVI-4) y (XVI-5)



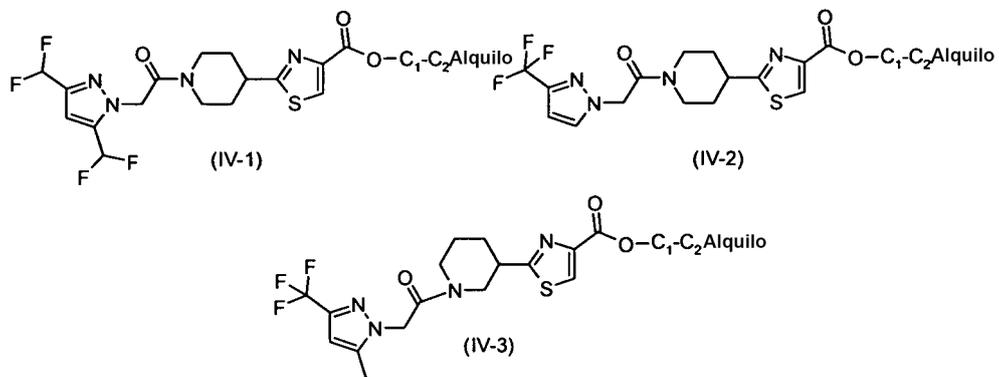
y sus sales son nuevos.

Los compuestos de fórmula (V-1), (V-2), (V-3), (V-4) y (V-5)



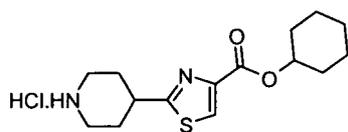
5 y sus sales son nuevos.

Los compuestos de fórmula (IV-1), (IV-2) y (IV-3)

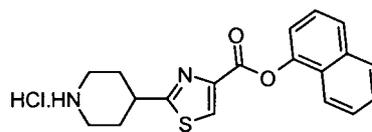


y sus sales son nuevos.





(X-1)



(X-2)

Otro objeto de la invención es el uso no médico de los ésteres y tioésteres de ácido tiazol-4-carboxílico de acuerdo con la invención o de mezclas de ellos para combatir microorganismos no deseados.

5 Otro objeto de la invención es un agente para combatir microorganismos no deseados que comprende al menos un éster o tioéster del ácido tiazol-4-carboxílico de acuerdo con la presente invención.

La invención se refiere además a un procedimiento para combatir microorganismos no deseados, caracterizado porque los ésteres y tioésteres de ácido tiazol-4-carboxílico de acuerdo con la invención se esparcen sobre los microorganismos y/o por su hábitat.

La invención se refiere asimismo a semillas tratadas con al menos un éster o tioéster del ácido tiazol-4-carboxílico.

10 Un último objeto de la invención es un procedimiento para proteger las semillas contra microorganismos no deseados mediante el uso de semillas tratadas con al menos un éster o tioéster del ácido tiazol-4-carboxílico de acuerdo con la presente invención.

15 Las sustancias de acuerdo con la invención presentan un potente efecto microbicida y se pueden usar para combatir microorganismos no deseados, tales como hongos y bacterias, en la protección de plantas y en la protección de materiales.

Los ésteres y tioésteres de ácido tiazol-4-carboxílico de fórmula (I) de acuerdo con la invención poseen excelentes propiedades fungicidas y se pueden usar, por ejemplo, en la protección de plantas para combatir plasmidioforomicetos, oomicetos, quitridiomycetos, zigomicetos, ascomicetos, basidiomicetos y deuteromicetos.

20 Los bactericidas se pueden usar, por ejemplo, en la protección de plantas para combatir pseudomonadáceas, rizobiáceas, enterobacteriáceas, corinebacteriáceas y estreptomicetáceas.

Los agentes fungicidas de acuerdo con la invención se pueden usar de forma curativa o protectora para combatir hongos fitopatógenos. Por lo tanto, la invención también se refiere a procedimientos curativos y protectores para combatir hongos fitopatógenos mediante el uso de los principios activos o agentes de acuerdo con la invención, que se esparcen sobre las semillas, la planta o partes de la planta, los frutos o el suelo en el que crecen las plantas.

25 Los agentes de acuerdo con la invención para combatir hongos fitopatógenos en la protección de plantas comprenden una cantidad eficaz pero no fitotóxica de los principios activos de acuerdo con la invención. "Cantidad eficaz pero no fitotóxica" se refiere a una cantidad del agente de acuerdo con la invención que es suficiente para combatir satisfactoriamente o eliminar por completo la micosis de la planta y, al mismo tiempo, no conlleva síntomas de fitotoxicidad dignos de mención. Esta cantidad de aplicación generalmente puede variar en un amplio intervalo.  
30 Depende de varios factores, por ejemplo del hongo que se ha de combatir, de la planta, de las condiciones climáticas y de los ingredientes de los agentes de acuerdo con la invención.

De acuerdo con la invención, se pueden tratar todas las plantas y partes de las plantas. Por plantas se entiende en este caso todas las plantas y poblaciones de plantas, tales como plantas silvestres deseadas y no deseadas o plantas de cultivo (que incluyen las plantas de cultivo presentes en la naturaleza). Las plantas de cultivo pueden ser plantas que se pueden obtener mediante procedimientos de cultivo y de optimización convencionales o mediante procedimientos biotecnológicos y de ingeniería genética o mediante combinaciones de estos procedimientos, incluidas las plantas transgénicas e incluidas las variedades de plantas que pueden ser protegidas o no por derechos de protección de variedades. Por partes de plantas se entiende todas las partes aéreas y subterráneas y órganos de las plantas, tales como brote, hoja, flor y raíz, citándose a modo de ejemplo hojas, acículas, tallos, troncos, flores, cuerpos fructíferos, frutos y semillas, así como raíces, bulbos y rizomas. Entre las partes de plantas se encuentran también los productos cosechados y el material reproductor vegetativo y generativo, por ejemplo plantones, bulbos, rizomas, esquejes y semillas.

Como plantas que se pueden tratar de acuerdo con la invención son de mencionar las siguientes: algodón, lino, vides, fruta, verduras, como *Rosaceae sp.* (por ejemplo frutas de pepita, tales como manzana y pera, pero también frutas de hueso, tales como albaricoques, cerezas, almendras y melocotones, y bayas, tales como fresas), *Ribesioideae sp.*, *Juglandaceae sp.*, *Betulaceae sp.*, *Anacardiaceae sp.*, *Fagaceae sp.*, *Moraceae sp.*, *Oleaceae sp.*, *Actinidaceae sp.*, *Lauraceae sp.*, *Musaceae sp.*, (por ejemplo, bananeros y plantaciones de plátanos), *Rubiaceae sp.* (por ejemplo, café), *Theaceae sp.*, *Sterculiaceae sp.*, *Rutaceae sp.* (por ejemplo, limones, naranjas y pomelos), *Solanaceae sp.* (por ejemplo, tomates), *Liliaceae sp.*, *Asteraceae sp.* (por ejemplo, lechuga), *Umbelliferae sp.*, *Cruciferae sp.*, *Chenopodiaceae sp.*, *Cucurbitaceae sp.* (por ejemplo, pepino), *Alliaceae sp.* (por ejemplo, puerro, cebolla), *Papilionaceae sp.* (por ejemplo, guisantes), plantas útiles principales, tales como *Gramineae sp.* (por ejemplo, maíz, césped, cereales tales como trigo, centeno, arroz, cebada, avena, mijo y triticale), *Asteraceae sp.* (por ejemplo, girasol), *Brassicaceae sp.* (por ejemplo, repollo, lombarda, brécol, coliflor, coles de Bruselas, Pak Choi, colinabo, rábano encarnado, así como colza, mostaza, rábano picante y berro), *Fabacae sp.* (por ejemplo, judía, cacahuètes), *Papilionaceae sp.* (por ejemplo, haba de soja), *Solanaceae sp.* (por ejemplo, patatas), *Chenopodiaceae sp.* (por ejemplo, remolacha azucarera, remolacha forrajera, acelgas, betarraga), plantas útiles y plantas

ornamentales en jardines y bosques; así como las especies modificadas genéticamente de estas plantas. De acuerdo con la invención se tratan preferentemente cereales.

A modo de ejemplo, pero sin limitarse a ellos, son de mencionar algunos agentes patógenos causantes de enfermedades fúngicas que se pueden tratar de acuerdo con la invención:

5 Enfermedades causadas por los agentes patógenos del oídio, como, por ejemplo, especies de *Blumeria*, por ejemplo *Blumeria graminis*; especies de *Podosphaera*, por ejemplo *Podosphaera leucotricha*; especies de *Sphaerotheca*, por ejemplo *Sphaerotheca fuliginea*; especies de *Uncinula*, por ejemplo *Uncinula necator*;

10 enfermedades causadas por los agentes patógenos de la roya, como, por ejemplo, especies de *Gymnosporangium*, por ejemplo *Gymnosporangium sabinae*; especies de *Hemileia*, por ejemplo *Hemileia vastatrix*; especies de *Phakopsora*, por ejemplo *Phakopsora pachyrhizi* y *Phakopsora meibomiae*; especies de *Puccinia*, por ejemplo *Puccinia recondita* o *Puccinia triticina*; especies de *Uromyces*, por ejemplo *Uromyces appendiculatus*;

15 enfermedades causadas por agentes patógenos del grupo de los oomicetos, como, por ejemplo, especies de *Bremia*, por ejemplo *Bremia lactucae*, especies de *Peronospora*, por ejemplo *Peronospora pisi* o *P. brassicae*; especies de *Phytophthora*, por ejemplo *Phytophthora infestans*; especies de *Plasmopara*, por ejemplo *Plasmopara viticola*; especies de *Pseudoperonospora*, por ejemplo *Pseudoperonospora humuli* o *Pseudoperonospora cubensis*; especies de *Pythium*, por ejemplo *Pythium ultimum*;

20 enfermedades de mancha foliar y marchitez foliar causadas, por ejemplo, por especies de *Alternaria*, por ejemplo *Alternaria solani*; especies de *Cercospora*, por ejemplo *Cercospora beticola*; especies de *Cladosporium*, por ejemplo *Cladosporium cucumerinum*; especies de *Cochliobolus*, por ejemplo *Cochliobolus sativus* (forma de los conidios: *Drechslera*, sin.: *Helminthosporium*); especies de *Colletotrichum*, por ejemplo *Colletotrichum lindemuthianum*; especies de *Cycloconium*, por ejemplo *Cycloconium oleaginum*; especies de *Diaporthe*, por ejemplo *Diaporthe citri*; especies de *Elsinoe*, por ejemplo *Elsinoe fawcettii*; especies de *Gloeosporium*, por ejemplo *Gloeosporium laeticolor*; especies de *Glomerella*, por ejemplo *Glomerella cingulata*; especies de *Guignardia*, por ejemplo *Guignardia bidwellii*; especies de *Leptosphaeria*, por ejemplo *Leptosphaeria maculans*; especies de *Magnaporthe*, por ejemplo *Magnaporthe grisea*; especies de *Microdochium*, por ejemplo *Microdochium nivale*; especies de *Mycosphaerella*, por ejemplo *Mycosphaerella graminicola* y *M. fijiensis*; especies de *Phaeosphaeria*, por ejemplo *Phaeosphaeria nodorum*; especies de *Pyrenophora*, por ejemplo *Pyrenophora teres*; especies de *Ramularia*, por ejemplo *Ramularia collo-cygni*; especies de *Rhynchosporium*, por ejemplo *Rhynchosporium secalis*; especies de *Septoria*, por ejemplo *Septoria apii*; especies de *Typhula*, por ejemplo *Typhula incarnata*; especies de *Venturia*, por ejemplo *Venturia inaequalis*;

25 enfermedades de las raíces y de los tallos causadas, por ejemplo, por especies de *Corticium*, por ejemplo *Corticium graminearum*; especies de *Fusarium*, por ejemplo *Fusarium oxysporum*; especies de *Gaeumannomyces*, por ejemplo *Gaeumannomyces graminis*; especies de *Rhizoctonia*, por ejemplo *Rhizoctonia solani*; especies de *Tapesia*, por ejemplo *Tapesia acuformis*; especies de *Thielaviopsis*, por ejemplo *Thielaviopsis basicola*;

30 enfermedades de la espiga y de la panícula (incluidas las mazorcas de maíz) causadas, por ejemplo, por especies de *Alternaria*, por ejemplo *Alternaria spp.*; especies de *Aspergillus*, por ejemplo *Aspergillus flavus*; especies de *Cladosporium*, por ejemplo *Cladosporium cladosporioides*; especies de *Claviceps*, por ejemplo *Claviceps purpurea*; especies de *Fusarium*, por ejemplo *Fusarium culmorum*; especies de *Gibberella*, por ejemplo *Gibberella zeae*; especies de *Monographella*, por ejemplo *Monographella nivalis*; especies de *Septoria*, por ejemplo *Septoria nodorum*;

35 enfermedades causadas por ustilaginales, como, por ejemplo, especies de *Sphacelotheca*, por ejemplo *Sphacelotheca carelliana*; especies de *Tilletia*, por ejemplo *Tilletia caries*, *T. controversa*; especies de *Urocystis*, por ejemplo *Urocystis occulta*; especies de *Ustilago*, por ejemplo *Ustilago nuda*, *U. nuda tritici*;

40 podredumbres de la fruta causada, por ejemplo, por especies de *Aspergillus*, por ejemplo *Aspergillus flavus*; especies de *Botrytis*, por ejemplo *Botrytis cinerea*; especies de *Penicillium*, por ejemplo *Penicillium expansum* y *P. purpurogenum*; especies de *Sclerotinia*, por ejemplo *Sclerotinia sclerotiorum*;

especies de *Verticillium*, por ejemplo *Verticillium alboatrum*;

45 podredumbres y marchiteces de la semilla y procedentes del suelo, así como enfermedades de las plantas nacidas de semillas causadas, por ejemplo, por especies de *Fusarium*, por ejemplo *Fusarium culmorum*; especies de *Phytophthora*, por ejemplo *Phytophthora cactorum*; especies de *Pythium*, por ejemplo *Pythium ultimum*; especies de *Rhizoctonia*, por ejemplo *Rhizoctonia solani*; especies de *Sclerotium*, por ejemplo *Sclerotium rolfsii*;

50 tumores, agallas y escobas de bruja causados, por ejemplo, por especies de *Nectria*, por ejemplo *Nectria galligena*;

enfermedades de marchitamiento causadas, por ejemplo, por especies de *Monilinia*, por ejemplo *Monilinia laxa*;

deformaciones de hojas, flores y frutos causadas, por ejemplo, por especies de *Taphrina*, por ejemplo *Taphrina deformans*;

60 enfermedades degenerativas de plantas leñosas causadas, por ejemplo, por especies de *Esca*, por ejemplo *Phaemoniella clamydospora* y *Phaeoacremonium aleophilum* y *Fomitiporia mediterranea*;

enfermedades de las flores y de las semillas causadas, por ejemplo, por especies de *Botrytis*, por ejemplo *Botrytis cinerea*;

enfermedades de los tubérculos causadas, por ejemplo, por especies de *Rhizoctonia*, por ejemplo *Rhizoctonia solani*; especies de *Helminthosporium*, por ejemplo *Helminthosporium solani*;

- 5 enfermedades causadas por agentes patógenos bacterianos, como, por ejemplo, especies de *Xanthomonas*, por ejemplo *Xanthomonas campestris* pv. *oryzae*; especies de *Pseudomonas*, por ejemplo *Pseudomonas syringae* pv. *lachrymans*; especies de *Erwinia*, por ejemplo *Erwinia amylovora*.

Preferentemente se pueden combatir las siguientes enfermedades de la soja:

- 10 Micosis en hojas, tallos, vainas y semillas causadas, por ejemplo, por mancha foliar por *Alternaria* (*Alternaria spec. atrans tenuissima*), antracnosis (*Colletotrichum gloeosporoides dematium* var. *truncatum*), mancha parda (*Septoria glycines*), mancha y marchitez foliar por *Cercospora* (*Cercospora kikuchii*), marchitez foliar por *Choanephora* (*Choanephora infundibulifera trispora* (sin.)), mancha foliar por *Dactuliophora* (*Dactuliophora glycines*), mildiú (*Peronospora manshurica*), marchitez por *Drechslera* (*Drechslera glycinii*), mancha foliar ojo de rana (*Cercospora sojina*), mancha foliar por *Leptosphaerulina* (*Leptosphaerulina trifolii*), mancha foliar por *Phyllostica* (*Phyllostica sojaecola*), tizón de la vaina y del tallo (*Phomopsis sojiae*), mildiú en polvo (*Microsphaera diffusa*), mancha foliar por *Pyrenochaeta* (*Pyrenochaeta glycines*), marchitez de las partes aéreas, del follaje y del tejido por *Rhizoctonia* (*Rhizoctonia solani*), roya (*Phakopsora pachyrhizi*; *Phakopsora meibomiaae*), roña (*Sphaceloma glycines*), marchitez foliar por *Stemphylium* (*Stemphylium botryosum*), mancha en diana (*Corynespora cassiicola*).

- 20 Micosis en las raíces y en la base del tallo causadas, por ejemplo, por podredumbre negra de las raíces (*Calonectria crotalariae*), podredumbre de carbón (*Macrophomina phaseolina*), tizón o marchitez, podredumbre de las raíces y podredumbre de la vaina y del cuello por *Fusarium* (*Fusarium oxysporum*, *Fusarium orthoceras*, *Fusarium semitectum*, *Fusarium equiseti*), podredumbre de las raíces por *Mycoleptodiscus* (*Mycoleptodiscus terrestris*), *Neocosmospora* (*Neocosmospora vasinfecta*), tizón de la vaina y del tallo (*Diaporthe phaseolorum*), cancro del tallo (*Diaporthe phaseolorum* var. *caulivora*), podredumbre por *Phytophthora* (*Phytophthora megasperma*), podredumbre parda del tallo (*Phialophora gregata*), podredumbre por *Pythium* (*Pythium aphanidermatum*, *Pythium irregulare*, *Pythium debaryanum*, *Pythium myriotylum*, *Pythium ultimum*), podredumbre de las raíces, descomposición del tallo y caída de las plántulas por *Rhizoctonia* (*Rhizoctonia solani*), descomposición del tallo por *Sclerotinia* (*Sclerotinia sclerotiorum*), marchitez sureña por *Sclerotinia* (*Sclerotinia rolfsii*), podredumbre de las raíces por *Thielaviopsis* (*Thielaviopsis basicola*).

Los principios activos de acuerdo con la invención también presentan un excelente efecto fortificante en las plantas. Por lo tanto, son adecuados para la movilización de las defensas propias de la planta contra la infestación por microorganismos no deseados.

- 35 Por sustancias fitofortificantes (inductoras de resistencia) se entiende en el presente contexto aquellas sustancias que son capaces de estimular el sistema de defensa de las plantas de tal manera que las plantas tratadas desplieguen, cuando son inoculadas posteriormente con microorganismos no deseados, una amplia resistencia a estos microorganismos.

- 40 Por microorganismos no deseados se entiende en el presente caso hongos y bacterias fitopatógenos. Las sustancias de acuerdo con la invención se pueden usar, pues, para proteger las plantas contra la infestación por los agentes causantes de daño antes mencionados durante un cierto periodo de tiempo después del tratamiento. El periodo de tiempo en el cual se produce protección se extiende generalmente a entre 1 y 10 días, preferentemente a entre 1 y 7 días después del tratamiento de las plantas con los principios activos.

- 45 La buena tolerancia de las plantas a los principios activos en las concentraciones necesarias para combatir las enfermedades de las plantas permite el tratamiento de las partes aéreas de las plantas, de las plántulas y semillas y del suelo.

Los principios activos de acuerdo con la invención se pueden usar con especial éxito para combatir enfermedades en la viticultura, la fruticultura y el cultivo de hortalizas, por ejemplo contra especies de *Botrytis*, *Venturia*, *Sphaerotheca*, *Podosphaera*, *Phytophthora* y *Plasmopara*.

- 50 Los principios activos de acuerdo con la invención también son adecuados para incrementar el rendimiento de la cosecha. Además, son poco tóxicos y presentan una buena tolerabilidad para las plantas.

- 55 Los compuestos de acuerdo con la invención dado el caso también se pueden usar, a determinadas concentraciones o cantidades de aplicación, como herbicidas, detoxificantes, reguladores del crecimiento o agentes para mejorar las propiedades de las plantas, o como microbicidas, por ejemplo como fungicidas, antimicóticos, bactericidas, viricidas (incluidos los agentes contra viroides), o como agentes contra MLO (organismo semejante a micoplasma) y RLO (organismo semejante a rickettsia). Dado el caso también se pueden usar como productos intermedios o precursores para la síntesis de otros principios activos.

- 60 Los principios activos de acuerdo con la invención dado el caso también se pueden usar, a determinadas concentraciones y cantidades de aplicación, como herbicidas, para modificar el crecimiento de las plantas, así como para combatir parásitos animales. Dado el caso también se pueden usar como productos intermedios y precursores para la síntesis de otros principios activos.

Por la buena tolerabilidad para las plantas, la toxicidad favorable para animales de sangre caliente y la buena compatibilidad con el medio ambiente, los principios activos de acuerdo con la invención son adecuadas para proteger las plantas y los órganos vegetales, para aumentar el rendimiento de la cosecha, para mejorar la calidad de

los productos cosechados y para combatir parásitos animales, en especial insectos, arácnidos, helmintos, nematodos y moluscos, que aparecen en la agricultura, la horticultura, la cría de animales, en bosques, jardines e instalaciones de ocio, en la protección de productos almacenados y de materiales, así como en el sector de la higiene. Se pueden usar preferentemente como agentes fitoprotectores.

5 El tratamiento de acuerdo con la invención de las plantas y partes de plantas con los principios activos o agentes se lleva a cabo directamente o actuando sobre su entorno, hábitat o depósito de almacenamiento, mediante los procedimientos de tratamiento habituales, por ejemplo por inmersión, aspersión, rociado, riego, difusión, pulverización, nebulización, esparcimiento, espumación, recubrimiento, extensión, vertido (empapado), riego por goteo y, en el caso del material reproductor, especialmente en el caso de semillas, también por desinfección en seco, desinfección en húmedo, desinfección en suspensión, incrustación, recubrimiento mono- o multicapa, etc.

10 Asimismo es posible esparcir los principios activos según el procedimiento de ultra bajo volumen o inyectar la preparación de principios activos o el principio activo propiamente dicho en el suelo.

Los principios activos de acuerdo con la invención también se pueden usar como defoliantes, desecantes, destructores de hierbas y, en especial, como destructores de malas hierbas. Por malas hierbas se entienden, en el sentido más amplio, todas las plantas que crecen en lugares en los que no son deseadas. El hecho de que las sustancias de acuerdo con la invención actúen como herbicidas totales o selectivos depende esencialmente de la cantidad aplicada.

15 Los principios activos o agentes de acuerdo con la invención se pueden usar, además, en la protección de materiales para proteger materiales técnicos contra la infestación y destrucción por microorganismos no deseados, por ejemplo por hongos.

Por materiales técnicos se entiende en el presente contexto materiales inertes que han sido preparados para el uso en la técnica. Los materiales técnicos que se han de proteger contra alteración o destrucción microbiana mediante los principios activos de acuerdo con la invención pueden ser, por ejemplo, adhesivos, colas, papel y cartón, productos textiles, cuero, madera, pinturas y artículos de plástico, lubricantes refrigeradores y otros materiales que puedan ser infestados o descompuestos por microorganismos. En el marco de los materiales que se han de proteger son de mencionar asimismo partes de instalaciones de producción, por ejemplo circuitos de agua de refrigeración, que puedan verse afectadas por la proliferación de microorganismos. En el marco de la presente invención son de mencionar como materiales técnicos preferentemente adhesivos, colas, papeles y cartones, cuero, madera, pinturas, lubricantes refrigeradores y líquidos transmisores de calor, con especial preferencia madera. Los principios activos o agentes de acuerdo con la invención pueden prevenir efectos negativos tales como pudrición, descomposición, descoloración, desteñido o enmohecimiento.

20 El procedimiento de acuerdo con la invención para combatir hongos no deseados también se puede usar para proteger los denominados productos almacenados. Por "productos almacenados" se entienden en este caso sustancias naturales de origen vegetal o animal o sus productos derivados que se han obtenido de la naturaleza y para los cuales se desea una protección a largo plazo. Los productos almacenados de origen vegetal, como, por ejemplo, plantas o partes de plantas, tales como tallos, hojas, tubérculos, semillas, frutos, granos, se pueden proteger en estado recién cosechado o tras procesarlos mediante secado (previo), humectación, trituración, molienda, prensado o tostadura. Los productos almacenados comprenden también madera útil, bien sin tratar, como madera de construcción, postes de conducción eléctrica y barreras, o bien en forma de productos acabados, tales como muebles. Los productos almacenados de origen animal son, por ejemplo, pelajes, cuero, pieles y cabello. Los principios activos de acuerdo con la invención pueden prevenir efectos negativos tales como pudrición, descomposición, descoloración, desteñido o enmohecimiento.

25 Como microorganismos que pueden provocar una degradación o alteración de los materiales técnicos son de mencionar, por ejemplo, bacterias, hongos, levaduras, algas y organismos mucilaginosos. Los principios activos de acuerdo con la invención actúan preferentemente contra hongos, en especial mohos, hongos que colorean la madera y destruyen la madera (basidiomicetos), así como contra organismos mucilaginosos y algas. Son de mencionar a modo de ejemplo microorganismos de los géneros siguientes: *Alternaria*, como *Alternaria tenuis*; *Aspergillus*, como *Aspergillus niger*; *Chaetomium*, como *Chaetomium globosum*; *Coniophora*, como *Coniophora puetana*; *Lentinus*, como *Lentinus tigrinus*; *Penicillium*, como *Penicillium glaucum*; *Polyporus*, como *Polyporus versicolor*, *Aureobasidium*, como *Aureobasidium pullulans*; *Sclerophoma*, como *Sclerophoma pityophila*; *Trichoderma*, como *Trichoderma viride*; *Escherichia*, como *Escherichia coli*; *Pseudomonas*, como *Pseudomonas aeruginosa*; *Staphylococcus*, como *Staphylococcus aureus*.

30 La presente invención se refiere asimismo a un agente para combatir microorganismos no deseados que comprende al menos uno de los ésteres o tioésteres de ácido tiazol-4-carboxílico de acuerdo con la invención. Preferentemente se trata de agentes fungicidas que contienen coadyuvantes, disolventes, vehículos, agentes tensioactivos o extensores que se pueden usar en la agricultura.

35 "Vehículo" significa de acuerdo con la invención una sustancia orgánica o inorgánica, natural o sintética con la que están mezclados o unidos los principios activos para mejorar la aplicabilidad, sobre todo para la aplicación sobre plantas o partes de plantas o semillas. El vehículo, que puede ser sólido o líquido, generalmente es inerte y deberá poderse usar en la agricultura.

40 Como vehículos sólidos se consideran: por ejemplo, sales de amonio y polvos minerales naturales, tales como caolines, alúmina, talco, tiza, cuarzo, atapulgita, montmorilonita o tierra de diatomeas, y polvos minerales sintéticos, tales como ácido silícico altamente disperso, óxido de aluminio y silicatos; como vehículos sólidos para gránulos se consideran: por ejemplo, rocas naturales quebradas y fraccionadas, tales como calcita, mármol, piedra pómez, sepiolita, dolomita, así como gránulos sintéticos de polvos inorgánicos y orgánicos y gránulos de material orgánico, tales como papel, serrín, cáscaras de coco, mazorcas de maíz y tallos de tabaco; como agentes emulsionantes y/o espumantes se consideran: por ejemplo, emulsionantes no ionógenos y aniónicos, tales como ésteres de

- polioxietileno y ácido graso, éteres de polioxietileno y alcohol graso, por ejemplo éteres alquilarilpoliglicólicos, sulfonatos de alquilo, sulfatos de alquilo, sulfonatos de arilo, así como hidrolizados de proteínas; como dispersantes se consideran sustancias no iónicas y/o iónicas, por ejemplo de las clases de los éteres de alcohol y POE y/o POP, ésteres de ácido y/o POP-POE, éteres alquilarílicos y/o de POP-POE, aductos de grasa y/o POP-POE, derivados de POE- y/o POP-poliol, aductos de POE- y/o POP-sorbitán o -azúcar, sulfatos, sulfonatos y fosfatos de alquilo o de arilo o los aductos de éter de OP correspondientes. Asimismo son adecuados oligo- o polímeros de, por ejemplo, monómeros vinílicos, ácido acrílico, OE y/u OP solos o en combinación con, por ejemplo, (poli)alcoholes o (poli)aminas. Igualmente se pueden usar lignina y sus derivados de ácido sulfónico, celulosas simples y modificadas, ácidos sulfónicos aromáticos y/o alifáticos, así como sus aductos con formaldehído.
- 5 Los principios activos se pueden incorporar en formulaciones habituales, tales como soluciones, emulsiones, polvos para proyección, suspensiones basadas en agua y aceite, polvos, productos para espolvorear, pastas, polvos solubles, gránulos solubles, gránulos para esparcir, concentrados de suspensión-emulsión, sustancias naturales impregnadas con principio activo, sustancias sintéticas impregnadas con principio activo, fertilizantes, así como microencapsulaciones en sustancias poliméricas.
- 10 Los principios activos se pueden usar como tales, en forma de sus formulaciones o en las formas de aplicación preparadas a partir de ellas, tales como soluciones listas para el uso, emulsiones, suspensiones basadas en agua y aceite, polvos, polvos para proyección, pastas, polvos solubles, productos para espolvorear, gránulos solubles, gránulos para esparcir, concentrados de suspensión-emulsión, sustancias naturales impregnadas con principio activo, sustancias sintéticas impregnadas con principio activo, fertilizantes, así como microencapsulaciones en sustancias poliméricas. La aplicación se efectúa de manera habitual, por ejemplo por riego, aspersión, rociado, esparcimiento, pulverización, espumación, recubrimiento, etc. Asimismo es posible esparcir los principios activos según el procedimiento de ultra bajo volumen o inyectar la preparación de principios activos o el principio activo propiamente dicho en el suelo. También se pueden tratar las semillas de las plantas.
- 15 Las formulaciones mencionadas se pueden preparar de manera conocida en sí, por ejemplo mezclando los principios activos con al menos un extensor, disolvente o diluyente habitual, emulsionante, dispersante y/o aglutinante o fijador, humectante, repelente de agua, dado el caso con desecantes y estabilizadores frente a UV y, dado el caso, colorantes y pigmentos, antiespumantes, conservantes, espesantes secundarios, adhesivos, giberelinas, así como con otros coadyuvantes de procesamiento.
- 20 Los agentes de acuerdo con la invención no sólo comprenden formulaciones que ya están listas para el uso y que se pueden esparcir con un aparato adecuado sobre la planta o las semillas, sino también concentrados comerciales que se han de diluir con agua antes del uso.
- 25 Los principios activos de acuerdo con la invención pueden estar presentes como tales o en sus formulaciones (comerciales), así como en las formas de aplicación preparadas a partir de estas formulaciones, en mezcla con otros principios activos (conocidos), tales como insecticidas, sustancias atrayentes, esterilizantes, bactericidas, acaricidas, nematocidas, fungicidas, sustancias reguladoras del crecimiento, herbicidas, fertilizantes, detoxificantes o semioquímicos.
- 30 Como coadyuvantes se pueden usar aquellas sustancias que son adecuadas para conferir al agente mismo y/o a las preparaciones derivadas de él (por ejemplo, caldos de pulverización, desinfectantes para semillas) propiedades especiales, tales como propiedades técnicas determinadas y/o también propiedades biológicas especiales. Como coadyuvantes típicos se consideran: extensores, disolventes y vehículos.
- 35 Como extensores son adecuados, por ejemplo, agua, líquidos químicos orgánicos polares y apolares, por ejemplo de las clases de los hidrocarburos aromáticos y no aromáticos (tales como parafinas, alquilbencenos, alquilnaftalenos, clorobencenos), los alcoholes y polioles (que, dado el caso, también pueden estar sustituidos, eterificados y/o esterificados), las cetonas (tales como acetona, ciclohexanona), ésteres (también grasas y aceites) y (poli)éteres, las aminas, amidas, lactamas (tales como N-alquilpirrolidonas) y lactonas simples y sustituidas, las sulfonas y los sulfóxidos (tales como dimetilsulfóxido).
- 40 Con extensores o vehículos gaseosos licuados se designan aquellos líquidos que son gaseosos a temperatura normal y presión normal, por ejemplo gases propulsores en aerosol, tales como hidrocarburos halogenados, así como butano, propano, nitrógeno y anhídrido carbónico.
- 45 En las formulaciones se pueden usar adhesivos, tales como carboximetilcelulosa, polímeros naturales y sintéticos en polvo, gránulos o en forma de látex, tales como goma arábiga, poli(alcohol vinílico), poli(acetato de vinilo), así como fosfolípidos naturales, tales como cefalinas y lecitinas, y fosfolípidos sintéticos. Otros aditivos pueden ser aceites minerales y vegetales.
- 50 En el caso de usar agua como extensor también se pueden usar, por ejemplo, disolventes orgánicos como codisolventes. Como disolventes líquidos se consideran fundamentalmente: compuestos aromáticos, tales como xileno, tolueno o alquilnaftalenos, compuestos aromáticos clorados o hidrocarburos alifáticos clorados, tales como clorobenceno, cloroetileno o cloruro de metileno, hidrocarburos alifáticos, tales como ciclohexano o parafinas, por ejemplo fracciones de petróleo, alcoholes, tales como butanol o glicol, así como sus éteres y ésteres, cetonas, tales como acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona o ciclohexanona, disolventes fuertemente polares, tales como dimetilformamida y dimetilsulfóxido, así como agua.
- 55 Los agentes de acuerdo con la invención pueden contener adicionalmente otros componentes, como, por ejemplo, sustancias tensioactivas. Como sustancias tensioactivas se consideran emulsionantes y/o espumantes, dispersantes o humectantes con propiedades iónicas o no iónicas, o mezclas de estas sustancias tensioactivas. Ejemplos de ellas son sales del ácido poliacrílico, sales del ácido lignosulfónico, sales del ácido fenolsulfónico o del ácido naftalenosulfónico, policondensados de óxido de etileno con alcoholes grasos o con ácidos grasos o con aminas
- 60
- 65

- 5 grasas, fenoles sustituidos (preferentemente alquilfenoles o arilfenoles), sales de ésteres del ácido sulfosuccínico, derivados de taurina (preferentemente tauratos de alquilo), ésteres del ácido fosfórico con alcoholes polietoxilados o fenoles, ésteres de ácidos grasos con polioles y derivados de los compuestos que contienen sulfatos, sulfonatos y fosfatos, por ejemplo éteres alquilarilpoliglicólicos, sulfonatos de alquilo, sulfatos de alquilo, sulfonatos de arilo, hidrolizados de proteínas, lejías lignina-sulfíticas de desecho y metilcelulosa. La presencia de una sustancia tensoactiva es necesaria cuando uno de los principios activos y/o uno de los vehículos inertes no es soluble en agua y cuando la aplicación se realiza en agua. La proporción de sustancias tensoactivas se encuentra entre 5 y 40 por ciento en peso del agente de acuerdo con la invención.
- 10 Se pueden usar colorantes, tales como pigmentos inorgánicos, por ejemplo óxido de hierro, óxido de titanio, azul de ferrociano y colorantes orgánicos, tales como colorantes de alizarina, azoicos y de ftalocianina metálica, y oligonutrientes, tales como las sales de hierro, manganeso, boro, cobre, cobalto, molibdeno y cinc.
- Otros aditivos pueden ser sustancias odoríferas, aceites minerales o vegetales, dado el caso modificados, ceras y nutrientes (también oligonutrientes), tales como las sales de hierro, manganeso, boro, cobre, cobalto, molibdeno y cinc.
- 15 Asimismo pueden estar contenidos estabilizadores, tales como estabilizadores frente al frío, conservantes, antioxidantes, productos antisolares u otros agentes que mejoran la estabilidad química y/o física.
- Dado el caso también pueden estar contenidos otros componentes adicionales, por ejemplo coloides protectores, aglutinantes, adhesivos, espesantes, sustancias tixotrópicas, sustancias que fomentan la penetración, estabilizadores, secuestrantes, formadores de complejos. En general, los principios activos se pueden combinar con cualquier aditivo sólido o líquido que se use usualmente con fines de formulación.
- 20 Las formulaciones contienen en general entre 0,05 y 99% en peso, 0,01 y 98% en peso, preferentemente entre 0,1 y 95% en peso, con especial preferencia entre 0,5 y 90% de principio activo, con muy especial preferencia entre 10 y 70 por ciento en peso.
- 25 Las formulaciones antes descritas se pueden usar en un procedimiento de acuerdo con la invención para combatir microorganismos no deseados en el que los ésteres y tioésteres de ácido tiazol-4-carboxílico de acuerdo con la invención se esparcen sobre los microorganismos y/o por su hábitat.
- Los principios activos de acuerdo con la invención se pueden usar como tales o en sus formulaciones, también en mezcla con fungicidas, bactericidas, acaricidas, nematocidas o insecticidas conocidos, para, por ejemplo, ampliar el espectro de actividad o prevenir el desarrollo de resistencias.
- 30 Como asociados de mezcla se consideran, por ejemplo, fungicidas, insecticidas, acaricidas, nematocidas o también bactericidas conocidos (véase también "Pesticide Manual", 13ª ed.).
- También es posible mezclarlos con otros principios activos conocidos, tales como herbicidas, o con fertilizantes y reguladores del crecimiento, detoxificantes o sustancias semioquímicas.
- La aplicación se efectúa de manera habitual adaptada a las formas de aplicación.
- 35 La invención comprende asimismo un procedimiento para el tratamiento de semillas.
- Otro aspecto de la presente invención se refiere, en particular, a semillas tratadas con al menos uno de los ésteres o tioésteres de ácido tiazol-4-carboxílico de acuerdo con la invención. Las semillas de acuerdo con la invención se usan en procedimientos para la protección de semillas contra parásitos animales y/u hongos dañinos fitopatógenos. En éstos se usan semillas tratadas con al menos un principio activo de acuerdo con la invención.
- 40 Los principios activos y agentes de acuerdo con la invención también son adecuados para el tratamiento de semillas. Una gran parte del daño causado por los organismos dañinos en las plantas de cultivo se produce por infestación de las semillas durante el almacenamiento o después de la siembra, así como durante y después de la germinación de la planta. Esta fase es especialmente crítica puesto que las raíces y los brotes de la planta en crecimiento son especialmente sensibles, y un daño tan sólo pequeño puede provocar la muerte de la planta. Por lo tanto, existe un interés especial en proteger las semillas y la planta en germinación mediante el uso de agentes adecuados.
- 45 El combate de parásitos animales y/u hongos dañinos fitopatógenos mediante el tratamiento de las semillas de las plantas se conoce desde hace mucho tiempo y es objeto de continuas mejoras. Aún así surge una serie de problemas en el tratamiento de las semillas que no siempre se pueden solucionar de forma satisfactoria. Así, resulta deseable desarrollar procedimientos para la protección de las semillas y de la planta en germinación que hagan innecesaria, o al menos reduzcan claramente, la aplicación adicional de agentes fitoprotectores después de la siembra o después de la preemergencia de las plantas. Asimismo es deseable optimizar la cantidad de principio activo usado para que las semillas y la planta en germinación sean protegidas lo mejor posible de la infestación por hongos fitopatógenos sin dañar la planta misma con el principio activo usado. En particular, los procedimientos para el tratamiento de las semillas también deberían incluir las propiedades fungicidas intrínsecas de las plantas transgénicas para lograr una protección óptima de las semillas y de la planta en germinación con un uso mínimo de agentes fitoprotectores.
- 50 El combate de parásitos animales y/u hongos dañinos fitopatógenos mediante el tratamiento de las semillas de las plantas se conoce desde hace mucho tiempo y es objeto de continuas mejoras. Aún así surge una serie de problemas en el tratamiento de las semillas que no siempre se pueden solucionar de forma satisfactoria. Así, resulta deseable desarrollar procedimientos para la protección de las semillas y de la planta en germinación que hagan innecesaria, o al menos reduzcan claramente, la aplicación adicional de agentes fitoprotectores después de la siembra o después de la preemergencia de las plantas. Asimismo es deseable optimizar la cantidad de principio activo usado para que las semillas y la planta en germinación sean protegidas lo mejor posible de la infestación por hongos fitopatógenos sin dañar la planta misma con el principio activo usado. En particular, los procedimientos para el tratamiento de las semillas también deberían incluir las propiedades fungicidas intrínsecas de las plantas transgénicas para lograr una protección óptima de las semillas y de la planta en germinación con un uso mínimo de agentes fitoprotectores.
- 55 Por lo tanto, la presente invención también se refiere a un procedimiento para la protección de semillas y plantas en germinación contra la infestación por parásitos animales y/u hongos dañinos fitopatógenos mediante el tratamiento de las semillas con un agente de acuerdo con la invención. La invención se refiere igualmente al uso de los agentes de acuerdo con la invención para el tratamiento de semillas para proteger las semillas y la planta en germinación contra hongos fitopatógenos. La invención también se refiere a semillas tratadas con un agente de acuerdo con la invención para protegerlas de hongos fitopatógenos.
- 60

El combate de parásitos animales y/u hongos dañinos fitopatógenos que dañan las plantas después de la preemergencia se produce en primer lugar mediante el tratamiento del suelo y de las partes aéreas de la planta con agentes fitoprotectores. Debido a las objeciones manifestadas en relación con la posible influencia de los agentes fitoprotectores sobre el medio ambiente y la salud de hombres y animales, se realizan esfuerzos por reducir la cantidad de principios activos esparcidos.

Una de las ventajas de la presente invención reside en que, gracias a las propiedades sistémicas especiales de los agentes de acuerdo con la invención, el tratamiento de las semillas con estos agentes no sólo protege las semillas mismas contra parásitos animales y/u hongos dañinos fitopatógenos, sino también las plantas resultantes después de la preemergencia. De este modo se puede suprimir el tratamiento inmediato del cultivo en el momento de la siembra o poco después.

Igualmente ha de considerarse ventajoso que los principios activos o agentes de acuerdo con la invención también se puedan usar, en particular, en semillas transgénicas, de forma que la planta nacida de estas semillas sea capaz de expresar una proteína que actúa contra los parásitos. El tratamiento de tales semillas con los principios activos o agentes de acuerdo con la invención permite combatir determinados parásitos ya por medio de la expresión de, por ejemplo, la proteína insecticida. Sorprendentemente se puede observar un efecto sinérgico adicional, el cual aumenta adicionalmente la efectividad de la protección contra la infestación con parásitos.

Los agentes de acuerdo con la invención son adecuados para la protección de las semillas de cualquier variedad vegetal que se use en la agricultura, en invernaderos, en bosques o en la horticultura. En particular, se trata de semillas de cereales (como trigo, cebada, centeno, mijo y avena), maíz, algodón, soja, arroz, patatas, girasol, judías, café, remolacha (por ejemplo remolacha azucarera y remolacha forrajera), cacahuete, hortalizas (como tomate, pepino, cebollas y lechuga), césped y plantas ornamentales. De especial importancia es el tratamiento de las semillas de cereales (como trigo, cebada, centeno y avena), maíz y arroz.

De especial importancia es el tratamiento de semillas transgénicas con los principios activos o agentes de acuerdo con la invención, como se describirá también más adelante. Esto se refiere a las semillas de plantas que contienen al menos un gen heterólogo que permite la expresión de un polipéptido o de una proteína con propiedades insecticidas. El gen heterólogo presente en las semillas transgénicas puede proceder, por ejemplo, de microorganismos de las especies *Bacillus*, *Rhizobium*, *Pseudomonas*, *Serratia*, *Trichoderma*, *Clavibacter*, *Glomus* o *Gliocladium*. Este gen heterólogo procede preferentemente de *Bacillus sp.*, en el que el producto génico posee un efecto contra el barrenador del maíz (European corn borer) y/o gusano occidental de la raíz del maíz. El gen heterólogo procede con especial preferencia de *Bacillus thuringiensis*.

En el marco de la presente invención, el agente de acuerdo con la invención se aplica sobre las semillas solo o en una formulación adecuada. Las semillas se tratan preferentemente en un estado en el que son tan estables que no se producen daños durante la aplicación. En general, el tratamiento de las semillas se puede efectuar en cualquier momento entre la cosecha y la siembra. Habitualmente se usan semillas que se han separado de la planta y de las que se han eliminado los espádices, las cáscaras, los tallos, la envoltura, la lana o el sarcocarpio. Así, por ejemplo, se pueden usar semillas que se han cosechado, limpiado y secado hasta un contenido en humedad inferior a 15% en peso. De forma alternativa, también se pueden usar semillas que se han tratado, por ejemplo, con agua después del secado y que se han vuelto a secar.

En general, en el tratamiento de las semillas se debe prestar atención a que la cantidad del agente de acuerdo con la invención aplicada sobre las semillas y/o de los aditivos adicionales se elija de tal manera, que no perjudique la germinación de las semillas ni dañe la planta resultante. Esto debe observarse sobre todo en el caso de principios activos que pueden mostrar efectos fitotóxicos a determinadas cantidades de aplicación.

Los agentes de acuerdo con la invención se pueden aplicar directamente, es decir, sin que contengan componentes adicionales y sin dilución. En general, es preferible aplicar los agentes sobre las semillas en forma de una formulación adecuada. Las formulaciones y procedimientos adecuados para el tratamiento de semillas son conocidos para el experto y se describen, por ejemplo, en los siguientes documentos: US 4.272.417 A, US 4.245.432 A, US 4.808.430 A, US 5.876.739 A, US 2003/0176428 A1, WO 2002/080675 A1, WO 2002/028186 A2.

Los principios activos que se pueden usar de acuerdo con la invención se pueden incorporar en las formulaciones desinfectantes habituales, tales como soluciones, emulsiones, suspensiones, polvos, espumas, estiércol semilíquido u otras masas envoltentes para semillas, así como en formulaciones de ULV (ultra bajo volumen).

Estas formulaciones se preparan de manera conocida mezclando los principios activos o las combinaciones de principios activos con aditivos habituales, como, por ejemplo, extensores y disolventes o diluyentes habituales, colorantes, humectantes, dispersantes, emulsionantes, antiéspumantes, conservantes, espesantes secundarios, adhesivos, giberelinas y también agua.

Como colorantes que pueden estar contenidos en las formulaciones desinfectantes que se pueden usar de acuerdo con la invención se consideran todos los colorantes habituales para tales propósitos. Se pueden usar tanto pigmentos poco solubles en agua como colorantes hidrosolubles. Como ejemplos son de mencionar los colorantes conocidos bajo los nombres de rodamina B, C.I. pigmento rojo 112 y C.I. pigmento solvente rojo 1.

Como humectantes que pueden estar contenidos en las formulaciones desinfectantes que se pueden usar de acuerdo con la invención se consideran todas las sustancias que favorecen la humectación, habituales para la formulación de principios activos agroquímicos. Preferentemente se pueden usar naftalenosulfonatos de alquilo, tales como naftalenosulfonatos de diisopropilo o de diisobutilo.

Como dispersantes y/o emulsionantes que pueden estar contenidos en las formulaciones desinfectantes que se pueden usar de acuerdo con la invención se consideran todos los dispersantes no iónicos, aniónicos y catiónicos habituales para la formulación de principios activos agroquímicos. Preferentemente se pueden usar dispersantes no

- iónicos o aniónicos, o mezclas de dispersantes no iónicos o aniónicos. Como dispersantes no iónicos adecuados son de mencionar, en particular, polímeros de bloques de óxido de etileno y óxido de propileno, éteres alquilfenolpoliglicólicos, así como éteres trisrilfenolglicólicos y sus derivados fosfatados o sulfatados. Los dispersantes aniónicos adecuados son, en especial, sulfonatos de lignina, sales del ácido poliacrílico y condensados de sulfonato de arilo y formaldehído.
- Como antiespumantes pueden estar contenidas en las formulaciones desinfectantes que se pueden usar de acuerdo con la invención todas las sustancias antiespumantes habituales para la formulación de principios activos agroquímicos. Preferentemente se pueden usar antiespumantes de silicona y estearato de magnesio.
- Como conservantes pueden estar presentes en las formulaciones desinfectantes que se pueden usar de acuerdo con la invención todas las sustancias que se pueden usar para tales fines en los agentes agroquímicos. A modo de ejemplo son de mencionar diclorofeno y alcohol bencílico hemiformal.
- Como espesantes secundarios que pueden estar contenidos en las formulaciones desinfectantes que se pueden usar de acuerdo con la invención se consideran todas las sustancias que se pueden usar para tales fines en los agentes agroquímicos. Preferentemente se consideran derivados de celulosa, derivados del ácido acrílico, xantano, arcillas modificadas y ácido silícico altamente disperso.
- Como adhesivos que pueden estar contenidos en las formulaciones desinfectantes que se pueden usar de acuerdo con la invención se consideran todos los aglutinantes habituales que se pueden usar en los desinfectantes. Preferentemente son de mencionar polivinilpirrolidona, poli(acetato de vinilo), poli(alcohol vinílico) y tilosa.
- Como giberelinas que pueden estar contenidas en las formulaciones desinfectantes que se pueden usar de acuerdo con la invención se consideran preferentemente las giberelinas A1, A3 (= ácido giberélico), A4 y A7, usándose con especial preferencia el ácido giberélico. Las giberelinas son conocidas (véase R. Wegler, "Chemie der Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel", vol. 2, Springer Verlag, 1970, pág. 401-412).
- Las formulaciones desinfectantes que se pueden usar de acuerdo con la invención se pueden usar bien directamente o bien tras diluirlas previamente con agua para el tratamiento de todo tipo de semillas. Así, los concentrados o las preparaciones que se pueden obtener a partir de ellos por dilución con agua se pueden usar para la desinfección de semillas de cereales, tales como trigo, cebada, centeno, avena y triticale, así como de semillas de maíz, arroz, colza, guisantes, judías, algodón, girasol y remolacha, o también de semillas de hortalizas de la más diversa naturaleza. Las formulaciones desinfectantes que se pueden usar de acuerdo con la invención o sus preparaciones diluidas también se pueden usar para la desinfección de semillas de plantas transgénicas. En este caso, al cooperar con las sustancias generadas por expresión, también pueden aparecer efectos sinérgicos adicionales.
- Para el tratamiento de las semillas con las formulaciones desinfectantes que se pueden usar de acuerdo con la invención o con las preparaciones elaboradas a partir de ellas por adición de agua se consideran todos los aparatos mezcladores que se pueden usar habitualmente para la desinfección. Concretamente, para la desinfección se procede introduciendo las semillas en un mezclador, añadiendo la cantidad deseada en cada caso de las formulaciones desinfectantes, bien como tales o bien tras diluirlas previamente con agua, y mezclando hasta obtener una distribución uniforme de la formulación sobre las semillas. Dado el caso sigue un proceso de secado.
- La cantidad de aplicación de las formulaciones desinfectantes que se pueden usar de acuerdo con la invención se puede variar en un amplio intervalo. Se rige por el contenido correspondiente de los principios activos en las formulaciones y por las semillas. Las cantidades de aplicación de la combinación de principios activos se encuentran generalmente entre 0,001 y 50 g por kilogramo de semillas, preferentemente entre 0,01 y 15 g por kilogramo de semillas.
- Además, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención también muestran excelentes efectos antimicóticos. Poseen un muy amplio espectro de actividad antimicótica, especialmente contra dermatofitos y adelomicetos, moho y hongos difásicos (por ejemplo contra especies de *Candida*, como *Candida albicans*, *Candida glabrata*), así como contra *Epidermophyton floccosum*, especies de *Aspergillus*, como *Aspergillus niger* y *Aspergillus fumigatus*, especies de *Trichophyton*, como *Trichophyton mentagrophytes*, especies de *Microsporon*, como *Microsporon canis* y *audouinii*. El listado de estos hongos no constituye de ninguna manera una limitación del espectro micótico cubierto, sino que tiene únicamente carácter explicativo.
- Por lo tanto, los principios activos de fórmula (I) de acuerdo con la invención se pueden usar en aplicaciones tanto médicas como no médicas.
- Los principios activos se pueden usar como tales, en forma de sus formulaciones o en las formas de aplicación preparadas a partir de ellas, tales como soluciones listas para el uso, suspensiones, polvos para proyección, pastas, polvos solubles, productos para espolvorear y gránulos. La aplicación se efectúa de manera habitual, por ejemplo por riego, aspersión, rociado, esparcimiento, pulverización, espumación, recubrimiento, etc. Asimismo es posible esparcir los principios activos según el procedimiento de volumen ultra bajo o inyectar la preparación de principios activos o el principio activo propiamente dicho en el suelo. También se pueden tratar las semillas de las plantas.
- Cuando los principios activos de acuerdo con la invención se usan como fungicidas, las cantidades de aplicación se pueden variar en un amplio intervalo en función del tipo de aplicación. La cantidad de aplicación de los principios activos de acuerdo con la invención se encuentra
- para el tratamiento de partes de la planta, por ejemplo de hojas: entre 0,1 y 10.000 g/ha, preferentemente entre 10 y 1.000 g/ha, con especial preferencia entre 50 y 300 g/ha (si se aplican por vertido o goteo se puede incluso reducir la cantidad de aplicación, sobre todo cuando se usan sustratos inertes, tales como lana mineral o perlita);

- para el tratamiento de semillas: entre 2 y 200 g por 100 kg de semillas, preferentemente entre 3 y 150 g por 100 kg de semillas, con especial preferencia entre 2,5 y 25 g por 100 kg de semillas, con muy especial preferencia entre 2,5 y 12,5 g por 100 kg de semillas;
- para el tratamiento del suelo: entre 0,1 y 10.000 g/ha, preferentemente entre 1 y 5.000 g/ha.

5 Estas cantidades de aplicación sólo se mencionan a modo de ejemplo y de forma no limitante del alcance de la invención.

En cuanto a los asociados de mezcla adicionales posibles se remite a los insecticidas y fungicidas antes mencionados.

10 Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar además al mismo tiempo para la protección de objetos contra incrustaciones, en especial cascos de barcos, tamicos, redes, edificios, instalaciones de muelle y dispositivos de señalización que entran en contacto con agua marina o salobre.

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar como agentes antiincrustantes solos o en combinación con otros principios activos.

15 El procedimiento de tratamiento de acuerdo con la invención se puede usar para el tratamiento de organismos modificados genéticamente (OMG), por ejemplo de plantas o semillas. Las plantas modificadas genéticamente (o plantas transgénicas) son plantas en las que se ha integrado un gen heterólogo de forma estable en el genoma. La expresión "gen heterólogo" se refiere esencialmente a un gen que se prepara o ensambla en el exterior de la planta y que, al introducirlo en el genoma del núcleo celular, en el genoma del cloroplasto o en el genoma mitocondrial, confiere a la planta transformada propiedades agronómicas nuevas o mejoradas u otras propiedades, de manera que exprese una proteína o un polipéptido de interés o regule a la baja o desconecte (por ejemplo, por medio de la tecnología antisentido, la tecnología de cosupresión o la tecnología de ARNi [interferencia por ARN]) otro gen presente en la planta u otros genes presentes en la planta. Un gen heterólogo presente en el genoma se denomina también transgén. Un transgén definido por su presencia específica en el genoma de la planta se denomina evento de transformación o transgénico.

25 Dependiendo de las especies vegetales o las variedades vegetales, su emplazamiento y sus condiciones de crecimiento (suelos, clima, periodo de vegetación, alimentación), el tratamiento de acuerdo con la invención también puede producir efectos superaditivos ("sinérgicos"). Así, por ejemplo, se pueden obtener los siguientes efectos que superan los efectos realmente esperados: menores cantidades de aplicación y/o mayor espectro de actividad y/o mayor eficacia de los principios activos y de las composiciones que se pueden usar de acuerdo con la invención, mejor crecimiento de la planta, mayor tolerancia frente a altas o bajas temperaturas, mayor tolerancia frente a sequía o frente al contenido de sales en el agua o en el suelo, mayor tasa de floración, facilitación de la cosecha, aceleración de la maduración, mayores rendimientos, mayor tamaño de los frutos, mayor altura de las plantas, color verde más intenso de la hoja, flor más temprana, mayor calidad y/o mayor valor nutritivo de los productos cosechados, mayor concentración de azúcar en los frutos, mejor estabilidad al almacenamiento y/o procesabilidad de los productos cosechados.

35 En ciertas cantidades de aplicación, las combinaciones de principios activos de acuerdo con la invención también pueden ejercer un efecto fortificante sobre las plantas. Por lo tanto, son adecuadas para movilizar el sistema de defensa vegetal contra el ataque de hongos y/o microorganismos y/o virus fitopatógenos no deseados. Dado el caso, esto puede ser una de las razones de la mayor eficacia de las combinaciones de acuerdo con la invención, por ejemplo frente a hongos. En el presente contexto, las sustancias fortificantes de las plantas (inductoras de resistencia) también deben incluir aquellas sustancias o combinaciones de sustancias que son capaces de estimular el sistema de defensa vegetal de tal manera que las plantas tratadas presenten, cuando son inoculadas a continuación con hongos y/o microorganismos y/o virus fitopatógenos no deseados, un grado de resistencia considerable frente a estos hongos y/o microorganismos y/o virus fitopatógenos no deseados. En el presente caso se entiende por hongos y/o microorganismos y/o virus fitopatógenos no deseados hongos, bacterias y virus fitopatógenos. Por lo tanto, las sustancias de acuerdo con la invención se pueden usar para proteger las plantas contra el ataque de los agentes patógenos mencionados durante un cierto periodo de tiempo después de tratamiento. El periodo de tiempo durante el cual se alcanza un efecto protector abarca en general 1 a 10 días, preferentemente 1 a 7 días después del tratamiento de las plantas con los principios activos.

50 Entre las plantas y las variedades de plantas que se tratan preferentemente de acuerdo con la invención se encuentran todas las plantas que disponen de material genético que confiere a estas plantas características especialmente útiles y ventajosas (independientemente de si éstas se han obtenido por cultivo y/o por biotecnología).

55 Plantas y variedades de plantas que también se tratan preferentemente de acuerdo con la invención son resistentes a uno o varios factores de estrés biótico, es decir, estas plantas presentan una mejor defensa contra parásitos animales y microbianos, tales como nemátodos, insectos, ácaros, hongos, bacterias, virus y/o viroides fitopatógenos.

60 Plantas y variedades de plantas que también se pueden tratar de acuerdo con la invención son aquellas plantas que son resistentes a uno o varios factores de estrés abiótico. Entre las condiciones de estrés abiótico se pueden encontrar, por ejemplo, sequía, condiciones de frío y calor, estrés osmótico, humedad excesiva por estancamiento, alto contenido de sales en el suelo, mayor exposición a minerales, condiciones de ozono, condiciones de luz intensa, disponibilidad limitada de nutrientes nitrogenados, disponibilidad limitada de nutrientes fosforados o evitación de sombra.

65 Plantas y variedades de plantas que también se pueden tratar de acuerdo con la invención son aquellas plantas que se caracterizan por propiedades que mejoran la cosecha. En estas plantas, una mayor cosecha puede deberse, por ejemplo, a una fisiología mejorada de la planta, un crecimiento mejorado de la planta y un desarrollo mejorado de la

planta, tal como eficacia para aprovechar el agua, eficacia para retener el agua, mejor aprovechamiento del nitrógeno, mayor asimilación de carbono, fotosíntesis mejorada, mayor poder germinativo y maduración acelerada. También puede influir en la cosecha una arquitectura mejorada de la planta (en condiciones de estrés y no estrés), entre otras cosas una floración temprana, el control de la floración para la producción de semillas híbridas, el vigor del brote, el tamaño de la planta, el número y largo de los internudos, el crecimiento de la raíz, el tamaño de la semilla, el tamaño del fruto, el tamaño de las vainas, el número de vainas o espigas, el número de semillas por vaina o espiga, la masa de la semilla, un mayor relleno de semilla, una menor pérdida de semillas, menos vainas que revientan y estabilidad. Otras características de la cosecha incluyen la composición de las semillas, como el contenido en carbohidratos, el contenido en proteínas, el contenido en aceite y la composición del aceite, el valor nutritivo, la reducción de los compuestos no nutritivos, la mejor procesabilidad y la mejor estabilidad al almacenamiento.

Plantas que se pueden tratar de acuerdo con la invención son plantas híbridas que ya expresan las características de la heterosis o del efecto híbrido, lo que en general aumenta la cosecha, aumenta el vigor, mejora la salud y mejora la resistencia a factores de estrés biótico y abiótico. Tales plantas se crean típicamente cruzando una línea parental endogámica de polen estéril (la pareja de cruzamiento femenina) con otra línea parental endogámica de polen fértil (la pareja de cruzamiento masculina). Las semillas híbridas se recogen típicamente de las plantas de polen estéril y se venden a reproductores. A veces se pueden producir plantas de polen estéril (por ejemplo en el caso del maíz) por emasculación (es decir, eliminación mecánica de los órganos sexuales masculinos o de las flores masculinas); sin embargo, es más habitual que la esterilidad del polen se base en determinantes genéticos presentes en el genoma de la planta. En este caso, especialmente cuando en el caso del producto deseado que se quiere cosechar de las plantas híbridas se trata de las semillas, normalmente es conveniente asegurar que se restablece por completo la fertilidad del polen en las plantas híbridas que contienen los determinantes genéticos responsables de la esterilidad del polen. Esto se puede lograr asegurando que las parejas de cruzamiento masculinas poseen los genes correspondientes de restablecimiento de la fertilidad capaces de restablecer la fertilidad del polen en las plantas híbridas que contienen los determinantes genéticos responsables de la esterilidad del polen. Los determinantes genéticos para la esterilidad del polen pueden estar localizados en el citoplasma. Se han descrito ejemplos de esterilidad citoplasmática del polen (CMS) en, por ejemplo, especies de *Brassica*. No obstante, los determinantes genéticos para la esterilidad del polen también pueden estar localizados en el genoma del núcleo celular. También se pueden obtener plantas de polen estéril con procedimientos de biotecnología vegetal, tales como ingeniería genética. En el documento WO 89/10396 se describe un medio especialmente conveniente para la generación de plantas de polen estéril, en el que se expresa selectivamente, por ejemplo, una ribonucleasa, tal como una barnasa, en las células del tapetum de los estambres. La fertilidad se puede restablecer entonces en las células del tapetum por expresión de un inhibidor de la ribonucleasa, tal como barstar.

Plantas o variedades de plantas (que se obtienen con procedimientos de biotecnología vegetal, tal como la ingeniería genética) que se pueden tratar de acuerdo con la invención son plantas tolerantes a herbicidas, es decir, plantas que se han hecho tolerantes a uno o varios herbicidas predeterminados. Tales plantas se pueden obtener bien por transformación genética o bien por selección de plantas que contienen una mutación que confiere tal tolerancia a herbicidas.

Las plantas tolerantes a herbicidas son, por ejemplo, plantas tolerantes a glifosato, es decir, plantas que se han hecho tolerantes al herbicida glifosato o a sus sales. Así, por ejemplo, se pueden obtener plantas tolerantes a glifosato por transformación de la planta con un gen que codifica la enzima 5-enolpiruvilshikimato-3-fosfato sintasa (EPSPS). Ejemplos de tales genes EPSPS son el gen AroA (mutante CT7) de la bacteria *Salmonella typhimurium*, el gen CP4 de la bacteria *Agrobacterium sp.*, los genes que codifican una EPSPS de petunia, una EPSPS de tomate o una EPSPS de *Eleusine*. También puede tratarse de una EPSPS mutada. Las plantas tolerantes a glifosato también se pueden obtener por expresión de un gen que codifica una enzima glifosato-oxidoreductasa. Las plantas tolerantes a glifosato también se pueden obtener por expresión de un gen que codifica una enzima glifosato-acetiltransferasa. Las plantas tolerantes a glifosato también se pueden obtener por selección de las plantas que contienen mutaciones naturales de los genes antes mencionados.

Otras plantas resistentes a herbicidas son, por ejemplo, plantas que se han hecho tolerantes a herbicidas que inhiben la enzima glutamina sintasa, tal como bialafos, fosfinotricina o glufosinato. Tales plantas se pueden obtener por expresión de una enzima que detoxifica el herbicida o un mutante de la enzima glutamina sintasa resistente a la inhibición. Una enzima con efecto detoxificante es, por ejemplo, una enzima que codifica una fosfinotricina-acetiltransferasa (como, por ejemplo, la proteína bar o pat de especies de *Streptomyces*). Se han descrito plantas que expresan una fosfinotricina-acetiltransferasa exógena.

Otras plantas tolerantes a herbicidas son también plantas que se han hecho tolerantes a los herbicidas que inhiben la enzima hidroxifenilpiruvato-dioxigenasa (HPPD). En el caso de las hidroxifenilpiruvato-dioxigenasas se trata de enzimas que catalizan la reacción en la que se transforma para-hidroxifenilpiruvato (HPP) en homogentisato. Las plantas que son tolerantes a los inhibidores de la HPPD se pueden transformar con un gen que codifica una enzima HPPD resistente presente en la naturaleza o con un gen que codifica una enzima HPPD mutada. También se puede lograr una tolerancia a los inhibidores de la HPPD por transformación de plantas con genes que codifican determinadas enzimas que permiten la formación de homogentisato pese a la inhibición de la enzima HPPD nativa por el inhibidor de la HPPD. La tolerancia de las plantas a los inhibidores de la HPPD también se puede mejorar transformando las plantas, además de con un gen que codifica una enzima HPPD tolerante, con un gen que codifica una enzima prefenato-deshidrogenasa.

Otras plantas resistentes a herbicidas son plantas que se han hecho tolerantes a inhibidores de la acetolactato sintasa (ALS). Entre los inhibidores de la ALS conocidos se encuentran, por ejemplo, herbicidas de tipo sulfonilurea, imidazolinona, triazolopirimidina, pirimidiniloxi(tio)benzoato y/o sulfonilaminocarboniltriaolinona. Se sabe que diferentes mutaciones en la enzima ALS (conocida también como acetohidroxiácido-sintasa, AHAS) confieren tolerancia a diferentes herbicidas o grupos de herbicidas. En la publicación internacional WO 1996/033270 se describe la generación de plantas tolerantes a sulfonilurea y de plantas tolerantes a imidazolinona. Se han descrito

otras plantas tolerantes a imidazolinona. Otras plantas tolerantes a sulfonilurea y a imidazolinona también se describen, por ejemplo, en el documento WO 2007/024782.

Otras plantas que son tolerantes a imidazolinona y/o a sulfonilurea se pueden obtener por mutagénesis inducida, selección en cultivos celulares en presencia del herbicida o cultivo de mutaciones.

5 Plantas o variedades de plantas (obtenidas según procedimientos de biotecnología vegetal, tales como la ingeniería genética) que también se pueden tratar de acuerdo con la invención son plantas transgénicas resistentes a insectos, es decir, plantas que se han hecho resistentes a la infestación por determinados insectos objetivo. Tales plantas se pueden obtener por transformación genética o por selección de plantas que contienen una mutación que confiere tal resistencia a insectos.

10 La expresión "planta transgénica resistente a insectos" abarca en el presente contexto cualquier planta que contenga al menos un transgén que comprenda una secuencia codificante que codifique lo siguiente:

15 1) una proteína cristalina insecticida de *Bacillus thuringiensis* o una parte insecticida de ella, como las proteínas cristalinas insecticidas descritas online en: [http://www.lifesci.sussex.ac.uk/Home/Neil\\_Crickmore/Bt/](http://www.lifesci.sussex.ac.uk/Home/Neil_Crickmore/Bt/), o partes insecticidas de ellas, por ejemplo proteínas de las clases de proteínas Cry Cry1Ab, Cry1Ac, Cry1F, Cry2Ab, Cry3Ae o Cry3Bb o partes insecticidas de ellas; o

2) una proteína cristalina de *Bacillus thuringiensis* o una parte de ella que actúa como insecticida en presencia de una segunda proteína cristalina diferente de *Bacillus thuringiensis* o de una parte de ella, como la toxina binaria compuesta por las proteínas cristalinas Cy34 y Cy35; o

20 3) una proteína híbrida insecticida que comprende partes de dos proteínas cristalinas insecticidas diferentes de *Bacillus thuringiensis*, como, por ejemplo, un híbrido de las proteínas de 1) anteriores o un híbrido de las proteínas de 2) anteriores, por ejemplo la proteína Cry1A.105, producida por el evento de maíz MON98034 (documento WO 2007/027777); o

25 4) una proteína según uno de los puntos 1) a 3) anteriores en la que algunos, en especial 1 a 10, aminoácidos han sido sustituidos por otro aminoácido para lograr una mayor eficacia insecticida frente a una especie de insecto objetivo y/o para ampliar el espectro de las especies de insecto objetivo correspondientes y/o por modificaciones inducidas en el ADN codificante durante la clonación o transformación, como la proteína Cry3Bb1 en los eventos de maíz MON863 o MON88017, o la proteína Cry3A en el evento de maíz MIR 604;

30 5) una proteína insecticida secretada por *Bacillus thuringiensis* o *Bacillus cereus* o una parte insecticida de ella, como las proteínas insecticidas vegetativas (vegetative insecticidal proteins, VIP) expuestas en [http://www.lifesci.sussex.ac.uk/Home/Neil\\_Crickmore/Bt/vip.html](http://www.lifesci.sussex.ac.uk/Home/Neil_Crickmore/Bt/vip.html), por ejemplo proteínas de la clase de proteínas VIP3Aa; o

6) una proteína secretada por *Bacillus thuringiensis* o *Bacillus cereus* que actúa como insecticida en presencia de una segunda proteína secretada de *Bacillus thuringiensis* o *B. cereus*, como la toxina binaria compuesta por las proteínas VIP1A y VIP2A;

35 7) una proteína híbrida insecticida que comprende partes de diferentes proteínas secretadas de *Bacillus thuringiensis* o *Bacillus cereus*, como un híbrido de las proteínas de 1) o un híbrido de las proteínas de 2) anteriores; o

40 8) una proteína según uno de los puntos 1) a 3) anteriores en la que algunos, en especial 1 a 10, aminoácidos han sido sustituidos por otro aminoácido para lograr una mayor eficacia insecticida frente a una especie de insecto objetivo y/o para ampliar el espectro de las especies de insecto objetivo correspondientes y/o por modificaciones inducidas en el ADN codificante durante la clonación o transformación (en las que se conserva la codificación de una proteína insecticida), como la proteína VIP3Aa en el evento del algodón COT 102.

45 Entre las plantas transgénicas resistentes a insectos naturalmente también se encuentra en el presente contexto cualquier planta que comprenda una combinación de genes que codifiquen las proteínas de una de las clases 1 a 8 antes mencionadas. En una forma de realización, una planta resistente a insectos contiene más de un transgén que codifica una proteína de una de las clases 1 a 8 antes mencionadas, para ampliar el espectro de las especies de insecto objetivo correspondiente o para retrasar el desarrollo de resistencia de los insectos a las plantas usando diferentes proteínas que son insecticidas para la misma especie de insecto objetivo pero que presentan un modo de acción diferente, como la unión a diferentes puntos de unión del receptor en el insecto.

50 Plantas o variedades de plantas (obtenidas según procedimientos de biotecnología vegetal, como la ingeniería genética) que también se pueden tratar de acuerdo con la invención son las tolerantes a factores de estrés abiótico. Tales plantas se pueden obtener por transformación genética o por selección de plantas que contienen una mutación que confiere tal resistencia al estrés. Entre las plantas especialmente útiles con tolerancia al estrés se encuentran las siguientes:

55 a. Plantas que contienen un transgén capaz de reducir la expresión y/o actividad del gen para la poli(ADP-ribosa)polimerasa (PARP) en las células vegetales o plantas.

b. Plantas que contienen un transgén que fomenta la tolerancia al estrés y es capaz de reducir la expresión y/o actividad de los genes que codifican la PARP de las plantas o células vegetales.

60 c. Plantas que contienen un transgén que potencia la tolerancia al estrés y codifica una enzima funcional en plantas de la ruta biosintética de recuperación de nicotinamida-adenina-dinucleótido, entre ellas la nicotinamidasasa, la nicotinatofosforribosil-transferasa, la ácido nicotínico-mononucleótido-adeniltransferasa, la

nicotinamida-adenina-dinucleótido-sintetasa o la nicotinamida-fosforribosil-transferasa.

Plantas o variedades de plantas (obtenidas según procedimientos de biotecnología vegetal, como la ingeniería genética) que también se pueden tratar de acuerdo con la invención presentan modificaciones en la cantidad, calidad y/o estabilidad al almacenamiento del producto cosechado y/o propiedades modificadas de componentes determinados del producto cosechado, como, por ejemplo:

1) Plantas transgénicas que sintetizan un almidón modificado que está alterado en cuanto a sus propiedades físico-químicas, en particular respecto al contenido en amilosa o la relación amilosa/ amilopectina, el grado de ramificación, la longitud de cadena media, la distribución de las cadenas laterales, el comportamiento de viscosidad, la solidez del gel, el tamaño de grano del almidón y/o la morfología del grano de almidón en comparación con el almidón sintetizado en células vegetales o plantas silvestres, de manera que este almidón modificado es más apropiado para determinadas aplicaciones.

2) Plantas transgénicas que sintetizan polímeros de carbohidratos distintos de almidón o polímeros de carbohidratos distintos de almidón cuyas propiedades están alteradas en comparación con las plantas silvestres sin modificación genética. Ejemplos son plantas que producen polifruktosa, en particular de tipo inulina y levano, plantas que producen alfa-1,4-glucanos, plantas que producen alfa-1,4-glucanos con ramificaciones alfa-1,6 y plantas que producen alternano.

3) Plantas transgénicas que producen hialuronano.

Plantas o variedades de plantas (obtenidas según procedimientos de biotecnología vegetal, como la ingeniería genética) que también se pueden tratar de acuerdo con la invención son plantas tales como las plantas de algodón que presentan fibras con propiedades modificadas. Tales plantas se pueden obtener por transformación genética o por selección de plantas que contienen una mutación que confiere tales propiedades modificadas de las fibras; entre ellas se encuentran:

a) plantas tales como las plantas de algodón que contienen una forma modificada de los genes de la síntesis de celulosa,

b) plantas tales como las plantas de algodón que contienen una forma modificada de los ácidos nucleicos homólogos a rsw2 o rsw3;

c) plantas tales como las plantas de algodón con una expresión aumentada de la sacarosa-fosfato-sintasa;

d) plantas tales como las plantas de algodón con una expresión aumentada de la sacarosa-sintasa;

e) plantas tales como las plantas de algodón en las que está modificado el momento de la regulación del paso de los plasmodesmos en la base de la célula fibrosa, por ejemplo por regulación a la baja de la  $\beta$ -1,3-glucanasa selectiva de fibras;

f) plantas tales como las plantas de algodón con fibras de reactividad modificada, por ejemplo por expresión del gen de la N-acetilglucosamina-transferasa, también nodC, y de genes de la quitina-sintasa.

Plantas o variedades de plantas (obtenidas según procedimientos de biotecnología vegetal, como la ingeniería genética) que también se pueden tratar de acuerdo con la invención son plantas tales como la colza o plantas de *Brassica* relacionadas que presentan una composición de aceite con propiedades modificadas. Tales plantas se pueden obtener por transformación genética o por selección de plantas que contienen una mutación que confiere tales propiedades modificadas del aceite; entre ellas se encuentran:

a) plantas tales como plantas de colza que producen aceite con un alto contenido en ácido oleico;

b) plantas tales como plantas de colza que producen aceite con un bajo contenido en ácido linoléico;

c) plantas tales como plantas de colza que producen aceite con un bajo contenido en ácidos grasos saturados.

Las plantas transgénicas especialmente útiles que se pueden tratar de acuerdo con la invención son plantas con uno o varios genes que codifican una o varias toxinas, y son las plantas transgénicas ofrecidas bajo los siguientes nombres comerciales: YIELD GARD® (por ejemplo maíz, algodón, soja), KnockOut® (por ejemplo maíz), BiteGard® (por ejemplo maíz), BT-Xtra® (por ejemplo maíz), StarLink® (por ejemplo maíz), Bollgard® (algodón), NucoIn® (algodón), NucoIn 33B® (algodón), NatureGard® (por ejemplo maíz), Protecta® y NewLeaf® (patata). Las plantas tolerantes a herbicidas que cabe mencionar son, por ejemplo, variedades de maíz, variedades de algodón y variedades de soja que se ofrecen bajo los siguientes nombres comerciales: Roundup Ready® (tolerancia a glifosato, por ejemplo maíz, algodón, soja), Liberty Link® (tolerancia a fosfinotricina, por ejemplo colza), IMI® (tolerancia a imidazolinona) y SCS® (tolerancia a sulfonilurea), por ejemplo maíz. Entre las plantas resistentes a herbicidas (plantas cultivadas de forma tradicional para obtener tolerancia a herbicidas) que cabe mencionar se encuentran las variedades ofrecidas bajo el nombre de Clearfield® (por ejemplo maíz).

Las plantas transgénicas especialmente útiles que se pueden tratar de acuerdo con la invención son plantas que contienen eventos de transformación o una combinación de eventos de transformación y que se exponen, por ejemplo, en los documentos de diferentes administraciones nacionales o regionales (véanse, por ejemplo, [http://gmoinfo.jrc.it/gmp\\_browse.aspx](http://gmoinfo.jrc.it/gmp_browse.aspx) y <http://www.agbios.com/dbase.php>).

Las plantas expuestas se pueden tratar de forma especialmente ventajosa de acuerdo con la invención con los compuestos de fórmula general (I) o con las mezclas de principios activos de acuerdo con la invención. Los

intervalos preferidos antes indicados para los principios activos o las mezclas también se aplican al tratamiento de estas plantas. Cabe señalar en particular el tratamiento de las plantas con los compuestos o las mezclas expuestas especialmente en el presente texto.

5 Así pues, los principios activos o agentes de acuerdo con la invención se pueden usar para proteger las plantas contra la infestación por los organismos causantes de daño mencionados durante un cierto periodo de tiempo después del tratamiento. El periodo de tiempo en el cual se produce protección se extiende generalmente a entre 1 y 28 días, preferentemente a entre 1 y 14 días, con especial preferencia a entre 1 y 10 días, con muy especial preferencia a entre 1 y 7 días después del tratamiento de las plantas con los principios activos, o hasta 200 días después del tratamiento de las semillas.

10 La preparación y el uso de los principios activos de fórmula (I) de acuerdo con la invención se desprenden de los ejemplos siguientes. Sin embargo, la invención no está limitada a estos ejemplos.

**Generalidades:** Todos los pasos de purificación o separación cromatográfica se realizan, salvo que se indique lo contrario, en gel de sílice y con un gradiente de disolventes de acetato de etilo/ciclohexano 0:100 a acetato de etilo/ciclohexano 100:0.

15 **Generalidades:** Todos los pasos de purificación o separación cromatográfica se realizan, salvo que se indique lo contrario, en gel de sílice y con un gradiente de disolventes de acetato de etilo/hexano 0:100 a acetato de etilo/hexano 100:0.

#### Preparación de las sustancias de partida de fórmula (XVIII):

##### 3-terc-Butil-5-(pentafluoroetil)-1H-pirazol (XVIII-1)

20 A una solución de 1,1,1,2,2-pentafluoro-6,6-dimetilheptano-3,5-diona (10,1 g) en etanol (100 ml) se añade a temperatura ambiente hidrazina hidrato (2,06 g). La mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente. Tras eliminar los disolventes a presión reducida se obtiene 3-terc-butil-5-(pentafluoroetil)-1H-pirazol (7,9 g, 79%).

logP (pH 2,7): 3,23

25 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta_{\text{ppm}}$ : 1,30 (s, 9H), 6,40 (s, 1H), 13,3 (s, 1H)

EM (ESI): 243 ([M+H] $^+$ )

##### 5-terc-Butil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol (XVIII-2)

A 1,1,1-trifluoro-5,5-dimetilhexano-2,4-diona (14,1 g) se añade hidrazina hidrato (3,61 g) de forma análoga al ejemplo XVIII-1. Se obtiene 5-terc-butil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol (10,7 g, 77%).

30 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta_{\text{ppm}}$ : 1,30 (s, 9H), 6,39 (s, 1H), 13,1 (s, 1H)

EM (ESI): 192 ([M] $^+$ )

##### 3-Isopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol (XVIII-3)

A 1,1,1-trifluoro-5-metilhexano-2,4-diona (24,9 g) se añade hidrazina hidrato (6,84 g) de forma análoga al ejemplo XVIII-1. Se obtiene 3-isopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol (19 g, 78%).

35 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta_{\text{ppm}}$ : 1,23 (d, 6H), 3,02 (septete, 1H), 6,39 (s, 1H), 13,1 (s, 1H)

EM (ESI): 178 ([M] $^+$ )

#### Preparación de las sustancias de partida de fórmula (XVI):

##### [3-terc-Butil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetato de etilo (XVI-1) y [5-terc-butil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetato de etilo (XVI-2)

40 A una solución de 5-terc-butil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol (XVIII-2, 10,7 g) en acetonitrilo (150 ml) se añade carbonato potásico (15,4 g). Después se añade gota a gota bromoacetato de etilo (13,9 g) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente, después se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía. Se obtienen [3-terc-butil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetato de etilo (7,84 g, 50%) y [5-terc-butil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetato de etilo (4,53 g, 29%).

45 [3-terc-Butil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetato de etilo (XVI-1)

logP (pH 2,7): 3,89

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta_{\text{ppm}}$ : 1,18 (t, 3H), 1,26 (s, 9H), 4,15 (c, 2H), 5,06 (s, 2H), 6,79 (s, 1H)

EM (ESI): 279 ([M+H] $^+$ )

[5-terc-Butil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetato de etilo (XVI-2)

50 logP (pH 2,7): 3,48

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta_{\text{ppm}}$ : 1,20 (t, 3H), 1,31 (s, 9H), 4,17 (c, 2H), 5,18 (s, 2H), 6,47 (s, 1H)

EM (ESI): 279 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ )

**[3-terc-Butil-5-(pentafluoroetil)-1H-pirazol-1-il]acetato de etilo (XVI-3) y [5-terc-butil-3-(pentafluoroetil)-1H-pirazol-1-il]acetato de etilo (XVI-4)**

- 5 Se hace reaccionar 3-terc-butil-5-(pentafluoroetil)-1H-pirazol (**XVIII-1**, 7,90 g) con bromoacetato de etilo (8,17 g) de forma análoga a los ejemplos **XVI-1** y **XVI-2**. Tras purificación cromatográfica se obtienen [3-terc-butil-5-(pentafluoroetil)-1H-pirazol-1-il]acetato de etilo (2,50 g, 23%) y [5-terc-butil-3-(pentafluoroetil)-1H-pirazol-1-il]acetato de etilo (4,80 g, 45%).

[3-terc-Butil-5-(pentafluoroetil)-1H-pirazol-1-il]acetato de etilo (**XVI-3**)

- 10 logP (pH 2,7): 4,45

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta_{\text{ppm}}$ : 1,18 (t, 3H), 1,26 (s, 9H), 4,15 (c, 2H), 5,07 (s, 2H), 6,75 (s, 1H)

EM (ESI): 329 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ )

[5-terc-Butil-3-(pentafluoroetil)-1H-pirazol-1-il]acetato de etilo (**XVI-4**)

logP (pH 2,7): 4,05

- 15 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta_{\text{ppm}}$ : 1,18 (t, 3H), 1,32 (s, 9H), 4,16 (c, 2H), 5,20 (s, 2H), 6,47 (s, 1H)

EM (ESI): 329 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ )

**[3-Isopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetato de etilo (XVI-5)**

- 20 Se hace reaccionar 3-isopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol (**XVIII-3**, 19,3 g) con bromoacetato de etilo (27,1 g) de forma análoga a los ejemplos **XVI-1** y **XVI-2**. Se obtiene [3-isopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetato de etilo (26,2 g, 92%).

logP (pH 2,7): 3,22

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta_{\text{ppm}}$ : 1,18-1,22 (m, 3H), 1,20 (d, 6H), 3,0 (septete, 1H), 4,17 (c, 2H), 5,11 (s, 2H), 6,54 (s, 1H)

EM (ESI): 265 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ )

- 25 **[4-Cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetato de etilo (XVI-6)**

Se hace reaccionar 4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol (14,9 g) con bromoacetato de etilo (20,3 g) de forma análoga a los ejemplos **XVI-1** y **XVI-2**. Se obtiene [4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetato de etilo (19,5 g, 89%).

logP (pH 2,7): 3,11

- 30 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta_{\text{ppm}}$ : 1,22 (t, 3H), 2,25 (s, 3H), 4,18 (c, 2H), 5,24 (s, 2H)

EM (ESI): 271 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ )

**Preparación de las sustancias de partida de fórmula (V):**

**Ácido [3-terc-butil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acético (V-1)**

- 35 A una solución de [3-terc-butil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetato de etilo (**XVI-1**, 7,80 g) en tetrahidrofurano (80 ml) se añade gota a gota a temperatura ambiente una solución de hidróxido de litio monohidrato (2,35 g) en agua (20 ml). La mezcla de reacción se agita durante 2 horas. Tras eliminar el disolvente a presión reducida, el residuo se ajusta lentamente a pH 2-3 a 0°C con ácido clorhídrico diluido (1 M). Tras filtración y secado se obtiene ácido [3-terc-butil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acético en forma de sólido blanco (7,1 g, 100%).

logP (pH 2,7): 2,45

- 40 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta_{\text{ppm}}$ : 1,26 (s, 9H), 4,95 (s, 2H), 6,76 (s, 1H)

EM (ESI): 251 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ )

**Ácido [5-terc-butil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acético (V-2)**

- 45 Se hace reaccionar [5-terc-butil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetato de etilo (**XVI-2**, 4,50 g) de forma análoga al ejemplo V-1. Tras filtración y secado se obtiene ácido [5-terc-butil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acético (3,9 g, 95%).

logP (pH 2,7): 2,45

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta_{\text{ppm}}$ : 1,26 (s, 9H), 4,95 (s, 2H), 6,76 (s, 1H)

EM (ESI): 251 ([M+H]<sup>+</sup>)

**Ácido [3-terc-butil-5-(pentafluoroetil)-1H-pirazol-1-il]acético (V-3)**

5 Se hace reaccionar [3-terc-butil-5-(pentafluoroetil)-1H-pirazol-1-il]acetato de etilo (**XVI-3**, 2,50 g) de forma análoga al ejemplo V-1. Tras filtración y secado se obtiene ácido [3-terc-butil-5-(pentafluoroetil)-1H-pirazol-1-il]acético (1,8 g, 79%).

logP (pH 2,7): 2,92

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ<sub>ppm</sub>: 1,27 (s, 9H), 4,96 (s, 2H), 6,72 (s, 1H)

EM (ESI): 301 ([M+H]<sup>+</sup>)

**Ácido [5-terc-butil-3-(pentafluoroetil)-1H-pirazol-1-il]acético (V-4)**

10 Se hace reaccionar [5-terc-butil-3-(pentafluoroetil)-1H-pirazol-1-il]acetato de etilo (**XVI-4**, 4,80 g) de forma análoga al ejemplo V-1. Tras filtración y secado se obtiene ácido [5-terc-butil-3-(pentafluoroetil)-1H-pirazol-1-il]acético (3,5 g, 80%).

logP (pH 2,7): 2,75

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ<sub>ppm</sub>: 1,33 (s, 9H), 5,09 (s, 2H), 6,45 (s, 1H)

15 EM (ESI): 301 ([M+H]<sup>+</sup>)

**Ácido [3-isopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acético (V-5)**

Se hace reaccionar [3-isopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetato de etilo (**XVI-5**, 26,2 g) de forma análoga al ejemplo V-1. Tras filtración y secado se obtiene ácido [3-isopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acético (22 g, 94%).

20 logP (pH 2,7): 2,05

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ<sub>ppm</sub>: 1,21 (d, 6H), 2,99 (septete, 1H), 4,99 (s, 2H), 6,51 (s, 1H)

EM (ESI): 237 ([M+H]<sup>+</sup>)

**Ácido [4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acético (V-6)**

25 Se hace reaccionar [4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetato de etilo (**XVI-6**, 18,0 g) de forma análoga al ejemplo V-1. Tras filtración y secado se obtiene ácido [4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acético (15,5 g, 96%).

logP (pH 7,8): 0,68

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ<sub>ppm</sub>: 2,24 (s, 3H), 3,13 (sa, 1H), 5,04 (s, 2H)

**Preparación de las sustancias de partida de fórmula (VI):**

30 **Cloruro de 4-[4-(etoxicarbonil)-1,3-tiazol-2-il]piperidinio (VI-1)**

A una solución de 4-[4-(etoxicarbonil)-1,3-tiazol-2-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (25,0 g) en éter dietílico (200 ml) se añade gota a gota a 0°C y bajo argón una solución de cloruro de hidrógeno 2 molar en éter dietílico (370 ml). La mezcla de reacción se agita a 0°C y después se calienta lentamente a temperatura ambiente. Tras agitar durante la noche se elimina el disolvente y el exceso de cloruro de hidrógeno. Se obtiene cloruro de 4-[4-(etoxicarbonil)-1,3-tiazol-2-il]piperidinio (20,0 g, 98%).

35 logP (pH 2,7): 0,42

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ<sub>ppm</sub>: 1,31 (t, 3H), 1,97-2,04 (m, 2H), 2,18-2,23 (m, 2H), 2,98-3,08 (m, 2H), 3,31-3,39 (m, 2H), 3,42 (m, 1H), 4,30 (c, 2H), 8,39 (s, 1H), 8,90 (sa, 1H), 9,13 (sa, 1H).

EM (ESI): 241 ([M-Cl]<sup>+</sup>)

40 **Cloruro de 3-[4-(etoxicarbonil)-1,3-tiazol-2-il]piperidinio (VI-2)**

Se hace reaccionar 3-[4-(etoxicarbonil)-1,3-tiazol-2-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (13,8 g) de forma análoga al ejemplo VI-1. Se obtiene cloruro de 3-[4-(etoxicarbonil)-1,3-tiazol-2-il]piperidinio (10,4 g, 93%).

logP (pH 2,7): 0,54

45 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ<sub>ppm</sub>: 1,31 (t, 3H), 1,75-1,82 (m, 1H), 1,87-1,92 (m, 2H), 2,17-2,20 (m, 1H), 2,90-2,94 (m, 1H), 3,10-3,25 (m, 1H), 3,25-3,28 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 4,30 (c, 2H), 8,43 (s, 1H), 9,29-9,34 (m, 2H).

EM (ESI): 241 ([M-Cl]<sup>+</sup>)

**Preparación de las sustancias de partida de fórmula (IV):****2-(1-[[3,5-Bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (IV-1)**

A una solución de ácido [3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acético (8,00 g) en diclorometano (200 ml) se añaden cloruro de oxalilo (6,91 g) y una gota de N,N-dimetilformamida. La mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente y después se elimina el exceso de cloruro de oxalilo a presión reducida. El residuo se vuelve a disolver en diclorometano (20 ml) y se añade a una solución de cloruro de 4-[4-(etoxicarbonil)-1,3-tiazol-2-il]piperidinio (VI-1, 7,53 g) y base de Hünig (10,6 g) en diclorometano (80 ml). La mezcla de reacción se agita durante 24 horas a temperatura ambiente, se vierte sobre una mezcla de hielo y agua, se neutraliza con una solución saturada de bicarbonato y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan mediante sulfato sódico y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía. Se obtiene 2-(1-[[3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (10 g, 63%).

logP (pH 2,7): 2,52

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta_{\text{ppm}}$ : 1,31 (t, 3H), 1,55-1,85 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 3,20-3,60 (m, 4H), 3,99 (sa, 1H), 4,30 (c, 2H), 5,35 (s, 2H), 6,83-7,30 (m, 3H), 8,37 (s, 1H).

EM (ESI): 449 ([M+H] $^+$ )

**2-(1-[[3-(Trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (IV-2)**

Se hace reaccionar cloruro de 4-[4-(etoxicarbonil)-1,3-tiazol-2-il]piperidinio (VI-1, 5,50 g) con ácido [3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acético (3,86 g) de forma análoga al ejemplo IV-1. Tras purificación cromatográfica se obtiene 2-(1-[[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (5,1 g, 62%).

logP (pH 2,7): 2,41

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta_{\text{ppm}}$ : 1,31 (t, 3H), 1,63 (sa, 1H), 1,75 (sa, 1H), 2,05-2,15 (m, 2H), 2,88 (sa, 1H), 3,26 (sa, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,98 (sa, 1H), 4,30 (c, 2H), 4,35 (sa, 1H), 5,28 (s, 2H), 6,67 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 8,36 (s, 1H).

EM (ESI): 417 ([M+H] $^+$ )

**2-(1-[[5-Metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]piperidin-3-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (IV-3)**

Se hace reaccionar cloruro de 3-[4-(etoxicarbonil)-1,3-tiazol-2-il]piperidinio (VI-2, 5,32 g) con ácido [5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acético (4,00 g) de forma análoga al ejemplo IV-1. Tras purificación cromatográfica se obtiene 2-(1-[[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]piperidin-3-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (5,7 g, 69%).

logP (pH 2,7): 2,78

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta_{\text{ppm}}$ : 1,29 (t, 3H), 1,50-1,74 (m, 2H), 1,79-1,89 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 3,18 (m, 1H), 3,39 (m, 0,5H), 3,69 (m, 0,5H), 3,86-3,89 (m, 1H), 4,00 (m, 0,5H), 4,30 (c, 2H), 4,45 (m, 0,5H), 4,90 (m, 1H), 5,25-5,30 (m, 2H), 6,44 (s, 1H), 8,40 (s, 1H).

EM (ESI): 431 ([M+H] $^+$ )

**2-(1-[2-(3,5-Dimetil-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropanoil]piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (IV-4)**

Se hace reaccionar cloruro de 4-[4-(etoxicarbonil)-1,3-tiazol-2-il]piperidinio (VI-1, 8,23 g) con ácido 2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropanoico (5,42 g) de forma análoga al ejemplo IV-1. Tras purificación cromatográfica se obtiene 2-(1-[2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropanoil]piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (9,64 g, 80%).

logP (pH 7,8): 2,34

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta_{\text{ppm}}$ : 1,29 (t, 3H), 1,41 (m, 2H), 1,66 (s, 6H), 1,90 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,81 (m, 2H), 3,22 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 4,28 (c, 2H), 5,89 (s, 1H), 8,32 (s, 1H).

EM (ESI): 405 ([M+H] $^+$ )

**2-(1-[[5-Metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (IV-5)**

Se hace reaccionar cloruro de 4-[4-(etoxicarbonil)-1,3-tiazol-2-il]piperidinio (VI-1, 4,65 g) con ácido [5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acético (3,50 g) de forma análoga al ejemplo IV-1. Tras purificación cromatográfica se obtiene 2-(1-[[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (5,00 g, 69%).

logP (pH 2,7): 2,62

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta_{\text{ppm}}$ : 1,31 (t, 3H), 1,62 (sa, 1H), 1,80 (sa, 1H), 2,06-2,16 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,88 (sa, 1H), 3,28 (sa, 1H), 3,37 (m, 1H), 3,99 (sa, 1H), 4,30 (c, 2H), 4,33 (sa, 1H), 5,22 (sa, 2H), 6,45 (s, 1H), 8,37 (s, 1H).

EM (ESI): 431 ([M+H] $^+$ )

**2-(1-[[4-Cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (IV-6)**

5 Se hace reaccionar cloruro de 4-[4-(etoxicarbonil)-1,3-tiazol-2-il]piperidinio (VI-1, 5,50 g) con ácido [4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acético (4,82 g) de forma análoga al ejemplo IV-1. Tras purificación cromatográfica se obtiene 2-(1-[[4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (6,00 g, 65%).

logP (pH 2,7): 3,17

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ<sub>ppm</sub>: 1,31 (t, 3H), 1,61 (sa, 1H), 1,81 (sa, 1H), 2,05-2,15 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,88 (sa, 1H), 3,27 (sa, 1H), 3,37 (m, 1H), 3,95 (sa, 1H), 4,30 (c, 2H), 4,32 (sa, 1H), 5,27-5,35 (3, 2H), 8,37 (s, 1H).

10 EM (ESI): 465 ([M+H]<sup>+</sup>)

**Preparación de las sustancias de partida de fórmula (III):****Ácido 2-(1-[[3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico (III-1)**

15 Se disuelve 2-(1-[[3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (IV-1, 13,3 g) en tetrahidrofurano (80 ml). Después se añade el LiOH monohidrato (1,86 g) disuelto en agua (20 ml). Al cabo de 3 horas se añade agua, se ajusta a pH 2-3 con ácido clorhídrico diluido (1 M), después se extrae con acetato de etilo y todas las fases orgánicas se secan con sulfato sódico. El sólido se recoge por filtración y el disolvente se elimina por destilación. Se obtiene ácido 2-(1-[[3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico (11,7 g, 94%).

logP (pH 2,7): 1,71

20 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ<sub>ppm</sub>: 1,55-1,85 (m, 2H), 2,09-2,13 (m, 2H), 2,80-3,30 (m, 3H), 3,36 (m, 1H), 3,99 (sa, 1H), 4,30 (sa, 1H), 5,34 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,98 (t, 1H), 7,14 (t, 1H), 8,29 (s, 1H).

EM (ESI): 421 ([M+H]<sup>+</sup>)

**Ácido 2-(1-[[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico (III-2)**

25 Se hace reaccionar 2-(1-[[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (IV-2, 5,20 g) de forma análoga al ejemplo III-1. Tras secado se obtiene ácido 2-(1-[[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico (4,6 g, 95%).

logP (pH 2,7): 1,65

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ<sub>ppm</sub>: 1,64 (sa, 1H), 1,76 (sa, 1H), 2,05-2,15 (m, 2H), 2,88 (sa, 1H), 3,23 (sa, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,98 (sa, 1H), 4,34 (sa, 1H), 5,28 (s, 2H), 6,67 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 8,29 (s, 1H).

30 EM (ESI): 389 ([M+H]<sup>+</sup>)

**Ácido 2-(1-[[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]piperidin-3-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico (III-3)**

35 Se hace reaccionar 2-(1-[[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]piperidin-3-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (IV-3, 5,70 g) de forma análoga al ejemplo III-1. Tras secado se obtiene ácido 2-(1-[[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]piperidin-3-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico (5,4 g, 100%).

logP (pH 2,7): 1,90

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ<sub>ppm</sub>: 1,48-1,88 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 3,38 (m, 0,5H), 3,60 (m, 0,5H), 3,87 (m, 2H), 4,01 (m, 0,5H), 4,45 (m, 0,5H), 5,24-5,28 (m, 3H), 6,44 (s, 1H), 8,32 (s, 1H).

EM (ESI): 403 ([M+H]<sup>+</sup>)

**Ácido 2-(1-[[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico (III-4)**

40 Se hace reaccionar 2-(1-[[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (IV-5, 5,10 g) de forma análoga al ejemplo III-1. Tras secado se obtiene ácido 2-(1-[[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico (4,63 g, 97%).

logP (pH 2,7): 1,82

45 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ<sub>ppm</sub>: 1,62 (sa, 1H), 1,79 (sa, 1H), 2,06-2,16 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,88 (sa, 1H), 3,28 (sa, 1H), 3,37 (m, 1H), 3,99 (sa, 1H), 4,33 (sa, 1H), 5,21 (sa, 2H), 6,45 (d, 1H), 8,30 (s, 1H).

EM (ESI): 403 ([M+H]<sup>+</sup>)

**Ácido 2-(1-[[4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico (III-5)**

50 Se hace reaccionar 2-(1-[[4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (IV-6, 6,00 g) de forma análoga al ejemplo III-1. Tras secado se obtiene ácido 2-(1-[[4-cloro-5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico (3,10 g, 55%).

logP (pH 2,7): 2,26

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ<sub>ppm</sub>: 1,61 (sa, 1H), 1,81 (sa, 1H), 2,05-2,17 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,89 (sa, 1H), 3,27 (sa, 1H), 3,37 (m, 1H), 3,95 (sa, 1H), 4,32 (sa, 1H), 5,27-5,34 (m, 2H), 8,29 (s, 1H).

EM (ESI): 437 ([M+H]<sup>+</sup>)

## 5 Preparación de los compuestos de fórmula (I):

### 2-(1-[[3,5-Bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de ciclohexilo (I-811)

A una solución de ácido 2-(1-[[3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico (III-1, 7,00 g) en diclorometano (80 ml) se añade a temperatura ambiente ciclohexanol (2,17 g), dimetilaminopiridina (0,20 g) y 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida (3,35 g). La mezcla se agita durante la noche y después se añade agua. La fase acuosa se separa y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan con sulfato sódico. El sólido se recoge por filtración y el disolvente se elimina por destilación. El residuo se purifica por cromatografía. Se obtiene 2-(1-[[3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de ciclohexilo (2,83 g, 34%).

logP (pH 2,7): 3,64

15 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ<sub>ppm</sub>: 1,29-1,90 (m, 12H), 2,09-2,12 (m, 2H), 2,88 (sa, 1H), 3,25 (sa, 1H), 3,39 (m, 1H), 4,01 (sa, 1H), 4,30 (sa, 1H), 4,88-4,93 (m, 1H), 5,35 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,96 (t, 1H), 7,14 (t, 1H), 8,34 (s, 1H).

EM (ESI): 503 ([M+H]<sup>+</sup>)

### 2-(1-[[3,5-Bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de 1-naftilo (I-813)

20 Se hace reaccionar ácido 2-(1-[[3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico (III-1, 7,00 g) con 1-naftol (3,12 g) de forma análoga al ejemplo I-811. Tras purificación cromatográfica se obtiene 2-(1-[[3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de 1-naftilo (4,0 g, 44%).

logP (pH 2,7): 3,64

25 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ<sub>ppm</sub>: 1,70 (sa, 1H), 1,87 (sa, 1H), 2,18 (m, 2H), 2,91 (sa, 1H), 3,31 (sa, 1H), 3,48 (m, 1H), 4,03 (sa, 1H), 4,36 (sa, 1H), 5,36 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,97 (t, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,54-7,61 (m, 3H), 7,89 (m, 2H), 8,01 (m, 1H), 8,84 (s, 1H).

EM (ESI): 547 ([M+H]<sup>+</sup>)

### 2-(1-[[5-Metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de 1-naftilo (I-227)

30 A una solución de ácido 2-(1-[[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico (III-4, 200 mg) en diclorometano (2 ml) se añaden cloruro de oxalilo (189 mg) y una gota de N,N-dimetilformamida. La mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente y después se elimina el exceso de cloruro de oxalilo a presión reducida. El residuo se vuelve a disolver en diclorometano (2 ml) y se añade a una solución de 1-naftol (79 mg) y piridina (489 mg) en diclorometano (4 ml). La mezcla se agita durante una hora a temperatura ambiente y después se añade ácido clorhídrico diluido (1 M). La fase acuosa se separa y se extrae con acetato de etilo, y después se secan las fases orgánicas reunidas con sulfato sódico. El sólido se recoge por filtración y el disolvente se elimina por destilación. El residuo se purifica por cromatografía. Se obtiene 2-(1-[[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de 1-naftilo (100 mg, 38%).

logP (pH 2,7): 3,75

40 RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>CN, 400 MHz): δ<sub>ppm</sub>: 1,72-2,00 (m, 2H), 2,19-2,27 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,92 (sa, 1H), 3,34 (sa, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,98 (sa, 1H), 4,49 (sa, 1H), 5,06 (sa, 2H), 6,37 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,52-7,60 (m, 3H), 7,86 (d, 1H), 7,92-7,99 (m, 2H), 8,55 (s, 1H).

EM (ESI): 529 ([M+H]<sup>+</sup>)

### 2-(1-[[5-Metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilo (I-224)

45 A una solución de ácido 2-(1-[[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico (III-4, 380 mg) en tetrahidrofurano (2,5 ml) se añaden a temperatura ambiente 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol (155 mg) y trifetilfosfina (758 mg). La mezcla se agita durante 5 minutos a 0°C y bajo argón y después se añade gota a gota diazen-1,2-dicarboxilato de dietilo (383 mg). La mezcla de reacción se calienta lentamente a temperatura ambiente. Al cabo de 2 horas se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía. Se obtiene 2-(1-[[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilo (196 mg, 39%).

logP (pH 2,7): 4,01

50 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ<sub>ppm</sub>: 1,52-1,88 (m, 3H), 1,88-2,15 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,70-2,99 (m, 4H), 3,25 (sa, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,98 (sa, 1H), 4,33 (sa, 1H), 5,21 (sa, 2H), 6,12 (t, 1H), 6,44 (s, 1H), 7,15-7,19 (m, 2H), 7,21-7,30 (m, 2H), 8,35 (s, 1H).

EM (ESI): 403 ([M+H-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol]<sup>+</sup>)

**2-(1-([5-Metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil)piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de ciclohexilo (I-220)**

5 Se hace reaccionar una solución de ácido 2-(1-([5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil)piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico (III-4, 6,00 g) con ciclohexanol (1,94 g) de forma análoga al ejemplo I-811. Tras purificación cromatográfica se obtiene 2-(1-([5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil)piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de ciclohexilo (5,00 g, 69%).

logP (pH 2,7): 3,74

10 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ<sub>ppm</sub>: 1,25-1,48 (m, 3H), 1,50-2,00 (m ancho, 2H), 1,50-1,51 (m, 3H), 1,70-1,80 (m, 2H), 1,85-1,92 (m, 2H), 2,06-2,16 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,88 (sa, 1H), 3,28 (sa, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,98 (sa, 1H), 4,34 (sa, 1H), 4,91 (septete, 1H), 5,21 (sa, 2H), 6,44 (s, 1H), 8,34 (s, 1H).

EM (ESI): 485 ([M+H]<sup>+</sup>)

**2-(1-([5-Metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil)piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de 2-bromobencilo (I-820)**

15 Se hace reaccionar una solución de ácido 2-(1-([5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil)piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico (III-4, 100 mg) con (2-bromofenil)metanol (49,0 mg) de forma análoga al ejemplo I-811. Tras purificación cromatográfica se obtiene 2-(1-([5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil)piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de 2-bromobencilo (123 mg, 89%).

logP (pH 2,7): 3,80

20 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ<sub>ppm</sub>: 1,62 (sa, 1H), 1,80 (sa, 1H), 2,07-2,19 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,88 (sa, 1H), 3,27 (sa, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,99 (sa, 1H), 4,43 (sa, 1H), 5,22 (sa, 2H), 5,38 (s, 2H), 6,44 (s, 1H), 7,32 (td, 1H), 7,43 (td, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,67 (dd, 1H), 8,46 (s, 1H).

EM (ESI): 571, 573 ([M+H]<sup>+</sup>)

**2-(1-([3-(Trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil)piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de 3,3-dimetilbutilo (I-767)**

25 Se hace reaccionar una solución de ácido 2-(1-([3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil)piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico (III-2, 200 mg) con 3,3-dimetilbutan-1-ol (68,0 mg) de forma análoga al ejemplo I-811. Tras purificación cromatográfica se obtiene 2-(1-([3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil)piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de 3,3-dimetilbutilo (98 mg, 40%).

logP (pH 2,7): 3,82

30 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ<sub>ppm</sub>: 0,96 (s, 9H), 1,50-1,85 (m ancho + t, 4H), 2,06-2,13 (m, 2H), 2,88 (sa, 1H), 3,28 (sa, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,98 (sa, 1H), 4,31 (t, 2H), 4,34 (sa, 1H), 5,28 (sa, 2H), 6,66 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,34 (s, 1H).

EM (ESI): 473 ([M+H]<sup>+</sup>)

**2-(1-([5-Metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil)piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carbotioato de S-(4-fluorobencilo) (I-27)**

35 Se hace reaccionar una solución de ácido 2-(1-([5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil)piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico (III-4, 200 mg) con (4-fluorofenil)metanotiol (78,0 mg) de forma análoga al ejemplo I-227. Tras purificación cromatográfica se obtiene 2-(1-([5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil)piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carbotioato de S-(4-fluorobencilo) (110 mg, 42%).

logP (pH 2,7): 4,00

40 RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>CN, 400 MHz): δ<sub>ppm</sub>: 1,64-1,88 (m ancho, 2H), 2,12-2,18 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,92 (sa, 1H), 3,30 (sa, 1H), 3,33 (m, 1H), 3,97 (sa, 1H), 4,24 (s, 2H), 4,41 (sa, 1H), 5,04 (sa, 2H), 6,36 (s, 1H), 7,00-7,07 (m, 2H), 7,36-7,42 (m, 2H), 8,11 (s, 1H).

EM (ESI): 527 ([M+H]<sup>+</sup>)

**2-(1-([5-Metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil)piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carbotioato de S-ciclohexilo (I-76)**

45 Se hace reaccionar una solución de ácido 2-(1-([5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil)piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico (III-4, 200 mg) con ciclohexanotiol (64,0 mg) de forma análoga al ejemplo I-227. Tras purificación cromatográfica se obtiene 2-(1-([5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil)piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carbotioato de S-(ciclohexilo) (110 mg, 44%).

50 logP (pH 2,7): 4,51

RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>CN, 400 MHz): δ<sub>ppm</sub>: 1,30-1,40 (m, 2H), 1,42-1,90 (m, 10H), 2,12-2,19 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,91 (sa, 1H), 3,30 (sa, 1H), 3,34 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,95 (sa, 1H), 4,44 (sa, 1H), 5,04 (sa, 2H), 6,36 (s, 1H), 8,05 (s, 1H).

EM (ESI): 501 ([M+H]<sup>+</sup>)

**2-(1-([5-Metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil)piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carbotioato de S-1-naftilo (I-77)**

5 Se hace reaccionar una solución de ácido 2-(1-([5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil)piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico (**III-4**, 200 mg) con naftaleno-1-tiol (88,0 mg) de forma análoga al ejemplo **I-227**. Tras purificación cromatográfica se obtiene 2-(1-([5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil)piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carbotioato de S-1-naftilo (100 mg, 37%).

logP (pH 2,7): 4,22

10 RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>CN, 400 MHz): δ<sub>ppm</sub>: 1,74-1,90 (m, 2H), 2,20-2,26 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,93 (sa, 1H), 3,34 (sa, 1H), 3,42 (m, 1H), 4,04 (sa, 1H), 4,48 (sa, 1H), 5,07 (sa, 2H), 6,37 (s, 1H), 7,54-7,60 (m, 3H), 7,80 (dd, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,20 (dd, 1H).

EM (ESI): 545 ([M+H]<sup>+</sup>)

**Preparación de las sustancias de partida de fórmula (VIII):**

**Ácido 2-[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico (VIII-1)**

15 A una solución de 4-[4-(etoxicarbonil)-1,3-tiazol-2-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (24,0 g) en tetrahidrofurano (240 ml) y agua (60 ml) se añade a temperatura ambiente hidróxido de litio monohidrato (8,88 g) en una sola porción. La mezcla se agita durante 4 horas y después se mezcla con ácido clorhídrico diluido (1 M) (100 ml) y acetato de etilo (100 ml). La fase acuosa se separa y se extrae con acetato de etilo, y después se secan las fases orgánicas reunidas con sulfato sódico. El sólido se recoge por filtración y el disolvente se elimina por destilación. Se obtiene ácido 2-[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico (21 g, 94%).

20 logP (pH 2,7): 2,04

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ<sub>ppm</sub>: 1,41 (s, 9H), 1,59 (cd, 2H), 2,02 (dd, 2H), 2,91 (m, 2H), 3,23 (m, 1H), 3,97-4,02 (m, 2H), 8,27 (s, 1H).

EM (ESI): 256 ([M+H-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]<sup>+</sup>)

**Preparación de las sustancias de partida de fórmula (IX):**

25 **4-{4-[(Ciclohexiloxi)carbonil]-1,3-tiazol-2-il}piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (IX-1)**

30 A una solución de ácido 2-[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico (**VIII-1**, 2,90 g) en diclorometano (30 ml) se añade a temperatura ambiente ciclohexanol (1,21 g), dimetilaminopiridina (113 mg) y 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida (1,87 g). La mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente y después se le añade agua. La fase acuosa se separa y se extrae con acetato de etilo, y después se secan las fases orgánicas reunidas con sulfato sódico. El sólido se recoge por filtración y el disolvente se elimina por destilación. El residuo se purifica por cromatografía. Se obtiene 4-{4-[(ciclohexiloxi)carbonil]-1,3-tiazol-2-il}piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,63 g, 72%).

logP (pH 2,7): 4,62

35 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ<sub>ppm</sub>: 1,13-1,81 (m + s, 21H), 2,02 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 3,40 (m, 1H), 3,98-4,01 (m, 2H), 4,90 (m, 1H), 8,32 (s, 1H).

EM (ESI): 339 ([M+2H-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]<sup>+</sup>)

**4-{4-[(1-Naftiloxi)carbonil]-1,3-tiazol-2-il}piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (IX-2)**

40 Se hace reaccionar una solución de ácido 2-[1-(terc-butoxicarbonil)-piperidin-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico (**VIII-1**, 12,0 g) con 1-naftol (7,20 g) de forma análoga al ejemplo **IX-1**. Tras purificación cromatográfica se obtiene 4-{4-[(1-naftiloxi)carbonil]-1,3-tiazol-2-il}piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (12,3 g, 73%).

logP (pH 2,7): 4,50

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ<sub>ppm</sub>: 1,42 (s, 9H), 1,67 (cd, 2H), 2,10 (dd, 2H), 2,95 (m, 2H), 3,35 (m, 1H), 4,00-4,08 (m, 2H), 7,45 (dd, 1H), 7,55-7,62 (m, 3H), 7,89 (d, 2H), 8,01 (dd, 1H), 8,83 (s, 1H).

EM (ESI): 383 ([M+2H-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]<sup>+</sup>)

45 **Preparación de las sustancias de partida de fórmula (X):**

**Cloruro de 4-{4-[(ciclohexiloxi)carbonil]-1,3-tiazol-2-il}piperidinio (X-1)**

50 A una solución de 4-{4-[(ciclohexiloxi)carbonil]-1,3-tiazol-2-il}piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (**IX-1**, 2,63 g) en dioxano (20 ml) se añade gota a gota a 0°C y bajo argón una solución de cloruro de hidrógeno 2 molar en éter dietílico (50 ml). La mezcla de reacción se agita a 0°C y después se calienta lentamente a temperatura ambiente. Tras agitar durante la noche se eliminan el disolvente y el exceso de cloruro de hidrógeno. Se obtiene cloruro de 4-{4-[(ciclohexiloxi)carbonil]-1,3-tiazol-2-il}piperidinio (2,19 g, 99%).

logP (pH 2,7): 1,25

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta_{\text{ppm}}$ : 1,15-1,55 (m, 6H), 1,71-1,75 (m, 2H), 1,85-1,90 (m, 2H), 1,98-2,04 (m, 2H), 2,20 (dd, 2H), 3,01-3,03 (m, 2H), 3,14-3,34 (m, 2H), 3,40 (m, 1H), 4,90 (m, 1H), 8,36 (s, 1H), 9,05 (sa, 1H), 9,25 (sa, 1H).

5 EM (ESI): 295 ([M-Cl] $^+$ )

**Cloruro de 4-{4-[(1-naftiloxi)carbonil]-1,3-tiazol-2-il}piperidinio (X-2)**

Se hace reaccionar 4-{4-[(1-naftiloxi)carbonil]-1,3-tiazol-2-il}piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (**IX-2**, 3,20 g) de forma análoga al ejemplo **X-1**. Después del secado se obtiene cloruro de 4-{4-[(1-naftiloxi)carbonil]-1,3-tiazol-2-il}piperidinio (2,93 g, 100%).

10 logP (pH 2,7): 1,42

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta_{\text{ppm}}$ : 2,02-2,15 (m, 2H), 2,25-2,34 (m, 2H), 3,00-3,12 (m, 2H), 3,34-3,40 (m, 2H), 3,51 (m, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,53-7,62 (m, 3H), 7,89 (d, 2H), 8,00-8,05 (m, 1H), 8,87 (s, 1H), 9,05 (sa, 1H), 9,25 (sa, 1H).

EM (ESI): 339 ([M-Cl] $^+$ )

15 **Preparación de los compuestos de fórmula (I):**

**2-(1-{[3,5-Bis(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de ciclohexilo (I-772)**

Se disuelven ácido [3,5-bis(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acético (288 mg) y la base de Hünig (323 mg) en diclorometano (10 ml) y se agitan durante 30 min a temperatura ambiente. Se añade cloruro de 4-{4-[(ciclohexiloxi)carbonil]-1,3-tiazol-2-il}piperidinio (**X-1**, 330 mg) y la mezcla se agita otros 5 min antes de añadir hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidinofosfonio (559 mg). La mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente. Tras eliminar el disolvente a presión reducida se purifica el residuo por cromatografía. Se obtiene 2-(1-{[3,5-bis(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de ciclohexilo (348 mg, 65%).

logP (pH 2,7): 4,39

25 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta_{\text{ppm}}$ : 1,20-1,60 (m, 8H), 1,71-1,75 (m, 2H), 1,85-1,88 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 2,90 (sa, 1H), 3,30 (sa, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,95 (sa, 1H), 4,30 (sa, 1H), 4,91 (m, 1H), 5,48 (sa, 2H), 7,47 (s, 1H), 8,34 (s, 1H).

EM (ESI): 539 ([M+H] $^+$ )

**2-(1-{[3,5-Bis(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de 1-naftilo (I-771)**

30 Se hace reaccionar cloruro de 4-{4-[(1-naftiloxi)carbonil]-1,3-tiazol-2-il}piperidinio (**X-2**, 375 mg) con ácido [3,5-bis(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acético (288 mg) de forma análoga al ejemplo **I-772**. Tras purificación cromatográfica se obtiene 2-(1-{[3,5-bis(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de 1-naftilo (356 mg, 61%).

logP (pH 2,7): 4,35

35 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta_{\text{ppm}}$ : 1,65 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 2,19 (m, 2H), 2,95 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 5,50 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,56-7,61 (m, 3H), 7,89 (m, 2H), 8,02 (m, 1H), 8,84 (s, 1H).

EM (ESI): 583 ([M+H] $^+$ )

**2-(1-{[3,5-Bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de 1-naftilo (I-813)**

40 A una solución de ácido [3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acético (10,8 g) en diclorometano (150 ml) se añaden cloruro de oxalilo (6,78 g) y una gota de N,N-dimetilformamida. La mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente y después se elimina el exceso de cloruro de oxalilo a presión reducida. El residuo se vuelve a disolver en diclorometano (50 ml) y se añade a una solución de cloruro de 4-{4-[(1-naftiloxi)carbonil]-1,3-tiazol-2-il}piperidinio (**X-2**, 7,25 g) y base de Hünig (10,4 g) en diclorometano (100 ml). La mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente. Tras añadir una solución concentrada de cloruro de amonio se separa la fase acuosa y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan mediante sulfato sódico. El sólido se recoge por filtración y el disolvente se elimina por destilación. El residuo se purifica por cromatografía. Se obtiene 2-(1-{[3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de 1-naftilo (11,3 g, 64%).

50 logP (pH 2,7): 3,64

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta_{\text{ppm}}$ : 1,70 (sa, 1H), 1,87 (sa, 1H), 2,18 (m, 2H), 2,91 (sa, 1H), 3,31 (sa, 1H), 3,48 (m, 1H), 4,03 (sa, 1H), 4,36 (sa, 1H), 5,36 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,97 (t, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,54-7,61 (m, 3H), 7,89 (m, 2H), 8,01 (m, 1H), 8,84 (s, 1H).

EM (ESI): 547 ([M+H] $^+$ )

**2-(1-{2-[3,5-Bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]etanotionil}piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de ciclohexilo (I-854)**

5 A una solución de 2-(1-{[3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil}-piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de ciclohexilo (**I-811**, 200 mg) en 1,2-dimetoxietano (1 ml) y cloroformo (0,4 ml) se añade a temperatura ambiente 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3,2,4-ditiadifosfetano-2,4-disulfuro (88 mg). La mezcla de reacción se agita durante la noche entre 70 y 80°C. Tras eliminar el disolvente a presión reducida se purifica el residuo por cromatografía. Se obtiene 2-(1-{2-[3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]etanotionil}piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de ciclohexilo (80 mg, 39%).

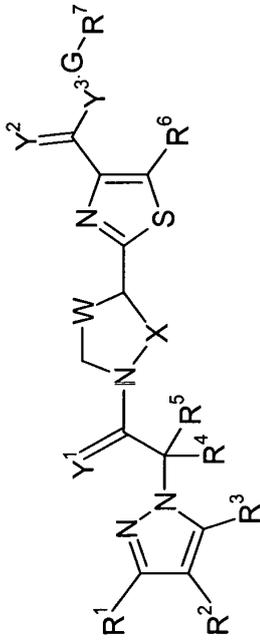
logP (pH 2,7): 4,23

10 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ<sub>ppm</sub>: 1,30-1,58 (m, 6H), 1,75-1,92 (m, 4H), 2,10-2,30 (m, 4H), 3,32 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 4,39 (m, 1H), 4,93 (m, 1H), 5,39 (s, 2H), 5,42 (m, 1H), 6,79 (t, 1H), 6,83 (s, 1H), 7,01 (t, 1H), 8,16 (s, 1H).

EM (ESI): 519 ([M+H]<sup>+</sup>)

**Ejemplos**

La tabla 1 muestra los compuestos de fórmula (I) para los cuales se reivindica el uso como fungicidas.



(I)

| E.J. Nº | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>  | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | Y <sup>1</sup> | X                                  | W                  | R <sup>6</sup> | Y <sup>2</sup> | Y <sup>3</sup> | G                  | R <sup>7</sup>                        | log p  |
|---------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|------------------------------------|--------------------|----------------|----------------|----------------|--------------------|---------------------------------------|--------|
| 1       | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | trimetilsililo                        |        |
| 2       | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace             | ciclohexilo                           |        |
| 3       | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace             | ciclopentilo                          | 3,40*  |
| 4       | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | ciclopropilo                          |        |
| 5       | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 2,2-diclorociclopropilo               |        |
| 6       | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace             | 1,2,3,4-tetrahidro-<br>naftalen-1-ilo | 4,01** |
| 7       | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace             | decahidronaftalen-1-ilo               |        |
| 8       | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace             | 2,3-dihidro-1H-inden-1-ilo            | 3,76*  |
| 9       | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace             | 1-naftilo                             |        |

(continuación)

| EJ. Nº | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>  | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | Y <sup>1</sup> | X                                  | W                  | R <sup>6</sup> | Y <sup>2</sup> | Y <sup>3</sup> | G                                  | R <sup>7</sup>           | log p |
|--------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|------------------------------------|--------------------|----------------|----------------|----------------|------------------------------------|--------------------------|-------|
| 10     | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                             | 2-naftilo                | 3,84* |
| 11     | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | morfolin-4-ilo           |       |
| 12     | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> -                 | 4-fluorofenilo           | 3,35* |
| 13     | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | piperidin-1-ilo          |       |
| 14     | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | pirrolidin-1-ilo         |       |
| 15     | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> -                 | fenilo                   | 3,37* |
| 16     | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | 4-metilpiperazin-1-ilo   |       |
| 17     | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> -                 | 4-clorofenilo            | 3,73* |
| 18     | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> -                 | 4-metilfenilo            | 4,21* |
| 19     | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> -                 | 4-metoxifenilo           | 3,30* |
| 20     | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> -                 | 2,4-diclorofenilo        | 3,69* |
| 21     | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> -                 | 3,5-diclorofenilo        | 4,24* |
| 22     | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> -                 | 2,6-diclorofenilo        | 3,94* |
| 23     | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> -                 | 2-clorofenilo            | 3,70* |
| 24     | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> -                 | 3-clorofenilo            | 3,72* |
| 25     | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> -                 | 3-(trifluorometil)fenilo | 3,81* |
| 26     | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> -                 | 3-metilfenilo            | 3,68* |
| 27     | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                 | 4-fluorofenilo           | 4,00* |
| 28     | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> -                 | 4-nitrofenilo            | 3,22* |
| 29     | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> -                 | 4-terc-butilfenilo       | 4,57* |
| 30     | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                 | fenilo                   |       |
| 31     | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> -                 | 2-metilfenilo            | 3,62* |
| 32     | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                 | 4-clorofenilo            |       |

| EJ. N° | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>  | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | Y <sup>1</sup> | X                                  | W                  | R <sup>6</sup> | Y <sup>2</sup> | Y <sup>3</sup> | G                                      | R <sup>7</sup>           | log p |
|--------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|------------------------------------|--------------------|----------------|----------------|----------------|--|--------------------------|-------|
| 33     | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                     | 4-metilfenilo            |       |
| 34     | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                     | 4-metoxifenilo           |       |
| 35     | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                     | 2,4-diclorofenilo        |       |
| 36     | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                     | 3,5-diclorofenilo        |       |
| 37     | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                     | 2,6-diclorofenilo        |       |
| 38     | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                     | 2-clorofenilo            |       |
| 39     | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                     | 3-clorofenilo            |       |
| 40     | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                     | 3-(trifluorometil)fenilo |       |
| 41     | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH(CH <sub>3</sub> )-                 | 4-fluorofenilo           | 3,60* |
| 42     | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )- | 4-fluorofenilo           | 3,89* |
| 43     | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -     | 4-fluorofenilo           | 3,55* |
| 44     | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | fenilo                   | 3,20* |
| 45     | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | 4-fluorofenilo           | 3,26* |
| 46     | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                     | 2-metilfenilo            |       |
| 47     | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH(CF <sub>3</sub> )-                 | fenilo                   |       |
| 48     | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                     | 4-nitrofenilo            |       |
| 49     | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                     | 4-terc-butilfenilo       |       |
| 50     | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                     | 3-metilfenilo            |       |
| 51     | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | 4-clorofenilo            |       |
| 52     | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | 4-metilfenilo            |       |
| 53     | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | 3-clorofenilo            |       |
| 54     | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | 3,5-diclorofenilo        |       |
| 55     | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | 3,4-diclorofenilo        |       |

| EJ. N° | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>  | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | Y <sup>1</sup> | X                                  | W                  | R <sup>6</sup> | Y <sup>2</sup> | Y <sup>3</sup> | G      | R <sup>7</sup>           | log p |
|--------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|------------------------------------|--------------------|----------------|----------------|----------------|--------|--------------------------|-------|
| 56     | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace | 2,4-diclorofenilo        |       |
| 57     | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace | 2-clorofenilo            |       |
| 58     | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace | 2,6-diclorofenilo        |       |
| 59     | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace | 3-(trifluorometil)fenilo |       |
| 60     | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace | 3-metilfenilo            |       |
| 61     | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace | 2-metilfenilo            |       |
| 62     | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace | 4-terc-butilfenilo       |       |
| 63     | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace | 4-nitrofenilo            |       |
| 64     | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace | fenilo                   |       |
| 65     | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace | 4-fluorofenilo           |       |
| 66     | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace | 4-clorofenilo            |       |
| 67     | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace | 4-metilfenilo            |       |
| 68     | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace | 3-clorofenilo            |       |
| 69     | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace | 3,5-diclorofenilo        |       |
| 70     | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace | 3,4-diclorofenilo        |       |
| 71     | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace | 2,4-diclorofenilo        |       |
| 72     | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace | 2-clorofenilo            |       |
| 73     | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace | 2,6-diclorofenilo        |       |
| 74     | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace | 3-(trifluorometil)fenilo |       |
| 75     | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace | 3-metilfenilo            |       |
| 76     | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace | ciclonexilo              | 4,51* |
| 77     | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace | 1-naftilo                | 4,22* |
| 78     | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace | 4-nitrofenilo            |       |

| EJ. N° | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>  | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | Y <sup>1</sup> | X                                  | W                  | R <sup>6</sup> | Y <sup>2</sup> | Y <sup>3</sup> | G                  | R <sup>7</sup>                    | log p |
|--------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|------------------------------------|--------------------|----------------|----------------|----------------|--------------------|-----------------------------------|-------|
| 79     | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | piridin-4-ilo                     |       |
| 80     | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | piridin-2-ilo                     | 2,21* |
| 81     | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 2-tienilo                         | 3,22* |
| 82     | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace             | 2-metilfenilo                     |       |
| 83     | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace             | 4-terc-butilfenilo                |       |
| 84     | CF <sub>3</sub> | H              | H               | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | trimetilsililo                    | 3,53* |
| 85     | CF <sub>3</sub> | H              | H               | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace             | ciclohexilo                       | 3,42* |
| 86     | CF <sub>3</sub> | H              | H               | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace             | ciclopentilo                      |       |
| 87     | CF <sub>3</sub> | H              | H               | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | ciclopropilo                      |       |
| 88     | CF <sub>3</sub> | H              | H               | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 2,2-diclorociclopropilo           |       |
| 89     | CF <sub>3</sub> | H              | H               | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace             | 1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilo | 3,68* |
| 90     | CF <sub>3</sub> | H              | H               | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace             | decahidronaftalen-1-ilo           |       |
| 91     | CF <sub>3</sub> | H              | H               | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace             | 2,3-dihidro-1H-inden-1-ilo        | 3,37* |
| 92     | CF <sub>3</sub> | H              | H               | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace             | 1-naftilo                         | 3,42* |
| 93     | CF <sub>3</sub> | H              | H               | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace             | 2-naftilo                         |       |
| 94     | CF <sub>3</sub> | H              | H               | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | fenilo                            | 2,99* |
| 95     | CF <sub>3</sub> | H              | H               | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 4-fluorofenilo                    | 3,04* |
| 96     | CF <sub>3</sub> | H              | H               | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 4-clorofenilo                     |       |
| 97     | CF <sub>3</sub> | H              | H               | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 4-metilfenilo                     |       |
| 98     | CF <sub>3</sub> | H              | H               | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 4-metoxifenilo                    |       |
| 99     | CF <sub>3</sub> | H              | H               | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 2,4-diclorofenilo                 |       |
| 100    | CF <sub>3</sub> | H              | H               | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 3,5-diclorofenilo                 |       |

| EJ. N° | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | Y <sup>1</sup> | X                                  | W                  | R <sup>6</sup> | Y <sup>2</sup> | Y <sup>3</sup> | G                  | R <sup>7</sup>           | log p |
|--------|-----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|------------------------------------|--------------------|----------------|----------------|----------------|--------------------|--------------------------|-------|
| 101    | CF <sub>3</sub> | H              | H              | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 2,6-diclorofenilo        |       |
| 102    | CF <sub>3</sub> | H              | H              | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 2-clorofenilo            |       |
| 103    | CF <sub>3</sub> | H              | H              | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 3-clorofenilo            |       |
| 104    | CF <sub>3</sub> | H              | H              | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 3-(trifluorometil)fenilo |       |
| 105    | CF <sub>3</sub> | H              | H              | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 3-metilfenilo            |       |
| 106    | CF <sub>3</sub> | H              | H              | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 2-metilfenilo            |       |
| 107    | CF <sub>3</sub> | H              | H              | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 4-nitrofenilo            |       |
| 108    | CF <sub>3</sub> | H              | H              | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 4-terc-butilfenilo       |       |
| 109    | CF <sub>3</sub> | H              | H              | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> - | fenilo                   |       |
| 110    | CF <sub>3</sub> | H              | H              | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> - | 4-fluorofenilo           |       |
| 111    | CF <sub>3</sub> | H              | H              | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> - | 4-clorofenilo            |       |
| 112    | CF <sub>3</sub> | H              | H              | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> - | 4-metilfenilo            |       |
| 113    | CF <sub>3</sub> | H              | H              | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> - | 3-metoxifenilo           |       |
| 114    | CF <sub>3</sub> | H              | H              | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> - | 2,4-diclorofenilo        |       |
| 115    | CF <sub>3</sub> | H              | H              | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> - | 3,5-diclorofenilo        |       |
| 116    | CF <sub>3</sub> | H              | H              | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> - | 2,6-diclorofenilo        |       |
| 117    | CF <sub>3</sub> | H              | H              | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> - | 2-clorofenilo            |       |
| 118    | CF <sub>3</sub> | H              | H              | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> - | 3-clorofenilo            |       |
| 119    | CF <sub>3</sub> | H              | H              | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> - | 3-(trifluorometil)fenilo |       |
| 120    | CF <sub>3</sub> | H              | H              | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> - | 3-metilfenilo            |       |
| 121    | CF <sub>3</sub> | H              | H              | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> - | 2-metilfenilo            |       |
| 122    | CF <sub>3</sub> | H              | H              | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> - | 4-nitrofenilo            |       |
| 123    | CF <sub>3</sub> | H              | H              | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> - | 4-terc-butilfenilo       |       |

| EJ.Nº | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>  | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | Y <sup>1</sup> | X                                  | W                  | R <sup>6</sup> | Y <sup>2</sup> | Y <sup>3</sup> | G                                      | R <sup>7</sup>           | log p |
|-------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|------------------------------------|--------------------|----------------|----------------|----------------|--|--------------------------|-------|
| 124   | CF <sub>3</sub> | H              | H               | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH(CH <sub>3</sub> )-                 | 4-fluorofenilo           | 3,18* |
| 125   | CF <sub>3</sub> | H              | H               | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )- | 4-fluorofenilo           |       |
| 126   | CF <sub>3</sub> | H              | H               | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -     | 4-fluorofenilo           | 3,27* |
| 127   | CF <sub>3</sub> | H              | H               | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | fenilo                   | 2,85* |
| 128   | CF <sub>3</sub> | H              | H               | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | 4-fluorofenilo           | 2,89* |
| 129   | CF <sub>3</sub> | H              | H               | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | 4-clorofenilo            |       |
| 130   | CF <sub>3</sub> | H              | H               | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | 4-metilfenilo            |       |
| 131   | CF <sub>3</sub> | H              | H               | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | 3-clorofenilo            |       |
| 132   | CF <sub>3</sub> | H              | H               | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | 3,5-diclorofenilo        |       |
| 133   | CF <sub>3</sub> | H              | H               | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | 3,4-diclorofenilo        |       |
| 134   | CF <sub>3</sub> | H              | H               | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | 2,4-diclorofenilo        |       |
| 135   | CF <sub>3</sub> | H              | H               | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | 2-clorofenilo            |       |
| 136   | CF <sub>3</sub> | H              | H               | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | 2,6-diclorofenilo        |       |
| 137   | CF <sub>3</sub> | H              | H               | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | 3-(trifluorometil)fenilo |       |
| 138   | CF <sub>3</sub> | H              | H               | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | 3-metilfenilo            |       |
| 139   | CF <sub>3</sub> | H              | H               | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | 2-metilfenilo            |       |
| 140   | CF <sub>3</sub> | H              | H               | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | 4-terc-butilfenilo       |       |
| 141   | CF <sub>3</sub> | H              | H               | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | 4-nitrofenilo            |       |
| 142   | CF <sub>3</sub> | H              | H               | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> -                     | piridin-4-ilo            | 1,32* |
| 143   | CF <sub>3</sub> | H              | H               | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> -                     | 2-tienilo                | 2,85* |
| 144   | CF <sub>3</sub> | cloro          | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> -                     | trimetilsililo           | 4,28* |
| 145   | CF <sub>3</sub> | cloro          | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | ciclohexilo              | 4,17* |
| 146   | CF <sub>3</sub> | cloro          | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | ciclopentilo             | 3,84* |

| EJ. Nº | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>  | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | Y <sup>1</sup> | X                                  | W                  | R <sup>6</sup> | Y <sup>2</sup> | Y <sup>3</sup> | G                  | R <sup>7</sup>                    | log p |
|--------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|------------------------------------|--------------------|----------------|----------------|----------------|--------------------|-----------------------------------|-------|
| 147    | CF <sub>3</sub> | cloro          | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | ciclopropilo                      |       |
| 148    | CF <sub>3</sub> | cloro          | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 2,2-diclorociclopropilo           |       |
| 149    | CF <sub>3</sub> | cloro          | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace             | 1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-1-ilo | 4,40* |
| 150    | CF <sub>3</sub> | cloro          | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace             | decahidronaftalen-1-ilo           | 5,44* |
| 151    | CF <sub>3</sub> | cloro          | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace             | 2,3-dihidro-1H-inden-1-ilo        | 4,17* |
| 152    | CF <sub>3</sub> | cloro          | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace             | 1-naftilo                         | 4,17* |
| 153    | CF <sub>3</sub> | cloro          | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace             | 2-naftilo                         | 4,17* |
| 154    | CF <sub>3</sub> | cloro          | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | fenilo                            | 3,73* |
| 155    | CF <sub>3</sub> | cloro          | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 4-fluorofenilo                    | 3,73  |
| 156    | CF <sub>3</sub> | cloro          | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 4-clorofenilo                     |       |
| 157    | CF <sub>3</sub> | cloro          | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 4-metilfenilo                     |       |
| 158    | CF <sub>3</sub> | cloro          | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 4-metoxifenilo                    |       |
| 159    | CF <sub>3</sub> | cloro          | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 2,4-diclorofenilo                 |       |
| 160    | CF <sub>3</sub> | cloro          | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 3,5-diclorofenilo                 |       |
| 161    | CF <sub>3</sub> | cloro          | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 2,6-diclorofenilo                 |       |
| 162    | CF <sub>3</sub> | cloro          | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 2-clorofenilo                     |       |
| 163    | CF <sub>3</sub> | cloro          | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 3-clorofenilo                     |       |
| 164    | CF <sub>3</sub> | cloro          | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 3-(trifluorometil)fenilo          |       |
| 165    | CF <sub>3</sub> | cloro          | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 3-metilfenilo                     |       |
| 166    | CF <sub>3</sub> | cloro          | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 2-metilfenilo                     |       |
| 167    | CF <sub>3</sub> | cloro          | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 4-nitrofenilo                     |       |
| 168    | CF <sub>3</sub> | cloro          | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 4-terc-butilfenilo                |       |

| EJ. N° | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup>    | R <sup>3</sup>  | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | Y <sup>1</sup> | X                                  | W                  | R <sup>6</sup> | Y <sup>2</sup> | Y <sup>3</sup> | G                                      | R <sup>7</sup>           | log p |
|--------|-----------------|-------------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|------------------------------------|--------------------|----------------|----------------|----------------|--|--------------------------|-------|
| 169    | CF <sub>3</sub> | ClO <sub>10</sub> | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                     | fenilo                   |       |
| 170    | CF <sub>3</sub> | ClO <sub>10</sub> | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                     | 4-fluorofenilo           |       |
| 171    | CF <sub>3</sub> | ClO <sub>10</sub> | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                     | 4-clorofenilo            |       |
| 172    | CF <sub>3</sub> | ClO <sub>10</sub> | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                     | 4-metilfenilo            |       |
| 173    | CF <sub>3</sub> | ClO <sub>10</sub> | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                     | 4-metoxifenilo           |       |
| 174    | CF <sub>3</sub> | ClO <sub>10</sub> | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                     | 2,4-diclorofenilo        |       |
| 175    | CF <sub>3</sub> | ClO <sub>10</sub> | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                     | 3,5-diclorofenilo        |       |
| 176    | CF <sub>3</sub> | ClO <sub>10</sub> | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                     | 2,6-diclorofenilo        |       |
| 177    | CF <sub>3</sub> | ClO <sub>10</sub> | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                     | 2-clorofenilo            |       |
| 178    | CF <sub>3</sub> | ClO <sub>10</sub> | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                     | 3-clorofenilo            |       |
| 179    | CF <sub>3</sub> | ClO <sub>10</sub> | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                     | 3-(trifluorometil)fenilo |       |
| 180    | CF <sub>3</sub> | ClO <sub>10</sub> | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                     | 3-metilfenilo            |       |
| 181    | CF <sub>3</sub> | ClO <sub>10</sub> | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                     | 2-metilfenilo            |       |
| 182    | CF <sub>3</sub> | ClO <sub>10</sub> | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                     | 4-nitrofenilo            |       |
| 183    | CF <sub>3</sub> | ClO <sub>10</sub> | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                     | 4-terc-butilfenilo       |       |
| 184    | CF <sub>3</sub> | ClO <sub>10</sub> | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH(CH <sub>3</sub> )-                 | 4-fluorofenilo           | 3,89* |
| 185    | CF <sub>3</sub> | ClO <sub>10</sub> | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )- | 4-fluorofenilo           |       |
| 186    | CF <sub>3</sub> | ClO <sub>10</sub> | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -     | 4-fluorofenilo           | 3,94* |
| 187    | CF <sub>3</sub> | ClO <sub>10</sub> | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | fenilo                   | 3,58* |
| 188    | CF <sub>3</sub> | ClO <sub>10</sub> | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | 4-fluorofenilo           | 3,63* |
| 189    | CF <sub>3</sub> | ClO <sub>10</sub> | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | 4-clorofenilo            |       |
| 190    | CF <sub>3</sub> | ClO <sub>10</sub> | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | 4-metilfenilo            |       |
| 191    | CF <sub>3</sub> | ClO <sub>10</sub> | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | 3-clorofenilo            |       |

| EJ.Nº | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>  | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | Y <sup>1</sup> | X                                  | W                  | R <sup>6</sup> | Y <sup>2</sup> | Y <sup>3</sup> | G      | R <sup>7</sup>           | log p |
|-------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|------------------------------------|--------------------|----------------|----------------|----------------|--------|--------------------------|-------|
| 192   | CF <sub>3</sub> | cloro          | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace | 3,5-diclorofenilo        |       |
| 193   | CF <sub>3</sub> | cloro          | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace | 3,4-diclorofenilo        |       |
| 194   | CF <sub>3</sub> | cloro          | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace | 2,4-diclorofenilo        |       |
| 195   | CF <sub>3</sub> | cloro          | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace | 2-clorofenilo            |       |
| 196   | CF <sub>3</sub> | cloro          | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace | 2,6-diclorofenilo        |       |
| 197   | CF <sub>3</sub> | cloro          | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace | 3-(trifluorometil)fenilo |       |
| 198   | CF <sub>3</sub> | cloro          | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace | 3-metilfenilo            |       |
| 199   | CF <sub>3</sub> | cloro          | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace | 2-metilfenilo            |       |
| 200   | CF <sub>3</sub> | cloro          | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace | 4-terc-butilfenilo       |       |
| 201   | CF <sub>3</sub> | cloro          | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace | 4-nitrofenilo            |       |
| 202   | CF <sub>3</sub> | cloro          | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace | fenilo                   |       |
| 203   | CF <sub>3</sub> | cloro          | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace | 4-fluorofenilo           |       |
| 204   | CF <sub>3</sub> | cloro          | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace | 4-clorofenilo            |       |
| 205   | CF <sub>3</sub> | cloro          | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace | 4-metilfenilo            |       |
| 206   | CF <sub>3</sub> | cloro          | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace | 3-clorofenilo            |       |
| 207   | CF <sub>3</sub> | cloro          | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace | 3,5-diclorofenilo        |       |
| 208   | CF <sub>3</sub> | cloro          | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace | 3,4-diclorofenilo        |       |
| 209   | CF <sub>3</sub> | cloro          | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace | 2,4-diclorofenilo        |       |
| 210   | CF <sub>3</sub> | cloro          | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace | 2-clorofenilo            |       |
| 211   | CF <sub>3</sub> | cloro          | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace | 2,6-diclorofenilo        |       |
| 212   | CF <sub>3</sub> | cloro          | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace | 3-(trifluorometil)fenilo |       |
| 213   | CF <sub>3</sub> | cloro          | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace | 3-metilfenilo            |       |
| 214   | CF <sub>3</sub> | cloro          | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace | 2-metilfenilo            |       |

| EJ. N° | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>  | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | Y <sup>1</sup> | X                                  | W                                  | R <sup>6</sup> | Y <sup>2</sup> | Y <sup>3</sup> | G                  | R <sup>7</sup>                        | log p |
|--------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|------------------------------------|------------------------------------|----------------|----------------|----------------|--------------------|---------------------------------------|-------|
| 215    | CF <sub>3</sub> | cloro          | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> -                 | H              | O              | S              | enlace             | 4-terc-butilfenilo                    |       |
| 216    | CF <sub>3</sub> | cloro          | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> -                 | H              | O              | S              | enlace             | 4-nitrofenilo                         |       |
| 217    | CF <sub>3</sub> | cloro          | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> -                 | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | piridin-4-ilo                         | 1,82* |
| 218    | CF <sub>3</sub> | cloro          | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> -                 | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 2-tienilo                             | 3,58* |
| 219    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> -                 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | trimetilstilo                         | 3,89* |
| 220    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> -                 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace             | ciclohexilo                           | 3,74* |
| 221    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> -                 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace             | ciclopentilo                          | 3,47* |
| 222    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> -                 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | ciclopropilo                          |       |
| 223    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> -                 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 2,2-diclorociclopropilo               |       |
| 224    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> -                 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace             | 1,2,3,4-tetrahydro-<br>naftalen-1-ilo | 4,01* |
| 225    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> -                 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace             | decahidronaftalen-1-ilo               | 5,08* |
| 226    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> -                 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace             | 2,3-dihidro-1H-inden-1-ilo            | 3,78* |
| 227    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> -                 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace             | 1-naftilo                             | 3,75* |
| 228    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> -                 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace             | 2-naftilo                             | 3,84* |
| 229    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> -                 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | fenilo                                | 3,37* |
| 230    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> -                 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 4-fluorofenilo                        | 3,37* |
| 231    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> -                 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 4-clorofenilo                         |       |
| 232    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> -                 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 4-metilfenilo                         |       |
| 233    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> -                 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 4-metoxifenilo                        |       |
| 234    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> -                 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 2,4-diclorofenilo                     |       |
| 235    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> -                 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 3,5-diclorofenilo                     |       |
| 236    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> -                 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 2,6-diclorofenilo                     |       |

| EJ. N° | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>  | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | Y <sup>1</sup> | X                  | W                                  | R <sup>6</sup> | Y <sup>2</sup> | Y <sup>3</sup> | G                      | R <sup>7</sup>           | log p |
|--------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|--------------------|------------------------------------|----------------|----------------|----------------|------------------------|--------------------------|-------|
| 237    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> -     | 2-clorofenilo            |       |
| 238    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> -     | 3-clorofenilo            |       |
| 239    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> -     | 3-(trifluorometil)fenilo |       |
| 240    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> -     | 3-metilfenilo            |       |
| 241    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> -     | 2-metilfenilo            |       |
| 242    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> -     | 4-nitrofenilo            |       |
| 243    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> -     | 4-terc-butilfenilo       |       |
| 244    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -     | fenilo                   |       |
| 245    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -     | 4-fluorofenilo           |       |
| 246    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -     | 4-clorofenilo            |       |
| 247    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -     | 4-metilfenilo            |       |
| 248    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -     | 4-metoxifenilo           |       |
| 249    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -     | 2,4-diclorofenilo        |       |
| 250    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -     | 3,5-diclorofenilo        |       |
| 251    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -     | 2,6-diclorofenilo        |       |
| 252    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -     | 2-clorofenilo            |       |
| 253    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -     | 3-clorofenilo            |       |
| 254    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -     | 3-(trifluorometil)fenilo |       |
| 255    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -     | 3-metilfenilo            |       |
| 256    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -     | 2-metilfenilo            |       |
| 257    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -     | 4-nitrofenilo            |       |
| 258    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -     | 4-terc-butilfenilo       |       |
| 259    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH(CH <sub>3</sub> )- | 4-fluorofenilo           | 3,53* |

| EJ. N° | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>  | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | Y <sup>1</sup> | X                  | W                                  | R <sup>6</sup> | Y <sup>2</sup> | Y <sup>3</sup> | G                                      | R <sup>7</sup>           | log p |
|--------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|--------------------|------------------------------------|----------------|----------------|----------------|--|--------------------------|-------|
| 260    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )- | 4-fluorofenilo           |       |
| 261    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -     | 4-fluorofenilo           | 3,63* |
| 262    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | fenilo                   | 3,18* |
| 263    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | 4-fluorofenilo           | 3,27* |
| 264    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | 4-clorofenilo            |       |
| 265    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | 4-metilfenilo            |       |
| 266    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | 3-clorofenilo            |       |
| 267    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | 3,5-diclorofenilo        |       |
| 268    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | 3,4-diclorofenilo        |       |
| 269    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | 2,4-diclorofenilo        |       |
| 270    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | 2-clorofenilo            |       |
| 271    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | 2,6-diclorofenilo        |       |
| 272    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | 3-(trifluorometil)fenilo |       |
| 273    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | 3-metilfenilo            |       |
| 274    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | 2-metilfenilo            |       |
| 275    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | 4-terc-butilfenilo       |       |
| 276    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | 4-nitrofenilo            |       |
| 277    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace                                 | fenilo                   |       |
| 278    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace                                 | 4-fluorofenilo           |       |
| 279    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace                                 | 4-clorofenilo            |       |
| 280    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace                                 | 4-metilfenilo            |       |
| 281    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace                                 | 3-clorofenilo            |       |
| 282    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace                                 | 3,5-diclorofenilo        |       |

| EJ. N° | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>  | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | Y <sup>1</sup> | X                                  | W                                  | R <sup>6</sup> | Y <sup>2</sup> | Y <sup>3</sup> | G                  | R <sup>7</sup>                        | log p |
|--------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|------------------------------------|------------------------------------|----------------|----------------|----------------|--------------------|---------------------------------------|-------|
| 283    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> -                 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace             | 3,4-diclorofenilo                     |       |
| 284    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> -                 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace             | 2,4-diclorofenilo                     |       |
| 285    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> -                 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace             | 2-clorofenilo                         |       |
| 286    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> -                 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace             | 2,6-diclorofenilo                     |       |
| 287    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> -                 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace             | 3-(trifluorometil)fenilo              |       |
| 288    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> -                 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace             | 3-metilfenilo                         |       |
| 289    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> -                 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace             | 2-metilfenilo                         |       |
| 290    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> -                 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace             | 4-terc-butilfenilo                    |       |
| 291    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> -                 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace             | 4-nitrofenilo                         |       |
| 292    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> -                 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | piridin-4-ilo                         | 1,51* |
| 293    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> -                 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 2-tienilo                             | 3,23* |
| 294    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> -                 | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | trimetilsililo                        |       |
| 295    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> -                 | H              | O              | O              | enlace             | ciclohexilo                           |       |
| 296    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> -                 | H              | O              | O              | enlace             | ciclopentilo                          |       |
| 297    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> -                 | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | ciclopropilo                          |       |
| 298    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> -                 | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 2,2-diclorociclopropilo               |       |
| 299    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> -                 | H              | O              | O              | enlace             | 1,2,3,4-tetrahidro-<br>naftalen-1-ilo |       |
| 300    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> -                 | H              | O              | O              | enlace             | decahidronaftalen-1-ilo               |       |
| 301    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> -                 | H              | O              | O              | enlace             | 2,3-dihidro-1H-inden-1-ilo            |       |
| 302    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> -                 | H              | O              | O              | enlace             | 1-naftilo                             |       |
| 303    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> -                 | H              | O              | O              | enlace             | 2-naftilo                             |       |
| 304    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> -                 | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | fenilo                                |       |

| EJ. N° | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>  | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | Y <sup>1</sup> | X                                  | W                  | R <sup>6</sup> | Y <sup>2</sup> | Y <sup>3</sup> | G                  | R <sup>7</sup>           | log p |
|--------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|------------------------------------|--------------------|----------------|----------------|----------------|--------------------|--------------------------|-------|
| 305    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 4-fluorofenilo           |       |
| 306    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 4-clorofenilo            |       |
| 307    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 4-metilfenilo            |       |
| 308    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 4-metoxifenilo           |       |
| 309    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 2,4-diclorofenilo        |       |
| 310    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 3,5-diclorofenilo        |       |
| 311    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 2,6-diclorofenilo        |       |
| 312    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 2-clorofenilo            |       |
| 313    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 3-clorofenilo            |       |
| 314    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 3-(trifluorometil)fenilo |       |
| 315    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 3-metilfenilo            |       |
| 316    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 2-metilfenilo            |       |
| 317    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 4-nitrofenilo            |       |
| 318    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 4-terc-butilfenilo       |       |
| 319    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> - | fenilo                   |       |
| 320    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> - | 4-fluorofenilo           |       |
| 321    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> - | 4-clorofenilo            |       |
| 322    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> - | 4-metilfenilo            |       |
| 323    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> - | 4-metoxifenilo           |       |
| 324    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> - | 2,4-diclorofenilo        |       |
| 325    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> - | 3,5-diclorofenilo        |       |
| 326    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> - | 2,6-diclorofenilo        |       |
| 327    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> - | 2-clorofenilo            |       |

| EJ. Nº | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>  | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | Y <sup>1</sup> | X                                  | W                  | R <sup>6</sup> | Y <sup>2</sup> | Y <sup>3</sup> | G                                      | R <sup>7</sup>           | log p |
|--------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|------------------------------------|--------------------|----------------|----------------|----------------|--|--------------------------|-------|
| 328    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                     | 3-clorofenilo            |       |
| 329    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                     | 3-(trifluorometil)fenilo |       |
| 330    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                     | 3-metilfenilo            |       |
| 331    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                     | 2-metilfenilo            |       |
| 332    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                     | 4-nitrofenilo            |       |
| 333    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                     | 4-terc-butilfenilo       |       |
| 334    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH(CH <sub>3</sub> )-                 | 4-fluorofenilo           |       |
| 335    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )- | 4-fluorofenilo           |       |
| 336    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -     | 4-fluorofenilo           |       |
| 337    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | fenilo                   |       |
| 338    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | 4-fluorofenilo           |       |
| 339    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | 4-clorofenilo            |       |
| 340    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | 4-metilfenilo            |       |
| 341    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | 3-clorofenilo            |       |
| 342    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | 3,5-diclorofenilo        |       |
| 343    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | 3,4-diclorofenilo        |       |
| 344    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | 2,4-diclorofenilo        |       |
| 345    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | 2-clorofenilo            |       |
| 346    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | 2,6-diclorofenilo        |       |
| 347    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | 3-(trifluorometil)fenilo |       |
| 348    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | 3-metilfenilo            |       |
| 349    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | 2-metilfenilo            |       |
| 350    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | 4-terc-butilfenilo       |       |

| EJ. N° | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>  | R <sup>4</sup>  | R <sup>5</sup>  | Y <sup>1</sup> | X                                  | W                  | R <sup>6</sup> | Y <sup>2</sup> | Y <sup>3</sup> | G                  | R <sup>7</sup>                        | log p |
|--------|-----------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|------------------------------------|--------------------|----------------|----------------|----------------|--------------------|---------------------------------------|-------|
| 351    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H               | H               | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace             | 4-nitrofenilo                         |       |
| 352    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H               | H               | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace             | fenilo                                |       |
| 353    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H               | H               | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace             | 4-fluorfenilo                         |       |
| 354    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H               | H               | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace             | 4-clorofenilo                         |       |
| 355    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H               | H               | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace             | 4-metilfenilo                         |       |
| 356    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H               | H               | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace             | 3-clorofenilo                         |       |
| 357    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H               | H               | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace             | 3,5-diclorofenilo                     |       |
| 358    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H               | H               | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace             | 3,4-diclorofenilo                     |       |
| 359    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H               | H               | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace             | 2,4-diclorofenilo                     |       |
| 360    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H               | H               | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace             | 2-clorofenilo                         |       |
| 361    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H               | H               | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace             | 2,6-diclorofenilo                     |       |
| 362    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H               | H               | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace             | 3-(trifluorometil)fenilo              |       |
| 363    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H               | H               | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace             | 3-metilfenilo                         |       |
| 364    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H               | H               | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace             | 2-metilfenilo                         |       |
| 365    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace             | ciclopentilo                          |       |
| 366    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H               | H               | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace             | 4-nitrofenilo                         |       |
| 367    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H               | H               | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | piridin-4-ilo                         |       |
| 368    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace             | 1,2,3,4-tetrahidro-<br>naftalen-1-ilo | 4,04* |
| 369    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | trimetilsililo                        | 3,84* |
| 370    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace             | ciclohexilo                           | 3,78* |
| 371    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H               | H               | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace             | 4-terc-butilfenilo                    |       |
| 372    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | ciclopropilo                          | 3,86* |

| EJ. N° | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>  | R <sup>4</sup>  | R <sup>5</sup>  | Y <sup>1</sup> | X                                  | W                  | R <sup>6</sup> | Y <sup>2</sup> | Y <sup>3</sup> | G                  | R <sup>7</sup>             | log p |
|--------|-----------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|------------------------------------|--------------------|----------------|----------------|----------------|--------------------|----------------------------|-------|
| 373    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 2,2-diclorociclopropilo    |       |
| 374    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H               | H               | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 2-tienilo                  |       |
| 375    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace             | decahidronaftalen-1-ilo    |       |
| 376    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace             | 2,3-dihidro-1H-inden-1-ilo | 3,68* |
| 377    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace             | 1-naftilo                  | 3,82* |
| 378    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace             | 2-naftilo                  | 3,73* |
| 379    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | fenilo                     | 3,19* |
| 380    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 4-fluorofenilo             | 3,35* |
| 381    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 4-clorofenilo              |       |
| 382    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 4-metilfenilo              |       |
| 383    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 4-metoxifenilo             |       |
| 384    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 2,4-diclorofenilo          |       |
| 385    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 3,5-diclorofenilo          |       |
| 386    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 2,6-diclorofenilo          |       |
| 387    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 2-clorofenilo              |       |
| 388    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 3-clorofenilo              |       |
| 389    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 3-(trifluorometil)fenilo   |       |
| 390    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 3-metilfenilo              |       |
| 391    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 2-metilfenilo              |       |
| 392    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 4-nitrofenilo              |       |
| 393    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 4-terc-butilfenilo         |       |
| 394    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> - | fenilo                     |       |
| 395    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> - | 4-fluorofenilo             |       |

| EJ. Nº | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>  | R <sup>4</sup>  | R <sup>5</sup>  | Y <sup>1</sup> | X                                  | W                  | R <sup>6</sup> | Y <sup>2</sup> | Y <sup>3</sup> | G                                      | R <sup>7</sup>           | log p |
|--------|-----------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|------------------------------------|--------------------|----------------|----------------|----------------|--|--------------------------|-------|
| 396    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                     | 4-clorofenilo            |       |
| 397    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                     | 4-metilfenilo            |       |
| 398    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                     | 4-metoxifenilo           |       |
| 399    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                     | 2,4-diclorofenilo        |       |
| 400    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                     | 3,5-diclorofenilo        |       |
| 401    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                     | 2,6-diclorofenilo        |       |
| 402    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                     | 2-clorofenilo            |       |
| 403    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH(CH <sub>3</sub> )-                 | 4-fluorofenilo           | 3,47* |
| 404    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )- | 4-fluorofenilo           |       |
| 405    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -     | 4-fluorofenilo           | 3,42* |
| 406    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                     | 2-metilfenilo            |       |
| 407    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                     | 4-nitrofenilo            |       |
| 408    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                     | 4-terc-butilfenilo       |       |
| 409    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                     | 3-clorofenilo            |       |
| 410    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                     | 3-(trifluorometil)fenilo |       |
| 411    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                     | 3-metilfenilo            |       |
| 412    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | fenilo                   | 3,06* |
| 413    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | 4-fluorofenilo           | 3,21* |
| 414    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | 4-clorofenilo            |       |
| 415    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | 4-metilfenilo            |       |
| 416    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | 3-clorofenilo            |       |
| 417    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | 3,5-diclorofenilo        |       |
| 418    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | 3,4-diclorofenilo        |       |

| EJ. Nº | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>  | R <sup>4</sup>  | R <sup>5</sup>  | Y <sup>1</sup> | X                                  | W                  | R <sup>6</sup> | Y <sup>2</sup> | Y <sup>3</sup> | G      | R <sup>7</sup>           | log p |
|--------|-----------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|------------------------------------|--------------------|----------------|----------------|----------------|--------|--------------------------|-------|
| 419    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace | 2,4-diclorofenilo        |       |
| 420    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace | 2-clorofenilo            |       |
| 421    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace | 2,6-diclorofenilo        |       |
| 422    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace | 3-(trifluorometil)fenilo |       |
| 423    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace | 3-metilfenilo            |       |
| 424    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace | 2-metilfenilo            |       |
| 425    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace | 2-terc-butilfenilo       |       |
| 426    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace | 4-nitrofenilo            |       |
| 427    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace | fenilo                   |       |
| 428    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace | 4-fluorofenilo           |       |
| 429    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace | 4-clorofenilo            |       |
| 430    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace | 4-metilfenilo            |       |
| 431    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace | 3-clorofenilo            |       |
| 432    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace | 3,5-diclorofenilo        |       |
| 433    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace | 3,4-diclorofenilo        |       |
| 434    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace | 2,4-diclorofenilo        |       |
| 435    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace | 2-clorofenilo            |       |
| 436    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace | 2,6-diclorofenilo        |       |
| 437    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace | 3-(trifluorometil)fenilo |       |
| 438    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace | 3-metilfenilo            |       |
| 439    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace | 2-metilfenilo            |       |
| 440    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace | 4-terc-butilfenilo       |       |
| 441    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace | 4-nitrofenilo            |       |

| EJ. Nº | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>  | R <sup>4</sup>  | R <sup>5</sup>  | Y <sup>1</sup> | X                                  | W                  | R <sup>6</sup>  | Y <sup>2</sup> | Y <sup>3</sup> | G                  | R <sup>7</sup>                        | log p |
|--------|-----------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|------------------------------------|--------------------|-----------------|----------------|----------------|--------------------|---------------------------------------|-------|
| 442    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H               | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | piridin-4-ilo                         | 1,33* |
| 443    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H               | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 2-tienilo                             | 3,06* |
| 444    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H               | H               | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | CH <sub>3</sub> | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | trimetilsililo                        |       |
| 445    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H               | H               | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | CH <sub>3</sub> | O              | O              | enlace             | ciclohexilo                           |       |
| 446    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H               | H               | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | CH <sub>3</sub> | O              | O              | enlace             | ciclopentilo                          |       |
| 447    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H               | H               | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | CH <sub>3</sub> | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | ciclopropilo                          |       |
| 448    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H               | H               | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | CH <sub>3</sub> | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 2,2-diclorociclopropilo               |       |
| 449    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H               | H               | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | CH <sub>3</sub> | O              | O              | enlace             | 1,2,3,4-tetrahidro-<br>naftalen-1-ilo |       |
| 450    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H               | H               | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | CH <sub>3</sub> | O              | O              | enlace             | decahidronaftalen-1-ilo               |       |
| 451    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H               | H               | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | CH <sub>3</sub> | O              | O              | enlace             | 2,3-dihidro-1H-inden-1-ilo            |       |
| 452    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H               | H               | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | CH <sub>3</sub> | O              | O              | enlace             | 1-naftilo                             |       |
| 453    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H               | H               | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | CH <sub>3</sub> | O              | O              | enlace             | 2-naftilo                             |       |
| 454    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H               | H               | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | CH <sub>3</sub> | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | fenilo                                |       |
| 455    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H               | H               | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | CH <sub>3</sub> | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 4-fluorofenilo                        |       |
| 456    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H               | H               | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | CH <sub>3</sub> | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 4-clorofenilo                         |       |
| 457    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H               | H               | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | CH <sub>3</sub> | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 4-metilfenilo                         |       |
| 458    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H               | H               | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | CH <sub>3</sub> | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 4-metoxifenilo                        |       |
| 459    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H               | H               | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | CH <sub>3</sub> | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 2,4-diclorofenilo                     |       |
| 460    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H               | H               | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | CH <sub>3</sub> | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 3,5-diclorofenilo                     |       |
| 461    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H               | H               | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | CH <sub>3</sub> | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 2,6-diclorofenilo                     |       |
| 462    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H               | H               | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | CH <sub>3</sub> | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 2-clorofenilo                         |       |
| 463    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H               | H               | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | CH <sub>3</sub> | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 3-clorofenilo                         |       |

| EJ. N° | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>  | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | Y <sup>1</sup> | X                                  | W                  | R <sup>6</sup>  | Y <sup>2</sup> | Y <sup>3</sup> | G                                      | R <sup>7</sup>           | log p |
|--------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|------------------------------------|--------------------|-----------------|----------------|----------------|--|--------------------------|-------|
| 464    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | CH <sub>3</sub> | O              | O              | -CH <sub>2</sub> -                     | 3-(trifluorometil)fenilo |       |
| 465    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | CH <sub>3</sub> | O              | O              | -CH <sub>2</sub> -                     | 3-metilfenilo            |       |
| 466    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | CH <sub>3</sub> | O              | O              | -CH <sub>2</sub> -                     | 2-metilfenilo            |       |
| 467    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | CH <sub>3</sub> | O              | O              | -CH <sub>2</sub> -                     | 4-nitrofenilo            |       |
| 468    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | CH <sub>3</sub> | O              | O              | -CH <sub>2</sub> -                     | 4-terc-butilfenilo       |       |
| 469    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | CH <sub>3</sub> | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                     | fenilo                   |       |
| 470    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | CH <sub>3</sub> | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                     | 4-fluorofenilo           |       |
| 471    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | CH <sub>3</sub> | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                     | 4-clorofenilo            |       |
| 472    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | CH <sub>3</sub> | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                     | 4-metilfenilo            |       |
| 473    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | CH <sub>3</sub> | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                     | 4-metoxifenilo           |       |
| 474    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | CH <sub>3</sub> | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                     | 2,4-diclorofenilo        |       |
| 475    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | CH <sub>3</sub> | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                     | 3,5-diclorofenilo        |       |
| 476    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | CH <sub>3</sub> | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                     | 2,6-diclorofenilo        |       |
| 477    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | CH <sub>3</sub> | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                     | 2-clorofenilo            |       |
| 478    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | CH <sub>3</sub> | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                     | 3-clorofenilo            |       |
| 479    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | CH <sub>3</sub> | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                     | 3-(trifluorometil)fenilo |       |
| 480    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | CH <sub>3</sub> | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                     | 3-metilfenilo            |       |
| 481    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | CH <sub>3</sub> | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                     | 2-metilfenilo            |       |
| 482    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | CH <sub>3</sub> | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                     | 4-nitrofenilo            |       |
| 483    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | CH <sub>3</sub> | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                     | 4-terc-butilfenilo       |       |
| 484    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | CH <sub>3</sub> | O              | O              | -CH(CH <sub>3</sub> )-                 | 4-fluorofenilo           |       |
| 485    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | CH <sub>3</sub> | O              | O              | -CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )- | 4-fluorofenilo           |       |
| 486    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | CH <sub>3</sub> | O              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -     | 4-fluorofenilo           |       |

| EJ. N° | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>  | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | Y <sup>1</sup> | X                                  | W                  | R <sup>6</sup>  | Y <sup>2</sup> | Y <sup>3</sup> | G      | R <sup>7</sup>           | log p |
|--------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|------------------------------------|--------------------|-----------------|----------------|----------------|--------|--------------------------|-------|
| 487    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | CH <sub>3</sub> | O              | O              | enlace | fenilo                   |       |
| 488    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | CH <sub>3</sub> | O              | O              | enlace | 4-fluorofenilo           |       |
| 489    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | CH <sub>3</sub> | O              | O              | enlace | 4-clorofenilo            |       |
| 490    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | CH <sub>3</sub> | O              | O              | enlace | 4-metilfenilo            |       |
| 491    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | CH <sub>3</sub> | O              | O              | enlace | 3-clorofenilo            |       |
| 492    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | CH <sub>3</sub> | O              | O              | enlace | 3,5-diclorofenilo        |       |
| 493    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | CH <sub>3</sub> | O              | O              | enlace | 3,4-diclorofenilo        |       |
| 494    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | CH <sub>3</sub> | O              | O              | enlace | 2,4-diclorofenilo        |       |
| 495    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | CH <sub>3</sub> | O              | O              | enlace | 2-clorofenilo            |       |
| 496    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | CH <sub>3</sub> | O              | O              | enlace | 2,6-diclorofenilo        |       |
| 497    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | CH <sub>3</sub> | O              | O              | enlace | 3-(trifluorometil)fenilo |       |
| 498    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | CH <sub>3</sub> | O              | O              | enlace | 3-metilfenilo            |       |
| 499    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | CH <sub>3</sub> | O              | O              | enlace | 2-metilfenilo            |       |
| 500    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | CH <sub>3</sub> | O              | O              | enlace | 4-terc-butilfenilo       |       |
| 501    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | CH <sub>3</sub> | O              | O              | enlace | 4-nitrofenilo            |       |
| 502    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | CH <sub>3</sub> | O              | S              | enlace | fenilo                   |       |
| 503    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | CH <sub>3</sub> | O              | S              | enlace | 4-fluorofenilo           |       |
| 504    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | CH <sub>3</sub> | O              | S              | enlace | 4-clorofenilo            |       |
| 505    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | CH <sub>3</sub> | O              | S              | enlace | 4-metilfenilo            |       |
| 506    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | CH <sub>3</sub> | O              | S              | enlace | 3-clorofenilo            |       |
| 507    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | CH <sub>3</sub> | O              | S              | enlace | 3,5-diclorofenilo        |       |
| 508    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | CH <sub>3</sub> | O              | S              | enlace | 3,4-diclorofenilo        |       |
| 509    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | CH <sub>3</sub> | O              | S              | enlace | 2,4-diclorofenilo        |       |

| EJ. N° | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>  | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | Y <sup>1</sup> | X                                  | W  | R <sup>6</sup>  | Y <sup>2</sup> | Y <sup>3</sup> | G                  | R <sup>7</sup>                    | log p |
|--------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|------------------------------------|--|-----------------|----------------|----------------|--------------------|-----------------------------------|-------|
| 510    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> -                                 | CH <sub>3</sub> | O              | S              | enlace             | 2-clorofenilo                     |       |
| 511    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> -                                 | CH <sub>3</sub> | O              | S              | enlace             | 2,6-diclorofenilo                 |       |
| 512    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> -                                 | CH <sub>3</sub> | O              | S              | enlace             | 3-(trifluorometil)fenilo          |       |
| 513    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> -                                 | CH <sub>3</sub> | O              | S              | enlace             | 3-metilfenilo                     |       |
| 514    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> -                                 | CH <sub>3</sub> | O              | S              | enlace             | 2-metilfenilo                     |       |
| 515    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> -                                 | CH <sub>3</sub> | O              | S              | enlace             | 4-terc-butilfenilo                |       |
| 516    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> -                                 | CH <sub>3</sub> | O              | S              | enlace             | 4-nitrofenilo                     |       |
| 517    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> -                                 | CH <sub>3</sub> | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | piridin-4-ilo                     |       |
| 518    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> -                                 | CH <sub>3</sub> | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 2-tienilo                         |       |
| 519    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> -                                 | CH <sub>3</sub> | O              | S              | enlace             | ciclohexilo                       |       |
| 520    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> -                                 | CH <sub>3</sub> | O              | S              | enlace             | 1-naftilo                         |       |
| 521    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | enlace                             | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H               | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | trimetilsilo                      |       |
| 522    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | enlace                             | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H               | O              | O              | enlace             | ciclohexilo                       |       |
| 523    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | enlace                             | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H               | O              | O              | enlace             | ciclopentilo                      |       |
| 524    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | enlace                             | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H               | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | ciclopropilo                      |       |
| 525    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | enlace                             | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H               | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 2,2-diclorociclopropilo           |       |
| 526    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | enlace                             | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H               | O              | O              | enlace             | 1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilo |       |
| 527    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | enlace                             | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H               | O              | O              | enlace             | decahidronaftalen-1-ilo           |       |
| 528    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | enlace                             | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H               | O              | O              | enlace             | 2,3-dihidro-1H-inden-1-ilo        |       |
| 529    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | enlace                             | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H               | O              | O              | enlace             | 1-naftilo                         |       |
| 530    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | enlace                             | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H               | O              | O              | enlace             | 2-naftilo                         |       |
| 531    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | enlace                             | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H               | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | fenilo                            |       |

| EJ. N° | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>  | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | Y <sup>1</sup> | X      | W  | R <sup>6</sup> | Y <sup>2</sup> | Y <sup>3</sup> | G                  | R <sup>7</sup>           | log p |
|--------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|--------|--|----------------|----------------|----------------|--------------------|--------------------------|-------|
| 532    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | enlace | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 4-fluorofenilo           |       |
| 533    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | enlace | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 4-clorofenilo            |       |
| 534    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | enlace | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 4-metilfenilo            |       |
| 535    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | enlace | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 4-metoxifenilo           |       |
| 536    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | enlace | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 2,4-diclorofenilo        |       |
| 537    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | enlace | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 3,5-diclorofenilo        |       |
| 538    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | enlace | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 2,6-diclorofenilo        |       |
| 539    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | enlace | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 2-clorofenilo            |       |
| 540    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | enlace | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 3-clorofenilo            |       |
| 541    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | enlace | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 3-(trifluorometil)fenilo |       |
| 542    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | enlace | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 3-metilfenilo            |       |
| 543    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | enlace | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 2-metilfenilo            |       |
| 544    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | enlace | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 4-nitrofenilo            |       |
| 545    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | enlace | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 4-terc-butilfenilo       |       |
| 546    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | enlace | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> - | fenilo                   |       |
| 547    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | enlace | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> - | 4-fluorofenilo           |       |
| 548    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | enlace | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> - | 4-clorofenilo            |       |
| 549    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | enlace | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> - | 4-metilfenilo            |       |
| 550    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | enlace | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> - | 4-metoxifenilo           |       |
| 551    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | enlace | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> - | 2,4-diclorofenilo        |       |
| 552    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | enlace | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> - | 3,5-diclorofenilo        |       |
| 553    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | enlace | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> - | 2,6-diclorofenilo        |       |
| 554    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | enlace | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> - | 2-clorofenilo            |       |

| EJ. N° | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>  | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | Y <sup>1</sup> | X      | W  | R <sup>6</sup> | Y <sup>2</sup> | Y <sup>3</sup> | G                                      | R <sup>7</sup>           | log p |
|--------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|--------|--|----------------|----------------|----------------|--|--------------------------|-------|
| 555    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | enlace | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                     | 3-clorofenilo            |       |
| 556    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | enlace | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                     | 3-(trifluorometil)fenilo |       |
| 557    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | enlace | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                     | 3-metilfenilo            |       |
| 558    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | enlace | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                     | 2-metilfenilo            |       |
| 559    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | enlace | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                     | 4-nitrofenilo            |       |
| 560    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | enlace | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                     | 4-terc-butilfenilo       |       |
| 561    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | enlace | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH(CH <sub>3</sub> )-                 | 4-fluorofenilo           |       |
| 562    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | enlace | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )- | 4-fluorofenilo           |       |
| 563    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | enlace | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -     | 4-fluorofenilo           |       |
| 564    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | enlace | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | fenilo                   |       |
| 565    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | enlace | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | 4-fluorofenilo           |       |
| 566    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | enlace | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | 4-clorofenilo            |       |
| 567    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | enlace | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | 4-metilfenilo            |       |
| 568    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | enlace | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | 3-clorofenilo            |       |
| 569    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | enlace | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | 3,5-diclorofenilo        |       |
| 570    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | enlace | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | 3,4-diclorofenilo        |       |
| 571    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | enlace | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | 2,4-diclorofenilo        |       |
| 572    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | enlace | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | 2-clorofenilo            |       |
| 573    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | enlace | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | 2,6-diclorofenilo        |       |
| 574    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | enlace | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | 3-(trifluorometil)fenilo |       |
| 575    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | enlace | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | 3-metilfenilo            |       |
| 576    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | enlace | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | 2-metilfenilo            |       |
| 577    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | enlace | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | 4-terc-butilfenilo       |       |

| EJ. N° | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>  | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup>  | Y <sup>1</sup> | X                                  | W  | R <sup>6</sup> | Y <sup>2</sup> | Y <sup>3</sup> | G                  | R <sup>7</sup>           | log p |
|--------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|------------------------------------|--|----------------|----------------|----------------|--------------------|--------------------------|-------|
| 578    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H               | O              | enlace                             | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace             | 4-nitrofenilo            |       |
| 579    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H               | O              | enlace                             | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace             | fenilo                   |       |
| 580    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H               | O              | enlace                             | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace             | 4-fluorofenilo           |       |
| 581    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H               | O              | enlace                             | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace             | 4-clorofenilo            |       |
| 582    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H               | O              | enlace                             | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace             | 4-metilfenilo            |       |
| 583    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H               | O              | enlace                             | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace             | 3-clorofenilo            |       |
| 584    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H               | O              | enlace                             | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace             | 3,5-diclorofenilo        |       |
| 585    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H               | O              | enlace                             | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace             | 3,4-diclorofenilo        |       |
| 586    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H               | O              | enlace                             | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace             | 2,4-diclorofenilo        |       |
| 587    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H               | O              | enlace                             | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace             | 2-clorofenilo            |       |
| 588    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H               | O              | enlace                             | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace             | 2,6-diclorofenilo        |       |
| 589    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H               | O              | enlace                             | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace             | 3-(trifluorometil)fenilo |       |
| 590    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H               | O              | enlace                             | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace             | 3-metilfenilo            |       |
| 591    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H               | O              | enlace                             | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace             | 2-metilfenilo            |       |
| 592    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H               | O              | enlace                             | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace             | 4-terc-butilfenilo       |       |
| 593    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H               | O              | enlace                             | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace             | 4-nitrofenilo            |       |
| 594    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H               | O              | enlace                             | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | piridin-4-ilo            |       |
| 595    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H               | O              | enlace                             | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 2-tienilo                |       |
| 596    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H               | O              | enlace                             | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace             | ciclohexilo              |       |
| 597    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H               | O              | enlace                             | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace             | 1-naftilo                |       |
| 598    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> -                                 | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | trimetilsililo           |       |
| 599    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> -                                 | H              | O              | O              | enlace             | ciclohexilo              |       |
| 600    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> -                                 | H              | O              | O              | enlace             | ciclopentilo             |       |

| EJ. N° | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>  | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup>  | Y <sup>1</sup> | X                                  | W                  | R <sup>6</sup> | Y <sup>2</sup> | Y <sup>3</sup> | G                  | R <sup>7</sup>                    | log p |
|--------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|------------------------------------|--------------------|----------------|----------------|----------------|--------------------|-----------------------------------|-------|
| 601    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | ciclopropilo                      |       |
| 602    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 2,2-diclorociclopropilo           |       |
| 603    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace             | 1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilo |       |
| 604    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace             | decahidronaftalen-1-ilo           |       |
| 605    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace             | 2,3-dihidro-1H-inden-1-ilo        |       |
| 606    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace             | 1-naftilo                         |       |
| 607    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace             | 2-naftilo                         |       |
| 608    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | fenilo                            |       |
| 609    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 4-fluorofenilo                    |       |
| 610    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 4-clorofenilo                     |       |
| 611    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 4-metilfenilo                     |       |
| 612    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 4-metoxifenilo                    |       |
| 613    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 2,4-diclorofenilo                 |       |
| 614    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 3,5-diclorofenilo                 |       |
| 615    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 2,6-diclorofenilo                 |       |
| 616    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 2-clorofenilo                     |       |
| 617    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 3-clorofenilo                     |       |
| 618    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 3-(trifluorometil)fenilo          |       |
| 619    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 3-metilfenilo                     |       |
| 620    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 2-metilfenilo                     |       |
| 621    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 4-nitrofenilo                     |       |
| 622    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 4-terc-butilfenilo                |       |

| EJ. Nº | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>  | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup>  | Y <sup>1</sup> | X                                  | W                  | R <sup>6</sup> | Y <sup>2</sup> | Y <sup>3</sup> | G                                      | R <sup>7</sup>           | log p |
|--------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|------------------------------------|--------------------|----------------|----------------|----------------|--|--------------------------|-------|
| 623    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                     | fenilo                   |       |
| 624    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                     | 4-fluorofenilo           |       |
| 625    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                     | 4-clorofenilo            |       |
| 626    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                     | 4-metilfenilo            |       |
| 627    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                     | 4-metoxifenilo           |       |
| 628    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                     | 2,4-diclorofenilo        |       |
| 629    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                     | 3,5-diclorofenilo        |       |
| 630    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                     | 2,6-diclorofenilo        |       |
| 631    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                     | 2-clorofenilo            |       |
| 632    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                     | 3-clorofenilo            |       |
| 633    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                     | 3-(trifluorometil)fenilo |       |
| 634    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                     | 3-metilfenilo            |       |
| 635    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                     | 2-metilfenilo            |       |
| 636    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                     | 4-nitrofenilo            |       |
| 637    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                     | 4-terc-butilfenilo       |       |
| 638    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH(CH <sub>3</sub> )-                 | 4-fluorofenilo           |       |
| 639    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )- | 4-fluorofenilo           |       |
| 640    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -     | 4-fluorofenilo           |       |
| 641    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | fenilo                   |       |
| 642    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | 4-fluorofenilo           |       |
| 643    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | 4-clorofenilo            |       |
| 644    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | 4-metilfenilo            |       |
| 645    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | 3-clorofenilo            |       |

| EJ. Nº | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>  | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup>  | Y <sup>1</sup> | X                                  | W                  | R <sup>6</sup> | Y <sup>2</sup> | Y <sup>3</sup> | G      | R <sup>7</sup>           | log p |
|--------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|------------------------------------|--------------------|----------------|----------------|----------------|--------|--------------------------|-------|
| 646    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace | 3,5-diclorofenilo        |       |
| 647    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace | 3,4-diclorofenilo        |       |
| 648    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace | 2,4-diclorofenilo        |       |
| 649    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace | 2-clorofenilo            |       |
| 650    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace | 2,6-diclorofenilo        |       |
| 651    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace | 3-(trifluorometil)fenilo |       |
| 652    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace | 3-metilfenilo            |       |
| 653    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace | 2-metilfenilo            |       |
| 654    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace | 4-terc-butilfenilo       |       |
| 655    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace | 4-nitrofenilo            |       |
| 656    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace | fenilo                   |       |
| 657    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace | 4-fluorofenilo           |       |
| 658    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace | 4-clorofenilo            |       |
| 659    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace | 4-metilfenilo            |       |
| 660    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace | 3-clorofenilo            |       |
| 661    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace | 3,5-diclorofenilo        |       |
| 662    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace | 3,4-diclorofenilo        |       |
| 663    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace | 2,4-diclorofenilo        |       |
| 664    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace | 2-clorofenilo            |       |
| 665    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace | 2,6-diclorofenilo        |       |
| 666    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace | 3-(trifluorometil)fenilo |       |
| 667    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace | 3-metilfenilo            |       |
| 668    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace | 2-metilfenilo            |       |

| EJ. N° | R <sup>1</sup>                  | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>  | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup>  | Y <sup>1</sup> | X                                  | W                  | R <sup>6</sup> | Y <sup>2</sup> | Y <sup>3</sup> | G                  | R <sup>7</sup>                    | log p |
|--------|---------------------------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|------------------------------------|--------------------|----------------|----------------|----------------|--------------------|-----------------------------------|-------|
| 669    | CF <sub>3</sub>                 | H              | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace             | 4-terc-butilfenilo                |       |
| 670    | CF <sub>3</sub>                 | H              | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace             | 4-nitrofenilo                     |       |
| 671    | CF <sub>3</sub>                 | H              | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | piridin-4-ilo                     |       |
| 672    | CF <sub>3</sub>                 | H              | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 2-tienilo                         |       |
| 673    | CF <sub>3</sub>                 | H              | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace             | ciclohexilo                       |       |
| 674    | CF <sub>3</sub>                 | H              | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace             | 1-naftilo                         |       |
| 675    | (1Z,3Z)-buta-1,3-dien-1,4-diilo |                | CH <sub>3</sub> | H              | H               | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | trimetilsilo                      |       |
| 676    | (1Z,3Z)-buta-1,3-dien-1,4-diilo |                | CH <sub>3</sub> | H              | H               | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace             | ciclohexilo                       |       |
| 677    | (1Z,3Z)-buta-1,3-dien-1,4-diilo |                | CH <sub>3</sub> | H              | H               | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace             | ciclopentilo                      |       |
| 678    | (1Z,3Z)-buta-1,3-dien-1,4-diilo |                | CH <sub>3</sub> | H              | H               | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | ciclopropilo                      |       |
| 679    | (1Z,3Z)-buta-1,3-dien-1,4-diilo |                | CH <sub>3</sub> | H              | H               | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 2,2-diclorociclopropilo           |       |
| 680    | (1Z,3Z)-buta-1,3-dien-1,4-diilo |                | CH <sub>3</sub> | H              | H               | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace             | 1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilo |       |
| 681    | (1Z,3Z)-buta-1,3-dien-1,4-diilo |                | CH <sub>3</sub> | H              | H               | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace             | decahidronaftalen-1-ilo           |       |

| EJ. N° | R <sup>1</sup>                  | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>  | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | Y <sup>1</sup> | X                                  | W                  | R <sup>6</sup> | Y <sup>2</sup> | Y <sup>3</sup> | G                  | R <sup>7</sup>             | log p |
|--------|---------------------------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|------------------------------------|--------------------|----------------|----------------|----------------|--------------------|----------------------------|-------|
| 682    | (1Z,3Z)-buta-1,3-dien-1,4-diilo |                | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace             | 2,3-dihidro-1H-inden-1-ilo |       |
| 683    | (1Z,3Z)-buta-1,3-dien-1,4-diilo |                | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace             | 1-naftilo                  |       |
| 684    | (1Z,3Z)-buta-1,3-dien-1,4-diilo |                | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace             | 2-naftilo                  |       |
| 685    | (1Z,3Z)-buta-1,3-dien-1,4-diilo |                | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | fenilo                     |       |
| 686    | (1Z,3Z)-buta-1,3-dien-1,4-diilo |                | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 4-fluorofenilo             |       |
| 687    | (1Z,3Z)-buta-1,3-dien-1,4-diilo |                | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 4-clorofenilo              |       |
| 688    | (1Z,3Z)-buta-1,3-dien-1,4-diilo |                | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 4-metilfenilo              |       |
| 689    | (1Z,3Z)-buta-1,3-dien-1,4-diilo |                | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 4-metoxifenilo             |       |
| 690    | (1Z,3Z)-buta-1,3-dien-1,4-diilo |                | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 2,4-diclorofenilo          |       |
| 691    | (1Z,3Z)-buta-1,3-dien-1,4-diilo |                | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 3,5-diclorofenilo          |       |
| 692    | (1Z,3Z)-buta-1,3-dien-1,4-diilo |                | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 2,6-diclorofenilo          |       |
| 693    | (1Z,3Z)-buta-1,3-dien-1,4-diilo |                | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 2-clorofenilo              |       |
| 694    | (1Z,3Z)-buta-1,3-dien-1,4-diilo |                | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 3-clorofenilo              |       |
| 695    | (1Z,3Z)-buta-1,3-dien-1,4-diilo |                | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 3-(trifluorometil)fenilo   |       |
| 696    | (1Z,3Z)-buta-1,3-dien-1,4-diilo |                | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 3-metilfenilo              |       |
| 697    | (1Z,3Z)-buta-1,3-dien-1,4-diilo |                | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 2-metilfenilo              |       |
| 698    | (1Z,3Z)-buta-1,3-dien-1,4-diilo |                | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 4-nitrofenilo              |       |
| 699    | (1Z,3Z)-buta-1,3-dien-1,4-diilo |                | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 4-terc-butilfenilo         |       |
| 700    | (1Z,3Z)-buta-1,3-dien-1,4-diilo |                | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> - | fenilo                     |       |
| 701    | (1Z,3Z)-buta-1,3-dien-1,4-diilo |                | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> - | 4-fluorofenilo             |       |

| EJ. Nº | R <sup>1</sup>                  | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>  | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | Y <sup>1</sup> | X                                  | W                  | R <sup>6</sup> | Y <sup>2</sup> | Y <sup>3</sup> | G                                      | R <sup>7</sup>           | log p |
|--------|---------------------------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|------------------------------------|--------------------|----------------|----------------|----------------|--|--------------------------|-------|
| 702    | (1Z,3Z)-buta-1,3-dien-1,4-diilo |                | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                     | 4-clorofenilo            |       |
| 703    | (1Z,3Z)-buta-1,3-dien-1,4-diilo |                | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                     | 4-metilfenilo            |       |
| 704    | (1Z,3Z)-buta-1,3-dien-1,4-diilo |                | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                     | 4-metoxifenilo           |       |
| 705    | (1Z,3Z)-buta-1,3-dien-1,4-diilo |                | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                     | 2,4-diclorofenilo        |       |
| 706    | (1Z,3Z)-buta-1,3-dien-1,4-diilo |                | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                     | 3,5-diclorofenilo        |       |
| 707    | (1Z,3Z)-buta-1,3-dien-1,4-diilo |                | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                     | 2,6-diclorofenilo        |       |
| 708    | (1Z,3Z)-buta-1,3-dien-1,4-diilo |                | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                     | 2-clorofenilo            |       |
| 709    | (1Z,3Z)-buta-1,3-dien-1,4-diilo |                | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                     | 3-clorofenilo            |       |
| 710    | (1Z,3Z)-buta-1,3-dien-1,4-diilo |                | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                     | 3-(trifluorometil)fenilo |       |
| 711    | (1Z,3Z)-buta-1,3-dien-1,4-diilo |                | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                     | 3-metilfenilo            |       |
| 712    | (1Z,3Z)-buta-1,3-dien-1,4-diilo |                | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                     | 2-metilfenilo            |       |
| 713    | (1Z,3Z)-buta-1,3-dien-1,4-diilo |                | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                     | 4-nitrofenilo            |       |
| 714    | (1Z,3Z)-buta-1,3-dien-1,4-diilo |                | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | -CH <sub>2</sub> -                     | 4-terc-butilfenilo       |       |
| 715    | (1Z,3Z)-buta-1,3-dien-1,4-diilo |                | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH(CH <sub>3</sub> )-                 | 4-fluorofenilo           |       |
| 716    | (1Z,3Z)-buta-1,3-dien-1,4-diilo |                | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )- | 4-fluorofenilo           |       |
| 717    | (1Z,3Z)-buta-1,3-dien-1,4-diilo |                | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -     | 4-fluorofenilo           |       |
| 718    | (1Z,3Z)-buta-1,3-dien-1,4-diilo |                | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | fenilo                   |       |
| 719    | (1Z,3Z)-buta-1,3-dien-1,4-diilo |                | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | 4-fluorofenilo           |       |
| 720    | (1Z,3Z)-buta-1,3-dien-1,4-diilo |                | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | 4-clorofenilo            |       |
| 721    | (1Z,3Z)-buta-1,3-dien-1,4-diilo |                | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | 4-metilfenilo            |       |

| EJ. Nº | R <sup>1</sup>                  | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>  | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | Y <sup>1</sup> | X                                  | W                  | R <sup>6</sup> | Y <sup>2</sup> | Y <sup>3</sup> | G      | R <sup>7</sup>           | log p |
|--------|---------------------------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|------------------------------------|--------------------|----------------|----------------|----------------|--------|--------------------------|-------|
| 722    | (1Z,3Z)-buta-1,3-dien-1,4-diilo |                | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace | 3-clorofenilo            |       |
| 723    | (1Z,3Z)-buta-1,3-dien-1,4-diilo |                | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace | 3,5-diclorofenilo        |       |
| 724    | (1Z,3Z)-buta-1,3-dien-1,4-diilo |                | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace | 3,4-diclorofenilo        |       |
| 725    | (1Z,3Z)-buta-1,3-dien-1,4-diilo |                | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace | 2,4-diclorofenilo        |       |
| 726    | (1Z,3Z)-buta-1,3-dien-1,4-diilo |                | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace | 2-clorofenilo            |       |
| 727    | (1Z,3Z)-buta-1,3-dien-1,4-diilo |                | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace | 2,6-diclorofenilo        |       |
| 728    | (1Z,3Z)-buta-1,3-dien-1,4-diilo |                | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace | 3-(trifluorometil)fenilo |       |
| 729    | (1Z,3Z)-buta-1,3-dien-1,4-diilo |                | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace | 3-metilfenilo            |       |
| 730    | (1Z,3Z)-buta-1,3-dien-1,4-diilo |                | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace | 2-metilfenilo            |       |
| 731    | (1Z,3Z)-buta-1,3-dien-1,4-diilo |                | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace | 4-terc-butilfenilo       |       |
| 732    | (1Z,3Z)-buta-1,3-dien-1,4-diilo |                | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace | 4-nitrofenilo            |       |
| 733    | (1Z,3Z)-buta-1,3-dien-1,4-diilo |                | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace | fenilo                   |       |
| 734    | (1Z,3Z)-buta-1,3-dien-1,4-diilo |                | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace | 4-fluorofenilo           |       |
| 735    | (1Z,3Z)-buta-1,3-dien-1,4-diilo |                | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace | 4-clorofenilo            |       |
| 736    | (1Z,3Z)-buta-1,3-dien-1,4-diilo |                | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace | 4-metilfenilo            |       |
| 737    | (1Z,3Z)-buta-1,3-dien-1,4-diilo |                | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace | 3-clorofenilo            |       |
| 738    | (1Z,3Z)-buta-1,3-dien-1,4-diilo |                | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace | 3,5-diclorofenilo        |       |
| 739    | (1Z,3Z)-buta-1,3-dien-1,4-diilo |                | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace | 3,4-diclorofenilo        |       |
| 740    | (1Z,3Z)-buta-1,3-dien-1,4-diilo |                | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace | 2,4-diclorofenilo        |       |
| 741    | (1Z,3Z)-buta-1,3-dien-1,4-diilo |                | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace | 2-clorofenilo            |       |

| EJ. Nº | R <sup>1</sup>                  | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>  | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | Y <sup>1</sup> | X                                  | W                  | R <sup>6</sup> | Y <sup>2</sup> | Y <sup>3</sup> | G                  | R <sup>7</sup>           | log p |
|--------|---------------------------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|------------------------------------|--------------------|----------------|----------------|----------------|--------------------|--------------------------|-------|
| 742    | (1Z,3Z)-buta-1,3-dien-1,4-diilo |                | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace             | 2,6-diclorofenilo        |       |
| 743    | (1Z,3Z)-buta-1,3-dien-1,4-diilo |                | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace             | 3-(trifluorometil)fenilo |       |
| 744    | (1Z,3Z)-buta-1,3-dien-1,4-diilo |                | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace             | 3-metilfenilo            |       |
| 745    | (1Z,3Z)-buta-1,3-dien-1,4-diilo |                | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace             | 2-metilfenilo            |       |
| 746    | (1Z,3Z)-buta-1,3-dien-1,4-diilo |                | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace             | 4-terc-butilfenilo       |       |
| 747    | (1Z,3Z)-buta-1,3-dien-1,4-diilo |                | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace             | 4-nitrofenilo            |       |
| 748    | (1Z,3Z)-buta-1,3-dien-1,4-diilo |                | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | piridin-4-ilo            |       |
| 749    | (1Z,3Z)-buta-1,3-dien-1,4-diilo |                | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 2-tienilo                |       |
| 750    | (1Z,3Z)-buta-1,3-dien-1,4-diilo |                | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace             | ciclohexilo              |       |
| 751    | (1Z,3Z)-buta-1,3-dien-1,4-diilo |                | CH <sub>3</sub> | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | S              | enlace             | 1-naftilo                |       |

| EJ. Nº | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>  | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup>                     | Y <sup>1</sup> | X                                  | W                  | R <sup>6</sup> | Y <sup>2</sup> | Y <sup>3</sup> | G                                  | R <sup>7</sup>                    | log p |
|--------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|------------------------------------|----------------|------------------------------------|--------------------|----------------|----------------|----------------|------------------------------------|-----------------------------------|-------|
| 752    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> |                | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                             | ciclohexilo                       |       |
| 753    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> |                | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                             | 1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilo |       |
| 754    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> |                | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                             | decahidronaftalen-1-ilo           |       |
| 755    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> |                | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                             | 2,3-dihidro-1H-inden-1-ilo        |       |
| 756    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> |                | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                             | 1-naftilo                         |       |
| 757    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> |                | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                             | 2-naftilo                         |       |
| 758    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> |                | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> -                 | fenilo                            |       |
| 759    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | ciclopropilo                       | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                             | ciclohexilo                       |       |
| 760    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | ciclopropilo                       | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                             | 1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilo |       |
| 761    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | ciclopropilo                       | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                             | decahidronaftalen-1-ilo           |       |
| 762    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | ciclopropilo                       | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                             | 2,3-dihidro-1H-inden-1-ilo        |       |
| 763    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | ciclopropilo                       | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                             | 1-naftilo                         |       |
| 764    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | ciclopropilo                       | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                             | 2-naftilo                         |       |
| 765    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | ciclopropilo                       | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> -                 | fenilo                            |       |
| 766    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H                                  | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | terc-butilo                       |       |
| 767    | CF <sub>3</sub> | H              | H               | H              | H                                  | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | terc-butilo                       | 3,82* |
| 768    | CF <sub>3</sub> | cloro          | CH <sub>3</sub> | H              | H                                  | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | terc-butilo                       |       |
| 769    | CF <sub>3</sub> | cloro          | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub>                    | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                             | ciclohexilo                       | 4,58* |
| 770    | CF <sub>3</sub> | cloro          | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub>                    | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                             | 1-naftilo                         | 4,50* |
| 771    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H                                  | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                             | 1-naftilo                         | 4,35* |
| 772    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H                                  | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                             | ciclohexilo                       | 4,39* |

| EJ. Nº | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>  | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup>  | R <sup>6</sup> | R <sup>7</sup>                     | log p                            |       |
|--------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|------------------------------------|----------------------------------|-------|
| 773    | CF <sub>3</sub> | H              | H               | H              | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | 1-naftilo                        | 3,87* |
| 774    | CF <sub>3</sub> | H              | H               | H              | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | ciclohexilo                      | 3,88* |
| 775    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H               | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | 3,4-diclorofenilo                | 4,09* |
| 776    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H               | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | 4-(trifluorometil)fenilo         | 3,86* |
| 777    | CF <sub>3</sub> | H              | fenilo          | H              | H               | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | 1-naftilo                        | 4,50* |
| 778    | CF <sub>3</sub> | H              | etilo           | H              | H               | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | 1-naftilo                        |       |
| 779    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H               | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | (E)-2-feniletenilo               | 3,74* |
| 780    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H               | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | piridin-3-ilo                    | 1,74* |
| 781    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H               | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | quinolin-7-ilo                   | 2,42* |
| 782    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H               | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | quinolin-8-ilo                   | 2,88* |
| 783    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H               | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | 1-naftilo                        | 3,90* |
| 784    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H               | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | 2-naftilo                        | 3,92* |
| 785    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H               | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | 1-naftilo                        | 4,16* |
| 786    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H               | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | 2-naftilo                        | 4,18* |
| 787    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H               | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | feniletimilo                     | 3,70* |
| 788    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H               | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | cicloheptilo                     | 4,09* |
| 789    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H               | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilo | 3,94* |
| 790    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H               | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-ilo | 4,21* |
| 791    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H               | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | 2,3-dihidro-1H-inden-2-ilo       | 3,67* |
| 792    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H               | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilo | 4,30* |

| EJ. Nº | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>      | R <sup>4</sup>  | R <sup>5</sup>  | Y <sup>1</sup> | X                                  | W                  | R <sup>6</sup> | Y <sup>2</sup> | Y <sup>3</sup> | G                                      | R <sup>7</sup>                                      | log p |
|--------|-----------------|----------------|---------------------|-----------------|-----------------|----------------|------------------------------------|--------------------|----------------|----------------|----------------|--|---|-------|
| 793    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub>     | H               | H               | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | quinolin-6-ilo                                      | 2,37* |
| 794    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub>     | H               | H               | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | isoquinolin-5-ilo                                   | 2,18* |
| 795    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub>     | H               | H               | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | (1R)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilo              | 4,06* |
| 796    | CH <sub>3</sub> | H              | difluoro-<br>metilo | H               | H               | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | ciclohexilo   | 3,28* |
| 797    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub>     | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | 5-metil-2-(propan-2-il) ciclohexilo                 | 5,51* |
| 798    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub>     | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | 1-etinilciclohexilo                                 | 3,28* |
| 799    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub>     | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )- | (1Z)-prop-1-en-1-ilo                                | 3,78* |
| 800    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub>     | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | (1S,2R)-1,7,7-trimetil-<br>biciclo[2.2.1]hept-2-ilo | 5,08* |
| 801    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub>     | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | hex-1-en-3-ilo                                      | 3,78* |
| 802    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub>     | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | 3-metil-5-(propan-2-il) ciclohexilo                 | 5,58* |
| 803    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub>     | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -     | dimetilamino  | 1,03* |
| 804    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub>     | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | 1-etinilciclohexilo                                 | 3,73* |
| 805    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub>     | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH(CH <sub>3</sub> )-                 | CF <sub>3</sub>                                     | 3,19* |
| 806    | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub>     | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> -                     | heptan-3-ilo  | 5,08* |
| 807    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub>     | H               | H               | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | quinolin-5-ilo                                      | 2,59* |
| 808    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub>     | H               | H               | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | difenilmetilo                                       | 4,17* |
| 809    | CF <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub>     | H               | H               | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | 1,3-benzoxazol-4-ilo                                | 2,81* |
| 810    | etilo           | H              | etilo               | H               | H               | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace                                 | ciclohexilo   |       |

| EJ. Nº | R <sup>1</sup>      | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>      | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | Y <sup>1</sup> | X                                  | W                  | R <sup>6</sup> | Y <sup>2</sup> | Y <sup>3</sup> | G                  | R <sup>7</sup>                      | log p |
|--------|---------------------|----------------|---------------------|----------------|----------------|----------------|------------------------------------|--------------------|----------------|----------------|----------------|--------------------|-------------------------------------|-------|
| 811    | difluoro-<br>metilo | H              | difluoro-<br>metilo | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace             | ciclohexilo                         | 3,64* |
| 812    | etilo               | H              | etilo               | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace             | 1-naftilo                           |       |
| 813    | difluoro-<br>metilo | H              | difluoro-<br>metilo | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace             | 1-naftilo                           | 3,64* |
| 814    | CF <sub>3</sub>     | H              | CH <sub>3</sub>     | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace             | 2-metoxifenilo                      | 3,17* |
| 815    | CF <sub>3</sub>     | H              | CH <sub>3</sub>     | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace             | ciclopropil(fenil)metilo            | 3,87* |
| 816    | CF <sub>3</sub>     | H              | CH <sub>3</sub>     | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace             | 2,6-dimetoxifenilo                  | 3,12* |
| 817    | CF <sub>3</sub>     | H              | CH <sub>3</sub>     | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 2-metoxifenilo                      | 3,44* |
| 818    | CF <sub>3</sub>     | H              | CH <sub>3</sub>     | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 2,4,6-triclorofenilo                | 4,53* |
| 819    | CF <sub>3</sub>     | H              | CH <sub>3</sub>     | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 4-(trifluorometoxi)fenilo           | 3,99* |
| 820    | CF <sub>3</sub>     | H              | CH <sub>3</sub>     | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 2-bromofenilo                       | 3,80* |
| 821    | CF <sub>3</sub>     | H              | CH <sub>3</sub>     | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace             | bifenil-2-ilo                       | 3,96* |
| 822    | CF <sub>3</sub>     | H              | CH <sub>3</sub>     | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace             | bifenil-3-ilo                       | 4,16* |
| 823    | CF <sub>3</sub>     | H              | CH <sub>3</sub>     | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace             | bifenil-4-ilo                       | 4,17* |
| 824    | CF <sub>3</sub>     | H              | CH <sub>3</sub>     | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace             | 3-fenoxifenilo                      | 4,18* |
| 825    | CF <sub>3</sub>     | H              | CH <sub>3</sub>     | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace             | 4-fenoxifenilo                      | 4,14* |
| 826    | CF <sub>3</sub>     | H              | CH <sub>3</sub>     | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace             | 1-etinilciclohexilo                 | 3,76* |
| 827    | CF <sub>3</sub>     | H              | CH <sub>3</sub>     | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace             | 1-cianociclohexilo                  | 3,33* |
| 828    | CF <sub>3</sub>     | H              | CH <sub>3</sub>     | H              | H              | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace             | 4-terc-butilciclohexilo             | 5,19* |
| 829    | CF <sub>3</sub>     | H              | CH <sub>3</sub>     | H              | H              |                | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | enlace             | 5-metil-2-(propan-2-il) ciclohexilo | 5,22* |

| EJ. Nº | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup>  | R <sup>3</sup>      | R <sup>4</sup>  | R <sup>5</sup>  | Y <sup>1</sup> | X                                  | W                                  | R <sup>6</sup> | Y <sup>2</sup> | Y <sup>3</sup> | G                  | R <sup>7</sup>                              | log p |
|--------|-----------------|-----------------|---------------------|-----------------|-----------------|----------------|------------------------------------|------------------------------------|----------------|----------------|----------------|--------------------|---|-------|
| 830    | CF <sub>3</sub> | H               | CH <sub>3</sub>     | H               | H               | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> -                 | H              | O              | O              | enlace             | 1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-ilo                | 2,90* |
| 831    | CF <sub>3</sub> | H               | CH <sub>3</sub>     | H               | H               | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> -                 | H              | O              | O              | enlace             | 2,6-dimetilciclohexilo                      | 4,40* |
| 832    | CF <sub>3</sub> | H               | CH <sub>3</sub>     | H               | H               | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> -                 | H              | O              | O              | enlace             | 2-metilciclohexilo                          | 4,12* |
| 833    | CF <sub>3</sub> | H               | CH <sub>3</sub>     | H               | H               | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> -                 | H              | O              | O              | enlace             | octilo                                      | 5,02* |
| 834    | CF <sub>3</sub> | H               | CH <sub>3</sub>     | H               | H               | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> -                 | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 2,4-dimetoxifenilo                          | 3,33* |
| 835    | CF <sub>3</sub> | H               | CH <sub>3</sub>     | H               | H               | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> -                 | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 2,4,6-trifluorofenilo                       | 3,53* |
| 836    | CF <sub>3</sub> | H               | CH <sub>3</sub>     | H               | H               | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> -                 | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 2-(trifluorometil)fenilo                    | 3,84* |
| 837    | CF <sub>3</sub> | H               | CH <sub>3</sub>     | H               | H               | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> -                 | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 2-(trifluorometoxi)fenilo                   | 3,95* |
| 838    | CF <sub>3</sub> | H               | CH <sub>3</sub>     | H               | H               | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> -                 | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | CH <sub>3</sub>                             |       |
| 839    | H               | CF <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>     | H               | H               | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> -                 | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | CH <sub>3</sub>                             |       |
| 840    | CF <sub>3</sub> | H               | H                   | H               | H               | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> -                 | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | CH <sub>3</sub>                             |       |
| 841    | CF <sub>3</sub> | cloro           | CH <sub>3</sub>     | H               | H               | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> -                 | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | CH <sub>3</sub>                             |       |
| 842    | CH <sub>3</sub> | H               | CH <sub>3</sub>     | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> -                 | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | CH <sub>3</sub>                             |       |
| 843    | CF <sub>3</sub> | H               | CH <sub>3</sub>     | H               | H               | O              | -CH <sub>2</sub> -                 | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | CH <sub>3</sub>                             |       |
| 844    | CH <sub>3</sub> | H               | difluoro-<br>metilo | H               | H               | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> -                 | H              | O              | O              | enlace             | 1-naftilo                                   |       |
| 845    | CF <sub>3</sub> | H               | CH <sub>3</sub>     | H               | H               | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> -                 | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 2-[1-metoxi-2-(metilamino)-2-oxoetil]fenilo |       |
| 846    | CF <sub>3</sub> | H               | CH <sub>3</sub>     | H               | H               | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> -                 | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | 2-[(metilamino)(oxo)acetil]fenilo           |       |
| 847    | tBu             | H               | CF <sub>3</sub>     | H               | H               | O              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> -                 | H              | O              | O              | -CH <sub>2</sub> - | ciclohexilo                                 | 4,75* |

| EJ. Nº | R1                              | R2 | R3                              | R4 | R5 | Y1 | X                                  | W                  | R6 | Y2 | Y3 | G                  | R7                                     | log p |
|--------|---------------------------------|----|---------------------------------|----|----|----|------------------------------------|--------------------|----|----|----|--------------------|--|-------|
| 848    | CF <sub>3</sub>                 | H  | tBu                             | H  | H  | O  | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H  | O  | O  | -CH <sub>2</sub> - | ciclohexilo                            |       |
| 849    | tBu                             | H  | CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> | H  | H  | O  | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H  | O  | O  | -CH <sub>2</sub> - | ciclohexilo                            |       |
| 850    | CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> | H  | tBu                             | H  | H  | O  | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H  | O  | O  | -CH <sub>2</sub> - | ciclohexilo                            |       |
| 851    | iPr                             | H  | CF <sub>3</sub>                 | H  | H  | O  | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H  | O  | O  | -CH <sub>2</sub> - | ciclohexilo                            |       |
| 852    | etilo                           | H  | CF <sub>3</sub>                 | H  | H  | O  | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H  | O  | O  | -CH <sub>2</sub> - | ciclohexilo                            |       |
| 853    | CF <sub>3</sub>                 | H  | CH <sub>3</sub>                 | H  | H  | O  | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H  | O  | O  | enlace             | (1S)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilo |       |
| 854    | difluoro-metilo                 | H  | difluoro-metilo                 | H  | H  | S  | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> - | H  | O  | O  | enlace             | ciclohexilo                            |       |

La medición de los valores log P se llevó a cabo conforme a la Directriz de la CEE 79/831, anexo V.A8, mediante HPLC (cromatografía líquida de alta resolución) en fase inversa.

\*\* La determinación se lleva a cabo en el intervalo ácido a pH 2,3, con ácido fosfórico acuoso al 0,1% y acetonitrilo como eluyentes; gradiente lineal de 10% de acetonitrilo a 95% de acetonitrilo.

\* La determinación se lleva a cabo por CL-EM en el intervalo ácido a pH 2,7, con ácido fórmico acuoso al 0,1% y acetonitrilo (contiene 0,1% de ácido fórmico) como eluyentes; gradiente lineal de 10% de acetonitrilo a 95% de acetonitrilo.

\*\*\* La determinación se lleva a cabo por CL-EM en el intervalo neutro a pH 7,8, con una solución acuosa de hidrogenocarbonato de amonio 0,001 molar y acetonitrilo como eluyentes; gradiente lineal de 10% de acetonitrilo a 95% de acetonitrilo.

El calibrado se realiza con alcan-2-onas no ramificadas (con 3 a 16 átomos de carbono) cuyos valores log P son conocidos (determinación de los valores logP a partir de los tiempos de retención por interpolación lineal entre dos alcanonas sucesivas). Los valores lambda-max se determinaron mediante espectros UV de 200 nm a 400 nm en los máximos de las señales cromatográficas

**Ejemplos de aplicación****Ejemplo A****Ensayo de *Phytophthora* (tomate) / protector**

Disolvente: 24,5 partes en peso de acetona

5 24,5 partes en peso de dimetilacetamida

Emulsionante: 1 parte en peso de éter alquilarilpoliglicólico

Para la elaboración de una preparación conveniente de principio activo se mezcla 1 parte en peso del principio activo con las cantidades indicadas de disolvente y emulsionante, y el concentrado se diluye con agua a la concentración deseada.

10 Para examinar la eficacia protectora se rocían plantas jóvenes con la cantidad de aplicación indicada de la preparación de principio activo. Cuando la capa de pulverización se haya secado se inoculan las plantas con una suspensión acuosa de esporas de *Phytophthora infestans*. A continuación, las plantas se colocan en una cabina de incubación a aproximadamente 20°C y una humedad relativa del aire del 100%.

15 La evaluación se lleva a cabo 3 días después de la inoculación. Una eficacia del 0% equivale a la del control, mientras que una eficacia del 100% significa que no se observa infestación.

En este ensayo, los compuestos de acuerdo con la invención con las fórmulas siguientes muestran una eficacia del 70% o superior a una concentración de principio activo de 100 ppm.

Ej. nº: 44, 45, 8, 10, 766, 772, 771, 774, 773, 18, 20, 19, 775, 17, 23, 24, 776, 29, 21, 26, 28, 15, 31, 25, 778, 81, 3, 779, 781, 782, 783, 784, 785, 788, 790, 789, 791, 792, 795, 794, 796, 811, 813.

**20 Ejemplo B****Ensayo de *Plasmopara* (vid) / protector**

Disolvente: 24,5 partes en peso de acetona

24,5 partes en peso de dimetilacetamida

Emulsionante: 1 parte en peso de éter alquilarilpoliglicólico

25 Para la elaboración de una preparación conveniente de principio activo se mezcla 1 parte en peso del principio activo con las cantidades indicadas de disolvente y emulsionante, y el concentrado se diluye con agua a la concentración deseada.

30 Para examinar la eficacia protectora se rocían plantas jóvenes con la cantidad de aplicación indicada de la preparación de principio activo. Cuando la capa de pulverización se haya secado se inoculan las plantas con una suspensión acuosa de esporas de **Plasmopara viticola** y después se mantienen durante 1 día en una cabina de incubación a aproximadamente 20°C y una humedad relativa del aire del 100%. A continuación, las plantas se colocan durante 4 días en invernadero a aproximadamente 21°C y una humedad relativa del aire de aproximadamente 90%. Después, las plantas se humedecen y se colocan durante 1 día en una cabina de incubación.

35 La evaluación se lleva a cabo 6 días después de la inoculación. Una eficacia del 0% equivale a la del control, mientras que una eficacia del 100% significa que no se observa infestación.

En este ensayo, los compuestos de acuerdo con la invención con las fórmulas siguientes muestran una eficacia del 70% o superior a una concentración de principio activo de 100 ppm.

40 Ej. nº: 44, 45, 8, 10, 766, 772, 771, 774, 773, 18, 20, 19, 775, 17, 23, 24, 776, 21, 26, 28, 15, 31, 25, 778, 81, 3, 779, 781, 782, 783, 784, 785, 788, 790, 789, 791, 792, 795, 794, 796, 811, 813.

**Ejemplo C****Ensayo de *Phytophthora* (tomate) / protector**

Disolvente: 24,5 partes en peso de acetona

24,5 partes en peso de dimetilacetamida

45 Emulsionante: 1 parte en peso de éter alquilarilpoliglicólico

Para la elaboración de una preparación conveniente de principio activo se mezcla 1 parte en peso del principio activo con las cantidades indicadas de disolvente y emulsionante, y el concentrado se diluye con agua a la concentración deseada.

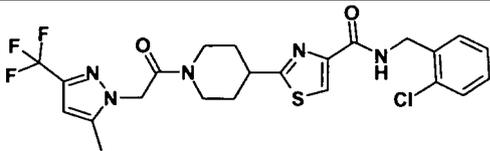
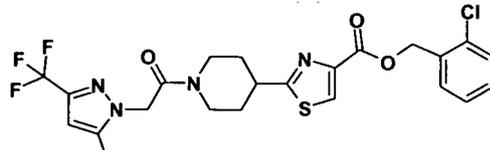
50 Para examinar la eficacia protectora se rocían plantas jóvenes con la cantidad de aplicación indicada de la preparación de principio activo. Cuando se haya secado la capa de pulverización se inoculan las plantas con una suspensión acuosa de esporas de **Phytophthora infestans**. A continuación, las plantas se colocan en una cabina

de incubación a aproximadamente 20°C y una humedad relativa del aire del 100%.

La evaluación se lleva a cabo 3 días después de la inoculación. Una eficacia del 0% equivale a la del control, mientras que una eficacia del 100% significa que no se observa infestación.

Tabla

5 **Ensayo de *Phytophthora* (tomate) / protector**

| Principio activo<br>conocido por el documento WO 2007014290                                 | Cantidad de aplicación de<br>principio activo en ppm | Eficacia en % |
|---|--|---------------|
|            | 10   | 65            |
| <u>De acuerdo con la invención:</u>   |  |               |
| ej. 23<br> | 10   | 94            |

**Ejemplo D****Ensayo de *Plasmopara* (vid) / protector**

Disolvente: 24,5 partes en peso de acetona

10 24,5 partes en peso de dimetilacetamida

Emulsionante: 1 parte en peso de éter alquilarilpoliglicólico

Para la elaboración de una preparación conveniente de principio activo se mezcla 1 parte en peso del principio activo con las cantidades indicadas de disolvente y emulsionante, y el concentrado se diluye con agua a la concentración deseada.

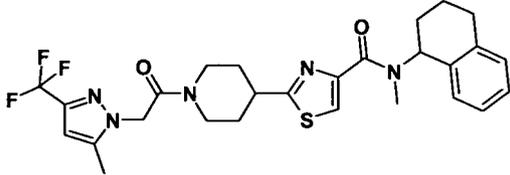
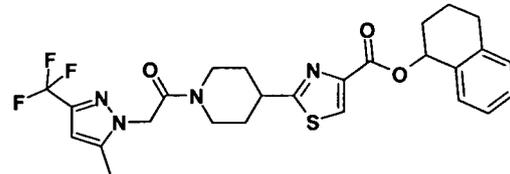
15 Para examinar la eficacia protectora se rocían plantas jóvenes con la cantidad de aplicación indicada de la preparación de principio activo. Cuando la capa de pulverización se haya secado se inoculan las plantas con una suspensión acuosa de esporas de **Plasmopara viticola** y después se mantienen durante 1 día en una cabina de incubación a aproximadamente 20°C y una humedad relativa del aire del 100%. A continuación, las plantas se colocan durante 4 días en invernadero a aproximadamente 21°C y una humedad relativa del aire de

20 aproximadamente 90%. Después, las plantas se humedecen y se colocan durante 1 día en una cabina de incubación.

La evaluación se lleva a cabo 6 días después de la inoculación. Una eficacia del 0% equivale a la del control, mientras que una eficacia del 100% significa que no se observa infestación.

Tabla

Ensayo de *Plasmopara* (vid) / protector

| Principio activo<br>conocido por el documento WO 2007014290                       | Cantidad de aplicación de<br>principio activo en ppm | Eficacia en % |
|---|--|---------------|
|  | 1  | 72            |
| <u>De acuerdo con la invención:</u>   |  |               |
| ej. 6   | 1  | 91            |
|  |  |               |

## Ejemplo E

5 Ensayo de *Plasmopara* (vid) / curativo

Disolvente: 24,5 partes en peso de acetona

24,5 partes en peso de dimetilacetamida

Emulsionante: 1 parte en peso de éter alquilarilpoliglicólico

10 Para la elaboración de una preparación conveniente de principio activo se mezcla 1 parte en peso del principio activo con las cantidades indicadas de disolvente y emulsionante, y el concentrado se diluye con agua a la concentración deseada.

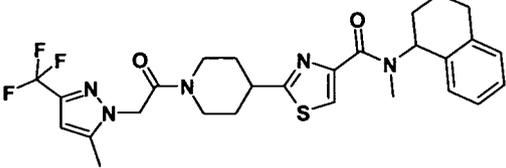
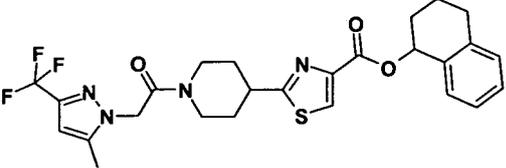
15 Para examinar la eficacia curativa se inoculan plantas jóvenes con una suspensión acuosa de esporas de **Plasmopara viticola**. Las plantas se mantienen durante 24 horas en una cabina de incubación a aproximadamente 20°C y una humedad relativa del aire del 100%, y después de otras 24 horas a aproximadamente 21°C y una humedad relativa del aire de aproximadamente 90%, las plantas se rocían con la cantidad de aplicación indicada de la preparación de principio activo. 5 días después de la inoculación las plantas se humedecen y se colocan durante 1 día en una cabina de incubación.

La evaluación se lleva a cabo 6 días después de la inoculación. Una eficacia del 0% equivale a la del control, mientras que una eficacia del 100% significa que no se observa infestación.

20

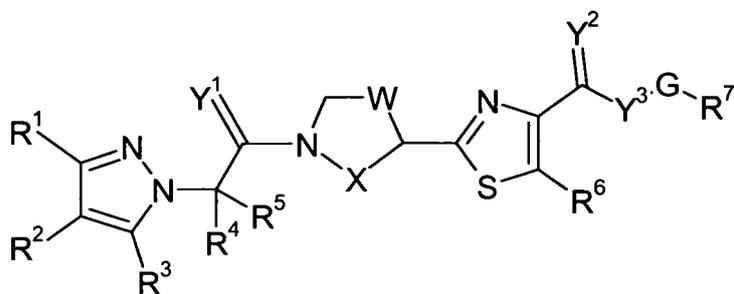
Tabla

Ensayo de *Plasmopara* (vid) / curativo

| Principio activo<br>conocido por el documento WO 2007014290                                | Cantidad de aplicación de<br>principio activo en ppm | Eficacia en % |
|--|--|---------------|
|           | 100  | 37            |
| <u>De acuerdo con la invención:</u>  |  |               |
| ej. 6<br> | 100  | 84            |

## REIVINDICACIONES

## 1. Compuestos de fórmula (I)



(I)

en la que los símbolos poseen los significados siguientes:

- 5  $R^1$  y  $R^3$  son independientemente entre sí H, alquilo  $C_1-C_4$ , alquenilo  $C_2-C_4$ , alquinilo  $C_2-C_4$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , halocicloalquilo  $C_3-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_4$ , haloalquilo  $C_1-C_4$ , haloalcoxi  $C_1-C_4$ , halógeno, hidroxilo, ciano o fenilo,

$R^2$  es H, fenilo, alquilo  $C_1-C_4$ , alquenilo  $C_2-C_4$ , alquinilo  $C_2-C_4$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , halocicloalquilo  $C_3-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_4$ , haloalquilo  $C_1-C_4$ , haloalcoxi  $C_1-C_4$ , formilo,  $CR^8=NOR^9$ , halógeno, hidroxilo, ciano o  $NR^{10}R^{11}$ ,

o

- 10  $R^1$  y  $R^2$  o  $R^2$  y  $R^3$  forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un ciclo de 5 a 7 miembros sustituido o no sustituido, parcialmente saturado o insaturado, que puede contener hasta dos heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O y S, sin que se encuentren adyacentes dos átomos de oxígeno,

- 15 seleccionándose los sustituyentes posibles independientemente entre sí entre alquilo  $C_1-C_4$ , hidroxilo, oxo o halógeno,

$R^4$  y  $R^5$  son independientemente entre sí H, alquilo  $C_1-C_4$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$  o haloalquilo  $C_1-C_4$ ,

o

- 20  $R^4$  y  $R^5$  forman, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un ciclo saturado de 3 a 6 miembros que puede contener hasta dos heteroátomos seleccionados entre N y O, sin que se encuentren adyacentes dos átomos de oxígeno,

$Y^1$ ,  $Y^2$  representan oxígeno,

$Y^3$  representa azufre u oxígeno,

X representa un enlace directo o una cadena carbonada  $C_1$  a  $C_3$  sustituida o no sustituida, en la que los átomos de carbono llevan como sustituyentes independientemente entre sí H, metilo u oxo,

- 25 W representa una cadena carbonada  $C_1$  a  $C_3$  sustituida o no sustituida, en la que los átomos de carbono llevan como sustituyentes independientemente entre sí H, metilo u oxo,

$R^6$  representa H, alquilo  $C_1-C_4$ , haloalquilo  $C_1-C_4$ ,  $CONR^{10}R^{11}$ , (alcoxi- $C_1-C_4$ )carbonilo, COOH,  $NR^{10}R^{11}$ , halógeno o ciano,

G es  $(C(R^{12})_2)_m$ ,

- 30 con  $m = 0$  a  $6$ ,

$R^7$  representa alquilo  $C_5-C_{10}$ , alquenilo  $C_2-C_{16}$ , alquinilo  $C_2-C_{16}$ , cicloalquilo  $C_3-C_{15}$ , cicloalquenilo  $C_5-C_{15}$ , heterociclilo  $C_3-C_{15}$ , arilo, hetarilo o  $Si(\text{alquilo-}C_1-C_4)_3$  sustituido o no sustituido,

seleccionándose los sustituyentes posibles independientemente entre sí de la lista siguiente:

- 35 halógeno, ciano, nitro, nitroso, alquilo  $C_1-C_4$ , haloalquilo  $C_1-C_4$ , arilalquilo  $C_1-C_3$ , arilhaloalquilo  $C_1-C_3$ , hidroxilo, oxo, alcoxi  $C_1-C_4$ ,  $O(\text{alquil-}C_1-C_6)_mO$ -alquilo  $C_1-C_6$ , O-cicloalquilo  $C_3-C_6$ , O-fenilo, haloalcoxi  $C_1-C_4$ , SH, tioalquilo  $C_1-C_4$ , tiohaloalquilo  $C_1-C_4$ , S-fenilo,  $SO_2$ -alquilo  $C_1-C_6$ ,  $SO_2$ -haloalquilo  $C_1-C_6$ , SO-alquilo  $C_1-C_6$ , SO-haloalquilo  $C_1-C_6$ ,  $CO_2H$ , (alquil- $C_1-C_4$ )carbonilo, (haloalquil- $C_1-C_4$ )carbonilo, formilo,  $CR^8=NOR^9$ ,  $CONR^{10}R^{11}$ , (alcoxi- $C_1-C_4$ )carbonilo, COOH,  $NR^{10}R^{11}$ , ciclopropilamino,  $CH_2COCH_3$ ,  $(CH_2)_mO$ -alquilo  $C_1-C_6$ ,  $CH_2OH$ ,  $CH_2SMe$ ,  $(CH_2)_2SMe$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , 1-metoxiciclopropilo, 1-clorociclopropilo, ciclohexilmetilo, alquenilo  $C_2-C_6$ , alquinilo  $C_2-C_6$ ,  $Si(\text{alquilo-}C_1-C_4)_3$ , fenilo o bencilo,

40

o

dos sustituyentes adyacentes forman un anillo de dioxolano o de dioxano sustituido, dado el caso, con metilo o halógeno,

$R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  son independientemente H, alquilo  $C_1$ - $C_3$  o ciclopropilo,

o

5  $R^{10}$  y  $R^{11}$  forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un ciclo saturado de 3 a 6 miembros que puede contener hasta un heteroátomo adicional seleccionado entre N u O,

$R^{12}$  es igual o diferente e independientemente entre sí H, cloro, flúor, alquilo  $C_1$ - $C_3$ , alcoxi  $C_1$ - $C_3$ , cicloalquilo  $C_3$ - $C_6$  o trifluorometilo,

o

10 dos o cuatro  $R^{12}$  en dos átomos de carbono adyacentes, respectivamente, representan enlaces directos, así como sales cuyo componente con actividad agroquímica es una sustancia según la fórmula (1).

2. Compuestos de la fórmula (I) según la reivindicación 1,

en los que uno o varios de los símbolos poseen uno de los significados siguientes:

15  $R^1$  representa metilo, etilo, 1-metiletilo, 1,1-dimetiletilo, difluorometilo, trifluorometilo o pentafluoroetilo,

$R^2$  representa H o cloro,

$R^3$  representa H, metilo, 1,1-dimetiletilo, difluorometilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o fenilo,

$R^4$  representa H o metilo,

$R^5$  representa H o metilo,

$Y^1$  representa oxígeno,

20  $Y^2$  representa oxígeno,

$Y^3$  representa azufre u oxígeno,

X representa  $CH_2$  o  $CH_2CH_2$ ,

W representa  $CH_2$  o  $CH_2CH_2$ ,

$R^6$  representa H,

25 G representa un enlace directo,  $CH_2$ ,  $CH_2CH_2$ ,  $CH(CH_3)$  o  $CH_2(CH_2CH_3)$ ,

30  $R^7$  representa heptan-3-ilo, octilo, (1Z)-prop-1-en-1-ilo, (E)-2-feniletlenilo, hex-1-en-3-ilo, difenilmetilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilo, (1R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilo, (1S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-ilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilo, decahidronaftalen-1-ilo, 1,4-dioxaespiro [4.5]dec-8-ilo, 2,3-dihidro-1H-inden-1-ilo, 2,3-dihidro-1H-inden-2-ilo, ciclopropilo, ciclopentilo, 1-etinilciclopentilo, ciclohexilo, 2-metilciclohexilo, 2,6-dimetilciclohexilo, 4-terc-butilciclohexilo, 5-metil-2-(propan-2-il)-ciclohexilo, 3-metil-5-(propan-2-il)ciclohexilo, 1-cianociclohexilo, 1-etinilciclohexilo, cicloheptilo, ciclopropil(fenil)metilo, (1S,2R)-1,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]hept-2-ilo, fenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2,4,6-triclorofenilo, 2,4,6-trifluorofenilo, 2-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2,4-dimetoxifenilo, 2,6-dimetoxifenilo, 35 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 4-nitrofenilo, 2-(trifluorometil)fenilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, 2-(trifluorometoxi)fenilo, 4-(trifluorometoxi)fenilo, 4-terc-butilfenilo, bifenil-2-ilo, bifenil-3-ilo, bifenil-4-ilo, 3-fenoxifenilo, 4-fenoxifenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, feniletinilo, 2-tienilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, quinolin-5-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-7-ilo, quinolin-8-ilo, isoquinolin-5-ilo, 1,3-benzoxazol-4-ilo, trifluorometilo, dimetilamino o trimetilsililo,

40 así como sales cuyo componente con actividad agroquímica es una sustancia según la fórmula (1).

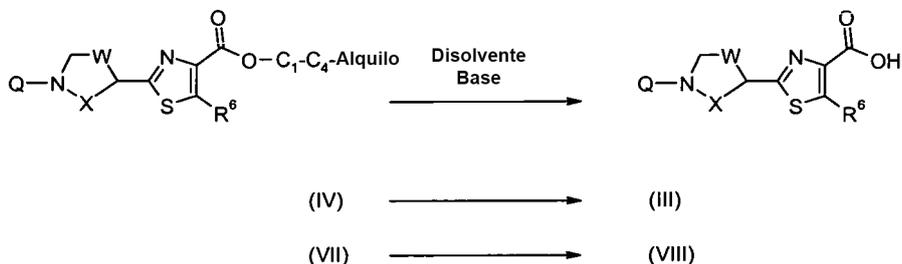
3. Procedimiento para combatir hongos dañinos fitopatógenos, **caracterizado porque** se esparcen compuestos de fórmula (I) según una o varias de las reivindicaciones 1 a 2 sobre los hongos dañinos fitopatógenos y/o por su hábitat.

45 4. Agente para combatir hongos dañinos fitopatógenos, **caracterizado por** contener al menos un compuesto de fórmula (I) según una o varias de las reivindicaciones 1 a 2, además de extensores y/o sustancias tensoactivas.

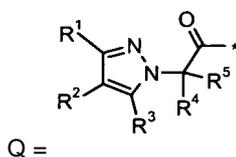
5. Uso de ésteres y tioésteres de ácido tiazol-4-carboxílico de fórmula (I) según una o varias de las reivindicaciones 1 a 2 para combatir hongos dañinos fitopatógenos.

50 6. Procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I), que comprende al menos uno de los pasos c. a e. siguientes:

c. Reacción de compuestos de fórmula (IV) o (VII) para dar compuestos de fórmula (III) o (VIII) por saponificación, respectivamente, en presencia de una base y, dado el caso, en presencia de un disolvente, conforme al siguiente esquema de reacción (esquema 3):



5 en el que

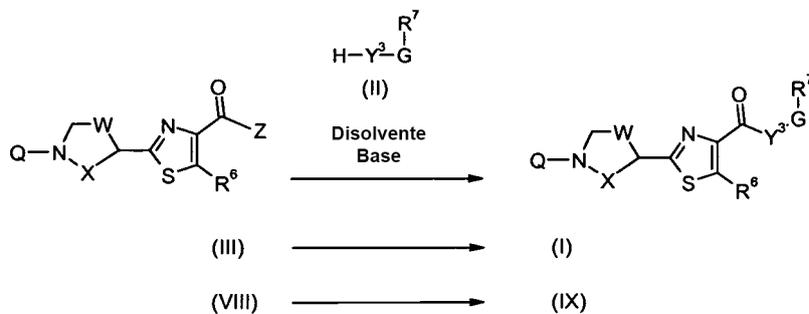


para los compuestos de fórmula (IV) y (III),

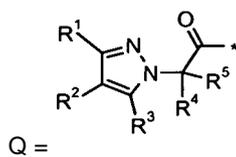
Q = acetilo, alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-carbonilo, bencilo o benciloxycarbonilo (corresponde a PG) para los compuestos de fórmula (VII) y (VIII),

10 W, X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son como se han definido para la fórmula (I) según la reivindicación 1.

(d) Reacción de compuestos de fórmula (III) o (VIII) con compuestos de fórmula (II) para dar compuestos de fórmula (I) o (IX), dado el caso, respectivamente, en presencia de un reactivo de acoplamiento, una base y un disolvente, conforme al siguiente esquema de reacción (esquema 4):



15 en el que



para los compuestos de fórmula (III) y (I),

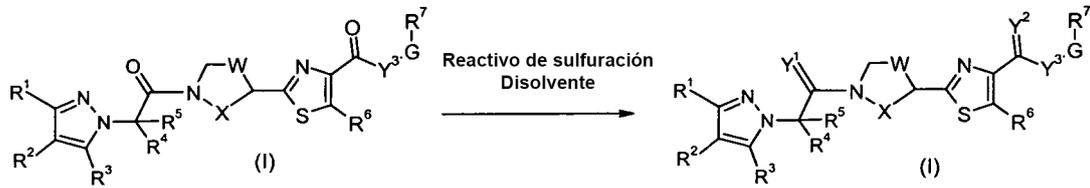
Q = acetilo, alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-carbonilo, bencilo o benciloxycarbonilo (corresponde a PG) para los compuestos de fórmula (VIII) y (IX),

20 Z = OH o cloro,

W, X, Y<sup>3</sup>, G, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son como se han definido para la fórmula (I) según la reivindicación 1.

(e) Reacción de compuestos de fórmula (I) para dar compuestos de fórmula (I) en presencia de un reactivo de

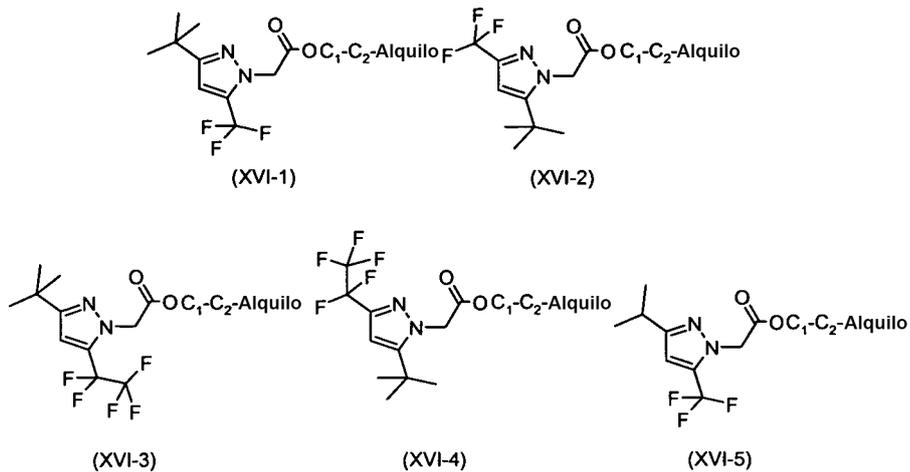
sulfuración y, dado el caso, en presencia de un disolvente, conforme al siguiente esquema de reacción (esquema 5):



en el que

- 5  $Y^1$  = azufre u oxígeno,  
 $Y^2$  = azufre u oxígeno,  
 $W, X, Y^3, G, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6$  y  $R^7$  son como se han definido para la fórmula (I) según la reivindicación 1.

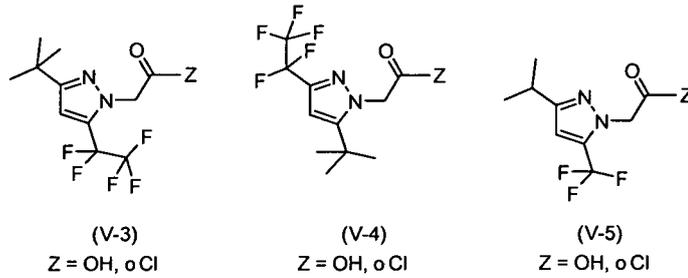
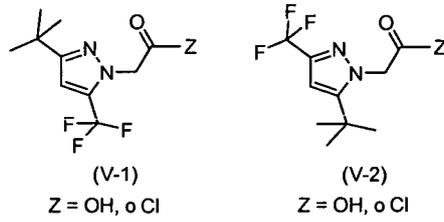
7. Compuestos de fórmula (XVI-1), (XVI-2), (XVI-3), (XVI-4) y (XVI-5)



10

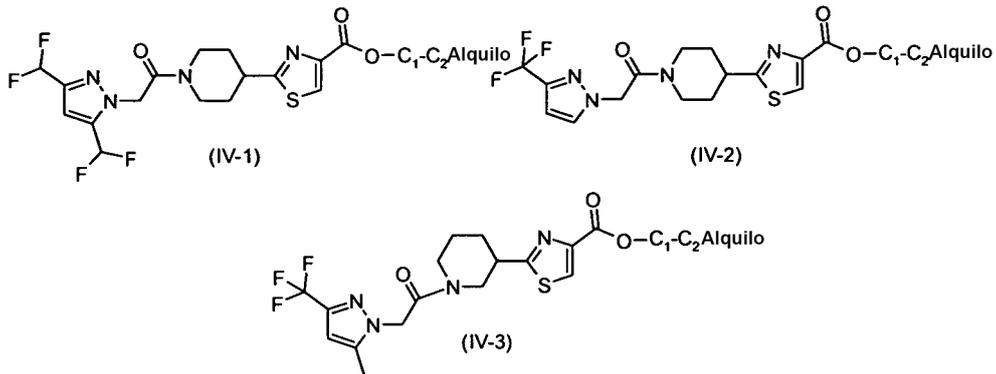
así como sus sales.

8. Compuestos de fórmula (V-1), (V-2), (V-3), (V-4) y (V-5)



así como sus sales.

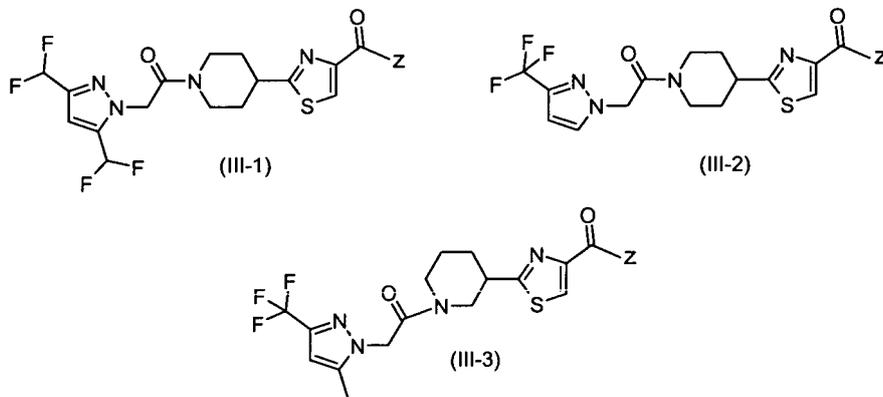
9. Compuestos de fórmula (IV-1), (IV-2) y (IV-3)



5

así como sus sales.

10. Compuestos de fórmula (III-1), (III-2) y (III-3)



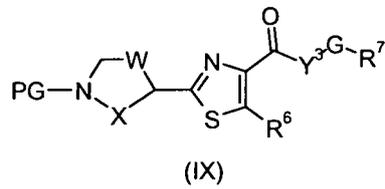
10

en los que

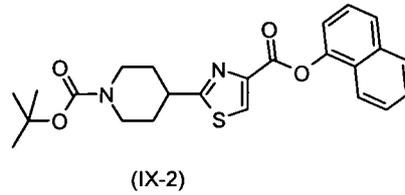
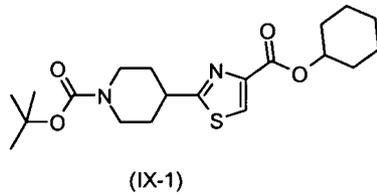
Z = OH o cloro,

así como sus sales.

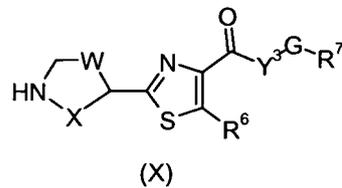
11. Compuestos de fórmula (IX)



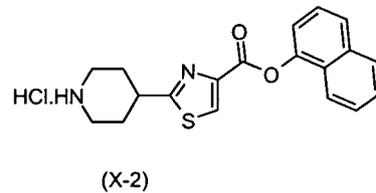
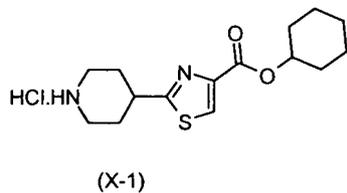
- 5 en los que los símbolos poseen los significados siguientes:  
 PG representa acetilo, alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-carbonilo, bencilo o benciloxycarbonilo,  
 W, X, Y<sup>3</sup>, G, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> poseen los significados antes indicados,  
 así como sus sales.



10 12. Compuestos de fórmula (X)



- en los que los símbolos poseen los significados siguientes:  
 W, X, Y<sup>3</sup>, G, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> poseen los significados antes indicados,  
 así como sus sales.



- 15
13. Uso de los compuestos de fórmula (I) según las reivindicaciones 1 a 2 para el tratamiento de semillas.
14. Uso de los compuestos de fórmula (I) según las reivindicaciones 1 a 2 para el tratamiento de plantas transgénicas.