

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 529 247**

51 Int. Cl.:

A01N 43/90 (2006.01)

C07D 513/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.01.2011** **E 11732133 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.12.2014** **EP 2521452**

54 Título: **Tiazolo[5,4-d]pirimidinas y su uso como productos agroquímicos**

30 Prioridad:

07.01.2010 US 293014 P

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

18.02.2015

73 Titular/es:

**DOW AGROSCIENCES LLC (100.0%)
9330 Zionsville Road, Law Department
Indianapolis, IN 46268, US**

72 Inventor/es:

**BREWSTER, WILLIAM;
KLITTICH, CARLA;
RIEDER, BRENT;
SIDALL, THOMAS y
YAO, CHENGLIN**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 529 247 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

Tiazolo[5,4-d]pirimidinas y su uso como productos agroquímicos

Campo de la invención

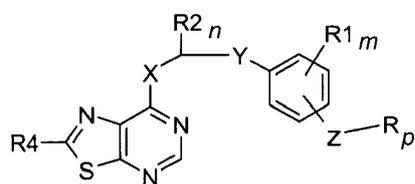
5 La presente descripción se refiere a tiazolo[5,4-d]pirimidinas y a su uso como productos agroquímicos y para la salud animal.

Antecedentes y resumen

Los compuestos de tieno[2,3-d]pirimidina que tienen actividad fungicida se describen, por ejemplo, en el documento WO 2007/0468709 A1. Los derivados de tiazol condensados que tienen actividad fungicida, plaguicida y/o parasiticida se describen, por ejemplo, en los documentos WO 03/039258 A1, US 6.448.262 B1 y JP 6001793 A.

10 La presente descripción proporciona nuevos compuestos orgánicos que pueden demostrar actividad como plaguicidas, lo que significa que pueden controlar hongos, insectos, ácaros y/o parásitos de animales. La descripción también proporciona nuevos métodos y composiciones plaguicidas que usan los nuevos compuestos.

Más específicamente, la invención proporciona nuevos compuestos de fórmula (I-A):



I-A

15 en donde:

R es H, alquilo inferior, halogenoalquilo inferior, fenilo o un heterociclo;

Z es H, un enlace sencillo C-C, CH₂, NH, O, S, CH₂O o OCH₂;

m es 4;

20 R1 son independientemente H, halógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, halogenoalquilo, halogenoalcoxi, NO₂, CN, alcanoilo inferior, (alcoxi inferior)carbonilo, formilo, alcanoilo inferior, mercapto, alquiltio inferior, y aldoximas y alquioximas inferiores opcionalmente sustituidas en el oxígeno con alquilo inferior;

Y es un enlace sencillo C-C, C(R₅)O o C(R₅);

n es 2;

25 *p* es 0 o 1;

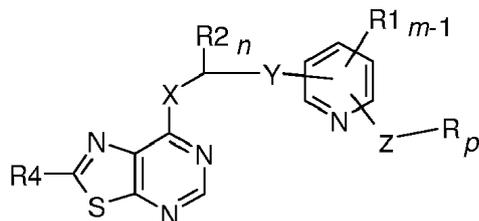
R2 son independientemente H o alquilo inferior;

R5 son independientemente H o alquilo inferior;

30 X es NR₃ u O, donde R₃ se selecciona de H, alquilo inferior, formilo, alcanoilo inferior, (alcoxi inferior)carbonilo, hidroxilo, alcoxi inferior, (alquil inferior)-SO_q, fenil-SO_q o (fenil sustituido)-SO_q cuando *q* es un número entero de 0 a 2; y

R4 es H, alquilo, halógeno, halogenoalquilo, alcoxi o halogenoalcoxi.

La invención también proporciona nuevos compuestos de fórmula (I-B):



I-B

en donde:

R es H, alquilo inferior, halogenoalquilo inferior, fenilo o un heterociclo;

5 m es 4;

R1 son independientemente H, halógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, halogenoalquilo, halogenoalcoxi, NO₂, CN, alcanilo inferior, (alcoxi inferior)carbonilo, formilo, alcanilo inferior, mercapto, alquilo inferior, y aldoximas y alquinoximas inferiores opcionalmente sustituidas en el oxígeno con alquilo inferior;

10 Y es un enlace sencillo C-C, C(R₅)_nO o C(R₅)_n;

n es 2;

p es 0 o 1;

R2 son independientemente H o alquilo inferior;

R5 son independientemente H o alquilo inferior;

15 X es NR₃ u O, donde R3 se selecciona de H, formilo, alquilo inferior, alcanilo inferior, (alcoxi inferior)carbonilo, hidroxilo, alcoxi inferior, (alquilo inferior)-SO_q, fenil-SO_q o (fenil sustituido)-SO_q cuando q es un número entero de 0 a 2; y

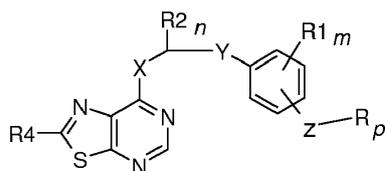
R4 es H, alquilo, halógeno, halogenoalquilo, alcoxi o halogenoalcoxi.

20 La invención también proporciona nuevos métodos y composiciones plaguicidas que usan los compuestos de fórmulas (I-A) y (I-B).

25 La invención incluye composiciones fungicidas, insecticidas, acaricidas y parasiticidas, que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, en una mezcla con un adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable o agrícola aceptable. La invención también incluye métodos para controlar un hongo, insecto, ácaro o parásito, que comprenden aplicar una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención al hongo, insecto o ácaro, suelo, planta, raíz, follaje, semilla o lugar en el que se va a prevenir o curar la infestación. La invención se refiere además a los compuestos y composiciones anteriores para controlar un hongo, insecto, ácaro o parásito en animales (para cuyo propósito se pueden administrar por vía oral, parenteral, percutánea o tópica).

Descripción detallada de la invención

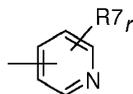
30 Los compuestos de la presente invención se dirigen a compuestos de fórmula (I-A)



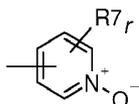
I-A

en donde p es 1 y R es un fenilo o sistema heterocíclico opcionalmente sustituido. Más específicamente, R se puede seleccionar de:

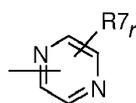
piridinilo opcionalmente sustituido



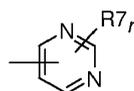
5 N-óxido de piridinilo opcionalmente sustituido



pirazinilo opcionalmente sustituido

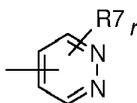


pirimidinilo opcionalmente sustituido

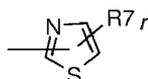


10

piridazinilo opcionalmente sustituido



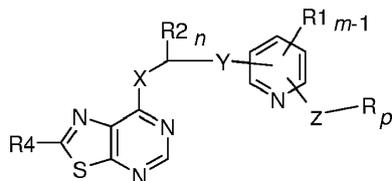
tiazolilo opcionalmente sustituido



15 o heterociclos opcionalmente sustituidos tales como tienilo, furilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, furazanilo, pirrolilo, pirazolilo o imidazolilo, donde r es 4 en el caso de piridinilo, 3 en el caso de pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tienilo, furilo, y pirrolilo, 2 en el caso de tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, 1 en el caso de furazanilo, y $R7$ son independientemente H, halógeno, alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, alqueno inferior, alquino inferior, halogenoalquilo, halogenoalcoxi, NO_2 , CN, alcanilo inferior, (alcoxi inferior)carbonilo, formilo, alcanilo inferior y (alquil inferior)- SO_q y q es un número entero de 0 a 2, mercapto, alquiltio inferior, y aldoximas y alquinoximas inferiores opcionalmente sustituidas en el oxígeno con alquilo inferior.

20

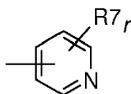
Los compuestos de la presente invención también se dirigen a compuestos de fórmula (I-B)



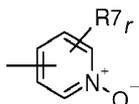
I-B

en donde p es 1 y R es alquilo inferior, halogenoalquilo inferior, un fenilo o sistema heterocíclico opcionalmente sustituido. Más específicamente, R se puede seleccionar de halogenoalquilo, o:

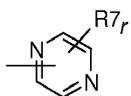
piridinilo opcionalmente sustituido



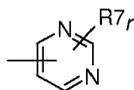
5 N-óxido de piridinilo opcionalmente sustituido



pirazinilo opcionalmente sustituido

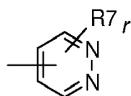


pirimidinilo opcionalmente sustituido

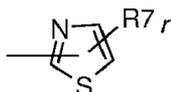


10

piridazinilo opcionalmente sustituido



tiazolilo opcionalmente sustituido



15 o heterociclos opcionalmente sustituidos tales como tienilo, furilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, furazanilo, pirrolilo, pirazolilo o imidazolilo, donde r es 4 en el caso de piridinilo, 3 en el caso de pirazinilo, pirimidinilo, y piridazinilo y 2 en el caso de tiazolilo, y R_7 son independientemente H, halógeno, alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, alqueno inferior, alquino inferior, halogenoalquilo, halogenoalcoxi, NO_2 , CN, alcanoiloxi inferior, (alcoxi inferior)carbonilo, formilo, alcanoilo inferior y (alquil inferior)- SO_q y q es un número entero de 0 a 2, mercapto, alquiltio inferior, y aldoximas y alquinoximas inferiores opcionalmente sustituidas en el oxígeno con alquilo inferior.

20

A lo largo de este documento, todas las temperaturas se dan en grados centígrados, y todos los porcentajes son porcentajes en peso salvo que se exponga lo contrario.

Los términos "alquilo", "alqueno" y "alquino", así como términos derivados tales como "alcoxi" y "alquiltio", tal como se usan en la presente memoria, incluyen en su alcance restos de cadena lineal, cadena ramificada y cíclicas. Los términos "alqueno" y "alquino" se pretende que incluyan uno o más enlaces insaturados.

25

El término "halógeno" se refiere a átomos de F, Cl, Br y I.

La expresión "alquilo inferior" se refiere a cadenas hidrocarbonadas lineales de C_1 a C_6 y grupos hidrocarbonados cíclicos y ramificados de C_3 a C_6 .

Las expresiones "alqueno inferior" y "alquino inferior" se refieren a cadenas hidrocarbonadas lineales de C_2 a C_6 y grupos hidrocarbonados ramificados de C_3 (o C_4 en el caso de alquino inferior) a C_6 que contienen al menos un enlace insaturado.

30

Las expresiones "alcoxi inferior" y "alquiltio inferior" se refieren a grupos O-alquilo inferior y S-alquilo inferior.

El término "halogenoalquilo" se refiere a grupos alquilo inferior sustituidos con uno o más átomos de halógeno.

El término "halogenoalcoxi" se refiere a grupos alcoxi inferior sustituidos con uno o más átomos de halógeno.

La expresión "fenilo sustituido" se refiere a fenilo sustituido con alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, alcoxi inferior, alquiltio inferior, halógeno, hidroxilo, NO₂, halogenoalquilo, halogenoalcoxi, halogenoalquiltio, CN, fenilo, fenilo sustituido, O-fenilo, O-fenilo sustituido, alcanilo C₁-C₄, (alcoxi C₁-C₄)-carbonilo, alcanilo inferior, bencilo o (alquil inferior)-SO_q y q es un número entero de 0 a 2, mercapto, y aldoximas y alquinoximas inferiores opcionalmente sustituidas en el oxígeno con alquilo inferior.

El término oxima se refiere a cualquiera de un grupo de compuestos que contienen un grupo C=NOH, formado por tratamiento de aldehídos o cetonas con hidroxilamina. Las oximas derivadas de aldehídos se llaman aldoximas; las derivadas de cetonas se llaman cetoximas.

Las expresiones N-óxido de piridina o N-óxido de piridinilo se refieren a derivados de piridina que se pueden preparar calentando la base [piridina] con cualquiera de peróxido de hidrógeno y ácido acético o ácido peracético preformado (Fieser y Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*; John Wiley and Sons: New York, 1967; pág. 464-465).

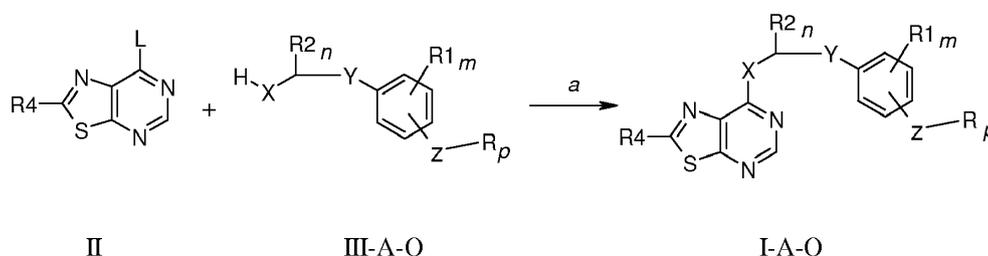
En la presente invención, siempre que se seleccionen sustituyentes independientemente, debe entenderse que se seleccionan de modo que sean estéricamente compatibles entre sí. La compatibilidad estérica se refiere a la ausencia de impedimento estérico como se define este término en *The Condensed Chemical Dictionary*, 7ª edición, Reinhold Publishing Co., N.Y. página 893 (1966), cuya definición es como sigue:

Impedimento estérico. Una característica de la estructura molecular en la que las moléculas tienen una disposición espacial de sus átomos de modo que se impide o retrasa la velocidad de una reacción dada con otra molécula.

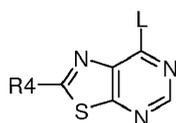
La compatibilidad estérica se caracteriza por sustituyentes cuyo volumen físico no requiera el confinamiento dentro de volúmenes insuficientes para ejercer su comportamiento normal, como describen D. J. Cram y G. Hammond, *Organic Chemistry* 2ª edición, McGraw-Hill Book Company, N.Y. página 215 (1964).

Los compuestos de esta invención se hacen usando procedimientos químicos bien conocidos. Los materiales de partida requeridos están disponibles en el comercio o son fáciles de sintetizar usando procedimientos convencionales.

Esquema I: Síntesis de compuestos (I-A) en donde X es O

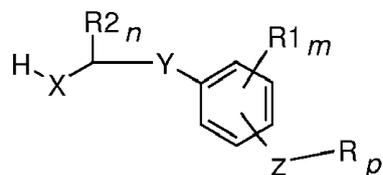


Los compuestos de fórmula (I-A) en donde X es O (I-A-O) se pueden hacer condensando un compuesto de fórmula (II)



II

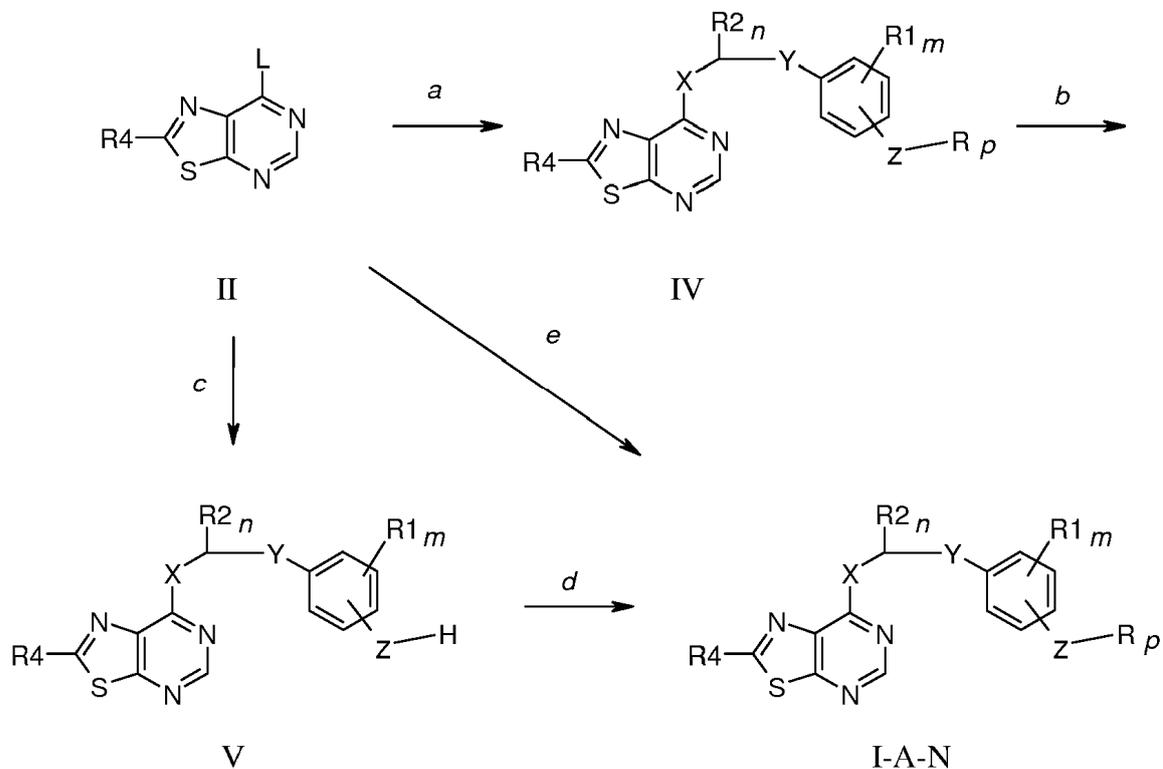
donde R4 es como se ha definido para la fórmula (I-A); y L es un grupo lábil, tal como F, Cl, Br, I, NO₂, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, OSiMe₃, ariltio, alquiltio, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alcoxi, alquilsulfino o arilsulfino; con un compuesto de fórmula (III-A-O)



III-A-O

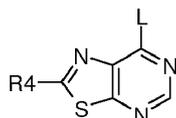
- 5 donde R, Y, Z, R1, R2, *m*, *n* y *p* son como se definen para la fórmula (I-A) y X es O, como en la etapa a del esquema I. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de una base en un disolvente no reactivo, tal como diclorometano, tetrahidrofurano (THF) o *N,N*-dimetilformamida (DMF), a una temperatura en el intervalo de 0°C a temperatura de reflujo.

Esquema II: Síntesis de compuestos de fórmula (I-A) en donde X es NR3



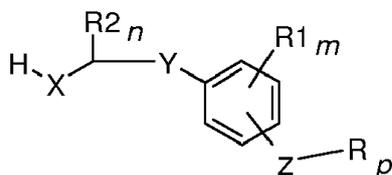
10

Los compuestos de fórmula (I-A) en donde X es NR₃, R₃ es como se definen para la fórmula (I-A) y Z es oxígeno (I-A-N), se pueden hacer por condensación de un compuesto de fórmula (II)



II

donde R4 es como se ha definido para la fórmula (I-A); y L es un grupo lábil, tal como F, Cl, Br, I, NO₂, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, OSiMe₃, ariltio, alquiltio, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alcoxi, alquilsulfinilo o arilsulfinilo; con un compuesto de fórmula (III-A-N)



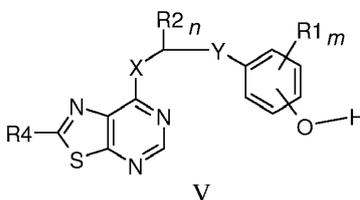
III-A-N

5 donde R, Y, Z, R1, R2, *m*, *n* y *p* son como se definen para la fórmula (I-A) y X es NR₃, R3 es como se define para la fórmula (I-A), opcionalmente en forma de una sal (p. ej., hidrocioruro (HCl)), como en la etapa e del esquema II. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de una base, tal como trietilamina, en un disolvente no reactivo, tal como diclorometano, THF o DMF.

10 Los compuestos de fórmula (III-A-N) donde R, R1, R2, Y, Z, *m*, *n* y *p* son como se definen para la fórmula (I-A) y X es NR₃ y R3 es como se define para la fórmula (I-A) se pueden preparar por métodos bien conocidos.

15 Los compuestos de fórmula (I-A) en donde X es NR₃, R3 es como se define para la fórmula (I-A) y Z es oxígeno (I-A-N) donde R es un heterociclo seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo o tiazolilo, en donde el heterociclo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, alcoxi inferior, halogenoalquilo, halogenoalcoxi, NO₂, CN, (alcoxi inferior)carbonilo, alcanoilo inferior, (alquil inferior)-SO_q, cuando q es un número entero de 0 a 2, alcanoiloxi, formilo, mercapto, y aldoximas y alquinoximas inferiores opcionalmente sustituidas en el oxígeno con alquilo inferior;

alternativamente se preparan por tratamiento de un compuesto de fórmula (V)



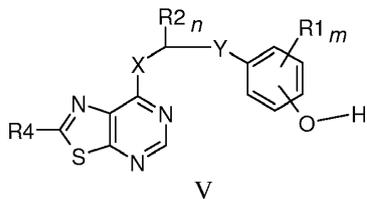
20 en donde X es NR₃; y R1, R2, R3, R4, Y, *m* y *n* son como se definen para la fórmula (I-A); con un heterociclo de fórmula

L-Het

25 donde L es como se define para la fórmula (II) y Het es un heterociclo seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo o tiazolilo, en donde el heterociclo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, alcoxi inferior, halogenoalquilo, halogenoalcoxi, NO₂, CN, (alcoxi inferior)carbonilo, alcanoilo inferior y (alquil inferior)-SO_q, cuando q es un número entero de 0 a 2, y aldoximas y alquinoximas inferiores opcionalmente sustituidas en el oxígeno con alquilo inferior, como en la etapa d del esquema II. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de una base, tal como hidruro sódico, en un disolvente no reactivo, tal como DMF.

30 Los compuestos de fórmula (I-A) en donde X es NR₃, R3 es como se define para la fórmula (I-A), Z es oxígeno (I-A-N) y R es fenilo, en donde el fenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, alcoxi inferior, halogenoalquilo, halogenoalcoxi, NO₂, CN, (alcoxi inferior)carbonilo, alcanoilo inferior, (alquil inferior)-SO_q, cuando q es un número entero de 0 a 2, alcanoiloxi, formilo, mercapto, y aldoximas y alquinoximas inferiores opcionalmente sustituidas en el oxígeno con alquilo inferior;

alternativamente se preparan por tratamiento de un compuesto de fórmula (V)



en donde X es NR₃; y R₁, R₂, R₃, R₄, Y, *m* y *n* son como se definen para la fórmula (I-A); con un compuesto de fórmula

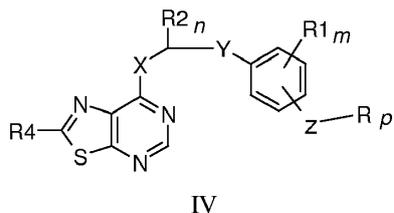
5 LG-Phe

donde LG es un grupo lábil tal como fluoro, y Phe es un benceno opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, alcoxi inferior, halogenoalquilo, halogenoalcoxi, NO₂, CN, (alcoxi inferior)carbonilo, alcanilo inferior y (alquil inferior)-SO_q, cuando q es un número entero de 0 a 2, y aldoximas y alquinoximas inferiores opcionalmente sustituidas en el oxígeno con alquilo inferior, como en la etapa *d* del esquema II. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de una base, tal como hidruro sódico, en un disolvente no reactivo, tal como DMF.

10

Algunos compuestos de fórmula (I-A-N) se preparan por modificaciones de otros compuestos de fórmula (I-A-N), como se describe en los ejemplos mostrados en la siguiente sección.

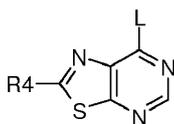
Los compuestos de fórmula (V) se pueden preparar por tratamiento de compuestos de fórmula (IV)



15

donde X es NR₃, Z es O y R₁, R₂, R₃, R₄, R, Y, *m*, *n* y *p* son como se definen para la fórmula (I-A), y R₆ es alquilo inferior; con un reactivo tal como tribromuro de boro (BBr₃) en un disolvente orgánico no reactivo, tal como diclorometano, como en la etapa *b* del esquema II.

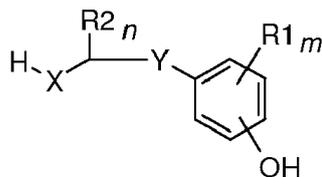
Los compuestos de fórmula (V) alternativamente se pueden preparar por tratamiento de compuestos de fórmula (II)



20

II

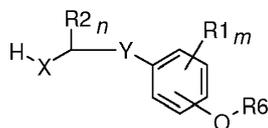
donde R₄ es como se ha definido para la fórmula (I-A); y L es un grupo lábil, tal como F, Cl, Br, I, NO₂, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, OSiMe₃, ariltio, alquiltio, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alcoxi, alquilsulfínilo o arilsulfínilo; con un compuesto de fórmula (VI), opcionalmente en forma de una sal (p. ej., HCl),



VI

25 donde X es NR₃; y R₁, R₂, R₃, Y, *m* y *n* son como se definen para la fórmula (I-A); opcionalmente en presencia de una base, en un disolvente tal como acetonitrilo, THF o DMF, como en la etapa *c* del esquema II.

Los compuestos de fórmula (IV) se preparan por tratamiento de compuestos de fórmula (II) en donde R4 es como se describe para el compuesto (I-A); con un compuesto de fórmula (VII), opcionalmente en forma de una sal (p. ej., HCl),



VII

- 5 donde X es NR3; y R1, R2, R3, Y, *m* y *n* son como se definen para la fórmula (I-A) y R6 es alquilo inferior como en la etapa e del esquema II. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de una base, tal como trietilamina, en un disolvente no reactivo, tal como diclorometano, THF o DMF.

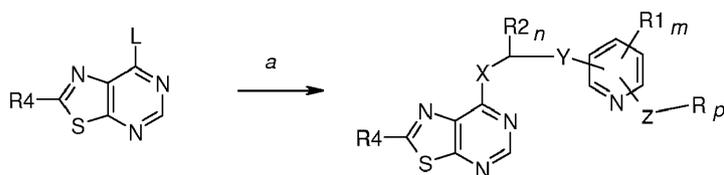
- Los compuestos de fórmula (VII), donde X es NR3; y R1, R2, R3, Y, *m* y *n* son como se definen para la fórmula (I-A) y R6 es alquilo inferior, están disponibles en el comercio o se pueden preparar por métodos bien conocidos. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (VII), donde X es NR3; y R1, R2, *m* y *n* son como se definen para la fórmula (I-A), R6 es alquilo inferior, R3 es H, e Y es R5_{*n*}, se preparan como sus sales de hidrocloreuro por tratamiento de (4-alcoxifenil)-acetonitrilos adecuadamente sustituidos o de 1-alcoxi-4-((*E*)-2-nitrovinil)-bencenos adecuadamente sustituidos, con hidrógeno en presencia de ácido clorhídrico, un catalizador tal como paladio sobre carbón y un disolvente adecuado tal como alcohol etílico.

- 15 Alternativamente, los compuestos de fórmula (VII), donde X es NR3; y R1, R2, *m* y *n* son como se definen para la fórmula (I-A), R6 es alquilo inferior, R3 es H, Y es R5_{*n*}, se preparan a partir de (4-alcoxifenil)-acetonitrilos adecuadamente sustituidos con complejo de borano-sulfuro de dimetil en un disolvente adecuado tal como THF a temperaturas de 20°C a temperatura de reflujo.

- 20 Alternativamente, los compuestos de fórmula (VII), donde X es NR3; y R1, R2, *m* y *n* son como se definen para la fórmula (I-A), R6 es alquilo o bencilo, R3 es H, e Y es R5_{*n*}, por tratamiento de los 1-alcoxi-4-((*E*)-2-nitrovinil)-bencenos adecuadamente sustituidos, con hidruro de litio y aluminio en un disolvente adecuado tal como THF.

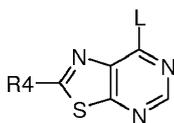
Los 1-alcoxi-4-((*E*)-2-nitrovinil)-bencenos se preparan por tratamiento del benzaldehído adecuadamente sustituido con nitrometano en presencia de acetato amónico.

Esquema III: Síntesis de compuestos de fórmula (I-B) en donde X es NR3



- 25 Los compuestos de fórmula (I-B) donde X es NR3, y R3 es como se ha definido para (I-B) y Z es oxígeno (I-B-N) donde R es halogenoalquilo, un fenilo sustituido o un heterociclo seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo o tiazolilo, en donde el heterociclo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, alcoxi inferior, halogenoalquilo, halogenoalcoxi, NO₂, CN, (alcoxi inferior)carbonilo, alcanilo inferior, (alquil inferior)-SO_q, cuando q es un número entero de 0 a 2, alcanilo, formilo, mercapto, y aldoximas y alquinoximas inferiores opcionalmente sustituidas en el oxígeno con alquilo inferior;

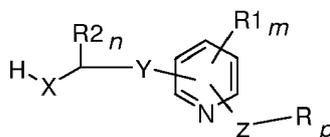
se pueden hacer por condensación de un compuesto de fórmula (II)



II

35

donde R4 es como se define para la fórmula (I-B); y L es un grupo lábil, tal como F, Cl, Br, I, NO₂, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, OSiMe₃, ariltio, alquiltio, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alcoxi, alquilsulfino o arilsulfino; con un compuesto de fórmula (III-B-N)



III-B-N

- 5 donde X es NR₃, y R, R₁, R₂, R₃, Y, Z, *m*, *n* y *p* son como se definen para la fórmula (I-B), opcionalmente en forma de una sal (p. ej., HCl), como en la etapa a del esquema III. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de una base, tal como trietilamina, en un disolvente no reactivo, tal como diclorometano, THF o DMF.

Las aminas de fórmula (III-B-N) donde R, R₁, R₂, Y, Z, *m*, *n* y *p* son como se definen para la fórmula (I-B) y X es NH o N-alquilo inferior, se pueden preparar por métodos bien conocidos, como en Dreikorn, B. A.; Suhr, R. G.; Johnson, P. L. documento WO 9404527, 1994.

Los compuestos de la presente invención pueden ser plaguicidas que tienen actividad fungitóxica contra hongos dañinos incluyendo, pero no limitado a hongos que son patógenos de plantas, animales y seres humanos. Son activos contra los hongos de una serie de clases que incluyen Oomycetos, Deuteromicetos (Fungi Imperfecti), Basidiomicetos y Ascomycetos. Más particularmente, una realización de un método de la presente invención proporciona actividad contra organismos patógenos que incluyen, pero no se limitan a *Pyricularia oryzae*, especies *Colletotrichum*, especies *Erysiph* especies, especies *Puccinia*, especies *Cochliobolus*, especies *Alternaria*, especies *Septoria*, *Rhynchosporium secalis*, especies *Cercospora* y *Cercospora* y especies *Pyrenophora*. Las enfermedades adicionales controladas incluyen mildiús provocadas por *Sphaerotheca fuliginea* (mildiú de las cucurbitáceas) y *Uncinula necator* (mildiú de la vid), roya de la soja provocada por *Phakopsora pachyrhizi*, mildiús vellosos tales como mildiú de las cucurbitáceas (*Pseudoperonospora cubensis*), mildiú veloso de la uva (*Plasmopara viticola*), roña del manzano provocada por *Venturia inaequalis*, tizón tardío provocado por *Phytophthora infestans*, podredumbre de la raíz causada por especies *Fusarium*, moho gris causado por especies *Botrytis*, podredumbre causada por especies *Pythium* y carbón del maíz (*Ustilago maydis*).

Los compuestos de la presente invención pueden tener actividad insecticida contra insectos y ácaros dañinos incluyendo, pero no limitados a insectos que son plagas o parásitos de plantas, animales y seres humanos.

En otras realizaciones, la invención descrita en este documento se puede usar para controlar plagas del filo Nematoda, el filo Arthropoda, el subfilo Chelicerata, la clase Arachnida, el sufrilo Myriapoda, la clase Symphyla, el subfilo Hexapoda, la clase Insecta, y Coleoptera (escarabajos). Una lista no exhaustiva de dichas plagas incluye, pero no se limita a *Acanthoscelides* spp. (gorgojos), *Acanthoscelides obtectus* (gorgojo común de la judía), *Agrilus planipennis* (barrenador esmeralda del fresno), *Agriotes* spp. (gusanos de alambre), *Anoplophora glabripennis* (escarabajo asiático de antenas largas), *Anthonomus* spp. (gorgojos), *Anthonomus grandis* (gorgojo de la cápsula de algodón), *Aphidius* spp., *Apion* spp. (gorgojos), *Apogonias* spp. (larvas), *Ataenius spretulus* (Ataenius negro del césped), *Atomaria linearis* (atomaria de la remolacha), *Aulacophore* spp., *Bothynoderes punctiventis* (atomaria de la remolacha), *Bruchus* spp. (gorgojos), *Bruchus pisorum* (gorgojo del guisante), *Cacoesia* spp., *Callosobruchus maculatus* (gorgojo del frijol), *Carpophilus hemipteras* (escarabajo de la fruta seca), *Cassida vittata*, *Cerosterna* spp., *Cerotoma* spp. (crisomélicas), *Cerotoma trifurcata* (escarabajo de la hoja de la judía), *Ceutorhynchus* spp. (gorgojos), *Ceutorhynchus assimilis* (ceutorrinco de la vaina de siembra de la colgorgojo), *Ceutorhynchus napi* (ceutorrinco de la col), *Chaetocnema* spp. (crisomélicas), *Colaspis* spp. (escarabajos del suelo), *Conoderus scalaris*, *Conoderus stigmus*, *Conotrachelus nenuphar* (ceutorrinco del ciruelo), *Cotinus nitidis* (ronrón verde), *Crioceris asparagi* (escarabajo del esparrago), *Cryptolestes ferrugineus* (caroma achatada), *Cryptolestes pusillus* (gusano blanco de los granos), *Cryptolestes tarricus* (escarabajo del grano turco), *Ctenicera* spp. (gusanos de alambre), *Curculio* spp. (gorgojos), *Cyclocephala* spp. (larvas), *Cylindrocpturus adpersus* (gorgojo del tallo del girasol), *Deporaus marginatus* (gorgojo cortador de hoja del mango), *Dermestes lardarius* (escarabajo de las despensas), *Dermestes maculatus* (escarabajo del cuero), *Diabrotica* spp. (crisomélicas), *Epilachma varivestis* (escarabajo de la judía mejicano), *Faustinus cubae*, *Hylobius pales* (gorgojo de la rosa), *Hypera* spp. (gorgojos), *Hypera postica* (gorgojo de la alfalfa), *Hyperdoes* spp. (gorgojo Hyperodes), *Hypothenemus hampei* (escarabajo del grano de café), *Ips* spp. (barrenadores), *Lasioderma serricome* (escarabajo del cigarro), *Leptinotarsa decemlineata* (escarabajo de la patata de Colorado), *Liogenys fuscus*, *Liogenys suturalis*, *Lissorhoptus oryzophilus* (gorgojo del agua del arroz), *Lyctus* spp. (escarabajos de la madera/carcoma del polvo de salvadera), *Maecolaspis jolivetii*, *Megascelis* spp., *Melanotus communis*, *Meligethes* spp., *Meligethes aeneus* (escarabajuelo de la colza), *Melolontha melolontha* (abejorro común europeo), *Oberea brevis*, *Oberea linearis*, *Oryctes rhinoceros* (escarabajo rinoceronte), *Oryzaephilus mercator* (escarabajo del grano mercante), *Oryzaephilus surinamensis* (gorgojo dentado), *Otiorynchus* spp. (gorgojos), *Oulema melanopus* (escarabajo de la hoja del cereal), *Oulema oryzae*, *Pantomorus* spp. (gorgojos), *Phyllophaga* spp. (escarabajo de mayo/junio), *Phyllophaga cuyabana*, *Phyllotreta* spp. (crisomélicas), *Phynchites* spp., *Popillia japonica* (escarabajo japonés), *Prostephanus truncates* (barrenador grande de los granos), *Rhizopertha*

dominica (barrenador pequeño de los granos), *Rhizotrogus* spp. (escarabajo de San Juan), *Rhynchophorus* spp. (gorgojos), *Scolytus* spp. (escarabajos de la madera), *Shenophorus* spp. (gorgojo), *Sitona lineatus* (gorgojo de la hoja del guisante), *Sitophilus* spp. (gorgojos del grano), *Sitophilus granaries* (gorgojo del granero), *Sitophilus oryzae* (gorgojo del arroz), *Stegobium paniceum* (escarabajo de la tienda), *Tribolium* spp. (escarabajos de la harina), *Tribolium castaneum* (escarabajo rojo de la harina), *Tribolium confusum* (escarabajo americano de la harina), *Trogoderma variable* (gorgojo de los productos almacenados), y *Zabrus tenebioides*.

En otra realización, la invención descrita en este documento se puede usar para controlar Dermaptera (tijeretas).

En otra realización, la invención descrita en este documento se puede usar para controlar Dictyoptera (cucarachas). Una lista no exhaustiva de dichas plagas incluye, pero no se limita a *Blattella germanica* (cucaracha alemana), *Blatta orientalis* (cucaracha oriental), *Parcoblatta pennsylvanica*, *Periplaneta americana* (cucaracha americana), *Periplaneta australoasiae* (cucaracha australiana), *Periplaneta brunnea* (cucaracha marrón), *Periplaneta fuliginosa* (cucaracha café ahumada), *Pyncoselus surinamensis* (cucaracha de Surinam), y *Supella longipalpa* (cucaracha de banda marrón).

En otra realización, la invención descrita en el presente documento se puede usar para controlar Diptera (moscas). Una lista no exhaustiva de dichas plagas incluye, pero no se limita a *Aedes* spp. (mosquitos), *Agromyza frontella* (minador de hoja de alfalfa), *Agromyza* spp. (moscas minadoras de hoja), *Anastrepha* spp. (moscas de la fruta), *Anastrepha suspensa* (mosca de la fruta del Caribe), *Anopheles* spp. (mosquitos), *Batrocera* spp. (moscas de la fruta), *Batrocera cucurbitae* (mosca del melón), *Batrocera dorsalis* (mosca de la fruta oriental), *Ceratitis* spp. (moscas de la fruta), *Ceratitis capitata* (mosca de la fruta mediterránea), *Chrysops* spp. (moscas del venado), *Cochliomyia* spp. (moscas carniceras), *Contarinia* spp. (cecidomias), *Culex* spp. (mosquitos), *Dasineura* spp. (cecidomias), *Dasineura brassicae* (cecidomia de la col), *Delia* spp., *Delia platura* (mosca de la semilla), *Drosophila* spp. (moscas del vinagre), *Fannia* spp. (mosca de la inmundicia), *Fannia canicularis* (mosca doméstica menor), *Fannia scalaris* (mosca de la letrina), *Gasterophilus intestinalis* (mosca del caballo), *Gracillia perseae*, *Haematobia irritans* (mosca de los cuernos), *Hylemyia* spp. (moscas de la raíz), *Hypoderma lineatum* (larva del ganado), *Liriomyza* spp. (moscas minadoras de hojas), *Liriomyza brassica* (minadora de la serpentina), *Melophagus ovinus* (garrapata de la oveja), *Musca* spp. (moscas), *Musca autumnalis* (mosca de la cara), *Musca domestica* (mosca doméstica), *Oestrus ovis* (mosca de la oveja), *Oscinella frit* (mosca frit), *Pegomyia betae* (minadora de la remolacha), *Phorbia* spp., *Psila rosae* (mosca de la zanahoria), *Rhagoletis cerasi* (mosca de las bayas), *Rhagoletis pomonella* (larva de la manzana), *Sitodiplosis mosellana* (cecidomia naranja de la flor del trigo), *Stomoxys calcitrans* (mosca del establo), *Tabanus* spp. (moscas del caballo), y *Tipula* spp. (tipula de los prados).

En otra realización, la invención descrita en este documento se puede usar para controlar Hemiptera (chinches). Una lista no exhaustiva de dichas plagas incluye, pero no se limita a *Acrosternum hilare* (chinche hedionda verde), *Blissus leucopterus* (chinche del prado), *Calocoris norvegicus* (chinche de la patata), *Cimex hemipterus* (chinche tropical de la cama), *Cimex lectularius* (chinche de la cama), *Dagbertus fasciatus*, *Dichelops furcatus*, *Dysdercus suturrellus* (chinche manchador), *Edessa meditabunda*, *Eurygaster maura* (chinche del cereal), *Euschistus heros*, *Euschistus servus* (chinche hedionda marrón), *Helopeltis antonii*, *Helopeltis theivora* (chinche marchitadora del té), *Lagynotomus* spp. (chinches hediondas), *Leptocorisa oratorius*, *Leptocorisa varicornis*, *Lygus* spp. (chinches de las plantas), *Lygus hesperus* (chinche del oeste), *Maconellicoccus hirsutus*, *Neurocolpus longirostris*, *Nezara viridula* (chinche hedionda verde del sur), *Phytocoris* spp. (chinches de las plantas), *Phytocoris californicus*, *Phytocoris relativus*, *Piezodorus guildingi*, *Poecilocapsus lineatus* (chinches de las plantas con cuatro líneas), *Psallus vaccinicola*, *Pseudacysta perseae*, *Scaptocoris castanea*, y *Triatoma* spp. (chinches chupadoras de sangre/vinchucas).

En otra realización, la invención descrita en este documento se puede usar para controlar Homoptera (pulgones, cochinillas, moscas blancas, saltahojas). Una lista no exhaustiva de estas plagas incluye, pero no se limita a *Acrythosiphon pisum* (pulgón del guisante), *Adelges* spp. (adélgidos), *Aleurodes proletella* (mosca blanca de la col), *Aleurodicus disperses*, *Aleurothrixus floccosus* (mosca blanca de los citros), *Aluacaspis* spp., *Amrasca bigutella bigutella*, *Aphrophora* spp. (saltahojas), *Aonidiella aurantii* (cochinilla roja de california), *Aphis* spp. (pulgones), *Aphis gossypii* (pulgón del algodón), *Aphis pomi* (pulgón de la manzana), *Aulacorthum solani* (pulgón de la patata), *Bernisia* spp. (moscas blancas), *Bernisia argentifolii*, *Bernisia tabaci* (mosca blanca), *Brachycolus noxius* (pulgón ruso), *Brachycorynella asparagi* (pulgón del espárrago), *Brevennia rehi*, *Brevicoryne brassicae* (pulgón de la col), *Ceroplastes* spp. (cochinillas), *Ceroplastes rubens* (cochinillas de cera roja), *Chionaspis* spp. (cochinillas), *Chrysomphalus* spp. (cochinillas), *Coccus* spp. (cochinillas), *Dysaphis plantaginea* (pulgón rojo del manzano), *Empoasca* spp. (saltahojas), *Eriosoma lanigerum* (pulgón lanífero), *Icerya purchasi* (cochinilla acanalada), *Idioscopus nitidulus* (saltahoja del mango), *Laodelphax striatellus* (saltaplantas pequeño marrón), *Lepidosaphes* spp., *Macrosiphum* spp., *Macrosiphum euphorbia* (pulgón de la patata), *Macrosiphum granarium* (pulgón del grano inglés), *Macrosiphum rosae* (pulgón del rosal), *Macrosteles quadrilineatus* (saltahojas de la margarita), *Mahanarva frimbiolata*, *Metopolophium dirhodum* (pulgón del grano del rosal), *Mictis longicornis*, *Myzus persicae* (pulgón verde del melocotonero), *Nephotettix* spp. (saltahojas), *Nephotettix cinctipes* (saltahojas verde), *Nilaparvata lugens* (saltaplantas marrón), *Parlatoria pergandii* (cochinilla de la paja), *Parlatoria ziziphi* (piojo negro de los agrios), *Peregrinus maidis* (chincharritas del maíz), *Philaenus* spp. (afróforas), *Phylloxera vitifoliae* (filoxera de la uva), *Physokermes piceae* (cochinilla de la picea), *Planococcus* spp. (chinches harinosas), *Pseudococcus* spp. (chinches harinosas), *Pseudococcus brevipipes* (chinche harinosa del manzano), *Quadraspidiotus perniciosus* (cochinilla de San

José), *Rhaphalosiphum* spp. (pulgones), *Rhaphalosiphumi maida* (pulgón de la hoja de maíz), *Rhaphalosiphum padi* (pulgón del fruto de la avena), *Saissetia* spp. (cochinillas), *Saissetia oleae* (cochinillas), *Schizaphis graminum* (chinche verde), *Sitobion avenae* (pulgón del grano inglés), *Sogatella furcifera* (whitesaltapantallas de espalda blanca), *Therioaphis* spp. (pulgones), *Tourneyella* spp. (cochinillas), *Toxoptera* spp. (pulgones), *Trialeurodes* spp. (moscas blancas), *Trialeurodes vaporariorum* (mosca blanca doméstica), *Trialeurodes abutiloneus* (mosca blanca de las con bandas), *Unaspis* spp. (cochinillas), *Unaspis yanonensis* (cochinilla cabeza de flecha), y *Zulia entreriana*.

En otra realización, la invención descrita en este documento se puede usar para controlar Hymenoptera (hormigas, avispas y abejas). Una lista no exhaustiva de dichas plagas incluye pero no se limita a *Acromyrrmex* spp., *Athalia rosae*, *Atta* spp. (hormigas cortadoras de hojas), *Camponotus* spp. (hormigas carpinteras), *Diprion* spp. (moscas de sierra), *Formica* spp. (hormigas), *Iridomyrmex humilis* (hormiga argentina), *Monomorium* spp., *Monomorium minimum* (hormiga negra pequeña), *Monomorium pharaonis* (hormiga faraón), *Neodiprion* spp. (moscas de sierra), *Pogonomyrmex* spp. (hormigas cosechadoras), *Polistes* spp. (avispa del papel), *Soleropsis* spp. (hormigas de fuego), *Tapinoma sessile* (hormiga doméstica olorosa), *Tetranomium* spp. (hormigas del pavimento), *Vespula* spp. (camisas amarillas), y *Xylocopa* spp. (abejas carpinteras).

En otra realización, la invención descrita en este documento se puede usar para controlar Isoptera (termitas). Una lista no exhaustiva de dichas plagas incluye pero no se limita a *Coptotermes* spp., *Coptotermes curvignathus*, *Coptotermes frenchii*, *Coptotermes formosanus* (termita subterránea de Formosa), *Cornitermes* spp. (termitas nasute), *Cryptotermes* spp. (termitas de la madera seca), *Heterotermes* spp. (termitas subterráneas del desierto), *Heterotermes aureus*, *Kalotermes* spp. (termitas de madera seca), *Incistitermes* spp. (termitas de madera seca), *Macrotermes* spp. (termitas de crecimiento en hongo), *Marginitermes* spp. (termitas de madera seca), *Microcerotermes* spp. (termitas cosechadoras), *Microtermes obesi*, *Procornitermesspp.*, *Reticulitermes* spp. (termitas subterráneas), *Reticulitermes banyulensis*, *Reticulitermes grassei*, *Reticulitermes flavipes* (termita subterránea de este), *Reticulitermes hageni*, *Reticulitermes hesperus* (termita subterránea del oeste), *Reticulitermes santonensis*, *Reticulitermes speratus*, *Reticulitermes tibialis*, *Reticulitermes virginicus*, *Schedorhinotermes* spp., y *Zootermopsis* spp. (termitas de la madera podrida).

En otra realización, la invención descrita en este documento se puede usar para controlar Lepidoptera (polillas y mariposas). Una lista no exhaustiva de dichas plagas incluye pero no se limita a *Achoea janata*, *Acloxophyes* spp., *Adoxophyes orana*, *Agrotis* spp. (gusanos cortadores), *Agrotis ipsilon* (gusano cortador negro), *Alabama argillacea* (gusano de la hoja del algodón), *Amorbia cuneana*, *Amyelosis transitella* (gusano de la naranja navel), *Anacamptodes defectaria*, *Anarsia lineatella* (polilla del melocotonero), *Anomis sabulifera* (lagarta del yute), *Anticarsia gemmatalis* (oruga del maní), *Archips argyrospila* (enrollador de hojas del árbol frutal), *Archips rosana* (oruga de la rosa), *Argyrotaenia* spp. (polilla del tortrix), *Argyrotaenia citrana* (tortrix naranja), *Autographa gamma*, *Bonagota cranaodes*, *Borbo cinnara* (caecia del arroz), *Bucculatrix thurberiella* (perforador de la hoja del algodón), *Caloptilia* spp. (minadores de las hojas), *Capua reticulana*, *Carpocapsa niponensis* (polilla del melocotón), *Chilo* spp., *Chlumetia transversa* (barrenador de las yemas del mango), *Choristoneura rosaceana* (enrollador de hojas de banda oblicua), *Chrysodeixis* spp., *Cnaphalocerus medinalis* (enrollador de hojas de césped), *Colias* spp., *Conpomorpha cramerella*, *Cossus cossus* (polilla carpintera), *Crambus* spp. (palomillas), *Cydia funebrana* (polilla de la ciruela), *Cydia molesta* (polilla de la fruta oriental), *Cydia nignicana* (polilla del guisante), *Cydia pomonella* (polilla de la manzana), *Darna diducta*, *Diaphania* spp. (barrenadores del tallo), *Diatraea* spp. (barrenadores del maíz), *Diatraea saccharalis* (barrenador de la caña de azúcar), *Diatraea graniocella* (barrenador del maíz del suroeste), *Earias* spp. (gusanos), *Earias insulata* (gusano de Egipto), *Earias vitella* (gusano áspero del norte), *Ecdytopopha aurantianum*, *Elasmopalpus lignosellus* (barrenador gusano saltarín), *Epiphysias postruttana* (polilla marrón clara del manzano), *Ephestia* spp. (polillas de la harina), *Ephestia cautella* (polilla del almendro), *Ephestia elutella* (polilla del tabaco), *Ephestia kuehniella* (polilla de la harina del mediterráneo), *Epimeces* spp., *Epinotia aporema*, *Erionota thrax* (mosca de la banana), *Eupoecilia ambiguella* (polilla de la uva), *Euxoa auxiliaris* (gusano cortador soldado), *Feltia* spp. (gusanos cortadores), *Gortyna* spp. (barrenadores del tallo), *Grapholita molesta* (polilla de la fruta oriental), *Hedylepta indicata* (minador de la hoja de judía), *Helicoverpa* spp. (polillas nocturnas), *Helicoverpa armigera* (gusano del algodón), *Helicoverpa zea* (gusano/gusano del maíz), *Heliothis* spp. (polillas nocturnas), *Heliothis virescens* (gusano de las yemas del tabaco), *Hellula undalis* (gusano de la col), *Indarbela* spp. (barrenadores de la raíz), *Keiferia lycopersicella* (gusano alfiler), *Leucinodes orbonalis* (barrenador de la berenjena), *Leucoptera malifoliella*, *Lithrocollectis* spp., *Lobesia botrana* (polilla de la uva), *Loxagrotis* spp. (polillas nocturnas), *Loxagrotis albicosta* (gusano cortador de la judía del oeste), *Lymantria dispar* (lagarta peluda), *Lyonetia clerkella* (minador de hoja del manzano), *Mahasena corbetti* (oruga de bolsón de aceite de palma), *Malacosoma* spp. (gusano telarañoso), *Mamestra brassicae* (gusano soldado de la col), *Maruca testulalis* (taladrador de las vainas), *Metisa plana* (oruga de bolsón), *Mythimna unipuncta* (gusano soldado), *Neoleucinodes elegantalis* (barrenador pequeño del tomate), *Nymphula depunctalis* (gusano del arroz), *Operophtera brumata* (polilla de invierno), *Ostrinia nubilalis* (barrenador del maíz europeo), *Oxyclin vesulia*, *Pandemis cerasana* (tortrix común), *Pandemis heparana* (tortrix marrón de la manzana), *Papilio demodocus*, *Pectinophora gossypiella* (gusano rosado), *Peridroma* spp. (gusanos cortadores), *Peridroma saucia* (gusano trozador), *Perileucoptera coffeella* (minador blanco de la hoja del café), *Phthorimaea operculella* (polilla del tubérculo de la patata), *Phyllocnistis citrella*, *Phyllonorycter* spp. (minadores de hojas), *Pieris rapae* (gusano de la col importada), *Plathypena scabra*, *Plodia interpunctella* (polilla india de la comida), *Plutella xylostella* (palomilla de dorso de diamante), *Polychrosis viteana* (polilla de la uva), *Prays endocarpa*, *Prays oleae* (polilla del olivo), *Pseudaletia* spp. (polillas nocturnas), *Pseudaletia unipunctata* (gusano soldado), *Pseudoplusia*

- 5 *includens* (enrollador de la semilla de soja), *Rachiplusia nu*, *Scirpophaga incertulas*, *Sesamia* spp. (barrenadores del tallo), *Sesamia inferens* (barrenadores rosados del tallo de arroz), *Sesamia nonagrioides*, *Setora nitens*, *Sitotroga cerealella* (polilla de los cereales), *Sparganothis pilleriana*, *Spodoptera* spp. (gusanos soldado), *Spodoptera exigua* (gusanos soldado), *Spodoptera frugiperda* (cogollero), *Spodoptera oridania* (gusano soldado del sur), *Synanthedon* spp. (barrenadores de la raíz), *Thecla basilides*, *Thermisia gemmatalis*, *Tineola bisselliella* (polilla de la ropa), *Trichoplusia ni* (enrollador de la col), *Tuta absoluta*, *Yponomeuta* spp., *Zeuzera coffeae* (barrenador rojo de la rama), y *Zeuzera pyrina* (polilla leopardo).
- 10 En otra realización, la invención descrita en este documento se puede usar para controlar Mallophaga (piojo mascador). Una lista no exhaustiva de dichas plagas incluye pero no se limita a *Bovicola ovis* (piojo mordedor de la oveja), *Menacanthus stramineus* (piojo del pollo), y *Menopon gallinea* (piojo de la gallina común).
- 15 En otra realización, la invención descrita en este documento se puede usar para controlar Orthoptera (saltamontes, langostas y grillos). Una lista no exhaustiva de dichas plagas incluye pero no se limita a *Anabrus simplex* (grillo mormón), Gryllotalpidae (grillo-topos), *Locusta migratoria*, *Melanoplus* spp. (saltamontes), *Microcentrum retinerve* (insecto hoja), *Pterophylla* spp. (esperanzas), *Schistocerca gregarin*, *Scudderia furcata* (esperanzas de matas en tijera), y *Valanga nigricornis*.
- 20 En otra realización, la invención descrita en este documento se puede usar para controlar Phthiraptera (piojo chupador). Una lista no exhaustiva de dichas plagas incluye pero no se limita a *Haematopinus* spp. (piojo del ganado y cerdo), *Linognathus ovillus* (piojo de la oveja), *Pediculus humanus capitis* (piojo del cuerpo humano), *Pediculus humanus humanus* (piojo del cuerpo humano), y *Pthirus pubis* (ladilla).
- 25 En otra realización, la invención descrita en este documento se puede usar para controlar Siphonaptera (pulgas). Una lista no exhaustiva de dichas plagas incluye pero no se limita a *Ctenocephalides canis* (pulga del perro), *Ctenocephalides felis* (pulga del gato), y *Pulex irritans* (pulga del ser humano).
- En otra realización, la invención descrita en este documento se puede usar para controlar Thysanoptera (trips). Una lista no exhaustiva de dichas plagas incluye pero no se limita a *Frankliniella fusca* (trips del tabaco), *Frankliniella occidentalis* (trips de las flores del oeste), *Frankliniella shultzei*, *Frankliniella williamsi* (trips del maíz), *Heliothrips haemorrhoidalis* (trips de invernadero), *Rhipiphorothrips cruentatus*, *Scirtothrips* spp., *Scirtothrips citri* (trips de los cítricos), *Scirtothrips dorsalis* (trips amarillos del té), *Taeniothrips rhopalantennalis*, y *Thrips* spp.
- 30 En otra realización, la invención descrita en este documento se puede usar para controlar Thysanura (tisanuros). Una lista no exhaustiva de dichas plagas incluye pero no se limita a *Lepisma* spp. (pececillo de plata) y *Thermobia* spp. (insectos de fuego).
- 35 En otra realización, la invención descrita en este documento se puede usar para controlar Acarina (ácaros y garrapatas). Una lista no exhaustiva de dichas plagas incluye pero no se limita a *Acaropsis woodi* (ácaros de la tráquea de abejas melíferas), *Acarus* spp. (ácaros de la comida), *Acarus siro* (ácaro del grano), *Aceria mangiferae* (ácaro del mango), *Aculops* spp., *Aculops lycopersici* (ácaro del bronceado del tomate), *Aculops pelekasi*, *Aculus pelekassi*, *Aculus schlechtendali* (ácaro del manzano), *Amblyomma americanum* (garrapata estrella solitaria), *Boophilus* spp. (garrapatas), *Brevipalpus obovatus* (ácaro del aligustre), *Brevipalpus phoenicis* (ácaro plano rojo y negro), *Demodex* spp. (ácaros de la sarna), *Dermacentor* spp. (garrapatas duras), *Dermacentor variabilis* (garrapata del perro americana), *Dermatophagoides pteronyssinus* (ácaro del polvo), *Eotetranychus* spp., *Eotetranychus carpini* (arañuela amarilla), *Epitimerus* spp., *Eriophyes* spp., *Ixodesspp.* (garrapatas), *Metatetranychus* spp., *Notoedres cati*, *Oligonychus* spp., *Oligonychus coffee*, *Oligonychus ilicus* (ácaro rojo del sur), *Panonychus* spp., *Panonychus citri* (ácaro rojo de los cítricos), *Panonychus ulmi* (ácaro rojo europeo), *Phyllocoptruta oleivora* (ácaro del cítrico), *Polyphagotarsonemus latus* (ácaro blanco), *Rhipicephalus sanguineus* (garrapata marrón del perro), *Rhizoglyphus* spp. (ácaros de los bulbos), *Sarcoptes scabiei* (ácaro de la sarna), *Tegolophus perseafflorae*, *Tetranychus* spp., *Tetranychus urticae* (arañuela de dos manchas), y *Varroa destructor* (ácaro de la abeja melífera).
- 45 En otra realización, la invención descrita en este documento se puede usar para controlar Nematoda (nematodos). Una lista no exhaustiva de dichas plagas incluye pero no se limita a *Aphelenchoides* spp. (nematodos de la yema y hoja y de la madera de pino), *Belonolaimus* spp. (nematodos picadores), *Criconemella* spp. (nematodos en anillo), *Dirofilaria immitis* (dirofilariasis del perro), *Ditylenchus* spp. (nematodos del tallo y el bulbo), *Heterodera* spp. (heteroderas), *Heterodera zea* (nematodo del maíz), *Hirschmanniella* spp. (nematodos de la raíz), *Hoplolaimus* spp. (nematodos de lanza), *Meloidogyne* spp. (nematodos de los nudos de la raíz), *Meloidogyne incognita* (nematodo de los nudos de la raíz), *Onchocerca volvulus* (gusano de cola de garfio), *Pratylenchus* spp. (nematodos de los prados), *Radopholus* spp. (nematodos del banano), y *Rotylenchus reniformis* (nematodo con forma de riñón).
- 50 En otra realización, la invención descrita en este documento se puede usar para controlar Symphyla (escutigeras). Una lista no exhaustiva de dichas plagas incluye pero no se limita a *Scutigerebella immaculata*.
- 55 En otra realización, la invención descrita en este documento se puede usar para controlar parásitos de animales y seres humanos. Una lista no exhaustiva de dichas plagas incluye pero no se limita a artrópodos tales como ácaros (p. ej., mesostigmados, caracha, roña, sarna, nigua), garrapatas (p. ej., de cuerpo blando y de cuerpo duro), piojo (p. ej., chupador, mordedor), pulgas (p. ej., pulga del perro, pulga del gato, pulga de la rata oriental, pulga humana),

chinchas (p. ej., chinchas de la cama, triatominos), moscas chupadoras adultos (p. ej., mosca de los cuernos, mosca de caballo, mosca de los establos, mosca negra, ciervo volador, mosca piojo, mosca tsé-tsé, mosquitos), y larvas de moscas parásitas (p. ej., estros, mosca de la muerte, gusano barrenador, tábano, larvas de Calliphoridae); helmintos tales como nematodos (p. ej., lombriz intestinal, gusano pulmonar, anquilostoma, tricocéfalos, gusano nodular, gusano estómago, gusano redondo, oxiuros, gusano del corazón), cestodos (p. ej., tenias) y trematodos (p. ej., duela del hígado, duela sanguínea); protozoos tales como coccidios, tripanosomas, tricomonas, amebas y plasmodios; acantocéfalos como los gusanos de cabeza espinosa (p. ej., lingulatulida); y pentastómidos tales como gusanos lengua.

Se puede encontrar información relacionada con plagas en "Handbook of Pest Control - The Behavior, Life History, and Control of Household Pests" de Arnold Mallis, 9ª edición, copyright 2004 by GIE Media Inc.

La presente invención contempla todos los vehículos mediante los cuales se puede formular la composición de la presente invención para el suministro y usar como una composición plaguicida, incluyendo soluciones, suspensiones, emulsiones, polvos humectables y gránulos dispersables, concentrados emulsionables, polvos, cebos y similares. Las composiciones adecuadas para administrar a vertebrados o al hombre incluyen preparaciones adecuadas para administración oral, parenteral, percutánea, p. ej., de derrame dorsal o tópica.

Las composiciones para la administración oral comprenden uno o más de los compuestos de fórmula general I en asociación con vehículos o revestimientos farmacéuticamente aceptables, e incluyen, por ejemplo, comprimidos, píldoras, cápsulas, pastas, geles, pociones, alimentos medicamentosos, agua para beber medicamentosa, complementos dietéticos medicamentosos, bolos de liberación lenta u otros dispositivos de liberación lenta dirigidos a ser retenidos dentro del tracto gastrointestinal. Cualquiera de estos puede incorporar el ingrediente activo contenido en microcápsulas o como revestimiento con revestimientos entéricos lábiles en ácido o lábiles en álcali u otros farmacéuticamente aceptables. También se pueden usar premezclas y concentrados en alimentos que contienen compuestos de la presente invención para usar en la preparación de dietas medicamentosas, agua para beber u otros materiales para que consuman los animales.

Las composiciones para administración parenteral incluyen soluciones, emulsiones o suspensiones en cualquier vehículo farmacéuticamente aceptable e implantes subcutáneos sólidos o semisólidos o gránulos diseñados para la liberación del ingrediente activo a lo largo de un periodo prolongado y se pueden preparar y hacer estériles de cualquier forma adecuada conocida en la técnica.

Las composiciones para la administración percutánea y tópica incluyen pulverizadores, polvos, baños, inmersiones, duchas, chorros, champús, cremas, capas de cera, o preparaciones de derrame dorsal y dispositivos (p. ej. marcas auriculares) fijadas externamente a los animales de forma que proporcionen control local o sistémico de artrópodos.

Típicamente, las formulaciones para aplicar a plantas o al suelo, se aplican después de dilución de la formulación concentrada, con agua en forma de soluciones acuosas, suspensiones o emulsiones o combinaciones de los mismos. Dichas soluciones, suspensiones o emulsiones se producen a partir de formulaciones solubles en agua, suspendidas en agua o que se pueden suspender en agua, emulsionadas con agua o emulsionables con agua, o combinaciones de los mismos, que son sólidas, incluyendo y normalmente conocidas, como polvos humectables o gránulos dispersables en agua; o líquidos incluyendo y normalmente conocidos, como concentrados emulsionables, suspensiones acuosas o concentrados en suspensión, y emulsiones acuosas o emulsiones en agua, o mezclas de los mismos tales como suspensión-emulsión. Como se observará fácilmente, se puede usar cualquier material al que se pueda añadir esta composición, con la condición de que produzca la utilidad deseada sin interferencia significativa con la actividad deseada de los ingredientes activos como plaguicidas, y se consiga una mejor tiempo de vida residual o menor concentración eficaz.

Los polvos humectables, que se pueden compactar para formar gránulos dispersables en agua, comprenden una mezcla íntima de uno o más de los ingredientes activos plaguicidas, un vehículo inerte y tensioactivos. La concentración del ingrediente activo plaguicida en el polvo humectable normalmente es de aproximadamente 10% a aproximadamente 90% en peso, basado en el peso total del polvo humectable, más preferiblemente de aproximadamente 25% a aproximadamente 75% en peso. En la preparación de formulaciones de polvo humectable, los ingredientes activos plaguicidas se pueden formular con cualquier sólido finamente dividido, tal como profilita, talco, tiza, yeso, tierra de Fuller, bentonita, atapulgita, almidón, caseína, gluten, arcillas de montmorillonita, tierras de diatomeas, silicatos purificados o similares. En dichas operaciones, el vehículo finamente dividido y los tensioactivos típicamente se mezclan con el o los compuestos y se trituran.

Los concentrados emulsionables del ingrediente activo plaguicida comprenden una concentración conveniente, tal como de aproximadamente 10% a aproximadamente 50% en peso del ingrediente activo plaguicida, en un líquido adecuado, basado en el peso total del concentrado. Los ingredientes activos plaguicidas se disuelven en un vehículo inerte, que es un disolvente miscible con el agua o una mezcla de disolventes orgánicos inmiscibles con el agua y emulsionantes. Los concentrados pueden ser diluidos con agua y aceite para formar mezclas para pulverización en la forma de emulsiones de aceite en agua. Disolventes orgánicos útiles incluyen compuestos aromáticos, especialmente fracciones petrolíferas naftalénicas y olefinicas de alta temperatura de ebullición tales como nafta aromático pesado. También se pueden usar otros disolventes orgánicos tales como, por ejemplo, disolventes

terpénicos que incluyen derivados de colofonia, cetonas alifáticas tales como ciclohexanona y alcoholes complejos tales como 2-etoxietanol.

Los emulsionantes que se pueden emplear aquí, de forma ventajosa, se pueden determinar fácilmente por los expertos en la técnica e incluyen diferentes emulsionantes no iónicos, aniónicos, catiónicos, y anfóteros, o una mezcla de dos o más emulsionantes. Los ejemplos de emulsionantes no iónicos útiles en la preparación de concentrados emulsionables incluyen los éteres de polialquilenglicol y productos de condensación de alquil-fenoles y de aril-fenoles, alcoholes alifáticos, aminas alifáticas o ácidos grasos con óxido de etileno, óxidos de propileno como alquilfenoles etoxilados y ésteres carboxílicos esterificados con poliol o polioxialquileo. Los emulsionantes catiónicos incluyen compuestos de amonio cuaternario y sales grasas de aminas. Los emulsionantes aniónicos incluyen sales solubles en aceite (por ejemplo, de calcio) de ácidos alquilarilsulfónicos, sales solubles en aceite o éteres de poliglicol sulfatados y sales apropiadas de éter de poliglicol fosfatado.

Líquidos orgánicos representativos que se pueden emplear en la preparación de concentrados emulsionables son los líquidos aromáticos tales como xileno, fracciones de propilbenceno; o fracciones mixtas de naftaleno, aceites minerales, líquidos orgánicos aromáticos sustituidos tales como ftalato de dioctilo; queroseno; dialquilamidas de diferentes ácidos grasos, en particular de dimetilamidas; y éteres glicólicos, tales como éter n-nutílico, éter etílico o éter metílico de dietilenglicol, y el éter metílico de trietilenglicol, y similares. También se pueden usar mezclas de dos o más líquidos orgánicos en la preparación del concentrado emulsionable. Se usan típicamente agentes emulsionantes tensioactivos en formulaciones líquidas y en una cantidad de 0,1 a 20 por ciento en peso, basado en el peso combinado de los agentes emulsionantes. Las formulaciones pueden contener, también, otros aditivos compatibles, por ejemplo, reguladores del crecimiento de las plantas y otros compuestos biológicamente activos usados en agricultura.

Las suspensiones acuosas comprenden suspensiones de uno o más ingredientes activos plaguicidas insolubles en agua, dispersados en un vehículo acuoso a una concentración en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 50% en peso, basado en el peso total de la suspensión acuosa. Las suspensiones se preparan triturando finamente uno o más de los ingredientes activos plaguicidas, y mezclando enérgicamente el material triturado en un vehículo que comprende agua y tensioactivos elegidos de los mismos tipos indicados antes. También se pueden añadir para incrementar la densidad y la viscosidad del vehículo acuoso otros componentes, tales como sales inorgánicas y gomas sintéticas o naturales. Con frecuencia lo más eficaz es triturar y mezclar al mismo tiempo preparando la mezcla acuosa y homogeneizándola en un equipo como un molino de arena, un molino de bolas o un homogeneizador de tipo pistón.

Las emulsiones acuosas comprenden emulsiones de uno o más ingredientes activos plaguicidas insolubles en agua, emulsionados en un vehículo acuoso en una concentración típicamente en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 50% en peso, basado en el peso total de la emulsión acuosa. Si el ingrediente activo plaguicida es un sólido se debe disolver en un disolvente inmiscible con el agua adecuado antes de preparar la emulsión acuosa. Las emulsiones se preparan por emulsión del ingrediente activo plaguicida líquido o solución del mismo inmiscible con el agua, en un medio acuoso, típicamente con inclusión de tensioactivos que ayudan a la formación y estabilización de la emulsión descrita antes. Esto se lleva a cabo con frecuencia con ayuda del mezclado energético proporcionado por mezcladores u homogeneizadores de alta cizalladura.

Las composiciones de la presente invención también pueden ser formulaciones granulares, que son particularmente útiles para aplicaciones en el suelo. Las formulaciones granulares normalmente contienen de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 por ciento en peso, basado en el peso total de la formulación granular del ingrediente o ingredientes activos plaguicidas, dispersados en un vehículo inerte que consiste totalmente o en gran medida en material inerte dividido de forma gruesa, tal como atapulguita, bentonita, diatomita, arcilla o una sustancia barata similar. Dichas composiciones se preparan, normalmente, disolviendo los ingredientes activos plaguicidas en un disolvente adecuado y aplicándolo a un vehículo granular que se ha formado previamente con el tamaño de partícula adecuado, en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3 mm. Un disolvente adecuado es un disolvente en el que el compuesto es sustancial o completamente soluble. Dichas formulaciones se pueden preparar también, haciendo una masa o pasta del vehículo y el compuesto y el disolvente, y triturando y secando para obtener la partícula granular deseada.

Los polvos se pueden preparar mezclando íntimamente uno o más ingredientes activos plaguicidas en forma de polvo con un vehículo agrícola pulverulento adecuado, tal como por ejemplo, caolín, roca volcánica triturada, y similares. Los polvos pueden contener adecuadamente de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 por ciento en peso de los compuestos, basado en el peso total del polvo.

Las formulaciones pueden contener además tensioactivos adyuvantes para potenciar la deposición, humectación y penetración de los ingredientes activos plaguicidas en el sitio objetivo tal como un cultivo u organismo. Estos tensioactivos auxiliares se pueden usar, opcionalmente, como un componente de la formulación o como una mezcla de tanque. La cantidad de tensioactivo adyuvante típicamente variará de 0,01 a 1,0 por ciento en volumen, basado en un volumen de pulverización de agua, preferiblemente de 0,05 a 0,5 por ciento en volumen. Los tensioactivos adyuvantes adecuados incluyen, pero no se limitan a nonilfenoles etoxilados, alcoholes sintéticos y naturales etoxilados, sales de ésteres de ácidos sulfosuccínicos, organosiliconas etoxiladas, aminas grasas etoxiladas y

mezclas de tensioactivos con aceites minerales o vegetales.

5 Las formulaciones pueden contener opcionalmente combinaciones que contienen uno o más de otros compuestos plaguicidas. Dichos compuestos plaguicidas adicionales pueden ser fungicidas, insecticidas, nematocidas, miticidas, artropodocidas, bactericidas o combinaciones de los mismos que sean compatibles con los compuestos de la presente invención en el medio seleccionado para la aplicación, y que no sean antagonistas de la actividad de los presentes compuestos. Por consiguiente, en dichas realizaciones el otro compuesto plaguicida se usa como un suplemento tóxico para el mismo uso o para un uso plaguicida diferente. Los compuestos de la presente invención, y el compuesto plaguicida en la combinación, en general pueden estar presentes en una relación en peso de 1:100 a 100:1.

10 Los compuestos descritos en esta invención pueden estar en forma de sales de adición de ácido aceptables como plaguicidas.

15 A modo de ejemplo no limitante, la función amina puede formar sales con ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, benzoico, cítrico, malónico, salicílico, málico, fumárico, oxálico, succínico, tartárico, láctico, glucónico, ascórbico, maleico, aspártico, bencenosulfónico, metanosulfónico, etanosulfónico, hidroximetanosulfónico e hidroxietanosulfónico.

Adicionalmente, a modo de ejemplo no limitante, una función ácido puede formar sales que incluyen las derivadas de metales alcalinos o alcalinotérreos y las derivadas de amoniaco y aminas. Los ejemplos de cationes preferidos incluyen cationes de sodio, potasio, magnesio y aminio.

20 Las sales se preparan poniendo en contacto la forma de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir una sal. Las formas de base libre se pueden regenerar tratando la sal con una disolución de base acuosa diluida adecuada, tal como disolución acuosa diluida de hidróxido sódico (NaOH), carbonato potásico, amoniaco y bicarbonato sódico. Como ejemplo, en muchos casos, un plaguicida está modificado a una forma más soluble en agua, p. ej. la sal de dimetilamina del ácido (2,4-diclorofenoxi)acético es más soluble que la forma del ácido (2,4-diclorofenoxi)acético, un herbicida bien conocido.

25 Los compuestos descritos en esta invención también pueden formar complejos estables con moléculas de disolvente que permanecen intactas después de separar de los compuestos las moléculas de disolvente que no forman complejo. Estos complejos se denominan a menudo "solvatos".

30 Algunos compuestos descritos en este documento pueden existir en forma de uno o más estereoisómeros. Los diferentes estereoisómeros incluyen isómeros geométricos, diastereoisómeros y enantiómeros. Por lo tanto, los compuestos descritos en esta invención incluyen mezclas racémicas, estereoisómeros individuales y mezclas ópticamente activas. Los expertos en la técnica observarán que un estereoisómero puede ser más activo que los otros. Los estereoisómeros individuales y mezclas ópticamente activas se pueden obtener por procedimientos sintéticos selectivos, por procedimientos sintéticos convencionales usando materiales de partida resueltos o por procedimientos de resolución convencionales.

35 Los compuestos de la presente invención también se pueden combinar con otros fungicidas agrícolas para formar mezclas fungicidas y mezclas sinérgicas de los mismos. Los compuestos fungicidas de la presente invención a menudo se aplican junto con uno o más de otros fungicidas para controlar una variedad más amplia de enfermedades no deseables. Cuando se usan en conjunto con otro u otros fungicidas, los compuestos reivindicados aquí se pueden formular con el o los otros fungicidas, mezclar en tanque con el o los otros fungicidas, o aplicar de forma secuencial con el o los otros fungicidas. Dichos otros fungicidas incluyen, pero no se limitan a 2-(tiocianatometil)-benzotiazol, 2-fenilfenol, sulfato de 8-hidroxiquinolina, ametoctradina, amisulbrom, antimicina, *Ampelomyces quisqualis*, azaconazol, azoxistrobina, *Bacillus subtilis*, cepa de *Bacillus subtilis* QST713, benalaxilo, benomilo, bentiavalicarb-isopropilo, sal bencilaminobenceno-sulfonato (BABS), bicarbonatos, bifenilo, bismertiazol, bitertanol, bixafeno, blastidicid-S, bórax, mezcla de Burdeos, boscalid, bromconazol, bupirimato, polisulfuro de calcio, captafol, captano, carbendazim, carboxin, carpropamid, carvona, clazafenona, cloroneb, clorotalonilo, clozolinato, *Coniothyrium minitans*, hidróxido de cobre, octanoato de cobre, oxiclورو de cobre, sulfato de cobre, sulfato de cobre (tribásico), óxido cuproso, ciazofamid, ciflufenamid, cimoxanilo, ciproconazol, ciprodinilo, cumarina, dazomet, debacarb, diamonio etilenobis-(ditiocarbamato), diclofluamid, diclorofeno, diclocimet, diclomezina, diclorán, dietofencarb, difenoconazol, ion difenzoquat, diflumetorim, dimetomorf, dimoxistrobina, diniconazol, diniconazol-M, dinobutón, dinocap, difenilamina, ditianón, dodemorf, acetato de dodemorf, dodina, dodina base libre, edifenfós, enestrobina, epoxiconazol, etaboxam, etoxiquina, etridiazol, famoxadona, fenamidona, fenarimol, fenbuconazol, fenfuram, fenhexamid, fenoxanilo, fenpiclonilo, fenpropidin, fenpropimorf, fenpirazamina, fentina, acetato de fentina, hidróxido de fentina, ferbam, ferimzona, fluazinam, fludioxonilo, flumorf, fluopicolida, fluopiram, fluoroimida, fluoxastrobina, fluquinconazol, flusilazol, flusulfamida, flutianilo, flutolanilo, flutriafol, fluxapiroxad, folpet, formaldehído, fosetil, fosetil-aluminio, fuberidazol, furalaxilo, furametpir, guazatina, acetato de guazatina, GY-81, hexaclorobenceno, hexaconazol, himexazol, imazalilo, sulfato de imazalilo, imibenconazol, iminoctadina, triacetato de iminoctadina, tris(albesilato) de iminoctadina, iodocarb, ipconazol, iprobenfós, iprodiona, iprovalicarb, isoprotiolano, isopirazam, isotianilo, kasugamicina, hidrocloreuro de kasugamicina hidrato, kresoximmetilo, laminarina, mancozeb, mancozeb, mandipropamid, maneb, mepanipirim, mepronilo, meptildinocap, cloruro mercurico, óxido

5 mercúrico, cloruro mercurioso, metalaxilo, mfenoxam, metalaxil-M, metam, metam-amonio, metam-potasio, metam-sodio, metconazol, metasulfocarb, yoduro de metilo, isotiocianato de metilo, metiram, metominostrobin, metrafenona, mildiomicina, miclobutanilo, nabam, nitrotal-isopropilo, nuarimol, octilina, ofurace, ácido oleico (ácidos grasos), orisastrobin, oxadixilo, oxina-cobre, fumarato de oxpoconazol, oxicarboxina, pefurazolato, penconazol, pencicurón, penflufeno, pentaclorofenol, laurato de pentaclorofenilo, pentiopirad, acetato de fenilmercurio, ácido fosfónico, ftalida, picoxistrobin, polioxina B, polioxinas, polioxorim, bicarbonato de potasio, sulfato de potasio e hidroxiquinolona, probenazol, procloraz, procimidona, propamocarb, hidrocloreto de propamocarb, propiconazol, propineb, proquinazid, protioconazol, piraclostrobin, piramostrobin, piraoxistrobin, pirazofós, piribencarb, piributicarb, pirifenox, pirimetanilo, pirofenona, piroquilón, quinoclamina, quinoxifeno,
 10 quintozeno, extracto de *Reynoutria sachalinensis*, sedaxano, siltiofamo, simeconazol, 2-fenilfenóxido de sodio, bicarbonato de sodio, pentaclorofenóxido de sodio, espiroxamina, azufre, SYP-Z071, SYP-Z048, aceites de alquitrán, tebuconazol, tebufloquina, tecnazeno, tetraconazol, tiabendazol, tifulzamida, tiofanato-metilo, tiram, tiadinilo, tolclofós-metilo, tolifluanid, triadimefón, triadimenol, triazóxido, triciclazol, tridemorf, trifloxistrobin, triflumizol, triflorina, triticonazol, validamicina, valifenalato, vinclozolina, zineb, ziram, zoxamid, *Candida oleophila*, *Fusarium oxysporum*, *Gliocladium* spp., *Phlebiopsis gigantea*, *Streptomyces griseoviridis*, *Trichoderma* spp., (RS)-N-(3,5-diclorofenil)-2-(metoximetil)-succinimida, 1,2-dicloropropano, 1,3-dicloro-1,1,3,3-tetrafluoroacetona hidrato, 1-cloro-2,4-dinitronaftaleno, 1-cloro-2-nitropropano, 2-(2-heptadecil-2-imidazolin-1-il)etanol, 1,1,4,4-tetraóxido de 2,3-dihidro-5-fenil-1,4-ditiina, acetato de 2-metoxietilmercurio, cloruro de 2-metoxietilmercurio, silicato de 2-metoxietilmercurio, 3-(4-clorofenil)-5-metilrodanina, tiocianato de 4-(2-nitroprop-1-enil)fenilo, ampropilfós, anilazina,
 15 azitiram, polisulfuro de bario, Bayer 32394, benodanilo, benquinox, bentalurón, benzamacril, benzamacril-isobutilo, benzamorf, binapacril, sulfato de bis(metilmercurio), óxido de bis(tributilestaño), butiobato, cadmio calcio cobre zinc zinc cromato sulfato, carbamorph, CECA, clobentiazona, cloraniformetano, clorfenazol, clorquinox, climbazol, bis(3-fenil-salicilato) de cobre, cromato de cobre y zinc, cufraneb, hidrazinio sulfato cúprico, cuprobam, ciclafuramid, cipendazol, ciprofuram, decafeantina, diclona, diclozolina, diclobutrazol, dimetirimol, dinocetón, dinosulfón, dinoterbón, dipiritiona, ditalimfós, dodicina, drazoxolon, EBP, ESBP, etaconazol, etem, etirim, fenaminosulf, fenapanilo, fenitropan, fluotrimazol, furcarbanilo, furconazol, furconazol-cis, furneciclo, furofanato, gliodina, griseofulvina, halacrinato, Hercules 3944, hexiltiofós, ICIA0858, isopamfós, isovalediona, mebenilo, mecarbinzid, metazoxolón, metfuroxam, metilmercurio diciandiamida, metsulfovax, milneb, anhídrido mucoclorico, miclozolin, N-3,5-diclorofenil-succinimida, N-3-nitrofenilitaconimida, natamicina, N-etilmercurio-4-toluenosulfonamida, bis(dimetilditiocarbamato)
 20 de níquel, OCH, dimetilditiocarbamato de fenilmercurio, nitrato de fenilmercurio, fosdifeno, protiocarb; hidrocloreto de protiocarb, piracarbolid, piridinitrilo, piroxicloro, piroxifur, quinacetol; sulfato de quinacetol, quinazamid, quinconazol, rabenzazol, salicilanilida, SSF-109, sultropeno, tecoram, tiadifluor, ticiofeno, tioclorfenim, tiofanato, tioquinox, tioximid, triamifós, triarimol, triazbutilo, triclamida, urbacid, y zarilamid, y cualquier combinación de los mismos.

35 Adicionalmente, los compuestos de la presente descripción se pueden combinar con otros plaguicidas, que incluyen insecticidas, nematocidas, mitocidas, artropodocidas, bactericidas o combinaciones de los mismos, que sean compatibles con los compuestos de la presente descripción en el medio seleccionado para la aplicación, y no sean antagonistas de la actividad del presente compuesto para formar mezclas plaguicidas y mezclas sinérgicas de los mismos. Los compuestos fungicidas de la presente invención a menudo se aplican junto con uno o más de otros plaguicidas para controlar una variedad más amplia de plagas no deseables. Cuando se usan en conjunto con otro u otros plaguicidas, los compuestos reivindicados aquí se pueden formular con el o los otros plaguicidas, mezclar en tanque con el o los otros plaguicidas, o aplicar de forma secuencial con el o los otros plaguicidas. Los insecticidas típicos incluyen, pero no se limitan a: insecticidas antibióticos tales como alosamidina y turingiensina; insecticidas tipo lactonas macrocíclicas tales como espinosad y espinetoram; insecticidas tipo avermectina tales como abamectina, doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina y selamectina; insecticidas tipo milbemicina tales como lepimectina, milbectina, milbemicina oxima y moxidectina; insecticidas arsenicales tales como arseniato de calcio, acetoarsenito de cobre, arseniato de cobre, arseniato de plomo, arsenito de potasio y arsenito de sodio; insecticidas botánicos tales como anabasina, azadiractina, d-limoneno, nicotina, piretrinas, cinerinas, cinerina I, cinerina II, jasmolina I, jasmolina II, piretrina I, piretrina II, quassia, rotenona, riania y sabadilla; insecticidas tipo carbamato tales como bendiocarb y carbarilo; insecticidas tipo metilcarbamato de benzofuranilo tales como benfuracarb, carbofurano, carbosulfano, decarbofurano y furatiocarb; insecticidas tipo dimetilcarbamato, dimitano, dimetilano, hiquincarb y pirimicarb; insecticidas tipo oxima carbamato tales como alanicarb, aldicarb, aldoxicarb, butocarboxim, butoxicarboxim, metomilo, nitrilcarb, oxamilo, tazimcarb, tiocarboxima, tiodicarb y tiofanox; insecticidas tipo metilcarbamato de fenilo tales como alixicarb, aminocarb, bufencarb, butacarb, carbanolato, cloetocarb, dicresilo, dioxacarb, EMPC, etiofencarb, fenetacarb, fenobucarb, isoprocacarb, metiocarb, metolcarb,
 40 hexacarbato, promacilo, promecarb, propoxur, trimetacarb, XMC y xililcarb; insecticidas tipo diamida tales como clorantraniliprol, ciantraniliprol y flubendiamida; insecticidas tipo dinitrofenol tales como dinex, dinoprop, dinosam y DNOC; insecticidas fluorados tales como hexafluorosilicato de bario, criolita, fluoruro de sodio, hexafluorosilicato de sodio y sulfuramid; insecticidas tipo formamidina tales como amitraz, clordimeform, formetanato y formparanato; insecticidas fumigantes tales como acrilonitrilo, disulfuro de carbono, tetracloruro de carbono, cloroformo,
 45 cloropicrina, para-diclorobenceno, 1,2-dicloropropano, formiato de etilo, dibromuro de etileno, dicloruro de etileno, óxido de etileno, cianuro de hidrógeno, yodometano, bromuro de metilo, metilcloroformo, cloruro de metileno, naftaleno, fosfina, fluoruro de sulfuro y tetracloroetano; insecticidas inorgánicos tales como bórax, polisulfuro de calcio, oleato de cobre, cloruro mercuriosos, tiocianato de potasio y tiocianato de sodio; inhibidores de la síntesis de la quitina tales como bistriflurón, buprofezin, clorfluazurón, ciromazina, diflubenzurón, flucicloxurón, flufenoxurón, hexaflumurón, lufenurón, novalurón, noviflumurón, penflurón, teflubenzurón y triflumurón; moléculas miméticas de las
 50
 55
 60
 65

hormonas juveniles tales como epofenonano, fenoxicarb, hidropreno, quinopreno, metopreno, piriproxifeno y tripreno; hormonas juveniles tales como la hormona juvenil I, la hormona juvenil II la hormona juvenil III; agonistas de las hormonas de la muda tales como cromafenozida, halofenozida, metoxifenozida y tebufenozida; hormonas de la muda tales como α -ecdisona y ecdisterona; inhibidores de la muda tales como diofenolano; precocenos tales como precoceno I, precoceno II y precoceno III; reguladores del crecimiento de los insectos no clasificados tales como diciclanilo; insecticidas análogos a la nereistoxina tales como bensultap, cartap, tiociclam y tiosultap; insecticidas nicotinoides tales como flonicamid; insecticidas derivados de nitroguanidina tales como clotianidina, dinotefurano, imidacloprid y tiametoxam; insecticidas tipo nitrometileno tales como nitenpiram y nitiazina; insecticidas piridilmetilamina tales como acetamiprid, imidacloprid, nitenpiram y tiacloprid; insecticidas tipo organocloro tales como bromo-DDT, camfecloro, DDT, pp'-DDT, etil-DDD, HCH, gamma-HCH, lindano, metoxicloro, pentaclorofenol y TDE; insecticidas ciclodiénicos tales como aldrin, bromocicleno, clorbicleno, clordano, clordecona, dieldrin, dilor, endosulfano, endrin, HEOD, heptacloro, HHDN, isobenzano, isodrin, kelevan y mirex; insecticidas tipo organofosfato tales como bromfenvinfós, clorfenvinfós, crotoxifós, diclorvós, dicrotofós, dimetilvinfós, fospirato, heptenofós, metocrotofós, mevinfós, monocrotofós, naled, naftalofós, fosfamidón, propafós, TEPP y tetraclorvinfós; insecticidas tipo organotiofosfato tales como dioxabenzofós, fosmetilano y fentoato; insecticidas tipo organotiofosfatos alifáticos tales como acetión, amitón, cadusafós, cloretoxifós, clormefós, demefión, demefión-O, demefión-S, demetón, demetón-O, demetón-S, demetón-metilo, demetón-O-metilo, demetón-S-metilo, demetón-S-metilsulfón, disulfotón, etión, etoprofós, IPSP, isotioato, malatión, metacrifós, oxidometón-metilo, oxidoprofós, oxidisulfotón, forato, sulfotep, terbufós y tiometón; insecticidas amidas alifáticas organotiofosfatos tales como amiditió, ciantoato, dimetoato, etoato-metilo, formotión, mecarbam, ometoato, protoato, sofamida y vamidotión; insecticidas tipo oxima organotiofosfato tales como cloifoxim, foxim y foxim-metilo; insecticidas tipo organotiofosfatos heterocíclicos tales como azametifós, coumafós, coumitoato, dioxatió, endotió, menazón, morfotión, fosalona, piraclófós, piridafentió y quinotió; insecticidas tipo benzotiopirano organotiofosfatos tales como diticrofós y ticrofós; insecticidas benzotriazina organotiofosfatos tales como azinfós-etilo y azinfós-metilo; insecticidas tipo isoindol organotiofosfatos tales como dialifós y fosmet; insecticidas isoxazol organotiofosfatos tales como isoxatió y zolaprofós; insecticidas pirazolopirimidina organotiofosfato tales como clorprazofós y pirazofós; insecticidas tipo piridina organotiofosfatos tales como clorpirifós y clorpirifós-metilo; insecticidas tipo pirimidina organotiofosfatos tales como butatió, diazinón, etrimfós, lirimfós, pirimifós-etilo, pirimifós-metilo, primidofós, pirimitato y tebupirimfós; insecticidas quinoxalina organotiofosfatos tales como quinalfós y quinalfós-metilo; insecticidas tipo tiadiazol organotiofosfatos tales como atidatió, litidatió, metidatió y protidatió; insecticidas tipo triazol organotiofosfatos tales como isazofós y triazofós; insecticidas fenilo organotiofosfatos tales como azotoato, bromofós, bromofós-etilo, carbofenotió, clortiofós, cianofós, citioato, dicaptón, diclofentió, etafós, famfur, fenclorfós, fenitrotión, fensulfotió, fentió, fentiónetilo, heterofós, jodfenfós, mesulfenfós, paratió, paratió-metilo, fenkaptón, fosnicloro, profenofós, protiofós, sulprofós, temefós, triclormetafós-3 y trifenofós; insecticidas tipo fosfonato tales como butonato y triclorfón; insecticidas tipo fosfonotioato tales como mecarfón; insecticidas tipo fenil etilfosfonotioato tales como fonofós y tricloronat; insecticidas tipo fenil fenilfosfonotioato tales como cianofenofós, EPN y leptofós; Insecticidas tipo fosforamidato tales como crufomato, fenamifós, fostietano, mefosfolano, fosfolano y pirimetafós; insecticidas tipo fosforamidotioato tales como acefato, isocarbofós, isofenofós, metamidofós y propetamfós; insecticidas tipo fosforodiamida tales como dimefox, mazidox, mipafox y schradano; insecticidas tipo oxadiazina tales como indoxacarb; insecticidas tipo oxadiazolina tales como metoxadiazona; insecticidas tipo ftalimida tales como dialifós, fosmet y tetrametrina; insecticidas tipo pirazol tales como tebufenpirad, tofebenpirad; insecticidas tipo fenilpirazol tales como acetoprol, fipronilo, pirafluprol, piriprol y vaniliprol; insecticidas tipo ésteres piretroides tales como acrinatrina, aletlina, bioaletrina, bartrina, bifentrina, bioetanometrina, cicletrina, cicloprotrina, ciflutrina, beta-ciflutrina, cihalotrina, gamma-cihalotrina, lambda-cihalotrina, cipermetrina, alfa-cipermetrina, beta-cipermetrina, theta-cipermetrina, zeta-cipermetrina, cifenotrina, deltametrina, dimeflutrina, dimetrina, empentrina, fenflutrina, fenpiritrina, fenpropatrina, fenvalerato, esfenvalerato, flucitrinato, fluvalinato, tau-fluvalinato, furetrina, imiprotrina, meperflutrina, metoflutrina, permetrina, biopermetrina, transpermetrina, fenotrina, praletrina, proflutrina, piresmetrina, resmetrina, bioresmetrina, cismetrina, teflutrina, teraletrina, tetrametilflutrina, tetrametrina, tralometrina y transflutrina; insecticidas tipo éteres piretroides tales como etofenprox, flufenprox, halfenprox, protrifenbuto y silafluofeno; insecticidas tipo pirimidinamina tales como flufenerim y pirimidifeno; insecticidas tipo pirrol tales como clorfenapir; insecticidas derivados del ácido tetrámico tales como espirotetramat; insecticidas derivados del ácido tetrónico tales como espiromesifeno; insecticidas derivados de la tiourea tales como diafentiurón; insecticidas derivados de la urea tales como flucofurón y sulcofurón; e insecticidas sin clasificar tales como closantel, naftenato de cobre, EXD, fenazaflor, fenoxacrim, hidrametilnón, isoprotilano, malonobeno, metaflumizona, nifluridida, plifenato, piridabeno, piridalilo, pirifluquinazon, rafxonida, sulfoxaflor, triarateno y triazamato, y cualquier combinación de los mismos.

Adicionalmente, los compuestos de la presente invención se pueden combinar con herbicidas que sean compatibles con los compuestos de la presente invención en el medio seleccionado para la aplicación, y no sean antagonistas de la actividad de los presentes compuestos para formar mezclas plaguicidas y mezclas sinérgicas de los mismos. Los compuestos fungicidas de la presente descripción se pueden aplicar junto con uno o más herbicidas para contralar una amplia variedad de plantas no deseadas. Cuando se usan junto con herbicidas, los compuestos reivindicados aquí se pueden formular con el o los herbicidas, mezclar en tanque con el o los herbicidas o aplicar de forma secuencial con el o los herbicidas. Los herbicidas típicos incluyen, pero no se limitan a: herbicidas tipo amida tales como alidocloro, beflubutamid, benzadox, benzipram, bromobutida, cafenstrol, CDEA, ciprazol, dimetenamid, dimetenamid-P, difenamid, epronaz, etnipromid, fentrazamida, flupoxam, fomesafeno, halosafeno, isocarbamid, isoxabeno, napropamida, naptalam, petoxamid, propizamida, quinonamid y tebutamo; herbicidas tipo anilida tales

como cloranocriilo, cisanilida, clomeprop, cipromid, diflufenicano, etobenzanid, fenasulam, flufenacet, flufenicano, mefenacet, mefluidida, metamifop, monalida, naproanilida, pentanocloro, picolinafeno y propanilo; herbicidas tipo arilalanina tales como benzoilprop, flamprop y flamprop-M; herbicidas tipo cloroacetanilida tales como acetocloro, alacloro, butacloro, butenacloro, delacloro, dietatilo, dimetacloro, metazacloro, metolacloro, S-metolacloro, pretilacloro, propacloro, propisocloro, prinacloro, terbucloro, tenilcloro y xilacloro; herbicidas tipo sulfonanilida tales como benzofluoro, perfluidona, pirimisulfano y profluazol; herbicidas tipo sulfonamida tales como asulam, carbasulam, fenasulam y orizalina; herbicidas tipo tioamida tales como clortiamid; herbicidas antibióticos tales como bilanafós; herbicidas tipo ácido benzoico tales como cloramben, dicamba, 2,3,6-TBA y tricamba; herbicidas tipo ácido pirimidiniloxibenzoico tales como bispiribac y piriminobac; herbicidas tipo ácido pirimidiniltiobenzoico tales como piritiobac; herbicidas tipo ácido ftálico tales como clortal; herbicidas tipo ácido picolínico tales como aminopirialid, clopiralid y picloram; herbicidas tipo ácido quinolinacarboxílico tales como quinclorac y quinmerac; herbicidas arsenicales tales como ácido cacodílico, CMA, DSMA, hexaflurato, MAA, MAMA, MSMA, arsenito de potasio y arsenito de sodio; herbicidas tipo la benzoilciclohexanodiona tales como mesotriona, sulcotriona, tefuriltriona y tembotriona; herbicidas tipo benzofuranil alquilsulfonato tales como benfuresato y etofumesato; herbicidas tipo benzotiazol tales como benzazolina; herbicidas tipo carbamato tales como asulam, carboxazol, clorprocarb, diclormato, fenasulam, karbutilato y terbucarb; herbicidas tipo carbanilato tales como barbán, BCPC, carbasulam, carbetamida, CEPC, clorbufam, clorprofam, CPPC, desmedifam, fenisofam, fenmedifam, fenmedifam-etilo, profam y swep; herbicidas tipo ciclohexeno oxima tales como aloxidim, butroxidim, cletodim, cloproxidim, cicloxidim, profoxidim, setoxidim, tepraloxidim y tralcoxidim; herbicidas tipo ciclopropilisoxazol tales como isoxaclortol e isoxaflutol; herbicidas tipo dicarboximida tales como cinidón-etilo, flumezina, flumiclorac, flumioxazina y flumipropina; herbicidas tipo dinitroanilina tales como benfluralina, butralina, dinitramina, etalfluralina, flucloralina, isopropalina, metalpropalina, nitalina, orizalina, pendimetalina, prodiamina, profluralina y trifluralina; herbicidas tipo dinitrofenol tales como dinofenato, dinoprop, dinosam, dinoseb, dinoterb, DNOC, etinofeno y medinoterb; herbicidas tipo éter de difenilo tales como etoxifeno; herbicidas tipo éter de nitrofenilo tales como acifluorfenol, aclonifeno, bifenox, clometoxifeno, clomitrofenol, etnipromida, fluorodifeno, fluoroglicofeno, fluoronitrofenol, fomesafeno, furiloxifeno, halosafeno, lactofeno, nitrofenol, nitrofluorfenol y oxifluorfenol; herbicidas tipo ditiocarbamatos tales como dazomet y metam; herbicidas alifáticos halogenados tales como alorac, cloropón, dalapón, flupropanato, hexacloroacetona, yodometano, bromuro de metilo, ácido monocloroacético, SMA y TCA; herbicidas tipo imidazolinona tales como imazametabenz, imazamox, imazapic, imazapir, imazaquina e imazetapir; herbicidas inorgánicos tales como sulfamato de amonio, bórax, clorato de calcio, sulfato de cobre, sulfato ferroso, azida de potasio, cianato de potasio, azida de sodio, clorato de sodio y ácido sulfúrico; herbicidas tipo nitrilo tales como bromobonilo, bromoxinilo, cloroxinilo, diclobenilo, yodobonilo, ioxinilo y piraclonilo; herbicidas organofosforados tales como amiprofós-metilo, anilofós, bensulida, bilanafós, butamifós, 2,4-DEP, DMPA, EBEP, fosamina, glufosinato, glufosinato-P, glifosato y piperofós; herbicidas tipo fenoxi tales como bromofenoxim, clomeprop, 2,4-DEB, 2,4-DEP, difenopenteno, disul, erbón, etnipromid, fenteracol y trifopsima; herbicidas tipo oxadiazolina tales como metazol, oxadiargilo, oxadiazón; herbicidas tipo oxazol tales como fenoxasulfona; herbicidas fenoxiacéticos tales como 4-CPA, 2,4-D, 3,4-DA, MCPA, MCPA-tioetilo y 2,4,5-T; herbicidas fenoxibutíricos tales como 4-CPB, 2,4-DB, 3,4-DB, MCPB y 2,4,5-TB; herbicidas fenoxipropiónicos tales como cloprop, 4-CPP, diclorprop, diclorprop-P, 3,4-DP, fenoprop, mecoprop y mecoprop-P; herbicidas tipo ariloxifenoxipropiónicos tales como clorazifop, clodinafop, clofop, cihalofop, diclofop, fenoxaprop, fenoxaprop-P, fentiaprop, fluazifop, fluazifop-P, haloxifop, haloxifop-P, isoxapirifop, metamifop, propaquizafop, quizalofop, quizalofop-P y trifop; herbicidas tipo fenilendiamina tales como dinitramina y prodiamina; herbicidas tipo pirazol tales como piroxasulfona; herbicidas tipo benzoilpirazol tales como benzofenap, pirasulfotol, pirazolinato, pirazoxifeno y topamezona; herbicidas tipo fenilpirazol tales como fluzolato, nipiraclorfenol y piraflufeno; herbicidas tipo piridazina tales como credazina, piridafol y piridato; herbicidas tipo piridazinona tales como brompirazón, cloridazón, dimidazón, flufenpir, metflurazón, norflurazón, oxapirazón y pidanón; herbicidas tipo piridina tales como ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)picolínico, aminopirialid, clidinato, clopiralid, ditiopir, fluoxipir, haloxidina, picloram, picolinafeno, piriclor, tiazopir y triclopir; herbicidas tipo pirimidinadiamina tales como iprimidam y tioclorim; herbicidas de amonio cuaternario tales como ciperquat, dietamquat, difenzoquat, diquat, morfamquat y paraquat; herbicidas tipo tiocarbamato tales como butilato, cicloato, di-alato, EPTC, esprocarb, etiolato, isopolinato, metiobencarb, molinato, orbencarb, pebulato, prosulfocarb, piributicarb, sulfalato, tiobencarb, tiocarbamil, tri-alato y vernolato; herbicidas de tipo tiocarbonato tales como dimexano, EXD y proxano; herbicidas tipo tiourea tales como metiurón; herbicidas tipo triazina tales como dipropetrina, indaziflam, triaziflam y trihidroxitriazina; herbicidas tipo clorotriazina tales como atrazina, clorazina, cianazina, ciprazina, eglinazina, ipazina, mesoprazina, procirozina, proglinazina, propazina, sebutilazina, simazina, terbutilazina y trietazina; herbicidas tipo metoxitriazina tales como atratona, metometona, prometona, sebumetona, simetona y terbumetona; herbicidas tipo metiltiotriazina tales como ametrina, aziprotrina, cianatrina, desmetrina, dimetametrina, metoprotrina, prometrina, simetrina y terbutrina; herbicidas tipo triazinona tales como ametridona, amibuzina, hexazinona, isometiozina, metamitrona y metribuzina; herbicidas tipo triazol tales como amitrol, cafenstrol, epronaz y flupoxam; herbicidas tipo triazolona tales como amicarbazona, bencarbazona, carfentrazona, flucarbazona, ipfencarbazona, propoxicarbazona, sulfentrazona y tienicarbazona-metilo; herbicidas tipo triazolopirimidina tales como cloransulam, diclosulam, florasulam, flumetsulam, metosulam, penoxsulam y piroxsulam; herbicidas tipo uracilo tales como benzfendizona, bromacilo, butafenacilo, flupropacilo, isocilo, lenacilo, saflufenacilo y terbacilo; herbicidas tipo urea tales como bentiazurón, cumilurón, ciclurón, dicloralurea, diflufenzopir, isonururón, isourón, metabenziazurón, monisourón y norurón; herbicidas tipo fenilurea tales como anisurón, buturón, clorbromurón, cloreturón, clorotolurón, cloroxurón, daimurón, difenoxurón, dimefurón, diurón, fenurón, fluometurón, fluotiurón, isoproturón, linurón, metiurón, metildimurón, metobenzurón, metobromurón, metoxurón, monolinurón,

monurón, neburón, paraflurón, fenobenzurón, sidurón, tetraflurón y tidiazurón; herbicidas tipo pirimidinilsulfonilurea tales como amidosulfurón, azimsulfurón, bensulfurón, clorimurón, ciclosulfamurón, etoxisulfurón, flazasulfurón, flucetosulfurón, flupirsulfurón, foramsulfurón, halosulfurón, imazosulfurón, mesosulfurón, nicosulfurón, ortosulfamurón, oxasulfurón, primisulfurón, propirisulfurón, pirazosulfurón, rimsulfurón, sulfometurón, sulfosulfurón y trifloxisulfurón; herbicidas tipo triazinilsulfonilurea tales como clorsulfurón, cinosulfurón, etametsulfurón, yodosulfurón, metsulfurón, prosulfurón, tifensulfurón, triasulfurón, tribenurón, triflusulfurón y tritosulfurón; herbicidas tipo tiadiazolilurea tales como butiurón, etidimurón, tebutiurón, tiazaflurón y tidiazurón; y herbicidas no clasificados tales como acroleína, alcohol alílico, aminociclopiracloro, azafenidina, bentazona, benzobiciclón, biciclopirona, butidazol, cianamida de calcio, cambendicloro, clorfenac, clorfenprop, clorflurazol, clorflurenol, cinmetilina, clomazona, CPMF, cresol, cianamida, orto-diclorobenceno, dimepiperato, endotal, fluoromidina, fluridona, flurocloridona, flurtamona, flutiacet, indanofano, metil isotiocianato, OCH, oxaziclomefona, pentaclorofenol, pentoxazona, acetato de fenilmercurio, prosulfalina, piribenzoxim, piriftalida, quinoclamina, rodetanilo, sulglicapina, tidiazimina, tridifano, trimeturón, tripropindán y tritac.

Los compuestos de la presente invención pueden tener amplios intervalos de eficacia como fungicidas e insecticidas. La cantidad exacta del material activo que se va a aplicar depende no sólo del material activo específico que se va a aplicar, sino también de la particular acción deseada, el patógeno o plaga que se va a controlar y la etapa de crecimiento de las mismas, así como la parte de la planta, animal o de otro medio que se va a poner en contacto con el compuesto. Así, todos los compuestos y las formulaciones que los contienen, pueden no ser igualmente eficaces en concentraciones similares o contra la misma especie de patógeno y plaga.

Los compuestos son eficaces en el uso en plantas en una cantidad fitológicamente aceptable. La expresión "cantidad fitológicamente aceptable" se refiere a una cantidad de un compuesto que mata o inhibe la plaga o enfermedad de la planta, para la cual se desea el control, pero no es significativamente tóxica para la planta. Esta cantidad en general será de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1000 partes por millón (ppm), siendo preferido de 1 a 500 ppm.

La concentración exacta de compuesto requerida varía con la plaga o enfermedad que ha de ser controlada, el tipo de formulación usado, el procedimiento de aplicación, las especies concretas de las plantas o animales, las condiciones climáticas y similares. Para fungicidas, la dilución y velocidad de aplicación dependerá del tipo de equipo empleado, el método y frecuencia de aplicación deseada y las enfermedades a controlar, aunque la cantidad eficaz es normalmente de aproximadamente 0,01 kilogramos (kg) a aproximadamente 20 kg, de ingrediente activo (i.a.) por hectárea (ha). Como un fungicida foliar, un compuesto de la presente invención se aplica normalmente a plantas en crecimiento en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 y preferiblemente de aproximadamente 0,125 a aproximadamente 0,5 kg por hectárea.

Como fungicida aplicado a semillas, la cantidad de sustancia tóxica como revestimiento sobre la semilla está normalmente en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 250 gramos (g) y preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 60 g por 100 kg de semillas. Como fungicida para el suelo, el producto químico se puede incorporar en el suelo o aplicar a la superficie del suelo o una caja de semillero de arroz, normalmente con una tasa de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 kg por hectárea.

La cantidad real de insecticida o acaricida a aplicar en el lugar de las plagas, en general no es crítico, y lo pueden determinar fácilmente los expertos en la técnica. En general, se espera que concentraciones de aproximadamente 0,01 g de plaguicida por hectárea a aproximadamente 5000 g de plaguicida por hectárea, proporcionen un buen control.

El lugar al cual se aplica un plaguicida puede ser cualquier lugar habitado por cualquier plaga, por ejemplo, cultivos vegetales, árboles frutales y nogales, viñas, plantas ornamentales, animales domésticos, las superficies interiores o exteriores de edificios, y el terreno alrededor de edificios. El control de las plagas en general significa que se reducen las poblaciones, actividad, o ambos, de la plaga en un lugar. Esto puede ocurrir cuando: las poblaciones de plagas son rechazadas de un lugar; cuando las plagas son incapacitadas, parcial o completamente, temporal o permanentemente, en o alrededor de un lugar; o las plagas son exterminadas, del todo o en parte, en o alrededor de un lugar. Por supuesto, se puede producir una combinación de estos resultados. En general, las poblaciones de la plaga, actividad o ambos, se reducen de convenientemente más de 50%, preferiblemente más de 90%, incluso más preferiblemente más de 99%.

En general, con cebos, los cebos se colocan en el suelo donde, por ejemplo, las termitas pueden venir a ponerse en contacto con el cebo. Los cebos también se pueden aplicar a una superficie de un edificio (superficie horizontal, vertical o inclinada, por ejemplo, las hormigas, termitas, cucarachas y moscas pueden venir a ponerse en contacto con el cebo.

Debido a la capacidad única de los huevos de algunas plagas a resistir plaguicidas, pueden ser convenientes aplicaciones repetidas para controlar las larvas recién emergidas.

El movimiento sistémico de los plaguicidas en las plantas se puede usar para controlar las plantas en una parte de la planta aplicando los plaguicidas en una parte diferente de la planta, o en un sitio donde el sistema radicular de una

planta puede absorber plaguicidas. Por ejemplo, el control de los insectos de alimentación foliar se puede hacer por riego por goteo o aplicación en surco, o tratando la semilla antes de plantarla. El tratamiento para semillas se puede aplicar a todos los tipos de semillas, incluyendo aquellas de las cuales germinarán plantas genéticamente transformadas para expresar características especiales. Los ejemplos representativos incluyen los que expresan proteínas tóxicas para plagas de invertebrados, tales como *Bacillus thuringiensis* u otras toxinas insecticidas, los que expresan resistencia a herbicida, tal como semillas "Roundup Ready" o aquellos con genes extraños "apilados" que expresan toxinas insecticidas, resistencia a herbicida, potenciación de la nutrición o cualquier otro rasgo beneficioso. Además, los tratamientos de semillas con la invención descrita en este documento, pueden potenciar además la capacidad de la planta para aguantar mejor condiciones de crecimiento estresantes. Esto da como resultado una planta más saludable, más vigorosa, que puede llevar a mayores rendimientos en la cosecha.

Será fácilmente evidente que la invención se puede usar con plantas transformadas genéticamente para expresar rasgos especializados, tal como *Bacillus thuringiensis* u otras toxinas insecticidas, o las que expresan resistencia herbicida, o aquellas con genes extraños "apilados" que expresan toxinas insecticidas, resistencia a herbicida, mejora de la nutrición o cualquier otro rasgo beneficioso. Un ejemplo de dicho uso, es pulverizar dichas plantas con la invención descrita en este documento.

La invención descrita en este documento puede ser adecuada para controlar endoparásitos y ectoparásitos en el sector de la medicina veterinaria o en el campo de la cría de animales. Los compuestos según la invención se aplican aquí de una manera conocida, tal como por administración oral en forma, por ejemplo, de comprimidos, cápsulas, bebidas, gránulos, por aplicación dérmica en forma de, por ejemplo, baño de desinfección, pulverizado, vertido, punteado y empolvado, y por administración parenteral en forma, por ejemplo, de una inyección.

La invención descrita en este documento se puede usar también de forma ventajosa en la cría de ganado, por ejemplo, ganado vacuno, ovino, porcino, pollos y gansos. Las formulaciones adecuadas se pueden administrar por vía oral a los animales con el agua de beber o alimento. Las dosificaciones y formulaciones que son adecuadas dependerán de las especies.

En particular, los compuestos de la presente invención pueden controlar eficazmente una variedad de insectos y hongos indeseables que infectan cultivos de plantas útiles. La actividad se puede demostrar contra una variedad de hongos, incluyendo los que producen las siguientes enfermedades de plantas: antracnosis del pepino (*Colletotrichum lagenarium*); mildiú pulverulento del pepino (*Erysiphe* spp.); mancha del nudo y de la gluma del trigo (*Septoria nodorum*); mildiú de las cucurbitáceas (*Pseudoperonospora cubensis*); añublo del arroz (*Magnaporthe grisea*); roya parda del trigo (*Puccinia recondita tritici*); septoriosis del trigo (*Septoria tritici*); sarna del manzano (*Venturia inaequalis*); mildiú de la vid (*Plasmopara viticola*); mildiú pulverulento del trigo (*Erysiphe graminis*); mildiú pulverulento de la vid (*Uncinula necator*); tizón tardío (*Phytophthora infestans*); tizón temprano (*Alternaria solani*); tizón foliar de los cereales (*Cochliobolus sativus*); añublo de la vaina del arroz (*Rhizoctonia solani*), y carbón del maíz (*Ustilago maydis*).

Se puede demostrar la actividad de estos compuestos en una variedad de insectos, incluyendo el gusano soldado (*Spodoptera exigua*), mosquito (*Aedes aegypti*), mosca de la fruta (*Drosophila melanogaster*), pulgón verde del melocotonero (*Myzus persicae*), pulgón del algodón (*aphis gossypii*), y gusano/gusano del maíz (*Helicoverpa zea*).

Los expertos en la técnica entenderán que la eficacia del compuesto en los hongos e insectos anteriores establece la utilidad general de los compuestos como fungicidas, insecticidas, acaricidas y parasiticidas.

Procedimientos experimentales representativos

Definiciones de cromatografía

Prep RP-HPLC (cromatografía de líquidos de alto rendimiento de fase inversa, preparativa):

Columna 20 mm x 250 mm S5 μ m 120Å YMC-AQ, o 50 mm x 250 mm S10 μ m 120Å YMC-AQ, usando ácido fosfórico al 0,1% v/v (H₃PO₄) con mezclas de acetonitrilo/agua (CH₃CN/H₂O) como eluyente;

HPLC (cromatografía de líquidos de alto rendimiento): sistema de disolventes CH₃CN/H₂O en C8-C18 con soporte de gel de sílice

TLC (cromatografía en capa fina): placas de gel de sílice (SiO₂)/vidrio, eluidas con hexano, éter dietílico (Et₂O), diclorometano (CH₂Cl₂), acetato de etilo (EtOAc), alcohol metílico (MeOH), o cualquier mezcla útil de estos;

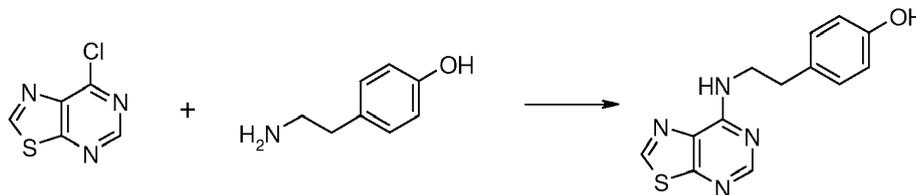
GC (cromatografía de gases);

GC-MS (cromatografía de gases-espectrometría de masas)

LC-MS (cromatografía de líquidos-espectrometría de masas)

RMN: s = singlete, an. = ancho, m = multiplete, d = doblete, dd = doblete de dobletes, ddd = doblete de dobletes de dobletes, t = triplete, q = cuartete; fuerza del campo 300 MHz (salvo que se indique otra cosa).

Ejemplo 1

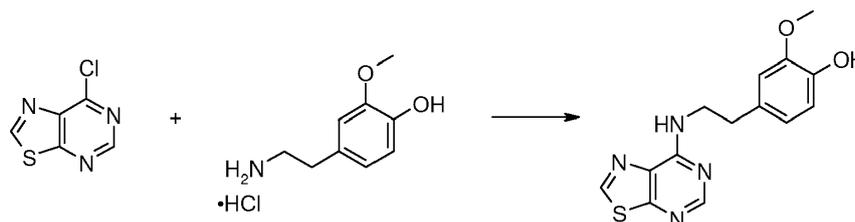


- 5 4-[2-(tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-ilamino)-etil]-fenol. Se disolvieron 7-clorotiazolo[5,4-d]pirimidina (2,71 gramos (g), 15,7 milimoles (mmol)) y tiramina (2,16 g, 15,7 mmol) con agitación magnética en *N,N*-dimetilformamida (DMF; 20 mililitros (ml)) en un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un refrigerante de reflujo y un tubo de nitrógeno seco a 25°C. A la solución se añadió carbonato potásico (K₂CO₃; 6,0 g, 43,4 mmol), y la mezcla se calentó a 100°C, después se enfrió a 25°C y se agitó durante la noche. La reacción se diluyó con agua (H₂O; 150 ml), y después se trató con ácido clorhídrico 2 N (HCl) para ajustar el pH a 6. La capa acuosa se lavó repetidamente con EtOAc, y las fracciones orgánicas mezcladas se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar el 4-[2-(tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-ilamino)-etil]-fenol (compuesto 3; 1,0 g) en forma de un polvo de color ámbar: p.f. 161-168°C; RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 9,24 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,29 (s ancho, 1H), 7,04 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,67 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 3,65 (m, 2H), 2,81 (m, 2H); ESIMS *m/z* 273,1 ([M+H]⁺).

- 15 Preparado de la misma forma:

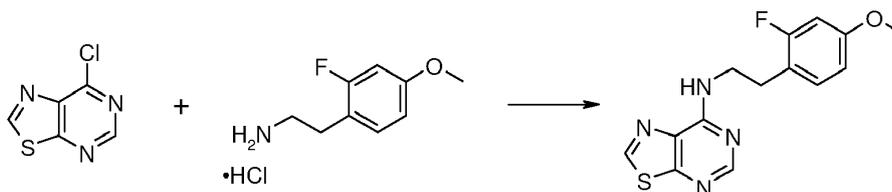
Compuesto 1, [1-(4-Metoxifenil)-etil]-tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il-amina.

Ejemplo 2



- 20 2-Metoxi-4-[2-(tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-ilamino)-etil]-fenol. Se disolvieron 7-clorotiazolo[5,4-d]pirimidina (350 miligramos (mg), 2 mmol) e hidrocloreto de 4-(2-aminoetil)-2-metoxifenol (410 mg, 2 mmol) con agitación magnética en DMF caliente (10 ml) en un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un refrigerante de reflujo y un tubo de nitrógeno seco. La solución se enfrió a temperatura ambiente y después se trató con hidruro sódico (NaH, dispersión en aceite al 60%; 250 mg, 6,25 mmol). Después de agitar durante 1 hora (h), la mezcla se diluyó con H₂O, (120 ml) y se neutralizó con HCl 2 N. Después de agitar durante otra hora, la suspensión se filtró. El filtrado se lavó con un volumen equivalente de Et₂O/EtOAc 1:1. La fracción orgánica se filtró y se concentró a vacío para dar 310 mg de una goma amarilla. Este material se disolvió en un volumen mínimo de CH₂Cl₂, y después se diluyó con hexano mientras se calentaba a reflujo para separar por evaporación el CH₂Cl₂. El líquido sobrenadante turbio se separó por decantación de la película amarilla que había precipitado. Tras enfriar el líquido sobrenadante a temperatura ambiente, se formó un sólido. Este líquido sobrenadante se vertió fuera para dar el 2-metoxi-4-[2-(tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-ilamino)-etil]-fenol (compuesto 12; 70 mg) en forma de cristales de color beige: p.f. 151-154°C; RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 9,18 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,18 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 6,68 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,63 (dd, *J* = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 3,77-3,67 (m, 5H), 2,84 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H); ESIMS *m/z* 303,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 3



- 35 [2-(2-Fluoro-4-metoxifenil)-etil]-tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-ilamina. Se disolvió 7-clorotiazolo[5,4-d]pirimidina (564 mg, 3,3 mmol) con agitación magnética en DMF (10 ml) en un matraz de fondo redondo de 25 ml, equipado con un tubo de nitrógeno seco a 25°C. Se añadieron a la solución hidrocloreto de 2-(2-fluoro-4-metoxifenil)-etilamina (700 mg,

3,4 mmol) y trietilamina (Et_3N ; 1,19 ml, 8,5 mmol). Después de agitar durante la noche, la reacción se diluyó con disolución acuosa (ac.) saturada (sat.) de cloruro amónico (NH_4Cl ; 10 ml) y se concentró a vacío. El residuo se repartió entre H_2O (10 ml) y EtOAc (3 x 10 ml). Las fracciones orgánicas juntas se diluyeron con pentano (15 ml), se lavaron con H_2O (10 ml) y salmuera (10 ml). Después de secar (sulfato sódico; Na_2SO_4), la disolución se filtró a través de un tapón de SiO_2 /algodón, y se concentró a vacío para dar 0,38 g. Las fracciones acuosas se lavaron con EtOAc adicional, se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron a través de un tapón de SiO_2 /algodón, y se concentraron a vacío para proporcionar 0,23 g adicionales de producto bruto. Las dos fracciones se combinaron y se purificaron por cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc/hexano al 0-100%). Las fracciones adecuadas se juntaron para dar la [2-(2-fluoro-4-metoxifenil)-etil]-tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-ilamina (compuesto 55; 230 mg) en forma de un sólido dorado: p.f. 136-139°C; RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,21 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,32 (m ancho, 1H), 7,19 (t, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,77-6,67 (m, 2H), 3,74-3,67 (m, 5H), 2,89 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H); ESIMS m/z 305,5 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Preparado de la misma forma:

Compuesto 10, [2-(4-metoxi-2,5-dimetilfenil)-etil]-tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-ilamina.

Compuesto 15, 4-[2-(tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-ilamino)-propil]-fenol.

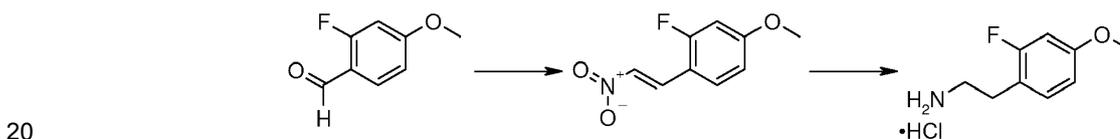
15 Compuesto 19, [2-(4-metoxi-3-metilfenil)-etil]-tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-ilamina.

Compuesto 21, [2-(3-bromo-4-metoxifenil)-etil]-tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-ilamina.

Compuesto 28, [2-(4-metoxi-2,3-dimetilfenil)-etil]-tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-ilamina.

Compuesto 56, [2-(4-metoxi-2-metilfenil)-etil]-tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-ilamina.

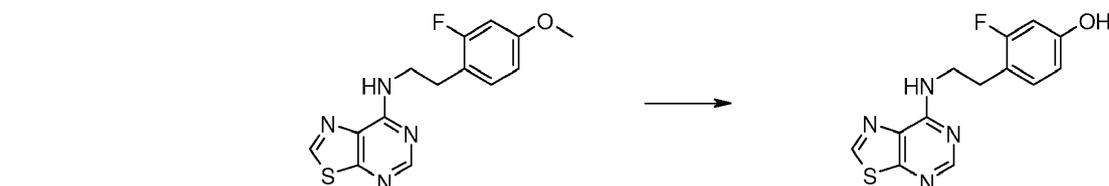
Preparación 1.



Etapa 1. 2-Fluoro-4-metoxi-1-((*E*)-2-nitrovinil)benceno. Una solución de 2-fluoro-4-metoxibenzaldehído (5,0 g, 33 mmol) y acetato amónico (NH_4OAc ; 1,0 g, 13 mmol) en nitrometano (40 ml) se calentó en un baño de vapor durante 2,5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo pegajoso se repartió entre CH_2Cl_2 y H_2O . La capa orgánica se lavó con salmuera semisaturada, se secó (sulfato magnésico; MSO_4), se filtró y se concentró. El residuo se trituró en hexano y el sólido se filtró y lavó con hexano y se secó para dar el 2-fluoro-4-metoxi-1-((*E*)-2-nitrovinil)benceno (5,57 g) en forma de un sólido naranja: p.f. 80-82°C. Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,02 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 7,43 (m, 1H), 6,80-6,68 (m, 2H), 3,87 (s, 3H); EIMS m/z 197 ($[\text{M}]^+$).

Etapa 2. Hidrocloruro de 2-(2-fluoro-4-metoxifenil)etilamina. En una atmósfera de nitrógeno, se añadió 2-fluoro-4-metoxi-1-((*E*)-2-nitrovinil)benceno (26,5 g, 134,5 mmol) en porciones a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (LiAlH_4 ; 16 g, 195 mmol) en THF (1 litro (l)) a 0°C. Después la mezcla se calentó a reflujo, y después de 3,5 h, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se inactivó con cuidado con H_2O (34,6 ml) e hidróxido sódico acuoso al 10% (NaOH ; 28 ml). Después de separar los precipitados verdes por filtración con succión, el filtrado se secó (MSO_4), se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo aceitoso se disolvió en EtOAc (150 ml) y después se añadió HCl concentrado (conc.) para ajustar el pH a aproximadamente 1. Se añadió Et_2O (1 litro) con agitación, el sólido se recogió por filtración con succión y se lavó con una cantidad pequeña de acetona, y después se secó a vacío para dar 12,3 g del hidrocloruro de 2-(2-fluoro-4-metoxifenil)etilamina en forma de un sólido blanco, p.f. 162-165°C. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se secó azeotrópicamente por suspensión en tolueno y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en alcohol metílico (MeOH) y la solución se diluyó con EtOAc para precipitar producto adicional. La segunda cosecha se recogió por filtración con succión y se lavó con EtOAc, proporcionando otros 7,3 g de producto. El rendimiento total era 19,6 g (72%). RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,29 (ancho, 3H), 7,24 (t, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,84-6,73 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,99-2,83 (m, 4H); ESIMS m/z 169,9 ($[\text{M}]^+-\text{HCl}$).

Ejemplo 4



3-Fluoro-4-[2-(tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-ilamino)-etil]-fenol. Se disolvió [2-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-etil]-tiazolo[5,4-

d]pirimidin-7-ilamina (204 mg, 0,67 mmol) en CH₂Cl₂ (3,4 ml) en un matraz de fondo redondo de 25 ml, equipado con una barra agitadora magnética, un septo y un tubo de nitrógeno seco. Después de enfriar a 0°C, la solución se trató con solución de tribromuro de boro 1,0 M (BBr₃) en CH₂Cl₂ (3,4 ml), y la mezcla de reacción se volvió marrón. Después de agitar 3 h a 0°C, la mezcla se trató con bicarbonato sódico ac. sat. (NaHCO₃; 10 ml) y se agitó a 0°C durante otra hora. El precipitado se recogió por filtración con succión, se lavó con H₂O fría (2 x 5 ml), y se secó al aire sobre el filtro para proporcionar el 3-fluoro-4-[2-(tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-ilamino)-etil]-fenol (compuesto 58; 127 mg) en forma de un polvo de color beige: p.f. 193°C; RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 9,64 (s ancho, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,42 (m ancho, 2H), 7,07 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,53-6,49 (m, 2H), 3,71-3,66 (m, 2H), 2,85 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H); ESIMS: *m/z* 291,2 ([M+H]⁺).

10 Preparado de la misma forma:

Compuesto 11, 2,5-dimetil-4-[2-(tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-ilamino)-etil]-fenol.

Compuesto 20, 2-metil-4-[2-(tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-ilamino)-etil]-fenol.

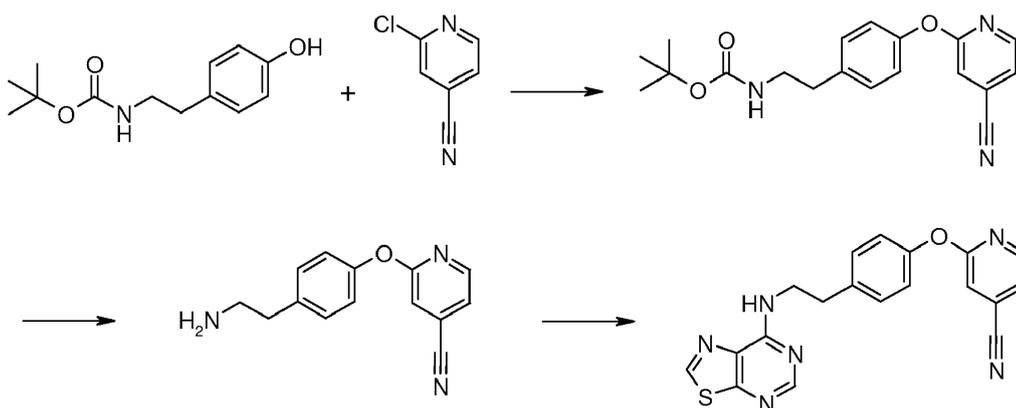
Compuesto 25, 2-bromo-4-[2-(tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-ilamino)-etil]-fenol.

Compuesto 26, 2,3-dimetil-4-*d*]-(tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-ilamino)-etil]-fenol.

15 Compuesto 39, 2-fluoro-4-[2-(tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-ilamino)-etil]-fenol.

Compuesto 57, 3-metil-4-[2-(tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-ilamino)-etil]-fenol.

Ejemplo 5



20 2-{4-[2-(Tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-ilamino)-etil]-fenoxi}-isonicotinonitrilo. Se disolvieron 7-clorotiazolo[5,4-*d*]pirimidina (0,26 g, 1,5 mmol), 2-[4-(2-aminoetil)-fenoxi]-isonicotinonitrilo (0,36 g, 1,5 mmol) y Et₃N (231 mg, 2,3 mmol) con agitación magnética en DMF (10 ml) en un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con un tubo de nitrógeno seco a 25°C. Después de agitar durante la noche, la reacción se diluyó con H₂O (100 ml) y se neutralizó con HCl 2 N. La mezcla se repartió en una solución de EtOAc/Et₂O 1:1 (3 x 50 ml). Las fracciones orgánicas juntas se filtraron y se concentraron a vacío para dar una goma amarilla, 0,54 g. La goma se disolvió en un volumen pequeño de EtOAc y se pasó por una columna corta de SiO₂ con EtOAc/Et₂O como eluyente. Se juntaron las fracciones adecuadas y se concentraron a vacío para dar el 2-{4-[2-(tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-ilamino)-etil]-fenoxi}-isonicotinonitrilo (compuesto 2; 230 mg) en forma de un sólido blanco: p.f. 145-148°C; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,77 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,33 (dd, *J* = 5,1, 0,7 Hz, 1H), 7,39-7,29 (m, 2H), 7,20 (dd, *J* = 5,1, 1,3 Hz, 1H), 7,17-7,13 (m, 1H), 7,13-7,06 (m, 2H), 6,27 (s, 1H), 3,95 (dd, *J* = 12,6, 6,2 Hz, 2H), 3,05 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H); ESIMS *m/z* 375,2 ([M+H]⁺).

Preparado de la misma forma:

Compuesto 40, tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il-[2-[4-(2-trifluorometilpiridin-4-iloxi)-fenil]-etil]-amina.

Compuesto 44, (2-dibenzofuran-2-iletil)-tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-ilamina.

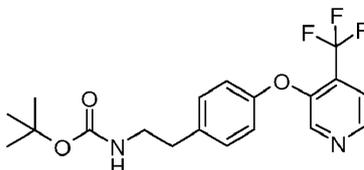
Preparación 2.

35 Éster *terc*-butilico del ácido {2-[4-(4-cianopiridin-2-iloxi)-fenil]-etil}-carbámico. Se disolvieron el éster *terc*-butilico del ácido [2-(4-hidroxifenil)-etil]-carbámico (5,31 g, 22,4 mmol) y 2-cloroisonicotinonitrilo (3,27 g, 22,4 mmol) con agitación magnética en dimetilsulfóxido (DMSO; 50 ml) en un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con un refrigerante de reflujo y un tubo de nitrógeno seco a 25°C. Se añadió a la solución K₂CO₃ (6,0 g, 43,5 mmol), y la mezcla de reacción se calentó lentamente a 135-140°C a lo largo de 1 h. La reacción se filtró, se concentró a vacío y se diluyó con H₂O (500 ml). El precipitado que se formó se recogió por filtración con succión, se disolvió en CH₂Cl₂ y

se trató con carbón decolorante. La mezcla se filtró y se concentró a vacío para dar el éster *terc*-butilico del ácido {2-[4-(4-cianopiridin-2-iloxi)-fenil]-etil}-carbámico (5,57 g) en forma de un sólido beige: p.f. 92-96°C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,32 (d, J= 5,3 Hz, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,20 (dd, J= 5,1, 0,8 Hz, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,10-7,04 (m, 3H), 3,40 (m ancho, 2H), 2,83 (m, 2H), 1,45 (s, 9H); ESIMS *m/z* 284,2 ([M - C₄H₈ +H]⁺). Este material se usó sin más purificación en la siguiente etapa.

5

Preparado de la misma forma:

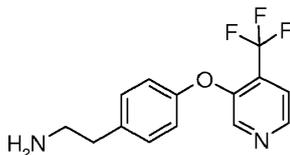


Éster *terc*-butilico del ácido {2-[4-(4-trifluoroetilpiridin-3-iloxi)-fenil]-etil}-carbámico en forma de un aceite incoloro, a partir de la 3-fluoro-4-trifluoroetilpiridina: ESIMS *m/z* 382 ([M]⁺).

- 10 2-[4-(2-Aminoetil)-fenoxi]-isonicotinonitrilo: el éster *terc*-butilico del ácido {2-[4-(4-cianopiridin-2-iloxi)-fenil]-etil}-carbámico (5,57 g, 8,2 mmol) se disolvió con agitación magnética en CH₂Cl₂ (100 ml) en un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con un tubo de nitrógeno seco a 25°C. A esta solución se añadió ácido trifluoroacético (10 ml), y la mezcla de reacción se mantuvo a 25°C durante 3 h. La solución se concentró a vacío. El residuo se recogió en H₂O (50 ml) y EtOAc (75 ml) y se trató con hidróxido amónico (NH₄OH) para ajustar el pH a 9-10. Las capas se separaron y la fracción acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fracciones orgánicas juntas se filtraron y concentraron a vacío para dar el 2-[4-(2-aminoetil)-fenoxi]-isonicotinonitrilo (3,52 g, 89%) en forma de un sólido céreo beige: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,32 (d, J= 5,1 Hz, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,19 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,07 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,00 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,78 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 1,63 (s, 2H); ESIMS *m/z* 240,1 ([M+H]⁺).

15

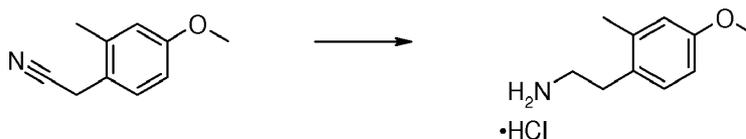
Preparado de la misma forma:



20

2-[4-(4-Trifluoroetilpiridin-3-iloxi)-fenil]-etilamina en forma de un aceite marrón, a partir del éster *terc*-butilico del ácido {2-[4-(4-trifluoroetilpiridin-3-iloxi)-fenil]-etil}-carbámico: GC-MS *m/z* 282.

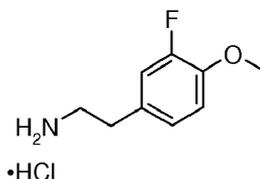
Preparación 3.



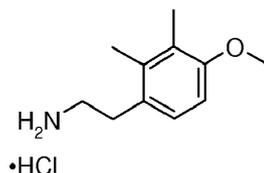
- 25 Hidrocloruro de 2-(4-metoxi-2-metilfenil)-etilamina. Se disolvió 4-metoxi-2-metilfenilacetoneitrilo (3,0 g, 18,6 mmol) en alcohol etílico desnaturalizado absoluto (65 ml). Se añadió a la solución HCl conc. (2,4 ml) y Pd/C al 10% (300 mg). La suspensión se desaireó en una botella de hidrogenación Parr de 500 ml, después se presurizó con 3,85 kg/cm² (55 psi) de hidrógeno (H₂) y se agitó. Después de 20 h, la reacción se recargó con H₂ y Pd/C al 10%. Después de un total de 96 h, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró a vacío. El residuo sólido blanquecino se recristalizó en alcohol isopropílico y se recogió por filtración con succión para dar el hidrocloruro de 2-(4-metoxi-2-metilfenil)-etilamina (1,86 g, 50%) en forma de un sólido blanco, p.f. 220-222°C (reblandecimiento gradual y decoloración a partir de 104-220°C). El filtrado se concentró a vacío, y el residuo se lavó con EtOAc y se filtró, proporcionando 1,34 g adicionales, para un rendimiento total de 3,2 g (85%): RMN ¹H (DMSO-*d*₆) 8,25 (s ancho, 3H), 7,09 (d, 1H), 6,75 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,87 (m, 4H), 2,27 (s, 3H); GC-MS *m/z* 165 ([M-Cl]⁺).

30

35 Preparado de la misma forma:

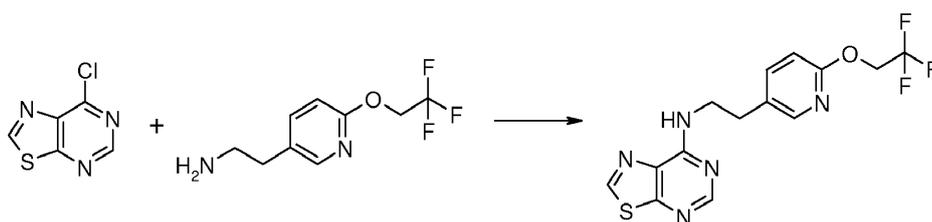


Hidrocloruro de 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-etilamina a partir de 4-metoxi-3-fluorofenilacetnitrilo, en forma de un polvo marrón: p.f. 220-221°C; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,25 (s, 3H), 7,02-7,18 (m, 3H), 3,82 (s, 3H), 2,95-3,05 (m, 2H), 2,85-2,90 (m, 2H); GC-MS *m/z* 169,0 ([M-Cl]⁺).



- 5 Hidrocloruro de 2-(4-Metoxi-2,3-dimetilfenil)-etilamina a partir de 4-metoxi-2,3-dimetilfenilacetnitrilo, en forma de un polvo blanco, p.f. 229-235°C; RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,15 (s, 3H), 6,97 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 6,75 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,86 (s, 4H), 2,18 (s, 3H), 2,18 (s, 3H); ESIMS *m/z* 179,0 ([M-Cl]⁺).

Ejemplo 6



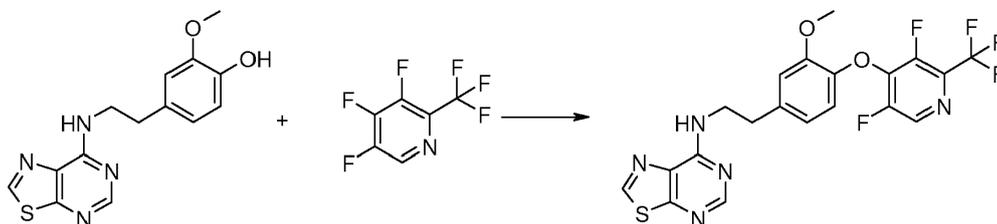
- 10 Tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il-{2-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-piridin-3-il]-etil}-amina. Se disolvieron 7-clorotiazolo[5,4-*d*]pirimidina (0,17 g, 1,0 mmol) y 2-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-piridin-3-il]-etilamina (0,22 g, 1,0 mmol) con agitación magnética en DMF (4 ml) en un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con un tubo de nitrógeno seco a 25°C. Se añadió a la solución Et₃N (0,15 g, 1,5 mmol), y la mezcla se calentó en un baño de vapor durante 1 minuto (min).
 15 Se añadió otra porción de 2-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-piridin-3-il]-etilamina (50 mg) y se continuó calentando. Tras consumirse los materiales de partida, ensayado por TLC (Et₂O/hexano 1:1, placa de SiO₂/vidrio), la mezcla de reacción se diluyó con H₂O (100 ml), se neutralizó con HCl 0,1 N, y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las fracciones orgánicas juntas se concentraron a vacío para proporcionar 170 mg de un sólido amarillo. El sólido se disolvió en una cantidad mínima de EtOAc y se pasó a través de una columna corta de SiO₂ con EtOAc de eluyente.
 20 Las fracciones adecuadas se juntaron y se concentraron a vacío para dar la tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il-{2-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-piridin-3-il]-etil}-amina (compuesto 4; 70 mg) en forma de un sólido amarillo pálido: p.f. 109-112°C; RMN ¹H (CDCl₃) 8,77 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J* = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,21 (s ancho, 1H), 4,74 (q, *J* = 8,6 Hz, 2H), 3,90 (m, 2H), 2,98 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H); ESIMS *m/z* 356,2 ([M+H]⁺).

Preparado de la misma forma:

Compuesto 34, 4-[1-(tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-ilamino)-etil]-fenol.

- 25 Compuesto 38, [2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-etil]-tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-ilamina.

Ejemplo 7a.



- 30 {2-[4-(3,5-Difluoro-2-trifluorometilpiridin-4-iloxi)-3-metoxifenil]-etil}-tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-ilamina. Se disolvieron 3,4,5-trifluoro-2-trifluorometilpiridina (0,61 g, 2,0 mmol) y 2-metoxi-4-[2-(tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-ilamino)-etil]-fenol (0,41 g, 2,0 mmol) con agitación magnética en DMF (8 ml) en un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con un tubo de nitrógeno seco a 25°C. Se añadió a la solución K₂CO₃ (2,0 g, 14,5 mmol). La mezcla de reacción se calentó durante 30 min en un baño de vapor y se vertió con cuidado en un matraz que contenía HCl 0,1 N (100 ml). La mezcla se extrajo con un volumen equivalente de solución de Et₂O/pentano 1:1, y se separaron las capas. La capa acuosa se lavó con un volumen equivalente de EtOAc, y se separaron las capas. La fracción de EtOAc se diluyó con pentano (50 ml) y se filtró, después se combinó con el extracto de Et₂O/pentano y se concentró a vacío (0,92 g).
 35 La goma se disolvió en la cantidad mínima de EtOAc y se pasó por una columna corta de SiO₂, con Et₂O como eluyente. Las fracciones adecuadas se juntaron y se concentraron a vacío para dar la {2-[4-(3,5-difluoro-2-trifluorometilpiridin-4-iloxi)-3-metoxifenil]-etil}-tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-ilamina (compuesto 32; 0,63 g) en forma de un

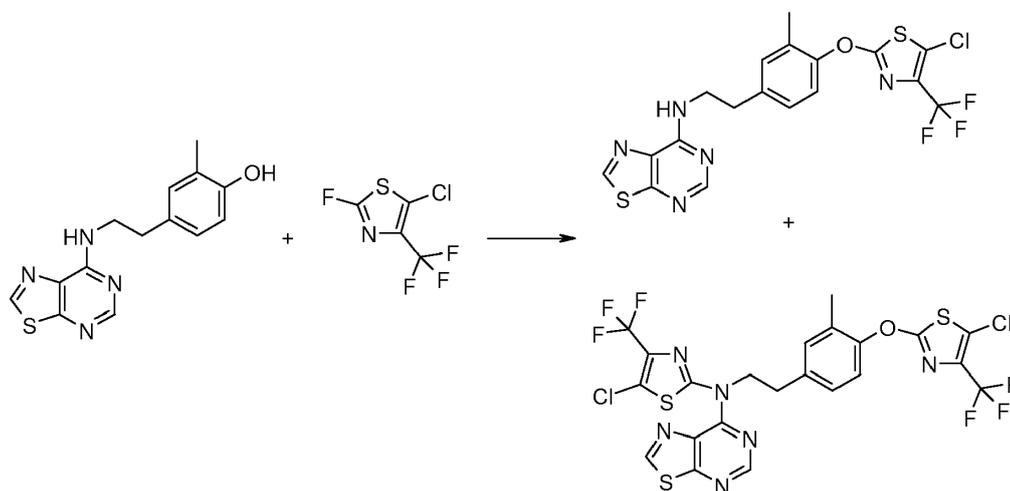
aceite amarillo viscoso, que solidificó al reposar. p.f. 108-112°C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,77 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,06 (d, *J*=7,2 Hz, 1H), 6,90-6,80 (m, 2H), 6,25 (ancho, 1H), 3,94 (dd, *J*= 6,3, 6,3 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,02 (t, *J*= 6,9 Hz, 2H); ESIMS *m/z* 484,5 ([M+H]⁺).

Preparado de la misma forma:

- 5 Compuesto 33, {2-[4-(3,5-difluoro-2-trifluorometilpiridin-4-iloxi)-fenil]-etil}-tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-ilamina.
 Compuesto 36, {2-[4-(3,5-difluoro-4-trifluorometilpiridin-2-iloxi)-fenil]-etil}-tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-ilamina.
 Compuesto 37, {2-[4-(4-amino-3,5,6-trifluoropiridin-2-iloxi)-3-metoxifenil]-etil}-tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-ilamina.

10 Ejemplo 7b. La {2-[4-(3,5-difluoro-2-trifluorometilpiridin-4-iloxi)-fenil]-1-metil-etil}-tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-ilamina (compuesto 14) se preparó por el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 7a, sustituyendo la DMF por DMSO para dar el producto en forma de un aceite amarillo: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,77 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,25-7,20 (m, 2H), 6,95 (m, 2H), 5,99 (s, 1H), 4,68 (m, 1H), 3,05 (dd, *J*= 13,6, 5,8 Hz, 1H), 2,87 (dd, *J*= 13,6, 7,2 Hz, 1H), 1,31 (d, *J*= 6,6 Hz, 3H); ESIMS *m/z* 467,8 ([M+H]⁺).

Ejemplo 8



15 {2-[4-(5-Cloro-4-trifluorometiltiazol-2-iloxi)-3-metilfenil]-etil}-tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-ilamina. Se disolvieron 2-metil-4-[2-(tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-ilamino)-etil]-fenol (0,2 g, 0,65 mmol) y 5-cloro-2-fluoro-4-trifluorometiltiazol (0,14 g, 0,63 mmol) con agitación magnética en DMF (5 ml) en un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con un tubo de nitrógeno seco a 25°C. Se añadió a la solución NaH (dispersión en aceite al 60%; 0,1 g, 2,5 mmol) y la reacción se agitó durante 24 h. La reacción se diluyó con HCl 0,1 N (100 ml) y se lavó con EtOAc (2 x 50 ml). Las fracciones orgánicas juntas se filtraron y se concentraron a vacío para dar una goma marrón (0,33 g). El producto se disolvió en la cantidad mínima de EtOAc y se pasó por una columna corta de SiO₂, con Et₂O como eluyente. Las fracciones adecuadas se juntaron y se concentraron a vacío para dar la {2-[4-(5-cloro-4-trifluorometiltiazol-2-iloxi)-3-metilfenil]-etil}-tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-ilamina (compuesto 46; 80 mg) en forma de una espuma marrón: ESIMS *m/z* 472,1 ([M+H]⁺).

20 Se juntaron otras fracciones para dar la (5-cloro-4-trifluorometiltiazol-2-il)-{2-[4-(5-cloro-4-trifluorometiltiazol-2-iloxi)-3-metilfenil]-etil}-tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-ilamina (compuesto 45; 20 mg) en forma de una espuma marrón: ESIMS *m/z* 654,7 ([M+H]⁺).

Preparado de la misma forma:

- 30 Compuesto 5, {2-[4-(2,3,5,6-tetrafluoropiridin-4-iloxi)-fenil]-etil}-tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-ilamina.
 Compuesto 7, tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il-{2-[4-(4-trifluorometilpiridin-2-iloxi)-fenil]-etil}-amina.
 Compuesto 8, tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il-{2-[4-(3-trifluorometilpiridin-2-iloxi)-fenil]-etil}-amina.
 Compuesto 13, {2-[2,5-dimetil-4-(4-trifluorometilpiridin-2-iloxi)-fenil]-etil}-tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-ilamina.
 35 Compuesto 16, éster metílico del ácido 6-{4-[2-(tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-ilamino)-etil]-fenoxi}-4-trifluorometilnicotínico.
 Compuesto 17, {2-[3-metoxi-4-(4-trifluorometilpiridin-2-iloxi)-fenil]-etil}-tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-ilamina.

Compuesto 18, {1-metil-2-[4-(4-trifluorometilpiridin-2-iloxi)-fenil]-etil}-tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-ilamina.

Compuesto 23, {2-[3-metil-4-(4-trifluorometilpiridin-2-iloxi)-fenil]-etil}-tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-ilamina.

Compuesto 24, {2-[3-metil-4-(3-trifluorometilpiridin-2-iloxi)-fenil]-etil}-tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-ilamina.

5 Compuesto 27, éster metílico del ácido 6-{2-bromo-4-[2-(tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-ilamino)-etil]-fenoxi}-4-trifluorometil-nicotínico.

Compuesto 29, {2-[3-metoxi-4-(4-trifluorometilpiridin-3-iloxi)-fenil]-etil}-tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-ilamina.

Compuesto 31, {2-[3-metoxi-4-(3-trifluorometilpiridin-4-iloxi)-fenil]-etil}-tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-ilamina.

Compuesto 35, tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il-{1-[4-(4-trifluorometilpiridin-2-iloxi)-fenil]-etil}-amina.

Compuesto 41, {2-[3-fluoro-4-(4-trifluorometilpiridin-2-iloxi)-fenil]-etil}-tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-ilamina.

10 Compuesto 42, {2-[3-metoxi-4-(1-oxi-4-trifluorometilpiridin-2-iloxi)-fenil]-etil}-tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-ilamina.

Compuesto 47, {2-[3-metil-4-(3-trifluorometilpiridin-4-iloxi)-fenil]-etil}-tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-ilamina.

Compuesto 48, {2-[4-(3,5-dicloro-2-trifluorometilpiridin-4-iloxi)-3-metoxifenil]-etil}-tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-ilamina.

Compuesto 49, {2-[4-(3,5-dicloro-2-trifluorometilpiridin-4-iloxi)-3-metilfenil]-etil}-tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-ilamina.

Compuesto 50, tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il-{2-[4-(5-trifluorometilpiridin-2-iloxi)-fenil]-etil}-amina.

15 Compuesto 51, {2-[3-metoxi-4-(5-trifluorometilpiridin-2-iloxi)-fenil]-etil}-tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-ilamina.

Compuesto 52, tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il-{2-[4-(6-trifluorometilpirimidin-4-iloxi)-fenil]-etil}-amina.

Compuesto 53, {2-[3-metil-4-(6-trifluorometilpirimidin-4-iloxi)-fenil]-etil}-tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-ilamina.

Compuesto 54, {2-[3-metoxi-4-(6-trifluorometilpirimidin-4-iloxi)-fenil]-etil}-tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-ilamina.

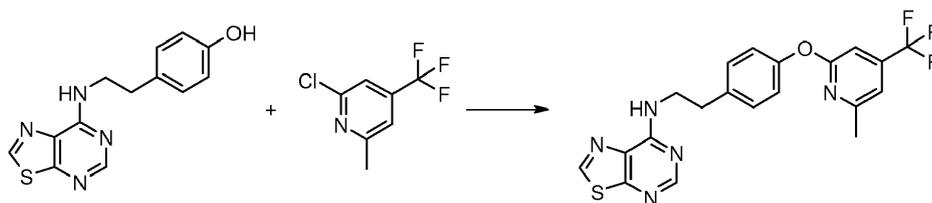
Compuesto 59, {2-[2-metil-4-(4-trifluorometilpiridin-2-iloxi)-fenil]-etil}-tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-ilamina.

20 Compuesto 60, {2-[2-fluoro-4-(4-trifluorometilpiridin-2-iloxi)-fenil]-etil}-tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-ilamina.

Compuesto 61, {2-[4-(3-fluoro-5-trifluorometilpiridin-2-iloxi)-fenil]-etil}-tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-ilamina.

Compuesto 63, {2-[2-fluoro-4-(6-trifluorometilpirimidin-4-iloxi)-fenil]-etil}-tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-ilamina.

Ejemplo 9

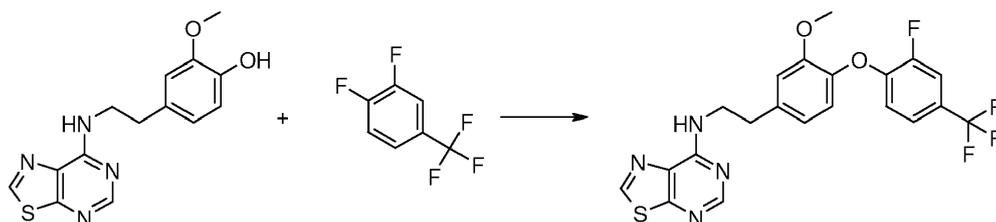


25 {2-[4-(6-Metil-4-trifluorometilpiridin-2-iloxi)-fenil]-etil}-tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-ilamina. Se disolvió 4-[2-(tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-ilamino)-etil]-fenol (0,1 g, 0,37 mmol) con agitación magnética en DMF (1 ml) en un tubo de reactor de microondas, y se trató con NaH (dispersión en aceite al 60%; 13 mg, 0,55 mmol). Cuando cesó el burbujeo, se añadió 2-cloro-6-metil-4-trifluorometilpiridina (86 mg, 0,44 mmol) y la mezcla de reacción se puso en un reactor de microondas CEM Discover® y se irradió durante 30 min, con calentamiento a 150°C. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con H₂O (5 ml) y se repartió en Et₂O (3 x 10 ml). Las fracciones orgánicas juntas se diluyeron con un volumen igual de pentano, se lavaron con H₂O, se secaron (Na₂SO₄) y se filtraron a través de un tapón de SiO₂/Celite. El filtrado se concentró a vacío para dar una cera marrón (126 mg). La purificación por Prep RP-HPLC (eluyente CH₃CN/H₂O; columna C18) proporcionó la {2-[4-(6-metil-4-trifluorometilpiridin-2-iloxi)-fenil]-etil}-tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-ilamina (compuesto 62; 36 mg) en forma de un polvo blanquecino: p.f. 111-112°C; RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,76 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,31-7,29 (d, J= 8,6 Hz, 2H), 7,11-7,07 (m, 3H), 6,83 (s, 1H), 6,22 (s ancho, 1H), 3,96-3,95 (m ancho, 2H), 3,05 (t, J=7,2 Hz, 2H), 2,51 (s, 3H); ESIMS *m/z* 432,2 ([M+H]⁺).

30

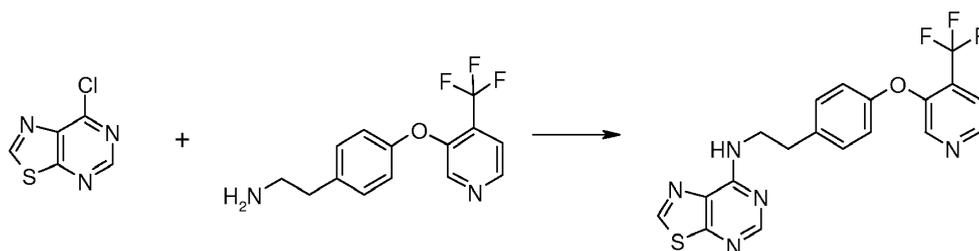
35

Ejemplo 10



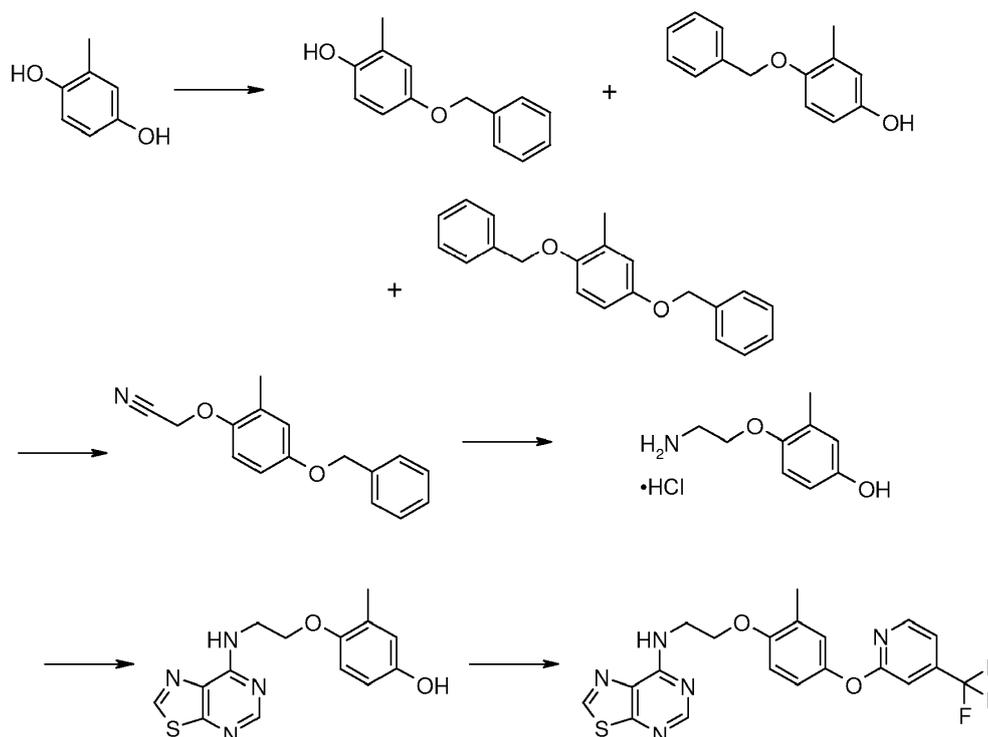
5 {2-[4-(2-Fluoro-4-trifluorometilfenoxi)-3-metoxifenil]-etil}-tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-ilamina. Se disolvieron 1,2-difluoro-4-trifluorometilbenzoceno (0,19 g, 1,0 mmol) y 2-metoxi-4-[2-(tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-ilamino)-etil]-fenol (0,3 g, 1,0 mmol) con agitación magnética en DMF (4 ml) en un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con un tubo de nitrógeno seco a 25°C. Se añadió a la solución NaH (dispersión en aceite al 60%; 90 mg, 2,25 mmol). Después de agitación a temperatura ambiente durante 72 h, la mezcla de reacción se calentó en un baño de vapor durante 2 h, y se vertió con cuidado en un matraz que contenía HCl 0,1 N (100 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las fracciones orgánicas juntas se filtraron y se concentraron a vacío para dar un sólido amarillo (0,11 g). El producto se disolvió en la cantidad mínima de CH₂Cl₂ y se pasó a través de una columna corta de SiO₂ con Et₂O de eluyente. Las fracciones adecuadas se juntaron y se concentraron a vacío para dar la {2-[4-(2-fluoro-4-trifluorometilfenoxi)-3-metoxifenil]-etil}-tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-ilamina (compuesto 30; 70 mg) en forma de un aceite incoloro, con aproximadamente 80% de pureza, determinado por espectrometría de RMN ¹H. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,77 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,42 (dd, *J* = 10,8, 2,1 Hz, 1H), 7,01-6,75 (m, 5H), 6,24 (ancho, 1H), 3,96 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,04 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H); ESIMS *m/z* 465,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 11



20 Tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il-{2-[4-(4-trifluorometilpiridin-3-iloxi)-fenil]-etil}-amina. Se disolvieron 2-[4-(4-trifluorometilpiridin-3-iloxi)-fenil]-etilamina (0,25 g, 0,88 mmol), 7-clorotiazolo[5,4-*d*]pirimidina (0,15 g, 0,88 mmol) y K₂CO₃ (3 g) con agitación magnética en DMSO (7 ml) en un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con un tubo de nitrógeno seco a 25°C. Después de poner el matraz en un baño de ultrasonidos durante 3 min, la mezcla de reacción se calentó en un baño de vapor durante 2 min. La mezcla se filtró, y la torta de filtración se lavó con acetona. Los filtrados combinados se diluyeron con HCl 0,15 N (100 ml) y se lavaron sucesivamente con Et₂O (2 x 50 ml) y EtOAc (2 x 50 ml). Las fracciones orgánicas juntas se filtraron y se concentraron a vacío para dar 0,27 g de una goma amarilla. La goma se disolvió en un volumen pequeño de EtOAc y se pasó a través de una columna corta de SiO₂ con MeOH/EtOAc al 1% como eluyente. Las fracciones adecuadas se juntaron y se concentraron a vacío para dar un aceite incoloro transparente (0,17 g). La trituración en Et₂O seguido de decantación del disolvente proporcionaron la tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il-{2-[4-(4-trifluorometilpiridin-3-iloxi)-fenil]-etil}-amina (compuesto 43; 170 mg) en forma de un sólido amarillo: p.f. 83-87°C; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,77 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,06-6,99 (m, 2H), 6,22 (s, 1H), 3,94 (dd, *J* = 12,9, 6,5 Hz, 2H), 3,04 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H); ESIMS *m/z* 418,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 12



3-Metil-4-[2-(tiазоло[5,4-d]пиримидин-7-иламино)-этокси]-фенол. Se disolvieron hidrocloreto de 4-(2-aminoetoxi)-3-metilfenol (0,30 g, 1,5 mmol), 7-clorotiazolo[5,4-d]пиримидина (0,25 g, 1,5 mmol), y Et₃N (300 mg, 3 mmol) con agitación magnética en DMF (6 ml) en un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con un tubo de nitrógeno seco a 25°C. Después de 24 h, la mezcla de reacción se diluyó con H₂O (120 ml), y se trató con HCl 2 N para ajustar el pH a 5. Después de 24 h, la mezcla de reacción se diluyó con H₂O (120 ml), y se trató con HCl 2 N para ajustar el pH a 5. Después de 24 h, precipitó un sólido amarillo oscuro y se separó por filtración. El filtrado se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml), y las fracciones orgánicas juntas se filtraron y concentraron a vacío para dar el 3-metil-4-[2-(tiазоло[5,4-d]пиримидин-7-иламино)-этокси]-фенол (compuesto 22; 0,13 g) en forma de un polvo amarillo, que se usó sin más purificación en la siguiente etapa: ESIMS *m/z* 303,0 ([M+H]⁺).

Ejemplo 13. {2-[2-Metil-4-(4-trifluorometilпиридин-2-илокси)-фенокси]-этил}-тиазоло[5,4-d]пиримидин-7-илamina. Se disolvieron 3-metil-4-[2-(tiазоло[5,4-d]пиримидин-7-иламино)-этокси]-фенол (0,13 g, 0,43 mmol) y 2-fluoro-4-trifluorometilпиридина (0,1 g, 0,6 mmol) con agitación magnética en DMF (4 ml) en un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con un tubo de nitrógeno seco a 25°C. Se añadió a la solución NaH (dispersión en aceite al 60%; 60 mg, 1,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. La reacción se diluyó con H₂O (100 ml), y se añadió HCl 2 N para ajustar el pH a 6. Después de 24 h, se había formado una película marrón pálido sobre la pared del matraz. El líquido sobrenadante acuoso se extrajo con Et₂O (2 x 50 ml), y las fracciones acuosas juntas se combinaron con la película marrón, y después se concentraron a vacío para dar 0,2 g de un semisólido marrón. La recristalización en hexano dio la {2-[2-metil-4-(4-trifluorometilпиридин-2-илокси)-фенокси]-этил}-тиазоло[5,4-d]пиримидин-7-илamina (compuesto 9; 70 mg) en forma de cristales blancos: p.f. 107-111°C; RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 8,78 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,29 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,17-7,11 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,92-6,90 (m, 2H), 6,85 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,29-4,20 (m, 2H), 4,11 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H); ESIMS *m/z* 448,1 ([M+H]⁺).

Preparación 4.

Etapa 1. 4-Benciloxi-2-metilfenol. Se disolvió 2-metilbenceno-1,4-diol (12,4 g, 0,1 mol) en acetona (200 ml) en un matraz de fondo redondo de 500 ml, equipado con agitador magnético, refrigerante de reflujo y tubo de nitrógeno seco. Se añadió a la solución K₂CO₃ (20,5 g), seguido de bromuro de bencilo (12,2 ml, 0,1 mol) con agitación enérgica. Después de agitar a temperatura ambiente durante 72 h, la mezcla de reacción se filtró y se concentró a vacío. El residuo se repartió entre H₂O ligeramente ácida (pH ajustado a 5 con HCl 0,1 N) y una mezcla 1:1 de Et₂O/pentano. La capa orgánica se filtró y se concentró a vacío para dar un aceite negro (20,66 g). El aceite se extrajo con isopentano (3 x 150 ml) y las fracciones de isopentano juntas se concentraron a vacío para dar un aceite naranja (10 g); el residuo oscuro insoluble se dejó aparte. El aceite naranja se pasó por una columna de SiO₂ con Et₂O/pentano (1:1) de eluyente. Las fracciones adecuadas se juntaron y se concentraron a vacío para dar el 1,4-bisbenciloxi-2-metilbenceno (7,0 g) en forma de un aceite amarillo pálido, que solidificó al reposar: p.f. 42-43°C; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,46-7,41 (m, 4H), 7,38 (ddd, *J* = 7,9, 5,0, 3,3 Hz, 4H), 7,34-7,29 (m, 2H), 6,84 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,73 (dd, *J* = 8,8, 3,0 Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 2,27 (s, 3H); ESIMS

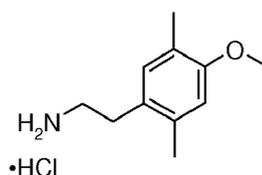
m/z 304,2 ($[M+H]^+$).

El residuo insoluble oscuro anterior se pasó por una columna de SiO_2 con Et_2O /pentano (1:2) como eluyente. Las fracciones adecuadas se juntaron y se concentraron *a vacío* para dar 7,2 g de 4-benciloxi-2-metilfenol y 4-benciloxi-3-metilfenol (mezcla aproximadamente 1:1 de isómeros monobencilados), que se usó en la siguiente etapa sin más purificación, RMN 1H (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7,45-7,39 (m, 4H), 7,37 (ddd, $J = 7,9, 5,0, 1,7$ Hz, 4H), 7,33-7,27 (m, 2H), 6,77 (s, 1H), 6,74 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,69-6,67 (m, 2H), 6,66 (dd, $J = 4,6, 1,8$ Hz, 1H), 6,60-6,56 (m, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,99 (s, 2H), 4,41 (s, 1H), 4,39 (s, 1H), 2,27-2,18 (m, 6H); ESIMS m/z 215,1 ($[M+H]^+$).

Etapa 2. (4-Benciloxi-2-metilfenoxi)-acetonitrilo. El 4-benciloxi-2-metilfenol y 4-benciloxi-3-metilfenol (mezcla aproximadamente 1:1 de isómeros monobencilados de la etapa previa; 5,76 g, 27 mmol) y bromoacetonitrilo (3,24 g, 27 mmol) se disolvieron en THF (100 ml) en un matraz de fondo redondo de 500 ml, equipado con una barra agitadora magnética, refrigerante de reflujo y tubo de nitrógeno seco. La solución se trató con NaH (dispersión en aceite al 60%; 1,4 g, 35 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DMF (20 ml), y después se agitó otras 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío y después se recogió en H_2O (200 ml). Después de ajustar el pH a 4 con HCl 2 N, la capa acuosa se lavó con un volumen equivalente de Et_2O /pentano (1:1). La capa orgánica se concentró a vacío para dar un aceite amarillo-marrón (6,45 g). El aceite se sometió a Prep RP-HPLC para dar un producto ligeramente purificado, después de juntar las fracciones adecuadas. Este producto se extrajo con isopentano hirviendo (3 x 100 ml), y las fracciones de isopentano juntas se concentraron *a vacío* para dar 2,25 g de (4-benciloxi-2-metilfenoxi)-acetonitrilo (isómero A) y (4-benciloxi-3-metilfenoxi)-acetonitrilo (isómero B), en una mezcla aproximadamente 2:1 de A:B (determinado por integraciones espectrales en RMN 1H), en forma de un aceite amarillo pálido. El residuo insoluble se hirvió en pentano, se decantó y se enfrió a temperatura ambiente. Después de 24 h, se habían formado cristales. Se decantó el líquido sobrenadante y se encontró que contenía 750 mg de los isómeros A y B en una relación 1:3 (análisis espectral de RMN 1H). Se encontró que los cristales eran el isómero a deseado. Digestiones sucesivas en pentano de los residuos brutos y la cristalización final condujeron a la recuperación de 1,95 g de (4-benciloxi-2-metilfenoxi)-acetonitrilo (isómero A) altamente enriquecido. RMN 1H (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7,41 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 7,37 (dd, $J = 10,1, 5,0$ Hz, 2H), 7,31 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,84 (m, 2H), 6,76 (dd, $J = 8,8, 3,1$ Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 2,22 (s, 3H); ESIMS m/z 254,2 ($[M+H]^+$).

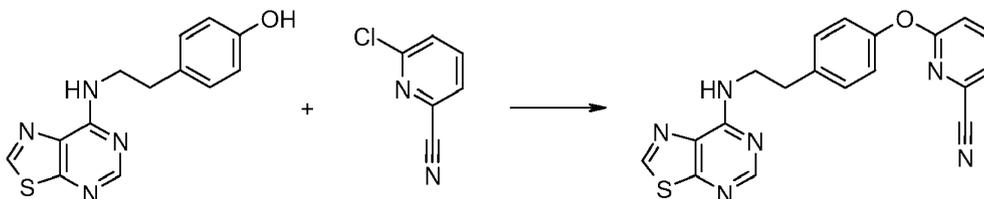
Etapa 3. Hidrocloruro de 4-(2-aminoetoxi)-3-metilfenol. Se disolvió (4-benciloxi-2-metilfenoxi)-acetonitrilo (1,95 g, 7,7 mmol) en EtOH absoluto (100 ml) en una botella Parr. La solución se trató con HCl conc. (1,55 g) y Pd/C al 10% (0,3 g), se desgasicó, se cargó con H_2 (3,85 kg cm^2 (55 psig)), y se agitó durante 72 h. La suspensión se filtró y se concentró a vacío para dar el hidrocloruro de 4-(2-aminoetoxi)-3-metilfenol (1,92 g) en forma de un sólido beige, que se usó sin más purificación en la siguiente etapa: EIMS m/z 167 ($[M-HCl]^+$).

También se preparó por la preparación 4, etapa 3.



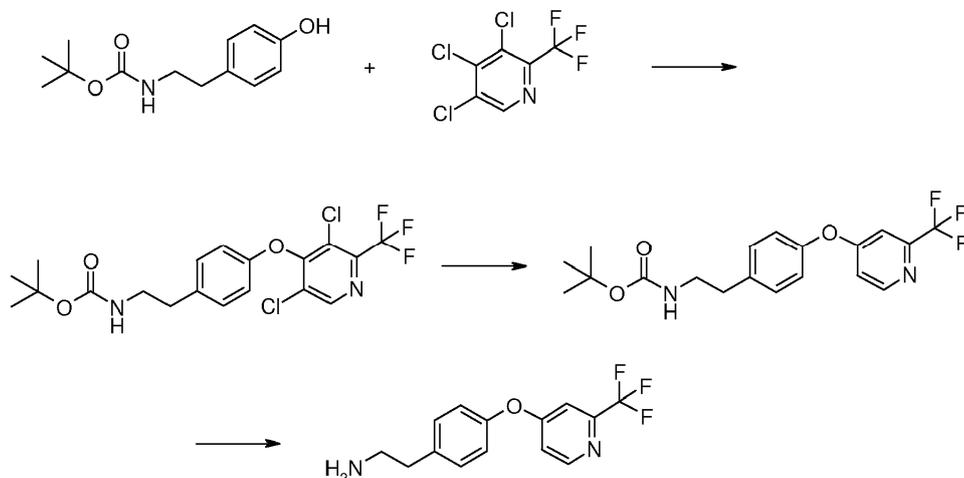
35 Hidrocloruro de 2-(4-metoxi-2,5-dimetilfenil)-etilamina, a partir de (4-metoxi-2,5-dimetilfenil)-acetonitrilo: ESIMS m/z 180,2 ($[M-Cl]^+$).

Ejemplo 14



40 6-{2-Metoxi-4-[2-(tiазоло[5A-d]pirimidin-7-ilamino)-etil]-fenoxi}-piridina-2-carbonitrilo. A una solución de 4-[2-(tiазоло[5,4-d]pirimidin-7-ilamino)-etil]-fenol (0,26 g, 0,96 mmol) y 6-cloropiridina-2-carbonitrilo (0,14 g, 1,0 mmol) en DMF (8 ml) en un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con un tubo de nitrógeno seco a 25°C, se añadió *terc*-butóxido potásico (solución 1 M en THF; 1,0 ml; 1,0 mmol) con agitación magnética. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, la mezcla de reacción se calentó en un baño de vapor durante 15 min. La mezcla de reacción después se diluyó con H_2O (100 ml) y se neutralizó por adición de HCl (ac. 2 N). El precipitado que se formó se recogió por filtración con succión, se lavó con H_2O y se secó al aire sobre el filtro para dar 200 mg de un sólido naranja. Este producto se recogió en una mezcla hirviendo de EtOAc y MeOH (60 ml), se trató con carbón decolorante y se filtró. El filtrado se centró a vacío para dar 70 mg de una película amarillo pálido. La

purificación por cromatografía en columna (SiO₂; eluyente EtOAc/hexano) proporcionó el 6-{2-metoxi-4-[2-(tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-ilamino)-etil]-fenoxi}-piridina-2-carbonitrilo (compuesto 6; 17 mg) en forma de una goma amarilla; GC-MS *m/z* 374 [M⁺].



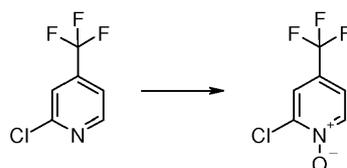
5 Preparación 5.

Etapa 1. Éster *terc*-butílico del ácido {2-[4-(3,5-dicloro-2-trifluorometilpiridin-4-iloxi)-fenil]-etil}-carbámico. Se disolvieron 3,4,5-tricloro-2-trifluorometilpiridina (0,75 g, 3 mmol) y éster *terc*-butílico del ácido [2-(4-hidroxifenil)-etil]-carbámico (0,72 g, 3 mmol) con agitación magnética en DMSO (7 ml) en un matraz de fondo redondo de 25 ml, equipado con un refrigerante de reflujo y un tubo de nitrógeno seco a 25°C. Se añadió a la mezcla K₂CO₃ (3 g, 21,7 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 3 min y se agitó a 25°C durante 36 h adicionales. La mezcla de reacción se filtró y la torta de filtración se lavó con EtOAc. Las fracciones orgánicas juntas se concentraron a vacío para dar un gel blanco, que se diluyó con H₂O (150 ml) para precipitar un sólido blanco cristalino. El producto se recogió por filtración con succión y se secó al aire para dar el éster *terc*-butílico del ácido {2-[4-(3,5-dicloro-2-trifluorometilpiridin-4-iloxi)-fenil]-etil}-carbámico (1,3 g) en forma de un sólido blanco cristalino: p.f. 137-140°C; ESIMS *m/z* 451 [(M-H)].

Etapa 2. Éster *terc*-butílico del ácido {2-[4-(2-trifluorometilpiridin-4-iloxi)-fenil]-etil}-carbámico. Se disolvieron éster *terc*-butílico del ácido {2-[4-(3,5-dicloro-2-trifluorometilpiridin-4-iloxi)-fenil]-etil}-carbámico (0,78 g, 1,73 mmol) y Et₃N (350 mg, 3,46 mmol) en EtOH (100 ml) en una botella Parr de 500 ml Parr en atmósfera de nitrógeno. A la mezcla de reacción se añadió hidróxido de paladio (Pd(OH)₂; 0,45 g) y el reactor se cargó con H₂ (3,5 kg/cm² (50 psi)) y se agitó durante 24 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a vacío. El residuo se repartió entre Et₂O (50 ml) y HCl 0,1 N (50 ml), y la capa acuosa se lavó de nuevo con Et₂O. Las fracciones orgánicas juntas se filtraron y concentraron a vacío para dar el éster *terc*-butílico del ácido {2-[4-(2-trifluorometilpiridin-4-iloxi)-fenil]-etil}-carbámico (0,63 g) en forma de un aceite amarillo pálido. Los análisis por RMN ¹H y MS (EIMS *m/z* 382) indicaban que el producto contenía aproximadamente 14% del éster *terc*-butílico del ácido {2-[4-(3-cloro-2-trifluorometilpiridin-4-iloxi)-fenil]-etil}-carbámico (EIMS *m/z* 416). El producto se llevó a la siguiente etapa sin más purificación.

Etapa 3. 2-[4-(2-Trifluorometilpiridin-4-iloxi)-fenil]-etilamina. Se disolvió el éster *terc*-butílico del ácido {2-[4-(2-trifluorometilpiridin-4-iloxi)-fenil]-etil}-carbámico (0,79 g, 2 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) en un matraz de fondo redondo de 50 ml, equipado con un refrigerante de reflujo y un tubo de nitrógeno seco 25°C. Se añadió ácido trifluoroacético (2 g), y después de agitar a temperatura ambiente durante 6 h, la mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (75 ml) y H₂O (50 ml; se ajustó el pH a 10 por adición de solución ac. sat. de NaHCO₃). La fracción orgánica se separó, se filtró y se concentró a vacío para dar la 2-[4-(2-trifluorometilpiridin-4-iloxi)-fenil]-etilamina (0,52 g) que se convirtió rápidamente en un alquitrán negro viscoso. El producto se usó inmediatamente sin más purificación.

Preparación 6.



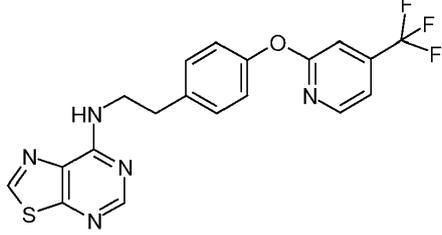
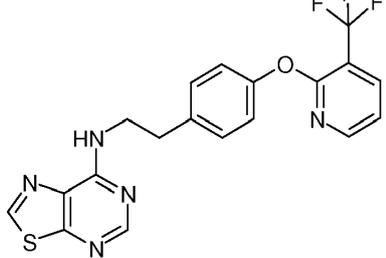
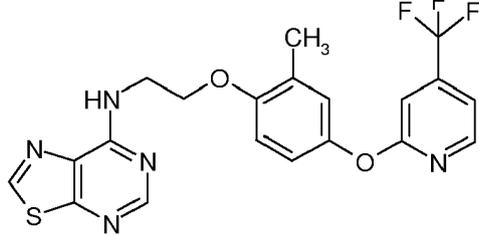
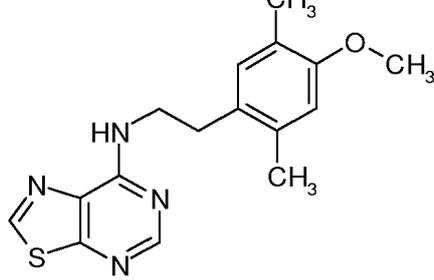
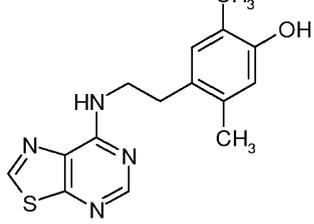
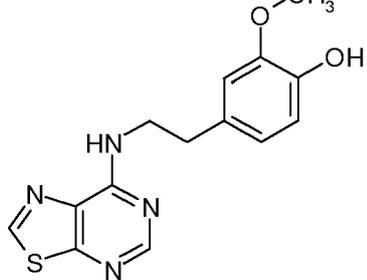
N-óxido de 2-cloro-4-trifluorometilpiridina. A una solución de 2-cloro-4-trifluorometilpiridina (1,81 g, 10 mmol) en ácido trifluoroacético (12 ml) se añadió peróxido de hidrógeno al 30% (8 ml), y la mezcla se agitó a 50°C durante un fin de semana. La mezcla de reacción se vertió en H₂O helada, se neutralizó con Na₂CO₃ sólido con agitación, y se extrajo

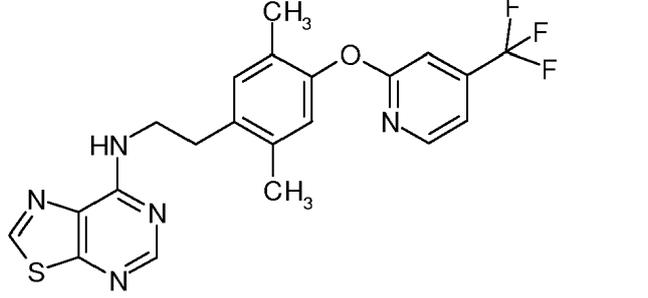
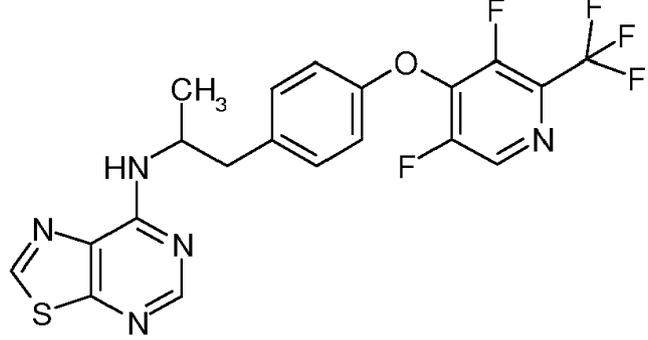
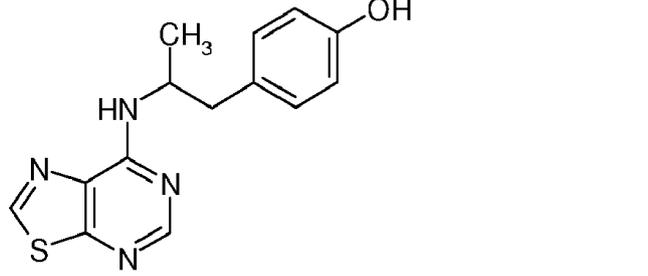
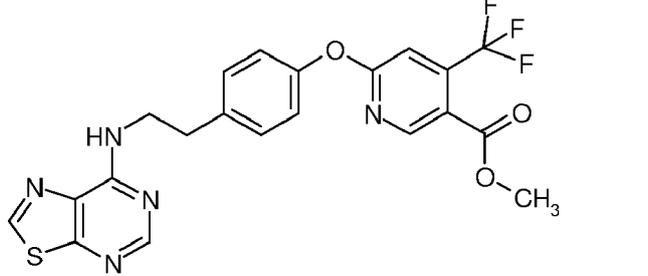
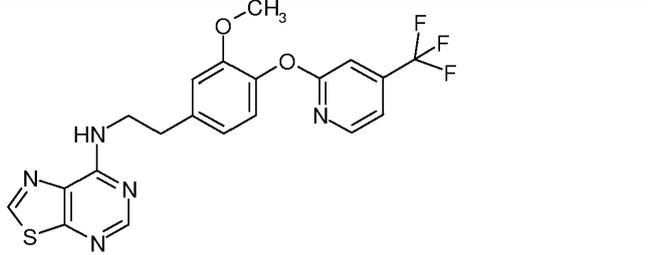
con EtOAc 3 veces. La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, se concentró y se secó para dar el N-óxido de 2-cloro-4-trifluorometilpiridina (1,67 g) analíticamente puro, en forma de un aceite marrón: RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,45 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,47 (dd, $J = 6,9, 2,4$ Hz, 1H); GC-MS m/z 197 ($[\text{M}]^+$).

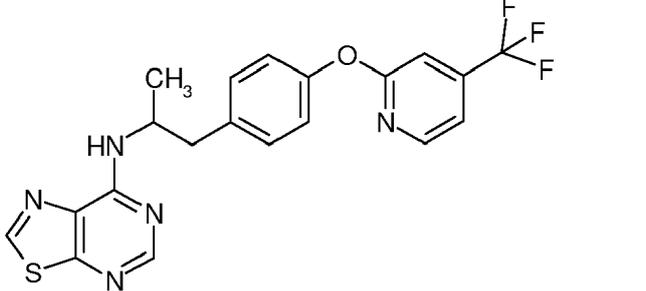
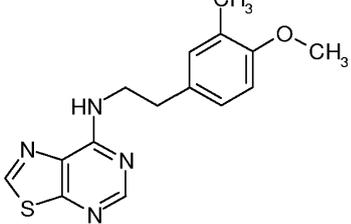
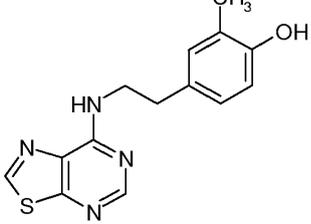
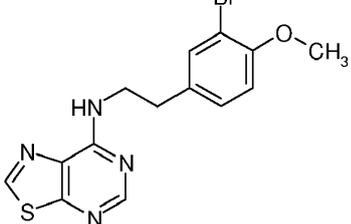
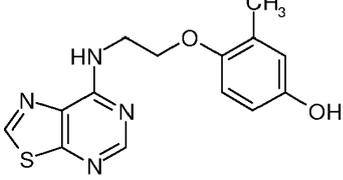
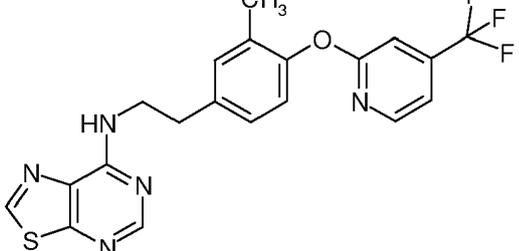
- 5 La tabla 1 muestra compuestos de fórmula (I-A) y (I-B) representativos, junto con datos de caracterización (espectrometría de masas y otros), así como método de preparación, electrófilo u otro reaccionante y amina u otro reaccionante.

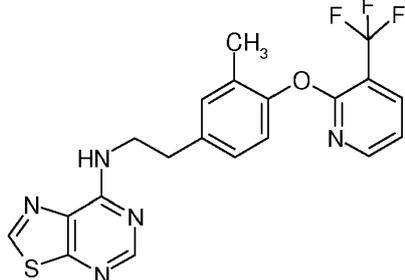
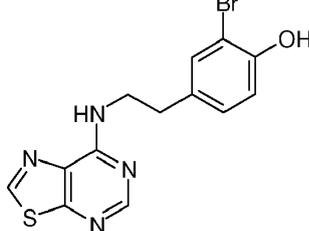
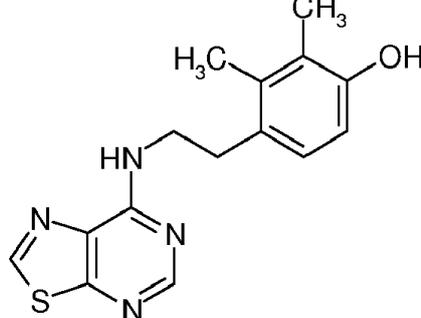
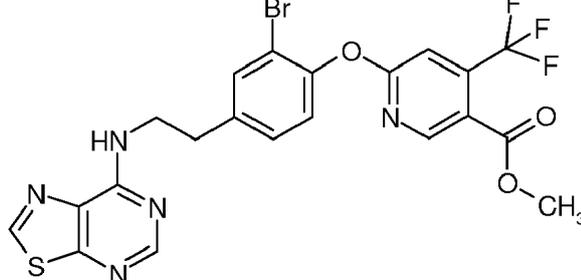
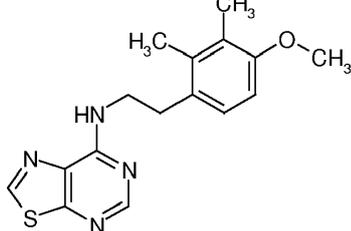
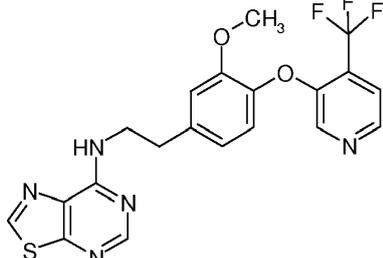
TABLA 1: Ejemplos de los compuestos de fórmula (I-A) y (I-B).

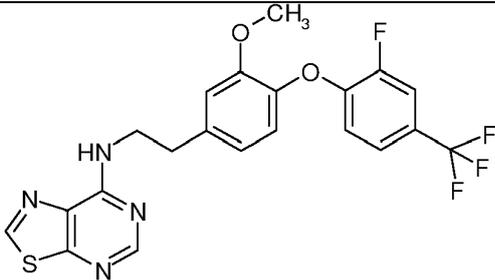
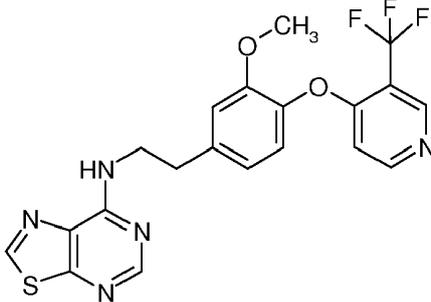
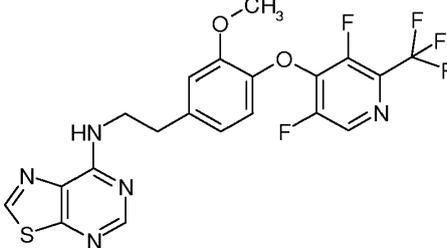
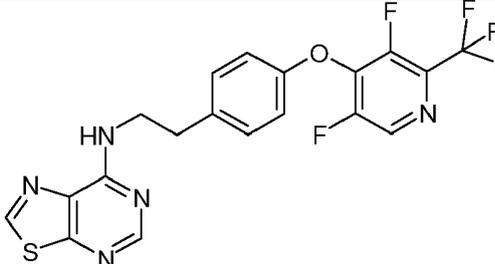
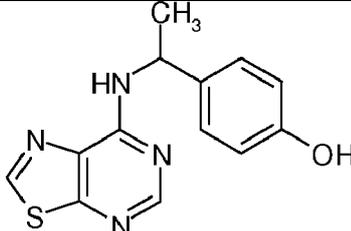
Compuesto	Estructura
1	
2	
3	
4	
5	
6	

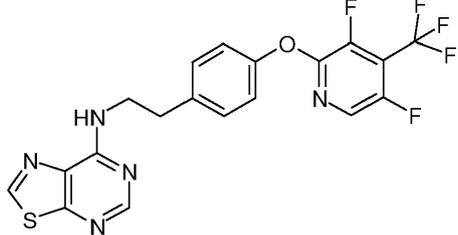
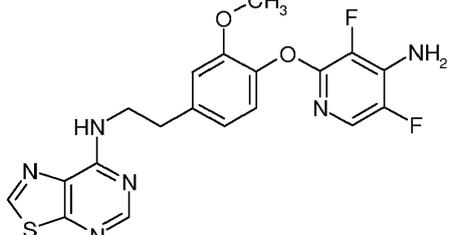
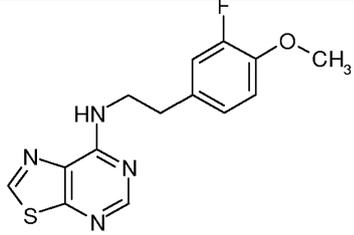
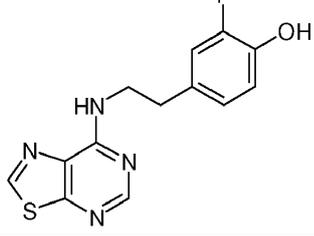
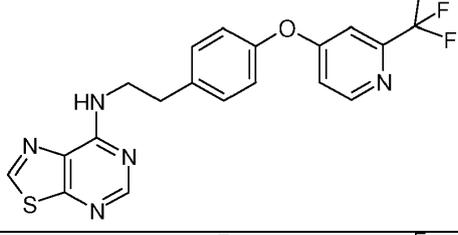
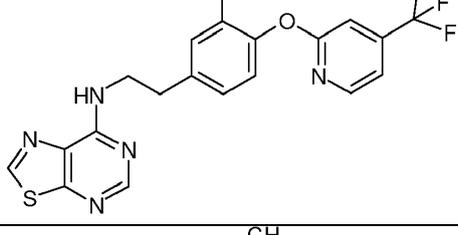
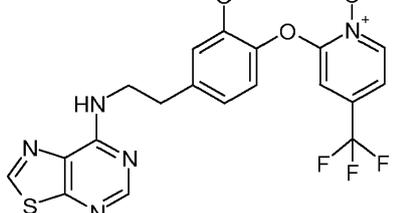
Compuesto	Estructura
7	 <chem>Nc1nc2nc3c(nc12)sc3NCCc1ccc(Oc2cc(C(F)(F)F)cn2)cc1</chem>
8	 <chem>Nc1nc2nc3c(nc12)sc3NCCc1ccc(Oc2cc(C(F)(F)F)cn2)cc1</chem>
9	 <chem>Cc1cc(Oc2cc(C(F)(F)F)cn2)cc(OCCNc3nc4nc5c(nc34)sc5)cc1</chem>
10	 <chem>Cc1cc(C)cc(OCCNc2nc3nc4c(nc23)sc4)cc1OC</chem>
11	 <chem>Cc1cc(C)cc(OCCNc2nc3nc4c(nc23)sc4)cc1O</chem>
12	 <chem>COc1cc(O)cc(OCCNc2nc3nc4c(nc23)sc4)cc1</chem>

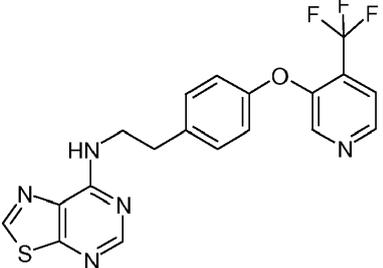
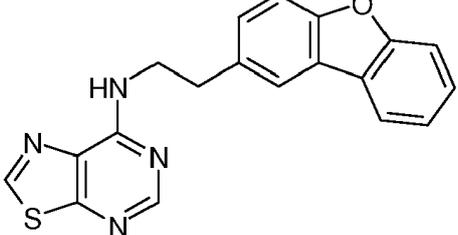
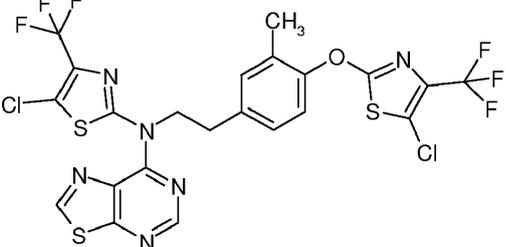
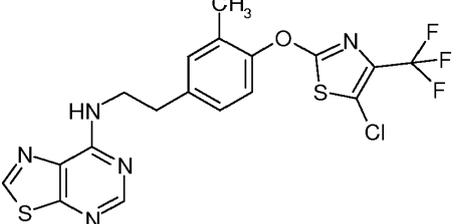
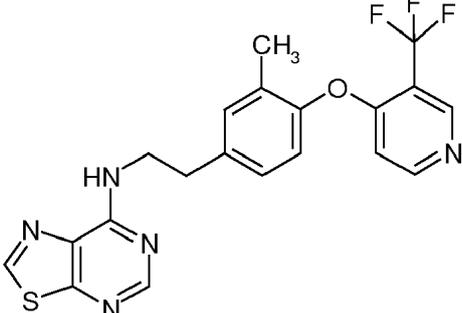
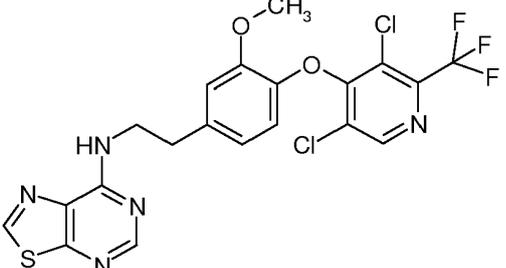
Compuesto	Estructura
13	 <chem>Cc1cc(OC2=CC=C(C(F)(F)F)N2)c(C)c1NC3=NC4=NC=CS4=N3</chem>
14	 <chem>Cc1ccc(OC2=CC(=C(N2)F)C(F)C(F)F)cc1CC(C)NC3=NC4=NC=CS4=N3</chem>
15	 <chem>Cc1ccc(O)cc1CC(C)NC2=NC3=NC=CS3=N2</chem>
16	 <chem>COC(=O)c1cc(C(F)(F)F)nc1OC2=CC=C(CNC3=NC4=NC=CS4=N3)C=C2</chem>
17	 <chem>Cc1ccc(OC2=CC=C(C(F)(F)F)N2)cc1OC3=CC=C(CNC4=NC5=NC=CS5=N4)C=C3</chem>

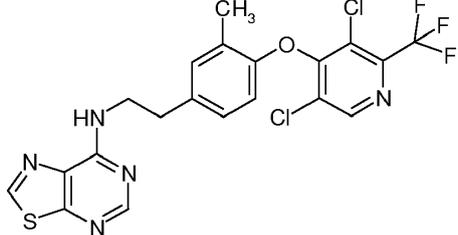
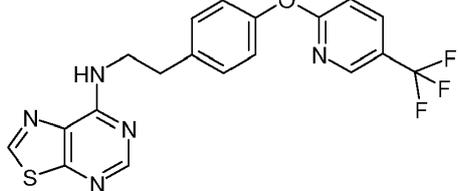
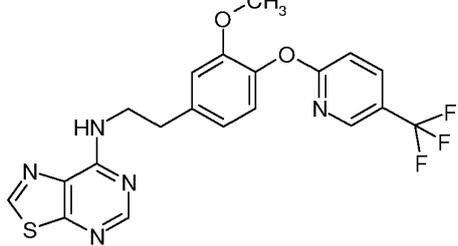
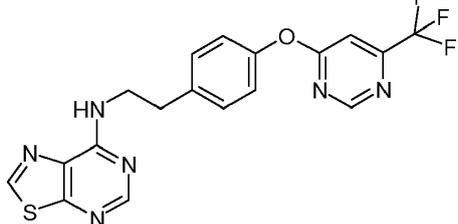
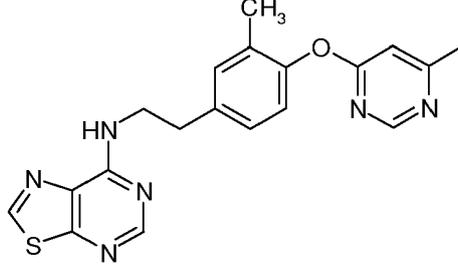
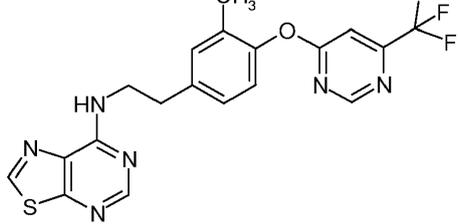
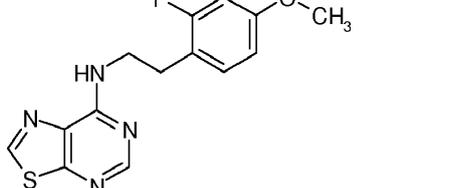
Compuesto	Estructura
18	 <chem>CC(C)NCc1ccc(Oc2cc(C(F)(F)F)nc2)cc1</chem>
19	 <chem>CC1=CC(OC)=C(C)C=C1NCC</chem>
20	 <chem>CC1=CC(O)=C(C)C=C1NCC</chem>
21	 <chem>COc1cc(Br)ccc1NCC</chem>
22	 <chem>CC1=CC(O)=C(C)C=C1OCCOC</chem>
23	 <chem>CC1=CC(C(F)(F)F)=C(OCCNC2=NC3=C(N=CN=C3S)N=C2)C=C1</chem>

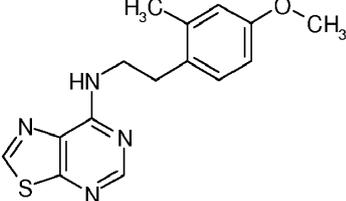
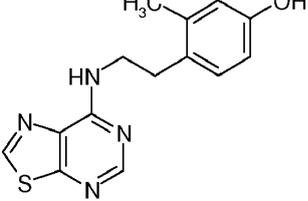
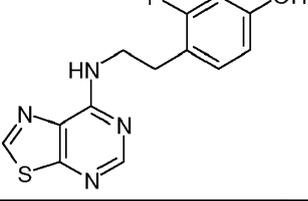
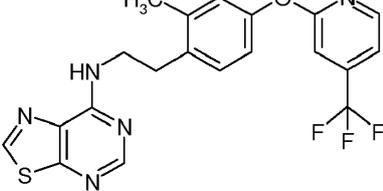
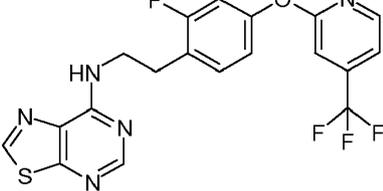
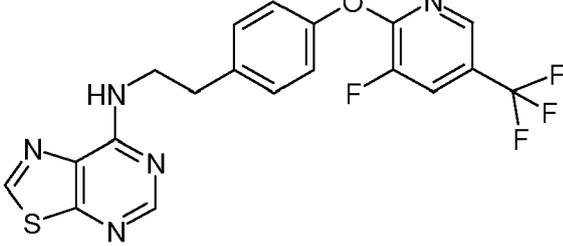
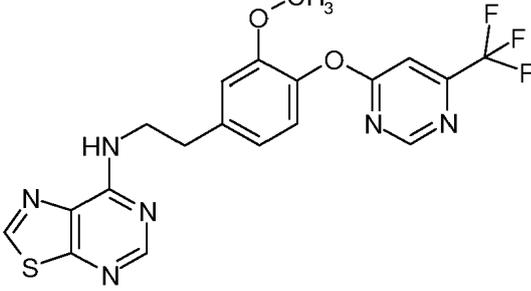
Compuesto	Estructura
24	 <chem>Cc1ccc(Oc2ccc(C(F)(F)F)cn2)cc1CCNC3=NC4=NC=NS4=N3</chem>
25	 <chem>Oc1ccc(Br)cc1CCNC2=NC3=NC=NS3=N2</chem>
26	 <chem>Oc1cc(C)c(C)cc1CCNC2=NC3=NC=NS3=N2</chem>
27	 <chem>COC(=O)c1cc(C(F)(F)F)nc1Oc2ccc(Br)cc2CCNC3=NC4=NC=NS4=N3</chem>
28	 <chem>COC1=CC=C(C)C(C)C1CCNC2=NC3=NC=NS3=N2</chem>
29	 <chem>COC1=CC=C(Oc2ccc(C(F)(F)F)cn2)CC1CCNC2=NC3=NC=NS3=N2</chem>

Compuesto	Estructura
30	 <chem>COC1=CC=C(O1CCNC2=NC3=NC=NC=S3)C=C(C(F)(F)F)C(F)=C</chem>
31	 <chem>COC1=CC=C(O1CCNC2=NC3=NC=NC=S3)C=C(O1=CC=CC=C1)C2=CC=CC=N2C(F)(F)F</chem>
32	 <chem>COC1=CC=C(O1CCNC2=NC3=NC=NC=S3)C=C(O1=CC=CC=C1)C2=C(F)C=CC(F)=C2C(F)(F)F</chem>
33	 <chem>C1=CC=C(O1CCNC2=NC3=NC=NC=S3)C=C(O1=CC=CC=C1)C2=C(F)C=CC(F)=C2C(F)(F)F</chem>
34	 <chem>CC(C1=CC=C(O1CCNC2=NC3=NC=NC=S3)C=C2)C2=CC=C(O)C=C2</chem>
35	 <chem>CC(C1=CC=C(O1CCNC2=NC3=NC=NC=S3)C=C2)C2=CC=C(O2)C3=CC=CC=N3C(F)(F)F</chem>

Compuesto	Estructura
36	 <chem>C1=NC2=C(N1)N=CN=C2NCCc3ccc(Oc4cc(F)c(C(F)(F)F)n4)cc3</chem>
37	 <chem>C1=NC2=C(N1)N=CN=C2NCCc3ccc(Oc4cc(F)c(N)c(F)c4OC)cc3</chem>
38	 <chem>C1=NC2=C(N1)N=CN=C2NCCc3ccc(F)c(OC)c3</chem>
39	 <chem>C1=NC2=C(N1)N=CN=C2NCCc3ccc(F)c(O)c3</chem>
40	 <chem>C1=NC2=C(N1)N=CN=C2NCCc3ccc(Oc4cc(C(F)(F)F)cn4)cc3</chem>
41	 <chem>C1=NC2=C(N1)N=CN=C2NCCc3ccc(Oc4cc(F)c(C(F)(F)F)cn4)cc3</chem>
42	 <chem>C1=NC2=C(N1)N=CN=C2NCCc3ccc(Oc4cc(C(F)(F)F)cn4[O+])cc3</chem>

Compuesto	Estructura
43	 <chem>Nc1nc2nc3scn3n2c1NCCc1ccc(Oc2ccncc2C(F)(F)F)cc1</chem>
44	 <chem>Nc1nc2nc3scn3n2c1NCCc1ccc2c(c1)c3ccccc3o2</chem>
45	 <chem>Nc1nc2nc3scn3n2c1NCCc1ccc(Oc2nc(C(F)(F)F)cs2Cl)cc1</chem>
46	 <chem>Nc1nc2nc3scn3n2c1NCCc1ccc(Oc2nc(C(F)(F)F)cs2Cl)cc1C</chem>
47	 <chem>Nc1nc2nc3scn3n2c1NCCc1ccc(Oc2ccncc2C(F)(F)F)cc1C</chem>
48	 <chem>Nc1nc2nc3scn3n2c1NCCc1ccc(Oc2cc(Cl)c(C(F)(F)F)c(Cl)n2)cc1C</chem>

Compuesto	Estructura
49	 <chem>Cc1ccc(Oc2cc(Cl)c(C(F)(F)F)n2)cc1NCCNc3nc4ncsc4n3</chem>
50	 <chem>Cc1ccc(Oc2ccncc2)cc1NCCNc3nc4ncsc4n3C(F)(F)F</chem>
51	 <chem>COC1=CC=C(Oc2ccncc2)C=C1NCCNc3nc4ncsc4n3C(F)(F)F</chem>
52	 <chem>Cc1ccc(Oc2ccncc2)cc1NCCNc3nc4ncsc4n3C(F)(F)F</chem>
53	 <chem>Cc1ccc(Oc2ccncc2)cc1NCCNc3cc(Cl)c(C(F)(F)F)n3</chem>
54	 <chem>Cc1ccc(Oc2ccncc2)cc1NCCNc3cc(Cl)c(C(F)(F)F)n3</chem>
55	 <chem>Cc1ccc(Oc2ccncc2)cc1NCCNc3nc4ncsc4n3C(F)(F)F</chem>

Compuesto	Estructura
56	 <chem>Cc1ccc(OC)cc1CCNC2=NC3=C(N2)N=CN=C3S</chem>
57	 <chem>Cc1ccc(O)cc1CCNC2=NC3=C(N2)N=CN=C3S</chem>
58	 <chem>Fc1ccc(O)cc1CCNC2=NC3=C(N2)N=CN=C3S</chem>
59	 <chem>Cc1ccc(Oc2cc(F)(F)Fnn2)cc1CCNC3=NC4=C(N3)N=CN=C4S</chem>
60	 <chem>Fc1ccc(Oc2cc(F)(F)Fnn2)cc1CCNC3=NC4=C(N3)N=CN=C4S</chem>
61	 <chem>Fc1cc(C(F)(F)F)nn1Oc2ccc(CCNc3nc4nc5ncn4s5)cc2</chem>
62	 <chem>Cc1ccc(OC)cc1Oc2cc(C(F)(F)F)nn2CCNC3=NC4=C(N3)N=CN=C4S</chem>

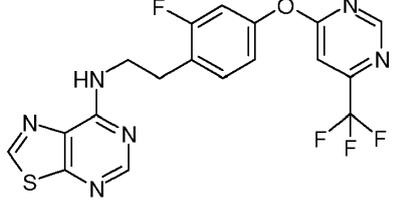
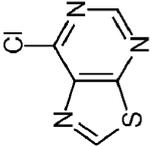
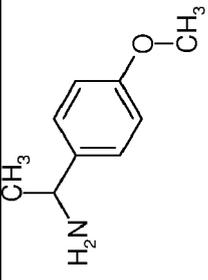
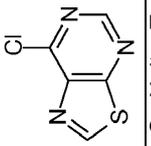
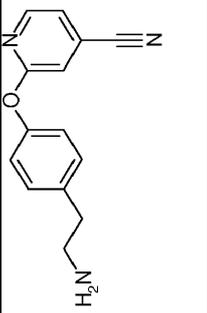
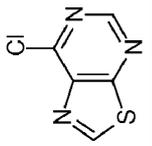
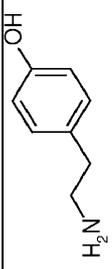
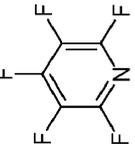
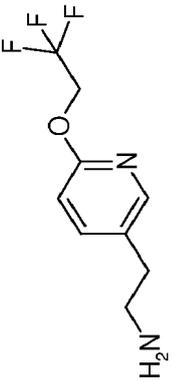
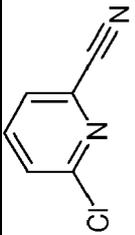
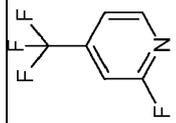
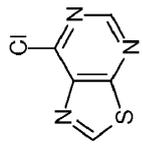
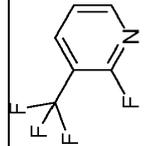
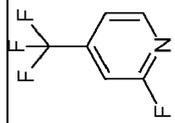
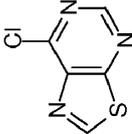
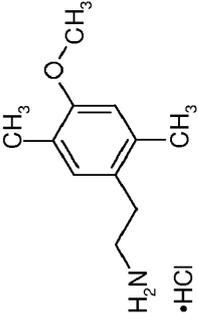
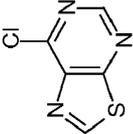
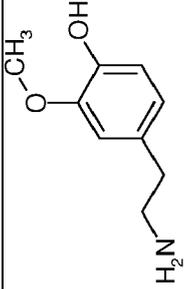
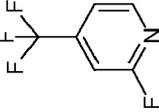
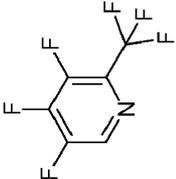
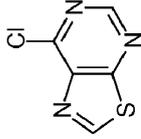
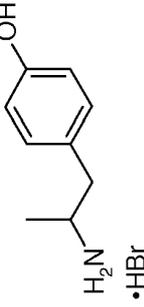
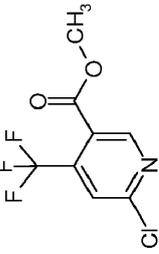
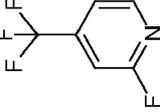
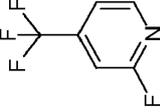
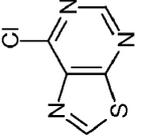
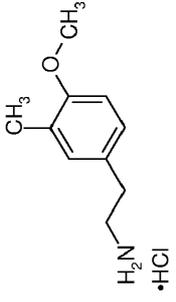
Compuesto	Estructura
63	 <p>The chemical structure of compound 63 consists of a central benzene ring. At the top position of the benzene ring, there is a fluorine atom (F). At the bottom position, there is an oxygen atom (O) that is part of a pyrimidine ring system. The pyrimidine ring has a trifluoromethyl group (-CF₃) attached to its bottom carbon. On the left side of the benzene ring, there is a -CH₂-CH₂-NH- group. The nitrogen atom of this group is attached to a thiazolo[5,4-c]pyrimidin-2-yl ring system.</p>

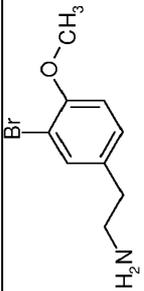
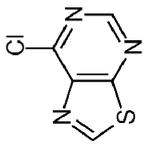
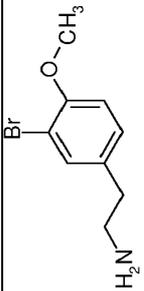
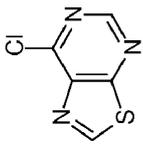
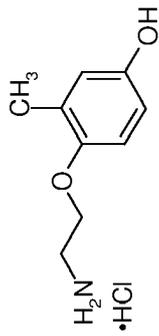
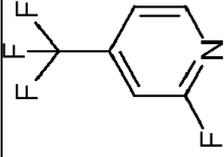
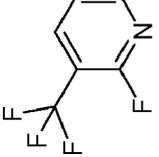
TABLA 2: Datos de caracterización (espectrometría de masas u otros), así como método de preparación, electrófilo u otro reaccionante y amina u otro reaccionante, para los compuestos de fórmula (I-A) y (I-B) en la tabla 1.

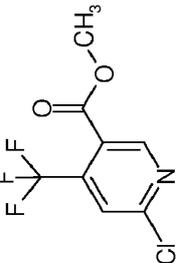
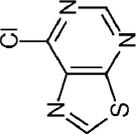
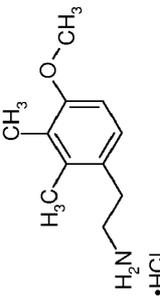
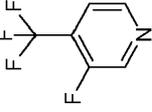
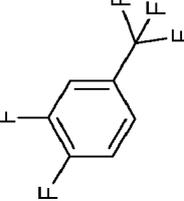
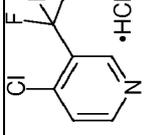
Compuesto	ESIMS [M+H ⁺] u otros datos	Método de preparación (número de ejemplo)	Electrófilo u otro reaccionante (nombre, estructura o número de compuesto)	Amina u otro reaccionante (nombre, estructura o número de compuesto)
1	286 (GC-MS, m/z)	Ejemplo 1	Suzuki, E.; Sugiura, S.; Naito, T.; Inoue, S. Chem. & Pharm. Bull. 1968, 16, 750. 	
2	375,2	Ejemplo 5	Suzuki, E.; Sugiura, S.; Naito, T.; Inoue, S. Chem. & Pharm. Bull. 1968, 16, 750. 	
3	273,1	Ejemplo 1	Suzuki, E.; Sugiura, S.; Naito, T.; Inoue, S. Chem. & Pharm. Bull. 1968, 16, 750. 	
4	356,2	Ejemplo 6		Dreikorn, B.A. et al., WO 9404527 A1, 1994. 

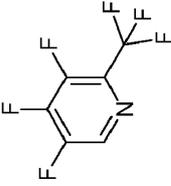
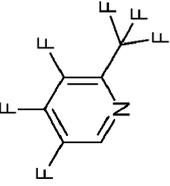
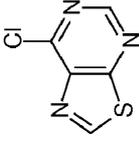
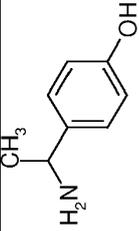
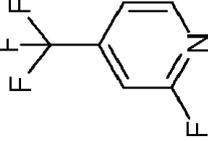
Compuesto	ESIMS [M+H+] datos	(m/z, u otros datos)	Método de preparación (número de ejemplo)	Electrófilo u otro reaccionante (nombre, estructura o número de compuesto)	Amina u otro reaccionante (nombre, estructura o número de compuesto)
5	421 (M+)		Ejemplo 8		3
6	374 (M+)		Ejemplo 14	 Suzuki, E.; Sugiura, S.; Naito, T.; Inoue, S. Chem. & Pharm. Bull. 1968, 16, 750.	3
7	417 (M+)		Ejemplo 8		3
8	418,1		Ejemplo 8		3
9	448,1		Ejemplo 13		22

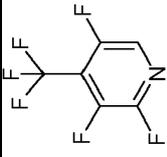
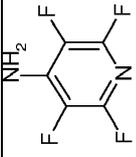
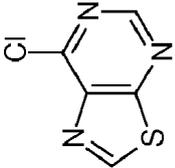
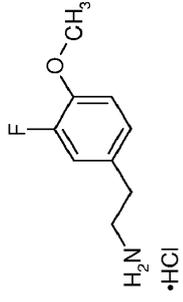
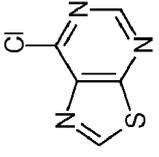
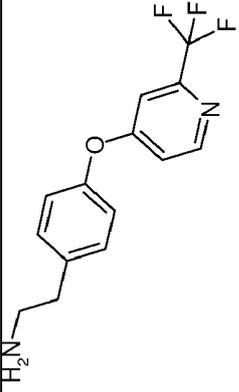
Compuesto	ESIMS [M+H+] datos	(m/z, [M+H+]) u otros datos	Método de preparación (número de ejemplo)	Electrófilo u otro reaccionante (nombre, estructura o número de compuesto)	Amina u otro reaccionante (nombre, estructura o número de compuesto)
10	314 (M+)		Ejemplo 3	Suzuki, E.; Sugiura, S.; Naito, T.; Inoue, S. Chem. & Pharm. Bull. 1968, 16, 750. 	Como en la preparación 4, etapa 3. 
11	300 (M+)		Ejemplo 4	10	
12	303,1		Ejemplo 2	Suzuki, E.; Sugiura, S.; Naito, T.; Inoue, S. Chem. & Pharm. Bull. 1968, 16, 750. 	
13	446		Ejemplo 8		11
14	467,8		Ejemplo 7b	Scovell, E.G.; Watson, D.J. EP63872A1, 1982. 	15

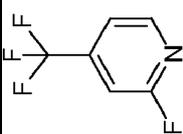
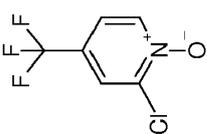
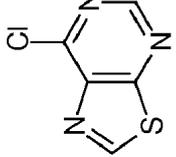
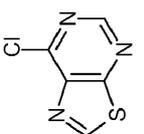
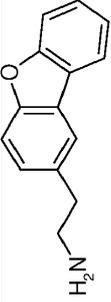
Compuesto	ESIMS [M+H ⁺] datos	(m/z, [M+H ⁺]) u otros datos	Método de preparación (número de ejemplo)	Electrófilo u otro reaccionante (nombre, estructura o número de compuesto)	Amina u otro reaccionante (nombre, estructura o número de compuesto)
15		sólido amarillo	Ejemplo 3	<p>Suzuki, E.; Sugiura, S.; Naito, T.; Inoue, S. Chem. & Pharm. Bull. 1968, 16, 750.</p> 	
16	476,2		Ejemplo 8		3
17	447 (M ⁺)		Ejemplo 8		12
18	432,5		Ejemplo 8		15
19	300 (M ⁺)		Ejemplo 3	<p>Suzuki, E.; Sugiura, S.; Naito, T.; Inoue, S. Chem. & Pharm. Bull. 1968, 16, 750.</p> 	

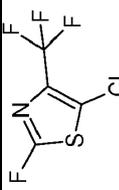
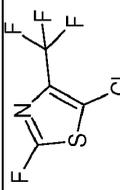
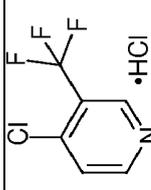
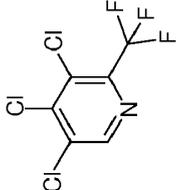
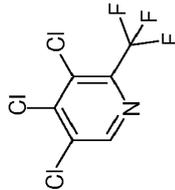
Compuesto	ESIMS [M+H+] u datos	Método de preparación (número de ejemplo)	Electrófilo u otro reaccionante (nombre, estructura o número de compuesto)	Amina u otro reaccionante (nombre, estructura o número de compuesto)
20	287 (M+)	Ejemplo 4	19	
21	364 (M+)	Ejemplo 3	Suzuki, E.; Sugiura, S.; Naito, T.; Inoue, S. Chem. & Pharm. Bull. 1968, 16, 750. 	
22	303,0	Ejemplo 12	Suzuki, E.; Sugiura, S.; Naito, T.; Inoue, S. Chem. & Pharm. Bull. 1968, 16, 750. 	Preparación 4 
23	432	Ejemplo 8		20
24	432,1	Ejemplo 8		20
25	350,9, 352,9	Ejemplo 4	21	
26	300 (M+)	Ejemplo 4	28	

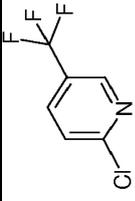
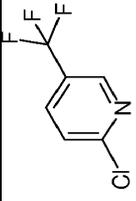
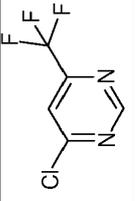
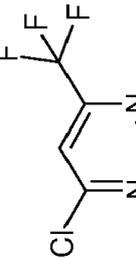
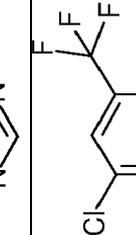
Compuesto	ESIMS [M+H+] datos	(m/z, u otros datos)	Método de preparación (número de ejemplo)	Electrófilo u otro reaccionante (nombre, estructura o número de compuesto)	Amina u otro reaccionante (nombre, estructura o número de compuesto)
27	554,1		Ejemplo 8		25
28	sólido amarillo		Ejemplo 3	<p>Suzuki, E.; Sugiyama, S.; Naito, T.; Inoue, S. Chem. & Pharm. Bull. 1968, 16, 750.</p> 	<p>Como en la preparación 3.</p> 
29	447,9		Ejemplo 8		12
30	465,2		Ejemplo 10		12
31	448,3		Ejemplo 8		12

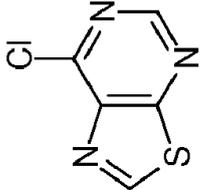
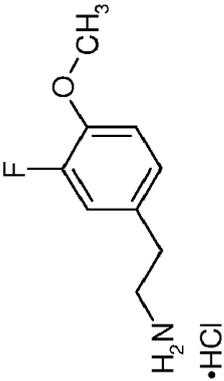
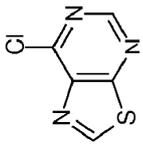
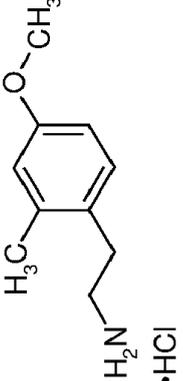
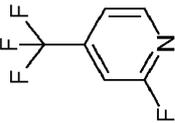
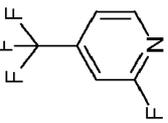
Compuesto	ESIMS [M+H+] datos	(m/z, u otros datos)	Método de preparación (número de ejemplo)	Electrófilo u otro reaccionante (nombre, estructura o número de compuesto)	Amina u otro reaccionante (nombre, estructura o número de compuesto)
32	484,5		Ejemplo 7a:	Scovell, E.G.; Watson, D.J. EP63872A1, 1982. 	12
33	453,9		Ejemplo 7a:	Scovell, E.G.; Watson, D.J. EP63872A1, 1982. 	3
34	273		Ejemplo 6	Suzuki, E.; Sugiura, S.; Naito, T.; Inoue, S. Chem. & Pharm. Bull. 1968, 16, 750. 	
35	417,9		Ejemplo 8		34

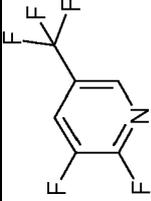
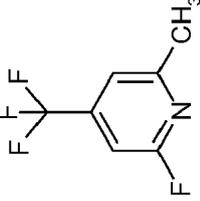
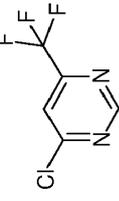
Compuesto	ESIMS [M+H+] datos	(m/z, u otros datos)	Método de preparación (número de ejemplo)	Electrófilo u otro reaccionante (nombre, estructura o número de compuesto)	Amina u otro reaccionante (nombre, estructura o número de compuesto)
36	454,1		Ejemplo 7a:		3
37	448 (M+)		Ejemplo 7a:		12
38	305,0		Ejemplo 6	Suzuki, E.; Sugiura, S.; Naito, T.; Inoue, S. <i>Chem. & Pharm. Bull.</i> 1968 , <i>16</i> , 750. 	Como en la preparación 3. 
39	290 (M+)		Ejemplo 4	38	
40	417 (M+)		Ejemplo 5	Suzuki, E.; Sugiura, S.; Naito, T.; Inoue, S. <i>Chem. & Pharm. Bull.</i> 1968 , <i>16</i> , 750. 	

Compuesto	ESIMS [M+H+] datos	(m/z, u otros datos)	Método de preparación (número de ejemplo)	Electrófilo u otro reaccionante (nombre, estructura o número de compuesto)	Amina u otro reaccionante (nombre, estructura o número de compuesto)
41	435,9		Ejemplo 8	 <p>Preparación 6</p>	39
42	464,1		Ejemplo 8		12
43	418,2		Ejemplo 11	<p>Suzuki, E.; Sugiura, S.; Naito, T.; Inoue, S. Chem. & Pharm. Bull. 1968, 16, 750.</p> 	Como en la preparación 2
44	347,1		Ejemplo 5	<p>Suzuki, E.; Sugiura, S.; Naito, T.; Inoue, S. Chem. & Pharm. Bull. 1968, 16, 750.</p> 	

Compuesto	ESIMS [M+H+] datos	(m/z, u otros datos)	Método de preparación (número de ejemplo)	Electrófilo u otro reaccionante (nombre, estructura o número de compuesto)	Amina u otro reaccionante (nombre, estructura o número de compuesto)
45	654,7		Ejemplo 8		20
46	472,1		Ejemplo 8		20
47	432,4		Ejemplo 8		20
48	516,1		Ejemplo 8	Fung, A.P.; Wilson, C.A.; Fujioka, G.S.; Werner, J.A. EP 110690 A1, 1984. 	12
49	500,1		Ejemplo 8	Fung, A.P.; Wilson, C.A.; Fujioka, G.S.; Werner, J.A. EP 110690 A1, 1984. 	20

Compuesto	ESIMS [M+H+] datos	(m/z, u otros datos)	Método de preparación (número de ejemplo)	Electrófilo u otro reaccionante (nombre, estructura o número de compuesto)	Amina u otro reaccionante (nombre, estructura o número de compuesto)
50	418,2		Ejemplo 8		3
51	449,2		Ejemplo 8		12
52	419,2		Ejemplo 8		3
53	433,2		Ejemplo 8		20
54	449,3		Ejemplo 8		12

Compuesto	ESIMS [M+H+] datos	(m/z, u otros datos)	Método de preparación (número de ejemplo)	Electrófilo u otro reaccionante (nombre, estructura o número de compuesto)	Amina u otro reaccionante (nombre, estructura o número de compuesto)
55	305,5		Ejemplo 3	Suzuki, E.; Sugiura, S.; Naito, T.; Inoue, S. Chem. & Pharm. Bull. 1968, 16, 750. 	Preparación 1 
56	301,2		Ejemplo 3	Suzuki, E.; Sugiura, S.; Naito, T.; Inoue, S. Chem. & Pharm. Bull. 1968, 16, 750. 	Preparación 3 
57	286,9		Ejemplo 4	56	
58	291,2		Ejemplo 4	55	
59	432,3		Ejemplo 8		57
60	436,3		Ejemplo 8		58

Compuesto	ESIMS [M+H+] datos	(m/z, u otros datos)	Método de preparación (número de ejemplo)	Electrófilo u otro reaccionante (nombre, estructura o número de compuesto)	Amina u otro reaccionante (nombre, estructura o número de compuesto)
61	436,3		Ejemplo 8		3
62	432,2		Ejemplo 9		3
63	436,8		Ejemplo 8		58

Ensayo biológico

La tabla 3 muestra compuestos de fórmula (I-A) y (I-B) representativos, junto con datos biológicos de caracterización.

5 Tabla 3: Los compuestos de fórmula (I-A) y (I-B) y la actividad biológica contra enfermedades fúngicas representativas e insectos.

Compuesto	Actividad contra enfermedades fúngicas				Actividad contra insectos
	PSPECU	PUCCRT	PYRIOR	SEPTTR	
1	NP	***	***	NP	-
2	NP	***	***	**b	+
3	NP	*	*	*b	-
4	NP	***	***	*b	+
5	NP	*** a	NP	*b	NP
6	NP	NP	NP	NP	NP
7	***	***	***	***	+
8	***	***	***	***	+
9	***	***	***	***	-
10	NP	NP	NP	NP	NP
11	NP	NP	NP	NP	NP
12	NP	NP	NP	NP	NP
13	***	***	***	***	+
14	NP	*a	NP	***b	+
15	NP	NP	NP	NP	NP
16	***	***	**	**	+
17	NP	*** a	NP	***b	+
18	***	***	***	***	+
19	NP	***	NP	**	-
20	NP	*	NP	*	-
21	NP	NP	NP	NP	NP
22	NP	NP	NP	NP	NP
23	***	***	***	***	+
24	***	***	**	***	+
25	NP	NP	NP	NP	NP
26	NP	NP	NP	NP	NP
27	***	***	***	**	+
28	NP	NP	NP	NP	NP
29	NP	*** a	NP	**b	NP
30	***	***	***	***b	+
31	**	***	***	***b	+
32	***	***	***	***b	+
33	***	***	***	***	+
34	NP	NP	NP	NP	NP
35	***	***	***	***	+
36	***	***	***	***	+
37	***	***	***	***	+

Compuesto	Actividad contra enfermedades fúngicas				Actividad contra insectos
	PSPECU	PUCCRT	PYRIOR	SEPTTR	
38	NP	NP	NP	NP	NP
39	NP	NP	NP	NP	NP
40	***	***	***	***	+
41	***	***	***	***	+
42	***	***	***	***	-
43	***	***	***	***	+
44	***	*	***	**	-
45	NP	*a	NP	*b	NP
46	***	***	***	***	+
47	NP	***	***	***	+
48	NP	***	***	***	+
49	**	**	***	*b	-
50	NP	*** a	NP	***b	+
51	NP	*** a	NP	***b	+
52	***	***	***	***b	+
53	***	***	***	***b	+
54	NP	***	NP	***	+
55	NP	***	NP	*	+
56	NP	*	NP	**	+
57	NP	*	NP	*	-
58	NP	*	NP	*	-
59	***	***	***	***	+
60	NP	***	NP	***	+
61	***	***	***	**b	+
62	***	***	***	***	+
63	NP	***	NP	***	+

a = Probado con 3 ppm
b = Probado con 25 ppm
NP = no probado

5 Los datos de actividad fungicida son el nivel (en porcentaje) al que la enfermedad dada era controlada cuando se aplicaba el compuesto dado al follaje de las plantas con 200 ppm. En unos pocos casos (indicados en las tablas) el compuesto se aplicó a las plantas con 25 ppm o 3 ppm. Las plantas se inocularon con los hongos un día después de tratamiento. *** = 80-100% del control; ** = 50-79% del control; * = 0-49% del control.

Datos de la actividad contra insectos: si cualquier especie era controlada en 80% o más, el compuesto se consideraba activo. "+" indica actividad; "-" indica falta de actividad.

Actividad fungicida

10 Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención tienen un efecto fungicida significativo, en particular para uso agrícola. Muchos de los compuestos son particularmente eficaces para usar con cultivos agrícolas y plantas hortícolas. En particular, los compuestos controlan de forma efectiva una diversidad de hongos indeseables, que infectan los cultivos de plantas útiles. Se ha demostrado la actividad para una diversidad de hongos, incluyendo por ejemplo las siguientes especies representativas de hongos: mildiú de las cucurbitáceas (*Pseudoperonospora cubensis* - PSPECU), añublo del arroz (*Pyricularia oryzae* PYRIOR), roya parda del trigo (*Puccinia recondita tritici* - PUCCRT); septoriosis de la hoja de trigo (*Septoria tritici* - SEPTTR).

15 Los expertos en la técnica entenderán que la eficacia de los compuestos contra los hongos mencionados establece

la utilidad general de los compuestos como fungicidas. La actividad de los compuestos como fungicidas eficaces se determinó aplicando los compuestos a plantas y observando el control de la enfermedad fúngica. Los compuestos se formularon con 200 partes por millón (ppm) en 10% en volumen (% vol) de acetona más 90% vol de Triton X-100 en agua (H₂O desionizada al 99,99% en peso (% p) + Triton X100 al 0,01% p), dando un "compuesto de ensayo formulado". En unos pocos casos, los compuestos se formularon con 25 ppm o 3 ppm en lugar de 200 ppm en 10% vol de acetona más 90% vol de Triton X-100 en agua (H₂O desionizada al 99,99% p + Triton X100 al 0,01% p), dando un "compuesto de ensayo formulado". Los compuestos de ensayo formulados se aplicaron a las plantas usando un pulverizador en plataforma giratoria equipado con dos boquillas de atomización de aire opuestas que suministraban aproximadamente 1500 litros/hectárea (l/ha) de volumen de pulverización.

10 Todas las plantas se inocularon con esporas de los hongos el día después del tratamiento, después se incubaron en un entorno favorable para el desarrollo de la enfermedad. La gravedad de la enfermedad se evaluó 4 a 25 días después, dependiendo de la velocidad de desarrollo de la enfermedad. Los siguientes experimentos se realizaron en el laboratorio para determinar la eficacia fungicida de los compuestos de la invención.

15 Roya parda del trigo (agente causante *Puccinia recondita tritici* = *Puccinia triticina*; código Bayer PUCCRT): Se cultivaron plantas de trigo (variedad "Yuma") a partir de semilla en una mezcla para macetas de turba sin suelo (Metromix) hasta que los plantones había extendido completamente la primera hoja. Cada maceta contenía 3-8 plantones. Estas plantas se pulverizaron hasta estar húmedas con los compuestos de ensayo formulados. Al día siguiente, las hojas se inocularon con una suspensión acuosa de esporas de *Puccinia recondita tritici* y las plantas se mantuvieron con una alta humedad durante la noche para permitir que las esporas germinaran e infectaran la hoja. Las plantas fueron transferidas entonces a un invernadero hasta que se desarrolló la enfermedad en las plantas de control no tratadas.

25 Mildiú de las cucurbitáceas (agente causante *Pseudoperonospora cubensis*; código Bayer PSPECU): Se cultivaron plantas de pepino (variedad "Bush Champion" o "hibrido Bush Pickle") a partir de semilla en una mezcla para macetas de turba sin suelo (Metromix) hasta que la primera hoja verdadera se había extendido 20-80%. Cada maceta contenía 1 plantón. Estas plantas se pulverizaron hasta estar húmedas con el compuesto de ensayo formulado. Al día siguiente, las hojas se inocularon con una suspensión acuosa de esporangios de mildiú y las plantas se mantuvieron con una alta humedad durante un día para permitir que los esporangios germinaran e infectaran la hoja. Después las plantas se incubaron en una cámara de cultivo hasta que se desarrolló la enfermedad en las plantas de control no tratadas.

30 Añublo del arroz (agente causante *Magnaporthe grisea* = *Pyricularia oryzae*; código Bayer PYRIOR): Se cultivaron plantas de arroz (variedad "M202") a partir de semilla en una mezcla para macetas de turba sin suelo (Metromix) hasta que los plantones habían extendido parcial o totalmente la segunda hoja. Cada maceta contenía 5-20 plantones. Estas plantas se pulverizaron hasta estar húmedas con el compuesto de ensayo formulado. Al día siguiente, las hojas se inocularon con una suspensión acuosa de esporas de *Pyricularia oryzae* y las plantas se mantuvieron con una alta humedad durante la noche para permitir que las esporas germinaran e infectaran la hoja. Las plantas fueron transferidas entonces a una cámara de cultivo hasta que se desarrolló la enfermedad en las plantas de control no tratadas.

40 Septoriosis de la hoja de trigo (agente causante *Septoria tritici* = *Mycosphaerella graminicola*; código Bayer code SEPTTR): Se cultivaron plantas de trigo (variedad "Yuma") a partir de semilla en una mezcla de suelo pasteurizado al 50%/sin suelo al 50% hasta que los plantones habían extendido completamente la primera hoja. Cada maceta contenía 3-10 plantones. Estas plantas se pulverizaron hasta estar húmedas con el compuesto de ensayo formulado. Al día siguiente, las hojas se inocularon con una suspensión acuosa de esporas de *Septoria tritici* y las plantas se mantuvieron con una alta humedad (un día en una cámara de rocío oscura seguido de dos días en una cámara de rocío con luz) para permitir que las esporas germinaran e infectaran la hoja. Las plantas fueron transferidas entonces a un invernadero hasta que se desarrolló la enfermedad en las plantas de control no tratadas.

50 La tabla 3 presenta la actividad de compuestos típicos de la presente invención cuando se evaluaron en estos experimentos. La eficacia de los compuestos de ensayo en el control de la enfermedad cuando se pulverizaban sobre las hojas, se determinó evaluando la gravedad de la enfermedad en las plantas tratadas, y después convirtiendo la gravedad en porcentaje del control basado en el nivel de enfermedad de plantas inoculadas y no tratadas.

Actividad insecticida

55 Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención tienen actividad insecticida. La actividad se puede demostrar para una variedad de insectos, incluyendo, por ejemplo, las siguientes especies representativas de insectos: gusanos soldado (*Spodoptera exigua* - LAPHEG); mosquito (*Aedes aegypti* - AEDSAE), mosca de la fruta (*Drosophila melanogaster* - DROSME), y pulgón verde del melocotonero (*Myzus persicae* - MYZUPE). Los expertos en la técnica entenderán que la eficacia de los compuestos contra los insectos mencionados establece la utilidad general de los compuestos como insecticidas.

La actividad de los compuestos como insecticidas eficaces se determinó aplicando los compuestos a la dieta,

5 plantas, o H₂O, poniendo los insectos en el H₂O o en la dieta (los áfidos se ponen en las plantas antes de la aplicación) y observando la mortalidad después de un tiempo de incubación adecuado. Los compuestos se formularon con 4000 ppm en DMSO dando un "compuesto de ensayo formulado". Los compuestos de ensayo formulados se diluyeron en placas de 96 pocillos con soluciones de acetona-H₂O y se aplicaron a la dieta específica de especie o al H₂O. Las placas se infestaron y evaluaron como se describe más adelante. Se hizo la media de los resultados de 2-6 repeticiones.

10 DROSME: Los compuestos de ensayo formulados se aplicaron a placas de microvaloración que contenían agar con la mosca de la fruta (azúcar/H₂O al 10%) para dar una dosis de 80 µg de compuesto de ensayo/pocillo. Las placas se infestaron poniendo al menos 3 moscas en cada pocillo y sellando la placa. La mortalidad se evaluó después de incubación durante dos días a temperatura ambiente.

AEDSAE: Las placas que contenían compuestos de ensayo formulados, con 6 µg por pocillo, se diluyeron con H₂O que contenía larvas de mosquito. Cada pocillo contenía al menos dos larvas. La mortalidad se evaluó después de incubación durante tres días a temperatura ambiente.

15 LAPHEG: Los compuestos de ensayo formulados se aplicaron a placas de 96 pocillos que contenían dieta de lepidópteros con 12 µg por pocillo. Las placas se infestaron poniendo al menos 4 huevos de gusanos soldado recientes en cada pocillo y sellando la placa con algodón en láminas y plástico. La mortalidad se evaluó después de incubación durante 7 días a 28°C.

20 MYZUPE: Los compuestos de ensayo se disolvieron en metanol-etanol 50:50 y se diluyeron en Tween 20/H₂O al 0,025% (v/v) a una concentración de 200 ppm, generando un "compuesto de ensayo formulado" para aplicar a las plantas. La concentración final de disolventes era 20%. Los compuestos de ensayo formulados se pulverizaron sobre hojas de planta de repollo ("Early Jersey Wakefield") infestadas con pulgón verde del melocotonero. Las plantas se mantuvieron en un entorno controlado a aproximadamente 26°C con 16 h de luz. La mortalidad se evaluó después de 3 días.

25 La tabla 3 presenta la actividad de compuestos típicos de la presente invención cuando se evaluaron en estos experimentos. La eficacia de los compuestos de ensayo para controlar los insectos se determinó evaluando la mortalidad de las placas de ensayo o plantas tratadas, y después convirtiendo la mortalidad media en porcentaje del control. Si cualquiera de las especies - DROSME, AEDSAE, MYSUPE o LAPHEG - era controlada en 80% o más, el compuesto se consideraba activo (mostrado como "+" en la tabla 3). Si las especies no eran controladas en 80% o más, el compuesto se consideraba inactivo (mostrado como "-" en la tabla 3).

30 Actividad en la salud animal

35 Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención tienen potencial significativo como parasiticidas para la salud animal. La tabla 4, mostrada más adelante, presenta la actividad de compuestos típicos de la presente invención cuando se evaluaron en estos experimentos. La actividad se ha demostrado para tres de los cuatro compuestos cribados contra *Caenorhabditis elegans*, un nematodo de vida libre que es una especie indicadora para los parásitos de animales. Los expertos en la técnica entenderán que la eficacia de tres compuestos contra *Caenorhabditis elegans*, que con 10 µg/ml era equivalente al producto parasiticida comercial ivermectina, establece la potencial utilidad de estos compuestos para controlar parásitos que atacan animales.

40 La actividad de los compuestos contra *Caenorhabditis elegans* se determinó disolviendo los compuestos en DMSO, y después aplicándolos a placas petri que contenían agar de medio de crecimiento de nemátodos con una concentración final de 10 µg de compuesto por ml de agar. Se cultivaron bacterias *Escherichia coli* en las placas para proporcionar una fuente de alimento para las larvas de *Caenorhabditis elegans*. Las bacterias se mataron con calor a 65°C antes de añadir los compuestos a las placas.

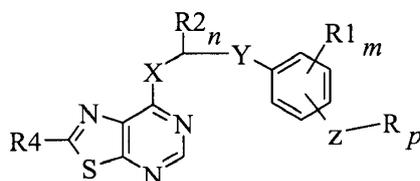
45 Las placas con compuesto y bacterias matadas con calor se infestaron con gotas de 10 µl que contenían gusanos *Caenorhabditis elegans* naturales. Los gusanos adultos se disolvieron en hidróxido potásico (KOH) y lejía y se lavaron en solución de Ringer para generar la suspensión de huevos. Cada compuesto se cribó con aproximadamente 400 huevos, divididos entre dos placas petri. Se evaluó la eclosión de huevos después de 24 h a 20°C. Se hizo la media de la mortalidad de las dos placas.

TABLA 4: Actividad de los compuestos de fórmulas (I-A) y (I-B) contra *Caenorhabditis elegans*. La tasa de aplicación es 10 microgramos por mililitro de agar.

Compuesto	Porcentaje de mortalidad
2	100
4	100
35	5
43	100
Ivermectina	95
No tratado	<2

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I-A):

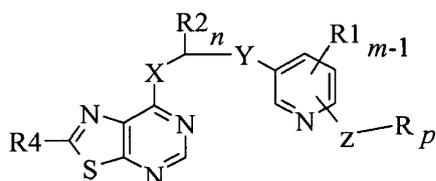


I-A

en donde:

- 5 R es H, alquilo inferior, fenilo, N-óxido de piridina, o un heterociclo que comprende un solo anillo de 5 o 6 miembros, en donde el alquilo inferior, fenilo, N-óxido de piridina, o heterociclo de un solo anillo de 5 o 6 miembros están opcionalmente sustituidos con halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, benciloxi, alquenilo inferior, alquinilo inferior, halogenoalquilo, halogenoalcoxi, NO₂, CN, (alcoxi inferior)carbonilo, alcanoilo inferior, (alquil inferior)-SO_q, y aldoximas y alquioximas inferiores opcionalmente sustituidas en el oxígeno con alquilo inferior;
- 10 Z es H, un enlace sencillo C-C, CH₂, NH, O, S, CH₂O, OCH₂, CH₂CH₂O, o OCH₂CH₂;
- m* es 4;
- p* es 0 o 1;
- q* es un número entero de 0 a 2;
- 15 R¹ es independientemente H, halógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, halogenoalquilo, halogenoalcoxi, NO₂, CN, alcanoilo inferior, (alcoxi inferior)carbonilo, mercapto, alquiltio inferior, aldoximas y alquioximas inferiores opcionalmente sustituidas en el oxígeno con alquilo inferior;
- Y es un enlace sencillo C-C, C(R⁵_{*n*})O o C(R⁵_{*n*});
- 20 *n* es 2;
- R² son independientemente H o alquilo inferior;
- R⁴ es H, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior o halogenoalquilo inferior;
- R⁵ son independientemente H o alquilo inferior; y
- 25 X es NR³ o O, donde R³ se selecciona de H, alquilo inferior, alcanoilo inferior, (alcoxi inferior)carbonilo, hidroxilo, alcoxi inferior, (alquil inferior)-SO_q, fenil-SO_q o (fenil sustituido)-SO_q,
- en donde la expresión "alquilo inferior" se refiere a cadenas hidrocarbonadas lineales de C₁ a C₆ y grupos hidrocarbonados ramificados y cíclicos de C₃ a C₆, las expresiones "alquenilo inferior" y "alquinilo inferior" se refieren a cadenas hidrocarbonadas lineales de C₂ a C₆ y grupos hidrocarbonados ramificados de C₃ (o C₄ en el caso de alquinilo inferior) a C₆ que contienen al menos un enlace insaturado, y las expresiones "alcoxi inferior" y "alquiltio inferior" se refieren a grupos O-alquilo inferior y S-alquilo inferior.
- 30
2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R³ y R⁴ son H y X es NR³.
3. El compuesto de la reivindicación 2, en donde Y es C(R⁵_{*n*}).
4. El compuesto de la reivindicación 2, en donde Y es un enlace sencillo C-C.
5. El compuesto de la reivindicación 2, en donde Y es un C(R⁵_{*n*})O.
- 35 6. El compuesto de la reivindicación 3, 4 o 5, en donde R¹ es H, alquilo inferior, alcoxi inferior o halógeno.
7. El compuesto de la reivindicación 6, en donde Z es O y *p* es 1.
8. El compuesto de la reivindicación 7, en donde R es un solo anillo de 5 o 6 miembros que contiene nitrógeno, opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo inferior y halogenoalquilo.

9. Un procedimiento no terapéutico para controlar plagas, comprendiendo dicho procedimiento aplicar un compuesto según la reivindicación 1 en una zona donde se desea el control de plagas.
10. Una composición que comprende una mezcla de un compuesto según la reivindicación 1, con al menos otro plaguicida.
- 5 11. Una composición que comprende un compuesto según la reivindicación 1, y al menos uno de antimicrobianos, bactericidas, desfoliantes, protectores, compuestos sinérgicos, alguicidas, atrayentes, desecantes, feromonas, repelentes, avicidas, desinfectantes, semioquímicos o molusquicidas.
12. Un procedimiento de aplicación de un compuesto de la reivindicación 1 a una semilla.
13. Un compuesto de fórmula (I-B):



10 I-B
en donde:

15 R es H, alquilo inferior, fenilo, N-óxido de piridina, o un heterociclo que comprende un solo anillo de 5 o 6 miembros, en donde el alquilo inferior, fenilo, N-óxido de piridina o heterociclo de un solo anillo de 5 o 6 miembros, están opcionalmente sustituidos con halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, benciloxi, alquenilo inferior, alquinilo inferior, halogenoalquilo, halogenoalcoxi, NO₂, CN, (alcoxi inferior)carbonilo, alcanilo inferior, (alquil inferior)-SO_q, aldoximas y alquiloximas inferiores opcionalmente sustituidas en el oxígeno con alquilo inferior;

Z es H, un enlace sencillo C-C, CH₂, NH, O, S, CH₂O, OCH₂, CH₂CH₂O, o OCH₂CH₂;

m es 4;

20 *p* es 0 o 1;

q es un número entero de 0 a 2;

25 R¹ es independientemente H, halógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, halogenoalquilo, halogenoalcoxi, NO₂, CN, alcanilo inferior, (alcoxi inferior)carbonilo, mercapto, alquiltio inferior, aldoximas y alquiloximas inferiores opcionalmente sustituidas en el oxígeno con alquilo inferior;

Y es un enlace sencillo C-C, C(R⁵)_nO o C(R⁵)_n;

n es 2;

R² son independientemente H o alquilo inferior;

R⁴ es H, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior o halogenoalquilo inferior;

30 R⁵ son independientemente H o alquilo inferior; y

X es NR³, O, y S, donde R³ se selecciona de H, alquilo inferior, alcanilo inferior, (alcoxi inferior)carbonilo, hidroxilo, alcoxi inferior, (alquil inferior)-SO_q, fenil-SO_q o (fenil sustituido)-SO_q,

35 en donde la expresión "alquilo inferior" se refiere a cadenas hidrocarbonadas lineales de C₁ a C₆ y grupos hidrocarbonados ramificados y cíclicos de C₃ a C₆, las expresiones "alquenilo inferior" y "alquinilo inferior" se refieren a cadenas hidrocarbonadas lineales de C₂ a C₆ y grupos hidrocarbonados ramificados de C₃ (o C₄ en el caso de alquinilo inferior) a C₆ que contienen al menos un enlace insaturado, y las expresiones "alcoxi inferior" y "alquiltio inferior" se refieren a grupos O-alquilo inferior y S-alquilo inferior.

14. Una composición que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes para controlar un hongo, insecto, ácaro o parásito en animales.

40 15. Una composición según la reivindicación 14, para la administración oral, parenteral, percutánea o tópica.