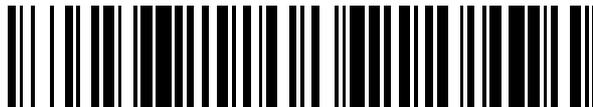


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 446 726**

51 Int. Cl.:

**C07D 231/14** (2006.01)

**A01N 43/36** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.02.2011** **E 11702051 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.12.2013** **EP 2536692**

54 Título: **Microbiocidas pirazólicos**

30 Prioridad:

**18.02.2010 EP 10153924**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**10.03.2014**

73 Titular/es:

**SYNGENTA PARTICIPATIONS AG (100.0%)**  
**Schwarzwaldallee 215**  
**4058 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**STIERLI, DANIEL y**  
**WALTER, HARALD**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 446 726 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).

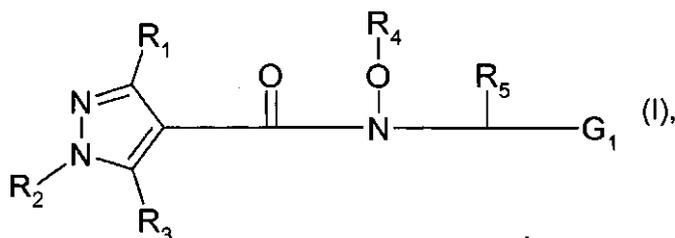
## DESCRIPCIÓN

Microbiocidas pirazólicos

La presente invención se refiere a nuevas carboxamidas microbiocidamente activas, en particular fungicidamente activas. Se refiere además a intermedios usados en la preparación de estos compuestos, a composiciones que comprenden estos compuestos, y a su uso en agricultura u horticultura para controlar o prevenir la infestación de plantas por microorganismos fitopatógenos, preferiblemente hongos.

Las carboxamidas fungicidamente activas se describen, por ejemplo, en el documento WO 2007/039615. Las carboxamidas herbicidamente activas se describen en los documentos WO 2008/084073 y EP 0589313A1.

Se ha encontrado que las nuevas carboxamidas tienen actividad microbiocida. La presente invención se refiere en consecuencia a compuestos de fórmula I



en la que

R<sub>1</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sub>2</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sub>3</sub> es hidrógeno o halógeno;

R<sub>4</sub> es hidrógeno, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sub>5</sub> es hidrógeno, halógeno, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

G<sub>1</sub> es un grupo ciclohexenilo que está mono- o polisustituido con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y fenilo; dicho grupo ciclohexenilo puede formar, junto con un grupo alquileo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un sistema bicíclico que puede estar mono- o polisustituido con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y fenilo; y sales/isómeros/isómeros estructurales/estereoisómeros/diastereoisómeros/enantiómeros/tautómeros y N-óxidos agrónomicamente aceptables de esos compuestos.

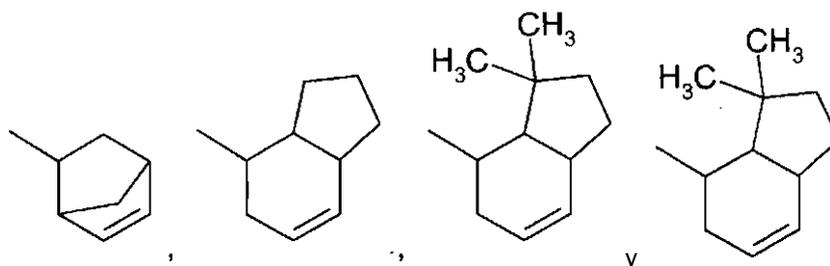
La invención cubre todos las sales/isómeros/isómeros estructurales/estereoisómeros/diastereoisómeros/enantiómeros/tautómeros y N-óxidos agrónomicamente aceptables de esos compuestos.

Los grupos alquilo que se dan en las definiciones de los sustituyentes pueden ser de cadena lineal o ramificada, y son, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *n*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo o *terc*-butilo. Los radicales alcoxi, alqueno y alquino derivan de los radicales alquilo mencionados. Los grupos alqueno y alquino – si están presentes – pueden estar mono- o di-insaturados. Los grupos cicloalquilo que se dan en las definiciones de los sustituyentes son, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. Halógeno es, generalmente, flúor, cloro, bromo o yodo, preferiblemente flúor, bromo o cloro. Esto también se aplica, correspondientemente, a halógeno en combinación con otros significados, tales como haloalquilo o haloalcoxi. Los grupos haloalquilo tienen, preferiblemente, una longitud de cadena de 1 a 4 átomos de carbono. Haloalquilo es, por ejemplo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, pentafluoroetilo, 1,1-difluoro-2,2,2-tricloroetilo, 2,2,3,3-tetrafluoroetilo y 2,2,2-tricloroetilo; preferiblemente triclorometilo, difluoroclorometilo, difluorometilo, trifluorometilo y diclorofluorometilo. Alcoxi es, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, *n*-butoxi, *isobutoxi*, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi; preferiblemente metoxi y etoxi. Haloalcoxi es, por ejemplo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 1,1,2,2-tetrafluoroetoxi, 2-fluoroetoxi, 2-cloroetoxi, 2,2-difluoroetoxi y 2,2,2-tricloroetoxi; preferiblemente difluorometoxi, 2-cloroetoxi y trifluorometoxi.

En el contexto de la presente invención, “mono- o polisustituido”, en la definición del sustituyente G<sub>1</sub>, significa típicamente monosustituido hasta sustituido siete veces, preferiblemente monosustituido a sustituido cinco veces, más preferiblemente mono-, di- o trisustituido.

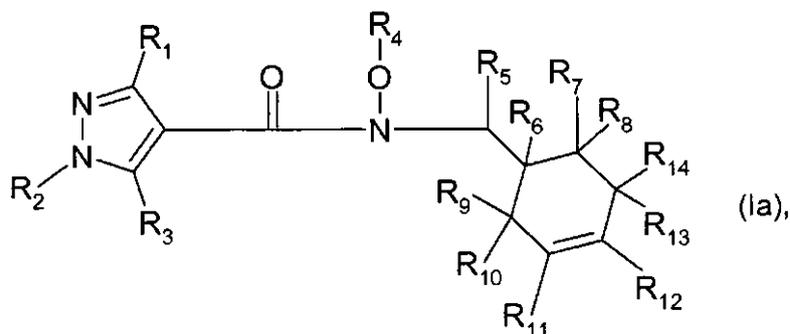
El enlace insaturado del grupo ciclohexenilo del sustituyente G<sub>1</sub> puede estar situado en todas las posiciones químicamente posibles.

Los ejemplos para el significado de G<sub>1</sub> como ciclohexenilo que puede formar junto con un grupo alquileo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> un sistema bicíclico son



5

Compuestos preferidos de fórmula I se representan mediante los compuestos de fórmula la



en la que

R<sub>1</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

10 R<sub>2</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sub>3</sub> es hidrógeno o halógeno;

R<sub>4</sub> es hidrógeno, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sub>5</sub> es hidrógeno, halógeno, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y

15 R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub>, independientemente entre sí, son hidrógeno, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o fenilo; o R<sub>10</sub> y R<sub>13</sub> juntos, o R<sub>9</sub> y R<sub>14</sub> juntos, forman un puente metileno o etileno que puede estar mono- o disustituido con alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

Son especialmente preferidos compuestos de fórmula la como se describe anteriormente, en los que

R<sub>1</sub> es haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sub>2</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

20 R<sub>3</sub> es hidrógeno;

R<sub>4</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sub>5</sub> es hidrógeno o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sub>6</sub> es hidrógeno;

R<sub>7</sub> es hidrógeno;

25 R<sub>8</sub> es hidrógeno;

R<sub>9</sub> es hidrógeno, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

R<sub>10</sub> es hidrógeno o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sub>11</sub> es hidrógeno o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sub>12</sub> es hidrógeno o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sub>13</sub> es hidrógeno o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

5 R<sub>14</sub> es hidrógeno;

o R<sub>10</sub> y R<sub>13</sub> forman juntos un puente metileno o etileno que puede estar mono- o disustituido con alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

De particular interés son compuestos de fórmula Ia como se describe anteriormente, en los que R<sub>1</sub> es haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sub>2</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

10 R<sub>3</sub> es hidrógeno;

R<sub>4</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sub>5</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son hidrógeno;

R<sub>9</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

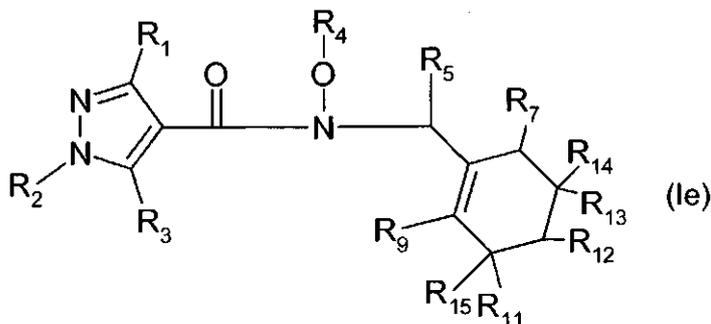
15 R<sub>10</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sub>11</sub> es hidrógeno;

R<sub>12</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> son hidrógeno.

20 Un grupo adicional de compuestos de fórmula I que son especialmente preferidos están representados por los compuestos de fórmula Ie



R<sub>1</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sub>2</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sub>3</sub> es hidrógeno o halógeno;

25 R<sub>4</sub> es hidrógeno, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sub>5</sub> es hidrógeno, halógeno, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sub>7</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> y R<sub>15</sub> son, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o fenilo;

30 y R<sub>12</sub> es hidrógeno o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; o R<sub>11</sub> y R<sub>14</sub> juntos, o R<sub>15</sub> y R<sub>13</sub> juntos, forman un puente metileno o etileno que puede estar mono- o disustituido con alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

Son especialmente preferidos compuestos de fórmula Ie como se describe anteriormente, en los que

R<sub>1</sub> es haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sub>2</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sub>3</sub> es hidrógeno;

R<sub>4</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sub>5</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> y R<sub>15</sub> son hidrógeno

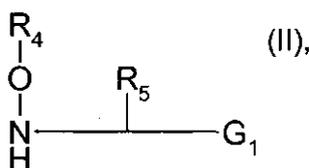
5 y R<sub>12</sub> es hidrógeno o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

En un grupo preferido de compuestos de fórmula I, R<sub>4</sub> es metilo.

En compuestos preferidos adicionales de fórmula I, R<sub>5</sub> es metilo.

Compuestos particularmente preferidos de fórmula I son aquellos en los que R<sub>1</sub> es difluorometilo, R<sub>2</sub> es metilo y R<sub>3</sub> es hidrógeno.

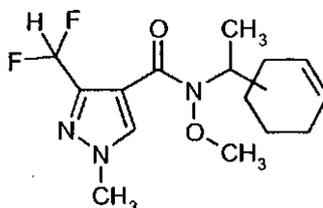
10 Los compuestos de fórmula I se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II



en la que R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y G<sub>1</sub> son como se definen en la fórmula I, con un compuesto de fórmula III

en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son como se definen en la fórmula I, y R\* es halógeno, hidroxilo o alcoxi de C<sub>1-6</sub>, preferiblemente cloro.

15 Procedimiento general para la síntesis de alta velocidad de metoxi-[ciclohexenil]-etil]-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico:



Etapa I:

20 A una disolución agitada de a ciclohexenil-etanona (0,06 mmoles) en ácido acético (500 μl) se añadió metoxiamina (4,7 mg). La mezcla de reacción se agitó a 24°C durante 48 h en nitrógeno para obtener la O-metil-oxima de ciclohexenil-etanona.

Etapa II:

25 A la O-metil-oxima de ciclohexenil-etanona procedente de la etapa I se añadió en porciones una suspensión de cianoborohidruro de sodio (11,3 mg) en DCE (200 μl). La mezcla de reacción se agitó a 24°C durante 18 h en nitrógeno. La mayoría del ácido acético se eliminó bajo una corriente de nitrógeno para proporcionar O-metil-N-[ciclohexenil]-etil]-hidroxilamina.

Etapa III:

30 A O-metil-N-[ciclohexenil]-etil]-hidroxilamina, preparada como se describe en la etapa II, se añadieron NaOH 0,75 molar (300 μl) y NaOH 2,0 molar (500 μl), seguido de la adición de cloruro de 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carbonilo (11,7 mg) disuelto en diclorometano (300 μl). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 18 horas en una atmósfera de nitrógeno. El disolvente se eliminó bajo una corriente de nitrógeno, seguido de adición de ácido acético (200 μl), agua (100 μl), DMA (200 μl) y acetonitrilo (200 μl). Las metoxi-[ciclohexenil]-etil]-amidas del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico brutas se sometieron directamente a cromatografía LC.

35 Purificación:

Se usó el siguiente método de purificación:

LC1 oder Z (Filename Z) Standard\_Long gradient

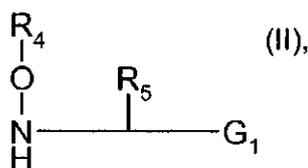
Método B

MS	Espectrómetro de masas ZMD de Waters (espectrómetro de masas de un solo cuadrupolo), método de ionización: ejetropulverización, polaridad: ionización positiva, capilar (kV) 3,00, cono (V) 30,00, extractor (V) 30,00, temperatura de la fuente (°C) 150, temperatura de desolvatación (°C) 320, caudal del gas del cono (l/h) 50, caudal del gas de desolvatación (l/h) 400, intervalo de masas: 150 a 800 Da.			
LC	Alliance 2795 LC HPLC de Waters: bomba cuaternaria, compartimento de la columna calentada y detector de conjunto de diodos.			
	Columna: Waters Atlantis dc18, longitud: 20 mm, diámetro interno: 3 mm, tamaño de partículas: 3 µm, temperatura (°C) 40, intervalo de longitud de onda de DAD (nm): 200 a 500, gradiente de disolvente: A = 0,1% v/v ácido fórmico en agua y B = 0,1% ácido fórmico en acetonitrilo.			
	Tiempo (min)	A%	B%	Caudal (ml/min)
	0,0	80	20	1,7
	5,0	0,0	100	1,7
	5,6	0,0	100	1,7
	6,0	80	20	1,7

5 Los compuestos preparados se analizaron mediante un método para LC-MS Método C descrito en la Tabla 7:

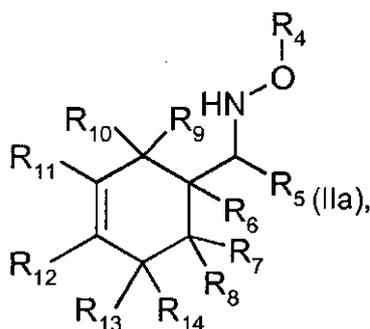
Las reacciones para dar compuestos de fórmula I se llevan a cabo ventajosamente en disolventes orgánicos inertes apróticos. Tales disolventes son hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno o ciclohexano, hidrocarburos clorados tales como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano o clorobenceno, éteres tales como éter dietílico, éter dimetílico de etilenglicol, éter dimetílico de dietilenglicol, tetrahidrofurano o dioxano, nitrilos tales como acetonitrilo o propionitrilo, amidas tales como N,N-dimetilformamida, dietilformamida o N-metilpirrolidinona. Las temperaturas de reacción están, ventajosamente, entre -20°C y +120°C. En general, las reacciones son ligeramente exotérmicas y, como una regla, se pueden llevar a cabo a temperatura ambiente. Para acortar el tiempo de la reacción, o también para comenzar la reacción, la mezcla puede calentarse brevemente hasta el punto de ebullición de la mezcla de reacción. Los tiempos de reacción también se pueden acortar añadiendo unas pocas gotas de una base como catalizador de la reacción. Las bases adecuadas son, en particular, aminas terciarias tales como trimetilamina, trietilamina, quinuclidina, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno o 1,5-diazabicyclo-[5.4.0]undec-7-eno. Sin embargo, también se pueden usar como bases inorgánicas tales como hidruros, por ejemplo hidruro de sodio o hidruro de calcio, hidróxidos, por ejemplo hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, carbonatos tales como carbonato de sodio y carbonato de potasio, o hidrogenocarbonatos tales como hidrogenocarbonato de potasio e hidrogenocarbonato de sodio. Las bases se pueden usar como tales o también con cantidades catalíticas de un catalizador de transferencia de fase, por ejemplo un éter corona, en particular 18-corona-6, o una sal de tetraalquilamonio. Cuando R\* es hidroxilo, se puede usar un agente de acoplamiento, tal como hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio, cloruro del ácido bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosfínico (BOP-Cl), N,N'-diclohexilcarbodiimida (DCC) o 1,1'-carbonil-diimidazol (CDI).

25 Los intermedios de fórmula II



en la que los sustituyentes son como se definen en la fórmula Ia, preferiblemente en los que R<sub>4</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; son nuevos y se desarrollaron específicamente para la preparación de los compuestos de la fórmula I. En consecuencia, estos intermedios de fórmula II también forman una parte de la materia objeto de la presente invención. Las definiciones de sustituyentes preferidos para los compuestos de fórmula I también son válidas para el compuesto de fórmula II.

Los intermedios de fórmula IIa



en la que  $R_4$  es hidrógeno, alquilo de  $C_1-C_4$  o haloalquilo de  $C_1-C_4$ ;

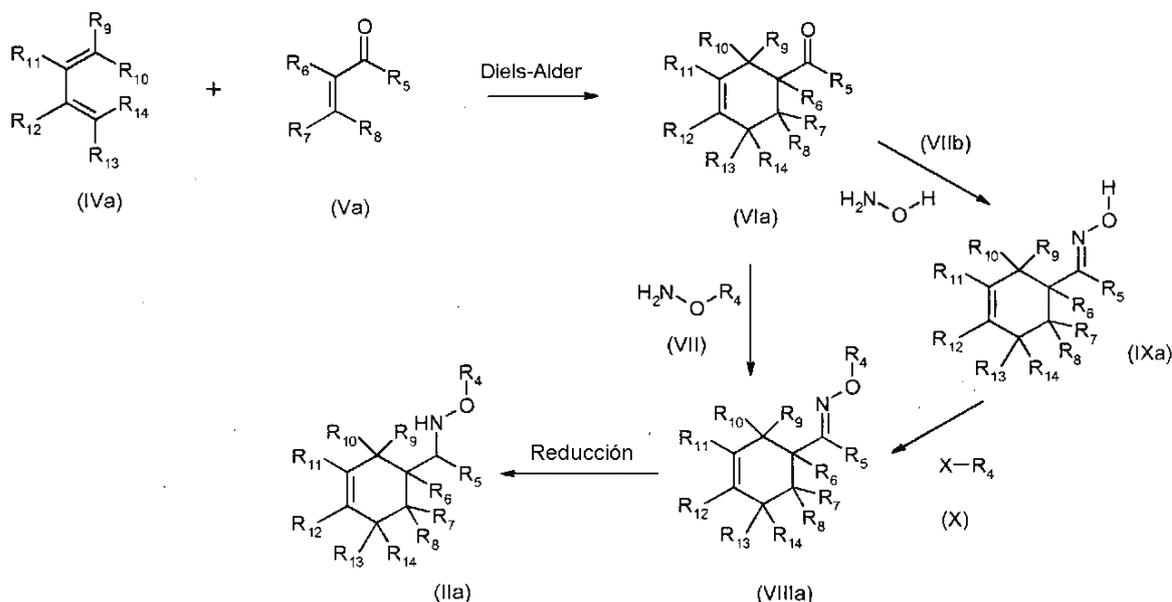
$R_5$  es hidrógeno, halógeno, alquilo de  $C_1-C_4$  o haloalquilo de  $C_1-C_4$ ;

$R_4$  es hidrógeno, alquilo de  $C_1-C_4$  o haloalquilo de  $C_1-C_4$ ;

5  $R_5$  es hidrógeno, halógeno, alquilo de  $C_1-C_4$  o haloalquilo de  $C_1-C_4$ ;

$R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}$  y  $R_{14}$ , independientemente entre sí, son hidrógeno, alquilo de  $C_1-C_6$ , alcoxi de  $C_1-C_6$ , cicloalquilo de  $C_3-C_6$  o fenilo; o  $R_{10}$  y  $R_{13}$  juntos, o  $R_9$  y  $R_{14}$  juntos, forman un puente metileno o etileno que puede estar mono- o disustituido con alquilo de  $C_1-C_4$ ; se pueden preparar como se describe en el esquema 1 de reacción.

10 Esquema 1:



Las cetonas de fórmula VIa, en la que  $R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}$  y  $R_{14}$  son como se definen en la fórmula IIa, se pueden preparar mediante la cicloadición de Diels-Alder de  $\alpha, \beta$ -cetonas insaturadas (dienófilo) de fórmula Va, en la que  $R_5, R_6, R_7$ , y  $R_8$  son como se definen en la fórmula IIa, con un dieno de fórmula IVa, en la que  $R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}$  y  $R_{14}$  son como se definen en la fórmula IIa, en presencia de un ácido de Lewis derivado de Al, B o Sn como catalizador. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente orgánico o en condiciones libres de disolvente a temperaturas entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo. Las condiciones libres de disolvente son conocidas de la bibliografía: Dienes in the Diels-Alder Reaction; John Wiley & Sons: Nueva York.

15

Los catalizadores necesarios para la reacción de Diels-Alder son bien conocidos por la persona experta en la técnica; sin embargo, se pueden citar, como ejemplos no limitantes, los siguientes compuestos:  $AlCl_3, AlCl_3 \cdot 2THF, SnCl_4, BF_3$ , conocidos en la bibliografía: Lewis Acids in Organic Synthesis; Yamamoto, H., Ed.; Wiley-VCH.

20

Los derivados de éteres de oxima de fórmula VIIIa, en los que los sustituyentes son como se definen en la fórmula IIa, se pueden preparar mediante oximación de cetonas de fórmula VIa con derivados de O-alquil hidroxilamina de

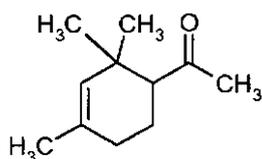
fórmula VII o una sal de los mismos. Los disolventes adecuados para llevar a cabo la etapa de oximación son hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno o ciclohexano, hidrocarburos clorados tales como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano o clorobenceno, éteres tales como éter dietílico, éter dimetílico de etilenglicol, éter dimetílico de dietilenglicol, tetrahidrofurano o dioxano, nitrilos tales como acetonitrilo o propionitrilo, amidas tales como N,N-dimetilformamida, dietilformamida, N-metilpirrolidinona, alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, i-propanol, n-butanol, sec-butanol, agua o mezclas. Las temperaturas de reacción están ventajosamente entre -20°C y +120°C. En general, las reacciones se pueden llevar a cabo a la temperatura ambiente. Las bases adecuadas son, en particular, piridina, aminas terciarias tales como trimetilamina, trietilamina, base de Hünig, quinuclidina, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno o 1,5-diazabicyclo-[5.4.0]undec-7-eno. Sin embargo, también se pueden usar como bases bases inorgánicas tales como hidróxidos, por ejemplo hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, carbonatos tales como carbonato de sodio y carbonato de potasio, o hidrogenocarbonatos tales como hidrogenocarbonato de potasio e hidrogenocarbonato de sodio.

Como alternativa, los derivados de éteres de oxima de fórmula VIIIa se pueden preparar mediante O-alkilación de derivados de oxima de fórmula IXa con un compuesto de fórmula X, en la que R<sub>4</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y X representa un grupo saliente, tal como halógeno, mesilato o tosilato, en presencia de una base. La reacción de alquilación se lleva a cabo ventajosamente en disolventes orgánicos inertes apróticos. Tales disolventes son hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno o ciclohexano, éteres tales como éter dietílico, éter dimetílico de etilenglicol, éter dimetílico de dietilenglicol, tetrahidrofurano o dioxano, amidas tales como N,N-dimetilformamida, dietilformamida o N-metilpirrolidinona. Las temperaturas de reacción están entre -20°C y +120°C. También se pueden usar como bases adecuadas bases inorgánicas tales como hidruros, por ejemplo hidruro de sodio o hidruro de calcio, hidróxidos, por ejemplo hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, carbonatos tales como carbonato de sodio y carbonato de potasio, o hidrogenocarbonatos tales como hidrogenocarbonato de potasio e hidrogenocarbonato de sodio. Las bases se pueden usar como tales o también con cantidades catalíticas de un catalizador de transferencia de fase, por ejemplo éter corona, en particular 18-corona-6, o una sal de tetraalquilamonio.

Las O-alkilhidroxilaminas de fórmula IIa se pueden preparar mediante la reducción de derivados de O-alkoxi oximas de fórmula VIIIa. Los expertos en la técnica apreciarán que esta reducción se puede llevar a cabo con un número de diferentes agentes reductores.

Los compuestos de fórmula II, en los que el enlace insaturado del grupo ciclohexeno de G está situado en otras posiciones como se describe en la fórmula IIa, pueden estar disponibles mediante isomerización del compuesto de fórmula IIa.

Preparación de 1-(2,2,4-trimetil-ciclohex-3-enil)-etanona:



En un matraz de sulfonación de 500 ml con un embudo de enfriamiento, un embudo de goteo y agitación mecánica en aire (\*) a 5°C se añadió but-3-en-2-ona (43 ml; 0,52 moles) después THF (4,2 ml; 52 mmoles) seguido de una adición cuidadosa de cloruro de aluminio en porciones (3,5 g; 26 mmoles). Se observaron humos blancos y aumento de temperatura hasta 20°C. La mezcla se volvió roja. La temperatura se disminuyó hasta 15°C, y se añadió gota a gota 2,4-dimetil-1,3-pentadieno (68 ml; 0,52 moles) (90 min.). Se observó reacción exotérmica. La mezcla de reacción se agitó durante 8 horas a 25°C y durante 10 horas a 45°C. Como el dieno todavía se detectaba, se añadió gota a gota but-3-en-2-ona (22 ml; 0,26 moles) (10 min.), y la mezcla se agitó durante 48 horas adicionales a 25°C. Se añadió diclorometano (200 ml) a la mezcla, que se agitó durante 5 min. y se filtró sobre celita. La disolución roja obtenida se vertió en agua fría (1 l) y se extrajo con diclorometano (4 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 ml) y agua (500 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron sobre sílice. El disolvente se eliminó a vacío para proporcionar 84 g (97% de teoría) de 1-(2,2,4-trimetil-ciclohex-3-enil)-etanona como un aceite rojo transparente.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CHCl<sub>3</sub>-d) δ ppm 0,92 (s, 3 H), 1,11 (s, 3 H), 1,63 (d, J=1,0 Hz, 3 H), 1,66 - 2,16 (m, 4 H), 2,18 (s, 3 H), 2,42 - 2,48 (m, 1 H), 5,01 - 5,08 (m, 1 H).

GC/MS: tiempo de retención 6,16; [M]<sup>+</sup> 166 (véase método en la parte inferior).

Referencia:

Organic Letters, 2006, Vol. 8, n° 12, 2487-2489

[AlCl<sub>3</sub> + 2THF]: A New and Efficient Catalytic System for Diels-Alder Cycloaddition of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Carbonyl Compounds under Solvent-Free Conditions

Preparación de O-metil-oxima de 1-(2,2,4-trimetil-ciclohex-3-enil)-etanona:



- 5 A una disolución agitada de 1-(2,2,4-trimetil-ciclohex-3-enil)-etanona (162 g; 0,97 moles), preparada como se describe en el ejemplo P4, en metanol (500 ml) se añadió piridina (160 ml; 1,95 moles) seguido de una adición en porciones de hidrocloreuro de metoxiamina (142 g; 1,70 moles). La mezcla de reacción se agitó a 24°C durante 16 horas en una atmósfera de nitrógeno. El metanol se eliminó a presión reducida, el residuo se vertió en agua (600 ml), y se añadió ácido clorhídrico 1N (100 ml). La disolución se extrajo con diclorometano (3 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó a vacío para proporcionar 175 g (92% de teoría) de O-metil-oxima de 1-(2,2,4-trimetil-ciclohex-3-enil)-etanona como un aceite rojo transparente.
- 10

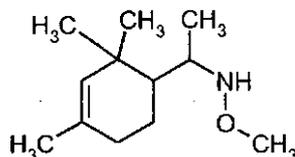
Isómero principal:

- 15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CHCl<sub>3</sub>-d)  $\delta$  ppm 0,88 (s, 3 H), 1,01 (s, 3 H), 1,51 - 2,01 (m, 4 H), 1,63 (s, 3 H), 1,80 (s, 3 H), 2,24 (dd,  $J=12,3, 2,8$  Hz, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 5,06 - 5,11 (m, 1 H).

MS [M+H]<sup>+</sup> 196/197.

GC/MS: tiempo de retención 6,69; [M]<sup>+</sup> 195 (véase método en la parte inferior)

Preparación de O-metil-N-[1-(2,2,4-trimetil-ciclohex-3-enil)-etil]-hidroxilamina:



- 20 A una disolución agitada de O-metil-oxima de 1-(2,2,4-trimetil-ciclohex-3-enil)-etanona (135 g; 0,69 moles), preparada como se describe en el ejemplo P5, en ácido acético (650 ml), se añadió cianoborohidruro de sodio en porciones (67 g; 1,04 moles). La mezcla de reacción se agitó a 24°C durante 16 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mayoría del ácido acético se eliminó a presión reducida. El aceite pegajoso amarillo obtenido se vertió en hidróxido de sodio 2M (800 ml) y agua (100 ml). La disolución se extrajo con diclorometano (3 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio (500 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó a vacío para proporcionar 128 g (94% de teoría) de O-metil-N-[1-(2,2,4-trimetil-ciclohex-3-enil)-etil]-hidroxilamina (mezcla de dos diastereómeros) como un aceite amarillo turbio.
- 25

Combinación de señales correspondientes a los dos diastereómeros A y B:

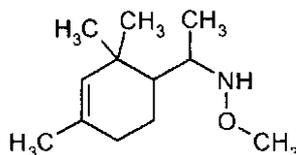
- 30 Diastereómero A: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CHCl<sub>3</sub>-d)  $\delta$  ppm 0,98 (s, 3 H), 1,00 (s, 3 H), 1,18 (d,  $J=6,2$  Hz, 3 H), 1,21 - 2,01 (m, 5 H), 3,22 - 3,43 (m, 1 H), 3,50 (s, 3 H), 4,97 - 5,06 (m, 1 H), 5,40 - 5,58 (m, 1 H).

MS [M+H]<sup>+</sup> 198/199.

Diastereómero B: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CHCl<sub>3</sub>-d)  $\delta$  ppm 0,86 (s, 3 H), 0,98 (d,  $J=6,6$  Hz, 3 H), 1,02 (s, 3 H), 1,23 - 1,99 (m, 5 H), 3,29 (q,  $J=6,5$  Hz, 1 H), 3,53 (s, 3 H), 4,99 - 5,05 (m, 1 H), 5,20 - 5,37 (m, 1 H).

MS [M+H]<sup>+</sup> 198/199.

- 35 Preparación de O-metil-N-[1-(2,2,4-trimetil-ciclohex-3-enil)-etil]-hidroxilamina – separación de ambos diastereómeros):



sin separado de anti

A una disolución agitada de O-metil-oxima de 1-(2,2,4-trimetil-ciclohex-3-enil)-etanona (0,27 g; 1,40 mmoles) en ácido acético (3 ml) se añadió cianoborohidruro de sodio en porciones (0,20 g; 3,00 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 24°C durante 16 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mayoría del ácido acético se eliminó a presión reducida. El aceite pegajoso amarillo obtenido se disolvió en diclorometano y se vertió en hidróxido de sodio 1 M, que se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio y se secaron sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó a vacío para proporcionar 0,26 g de aceite incoloro que se sometió a cromatografía en columna Flash-Master (gradiente de elución: ciclohexano/acetato de etilo 99:1 hasta 80:20) para proporcionar 88 mg (33% de teoría) de diastereómero A como un aceite transparente y 58 mg (22% de teoría) de diastereómero B como un aceite transparente.

Diastereómero A:

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,98 (s, 3 H), 1,00 (s, 3 H), 1,18 (d, J=6,2 Hz, 3 H), 1,21 - 2,01 (m, 5 H), 3,22 - 3,43 (m, 1 H), 3,50 (s, 3 H), 4,97 - 5,06 (m, 1 H), 5,40 - 5,58 (m, 1 H).

MS [M+H]<sup>+</sup> 198/199.

Diastereómero B:

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,86 (s, 3 H), 0,98 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 1,02 (s, 3 H), 1,23 - 1,99 (m, 5 H), 3,29 (q, J=6,5 Hz, 1 H), 3,53 (s, 3 H), 4,99 - 5,05 (m, 1 H), 5,20 - 5,37 (m, 1 H).

MS [M+H]<sup>+</sup> 198/199.

Los compuestos I, y, cuando sea apropiado, sus tautómeros, también se pueden obtener, si es apropiado, en forma de hidratos y/o incluir otros disolventes, por ejemplo aquellos que se pueden haber usado para la cristalización de compuestos que están presentes en forma sólida.

Ahora se ha encontrado que los compuestos de fórmula I según la invención tienen, para fines prácticos, un espectro muy ventajoso de actividades para proteger plantas útiles frente a enfermedades que están causadas por microorganismos fitopatógenos, tales como hongos, bacterias o virus.

La invención también se refiere por lo tanto a un método para controlar o prevenir la infestación de plantas útiles por microorganismos fitopatógenos, en el que se aplica un compuesto de fórmula I como ingrediente activo a las plantas, a sus partes, o al locus de las mismas. Los compuestos de fórmula I según la invención se distinguen por una excelente actividad a tasas bajas de aplicación, siendo bien tolerados por las plantas y siendo medioambientalmente seguros. Tienen propiedades curativas, preventivas y sistémicas muy útiles, y se usan para proteger numerosas plantas útiles. Los compuestos de fórmula I se pueden usar para inhibir o destruir las enfermedades que aparecen en plantas o partes de plantas (fruta, florescencias, hojas, tallos, tubérculos, raíces) de diferentes cosechas de plantas útiles, mientras que al mismo tiempo protegen también aquellas partes de las plantas que crecen más tarde, por ejemplo, de microorganismos patógenos.

También es posible usar compuestos de fórmula I como agentes de abono para el tratamiento de material de propagación vegetal, en particular de semillas (fruta, tubérculos, granos) y esquejes de plantas (por ejemplo arroz), para la protección frente a infecciones fúngicas así como frente a hongos fitopatógenos que aparecen en el suelo.

Además, los compuestos de fórmula I según la invención se pueden usar para controlar hongos en áreas relacionadas, por ejemplo en la protección de materiales técnicos, incluyendo madera y productos técnicos relacionados con la madera, en almacenamiento de alimentos o en la manipulación higiénica.

Los compuestos de fórmula I son, por ejemplo, eficaces frente a los hongos fitopatógenos de las siguientes clases: Hongos imperfectos (por ejemplo Botrytis, Pyricularia, Helminthosporium, Fusarium, Septoria, Cercospora y Alternaria) y Basidiomicetos (por ejemplo Rhizoctonia, Hemileia, Puccinia). Adicionalmente, también son eficaces frente a las clases Ascomicetos (por ejemplo Venturia y Erysiphe, Podosphaera, Monilinia, Uncinula) y las clases Oomicetos (por ejemplo Phytophthora, Pythium, Plasmopara). Se ha observado una actividad sobresaliente frente al mildiu en polvo (Erysiphe spp.). Además, los nuevos compuestos de fórmula I son eficaces frente a bacterias y virus fitopatógenos (por ejemplo, frente a Xanthomonas spp, Pseudomonas spp, Erwinia amylovora, así como también frente al virus del mosaico del tabaco). Se ha observado buena actividad frente a la roya de la soja asiática (Phakopsora pachyrhizi).

Dentro del alcance de la invención, las plantas útiles a proteger comprenden típicamente las siguientes especies de plantas: cereal (trigo, cebada, centeno, avena, arroz, maíz, sorgo y especies relacionadas); remolacha (remolacha azucarera y remolacha forrajera); frutas de pepita, drupas y fruta blanda (manzanas, peras, ciruelas, melocotones, almendras, cerezas, fresas, frambuesa y zarzamoras); plantas leguminosas (habas, lentejas, guisantes, sojas); oleaginosas (colza, mostaza, amapola, aceitunas, girasoles, coco, plantas de aceite de ricino, habas de coco, cacahuetes); plantas cucurbitáceas (calabaza, pepinos, melones); plantas fibrosas (algodón, lino, cáñamo, yute); frutos cítricos (naranjas, limones, pomelo, mandarinas); vegetales (espinaca, lechuga, espárrago, coles, zanahorias, cebollas, tomates, patatas, pimentón); lauráceas (aguacate, canela, alcanfor), o plantas tales como tabaco, nueces, café, berenjena, caña de azúcar, té, pimiento, vides, lúpulos, plátanos y plantas de caucho natural, así como ornamentales.

La expresión “plantas útiles” se entiende que incluye también plantas útiles que se han hecho tolerantes a herbicidas como bromoxinilo o clases de herbicidas (tales como, por ejemplo, inhibidores de HPPD, inhibidores de ALS, por ejemplo primisulfurón, prosulfurón y trifloxisulfurón, inhibidores de EPSPS (5-enol-piruvil-chiquimato-3-fosfato-sintasa), inhibidores de GS (glutamina sintetasa) o inhibidores de PPO (protoporfirinógeno oxidasa)) como resultado de métodos convencionales de reproducción o ingeniería genética. Un ejemplo de una cosecha que se ha hecho tolerante a imidazolinonas, por ejemplo imazamox, por métodos convencionales de reproducción (mutagénesis) es la colza de verano Clearfield® (cánola). Los ejemplos de cosechas que se han hecho tolerantes a herbicidas o clases de herbicidas mediante métodos de ingeniería genética incluyen variedades de maíz resistentes a glifosato y glufosinato, comercialmente disponibles con los nombres comerciales RoundupReady®, Herculex I® y LibertyLink®.

La expresión “plantas útiles” se entiende que incluye también plantas útiles que se han transformado así mediante el uso de técnicas de ADN recombinante que son capaces de sintetizar una o más toxinas que actúan selectivamente, tales como se conocen, por ejemplo, de bacterias productoras de toxina, especialmente aquellas del género Bacillus.

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

La expresión “plantas útiles” se entiende que incluye también plantas útiles que se han transformado así mediante el uso de técnicas de ADN recombinante que son capaces de sintetizar sustancias antipatógenas que tienen una acción selectiva, tal como, por ejemplo, las denominadas “proteínas relacionadas con la patogénesis” (PRPs; véase, por ejemplo, el documento EP-A-0392225). Los ejemplos de tales sustancias antipatógenas y plantas transgénicas capaces de sintetizar tales sustancias patógenas son conocidos, por ejemplo, de los documentos EP-A-0392225, WO 95/33818, y EP-A-0353191. Los métodos para producir tales plantas transgénicas son generalmente conocidos por la persona experta en la técnica, y se describen, por ejemplo, en las publicaciones mencionadas anteriormente.

El término “locus” de una planta útil, como se usa aquí, pretende abarcar el lugar en el que están creciendo las plantas útiles, donde se siembran los materiales de propagación vegetal de las plantas útiles, o donde se colocarán en el suelo los materiales de propagación vegetal de las plantas útiles. Un ejemplo para tal locus es un campo, sobre el cual crecen plantas de cosechas.

La expresión “material de propagación vegetal” se entiende que representa partes generativas de la planta, tales como semillas, que se pueden usar para la multiplicación de estas últimas, y material vegetativo, tales como esquejes o tubérculos, por ejemplo patatas. Se pueden mencionar, por ejemplo, semillas (en el sentido estricto), raíces, frutas, tubérculos, bulbos, rizomas y partes de las plantas. También se pueden mencionar plantas germinadas y plantas jóvenes que se van a transplantar tras la germinación o tras la emergencia desde el suelo. Estas plantas jóvenes se pueden proteger antes del trasplante mediante un tratamiento total o parcial por inmersión. Preferiblemente, “material de propagación vegetal” se entiende que representa semillas.

Los compuestos de fórmula I se pueden usar en forma no modificada, o, preferiblemente, junto con vehículos y adyuvantes empleados convencionalmente en la técnica de formulación.

Por lo tanto, la invención también se refiere a composiciones para controlar y proteger frente a microorganismos fitopatógenos, que comprenden un compuesto de fórmula I y un vehículo inerte, y a un método para controlar o prevenir la infestación de plantas útiles por microorganismos fitopatógenos, en el que se aplica una composición, que comprende un compuesto de fórmula I como ingrediente activo y un vehículo inerte, a las plantas, a sus partes o a su locus.

Para este fin, los compuestos de fórmula I y los vehículos inertes se formulan convenientemente de manera conocida en concentrados emulsionables, pastas revestibles, disoluciones pulverizables o diluibles directamente, emulsiones diluidas, polvos humectables, polvos solubles, polvos finos, granulados, y también encapsulamientos, por ejemplo en sustancias poliméricas. Con respecto al tipo de las composiciones, los métodos de aplicación, tal como pulverización, atomización, rociado, dispersión, revestimiento o vertido, se escogen según los objetivos pretendidos y las circunstancias que prevalezcan. Las composiciones pueden contener también otros adyuvantes tales como estabilizantes, antiespumantes, reguladores de la viscosidad, aglutinantes o agentes de pegajosidad, así como fertilizantes, dadores de micronutrientes u otras formulaciones para obtener efectos especiales.

Los vehículos y adyuvantes (auxiliares) adecuados pueden ser sólidos o líquidos, y son sustancias útiles en tecnología de formulación, por ejemplo sustancias minerales naturales o regeneradas, disolventes, dispersantes, agentes humectantes, agentes de pegajosidad, espesantes, aglutinantes o fertilizantes. Tales vehículos se describen, por ejemplo, en el documento WO 97/33890.

Los compuestos de fórmula I, o composiciones que comprenden un compuesto de fórmula I como ingrediente activo y un vehículo inerte, se pueden aplicar al locus de la planta o a la planta a tratar, simultáneamente o en sucesión con otros compuestos. Estos otros compuestos pueden ser, por ejemplo, fertilizantes o dadores de micronutrientes, u otras preparaciones que influyen en el crecimiento de las plantas. También pueden ser herbicidas selectivos así como insecticidas, fungicidas, bactericidas, nematocidas, moluscocidas, o mezclas de varias de estas preparaciones, si se desea junto con otros vehículos, tensioactivos o adyuvantes promotores de la aplicación, empleados habitualmente en la técnica de formulación.

Un método preferido para aplicar un compuesto de fórmula I, o una composición que comprende un compuesto de fórmula I como ingrediente activo y un vehículo inerte, es la aplicación foliar. La frecuencia de aplicación y la tasa de aplicación dependerán del riesgo de infestación por el patógeno correspondiente. Sin embargo, los compuestos de fórmula I también pueden penetrar la planta a través de las raíces vía el suelo (acción sistémica) empapando el locus de la planta con una formulación líquida, o aplicando los compuestos en forma sólida al suelo, por ejemplo en forma granular (aplicación de suelo). En cosechas de arroz en agua, tales granulados se pueden aplicar al campo de arroz inundado. Los compuestos de fórmula I también se pueden aplicar a semillas (revestimiento) impregnando las semillas o tubérculos con una formulación líquida del fungicida, o revistiéndolas con una formulación sólida.

Una formulación, es decir, una composición que comprende el compuesto de fórmula I y, si se desea, un adyuvante sólido o líquido, se prepara de manera conocida, típicamente mezclando y/o moliendo íntimamente el compuesto con agentes que promueven la extensión, por ejemplo disolventes, vehículos sólidos y, opcionalmente, compuestos tensioactivos (tensioactivos).

Las formulaciones agroquímicas contendrán habitualmente de 0,1 a 99% en peso, preferiblemente de 0,1 a 95% en peso, del compuesto de fórmula I, 99,9 a 1% en peso, preferiblemente 99,8 a 5% en peso, de un adyuvante sólido o líquido, y de 0 a 25% en peso, preferiblemente de 0,1 a 25% en peso, de un tensioactivo.

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

Las tasas de aplicación ventajosas son normalmente de 5 g a 2 kg de ingrediente activo (i.a.) por hectárea (ha), preferiblemente de 10 g a 1 kg i.a./ha, lo más preferible de 20 g a 600 g i.a./ha. Cuando se usa como un agente de empapamiento de semillas, las tasas convenientes de aplicación son de 10 mg a 1 g de sustancia activa por kg de semillas. La tasa de aplicación para la acción deseada se puede determinar mediante experimentos. Depende por ejemplo del tipo de acción, la etapa de desarrollo de la planta útil, y de la aplicación (localización, tiempo, método de aplicación), y puede variar, debido a estos parámetros, en límites amplios.

Los compuestos de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, descritos anteriormente, también pueden tener un espectro de actividad ventajoso para el tratamiento y/o prevención de infección microbiana en un animal. "Animal" puede ser cualquier animal, por ejemplo insecto, mamífero, reptil, pez, anfibio, preferiblemente mamífero, lo más preferible ser humano. "Tratamiento" significa el uso en un animal que tiene infección microbiana a fin de reducir o ralentizar o detener el incremento o diseminación de la infección, o reducir la infección o curar la infección. "Prevención" significa el uso en un animal que no tiene signos aparentes de infección microbiana a fin de evitar cualquier infección futura, o reducir o ralentizar el incremento o diseminación de cualquier infección futura. Según la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento y/o prevención de infección microbiana en un animal. También se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) como un agente farmacéutico. También se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) como un agente antimicrobiano en el tratamiento de un animal. Según la presente invención, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Esta composición se puede usar para el tratamiento y/o prevención de infección antimicrobiana en un animal. Esta composición farmacéutica puede estar en una forma adecuada para la administración oral, tal como comprimido, tabletas, cápsulas duras, suspensiones acuosas, suspensiones oleosas, emulsiones, polvos dispersables, gránulos dispersables, jarabes y elixires. Como alternativa, esta composición

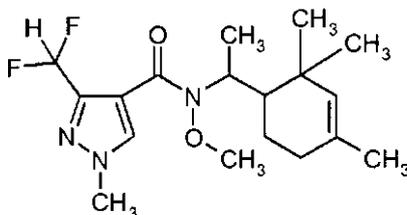
farmacéutica puede estar en una forma adecuada para la aplicación tópica, tal como una pulverización, una crema o loción. Como alternativa, esta composición farmacéutica puede estar en una forma adecuada para la administración parenteral, por ejemplo inyección. Como alternativa, esta composición farmacéutica puede estar en una forma inhalable, tal como una pulverización en aerosol.

5 Los compuestos de fórmula (I) pueden ser eficaces frente a diversas especies microbianas capaces de provocar una infección microbiana en un animal. Los ejemplos de tales especies microbianas son aquellas que provocan aspergilosis tales como *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans* y *A. niger*, aquellas que provocan blastomicosis tales como *Blastomyces dermatitidis*; aquellas que provocan candidiasis tales como *Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* y *C. lusitanae*; aquellas que provocan coccidioidomicosis tales como *Coccidioides immitis*; aquellas que provocan criptococcosis tales como *Cryptococcus neoformans*; aquellas que provocan histoplasmosis tales como *Histoplasma capsulatum*; y aquellas que provocan zigomicosis tales como *Absidia corymbifera*, *Rhizomucor pusillus* y *Rhizopus arrhizus*. Otros ejemplos son *Fusarium* Spp tales como *Fusarium oxysporum* y *Fusarium solani* y *Scedosporium* Spp tales como *Scedosporium apiospermum* y *Scedosporium prolificans*. Todavía otros ejemplos son *Microsporium* Spp, *Trichophyton* Spp, *Epidermophyton* Spp, *Mucor* Spp, *Sporothrix* Spp, *Phialophora* Spp, *Cladosporium* Spp, *Petriellidium* spp, *Paracoccidioides* Spp e *Histoplasma* Spp.

Los siguientes Ejemplos no limitantes ilustran la invención descrita anteriormente con mayor detalle sin limitarla.

### Ejemplos de preparación

20 **Ejemplo P1: Preparación de metoxi-[1-(2,2,4-trimetil-ciclohex-3-enil)-etil]-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (compuesto 1.081):**



25 A una disolución agitada de O-metil-N-[1-(2,2,4-trimetil-ciclohex-3-enil)-etil]-hidroxilamina, preparada como se describe en el ejemplo P6, (166 g; 0,84 moles), y trietilamina (140 ml; 1,01 moles) en diclorometano (700 ml) en una atmósfera de nitrógeno a una temperatura de 15°C se añadió gota a gota cloruro de 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carbonilo (170 g; 0,84 moles) disuelto en diclorometano (300 ml). La mezcla de reacción se agitó a 24°C durante 16 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se lavó con una mezcla de agua (600 ml), salmuera (200 ml) y ácido clorhídrico 1 M (200 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (500 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó a vacío para proporcionar 335 g de un aceite amarillo pegajoso que se sometió a cromatografía en columna (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 90:10 hasta 70:30) para proporcionar 203 g (68% de teoría) de metoxi-[1-(2,2,4-trimetil-ciclohex-3-enil)-etil]-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (2 diastereómeros) como un sólido amarillo claro pegajoso (punto de fusión: 95-105°C).

Combinación de señales correspondientes a ambos diastereómeros A y B:

Diastereómero A:

35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CHCl<sub>3</sub>-d) δ ppm 0,92 (s, 3 H), 1,10 (s, 3 H), 1,31 - 2,00 (m, 5 H), 1,48 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 1,62 (s, 3 H), 3,71 (s, 3 H), 3,98 (s, 3 H), 4,53 - 4,73 (m, 1 H), 4,90 - 5,04 (m, 1 H), 7,27 (t, J=1,0 Hz, 1 H), 7,88 (s, 1 H).

MS [M+H]<sup>+</sup> 356/357.

Diastereómero B:

40 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CHCl<sub>3</sub>-d) δ ppm 0,87 (s, 3 H), 1,02 (s, 3 H), 1,22 - 2,08 (m, 5 H), 1,32 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 1,61 (s, 3 H), 3,71 (s, 3 H), 3,97 (s, 3 H), 4,69 - 4,88 (m, 1 H), 5,01 (s, 1 H), 7,25 (t, J=1,0 Hz, 1 H), 7,86 (s, 1 H).

MS [M+H]<sup>+</sup> 356/357.

**Ejemplo P2: Preparación de metoxi-[1-(2,2,4-trimetil-ciclohex-3-enil)-etil]-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico diastereómero A (compuesto 1.081 diastereómero A):**

45 A una disolución agitada de O-metil-N-[1-(2,2,4-trimetil-ciclohex-3-enil)-etil]-hidroxilamina (diastereómero A), preparada como se describe en el ejemplo P7, (88 mg; 0,45 mmoles) y trietilamina (75 μl; 0,54 mmoles) en

diclorometano (2 ml) se añadió gota a gota cloruro de 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carbonilo (87 mg; 0,45 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 24°C durante 16 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se concentró hasta un aceite que se sometió a cromatografía en columna Flash-Master (gradiente de elución: ciclohexano/acetato de etilo 99:1 hasta 1:99) para proporcionar 106 mg (66% de teoría) de metoxi-[1-(2,2,4-trimetil-ciclohex-3-enil)-etil]-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico como un sólido amorfo.

Diastereómero A: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CHCl}_3\text{-d}$ )  $\delta$  ppm 0,92 (s, 3 H), 1,10 (s, 3 H), 1,31 - 2,00 (m, 5 H), 1,48 (d,  $J=7,0$  Hz, 3 H), 1,62 (s, 3 H), 3,71 (s, 3 H), 3,98 (s, 3 H), 4,53 - 4,73 (m, 1 H), 4,90 - 5,04 (m, 1 H), 7,27 (t,  $J=1,0$  Hz, 1 H), 7,88 (s, 1 H).

MS  $[\text{M}+\text{H}]^+$  356/357.

**Ejemplo P3: Preparación de metoxi-[1-(2,2,4-trimetil-ciclohex-3-enil)-etil]-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico diastereómero A (compuesto 1.081 diastereómero B):**

A una disolución agitada de O-metil-N-[1-(2,2,4-trimetil-ciclohex-3-enil)-etil]-hidroxilamina (diastereómero B), preparada como se describe en el ejemplo P7, (58 mg; 0,29 mmoles) y trietilamina (50  $\mu\text{l}$ ; 0,35 mmoles) en diclorometano (1,2 ml) se añadió gota a gota cloruro de 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carbonilo (57 mg; 0,29 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 24°C durante 16 horas en nitrógeno. La mezcla se concentró hasta un aceite que se sometió a cromatografía en columna Flash-Master (gradiente de elución: ciclohexano/acetato de etilo 99:1 hasta 1:99) para proporcionar 80 mg (78% de teoría) de metoxi-[1-(2,2,4-trimetil-ciclohex-3-enil)-etil]-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico como un aceite transparente.

Diastereómero B: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CHCl}_3\text{-d}$ )  $\delta$  ppm 0,87 (s, 3 H), 1,02 (s, 3 H), 1,22-2,08 (m, 5 H), 1,32 (d,  $J=7,0$  Hz, 3 H), 1,61 (s, 3 H), 3,71 (s, 3 H), 3,97 (s, 3 H), 4,69 - 4,88 (m, 1 H), 5,01 (s, 1 H), 7,25 (t,  $J=1,0$  Hz, 1 H), 7,86 (s, 1 H).

MS  $[\text{M}+\text{H}]^+$  356/357.

Tablas 1 a 3: Compuestos de fórmula Ib:

La invención se ilustra adicionalmente mediante los compuestos individuales preferidos de fórmula (Ib) enumerados más abajo en las Tablas 1 a 3. Los datos caracterizantes se dan en la Tabla 10.

MS  $[\text{M}+\text{H}]^+$  198/199.

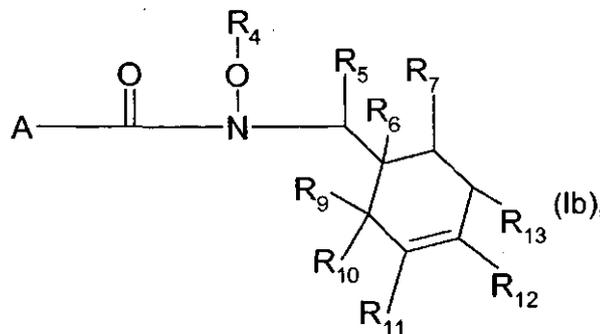
Diastereómero B:

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  ppm 0,86 (s, 3 H), 0,98 (d,  $J=6,6$  Hz, 3 H), 1,02 (s, 3 H), 1,23 - 1,99 (m, 5 H), 3,29 (q,  $J=6,5$  Hz, 1 H), 3,53 (s, 3 H), 4,99 - 5,05 (m, 1 H), 5,20 - 5,37 (m, 1 H).

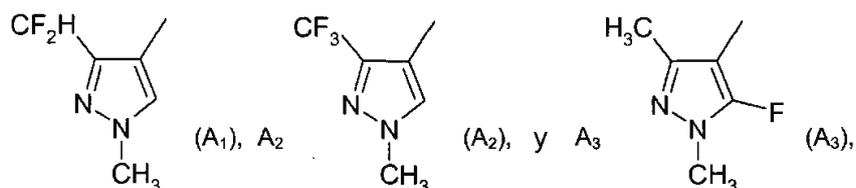
MS  $[\text{M}+\text{H}]^+$  198/199.

Tablas 1 a 3: Compuestos de fórmula Ib:

La invención se ilustra adicionalmente mediante los compuestos individuales preferidos de fórmula (Ib) enumerados más abajo en las Tablas 1 a 3. Los datos caracterizantes se dan en la Tabla 10.



En los compuestos de fórmula Ib, A se selecciona de los grupos que consisten en A<sub>1</sub>



Cada una de las Tablas 1 a 3, que siguen a la Tabla Y más abajo, comprende 110 compuestos de fórmula (Ib) en la que R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> tienen los valores dados en la Tabla Y, y A tiene el valor dado en la Tabla relevante 1 a 3. De este modo, la Tabla 1 corresponde a la Tabla Y cuando Y es 1 y A tiene el valor dado en el encabezado de la Tabla 1; la Tabla 2 corresponde a la Tabla Y cuando Y es 2 y A tiene el valor dado en el encabezado de la Tabla 2; y así sucesivamente para la Tabla 3.

5

Tabla Y: ("Me" es el grupo metilo, "Et" es el grupo etilo, "c-Pr" significa ciclopropilo):

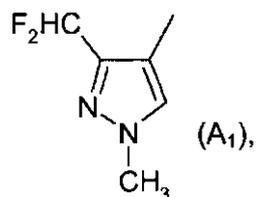
Comp. n°	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>9</sub>	R <sub>10</sub>	R <sub>11</sub>	R <sub>12</sub>	R <sub>13</sub>
Y.001	Me	H	H	H	H	H	H	H	H
Y.002	Me	H	H	H	H	H	H	Me	H
Y.003	Me	H	H	H	H	H	H	Et	H
Y.004	Me	H	H	H	H	H	H	n-Pr	H
Y.005	Me	H	H	H	H	H	H	c-Pr	H
Y.006	Me	H	H	H	H	H	H	n-Bu	H
Y.007	Me	H	H	H	H	H	H	i-Bu	H
Y.008	Me	H	H	H	H	H	H	Ph	H
Y.009	Me	H	H	H	Me	H	H	H	H
Y.010	Me	H	H	H	Et	H	H	H	H
Y.011	Me	H	H	H	n-Pr	H	H	H	H
Y.012	Me	H	H	H	c-Pr	H	H	H	H
Y.013	Me	H	H	H	n-Bu	H	H	H	H
Y.014	Me	H	H	H	Ph	H	H	H	H
Y.015	Me	H	H	H	OMe	H	H	H	H
Y.016	Me	H	H	H	Me	H	H	Me	H
Y.017	Me	H	H	H	Me	H	H	Et	H
Y.018	Me	H	H	H	Me	H	H	n-Pr	H
Y.019	Me	H	H	H	Me	H	H	c-Pr	H
Y.020	Me	H	H	H	Me	H	H	Ph	H
Y.021	Me	H	H	H	Et	H	H	Me	H
Y.022	Me	H	H	H	Et	H	H	Et	H
Y.023	Me	H	H	H	Et	H	H	n-Pr	H
Y.024	Me	H	H	H	Et	H	H	c-Pr	H
Y.025	Me	H	H	H	Et	H	H	Ph	H
Y.026	Me	H	H	H	OMe	H	H	Me	H
Y.027	Me	H	H	H	OMe	H	H	Et	H
Y.028	Me	H	H	H	OMe	H	H	n-Pr	H
Y.029	Me	H	H	H	OMe	H	H	c-Pr	H
Y.030	Me	H	H	H	OMe	H	H	Ph	H
Y.031	Me	H	H	H	Me	Me	H	H	H
Y.032	Me	H	H	H	Me	Et	H	H	H
Y.033	Me	H	H	H	Et	Et	H	H	H
Y.034	Me	H	H	H	Me	Me	H	Me	H
Y.035	Me	H	H	H	Me	Et	H	Me	H
Y.036	Me	H	H	H	Et	Et	H	Me	H
Y.037	Me	H	H	H	Me	Me	H	Me	H
Y.038	Me	H	H	H	Me	Me	H	Et	H
Y.039	Me	H	H	H	Me	Me	H	c-Pr	H
Y.040	Me	H	H	H	H	H	Me	Me	H
Y.041	Me	H	H	H	H	H	Et	Et	H
Y.042	Me	H	H	H	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H
Y.043	Me	H	H	H	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>		H
Y.044	Me	H	H	H	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		H
Y.045	Me	H	H	H	Me	H	Me	Me	H
Y.046	Me	H	H	H	H	(CH <sub>2</sub> ) conectado a R <sub>13</sub>	H	H	

ES 2 446 726 T3

Comp. nº	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>9</sub>	R <sub>10</sub>	R <sub>11</sub>	R <sub>12</sub>	R <sub>13</sub>
Y.047	Me	H	H	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> conectado a R <sub>13</sub>	H	H	
Y.048	Me	Me	H	H	H	H	H	H	H
Y.049	Me	Me	H	H	H	H	H	Me	H
Y.050	Me	Me	H	H	H	H	H	Et	H
Y.051	Me	Me	H	H	H	H	H	n-Pr	H
Y.052	Me	Me	H	H	H	H	H	c-Pr	H
Y.053	Me	Me	H	H	H	H	H	n-Bu	H
Y.054	Me	Me	H	H	H	H	H	i-Bu	H
Y.055	Me	Me	H	H	H	H	H	Ph	H
Y.056	Me	Me	H	H	Me	H	H	H	H
Y.057	Me	Me	H	H	Et	H	H	H	H
Y.058	Me	Me	H	H	n-Pr	H	H	H	H
Y.059	Me	Me	H	H	c-Pr	H	H	H	H
Y.060	Me	Me	H	H	n-Bu	H	H	H	H
Y.061	Me	Me	H	H	Ph	H	H	H	H
Y.062	Me	Me	H	H	OMe	H	H	H	H
Y.063	Me	Me	H	H	Me	H	H	Me	H
Y.064	Me	Me	H	H	Me	H	H	Et	H
Y.065	Me	Me	H	H	Me	H	H	n-Pr	H
Y.066	Me	Me	H	H	Me	H	H	c-Pr	H
Y.067	Me	Me	H	H	Me	H	H	Ph	H
Y.068	Me	Me	H	H	Et	H	H	Me	H
Y.069	Me	Me	H	H	Et	H	H	Et	H
Y.070	Me	Me	H	H	Et	H	H	n-Pr	H
Y.071	Me	Me	H	H	Et	H	H	c-Pr	H
Y.072	Me	Me	H	H	Et	H	H	Ph	H
Y.073	Me	Me	H	H	OMe	H	H	Me	H
Y.074	Me	Me	H	H	OMe	H	H	Et	H
Y.075	Me	Me	H	H	OMe	H	H	n-Pr	H
Y.076	Me	Me	H	H	OMe	H	H	c-Pr	H
Y.077	Me	Me	H	H	OMe	H	H	Ph	H
Y.078	Me	Me	H	H	Me	Me	H	H	H
Y.079	Me	Me	H	H	Me	Et	H	H	H
Y.080	Me	Me	H	H	Et	Et	H	H	H
Y.081	Me	Me	H	H	Me	Me	H	Me	H
Y.082	Me	Me	H	H	Me	Et	H	Me	H
Y.083	Me	Me	H	H	Et	Et	H	Me	H
Y.084	Me	Me	H	H	Me	Me	H	Me	H
Y.085	Me	Me	H	H	Me	Me	H	Et	H
Y.086	Me	Me	H	H	Me	Me	H	c-Pr	H
Y.087	Me	Me	H	H	H	H	Me	Me	H
Y.088	Me	Me	H	H	H	H	Et	Et	H
Y.089	Me	Me	H	H	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H
Y.090	Me	Me	H	H	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>		H
Y.091	Me	Me	H	H	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		H
Y.092	Me	Me	H	H	Me	H	Me	Me	H
Y.093	Me	Me	H	H	H	(CH <sub>2</sub> ) conectado a R <sub>13</sub>	H	H	
Y.094	Me	Me	H	H	OMe	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> conectado a R <sub>13</sub>	H	H	
Y.095	Me	Me	H	H	H	H	Me	H	Me
Y.096	Me	Me	H	H	H	(CH <sub>2</sub> )CH(CH <sub>3</sub> )C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		H	H
Y.097	Me	H	Me	H	H	H	H	Me	H
Y.098	Me	H	Me	H	Me	H	H	H	H
Y.099	Me	H	Me	H	Et	H	H	H	H
Y.100	Me	H	Me	H	Me	Me	H	Me	H
Y.101	Me	Me	Me	H	H	H	H	H	H
Y.102	Me	Me	Me	H	H	H	H	Me	H
Y.103	Me	Me	Me	H	Me	H	H	H	H
Y.104	Me	Me	Me	H	Et	H	H	H	H
Y.105	Me	Me	Me	H	Me	Me	H	Me	H
Y.106	Me	Me	H	Me	H	H	H	H	H
Y.107	Me	Me	H	Me	H	H	H	Me	H
Y.108	Me	Me	H	Me	Me	H	H	H	H

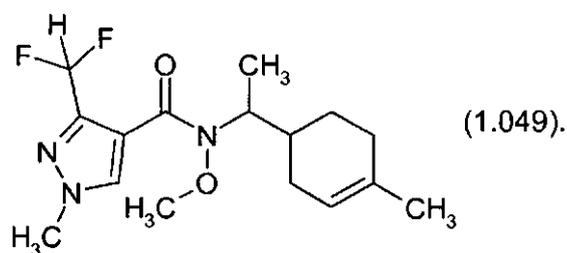
Comp. nº	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>9</sub>	R <sub>10</sub>	R <sub>11</sub>	R <sub>12</sub>	R <sub>13</sub>
Y.109	Me	Me	H	Me	Et	H	H	H	H
Y.110	Me	Me	H	Me	Me	Me	H	Me	H

La Tabla 1 proporciona 110 compuestos de fórmula (Ib), en la que A es A<sub>1</sub>

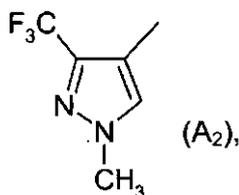


y R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> son como se define en la Tabla Y.

5 Por ejemplo, el compuesto 1.049 tiene la siguiente estructura:

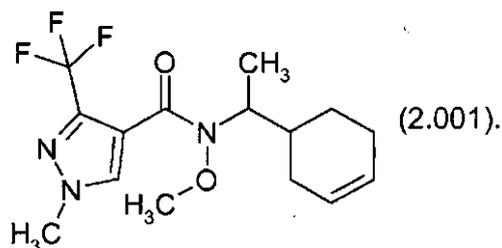


La Tabla 2 proporciona 110 compuestos de fórmula (Ib), en la que A es A<sub>2</sub>

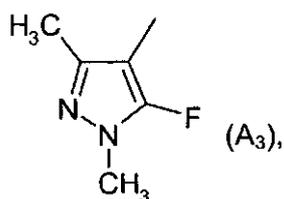


y R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> son como se define en la Tabla Y.

10 Por ejemplo, el compuesto 2.001 tiene la siguiente estructura:

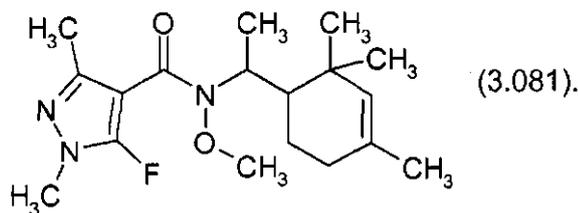


La Tabla 3 proporciona 110 compuestos de fórmula (Ib), en la que A es A<sub>3</sub>



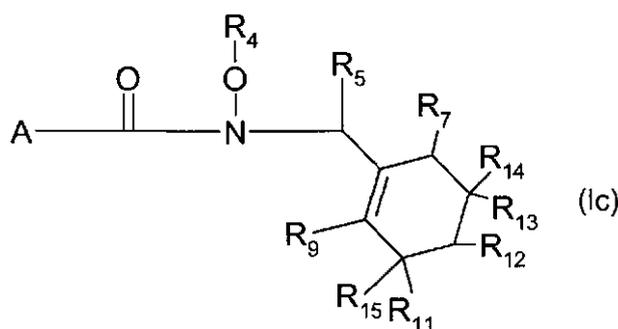
y R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> son como se define en la Tabla Y.

Por ejemplo, el compuesto 3.081 tiene la siguiente estructura:

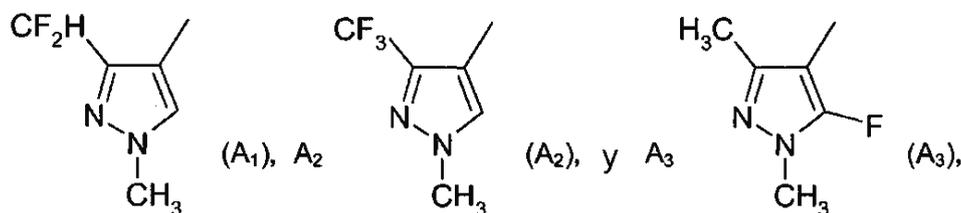


Tablas 4 a 6: Compuestos de fórmula Ic:

- 5 La invención se ilustra adicionalmente mediante los compuestos individuales preferidos de fórmula (Ic) enumerados más abajo en la Tablas 4 a 6. Los datos caracterizantes se dan en la Tabla 10.



En los compuestos de fórmula Ic, A se selecciona de los grupos que consisten en A<sub>1</sub>



- 10 Cada una de las Tablas 4 a 6, que siguen a la Tabla W más abajo, comprende 110 compuestos de fórmula (Ic) en la que R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> y R<sub>15</sub> tienen los valores dados en la Tabla W y A tiene el valor dado en la Tabla relevante 4 a 6. De este modo, la Tabla 4 corresponde a la Tabla W cuando W es 4 y A tiene el valor dado en el encabezado de la Tabla 4, la Tabla 5 corresponde a la Tabla W cuando W es 5 y A tiene el valor dado en el encabezado de la Tabla 5, y así sucesivamente para la Tabla 6.

- 15 Tabla W: ("Me" es el grupo metilo, "Et" es el grupo etilo, "c-Pr" significa ciclopropilo):

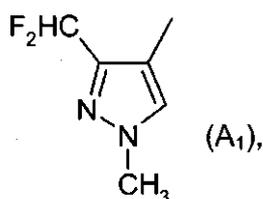
Comp. n°	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>9</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>14</sub>	R <sub>13</sub>	R <sub>12</sub>	R <sub>15</sub>	R <sub>11</sub>
W.001	Me	H	H	H	H	H	H	H	H
W.002	Me	H	H	H	H	H	H	Me	H
W.003	Me	H	H	H	H	H	H	Et	H
W.004	Me	H	H	H	H	H	H	n-Pr	H
W.005	Me	H	H	H	H	H	H	c-Pr	H
W.006	Me	H	H	H	H	H	H	n-Bu	H
W.007	Me	H	H	H	H	H	H	i-Bu	H
W.008	Me	H	H	H	H	H	H	Ph	H
W.009	Me	H	H	H	Me	H	H	H	H
W.010	Me	H	H	H	Et	H	H	H	H
W.011	Me	H	H	H	n-Pr	H	H	H	H
W.012	Me	H	H	H	c-Pr	H	H	H	H
W.013	Me	H	H	H	n-Bu	H	H	H	H
W.014	Me	H	H	H	Ph	H	H	H	H

ES 2 446 726 T3

Comp. nº	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>9</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>14</sub>	R <sub>13</sub>	R <sub>12</sub>	R <sub>15</sub>	R <sub>11</sub>
W.015	Me	H	H	H	OMe	H	H	H	H
W.016	Me	H	H	H	Me	H	H	Me	H
W.017	Me	H	H	H	Me	H	H	Et	H
W.018	Me	H	H	H	Me	H	H	n-Pr	H
W.019	Me	H	H	H	Me	H	H	c-Pr	H
W.020	Me	H	H	H	Me	H	H	Ph	H
W.021	Me	H	H	H	Et	H	H	Me	H
W.022	Me	H	H	H	Et	H	H	Et	H
W.023	Me	H	H	H	Et	H	H	n-Pr	H
W.024	Me	H	H	H	Et	H	H	c-Pr	H
W.025	Me	H	H	H	Et	H	H	Ph	H
W.026	Me	H	H	H	OMe	H	H	Me	H
W.027	Me	H	H	H	OMe	H	H	Et	H
W.028	Me	H	H	H	OMe	H	H	n-Pr	H
W.029	Me	H	H	H	OMe	H	H	c-Pr	H
W.030	Me	H	H	H	OMe	H	H	Ph	H
W.031	Me	H	H	H	Me	Me	H	H	H
W.032	Me	H	H	H	Me	Et	H	H	H
W.033	Me	H	H	H	Et	Et	H	H	H
W.034	Me	H	H	H	Me	Me	H	Me	H
W.035	Me	H	H	H	Me	Et	H	Me	H
W.036	Me	H	H	H	Et	Et	H	Me	H
W.037	Me	H	H	H	Me	Me	H	Me	H
W.038	Me	H	H	H	Me	Me	H	Et	H
W.039	Me	H	H	H	Me	Me	H	c-Pr	H
W.040	Me	H	H	H	H	H	Me	Me	H
W.041	Me	H	H	H	H	H	Et	Et	H
W.042	Me	H	H	H	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H
W.043	Me	H	H	H	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>		H
W.044	Me	H	H	H	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		H
W.045	Me	H	H	H	Me	H	Me	Me	H
W.046	Me	H	H	H	H	(CH <sub>2</sub> ) conectado a R <sub>11</sub>	H	H	
W.047	Me	H	H	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> conectado a R <sub>11</sub>	H	H	
W.048	Me	Me	H	H	H	H	H	H	H
W.049	Me	Me	H	H	H	H	H	Me	H
W.050	Me	Me	H	H	H	H	H	Et	H
W.051	Me	Me	H	H	H	H	H	n-Pr	H
W.052	Me	Me	H	H	H	H	H	c-Pr	H
W.053	Me	Me	H	H	H	H	H	n-Bu	H
W.054	Me	Me	H	H	H	H	H	i-Bu	H
W.055	Me	Me	H	H	H	H	H	Ph	H
W.056	Me	Me	H	H	Me	H	H	H	H
W.057	Me	Me	H	H	Et	H	H	H	H
W.058	Me	Me	H	H	n-Pr	H	H	H	H
W.059	Me	Me	H	H	c-Pr	H	H	H	H
W.060	Me	Me	H	H	n-Bu	H	H	H	H
W.061	Me	Me	H	H	Ph	H	H	H	H
W.062	Me	Me	H	H	OMe	H	H	H	H
W.063	Me	Me	H	H	Me	H	H	Me	H
W.064	Me	Me	H	H	Me	H	H	Et	H
W.065	Me	Me	H	H	Me	H	H	n-Pr	H
W.066	Me	Me	H	H	Me	H	H	c-Pr	H
W.067	Me	Me	H	H	Me	H	H	Ph	H
W.068	Me	Me	H	H	Et	H	H	Me	H
W.069	Me	Me	H	H	Et	H	H	Et	H
W.070	Me	Me	H	H	Et	H	H	n-Pr	H
W.071	Me	Me	H	H	Et	H	H	c-Pr	H
W.072	Me	Me	H	H	Et	H	H	Ph	H
W.073	Me	Me	H	H	OMe	H	H	Me	H
W.074	Me	Me	H	H	OMe	H	H	Et	H
W.075	Me	Me	H	H	OMe	H	H	n-Pr	H
W.076	Me	Me	H	H	OMe	H	H	c-Pr	H

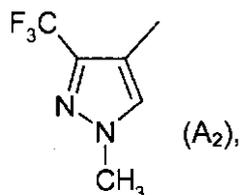
Comp. nº	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>9</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>14</sub>	R <sub>13</sub>	R <sub>12</sub>	R <sub>15</sub>	R <sub>11</sub>
W.077	Me	Me	H	H	OMe	H	H	Ph	H
W.078	Me	Me	H	H	Me	Me	H	H	H
W.079	Me	Me	H	H	Me	Et	H	H	H
W.080	Me	Me	H	H	Et	Et	H	H	H
W.081	Me	Me	H	H	Me	Me	H	Me	H
W.082	Me	Me	H	H	Me	Et	H	Me	H
W.083	Me	Me	H	H	Et	Et	H	Me	H
W.084	Me	Me	H	H	Me	Me	H	Me	H
W.085	Me	Me	H	H	Me	Me	H	Et	H
W.086	Me	Me	H	H	Me	Me	H	c-Pr	H
W.087	Me	Me	H	H	H	H	Me	Me	H
W.088	Me	Me	H	H	H	H	Et	Et	H
W.089	Me	Me	H	H	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H
W.090	Me	Me	H	H	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>		H
W.091	Me	Me	H	H	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		H
W.092	Me	Me	H	H	Me	H	Me	Me	H
W.093	Me	Me	H	H	H	(CH <sub>2</sub> ) conectado a R <sub>11</sub>	H	H	
W.094	Me	Me	H	H	OMe	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> conectado a R <sub>11</sub>	H	H	
W.095	Me	Me	H	H	H	H	Me	H	Me
W.096	Me	Me	H	H	H	(CH <sub>2</sub> )CH(CH <sub>3</sub> )C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		H	H
W.097	Me	H	Me	H	H	H	H	Me	H
W.098	Me	H	Me	H	Me	H	H	H	H
W.099	Me	H	Me	H	Et	H	H	H	H
W.100	Me	H	Me	H	Me	Me	H	Me	H
W.101	Me	Me	Me	H	H	H	H	H	H
W.102	Me	Me	Me	H	H	H	H	Me	H
W.103	Me	Me	Me	H	Me	H	H	H	H
W.104	Me	Me	Me	H	Et	H	H	H	H
W.105	Me	Me	Me	H	Me	Me	H	Me	H
W.106	Me	Me	H	Me	H	H	H	H	H
W.107	Me	Me	H	Me	H	H	H	Me	H
W.108	Me	Me	H	Me	Me	H	H	H	H
W.109	Me	Me	H	Me	Et	H	H	H	H
W.110	Me	Me	H	Me	Me	Me	H	Me	H

La Tabla 4 proporciona 110 compuestos de fórmula (Ic), en la que A es A<sub>1</sub>



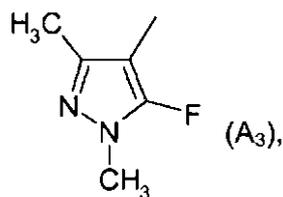
y R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> y R<sub>15</sub> son como se define en la Tabla W.

5 La Tabla 5 proporciona 110 compuestos de fórmula (Ic), en la que A es A<sub>2</sub>



y R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> y R<sub>15</sub> son como se define en la Tabla W.

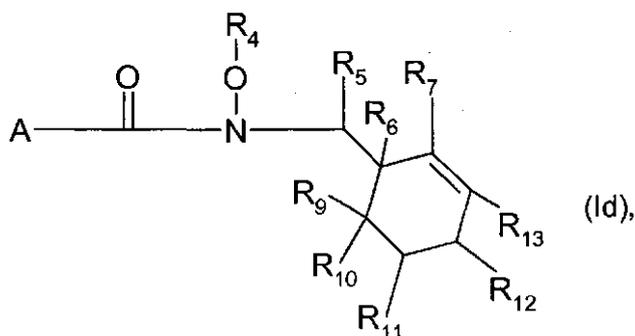
La Tabla 6 proporciona 110 compuestos de fórmula (Ic), en la que A es A<sub>3</sub>



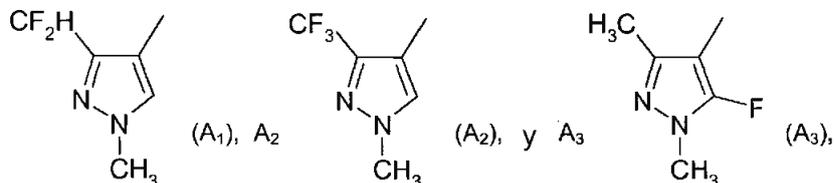
y R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> y R<sub>15</sub> son como se define en la Tabla W.

Tablas 7 a 9: Compuestos de fórmula Ic:

5 La invención se ilustra adicionalmente mediante los compuestos individuales preferidos de fórmula (Id) enumerados más abajo en la Tablas 7 a 9. Los datos caracterizantes se dan en la Tabla 10.



En los compuestos de fórmula Id, A se selecciona de los grupos que consisten en A<sub>1</sub>



10 Cada una de las Tablas 7 a 9, que siguen a la Tabla X más abajo, comprenden 110 compuestos de fórmula (Ic) en la que R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> tienen los valores dados en la Tabla X y A tiene el valor dado en la Tabla relevante 7 a 9. De este modo, la Tabla 7 corresponde a la Tabla X cuando X es 7 y A tiene el valor dado en el encabezado de la Tabla 7, la Tabla 8 corresponde a la Tabla X cuando X es 8 y A tiene el valor dado en el encabezado de la Tabla 8, y así sucesivamente para la Tabla 9.

Tabla X: ("Me" es el grupo metilo, "Et" es el grupo etilo, "c-Pr" significa ciclopropilo):

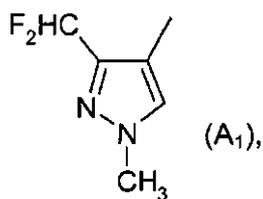
Comp. nº	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>9</sub>	R <sub>10</sub>	R <sub>11</sub>	R <sub>12</sub>	R <sub>13</sub>
X.001	Me	H	H	H	H	H	H	H	H
X.002	Me	H	H	H	H	H	H	Me	H
X.003	Me	H	H	H	H	H	H	Et	H
X.004	Me	H	H	H	H	H	H	n-Pr	H
X.005	Me	H	H	H	H	H	H	c-Pr	H
X.006	Me	H	H	H	H	H	H	n-Bu	H
X.007	Me	H	H	H	H	H	H	i-Bu	H
X.008	Me	H	H	H	H	H	H	Ph	H
X.009	Me	H	H	H	Me	H	H	H	H
X.010	Me	H	H	H	Et	H	H	H	H
X.011	Me	H	H	H	n-Pr	H	H	H	H
X.012	Me	H	H	H	c-Pr	H	H	H	H
X.013	Me	H	H	H	n-Bu	H	H	H	H
X.014	Me	H	H	H	Ph	H	H	H	H
X.015	Me	H	H	H	OMe	H	H	H	H
X.016	Me	H	H	H	Me	H	H	Me	H
X.017	Me	H	H	H	Me	H	H	Et	H

ES 2 446 726 T3

Comp. nº	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>9</sub>	R <sub>10</sub>	R <sub>11</sub>	R <sub>12</sub>	R <sub>13</sub>
X.018	Me	H	H	H	Me	H	H	n-Pr	H
X.019	Me	H	H	H	Me	H	H	c-Pr	H
X.020	Me	H	H	H	Me	H	H	Ph	H
X.021	Me	H	H	H	Et	H	H	Me	H
X.022	Me	H	H	H	Et	H	H	Et	H
X.023	Me	H	H	H	Et	H	H	n-Pr	H
X.024	Me	H	H	H	Et	H	H	c-Pr	H
X.025	Me	H	H	H	Et	H	H	Ph	H
X.026	Me	H	H	H	OMe	H	H	Me	H
X.027	Me	H	H	H	OMe	H	H	Et	H
X.028	Me	H	H	H	OMe	H	H	n-Pr	H
X.029	Me	H	H	H	OMe	H	H	c-Pr	H
X.030	Me	H	H	H	OMe	H	H	Ph	H
X.031	Me	H	H	H	Me	Me	H	H	H
X.032	Me	H	H	H	Me	Et	H	H	H
X.033	Me	H	H	H	Et	Et	H	H	H
X.034	Me	H	H	H	Me	Me	H	Me	H
X.035	Me	H	H	H	Me	Et	H	Me	H
X.036	Me	H	H	H	Et	Et	H	Me	H
X.037	Me	H	H	H	Me	Me	H	Me	H
X.038	Me	H	H	H	Me	Me	H	Et	H
X.039	Me	H	H	H	Me	Me	H	c-Pr	H
X.040	Me	H	H	H	H	H	Me	Me	H
X.041	Me	H	H	H	H	H	Et	Et	H
X.042	Me	H	H	H	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H
X.043	Me	H	H	H	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>		H
X.044	Me	H	H	H	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		H
X.045	Me	H	H	H	Me	H	Me	Me	H
X.046	Me	H	H	H	H	(CH <sub>2</sub> ) conectado a R <sub>12</sub>	H		H
X.047	Me	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> conectado a R <sub>12</sub>	H		H
X.048	Me	Me	H	H	H	H	H	H	H
X.049	Me	Me	H	H	H	H	H	Me	H
X.050	Me	Me	H	H	H	H	H	Et	H
X.051	Me	Me	H	H	H	H	H	n-Pr	H
X.052	Me	Me	H	H	H	H	H	c-Pr	H
X.053	Me	Me	H	H	H	H	H	n-Bu	H
X.054	Me	Me	H	H	H	H	H	i-Bu	H
X.055	Me	Me	H	H	H	H	H	Ph	H
X.056	Me	Me	H	H	Me	H	H	H	H
X.057	Me	Me	H	H	Et	H	H	H	H
X.058	Me	Me	H	H	n-Pr	H	H	H	H
X.059	Me	Me	H	H	c-Pr	H	H	H	H
X.060	Me	Me	H	H	n-Bu	H	H	H	H
X.061	Me	Me	H	H	Ph	H	H	H	H
X.062	Me	Me	H	H	OMe	H	H	H	H
X.063	Me	Me	H	H	Me	H	H	Me	H
X.064	Me	Me	H	H	Me	H	H	Et	H
X.065	Me	Me	H	H	Me	H	H	n-Pr	H
X.066	Me	Me	H	H	Me	H	H	c-Pr	H
X.067	Me	Me	H	H	Me	H	H	Ph	H
X.068	Me	Me	H	H	Et	H	H	Me	H
X.069	Me	Me	H	H	Et	H	H	Et	H
X.070	Me	Me	H	H	Et	H	H	n-Pr	H
X.071	Me	Me	H	H	Et	H	H	c-Pr	H
X.072	Me	Me	H	H	Et	H	H	Ph	H
X.073	Me	Me	H	H	OMe	H	H	Me	H
X.074	Me	Me	H	H	OMe	H	H	Et	H
X.075	Me	Me	H	H	OMe	H	H	n-Pr	H
X.076	Me	Me	H	H	OMe	H	H	c-Pr	H
X.077	Me	Me	H	H	OMe	H	H	Ph	H

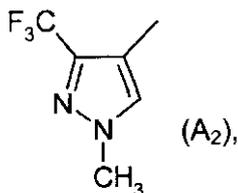
Comp. nº	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>9</sub>	R <sub>10</sub>	R <sub>11</sub>	R <sub>12</sub>	R <sub>13</sub>
X.078	Me	Me	H	H	Me	Me	H	H	H
X.079	Me	Me	H	H	Me	Et	H	H	H
X.080	Me	Me	H	H	Et	Et	H	H	H
X.081	Me	Me	H	H	Me	Me	H	Me	H
X.082	Me	Me	H	H	Me	Et	H	Me	H
X.083	Me	Me	H	H	Et	Et	H	Me	H
X.084	Me	Me	H	H	Me	Me	H	Me	H
X.085	Me	Me	H	H	Me	Me	H	Et	H
X.086	Me	Me	H	H	Me	Me	H	c-Pr	H
X.087	Me	Me	H	H	H	H	Me	Me	H
X.088	Me	Me	H	H	H	H	Et	Et	H
X.089	Me	Me	H	H	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H
X.090	Me	Me	H	H	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>		H
X.091	Me	Me	H	H	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		H
X.092	Me	Me	H	H	Me	H	Me	Me	H
X.093	Me	Me	H	H	H	(CH <sub>2</sub> ) conectado a R <sub>12</sub>	H		H
X.094	Me	Me	H	H	OMe	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> conectado a R <sub>12</sub>	H		H
X.095	Me	Me	H	H	H	H	Me	H	Me
X.096	Me	Me	H	H	H	(CH <sub>2</sub> )CH(CH <sub>3</sub> )C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		H	H
X.097	Me	H	Me	H	H	H	H	Me	H
X.098	Me	H	Me	H	Me	H	H	H	H
X.099	Me	H	Me	H	Et	H	H	H	H
X.100	Me	H	Me	H	Me	Me	H	Me	H
X.101	Me	Me	Me	H	H	H	H	H	H
X.102	Me	Me	Me	H	H	H	H	Me	H
X.103	Me	Me	Me	H	Me	H	H	H	H
X.104	Me	Me	Me	H	Et	H	H	H	H
X.105	Me	Me	Me	H	Me	Me	H	Me	H
X.106	Me	Me	H	Me	H	H	H	H	H
X.107	Me	Me	H	Me	H	H	H	Me	H
X.108	Me	Me	H	Me	Me	H	H	H	H
X.109	Me	Me	H	Me	Et	H	H	H	H
X.110	Me	Me	H	Me	Me	Me	H	Me	H

La Tabla 7 proporciona 110 compuestos de fórmula (Id), en la que A es A<sub>1</sub>



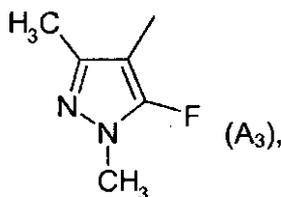
y R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> son como se define en la Tabla X.

5 La Tabla 8 proporciona 110 compuestos de fórmula (Id), en la que A es A<sub>2</sub>



y R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> son como se define en la Tabla X.

La Tabla 9 proporciona 110 compuestos de fórmula (Ic), en la que A es A<sub>3</sub>



y R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> son como se define en la Tabla X.

Tabla 10: Datos caracterizantes:

5 La Tabla 10 muestra datos seleccionados del punto de fusión y de RMN para los compuestos de la Tabla 1 a 9. Se usó CDCl<sub>3</sub> como disolvente para las medidas de RMN, excepto que se señale de otro modo. Si está presente una mezcla de disolventes, esto se indica como, por ejemplo: CDCl<sub>3</sub>/d<sub>6</sub>-DMSO). En todos los casos, no se hizo ningún intento de dar todos los datos caracterizantes.

10 En la Tabla 10, y a lo largo de la descripción que sigue, las temperaturas se dan en grados Celsius; "RMN" significa espectro de resonancia magnética nuclear; MS representa espectro de masas; "%" es el porcentaje en peso, excepto que las concentraciones correspondientes se indiquen en otras unidades. A lo largo de la descripción, se usaron las siguientes abreviaturas:

p.f. = punto de fusión	p.e. = punto de ebullición
s = singlete	br = ancho
d = doblete	dd = doblete de dobletes
t = triplete	q = cuartete
m = multiplete	ppm = partes por millón

#### Método para GC-MS

##### CI/EI volátil

15 Los espectros de masa se obtuvieron con GC-MS que se llevó a cabo en un aparato Thermo, MS: DSQ y GC: TRACE GC ULTRA con una columna de Zebtron phenomenex: Fase ZB-5ms 15 m, diam: 0,25 mm, 0,25 μm, caudal de H<sub>2</sub> 1,7 ml/min., temperatura del inyector: 250°C, temperatura del detector: 220°C, método: mantener 2 min. a 40°C, 25°C/min. hasta 320°C, mantener 1 min. 12 s a 320°C, tiempo total 15 min. Todos los otros reactivos y disolventes, excepto que se señale de otro modo, se adquirieron de vendedores comerciales y se usaron sin purificación adicional.

#### 20 Método para LC-MS

##### Método C

MS	Espectrómetro de masas ZQ de Waters (espectrómetro de masas de un solo cuadrupolo), método de ionización: electropulverización, polaridad: ionización positiva, capilar (kV) 3,00, cono (V) 30,00, extractor (V) 3,00, temperatura de la fuente (°C) 100, desolvatación			
1.001				2,47 (300,16)
1.046				2,60 (312,17)
1.049				3,11 (328,2)
1.081		356/357	95-105	3,50 (356,20)
1.081 Diaestereómero A	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> -d) δ ppm 0,92 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,31-2,00 (m, 5H), 1,48 (d, J=7,0 Hz, 3H), 1,62 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 4,53-4,73 (m, 1H), 4,90-5,04 (m, 1H), 7,27 (t, J=1,0 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H)	356/357	sólido	

1.081 Diaestereómero B	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> -d) δ ppm 0,87 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 1,22-2,08 (m, 5H), 1,32 (d, J=7,0 Hz, 3H), 1,61 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 4,69-4,88 (m, 1H), 5,01 (s, 1H), 7,25 (t, J=1,0 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H)	356/357	aceite	
1.093				2,95 (326,19)
1.094				2,81 (370,2)
1.095				3,32 (342,22)
1.096				4,01 (396,24)

Ejemplos de formulación para compuestos de fórmula I:

Comp. nº	Datos de RMN <sup>1</sup> H: ppm (multiplicidad/número de Hs)	MS [M+H] <sup>+</sup>	p.f. (°C)	Datos de LCMS
1.081 Diaestereómero A	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> -d) δ ppm 0,92 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,31-2,00 (m, 5H), 1,48 (d, J=7,0 Hz, 3H), 1,62 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 4,53-4,73 (m, 1H), 4,90-5,04 (m, 1H), 7,27 (t, J=1,0 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H)	356/357	Sólido	
1.081 Diaestereómero B	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CHCl <sub>3</sub> -d) δ ppm 0,87 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 1,22-2,08 (m, 5H), 1,32 (d, J=7,0 Hz, 3H), 1,61 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 4,69-4,88 (m, 1H), 5,01 (s, 1H), 7,25 (t, J=1,0 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H)	356/357	Aceite	
1.093				2,95 (326,19)
1.094				2,81 (370,2)
1.095				3,32 (342,22)
1.096				4,01 (396,24)
1.201				2,53 (300,16)
1.202				2,79 (314,18)

Ejemplos de formulación para compuestos de fórmula I:

5 Ejemplo F-1.1 a F-1.2: Concentrados emulsionables

Componentes	F-1.1	F-1.2
Compuesto de las Tablas 1-9	25%	50%
dodecibencenosulfonato de calcio	5%	6%
Éter de polietilenglicol de aceite de ricino (36 moles de unidades de etilenoxi)	5%	-
Éter de tributilfenolpolietilenglicol (30 moles de unidades de etilenoxi)	-	4%
Ciclohexanona	-	20%
Mezcla de xilenos	65%	20%

Las emulsiones de cualquier concentración deseada se pueden preparar diluyendo tales concentrados con agua.

Ejemplo F-2: Concentrado emulsionable

Componentes	F-2
compuesto de las Tablas 1-9	10%
Éter de octilfenolpolietilenglicol (4 a 5 moles de unidades de etilenoxi)	3%
Dodecilbencenosulfonato de calcio	3%
Éter poliglicólico de aceite de ricino (36 moles de unidades de etilenoxi)	4%
Ciclohexanona	30%
Mezcla de xilenos	50%

Las emulsiones de cualquier concentración deseada se pueden preparar diluyendo tales concentrados con agua.

Ejemplos F-3.1 a F-3.4: Disoluciones

Componentes	F-3.1	F-3.2	F-3.3	F-3.4
compuesto de las Tablas 1-9	80%	10%	5%	95%
éter monometílico de propilenglicol	20%	-	-	-
polietilenglicol (masa molecular relativa: 400 unidades de masa atómica)	-	70%	-	-
N-metilpirrolid-2-ona	-	20%	-	-
Aceite de coco epoxidado	-	-	1%	5%
bencina (intervalo de ebullición: 160-190°)	-	-	-	94%

5

Las disoluciones son adecuadas para uso en forma de microgotas.

Ejemplos F-4.1 a F-4.4: Granulados

Componentes	F-4.1	F-4.2	F-4.3	F-4.4
compuesto de las Tablas 1-9	5%	10%	8%	21%
caolín	94%	-	79%	54%
Ácido silícico muy disperso	1%	-	13%	7%
atapulgita	-	90%	-	18%

10

El nuevo compuesto se disuelve en diclorometano, la disolución se pulveriza sobre el vehículo, y el disolvente se elimina entonces mediante destilación a vacío.

Ejemplos F-5.1 y F-5.2: Polvos finos

Componentes	F-5.1	F-5.2
compuesto de las Tablas 1-9	2%	5%
Ácido silícico muy disperso	1%	5%
Talco	97%	-
caolín	-	90%

Los polvos finos listos para uso se obtienen mezclando íntimamente todos los componentes.

Ejemplos F-6.1 a F-6.3: Polvos humectables

Componentes	F-6.1	F-6.2	F-6.3
compuesto de las Tablas 1-9	25%	50%	75%
lignosulfonato de sodio	5%	5%	-
lauril sulfato de sodio	3%	-	5%
diisobutilnaftaleno sulfonato de sodio	-	6%	10%
Éter de octilfenolpolietilenglicol (7 a 8 moles de unidades de etilenoxi)	-	2%	-
Ácido silícico muy disperso	5%	10%	10%
caolín	62%	27%	-

Se mezclaron todos los componentes, y la mezcla se molió a conciencia en un molino adecuado para dar polvos humectables que se pueden diluir con agua hasta suspensiones de cualquier concentración deseada.

5 Ejemplo F7: Concentrado fluible para el tratamiento de semillas

compuesto de las tablas 1-9	40%
propilenglicol	5%
Copolímero butanol PO/EO	2%
triestirefenol con 10-20 moles de EO	2%
1,2-bencisotiazolin-3-ona (en forma de una disolución al 20% en agua)	0,5%
Sal cálcica de monoazo-pigmento	5%
Aceite de silicona (en forma de una emulsión al 75% en agua)	0,2%
Agua	45,3%

10 El ingrediente activo finamente molido se mezcla íntimamente con los adyuvantes, dando un concentrado en suspensión a partir del cual se pueden obtener suspensiones de cualquier dilución deseada mediante dilución con agua. Usando tales diluciones, las plantas vivas así como el material de propagación vegetal se pueden tratar y proteger frente a la infestación por microorganismos, mediante pulverización, vertido o inmersión.

**Ejemplos biológicos:**

**Ejemplo B-1: Acción contra Botrytis cinerea – ensayo de crecimiento fúngico**

15 Conidios del hongo procedentes de almacenamiento criogénico se mezclaron directamente en caldo nutriente (caldo de dextrosa de patata, PDB). Después de colocar una disolución (DMSO) de los compuestos de ensayo (ingrediente activo al 0,002%) en una placa de microtitulación (formato de 96 pocillos), se añadió el caldo nutriente que contiene las esporas fúngicas. Las placas de ensayo se incubaron a 24°C, y la inhibición del crecimiento se midió fotométricamente después de 3-4 días. La actividad de un compuesto se expresó como inhibición del crecimiento fúngico (0 = sin inhibición del crecimiento; puntuaciones de 80% a 99% significan inhibición buena a muy buena; 100% = inhibición completa).

20 Los compuestos 1.049, 1.081, 1.081 Diastereómero A, 1.081 Diastereómero B, 1.093, 1.094, 1.095, 1.096, y 1.202 muestran actividad muy buena en este ensayo (inhibición ≥ 80%).

**Ejemplo B-2: Acción contra Mycosphaerella arachidis (mancha de hoja temprana del cacahuete; Cercospora arachidicola [anamorfo]) – ensayo de crecimiento fúngico**

25 Conidios del hongo procedentes de almacenamiento criogénico se mezclaron directamente en caldo nutriente (caldo de dextrosa de patata, PDB). Después de colocar una disolución (DMSO) de los compuestos de ensayo (ingrediente activo al 0,002%) en una placa de microtitulación (formato de 96 pocillos), se añadió el caldo nutriente que contiene las esporas fúngicas. Las placas de ensayo se incubaron a 24°C, y la inhibición del crecimiento se midió fotométricamente después de 6-7 días. La actividad de un compuesto se expresó como inhibición del crecimiento

fúngico (0 = sin inhibición del crecimiento; puntuaciones de 80% a 99% significan inhibición buena a muy buena; 100% = inhibición completa).

Los compuestos 1.001, 1.046, 1.049, 1.081, 1.081 Diastereómero A, 1.081 Diastereómero B, 1.093, 1.094, 1.095, 1.096, 1.201 y 1.202 muestran actividad muy buena en este ensayo (inhibición  $\geq$  80%).

#### 5 **Ejemplo B-3: Acción contra *Septoria tritici* – ensayo de crecimiento fúngico**

10 Conidios del hongo procedentes de almacenamiento criogénico se mezclaron directamente en caldo nutriente (caldo de dextrosa de patata, PDB). Después de colocar una disolución (DMSO) de los compuestos de ensayo (ingrediente activo al 0,002%) en una placa de microtitulación (formato de 96 pocillos), se añadió el caldo nutriente que contiene las esporas fúngicas. Las placas de ensayo se incubaron a 24°C, y la inhibición del crecimiento se midió fotométricamente después de 72 horas. La actividad de un compuesto se expresó como inhibición del crecimiento fúngico (0 = sin inhibición del crecimiento; puntuaciones de 80% a 99% significan inhibición buena a muy buena; 100% = inhibición completa).

Los compuestos 1.001, 1.046, 1.049, 1.081, 1.081 Diastereómero A, 1.081 Diastereómero B, 1.093, 1.094, 1.095, 1.096, 1.201 and 1.202 muestran actividad muy buena en este ensayo (inhibición  $\geq$  80%).

#### 15 **Ejemplo B-4: Acción contra *Monographella nivalis* (anamorfo: *Fusarium nivale*, *Microdochium nivale*; moho de la nieve) – ensayo de crecimiento fúngico**

20 Conidios del hongo procedentes de almacenamiento criogénico se mezclaron directamente en caldo nutriente (caldo de dextrosa de patata, PDB). Después de colocar una disolución en DMSO de los compuestos de ensayo (ingrediente activo al 0,002%) en una placa de microtitulación (formato de 96 pocillos), se añadió el caldo nutriente que contiene las esporas fúngicas. Las placas de ensayo se incubaron a 24°C, y la inhibición del crecimiento se midió fotométricamente después de 72 horas (0 = sin inhibición del crecimiento; puntuaciones de 80% a 99% significan inhibición buena a muy buena; 100% = inhibición completa).

Los compuestos 1.001, 1.046, 1.049, 1.081, 1.081 Diastereómero A, 1.081 Diastereómero B, 1.093, 1.095, 1.096, 1.201 y 1.202 muestran actividad muy buena en este ensayo (inhibición  $\geq$  80%).

#### 25 **Ejemplo B-5: Acción contra *Rhizoctonia solani* – ensayo de crecimiento fúngico**

30 Fragmentos miceliales de un cultivo líquido del hongo que se hizo crecer recientemente se mezclaron directamente en caldo nutriente (caldo de dextrosa de patata, PDB). Después de colocar una disolución (DMSO) de los compuestos de ensayo (ingrediente activo al 0,002%) en una placa de microtitulación (formato de 96 pocillos), se añadió el caldo nutriente que contiene las esporas fúngicas. Las placas de ensayo se incubaron a 24°C, y la inhibición del crecimiento se midió fotométricamente después de 3-4 días. La actividad de un compuesto se expresó como inhibición del crecimiento fúngico (0 = sin inhibición del crecimiento; puntuaciones de 80% a 99% significan inhibición buena a muy buena; 100% = inhibición completa).

Los compuestos 1.049, 1.081, 1.081 Diastereómero B, 1.095 y 1.096 muestran actividad muy buena en este ensayo (inhibición  $\geq$  80%).

#### 35 **Ejemplo B-6: Acción contra *Erysiphe graminis* f.sp. *tritici* (mildíu pulverulento del trigo)**

Segmentos de hojas de trigo se colocaron en agar en placas de múltiples pocillos (formato de 24 pocillos), y se pulverizaron con disoluciones de ensayo (ingrediente activo al 0,02%). Después de secar, los discos de hoja se inocularon con una suspensión de esporas del hongo. Tras la incubación apropiada, la actividad de un compuesto se evaluó 7 días después de la inoculación como actividad fungicida preventiva.

40 Los compuestos 1.049, 1.081, 1.081 Diastereómero A, 1.081 Diastereómero B, 1.093, 1.094 1.095, 1.096, y 1.202 muestran actividad muy buena en este ensayo (inhibición  $\geq$  80%).

#### **Ejemplo B-7: Acción protectora contra *Puccinia recondita* (roya marrón) en trigo**

45 Segmentos de hojas de trigo se colocaron en agar en placas de múltiples pocillos (formato de 24 pocillos), y se pulverizaron con disoluciones de ensayo (ingrediente activo al 0,02%). Después de secar, los discos de hoja se inocularon con una suspensión de esporas del hongo. Tras la incubación apropiada, la actividad de un compuesto se evaluó 8 días después de la inoculación como actividad fungicida preventiva.

Los compuestos 1.081, 1.081 Diastereómero A, 1.081 Diastereómero B, 1.095 y 1.096 muestran actividad muy buena en este ensayo (inhibición  $\geq$  80%).

#### **Ejemplo B-8: Acción curativa contra *Puccinia recondita* (roya marrón) en trigo**

50 Segmentos de hojas de trigo se colocaron en agar en placas de múltiples pocillos (formato de 24 pocillos), y se inocularon con una suspensión de esporas del hongo. Un día después de la inoculación, los segmentos de hojas se

pulverizaron con disoluciones de ensayo (ingrediente activo al 0,02%). Tras la incubación apropiada, la actividad de un compuesto se evaluó 8 días después de la inoculación como actividad fungicida curativa.

Los compuestos 1.081, 1.081 Diastereómero B, 1.094 y 1.095 muestran actividad muy buena en este ensayo (inhibición  $\geq$  80%).

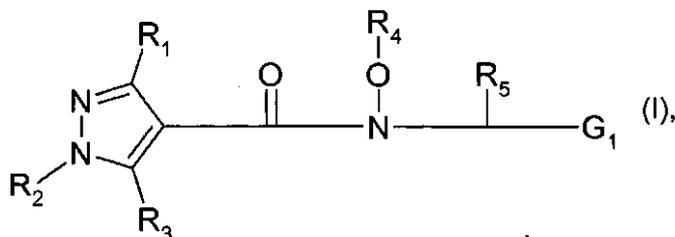
5 **Ejemplo B-9: Acción contra *Pyrenophora teres* (helminthosporiosis) en cebada**

Segmentos de hojas de cebada se colocaron en agar en placas de múltiples pocillos (formato de 24 pocillos), y se pulverizaron con disoluciones de ensayo (ingrediente activo al 0,02%). Después de secar, los discos de hoja se inocularon con una suspensión de esporas del hongo. Tras la incubación apropiada, la actividad de un compuesto se evaluó 4 días después de la inoculación como actividad fungicida preventiva.

10 Los compuestos 1.046, 1.049, 1.081, 1.081 Diastereómero A, 1.081 Diastereómero B, 1.093, 1.094, 1.095, 1.096 y 1.202 muestran actividad muy buena en este ensayo (inhibición  $\geq$  80%).

## REIVINDICACIONES

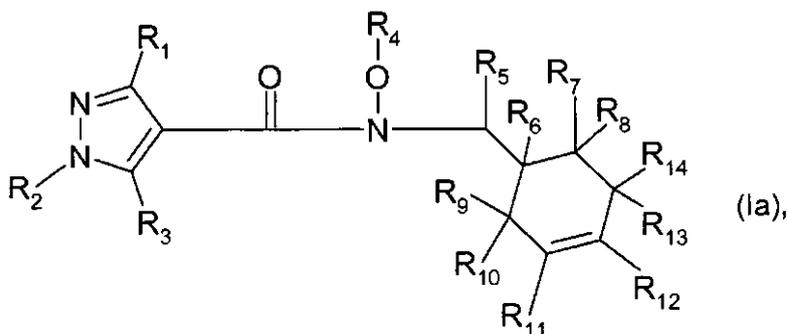
1. Un compuesto de fórmula I



en la que

- 5 R<sub>1</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
 R<sub>2</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
 R<sub>3</sub> es hidrógeno o halógeno;  
 R<sub>4</sub> es hidrógeno, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
 R<sub>5</sub> es hidrógeno, halógeno, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;
- 10 G<sub>1</sub> es un grupo ciclohexenilo que está mono- o polisustituido con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y fenilo; dicho grupo ciclohexenilo puede formar, junto con un grupo alquileno de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un sistema bicíclico que puede estar mono- o polisustituido con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y fenilo;
- 15 y sales/isómeros/isómeros estructurales/estereoisómeros/diastereoisómeros/enantiómeros/tautómeros y N-óxidos agrónomicamente aceptables de esos compuestos.

2. Un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, representado por los compuestos de fórmula Ia



en la que

- 20 R<sub>1</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
 R<sub>2</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
 R<sub>3</sub> es hidrógeno o halógeno;  
 R<sub>4</sub> es hidrógeno, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
 R<sub>5</sub> es hidrógeno, halógeno, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y
- 25 R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub>, independientemente entre sí, son hidrógeno, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o fenilo; o R<sub>10</sub> y R<sub>13</sub> juntos, o R<sub>9</sub> y R<sub>14</sub> juntos, forman un puente metileno o etileno que puede estar mono- o disustituido con alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.
3. Un compuesto de fórmula Ia según la reivindicación 2, en el que R<sub>1</sub> es haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
 R<sub>2</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sub>3</sub> es hidrógeno;

R<sub>4</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sub>5</sub> es hidrógeno o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sub>6</sub> es hidrógeno;

5 R<sub>7</sub> es hidrógeno;

R<sub>8</sub> es hidrógeno;

R<sub>9</sub> es hidrógeno, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

R<sub>10</sub> es hidrógeno o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sub>11</sub> es hidrógeno o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

10 R<sub>12</sub> es hidrógeno o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sub>13</sub> es hidrógeno o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sub>14</sub> es hidrógeno;

o R<sub>10</sub> y R<sub>13</sub> forman juntos un puente metileno o etileno que puede estar mono- o disustituido con alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

4. Un compuesto de fórmula la según la reivindicación 3, en el que

15 R<sub>1</sub> es haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sub>2</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sub>3</sub> es hidrógeno;

R<sub>4</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sub>5</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

20 R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son hidrógeno;

R<sub>9</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

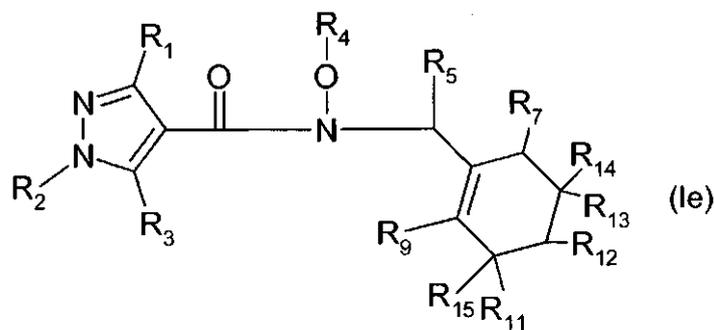
R<sub>10</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sub>11</sub> es hidrógeno;

R<sub>12</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

25 R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> son hidrógeno.

5. Un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 representado por los compuestos de fórmula Ie



en la que

R<sub>1</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

30 R<sub>2</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sub>3</sub> es hidrógeno o halógeno;

R<sub>4</sub> es hidrógeno, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sub>5</sub> es hidrógeno, halógeno, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

5 R<sub>7</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> y R<sub>15</sub> son, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o fenilo;

y R<sub>12</sub> es hidrógeno o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; o R<sub>11</sub> y R<sub>14</sub> juntos, o R<sub>15</sub> y R<sub>13</sub> juntos, forman un puente metileno o etileno que puede estar mono- o disustituido con alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

6. Un compuesto de fórmula I según la reivindicación 5,

en el que

10 R<sub>1</sub> es haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sub>2</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sub>3</sub> es hidrógeno;

R<sub>4</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sub>5</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> y R<sub>15</sub> son hidrógeno

15 y R<sub>12</sub> es hidrógeno o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

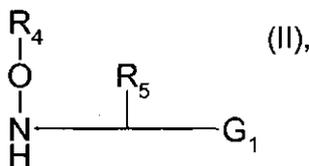
7. Un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, en el que

R<sub>4</sub> es metilo.

8. Un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, en el que

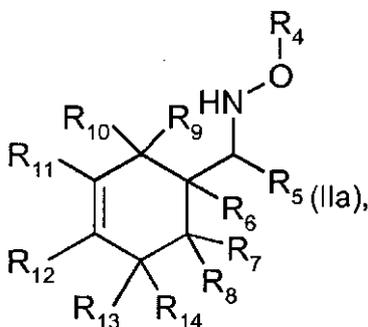
R<sub>5</sub> es metilo.

20 9. Compuesto de fórmula II



en la que R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y G<sub>1</sub> son como se definen en la fórmula I en la reivindicación 1.

10. Un compuesto de fórmula II según la reivindicación 9 representado por los compuestos de fórmula IIa



25 en la que R<sub>4</sub> es hidrógeno, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sub>5</sub> es hidrógeno, halógeno, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y

R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub>, independientemente entre sí, son hidrógeno, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o fenilo; o R<sub>10</sub> y R<sub>13</sub> juntos, o R<sub>9</sub> y R<sub>14</sub> juntos, forman un puente metileno o etileno que puede estar mono- o disustituido con alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

5 11. Un método para controlar o prevenir la infestación de plantas útiles por microorganismos fitopatógenos, en el que se aplica un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, o una composición, que comprende este compuesto como ingrediente activo, a las plantas, a sus partes o a su locus.

12. Una composición para controlar y proteger frente a microorganismos fitopatógenos, que comprende un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 y al menos un auxiliar.